

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI



**TÜM EKZOM DİZİLEME (WES) ANALİZİ İLE ELDE EDİLMİŞ YAĞ ASİDİ
OKSİDASYON DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatma SILAN

Çanakkale/2023

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**TÜM EKZOM DİZİLEME (WES) ANALİZİ İLE ELDE EDİLMİŞ YAĞ ASİDİ
OKSİDASYON DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatma SILAN

Çanakkale/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü ve destekleri ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Fatma SILAN'a yanımda olan ve bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve laboratuvardaki tüm çalışma arkadaşlarıma; manevi desteklerini hiç eksik etmeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Volkan SÖNMEZ



TÜM EKZOM DİZİLEME (WES) ANALİZİ İLE ELDE EDİLMİŞ YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN RETROSPEKTİF OLARAK GÜNCEL VERİLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Uzun süreli açlıkta ve hastalık durumlarında enerji ihtiyacını karşılamak üzere, yağ asitleri adipoz dokudan salınır ve mitokondrial β -oksidasyona uğrarlar. Yağ asidi oksidasyonu, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi organlarda enerji homeostazı için anahtar bir metabolik yoldur. Yağ asidi oksidasyon defektleri yetersiz enerji üretimine yol açmaktadır. Amacımız yağ asidi oksidasyonunda görev yapan proteinleri kodlayan bazı genlerin WES analizinde retrospektif olarak değerlendirilmesi, kohortumuzda taşıyıcılık sıklığının saptanması ve mutasyon saptanan hastaların genotip-fenotip korelasyonudur.

YÖNTEM: Çalışmamızda, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine, 15.04.2022 tarihine kadar farklı klinik bulguları sebebiyle başvuran ve tüm ekzom dizi analizi (WES) yapılmış hastalardan yağ asidi oksidasyonunda görevli genlerden panel oluşturularak (ACADM, ACADS, ACADVL, CPT1A, CPT2, ECHS1, HADH, HADHA, HADHB, SLC25A20), 485 hastanın retrospektif olarak klinik bulguları incelenmiş ve mutasyon analizi yapılmıştır. WES analizi xGen Exome Research Panel v2 kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma sonucunda üretilen VCF dataları Qiagen Clinical Insight Interpret yazılımı ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: Hastalarımızda patojenik/muhtemel patojenik mutasyon taşıyıcılık sıklığı 2,06% olarak; VUS mutasyon taşıyıcılık sıklığımız ise 8,24% olarak saptanmıştır. Hastalarımızdan 107'sine segregasyon amacıyla; 378'ine çeşitli klinik bulgular sebebiyle WES analizi çalışılmıştır. Segregasyon nedeniyle başvuran 107 hastanın 15'inde (14%); çeşitli klinik tablolar ile tarafımıza

başvuran 378 hastamızdan 35'inde (9,2%); tüm kohortumuzda 50/485 (10,3 %) bireyde, yağ asidi oksidasyonunda görevli genlerde heterozigot patojenik, muhtemel patojenik veya VUS mutasyon saptanmıştır. Mutasyon saptanan 50 bireyden 12'sinde yağ asidi oksidasyon defektleri ile ilişkili fenotip saptanmıştır.

SONUÇ: Hastalıkların otozomal resesif kalıtılması, heterozigot taşıyıcılarda klinik bulgu saptanmayacağı anlamına gelmemelidir. Örneklemimiz küçük olduğu halde, heterozigot taşıyıcılık saptanan bireylerin %27.9 unda yağ asidi oksidasyon defektleri ile ilişkili fenotip saptanmıştır.

Literatürde yağ asidi oksidasyon defektleri için heterozigot bireylerin fenotipi hakkında sistematik bir yayın yoktur, bu tez çalışması öncü niteliktedir. Yağ asidi oksidasyon defektlerinin pekçok sistemi etkileyip, heterozigot durumdayken bile klinik bulgulara katkı sağlayabileceği göz önüne alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: Enerji üretimi, fenotip-genotip korelasyonu, popülasyon genetiği, taşıyıcılık oranı, yeni nesil dizileme

**RETROSPECTIVE EVALUATION OF GENES RELATED TO FATTY ACID
OXIDATION DEFECTS FROM WHOLE-EXOME SEQUENCING (WES)
ANALYSIS WITH CURRENT DATA**

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM: Fatty acids are released from adipose tissue and undergo mitochondrial β -oxidation to meet their energy needs during prolonged starvation and disease states. Fatty acid oxidation is a key metabolic pathway for energy homeostasis in organs such as liver, heart, and skeletal muscle. Fatty acid oxidation defects lead to insufficient energy production. Our aim is to evaluate retrospectively some genes encoding proteins involved in fatty acid oxidation in WES analysis, to determine the frequency of carriers in our cohort, and to correlate the genotype-phenotype of patients with mutations.

METHODS: In our study, a panel was formed from the genes involved in fatty acid oxidation (ACADM, ACADS, ACADVL, CPT1A, CPT2, ECHS1, HADH, HADHA, HADHB, SLC25A20), clinical findings of 485 patients were retrospectively examined and mutation analysis was performed. WES analysis was performed with Next Generation Sequence Analysis (NGS) method using xGen Exome Research Panel v2 kit. The VCF data produced as a result of the study were analyzed with the Qiagen Clinical Insight Interpret software.

RESULTS: The frequency of pathogenic/likely pathogenic mutation carriers in our cohort was 2.06%; Our VUS mutation carrier frequency was found to be 8.24%. WES analyses were performed for segregation purposes in 170 of our patients and for various clinical findings in 378 of our patients. In 15 (14%) of 107 patients applied for segregation; 35 (9,2%) of our 378 patients who applied to us with various clinical presentations; In our entire cohort, 50/485 (10,3%) individuals were found to have heterozygous pathogenic, likely pathogenic, or VUS mutations in genes involved in fatty acid oxidation. A phenotype

associated with fatty acid oxidation defects were detected in 12 of 43 individuals with mutations.

CONCLUSION: The autosomal recessive inheritance of diseases should not mean that no clinical signs will be detected in heterozygous carriers. Although our sample was small, a phenotype associated with fatty acid oxidation defects were found in 27.9% of individuals with heterozygous carriers.

There is no systematic publication in the literature about the phenotype of individuals heterozygous for fatty acid oxidation defects, this thesis study is pioneering. It should be considered that fatty acid oxidation defects may affect many systems and contribute to clinical findings even in heterozygous state.

KEY WORDS: Carrier frequency, energy production, next generation sequencing, phenotype-genotype correlation, population genetics,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Yağ asidi oksidasyon defektleri	7
2.1.1 Orta zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (MCAD eksikliği)	7
2.1.2 Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrojenaz defekti (VLCADD)	12
2.1.3 Karnitin palmitoil transferaz IA eksikliği (CPT1A eksikliği)	17
2.1.4 Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği (CPT2 eksikliği).....	21
2.1.5 Kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (SCAD eksikliği)	29
2.1.6 Uzun zincirli hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz eksikliği/ Üç işlevli protein eksikliği (LCHAD/TFP eksikliği)	34
2.1.7 L-3 hidroksi açil-koenzim A dehidrojenaz eksikliği	41
2.1.8 Mitokondrial kısa zincirli enoil-KoA hidrataz 1 eksikliği (ECHS1 eksikliği).....	44
2.1.9 Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği (CACT eksikliği).....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1 Hasta Seçimi	55
3.2 Saptanan varyantların patojenitesinin değerlendirilmesi	56
4.BULGULAR.....	59
5.TARTIŞMA	76
5.1 ACADM gen mutasyonları.....	77
5.2 ACADVL gen mutasyonları	80
5.3 ACADS gen mutasyonları	85
5.4 CPT1A gen mutasyonları	88
5.5 CPT2 gen mutasyonları	90
5.6 HADHA gen mutasyonları	91
5.7 HADHB gen mutasyonları	93

5.8 HADH gen mutasyonları	94
5.9 ECH1 gen mutasyonları	96
5.10 SLC25A20 gen mutasyonları	97
6.SONUÇ	98
7.KAYNAKLAR.....	100
8.EKLER	113
Ek 1. Etik kurul onayı	113



KISALTMALAR ve SİMGELER

ACADM	Açıl-KoA dehidrojenaz, orta zincir
ACADS	Açıl-KoA dehidrojenaz, kısa zincir
ACADVL	Açıl-KoA dehidrojenaz, çok uzun zincir
ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik Birliği
CACT	Karnitin-açilkarnitin translokaz
CACTD	Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği
CPT1A	Karnitin palmitoil transferaz IA
CPT2	Karnitin palmitoil transferaz II
ECHS1	Kısa zincirli enoil-KoA hidrataz 1
FAD	Flavin adenin dinükleotit
gnomAD	The Genome Aggregation Database
HADH	3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz
HADHA	Hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz/3-ketoaçıl-KoA tiolaz/Enoil-KoA hidrataz, alfa alt birimi
HADHB	Hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz/3-ketoaçıl-KoA tiolaz/Enoil-KoA hidrataz, beta alt birimi
HGMD	The Human Gene Mutation Database
LCHAD	Uzun zincirli hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz
LCT	Uzun zincirli yağ asidi
LOF	Fonksiyon kaybı
MCAD	Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz
MCADD	Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
MCT	Orta zincirli yağ asidi
MODY	Maturity-onset diabetes of young
MTP	Mitokondrial üç fonksiyonlu protein
M/SCHAD	Orta ve kısa zincirli L-3-hidroksi-açıl-KoA dehidrojenaz
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid hidrit
NGS	Yeni nesil dizileme analizi

OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
SCAD	Kısa zincirli açil-KoA dehidrojenaz
SCADD	Kısa zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği
SLC25A20	Solute carrier family 25 (karnitin/açilkarnitin translokaz), üye 20
TMS	Tandem mass spektrometri
VCF	Virtual card format
VLCAD	Çok uzun zincirli açil-KoA dehidrojenaz
VLCADD	Çok uzun zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği
VUS	Klinik önemi bilinmeyen varyant
WES	Tüm ekzom dizileme analizi

TABLULAR

Tablo 1.1 Yağ asidi oksidasyon defekti ile ilişkili bazı genler ve özellikleri.	5
Tablo 1.2 Yağ asidi oksidasyon defekti ile ilişkili genler, ilişkili olduğu hastalıklar, kalıtım paterni ve hastalık başlangıç yaşları	5
Tablo 2.1 LCHAD ve TFP klinik bulguların görülme oranları ve hastalık seyri ..	38
Tablo 2.2 Metabolik hastalık, farklı adlandırmaları ve ilişkili olduğu genler	39
Tablo 2.3 ECHS1 eksikliği olan 40 hastanın klinik bulguları ve sıklıkları	47
Tablo 2.4 İleri yaş başlangıçlı CACT eksikliğinin tanı anındaki bulgu oranları ..	54
Tablo 3.1 Analiz sırasında kullanılan Qiagen Clinical Insight Interpret yazılımı ile oluşturduğumuz filtre	55
Tablo 3.2 Patojenitenin değerlendirilmesinde ACMG kriterleri	56
Tablo 3.3 Benign varyantları sınıflandırma kriterleri	57
Tablo 3.4 Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları	58
Tablo 4.1 Saptanan patojenik/muhtemel patojenik mutasyonların sayıları ve kohortumuzdaki oranları.....	60
Tablo 4.2 saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantların sayıları ve kohortumuzdaki oranları	60
Tablo 4.3 Saptanan mutasyonların frekansı ve popülasyonda teorik olarak homozigot mutasyon saptama riski	61
Tablo 4.4 Analizde saptanan Patojenik/muhtemel patojenik varyantlar	62
Tablo 4.5 Analizde saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS).	63
Tablo 4.6 Patojenik/muhtemel patojenik mutasyon saptanan hastalar ve kliniğimize başvuru nedenleri	67
Tablo 4.7 VUS mutasyon saptanan hastalar ve kliniğimize başvuru nedenleri ..	68
Tablo 4.8 ACADM geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	70
Tablo 4.9 ACADS geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	70
Tablo 4.10 ACADVL geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	71
Tablo 4.11 CPT1A geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	72
Tablo 4.12 CPT2 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	73

Tablo 4.13 HADHA geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	73
Tablo 4.14 HADHB geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	74
Tablo 4.15 HADH geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	74
Tablo 4.16 ECHS1 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	75
Tablo 4.17 SLC25A20 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu.....	75



ŞEKİLLER

Şekil 1.1 Yağ asidi oksidasyonu yolağı	3
Şekil 2.1 MCAD (orta zincirli yağ asidi dehidrojenaz) enzimi yapısı	7
Şekil 2.2 MCADD (MIM#201450) klinik bulguları	8
Şekil 2.3 ACADM c.985A>G mutasyonu	11
Şekil 2.4 ACADM c.199T>C mutasyonu	11
Şekil 2.5 ACADM geni 11. Exon.....	12
Şekil 2.6 VLCAD dimerinin genel yapısı.....	12
Şekil 2.7 VLCADD (MIM#201475) klinik bulguları	13
Şekil 2.8 ACADVL c.709T>C mutasyonu	16
Şekil 2.9 ACADVL c.848T>C mutasyonu	16
Şekil 2.10 CPT1A eksikliği (MIM#255120) klinik bulguları	17
Şekil 2.11 CPT1A proteini yapısı.....	18
Şekil 2.12 CPT1A c.2129G>A mutasyonu	20
Şekil 2.13 CPT1A c.1436C>T mutasyonu.....	20
Şekil 2.14 CPT2 proteini yapısı	21
Şekil 2.15 CPTII eksikliği miyopatik tip (MIM#255110) klinik bulguları,	22
Şekil 2.16 CPTII eksikliği ağır infantil form (MIM#600649) klinik bulguları	23
Şekil 2.17 CPTII eksikliği letal neonatal form (MIM#608836) klinik bulguları ...	24
Şekil 2.18 CPT2 c.338C>T (p.Ser113Leu) mutasyonu	27
Şekil 2.19 CPT2 c.680C>T (p.Pro227Leu) mutasyonu	28
Şekil 2.20 CPT2 c.1238_1239del (p.Lys414ThrfsTer7) mutasyonu	28
Şekil 2.21 CPT2 c.1923_1935del (p.Lys642ThrfsTer6) mutasyonu	29
Şekil 2.22 ACADS proteini yapısı.....	29
Şekil 2.23 SCAD eksikliği (MIM#201470) klinik bulguları	30
Şekil 2.24 ACADS c.511C > T (p.Arg171Trp) mutasyonu.....	32
Şekil 2.25 ACADS c.625G> A (p.Gly209Ser) mutasyonu	33
Şekil 2.26 ACADS c.319C>T (p.Arg107Cys) mutasyonu	33
Şekil 2.27 A: HADHA geni proteini yapısı, B:HADHB geni protein yapısı	34
LCHAD eksikliği (MIM#609016) klinik bulguları.....	35
Şekil 2.29 TFP eksikliği (MIM#609015) klinik bulguları	36
Şekil 2.30 HADHA c.1528G>C (p.Glu510Gln) mutasyonu	40
Şekil 2.31 TFP-kompleks bozukluklarında tedavi şeması	41

Şekil 2.32 HADH Geni protein yapısı	41
Şekil 2.33 3-hidroksisaçıl-KoA dehidrojenaz eksikliği (MIM#231530) klinik bulguları	42
Şekil 2.34 ECHS1 protein yapısı	44
Şekil 2.35 Mitokondrial kısa zincirli enoil-KoA hidrataz eksikliği (MIM#231530) klinik bulguları	45
Şekil 2.36 ECHS1 c.518C>T (p.Ala173Val) mutasyonu.....	48
Şekil 2.37 CACT protein yapısı	48
Şekil 2.38 CACT eksikliği (MIM#212138) klinik bulguları	49
Şekil 2.39 SLC25A20 c.199-10T>G mutasyonu.....	52
Şekil 2.40 SLC25A20 c.270delC (p.Phe91fs) mutasyonu	52
Şekil 2.41 SLC25A20 c.82G>T(p.Gly28Cys) mutasyonu	53
Şekil 5.1 ACADM c.799G>A(p.Gly267Arg) mutasyonu.....	79
Şekil 5.2 ACADM c.1091T>C (p.Ile364Thr) mutasyonu	79
Şekil 5.3 ACADVL c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11) mutasyonu.....	81
Şekil 5.4 ACADVL c.1153C>T (p.Arg385Trp) mutasyonu.....	81
Şekil 5.5 ACADVL c.1603C>T (p.Arg535Trp) mutasyonu.....	82
Şekil 5.6 ACADVL c.14T>C (p.Leu5Pro) mutasyonu	82
Şekil 5.7 ACADVL c.1567G>A (p.Gly523Arg) mutasyonu	83
Şekil 5.8 ACADVL c.1844G>A (p.Arg615Gln) mutasyonu	83
Şekil 5.9 ACADVL c.1803G>A (p.Met601Ile) mutasyonu.....	84
Şekil 5.10 ACADS c.310_312delGAG (p.Glu104del) mutasyonu	86
Şekil 5.11 ACADS c.1147C>T (p.Arg383Cys) mutasyonu	86
Şekil 5.12 ACADS c.596C>T(p.Ala199Val) mutasyonu	87
Şekil 5.13 CPT1A c.1702G>T (p.Ala568Ser) mutasyonu.....	89
Şekil 5.14 CPT1A c.1850G>A (p.Arg617Gln) mutasyonu.....	90
Şekil 5.15 CPT2 c.877A>G (p.Ser293Gly) mutasyonu.....	91
Şekil 5.16 HADHA c.439_440dupGG mutasyonu	92
Şekil 5.17 HADHB c.442+10A>G mutasyonu	93
Şekil 5.18 HADHB c.1315A>G (p.Met439Val) mutasyonu	94
Şekil 5.19 HADH c.809C>T (p.Thr270Met) mutasyonu.....	95
Şekil 5.20 HADH c.145A>G (p.Thr49Ala) mutasyonu	95
Şekil 5.21 ECH1 c.67G>C (p.Ala23Pro) mutasyonu	96
Şekil 5.22 SLC25A20 c.364G>A (p.Val122Ile) mutasyonu	97

1. GİRİŞ VE AMAÇ

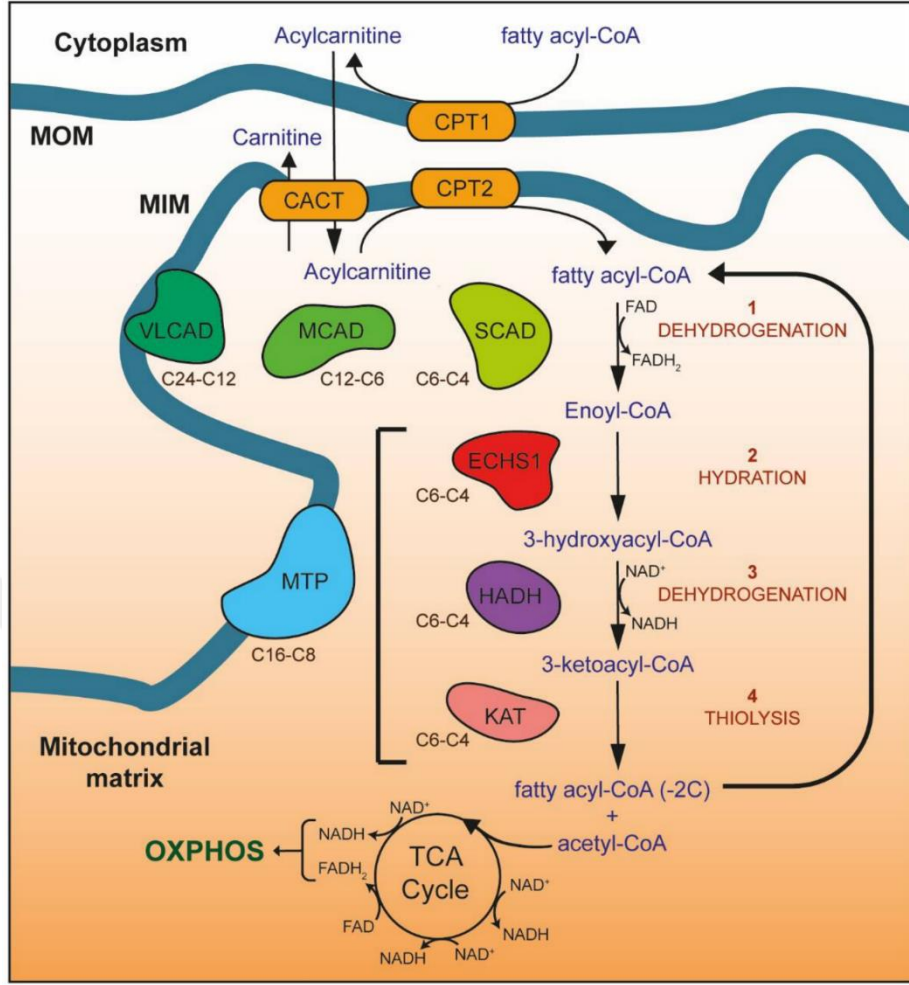
Uzun süreli açlıkta ve hastalık durumlarında enerji ihtiyacı olarak yağ asitleri, depodan salınır ve mitokondrial β -oksidasyona uğrarlar(1). Yağ asidi oksidasyonu, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi organlarda enerji homeostazı için anahtar bir metabolik yoldur. Açlık durumunda, beyin dışındaki çoğu doku, enerji üretmek için doğrudan yağ asitlerini kullanabilir. Ayrıca karaciğer, yağ asitlerini, yağ asidi oksidasyonu ile keton cisimlerine dönüştürür. Keton cisimleri, beyin dahil tüm dokular tarafından kullanılan ek bir enerji kaynağıdır (2).

Yağ asidi oksidasyonu mitokondride gerçekleşmekle birlikte gerekli enzimler mitokondrial matrikste bulunmaktadır(3). Yağ asidi sitoplazmadan mitokondrial matrikse taşınabilmesi için açıl-KoA'ya dönüştürülmektedir. Daha sonra karnitin ile birleşip mitokondrial matrikse taşınır. Mitokondrial matrikse taşındıktan sonra açıl-KoA'ya tekrar dönüştürülür. Mitokondrial matrikste 4 adımda 3 enerji depolama molekülü üretilir (NADH, FAD(H₂) ve asetil KoA)(4).

Serbest yağ asitleri, açıl-KoA esterlerini oluşturmak için açıl-KoA sentetazları tarafından sitozolde aktive edilir. Bunlar daha sonra karnitin taşıma sistemi aracılığıyla mitokondriye taşınır(5). Açıl-KoA mitokondri iç zarını geçememektedir. Bu yüzden Karnitin O-palmitoiltransferaz 1 (CPT1), enzimi ile açıl-KoA ve karnitin katalizlenerek açıl-karnitin oluşturulur, açıl-karnitin ise iç mitokondrial membrana açıl-karnitin translokaz (CACT) ile taşınır. Açıl-karnitin mitokondrial matrikse girdikten sonra karnitin O-palmitoiltransferaz 2 (CPT2) tarafından açıl-KoA ve serbest karnitine ayrılır. Serbest kalan karnitin, açıl-karnitin translokaz (CACT) ile mitokondri dışarısına çıkartılır. Dört enzimatik reaksiyon olan dehidrojenasyon (oksidasyon), hidrasyon ikinci dehidrojenasyon (oksidasyon), ve tiolizis aşamaları gerçekleşir. Bu döngü sonucunda açıl-KoA zincirleri; 1 asetil-KoA molekülü, 2 elektron ve 2 karbon kısaltılmış açıl-KoA oluşur. Bu reaksiyonlar dizisi daha sonra, sadece iki asetil-KoA molekülü kalana kadar (β -oksidasyon spirali olarak adlandırılır) tekrar tekrar gerçekleştirilir. Her

iki dehidrojenasyon (oksidasyon) aşaması kofaktör bağımlıdır. NAD⁺ ve FAD kofaktörleri NADH ve FADH₂'ye indirgenir(6)(Şekil 1.1).

Yağ asidi oksidasyonunda yer alan enzimler, zincir uzunluğuna özgülüdür(7). Çok uzun, orta ve kısa zincirli açıl-KoA dehidrojenazlar (VLCAD, MCAD, SCAD), sırasıyla C24-C12, C12-C6 ve C6-C4 karbon zincir uzunluğundaki açıl-KoA'ların ilk dehidrojenasyon adımını katalize ederler. Diğer 3 reaksiyonda, daha uzun açıl-KoA'lar (C16-C8), uzun zincirli enoil-KoA hidrataz, 3-hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz ve 3-ketoaçıl-KoA tiolaz barındıran multi-domain mitokondrial tri-functional protein (MTP) tarafından katalize edilir(8). Orta ve kısa zincirli yağ asitleri için yağ asidi oksidasyonunun son 3 basamağı; kısa zincir enoil-KoA hidrataz (ECHS1), hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz(HADH) ve 3-ketoaçıl-KoA tiolaz (KAT) tarafından katalize edilir(9)(Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Yağ asidi oksidasyonu yolağı A. Sharpe ve ark. (9)'ndan alınmıştır.

Gerekli olan ilk enzim açıl-KoA dehidrojenaz olup yağ asitlerinin işlenmesinde yer alan diğer enzimler gibi zincir uzunluğuna özgüdür. Bu enzimler, sonunda elektron taşıma zincirinde üretilen 1,5 ATP molekülünü oluşturan bir FAD(H₂) molekülü üretmek için iki elektronu uzaklaştırarak açıl-KoA molekülleri üzerindeki alfa ve beta karbonları arasında bir trans çift bağın oluşumunu katalize etmektedir. İkinci adımda enoil-KoA hidrataz enzimi, alfa ve beta karbonları arasındaki çift bağın hidrasyon adımını gerçekleştirir; bu, beta karbona bir hidroksil (OH⁻) grubunun ve alfa karbona bir protonun (H⁺) eklenmesiyle sonuçlanır. Bu adımla ilişkili enerji üretimi yoktur. Üçüncü adımda

hidrasyonun ardından bir sonraki adım, beta-hidroksil açil-KoA dehidrojenaz ile gerçekleştirilir; adından da anlaşılacağı gibi, elektronlar ve iki proton hidroksil grubundan çıkarılır ve bağlı beta karbon, beta karbonu oksitler ve bir NADH molekülü üretir. Her bir NADH molekülü, elektron taşıma zincirinde 2,5 ATP molekülünün üretilmesiyle sonuçlanacaktır. Beta oksidasyonundaki son adım, koenzim A tarafından alfa ve beta karbon arasındaki bağın bölünmesini içerir. Bu adım, beta-keto tiolaz tarafından katalize edilir. Reaksiyon, bir asetil KoA molekülü ve iki karbon daha kısa olan bir yağ açil KoA üretir. İşlem, çift zincirli yağ asidi tamamen asetil KoA'ya dönüşene kadar tekrar edebilir(10).

Yağ asidi oksidasyon defektleri yetersiz enerji üretimine yol açmaktadır. Bunun sonucunda her yaşta insanlarda üç farklı klinik oluşmaktadır. Tipik olarak en şiddetli yaşamı tehdit eden klinik bulgusu bebekler aç kaldıktan sonraki birkaç saat içerisinde ortaya çıkabilir, ancak yetişkinlerde bu bulgular 48 saat aç kaldıktan sonra ortaya çıkabilir. Yenidoğanlarda yaşamın ilk birkaç günü veya haftasında derin bir *kardiyomyopati*, *hipoketotik hipoglisemi* ve *karaciğer fonksiyon bozukluğu* geliştirebilen yenidoğan başlangıçlı tip genellikle letaldir. İnfanıl başlangıçlı tip, bebeklik ve çocuklukta; *aralıklı letarji* ve *kusma atakları*, *hepatik disfonksiyon*, *hipoketotik hipoglisemi*, *ensefalopati* veya *ani bebek ölümü* ile ilerleyebilir. Geç başlangıçlı (adölesan veya yetişkin dönem) miyopatik tip, *kas güçsüzlüğü*, *miyalji*, *rabdomiyoliz* ve *renal hasar* riski ile karakterizedir(1). Yağ asidi oksidasyon defektleri sıklığı 1:9000 olarak belirtilmektedir(11).

Tablo 1.1 Yağ asidi oksidasyon defekti ile ilişkili bazı genler ve özellikleri.

Genler	Kromozomal lokalizasyon ¹	Referans Sekansı	Exon sayısı ²	Büyüklüğü (Ensembl)	Proteinin içerdiği amino asit sayısı ¹	Moleküler kütle ¹
ACADM	1p31.1	NM_000016.5	12	63,225 baz	421	46588 Da
ACADS	12q24.31	NM_000017.3	10	14,274 baz	412	44297 Da
ACADVL	17p13.1	NM_000018.3	20	8,149 baz	655	70390 Da
CPT1A	11q13.3	NM_001876.3	19	89,791 baz	773	88368 Da
CPT2	1p32.3	NM_000098.2	5	17,769 baz	658	73777 Da
ECHS1	10q26.3	NM_004092.3	8	11,210 baz	290	31387 Da
HADH	4q25	NM_005327.4	8	45,462 baz	314	34294 Da
HADHA	2p23.3	NM_000182.4	20	54,091 baz	763	83000 Da
HADHB	2p23.3	NM_000183.2	16	47,299 baz	474	51294 Da
SLC25A20	3p21.31	NM_000387.5	9	42,058 baz	301	32944 Da

1 GeneCards veri tabanından alınmıştır.

2 Ensemble veri tabanından alınmıştır.

Tablo 1.2 Yağ asidi oksidasyon defekti ile ilişkili genler, ilişkili olduğu hastalıklar, kalıtım paterni ve hastalık başlangıç yaşları

Genler	OMIM Hastalık ilişkisi	Kalıtım paterni	Klinik başlangıç yaşı	OMIM kodu
ACADM	Orta zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (MIM#201450)	Otozomal resesif	2-3 yaş arası başlamakta ve klinik spektrum geniştir.	201450
ACADS	Kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (MIM#201470)	Otozomal resesif	Doğumdan erken çocukluk dönemine kadar.	606885
ACADVL	Çok uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (MIM#201475)	Otozomal resesif	Ağır form: Yaşamın ilk günlerinde Orta form: 4 yaş Hafif form: 13 yaştan sonra	609575

Tablo1.2 (devam) Yağ asidi oksidasyon defekti ile ilişkili genler, ilişkili olduğu hastalıklar, kalıtım paterni ve hastalık başlangıç yaşları

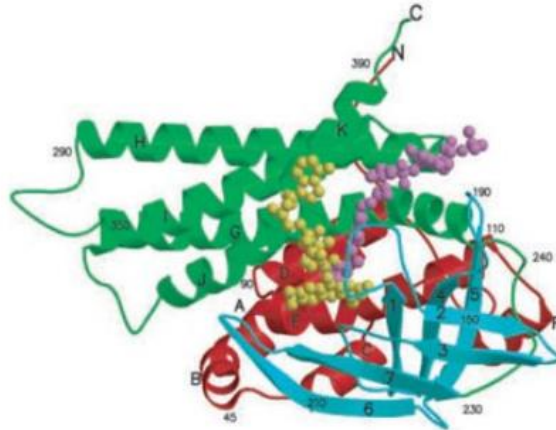
Genler	OMIM Hastalık ilişkisi	Kalıtım paterni	Klinik başlangıç yaşı	OMIM kodu
CPT1A	Karnitin palmitoiltransferaz IA eksikliği (MIM#255120)	Otozomal resesif	30 aylıktan önce başlar	600528
CPT2	Karnitin palmitoiltransferaz eksikliği letal form (MIM#608836)	Otozomal resesif	Yaşamın ilk günlerinde	600650
	Karnitin palmitoiltransferaz eksikliği infatil form (MIM#600649)		İnfant	
	Karnitin palmitoiltransferaz eksikliği myopatik form (MIM#255110)		Adölesan veya yetişkin dönem	
ECHS1	Mitokondriyal kısa zincirli enoil-KoA hidrataz 1 eksikliği (MIM#616277)	Otozomal resesif	Doğumda veya infant dönemde	602292
HADH	3 hidroksil-KoA dehidrojenaz eksikliği (MIM#231530)	Otozomal resesif	İnfant dönem (farklı fenotipleri bulunmaktadır)	601609
HADHA	Mitokondriyal üç fonksiyonlu protein eksikliği (MIM#609015)	Otozomal resesif	Neonatal, infantil ve çocukluk/ergenlik başlangıçlı tipleri bulunmakta	600890
	Uzun zincirli 3-hidroksiasil-KoA dehidrojenaz eksikliği (MIM#609016)		Ortalama 6 aylık	
HADHB	Mitokondriyal üç fonksiyonlu protein eksikliği (MIM#609015)	Otozomal resesif	Neonatal, infantil ve çocukluk/ergenlik başlangıçlı tipleri bulunmakta	143450
SLC25A20	Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği (MIM#212138)	Otozomal resesif	Neonatal dönem veya geç başlangıçlı (12 aylıktan önce)	613698

Enerji ihtiyacımızın önemli bir bölümünü yağ asidi beta oksidasyonu ile karşılamaktayız ve bu çalışmamızda amacımız; mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda görev yapan proteinleri kodlayan bazı genler(Tablo 1.1) ve bu genlerin düzgün çalışmaması durumunda oluşacak hastalıkların(Tablo 1.2) aydınlatılması, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi araştırma hastanesinde Tıbbi Genetik polikliniğimize başvuran ve WES analizi çalışılan hastaların retrospektif analizi ile Yağ asidi beta oksidasyonunun bu kohortta taşıyıcılık sıklığının saptanması ve mutasyon saptanan hastaların fenotip-genotip korelasyonudur. Türkiye’de yağ asidi oksidasyon defektleri henüz yenidoğan tarama programında bulunmamaktadır. Bu çalışmamızla yağ asidi beta oksidasyonu defektlerine gösterilen ilgiyi arttırmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yağ asidi oksidasyon defektleri

2.1.1 Orta zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (MCAD eksikliği)



MCAD monomer

Şekil 2.1 MCAD (orta zincirli yağ asidi dehidrojenaz) protein yapısı
Vockley J. (12)’den alınmıştır.

201450

ACYL-CoA DEHYDROGENASE, MEDIUM-CHAIN, DEFICIENCY OF; ACADMD**INHERITANCE**

- Autosomal recessive

ABDOMEN*Liver*

- Hepatomegaly
- Fatty infiltration of liver

Gastrointestinal

- Vomiting

NEUROLOGIC*Central Nervous System*

- Lethargy
- Seizures
- Coma
- Cerebral edema
- Developmental delay if undiagnosed or untreated
- Hypotonia

METABOLIC FEATURES

- Absent to trace urine and plasma ketones
- Mild metabolic acidosis
- Hypoglycemia

LABORATORY ABNORMALITIES

- Mildly elevated blood ammonia
- Increased liver enzymes
- Medium chain dicarboxylic aciduria
- Decreased plasma carnitine
- Acylglycinuria
- Deficiency of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase

MISCELLANEOUS

- Most common disorder of fatty acid oxidation (1/13,000 births)
- Clinical presentation varies from asymptomatic to fulminant course
- Onset precipitated by fasting or illness

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene (ACADM, 607008.0001)

Contributors: Kelly A. Przylepa - revised : 4/18/2001

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: joanna : 06/29/2010

Şekil 2.2 MCADD (MIM#201450) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

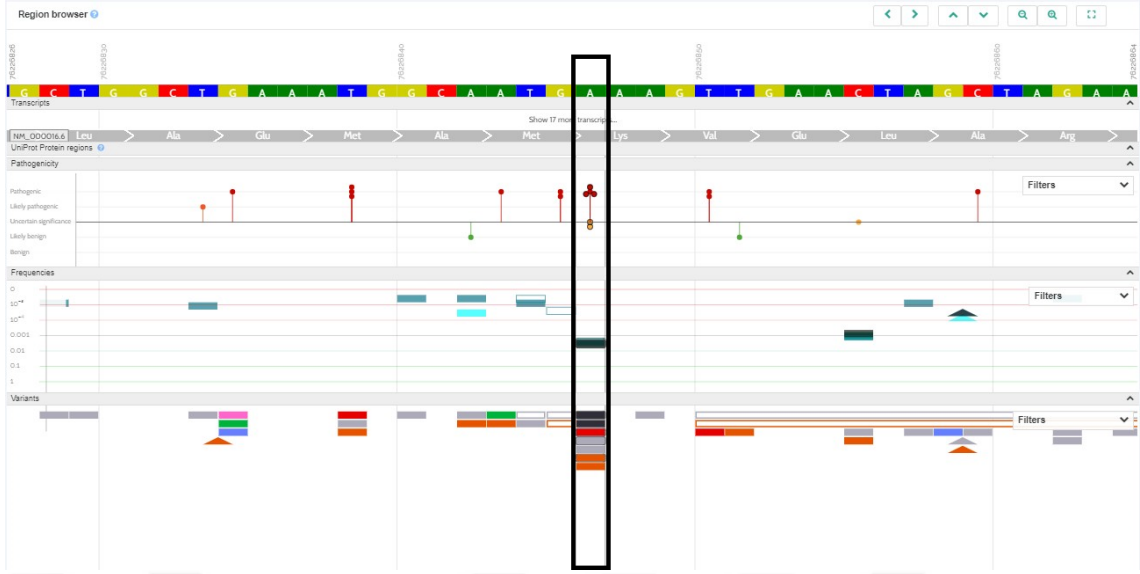
Orta zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği (MCADD) en sık yağ asiti oksidasyon defektidir (13). MCAD eksikliğinin klinik belirtileri çeşitlidir, ancak genellikle hastalık; ek hastalık ve metabolik stres (ateş, açlık gibi) ile bağlantılı olarak ortaya çıkar ve *hipoketotik hipoglisemiye ile birlikte letarji* meydana gelir. Bu durum komaya veya ölüme neden olabilir. Hastaların %20 ila %25'i hastalığın ilk döneminde aniden ölür ve bir hastalık döneminden kurtulan çocukların %20-40'ında *kalıcı nörolojik hasar* görülür. Klinik spektrumun diğer ucunda, yıllarca semptomsuz MCAD eksikliği olan bireyler bildirilmiştir. Hastalığın diğer klinik bulguları mide bulantısı, kusma, solunum arresti, hepatomegali, nöbetler, apne, kardiyak arrest, ani ölüm bulunmaktadır. Klinik olarak başvuran hastalarda MCAD genotipi ile hastalık şiddeti arasında net bir ilişki yoktur (14–16). Başvuru sırasındaki en yaygın klinik tablo, mitokondriyal beta oksidasyonunu inhibe eden orta zincirli açil-KoA ara maddelerinin birikmesi ve muhtemelen geç bir belirti olarak **hipoketotik hipoglisemi** ile komplike olan yetersiz keton sentezine bağlı bir ensefalopati atağıdır.

MCADD tandem mass spektrometri (TMS) sayesinde yeni doğanlarda taranabilmektedir. Belirteç olarak açilkarnitin (Öncelikli olarak C8,C6 ve C10) kullanılmaktadır. Oktanoilkarnitin (C8) kullanılan yenidoğan tarama testleri hem oldukça spesifik hem de oldukça hassastır, yani nispeten az yanlış pozitif sonuç vardır ve bugüne kadar literatürde tarama yapıldığı halde gözden kaçan vaka bildirimini yoktur(13). TMS ile MCADD taranmasının, ölüm dahil ciddi yan etkilerin insidansını azaltmada ve böylece hastalığın doğal seyrini değiştirmede oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir(17). Amerika'da yenidoğanlarda, MCAD eksikliği açısından yeni doğan taraması ile ciddi komplikasyonların gelişmesi gün geçtikçe engellenmektedir. Tespit edilmediğinde, bebeklerin yaklaşık %20-25'i ölecek veya ilk ağır epizodla birlikte kalıcı nörolojik bozukluk yaşayacaktır(18). Amerikada MCAD eksikliği sıklığı 1:10 000 ile 1:30 000 arasında değişmektedir(19). MCAD eksikliğinin Dünya genelinde prevalansı 1:10 000 ile 1:27 000 arasında değişmektedir(20). Tarih boyunca klinik olarak saptanan MCAD eksikliği hastaları, esasen ACADM geninde yaygın patojenik mutasyon olan “c.985A>G” için homozigottur. Yenidoğan taraması ile saptanan

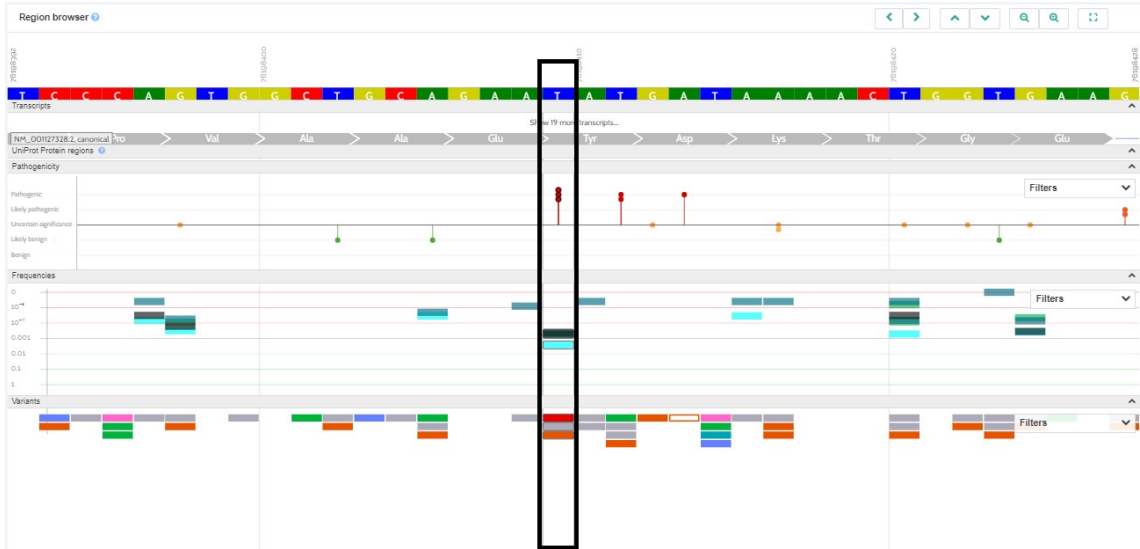
hastalarda, 1 veya 2 nadir mutasyon ile compound (bileşik) heterozigotlar, “c.985A>G” mutasyonu homozigotluğuna göre daha az saptanmaktadır(21).

MCADD Tansıda Biyokimyasal testler, moleküler genetik testler, enzim aktivasyon testi kullanılmaktadır. Biyokimyasal temel test, kanda açıl karnitin yüksekliği tespit edilmesidir. MCAD eksikliği olan bireylerin açıl karnitin profili, belirgin C8- (oktanoilkarnitin) birikimi ile birlikte daha az C6-, C10- ve C10:1 açıl karnitin artışı ile karakterizedir(22). İdrar organik asit analizi; semptomatik bireylerde, orta zincirli dikarboksilik asitler karakteristik bir paternle yükselirler (heksanoilglisin (C6) > oktanoilglisin (C8) > deksanoilglisin (C10)). Keton değerleri düşüktür(23). İdrar açılglisin analizi; idrarda n-heksanoilglisin, 3-fenilpropionilglisin ve suberilglisin saptanabilir. Bu test, asemptomatik bireylerin ve tek başına organik asit analiziyle gözden kaçabilecek hafif veya orta biyokimyasal fenotiplere sahip hastaların tanımlanması için daha hassas ve spesifiktir(24).

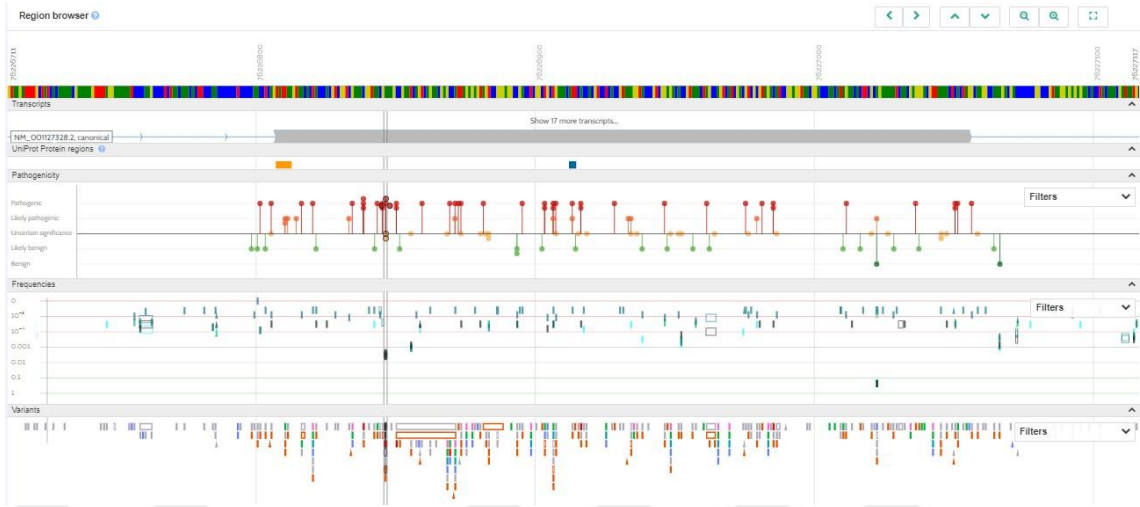
MCADD, ACADM genindeki patojenik mutasyonlar sebebiyle oluşmaktadır. Bu gende patojenik mutasyon sıklığı 1/8 500, 1/15 000 olarak saptanmıştır. Avrupalı insanlarda en sık hastalık yapıcı mutasyon c.985A>G (p.Lys329Glu) varyantı olmakla birlikte, daha hafif fenotip ortaya koyan c.199T>C(p.Tyr67His) mutasyonu da sıkça rastlanmaktadır (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4). Bu mutasyonları heterozigot taşıyan hastalarda sıklıkla daha düşük düzeyde açıl karnitin konsantrasyonları saptanmaktadır. ACADM geninde, c.985A>G(p.Lys329Glu) mutasyonunun heterozigot taşıyıcılarda hafif klinik bulgulara yol açtığı bildirilmiştir. MCADD kliniği bulunan hastaların çoğunda bu mutasyon homozigot olarak saptanmaktadır(25). ACADM genindeki patojenik mutasyonların yoğun olduğu sıcak bölgesi (Hot-spot bölge), c.985A>G(p.Lys329Glu) mutasyonunu da içeren 11.exon olduğu bildirilmektedir(26) (Şekil2.5).



Şekil 2.3 ACADM c.985A>G mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



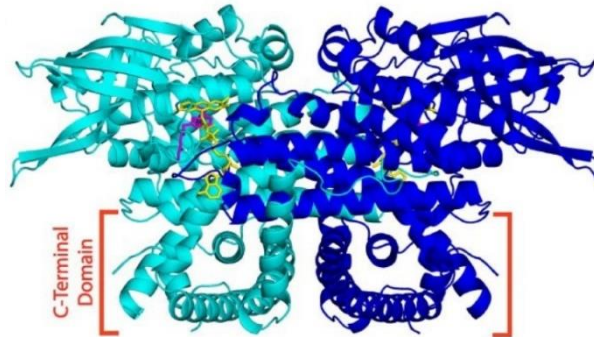
Şekil 2.4 ACADM c.199T>C mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.5 ACADM geni 11. Exon ve kırmızı noktalar patojenik mutasyonları göstermektedir. Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

MCADD hastalarında temel tedavi önerisi oruçtan kaçınılmasıdır(27). L-karnitin takviyesi tartışmalıdır. MCAD eksikliği olan kişilerde, fazla açılıkarnitinler serbest karnitine bağlanıp böbrekler yoluyla atıldığı için ikincil bir karnitin eksikliği gelişebilmektedir(28).

2.1.2 Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrojenaz defekti (VLCADD)



Şekil 2.6 VLCAD dimerinin genel yapısı McAndrew RP ve ark. (29)'dan alınmıştır.

201475

**ACYL-CoA DEHYDROGENASE, VERY LONG-CHAIN,
DEFICIENCY OF; ACADVLD****INHERITANCE**

- Autosomal recessive

CARDIOVASCULAR*Heart*

- Hypertrophic cardiomyopathy
- Cardiac arrest
- Sudden cardiac death

RESPIRATORY

- Tachypnea

ABDOMEN*Liver*

- Hepatomegaly
- Hepatic steatosis
- Hepatocellular necrosis

Gastrointestinal

- Vomiting

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Hypotonia
- Muscle weakness associated with fasting or infection
- Muscle pain with exercise (in older patients)
- Muscle stiffness (in older patients)
- Rhabdomyolysis with exercise (in older patients)
- Myopathic episodes triggered by exercise, fasting, infection, cold temperatures

NEUROLOGIC*Central Nervous System*

- Lethargy

METABOLIC FEATURES

- Nonketotic hypoglycemia

LABORATORY ABNORMALITIES

- Dicarboxylic aciduria
- Decreased plasma carnitine
- Decreased very long-chain acyl-CoA dehydrogenase protein and activity
- Exercise-induced myoglobinuria in adults
- Increased serum creatine kinase in patients with muscle involvement

MISCELLANEOUS

- Three main clinical forms
- Severe, early-onset, usually within the first days of life, with cardiomyopathy and early death
- Milder, childhood form, with onset by age 4 years, lesser cardiac involvement, and hypoketotic hypoglycemia
- Mild adult form, with onset after age 13 years, no cardiac involvement, and restricted to muscle involvement with rhabdomyolysis

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the very long-chain acyl-CoA dehydrogenase gene (ACAVLD, 609575.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - revised : 09/14/2005

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: ckniffin : 09/14/2005

Şekil 2.7 VLCADD (MIM#201475) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrojenaz (VLCAD) defekti, ACADVL geni ile ilişkili otozomal resesif kalıtılan bir tür yağ asidi oksidasyon defektidir. Çok uzun zincirli yağ asidi dehidrojenaz (VLCAD) enzimi 14-20 karbonlu yağ asidi oksidasyonundan sorumludur. VLCAD defektinde, bu uzun zincirli yağ asitleri metabolize edilemez ve bu da yeterli enerji sağlanamaması nedeniyle metabolik strese yol açabilir. Ek olarak, uzun zincirli yağ asitleri ve potansiyel olarak toksik türevleri birikerek kalp, karaciğer ve kas dokusunda hasara neden olabilir(30).

VLCAD defekti klinik açıdan ağır, orta ve hafif olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Ağır tipi ya da erken başlangıçlı tip yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkmaktadır. Hipertrofik veya dilate kardiyomyopati, perikardial efüzyon, aritmiler, hipotoni, hepatomegali ve intermittant hipoglisemi gelişmektedir. Orta şiddetli tipinde geç dönem süt çocuklarında veya hipoketotik hipoglisemi ve hepatomegali ile ilişkili katabolik stres görülmektedir. Hafif tipi genellikle adölesan dönemden önce görülmemektedir. Tipik olarak hastalarda, egzersiz intoleransı ve rabdomiyolizis ile giden epizodik miyopati görülmektedir(31).

VLCADD için Tandem mass spektrometri ile hasta prevalansı 1/30 000 civarında saptanmıştır. VLCAD defekti taraması tetradekanoil karnitin(C14:1 açıl karnitin) kanda yüksek saptanması ile yapılmaktadır. VLCAD defekti, ACADVL geninin sekans analizi ile genetik tanı konmaktadır(%95-97). Genin delesyon ve duplikasyonunu saptayan genetik testler ile ilgili tek vaka bildirilmiştir(32,33).

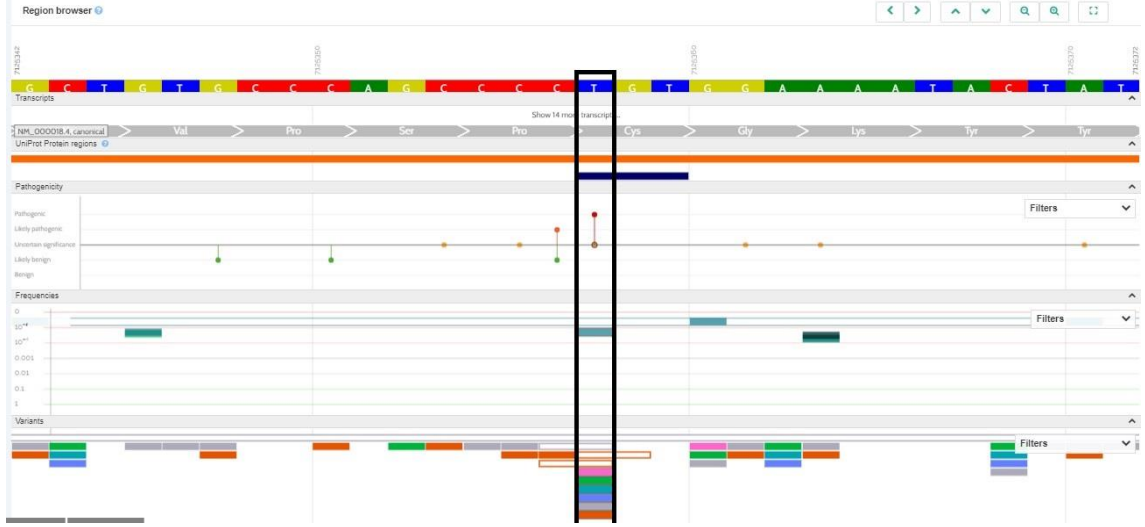
Çok uzun zincirli açıl-koenzim A dehidrojenaz (VLCAD) eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak, bireyler hipoketotik hipoglisemi, hepatomegali, kardiyomyopati ve katabolik bir durum tarafından tetiklenen tekrarlayan rabdomiyoliz ile birlikte miyopati ile başvurabilirler. Bu nedenle, “Şiddetli erken başlangıçlı kalp ve çoklu organ yetmezliği formu”, “hepatik veya hipoketotik

hipoglisemik form” ve “geç başlangıçlı miyopatik form” olmak üzere üç klinik alt gruba ayrılmıştır(34). Yenidoğan taraması (NBS) ile tanımlanan etkilenen bireylerin çoğu, tanı anında asemptomatiktir(35). Bu yüzden yenidoğan taraması sayesinde hastalığın ilerlemesinin önüne geçilmesi önem arz etmektedir.

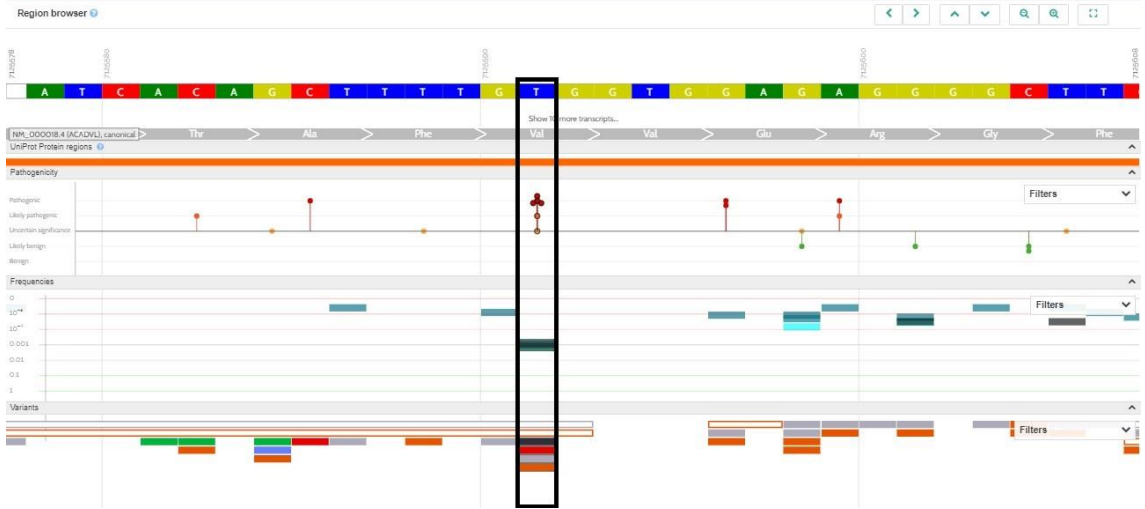
Diyet ve yoğun destekleyici bakım ile hastaların gelişimsel ve entelektüel kapasitesi genel popülasyon ile uyumlu görülmüştür(36). Taramada bir miktar enzim aktivitesi olanlarda hipoglisemik olayların önlenemediğini, ancak çok düşük enzim aktivitesi olan bireylerde hipoglisemi veya kardiyak komplikasyonların önlenemediği bildirilmiştir(37).

Tarama yapılmamış hastalarda infantil başlangıçlı ya da geç başlangıçlı VLCAD defekti semptomlarına neden olmaktadır. Erken başlangıçlı, kalp ve çoklu organ yetmezliği, hipertrofik veya dilate kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon ve aritmilerin yanı sıra hipotoni, hepatomegali ve aralıklı hipoglisemi ile kendini gösterir. Kardiyomyopati ve aritmiler genellikle ölümcüldür. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve atriyoventriküler blok bildirilmiştir(38). Kardiyomyopati ağır seyretse de kardiyak disfonksiyon yoğun destekleyici bakım ve diyet ile düzeltilebilir. Patojenik varyant olan; c.709T>C (p.Cys237Arg) missense homozigot mutasyonu kardiyak bulgulara yol açabilmektedir(39)(Şekil 2.8). Diğer yandan ise sık saptanan c.848T>C (p.Val283Ala) mutasyonu, homozigot ya da compound saptanan hastalarda kardiyak olmayan klinik ile ilişkilendirilmiştir(33) (Şekil2.9).

VLCAD eksikliğinde yağ kullanımı özellikle uzun zincirli yağ asidi alımı azaltılmalı ve hastalar uzun süreli açlıktan kaçınmalıdır. Triheptanoin (C7), bir orta zincirli yağ asidi türevi olmakla birlikte, 2020 yılında FDA'den onay alarak VLCAD eksikliği tedavisinde pediatrik hastalarda kullanılmaya başlamıştır(31).



Şekil 2.8 ACADVL c.709T>C mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.9 ACADVL c.848T>C mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

2.1.3 Karnitin palmitoil transferaz IA eksikliği (CPT1A eksikliği)

255120

CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE I DEFICIENCY

INHERITANCE

- Autosomal recessive

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomegaly
- Cardiac rhythm disturbances

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly

Gastrointestinal

- Poor feeding
- Diarrhea

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Muscle weakness is not a feature

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Hypotonia
- Lethargy
- Seizures
- Coma
- Encephalopathy, recurrent

METABOLIC FEATURES

- Hypoketotic hypoglycemia
- Renal tubular acidosis

PRENATAL MANIFESTATIONS

Maternal

- Acute fatty liver in pregnancy (fetus with carnitine palmitoyltransferase I (CPT1) deficiency)
- HELLP syndrome

LABORATORY ABNORMALITIES

- Mild to moderate hyperammonemia
- Transient hyperlipidemia
- Elevated creatine kinase
- Elevated transaminases
- No dicarboxylic aciduria
- No ketonuria
- Normal to elevated total plasma carnitine
- Elevated free carnitine
- Carnitine palmitoyltransferase I deficiency (fibroblast, liver, leukocytes)
- Decreased CPT1 activity
- Decreased long-chain fatty acid oxidation

MISCELLANEOUS

- Onset <30 months
- Precipitated by infection, fasting, or intercurrent illness

MOLECULAR BASIS

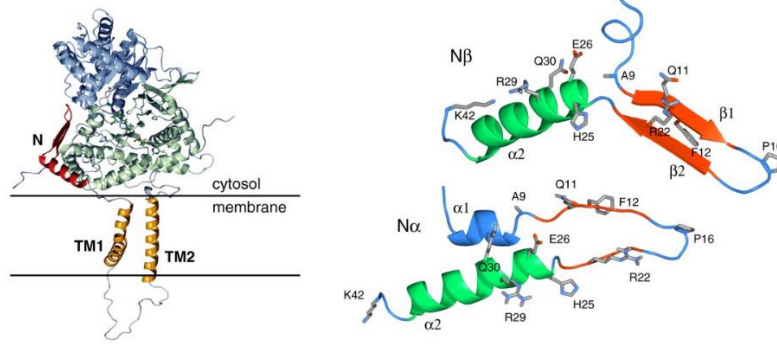
- Caused by mutation in the carnitine palmitoyltransferase IA gene (CPT1A, 600528.0001)

Contributors: Kelly A. Przylepa - revised : 10/5/2004

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: joanna : 12/20/2007

Şekil 2.10 CPT1A eksikliği (MIM#255120) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.



Şekil 2.11 CPT1A proteini yapısı Samanta S. ve ark. (40)'dan alınmıştır.

Karnitin palmitoiltransferaz I, karnitin döngüsünün enzimlerinden biridir ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal zardan oksidasyon için taşınmasını kolaylaştırır. Açıl-KoA'nın, açilkarnitine esterlenmesini katalize eder, yardımcı substrat olarak karnitin gerektirir. Katalitik aktivitesi tomalonil-CoA inhibisyonuna hassastır(41).

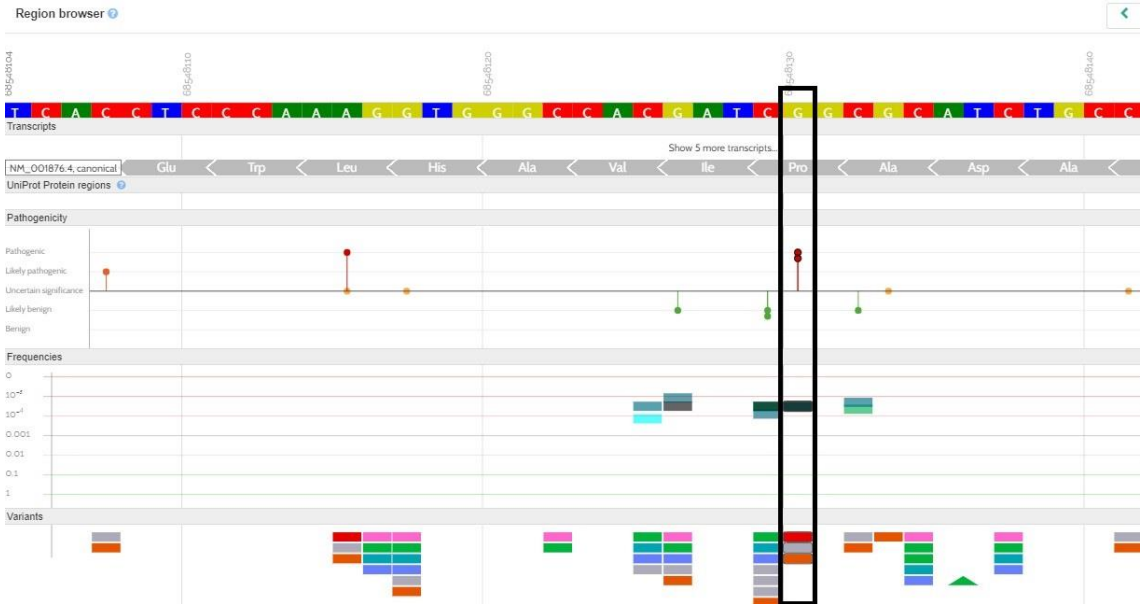
Karnitin palmitoiltransferaz 1A (CPT1A) eksikliği, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Klinik belirtiler genellikle enerji ihtiyacı artan durumlarda, aynı anda ateşli veya mide-bağırsak hastalığı olan bir kişide ortaya çıkmaktadır. Semptomların başlangıcı genellikle hızlıdır. Fetüsün CPT1A genindeki homozigot veya compound heterozigot patojenik varyantları nedeniyle CPT1A eksikliğine yol açması durumunda gebelikte akut yağlı karaciğer oluşmaktadır. Fetüste, hipoketotik ensefalopati ve ani başlangıçlı hepatik yetmezlik sonrası hepatik ensefalopati görülmektedir. Hepatik ensefalopatili bireyler tipik olarak hipoglisemi, ketonun saptanmaması ya da düşük seviyede olması, yüksek karaciğer transaminazları, amonyak ve total karnitin kendini gösterir. Hepatik ensefalopati atakları arasında, bireyler, metabolik dekompanseasyonlar arasında nörolojik hasar oluşmadıkça gelişimsel ve bilişsel olarak normal görünürler. CPT1A eksikliği olan fetüsün annesinde

hipoglisemi, anormal karaciğer enzimleri, hiperamonyemi, kanama diyatezi ile sonuçlanan anormal hepatik sentez fonksiyonu görülebilmektedir (42). Genellikle infant dönemde klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Hiperamonyemi, hepatik ensefalopati, koagülopati, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, hipoketotik hipoglisemi önemli klinik bulgularıdır. MCADD ve Reye sendromu ile benzer bulgular göstermektedir(43).

CPT1A eksikliğinin Eskimo olmayanlarda prevalansı 1:500,000 - 1:1,000,000 olarak, Region 4 Stork (R4S) yenidoğan tarama işbirliğinde saptanmıştır(42). CPT1A eksikliğine sebep olan en sık mutasyon c.2129G>A(G710E) olup, Alaska ve Amerikan Hutteritlerde, 1/16 oranında taşıyıcılık saptanmıştır(44)(Şekil 2.12). Alaska yeni doğan taramalarında CPT1A eksikliği saptanan bireylerde en sık c.1436C>T (p.Pro479Leu) mutasyonu saptanmıştır (Özellikle İnuitlerde)(45). CPT1A geni c.1436C>T (p.Pro479Leu) patojenik mutasyonu olan hastalarda rezidüel enzim aktivitesi %15-20 arasında olup, diğer patojenik varyantlar kadar ağır seyretmemekle birlikte hepatik yetmezliğe neden olması beklenmemektedir (46). Buna rağmen bu mutasyonun artmış infant mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(47). Alaska popülasyonunda bu mutasyonun homozigotluğu 1,3:1 000 canlı doğumda görülmektedir(42). Tandem mass spektrometresinde tarama amacıyla, palmitoilkarnitin (C16:0) ve C18 açilkarnitinleri (C18:1, oleik asit ve C18:2 linoleik asit) kullanılmaktadır. CPT1A eksikliği için yüksek spesifitesi olup presemptomatik tanı için önemli rol oynamaktadır. Hastalar nekahat dönemlerinde klinik açıdan normal olup kan değerlerinden serum karnitini yüksek saptanabilmektedir. İdrar organik asit analizinde yüksek düzeyde artmış orta zincirli dikarboksilik asitler saptanabilmektedir(C6-C12)(43,48).

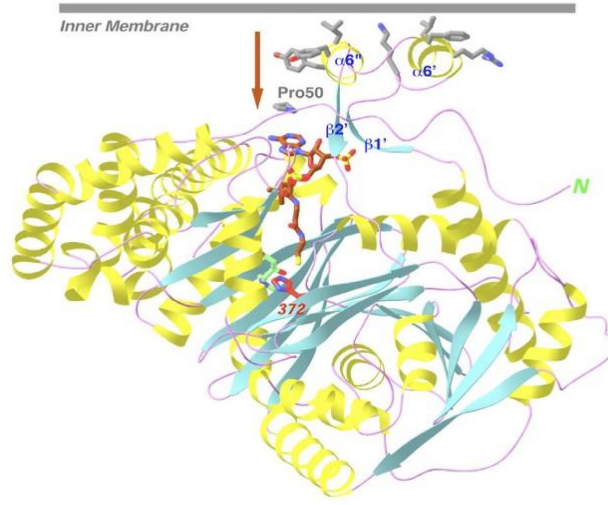


Şekil 2.12 CPT1A c.2129G>A mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.13 CPT1A c.1436C>T mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

2.1.4 Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği (CPT2 eksikliği)



Şekil 2.14 CPT2 proteini yapısı Hsiao YS. ve ark. (49)'dan alınmıştır.

255110

CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE II DEFICIENCY, MYOPATHIC, STRESS-INDUCED

INHERITANCE

- Autosomal recessive
- Autosomal dominant

GENITOURINARY

Kidneys

- Renal failure

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Muscle weakness following prolonged exercise
- Muscle stiffness
- Muscle pain
- Muscle cramps
- Rhabdomyolysis

LABORATORY ABNORMALITIES

- Exercise myoglobinuria
- Carnitine palmitoyltransferase II deficiency (25% of controls)
- Creatine kinase normal between episodes
- Normal plasma and tissue carnitine
- Impaired long-chain fatty acid oxidation during prolonged, low-intensity exercise

MISCELLANEOUS

- Onset in adolescence or adulthood
- Triggered by exercise, fasting, or other metabolic stresses
- Some heterozygous CPT2 mutation carriers may be symptomatic
- See also the lethal neonatal (608836) and infantile (600649) forms

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutations in the carnitine palmitoyltransferase II gene (CPT2, 600650.0002)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - updated : 5/10/2005

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: joanna : 02/06/2017

**Şekil 2.15 CPTII eksikliği miyopatik tip (MIM#255110) klinik bulguları,
OMIM veri tabanından alınmıştır.**

600649

CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE II DEFICIENCY, INFANTILE

INHERITANCE

- Autosomal recessive

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomegaly
- Dilated cardiomyopathy

RESPIRATORY

- Respiratory arrest

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly
- Macrovesicular steatosis

Gastrointestinal

- Vomiting

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Lethargy
- Seizures

METABOLIC FEATURES

- Hypoketotic hypoglycemia

LABORATORY ABNORMALITIES

- Decreased carnitine palmitoyltransferase II (CPT2) activity
- Decreased levels of CPT2 protein
- Decreased palmitate oxidation
- Increased liver function tests
- Hyperammonemia
- Increased creatine kinase
- Reduced total and free carnitine in plasma and tissue
- Increased long-chain acylcarnitine

MISCELLANEOUS

- Onset in infancy (3 months on)
- Precipitated by febrile illness and fasting
- See also lethal neonatal (608836) and adult forms (255110)

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutations in the carnitine palmitoyltransferase II gene (CPT2, 600650.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - updated : 8/19/2004

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: ckniffin : 09/30/2004

Şekil 2.16 CPTII eksikliği ağır infantil form (MIM#600649) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

608836


CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE II DEFICIENCY, LETHAL NEONATAL

INHERITANCE

- Autosomal recessive

HEAD & NECK

Head

- Microcephaly 

Face

- High, sloping forehead
- Prominent forehead

Ears

- Overfolded helices
- Low-set ears
- Posteriorly-rotated ears

Eyes

- Cataracts

Nose

- Bulbous nose

Mouth

- High-arched palate
- Narrow palate

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomegaly
- Dilated cardiomyopathy
- Thickened myocardium
- Arrhythmias
- Lipid accumulation in heart

RESPIRATORY

- Respiratory distress
- Apnea
- Respiratory failure

CHEST

Breasts

- Widely spaced nipples

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly
- Macrovesicular steatosis
- Lipid accumulation in hepatocytes
- Liver calcifications

Gastrointestinal

- Poor feeding

GENITOURINARY

Kidneys

- Enlarged polycystic kidneys (detectable prenatally)
- Dysplastic renal parenchyma
- Hydronephrosis
- Lipid accumulation in kidney, especially in proximal convoluted tubules
- Renal insufficiency

Ureters

- Double ureters

Şekil 2.17 CPTII eksikliği letal neonatal form (MIM#608836) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

SKELETAL

Limbs

- Contractures of knees
- Contractures of elbows

Hands

- Long, tapering fingers
- Extra digital creases in digits 2-4

Feet

- Long, tapering toes

SKIN, NAILS, & HAIR

Nails

- Hypoplastic toenails

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Lipid accumulation in skeletal muscle

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Neonatal hypotonia
- Lethargy
- Seizures
- Ventriculomegaly
- Intracerebral periventricular calcifications
- Antenatal intracerebral hemorrhage
- Dysplastic or absent corpus callosum
- Polymicrogyria
- Neuronal migration disorder
- Paraventricular cysts
- Basal ganglia cysts

METABOLIC FEATURES

- Nonketotic hypoglycemia

PRENATAL MANIFESTATIONS

Amniotic Fluid

- Oligohydramnios in some cases

LABORATORY ABNORMALITIES

- Increased liver function tests
- Increased plasma long-chain acylcarnitines
- Increased tissue long-chain acylcarnitines
- Decreased plasma total and free carnitine
- Decreased tissue total and free carnitine
- Increased serum long-chain fatty acids
- Increased tissue long-chain fatty acids
- Long-chain dicarboxylic aciduria
- Hyperammonemia
- Increased total bilirubin
- Increased tissue levels of triglycerides
- Increased tissue levels of free fatty acids
- Severely decreased palmitate oxidation
- Severely decreased carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) activity (less than 10% of normal) in multiple tissues
- Absence of CPT II protein

MISCELLANEOUS

- Sudden death within first days of life
- See also infantile (600649) and late-onset (255110) CPT II deficiency

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene (CPT2, 600650.0009)

Creation Date: Cassandra L. Kniffin : 8/13/2004

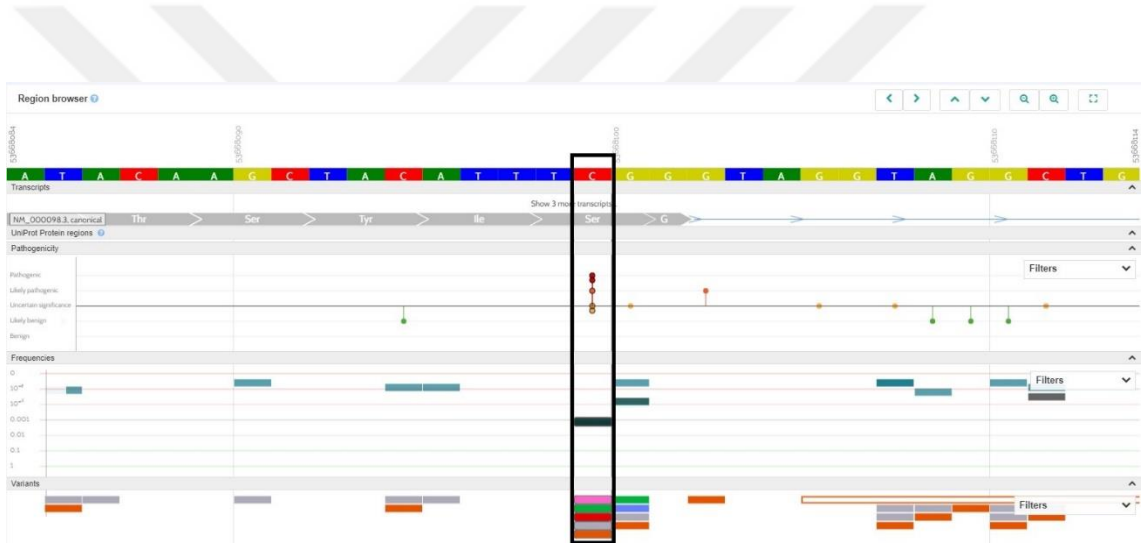
Edit History: joanna : 10/25/2017

Şekil 2.17 (devamı) CPTII eksikliği letal neonatal form klinik bulguları (MIM#608836), OMIM veri tabanından alınmıştır.

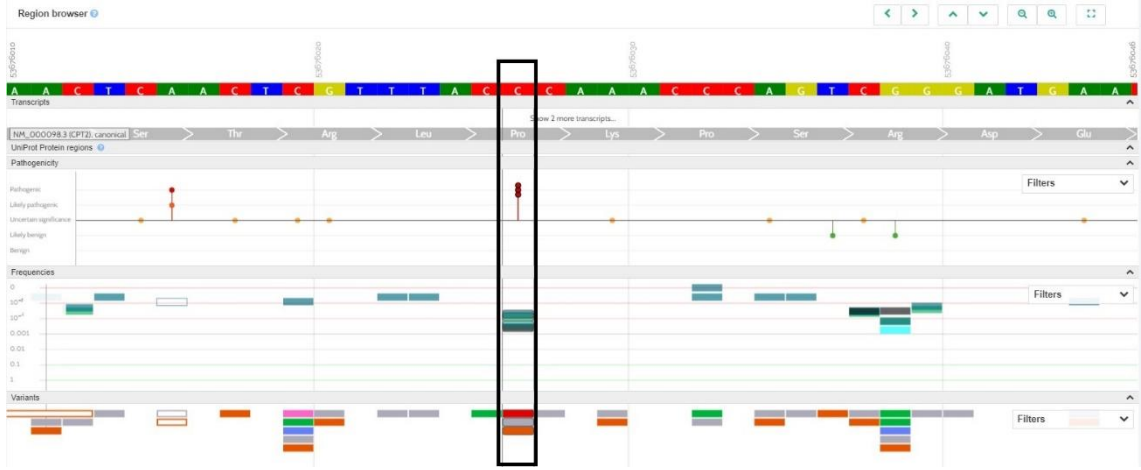
Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği, otozomal resesif bir hastalık olmakla birlikte 3 farklı klinik fenotip ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; letal neonatal form, ağır infantil hepatokardiyomusküler form ve miyopatik formdur(50). En sık görülen klinik tablo myopati formu; özellikle ağır egzersizle tetiklenmekle birlikte, soğuğa maruz kalma, enfeksiyon, duygusal stres durumları ile de tetiklenen tekrarlayan kas ağrısı, rabdomiyoliz ve miyoglobüri atakları ile karakterizedir(51). İlk atak genellikle geç çocukluk veya ergenlik döneminde gelişir. Bu hastalık, masif miyoglobülinin bir sonucu olarak akut tübüler nekrozun potansiyel komplikasyonu dışında olumlu bir seyir sunmaktadır(50). Persistan güçsüzlük sadece tek vakada bildirilmiştir(52). Miyopatik formda, ataklar arasında CK konsantrasyonu normal aralıktadır. Hastaların sadece %10'unda kalıcı CK yüksekliği saptanmaktadır(53). Ölümcül yenidoğan formu doğumdan sonraki günler içinde kendini göstermektedir. Hipoketotik hipoglisemi ile karaciğer yetmezliği atakları, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, açlık veya enfeksiyon sonrası nöbetler ve koma, yüz anormallikleri veya yapısal malformasyonlar (örn. kistik renal displazi, nöronal migrasyon kusurları veya beyin disgenezisi) saptanmaktadır. Şiddetli infantil hepatokardiyomusküler form, yaşamın ilk yılında kendini gösterir. Karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati, nöbetler, hipoketotik hipoglisemi, periferik miyopati, karın ağrısı ve baş ağrısı atakları hastalığın klinik bulgularındandır(54).

CPT2 eksikliğinde yetişkin form olan miyopatik tipte en sık saptanan mutasyon c.338C>T (p.Ser113Leu) olup, bu mutasyona sahip hastalarda enzim üretimi azalmıştır(55)(Şekil 2.17). Letal neonatal form, c.680C>T (p.Pro227Leu) (Şekil 2.18), c.1238_1239del (p.Lys414ThrsTer7) (Şekil 2.19) ve c.1923_1935del (p.Lys642ThrsTer6) (Şekil 2.20) mutasyonların homozigotluğu ile ilişkilendirilmiştir(56). Ağır infantil hepatokardiyomusküler form patojenik mutasyonların compound heterozigozitesi ile ilişkilendirilmiştir CPT2 eksikliğinde kanda C12'den C18'e açilkarnitinlerde, özellikle C16 ve C18:1'de bir artış görülmektedir(54).

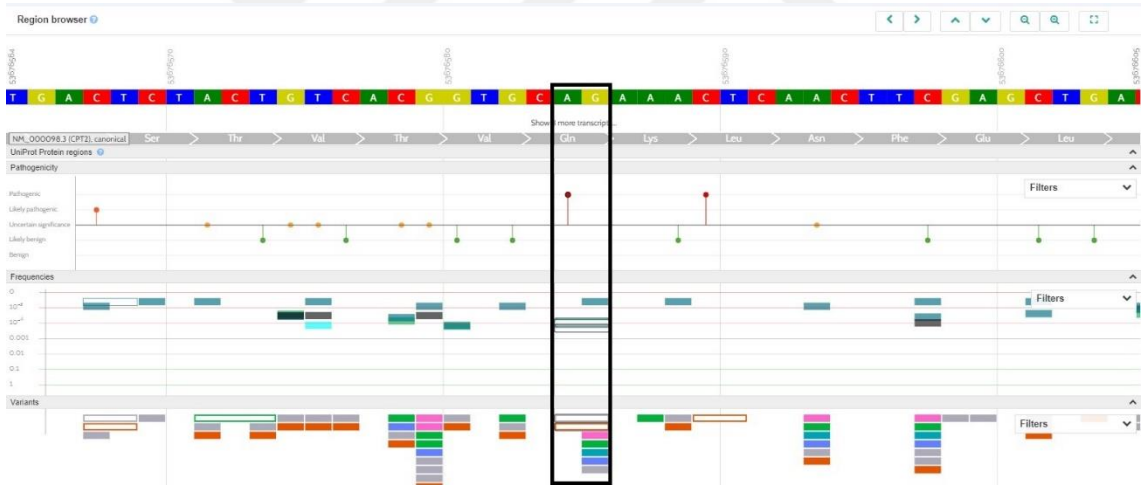
Bir fetüsün ciddi serebral malformasyonlara sahip olduğu gebelikler, sıklıkla abortusla sonlandığı için, CPT II eksikliği veya diğer yağ asidi oksidasyon bozuklukları gözden kaçabilir ve prevalans önceden şüphelenilenden daha yüksek olabilir. Letal neonatal formdan 20 hasta bildirilmiştir (56–60). Yaklaşık 28 ağır hepatokardiyomusküler form saptanmıştır(54). Miyopatik tip CPTII eksikliği İlk bildiri mi 1973 yılında DiMauro ve ark. tarafından yapılmıştır(43). Miyopatik formun semptomları hafif olabilir ve fiziksel dismorfizm meydana gelmeyebilir; bu nedenle, CPT II eksikliğinin bu formu yeterince tanınmayabilir. Yayınlarda 300'den fazla miyopatik tip bildirilmiştir. (51,58,61–64).



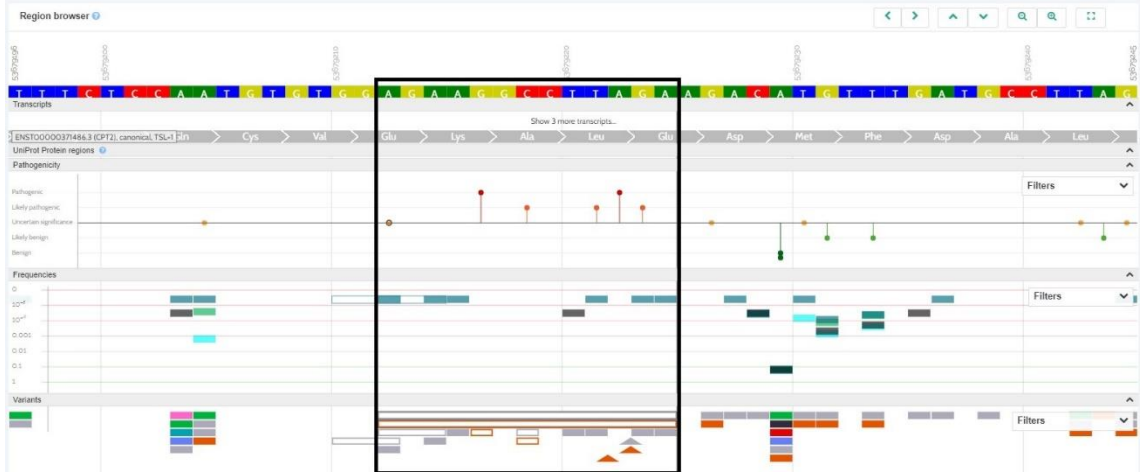
Şekil 2.18 CPT2 c.338C>T (p.Ser113Leu) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.19 CPT2 c.680C>T (p.Pro227Leu) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

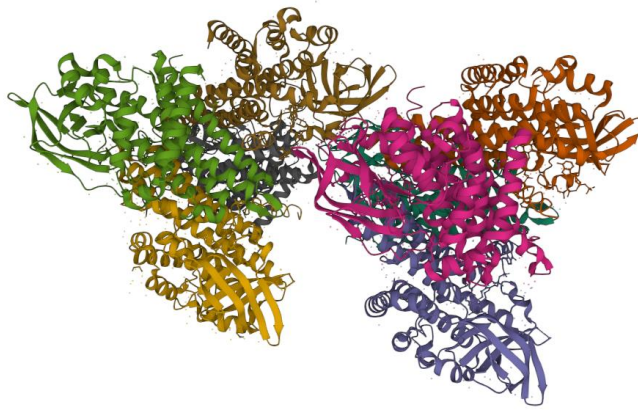


Şekil 2.20 CPT2 c.1238_1239del (p.Lys414ThrsTer7) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



**Şekil 2.21 CPT2 c.1923_1935del (p.Lys642ThrfsTer6) mutasyonu
Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.**

2.1.5 Kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (SCAD eksikliği)



**Şekil 2.22 ACADS proteini yapısı GeneCards®: The Human Gene
Database veri tabanından alınmıştır.**

201470

10/1/07

ACYL-CoA DEHYDROGENASE, SHORT-CHAIN, DEFICIENCY OF; ACADSD

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Other

- Chronic failure to thrive

HEAD & NECK

Face

- Facial muscle weakness

Eyes

- External ophthalmoplegia, progressive (rare)

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomyopathy (rare)

ABDOMEN

Gastrointestinal

- Feeding difficulties

SKELETAL

- Contractures

Spine

- Scoliosis

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Hypotonia
- Muscle weakness
- Myopathy
- Multimimicore myopathy
- Lipid storage myopathy

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Hypotonia
- Developmental delay
- Speech delay
- Lethargy
- Seizures
- White matter abnormalities (uncommon)

Behavioral Psychiatric Manifestations

- Psychosis (rare)

METABOLIC FEATURES

- Acute metabolic decompensation
- Metabolic acidosis, episodic

LABORATORY ABNORMALITIES

- Ethylmalonic aciduria
- Methylsuccinic aciduria
- Decreased SCAD activity
- Increased serum acyl carnitines
- Increased serum butyryl carnitine

MISCELLANEOUS

- Onset birth to early childhood
- Highly variable phenotype, ranging from asymptomatic to severe

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the short chain acyl-CoA dehydrogenase gene (ACADS, 606885.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - revised : 2/29/2008

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: joanna : 05/19/2011

Şekil 2.23 SCAD eksikliği (MIM#201470) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

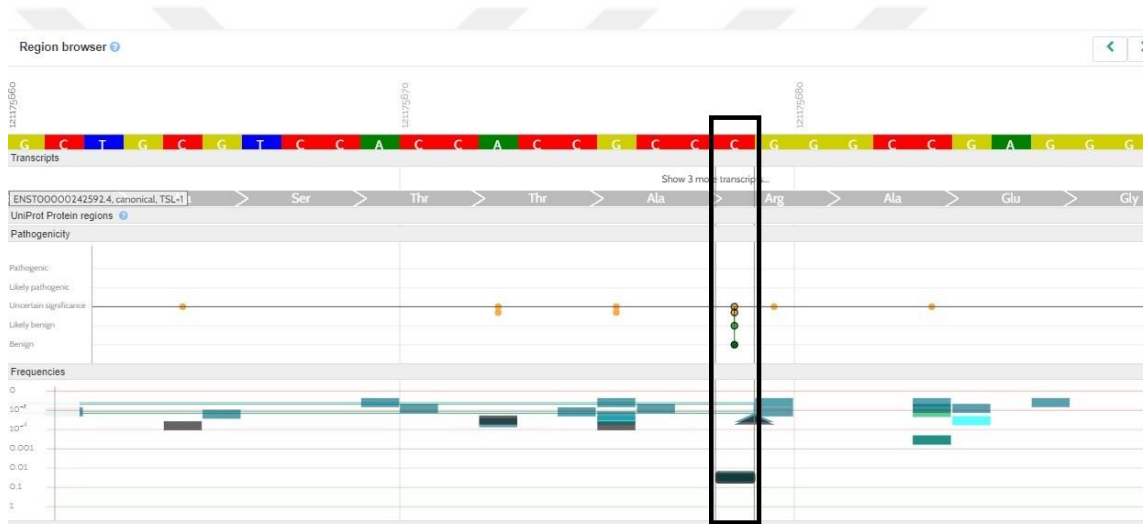
Kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defekti (SCADD) otozomal resesif kalıtmımlı bir mitokondrial yağ asidi oksidasyon defektidir (65). Kısa zincirli yağ asidi dehidrojenaj, in vitro, substrat olarak, en çok bütiril-KoA (C4:0) ve Heksanoil-KoA (C6:0) üzerinde etkilidir. Ancak in vivo koşullarda sadece bütiril-KoA'yı substrat olarak kullanmaktadır. SCAD yokluğunda; bütiril karnitin, bütirilglisin, etil malonik asit(EMA) ve metilsüksinik asit dahil olmak üzere bütiril KoA yan ürünleri, kanda, idrarda ve hücrelerde birikmektedir(66).

SCADD genellikle erken yaşamda ortaya çıkmaktadır. Gelişim geriliği, hipotoni, epilepsi, davranış bozukluğu ve hipoglisemi eşlik etmektedir. Bununla birlikte, bu semptomlar takip sırasında sıklıkla düzelmekte ve hatta kendiliğinden kaybolmaktadır. Ek olarak, bazı durumlarda, başlangıçta SCADD'ye atfedilen semptomlar daha sonra başka nedenlerle açıklanabilmektedir. SCADD hastalarının SCADD akrabaları ve yenidoğan taraması ile teşhis edilen hemen hemen tüm SCADD bireyleri, takip sırasında asemptomatik olarak saptanmaktadır(67). SCADD'li bireylerin çoğu asemptomatik olduğundan tedaviye gerek yoktur. Diyet değişikliği, karnitin ve/veya riboflavin takviyesi kullanımı için genel kabul görmüş öneriler bulunmamaktadır(68).

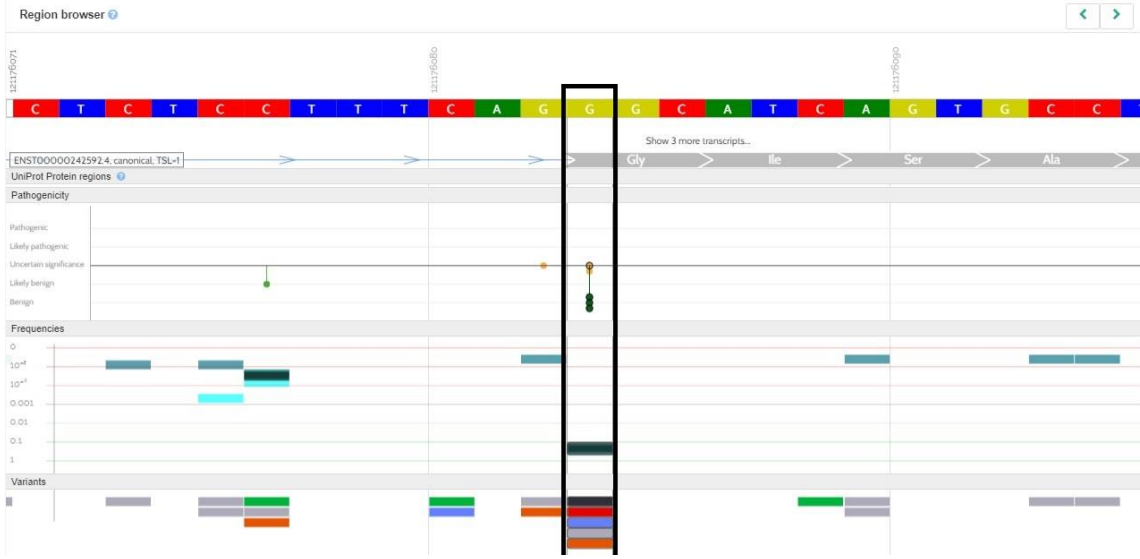
SCADD, Kaliforniya'da yeni doğan tarama programında beş yıllık bir süreçte, her 34,632 hastadan birinde saptanmıştır. Bu hastalardan takibi devam eden 31 hastada klinik saptanmamıştır(69). Benzer olarak, Amerikanın New England bölgesinde de 33,000 hastada bir olarak yenidoğan taramasında saptanmıştır(70). Hollandada ise sıkı yeni doğan taraması sayesinde SCADD sıklığı 1:50 000 olarak saptanmıştır(71).

Hastalarda sık olarak saptanan, c.511C > T (p.Arg171Trp) (Şekil 2.23) ve c.625G > A (p.Gly209Ser)(Şekil 2.24) varyantlarının sağlıklı insanlarda %14 civarında bulunması bu mutasyonların fenotipe etkisinin olmayabileceğini

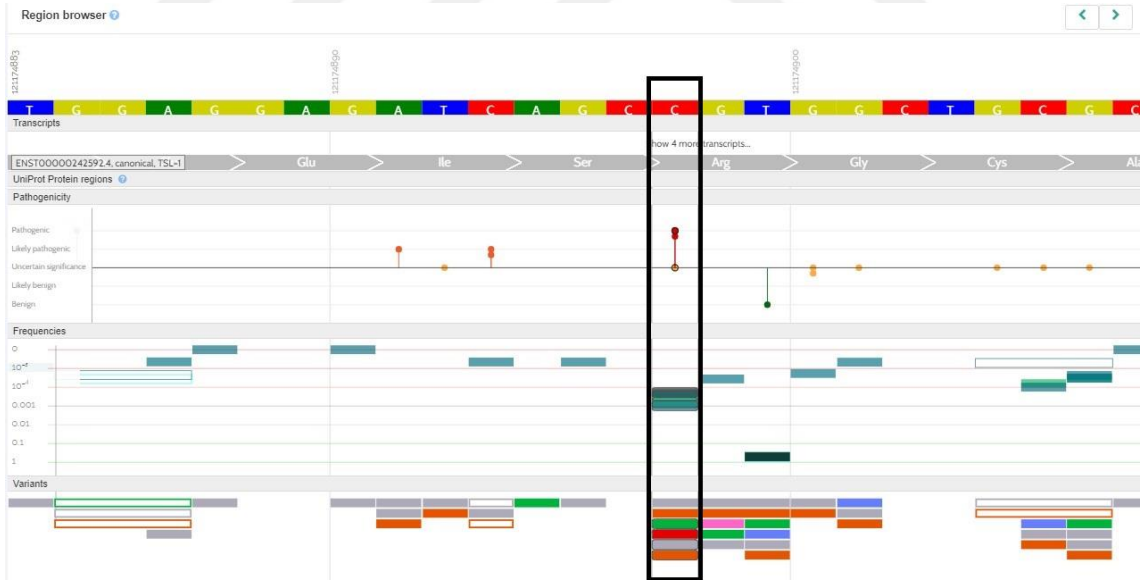
düşündürmektedir. Bu varyantlar, in vitro koşullarda, neredeyse normal enzim aktivitesi gösteren proteinler oluşturmaktadır(72). Aşkenazi Yahudi ACADS patojenik varyantı olan c.319C>T (p.Arg107Cys) dahil olmak üzere SCADD teşhisi konan kişilerde tanımlanan çoğu patojenik varyant, yanlış katlanmış proteinin intramitokondriyal agregasyonuna yol açan missense varyantlardır, bu da bu protein agregasyonunun kendisinin sitotoksik olabileceğini düşündürmektedir(68). Bir in vitro çalışmada, c.319C>T varyantı ile transfekte edilmiş astrositlerde reaktif oksijen biriktirmiş ve apoptoza katkıda bulunabilecek bir mitokondrial kusur saptanmıştır(72).



Şekil 2.24 ACADS c.511C > T (p.Arg171Trp) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

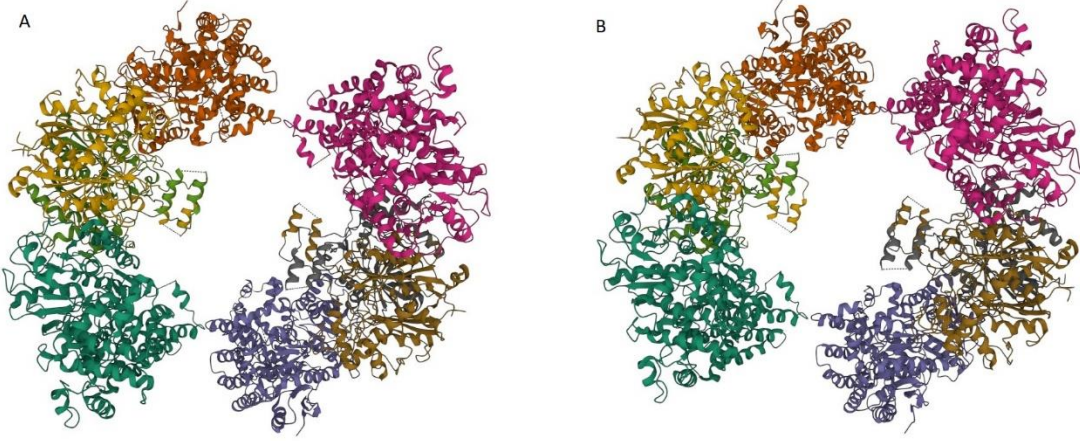


Şekil 2.25 ACADS c.625G> A (p.Gly209Ser) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.26 ACADS c.319C>T (p.Arg107Cys) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

2.1.6 Uzun zincirli hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği/ Üç işlevli protein eksikliği (LCHAD/TFP eksikliği)



Şekil 2.27 A: HADHA geni proteini yapısı, B:HADHB geni protein yapısı GeneCards®: The Human Gene Database veri tabanından alınmıştır.

609016

LONG-CHAIN 3-HYDROXYACYL-CoA DEHYDROGENASE DEFICIENCY

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Other

- Failure to thrive

HEAD & NECK

Eyes

- Pigmentary retinopathy
- Visual impairment

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomyopathy
- Arrhythmias

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly
- Cholestatic liver disease
- Fatty liver
- Hepatic failure

Gastrointestinal


- Feeding problems
- Vomiting

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Muscle cramps

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Microcephaly 
- Hypotonia
- Seizures
- Coma

Peripheral Nervous System

- Peripheral neuropathy

METABOLIC FEATURES

- Hypoketotic hypoglycemia
- Recurrent metabolic crises

PRENATAL MANIFESTATIONS

Maternal

- HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome
- AFLP (acute fatty liver of pregnancy)
- Hyperemesis gravidarum

LABORATORY ABNORMALITIES

- Deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
- Elevated urinary 3-hydroxy-dicarboxylic acids
- Elevated plasma 3-hydroxyacyl-carnitines
- Decreased total carnitine
- Elevated lactic acid
- Elevated ammonia
- Increased liver enzymes
- Elevated creatine kinase

MISCELLANEOUS

- Sudden, unexplained death (in some patients)
- Age at presentation - mean 5.8 months (range 1 day-26 months)
- Episodic illness precipitated by fasting or illness

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase, alpha subunit (HADHA600890.0001)

Creation Date: Kelly A. Przylepa : 02/16/2021

Edit History: joanna : 03/31/2021

Şekil 2.28 LCHAD eksikliği (MIM#609016) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

609015

MITOCHONDRIAL TRIFUNCTIONAL PROTEIN DEFICIENCY; MTPD

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Other

- Small for gestational age
- Failure to thrive

HEAD & NECK

Eyes

- Pigmentary retinopathy (rare)

CARDIOVASCULAR

Heart

- Low-output cardiomyopathy
- Dilated cardiomyopathy
- Cardiac failure

RESPIRATORY

- Respiratory failure

ABDOMEN

Liver

- Hepatic dysfunction

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Hypotonia
- Generalized weakness
- Limb-girdle myopathy, slowly progressive
- Muscle pain
- Rhabdomyolysis, episodic

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Poor spontaneous movements
- Delayed psychomotor development

Peripheral Nervous System

- Sensorimotor axonopathy

METABOLIC FEATURES

- Lactic acidosis

ENDOCRINE FEATURES

- Hypoparathyroidism (in some patients)

PRENATAL MANIFESTATIONS

- Hydrops fetalis

Maternal

- HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)

LABORATORY ABNORMALITIES

- Hypoketotic hypoglycemia
- Decreased activity of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, long-chain 3-oxoacyl-CoA thiolase, and long-chain 2-enoyl-CoA hydratase
- Increased serum acylcarnitines
- Hyperammonemia
- Myoglobinuria
- Abnormal liver enzymes

MISCELLANEOUS

- Three major clinical forms are apparent
- Rapidly progressive neonatal onset with early death
- Infantile onset with hepatic involvement
- Childhood or adolescent onset, protracted, with myopathy and neuropathy
- Sudden infant death may occur
- Symptoms may be aggravated by acute illness
- Most patients die from heart failure

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the alpha subunit of the hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase (HADHA, 600890.0003)
- Caused by mutation in the beta subunit of the hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase (HADHB, 143450.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - updated : 5/13/2015

Creation Date: Cassandra L. Kniffin : 12/7/2007

Edit History: joanna : 08/25/2020

Şekil 2.29 TFP eksikliği (MIM#609015) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

Üç işlevli protein eksikliği, mitokondriyal TFP (üç işlevli proteini:Trifunctional protein)'nin hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz/3-ketoaçil-KoA tiolaz/enoil-KoA hidrataz alfa (HADHA) veya beta (HADHB) alt birimlerindeki bialelik mutasyonların neden olduğu bir yağ asidi metabolizması bozukluğudur. Protein oktamer olarak, beta oksidasyonunda üç enzim işlevini yerine getiren dört alfa ve dört beta alt biriminden oluşur (Uzun zincirli 3-hidroksiasil-CoA dehidrojenaz (LCHAD), uzun zincirli enoil-CoA hidrataz ve uzun zincirli tiolaz)(73).

Bugüne kadar, MTP(mitokondriyal üç işlevli protein)'deki kusurların iki farklı biyokimyasal fenotipi bilinmektedir. Bunlar izole LCHAD(Uzun zincirli hidroksiçsil-KoA dehidrojenaz eksikliği) ve TFP eksikliği (Üç işlevli protein eksikliği)'dir. Hem izole LCHAD hem de TFP eksikliğinde, akut semptomlara ve özellikle yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan, uzun dönem komplikasyonlara neden olabilen, toksik beta oksidayon ara maddelerin birikmesine yol açmaktadır(74).

TFP eksikliği ağırdan hafife farklı fenotipler göstermektedir. LCHAD ise ağırdan orta şiddette fenotipe neden olmaktadır. Şiddetli fenotipli yenidoğanlarda doğumdan sonraki birkaç gün içinde hipoglisemi, hepatoomegali, ensefalopati ve sıklıkla kardiyomiyopati görülmektedir. Orta şiddetli fenotip, bebeklik döneminde enfeksiyon veya açlık ile ortaya çıkan hipoketotik hipoglisemi ile karakterizedir. Hafif tip (geç başlangıçlı) miyopati ve/veya nöropati ile karakterizedir. Uzun dönem komplikasyonlarda periferik nöropati ve retinopati bulunmaktadır (Tablo 2.1)(75).

Tablo 2.1 LCHAD ve TFP klinik bulguların görülme oranları ve hastalık seyri Prasun P ve ark. (75)'dan alınmıştır.

Klinik bulgu	Klinik bulgulu hasta yüzdesi		Hastalık seyri
	LCHAD eksikliği	TFP eksikliği	
Ağır yenidoğan bulguları	%15	%39	Genellikle dilate kardiyomyopati ile ilişkili olduğunda ölümcül
Hipoketotik hipoglisemi	%78	%40	Şiddetli neonatal prezentasyonda yaygın; ara fenotipte açlık veya hastalıkla tetiklenir
Karaciğer disfonksiyonu	%80	%53	Yüksek karaciğer enzimi, kolestaz veya metabolik stres ile birlikte karaciğer yetmezliği
Kardiyomyopati	%65	%63	Ağır neonatal tipte sık, Tedavi edilmemesi durumunda hafif ve orta formda da görülür.
Miyopati	%62	%72	Hipotoni, kas zayıflığı, egzersiz intöleransı veya epizodik kas ağrısı ve miyoglobinüri; hafif fenotipte izole bulgu olabilir.
Periferel nöropati	%67	%79	Erken tedaviye rağmen hayatta kalan kişilerin çoğunda uzun vadeli komplikasyon mevcuttur.
Retinopati	%80	%12	Görme bozukluğuna yol açabilecek uzun vadeli komplikasyon

LCHAD/TFP eksikliğinin tanısı, plazmada uzun zincirli 3-hidroksi-açilkarnitin türlerinin yükselmesi ve/veya idrarda 3-hidroksi-dikarboksilik asitlerin atılımının artması ile birlikte, moleküler genetik testler ile HADHA veya HADHB'de biallelik patojenik varyantların saptanması ile konur(75).

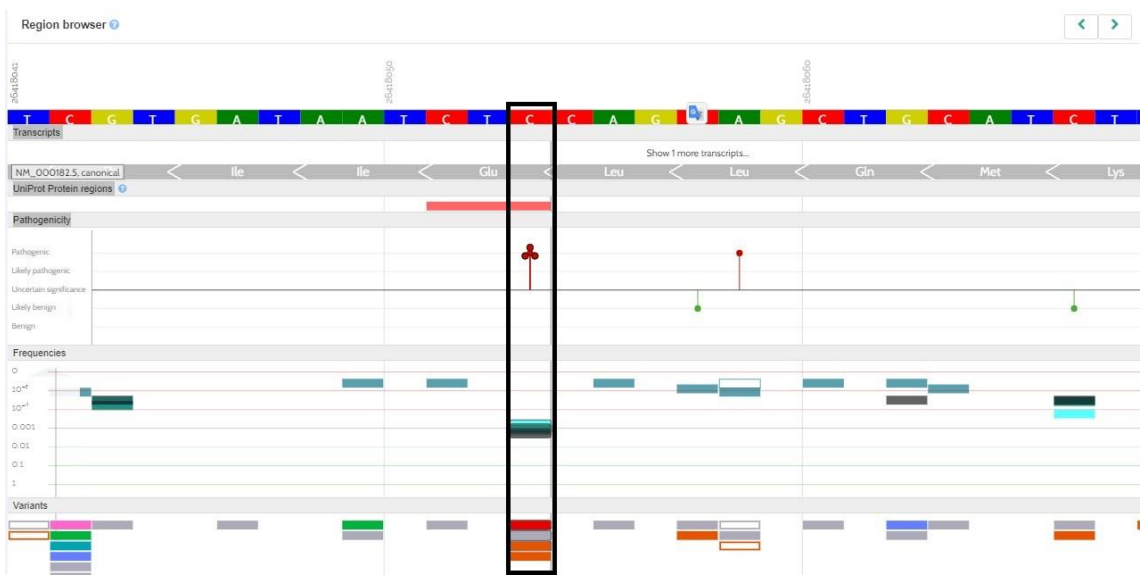
Tablo 2.2 Metabolik hastalık, farklı adlandırmaları ve ilişkili olduğu genler Prasun P ve ark. (75)'dan alınmıştır.

Metabolik hastalık	Benzer adlandırma	
Uzun zincirli hidroksiaçıl-KoA dehidrogenaz eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• LCHAD eksikliği (LCHADD)• Uzun zincirli-3-hidroksiaçıl koenzim A dehidrogenaz eksikliği	HADHA
Üç fonksiyonlu protein (TFP) eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• TFP eksikliği (TFPD)• Mitokondrial üç fonksiyonlu protein eksikliği	HADHA HADHB

HADHA genindeki c.1528G>C (p.Glu510Gln) varyantı LCHAD eksikliği ile ilişkilidir. LCHAD eksikliği buluna hastalarda en azından 1 allelde bu mutasyon saptanmaktadır(76)(Şekil 2.23). Daha büyük kohortlarda yapılan araştırmada 98 allelin 84'ünde bu mutasyon saptanmış olup sadece 1 hastada farklı mutasyon homozigotluğu saptanmıştır(74).

HADHA ve HADHB genleri ile ilişkili TFP eksikliği benzer bulgular göstermekle birlikte fenotipte farklılıklar bulunmaktadır. HADHA patojenik varyantları ağır/letal fenotiple ilişkiliyken HADHB varyantlarına sahip hastaların %70'i daha hafif fenotip göstermektedir(77).

Yenidoğan tarama programlarında LCHADD sıklığı Avustralya, Almanya ve Birleşik devletlerde tahmini 1:250,000 olup TFP eksikliği tahmini olarak 1:750,000 olarak düşünülmektedir(11). Avrupa kökenli bireylerde en yaygın HADHA patojenik varyantının(c.1528G>C;p.Glu510Gln) taşıyıcı sıklığı; ortalama olarak Estonya'da, 1:173, Polonya'da 1:217 ve Finlandiyada 1:240 olarak görülmüştür(78).



Şekil 2.30 HADHA c.1528G>C (p.Glu510Gln) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

TFP-kompleksi bozuklukları olan hastalarda, uzun süreli nöropatik semptomların önlenmesi için, hem asemptomatik hem de semptomatik hastalarda uzun zincirli yağ asidi alımı mümkün olduğunca düşük olmalıdır. Bu nedenle, yenidoğanlarda LCT(uzun zincirli yağ asidi)'si düşük ve MCT(orta zincirli yağ asidi)'si yüksek özel bir bebek maması zorunlu görünmektedir. L-karnitin takviyesi tartışmalıdır. Karnitinin uzun zincirli yağ asidi oksidasyon

kusurlarının uzun vadeli tedavisinde faydalı olduğuna dair yayınlanmış bir kanıt yoktur(79).

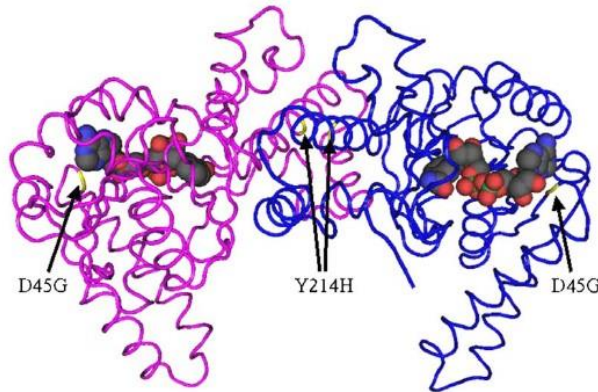
Disorder of TFP-complex	Age	Fat	Carbohydrates	Energy
Asymptomatic or symptomatic	0-4 months	No breast milk or infant formula milk, 100% special low-fat formula • Monogen, SHS Amounts per 100 ml: LCT 0.21 g, MCT 1.89 g + essential fatty acids (3.5 g/day) or • Basic-f, Milupa + 2.0 g MCT oil per 100 ml Amounts per 100 ml: LCT 0.06 g, MCT 2.00 g + essential fatty acids (3.5 g/day)	No additional carbohydrates (unless clinically indicated)	No additional calories (according to D-A-CH recommendations)
	After 4 months (introduction of solid food)	Fat reduction to 25-30% of total energy ^a ; 20-25% of energy from fat should be from MCT ^b ; 3-4% of energy from fat should be from essential fatty acids (according to D-A-CH recommendations). Keep LCT intake (other than essential fatty acids) as low as possible!		

^a Suggested LCT intake in healthy infants is 40-45% of total energy, in children of school age 30-35%, according to D-A-CH recommendations/

^b In practice, however, LCT intake is higher than suggested because of limited choice of food products; usually only 15% of total energy derives from MCT, another 15% from LCT (including 3-4% essential fatty acids).

Şekil 2.31 TFP-kompleks bozukluklarında tedavi şeması, Spiekerkoetter U. ve ark (79)'dan alınmıştır.

2.1.7 L-3 hidroksi açil-koenzim A dehidrojenaz eksikliği



Şekil 2.32 HADH Geni protein yapısı Bennett MJ ve ark'dan (80) alınmıştır.

231530

3-HYDROXYACYL-CoA DEHYDROGENASE DEFICIENCY

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Other

- Poor growth

CARDIOVASCULAR

Heart

- Dilated cardiomyopathy (reported in 1 patient)
- Hypertrophic cardiomyopathy (reported in 1 patient)

ABDOMEN

Liver

- Hepatic necrosis
- Hepatic steatosis
- Fulminant hepatic failure (reported in 1 patient)

Gastrointestinal

- Poor feeding

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Hypotonia

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Seizures, hypoglycemic
- Encephalopathy, hypoglycemic

METABOLIC FEATURES

- Hypoglycemia, hypoketotic

LABORATORY ABNORMALITIES

- Hypoglycemia
- Myoglobinuria (reported in 1 patient)
- Dicarboxylic aciduria
- Decreased activity of 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in various tissues (liver, muscle, fibroblasts)
- Some tissues may have normal levels of 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase activity

MISCELLANEOUS

- Highly variable phenotype
- Sudden infant death may occur

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase gene (HAD, 601609.0001).

Contributors: Marla J. F. O'Neill - updated : 04/24/2006

Creation Date: Cassandra L. Kniffin : 9/27/2005

Edit History: joanna : 04/24/2006

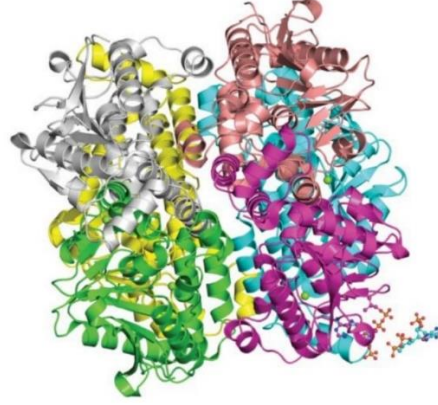
Şekil 2.33 3-hidroksisaçıl-KoA dehidrojenaz eksikliği (MIM#231530) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

Orta ve kısa zincirli L-3-hidroksi-açil-KoA dehidrojenaz (M/SCHAD) eksikliği, HADH (diğer adları: HAD, SCHAD, HADSC, HADHSC (OMIM, *601609)) genindeki patojenik mutasyonlar sonucu oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. Moleküler ve biyokimyasal açıdan yeteri kadar aydınlatılamamış durumdadır. Bildirilmiş 3-hidroksi açil-koenzim A dehidrojenaz eksikliği ile ilgili az sayıda bildirim bulunmaktadır(80). Üç hidroksiaçil-koenzim A dehidrojenaz, yağ asidi beta oksidasyonunda sondan bir önceki basamakta, nikotinamid adenin dinükleotit (NAD+) bağımlı, 3-hidroksiaçil-KoA'nın, 3-ketoaçil-KoA'ya dehidrojenasyonunu katalize eden intramitokondrial bir enzimdir(81).

Bildirilen vakalarda hipotoni, tekrarlayan rabdomyozis atakları, hipoglisemik ensefalopti bulunmaktadır. Ani bebek ölümlerine neden olmaktadır. Yeni doğan döneminde klinik bulgular başlayabilir(82). Hipoketotik hipoglisemi, kusma, epileptik atak, miyoglobüri, ataksi epizodları, dilate ve hipertrofik kardiyomyopati bildirilen diğer bulgulardır(83).

HADH genindeki patojenik mutasyonlar otozomal resesif kalıtılan hiperinsülinemik hipogliseminin nadir nedenlerinden biridir. HADH geninde mutasyon saptanan hiperinsülinemik hipoglisemi hastalarının kan değerlerinde, artmış hidroksibütiril karnitin ve idrarlarında 3-hidroksiglutarat yüksekliği saptanmıştır. Yağ asitleri, insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yağ asidi kaynaklı insülin sekresyonunun moleküler mekanizmaları belirsizdir(84).

2.1.8 Mitokondrial kısa zincirli enoil-KoA hidrataz 1 eksikliği (ECHS1 eksikliği)



Şekil 2.34 ECHS1 protein yapısı ve A. Sharpe ve ark. (9)'dan alınmıştır.

Kısa zincirli enoil-KoA hidrataz (ECHS1), yağ asidi oksidasidasyonunun 2. basamağından sorumludur. Bu enzim eniol-KoA'nın, 3-hidroksiaçil-KoA'ya dönüşümünü katalizlemektedir(85)(81).

616277

MITOCHONDRIAL SHORT-CHAIN ENOYL-CoA HYDRATASE 1 DEFICIENCY; ECHS1D

INHERITANCE

- Autosomal recessive

HEAD & NECK

Ears

- Hearing impairment (1 patient)

Eyes

- Nystagmus

CARDIOVASCULAR

Heart

- Ventricular septal defect (in some patient)
- Obstructive hypertrophic cardiomyopathy (1 patient)

RESPIRATORY

- Apnea, episodic

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Hypotonia
- Secondarily decreased activities of mitochondrial respiratory enzymes (1 patient)

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Delayed psychomotor development, severe
- Spasticity
- Dystonia
- Abnormal T2-weighted hyperintensities in the basal ganglia consistent with Leigh syndrome

LABORATORY ABNORMALITIES

- Increased serum lactate
- Increased 3-methylglutaconic acid
- Increased CSF lactate
- Increased urinary glyoxylate (1 patient)
- Secondarily decreased activity of the pyruvate dehydrogenase complex (PDC)
- Increased urinary S-(2-carboxypropyl)cysteine
- Increased 2-methyl-2,3-dihydroxybutyrate

MISCELLANEOUS

- Onset at birth or infancy
- Severe disorder
- Exacerbation or regression during viral infection

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the mitochondrial enoyl-CoA hydratase, short-chain, 1 gene (ECHS1, 602292.0001)

Contributors: Hilary J. Vernon - updated : 09/23/2020

Creation Date: Cassandra L. Kniffin : 3/23/2015

Edit History: joanna : 09/23/2020

Şekil 2.35 Mitokondrial kısa zincirli enoil–KoA hidrataz eksikliği (MIM#231530) klinik bulguları, OMIM veri tabanından alınmıştır.

Mitokondrial kısa zincirli enoil-KoA hidrataz eksikliği, bugüne kadar, Avrupa, Doğu Asya, Fransız Kanada ve Orta Doğu dahil olmak üzere farklı etnik kökenlerden, coğrafi konumlardan 31 aileden 40 etkilenen birey bildirilmiştir(86). Mitokondrial kısa zincirli enoil-KoA hidrataz eksikliğini en sık görülen tipi neonatal dönemde, laktik asidoz, ensefalopati ve ileri dönemde Leigh-benzeri bulgular (beyin, beyin sapı ve omurilikte demyelinizasyon, gliozis, nekroz ve kapiller proliferasyonla karakterize bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati) göstermektedir. Neonatal dönemde bulgu veren hastalarda, hayatlarının ilk günlerinde tipik olarak, ağır hipotoni, ensefalopati veya neonatal nöbetler görülmektedir. İkinci tip hasta grubu infant dönemde bulgu vermekle birlikte ağır gelişim geriliği görülmektedir. Üçüncü hasta grubunu ise hastalık veya eforla şiddetlenebilen izole paroksizmal distoni ile normal gelişime sahip bireyler oluşturur. Tüm hasta gruplarında bazal ganglionlardaki T2 hipersensitivitesi yaygın olup bazal ganglionların herhangi parçası tutulabilmektedir(Tablo 2.3)(87).

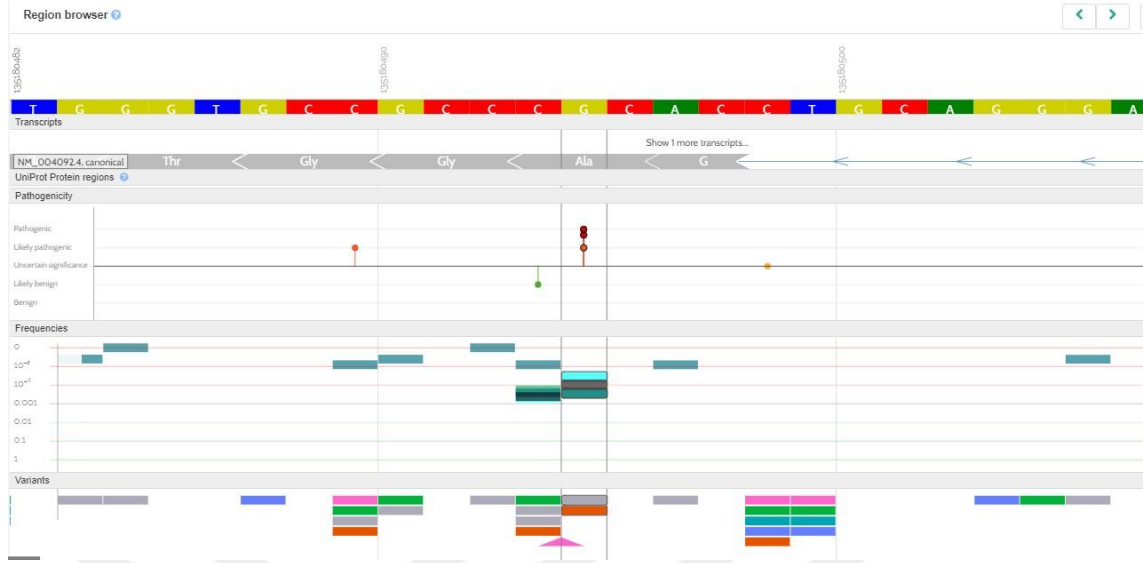
Kısa zincirli enoil-KoA hidrataz eksikliği, ECHS1 genindeki biallelik patojenik varyantlar nedeniyle oluşmaktadır. Literatürde sadece bir hastada 10q26.3 bölgesinde, ECHS1 geninde missense patojenik varyanta ek olarak yaklaşık 35 kb'lık bir delesyon saptanmıştır(88). Paroksizmal distoni olan hastalarda c.518C>T (p.Ala173Val) (Şekil2.35) mutasyonu compound heterozigot olarak saptanmış olup ağır fenotipi olan hastalarda bu mutasyon bildirilmemiştir(89,90).

Kan açıl karnitin genellikle normal seviyede görülmekle birlikte, C4 açıl karnitinlerinin hafif yüksekliği görülebilmektedir(86). İdrarda, Dallanmış zincirli ketoasitler, 2-metil-2,3-dihidroksibütirat, 3-metilglutakonik asit, ketonlar, laktat ve 3-hydroxyisovalerate yükseklikleri bildirilmiştir(91).

Hastalarda, valproik asit ve uzun süreli propofol infüzyonları gibi mitokondriyal toksinlerden kaçınılmalıdır. Ketojenik diyet, laktik asidoz kontrolünde etkili olmamakla birlikte, zararlı, hatta öldürücü olabilir. Bu nedenle ketojenik diyetten kaçınılmalıdır. Bugüne kadar kesin bir tedavi mevcut değildir; tedavi esas olarak destek tedavisidir(87).

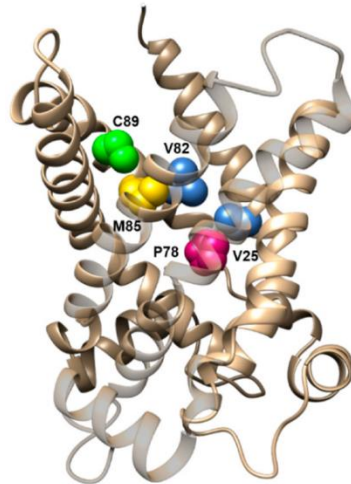
Tablo 2.3 ECHS1 eksikliği olan 40 hastanın klinik bulguları ve sıklıkları Ganetzky R ve ark(87)'dan alınmıştır.

Klinik bulgular		Sıklıkları
Nörolojik bulgular	Bazal gangliyonlardaki sinyal anormallikleri	28/32 (88%)
	Gelişme geriliği	27/32 (84%)
	Hipotoni	21/30 (70%)
	Distoni	15/29 (52%)
	Nöbet	12/23 (52%)
	Ensefalopati	12/31 (39%)
	Ataksi/koreatozis	5/25 (20%)
Büyüme	İştahsızlık	20/32 (62%)
	Mikrosefali	7/30 (23%)
	İntrauterin büyüme geriliği	5/27 (18%)
Kardiyovasküler	Kardiyomyopati	9/15 (60%)
	Pulmoner hipertansiyon	3/14 (21%)
Oftalmolojik	Nistagmus	10/31 (32%)
	Optik atrofi	8/27 (30%)
	Korneal bulutlanma	1/27 (4%)
Diğer bulgular	Sensörinöral işitme kaybı	13/27 (48%)
	Apne	7/37 (19%)
	Karaciğer yağlanması ve/veya hepatomegali	5/6 (83%)
Biokemikal/Enzimatik	Laktik asidemi	27/36 (75%)
	Pirüvat dehidrojenaz kompleks aktivite düşüklüğü	5/12 (42%)



Şekil 2.36 ECHS1 c.518C>T (p.Ala173Val) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

2.1.9 Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği (CACT eksikliği)



Şekil 2.37 CACT protein yapısı ve Tonazzi A. ve ark. (92)alınmıştır.

212138

CARNITINE-ACYLCARNITINE TRANSLOCASE DEFICIENCY; CACTD

INHERITANCE

- Autosomal recessive

CARDIOVASCULAR

Heart

- Cardiomyopathy
- Arrhythmias

RESPIRATORY

- Respiratory insufficiency

ABDOMEN

Liver

- Hepatic dysfunction

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Skeletal muscle damage
- Rhabdomyolysis

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Hypotonia
- Lethargy
- Irritability
- Seizures
- Coma

METABOLIC FEATURES

- Hypoketotic hypoglycemia under fasting conditions

LABORATORY ABNORMALITIES

- Hyperammonemia
- Increased serum creatine kinase
- Abnormal liver enzymes
- Dicarboxylic aciduria
- Low free carnitine
- Increased long-chain acylcarnitines

MISCELLANEOUS

- Onset in the neonatal period
- Early death may occur
- Later onset with a milder phenotype may also occur

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the solute carrier family 25 (carnitine/acylcarnitine translocase), member 20 gene (CACT, 613698.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - revised : 3/4/2014

Creation Date: John F. Jackson : 6/15/1995

Edit History: joanna : 03/04/2014

Şekil 2.38 CACT eksikliği (MIM#212138) klinik bulguları OMIM veri tabanından alınmıştır.

Karnitin-açilkarnitin translokaz (CACT), karnitin mekiğinin iç mitokondriyal zara lokalize olan bir parçasıdır. Mitokondri dış zarındaki karnitin palmitoil-transferaz l'in (CPT1) etkisiyle oluşan uzun zincirli açilkarnitinleri, serbest karnitin karşılığında mitokondriyal matrise aktarır. Bu açilkarnitinler daha sonra β -oksidasyona girmek için karnitin palmitoil transferaz 2 (CPT2) ile açil-CoA'ya dönüşür(93).

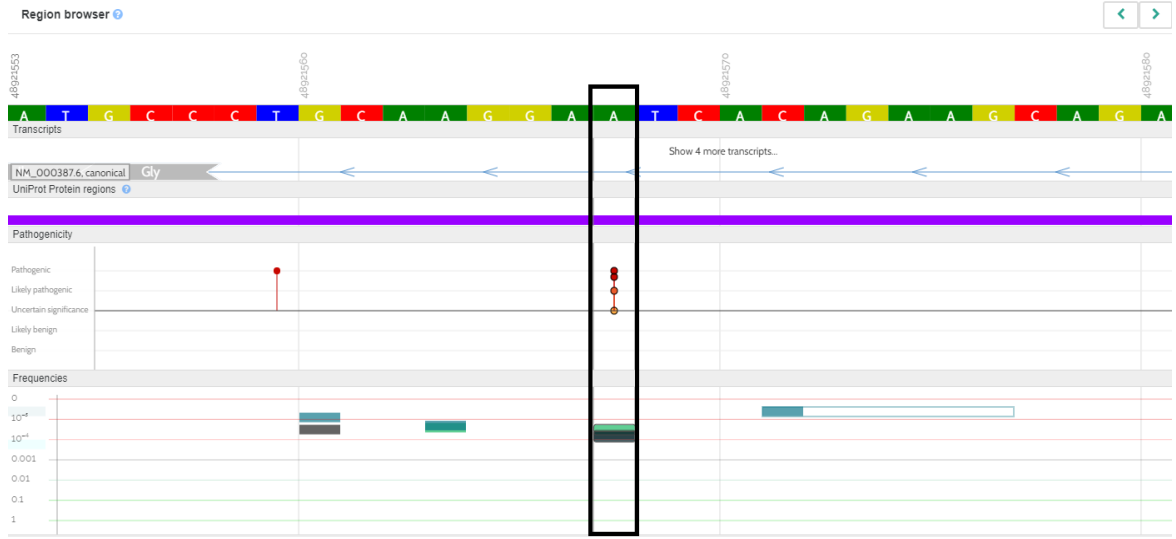
CACT eksikliğine dair ortak alınmış karar doğrultusunda bir klinik tanı kriterleri bulunmamaktadır. Tarama yapılan hastalarda, C16 ve C18:1 açilkarnitin değerlerinin cut-off üzerinde bulunması, CACT eksikliği için önemli olup, C16 ve C18:1 açilkarnitinlerin, karnitin palmitoiltransferaz II (CPT2) eksikliğinde yükselebileceğinden takip biyokimyasal testi gerektirmektedir. Erken başlangıçlı ağır tip fenotipi olan hastalar; yenidoğan taramalarının sonucu çıktığında zaten semptomatiktirler. CACT eksikliği, bu zaman kadar 100'den fazla birey bildirilmiş olup; ileri başlangıçlı tip ve neonatal dönem başlangıçlı ağır tip olmak üzere 2 fenotip bildirilmiştir (94).

Neonatal dönem başlangıçlı ağır tip CACT eksikliği klinik bulguları arasında; yetersiz beslenme, hipotoni, letarji, nöbetler, aritmiler, kardiyomyopati, hipoketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, transaminazların yüksekliği, hepatomegali ile karaciğer fonksiyon bozukluğu ve rabdomiyoliz yer alır. Renal sorunlar; nefromegali, renal Fanconi sendromu, proksimal renal tübüler asidoz ve akut renal hasar gelişebilmektedir(95). Nörogelişimsel gecikmeye katkıda bulunan faktörler; atak anında hipoksik beyin hasarı (kardiyak arrest sebebiyle) ve hiperamonyemi içeren metabolik dekompanasyonların sıklığı ve şiddetidir(94).

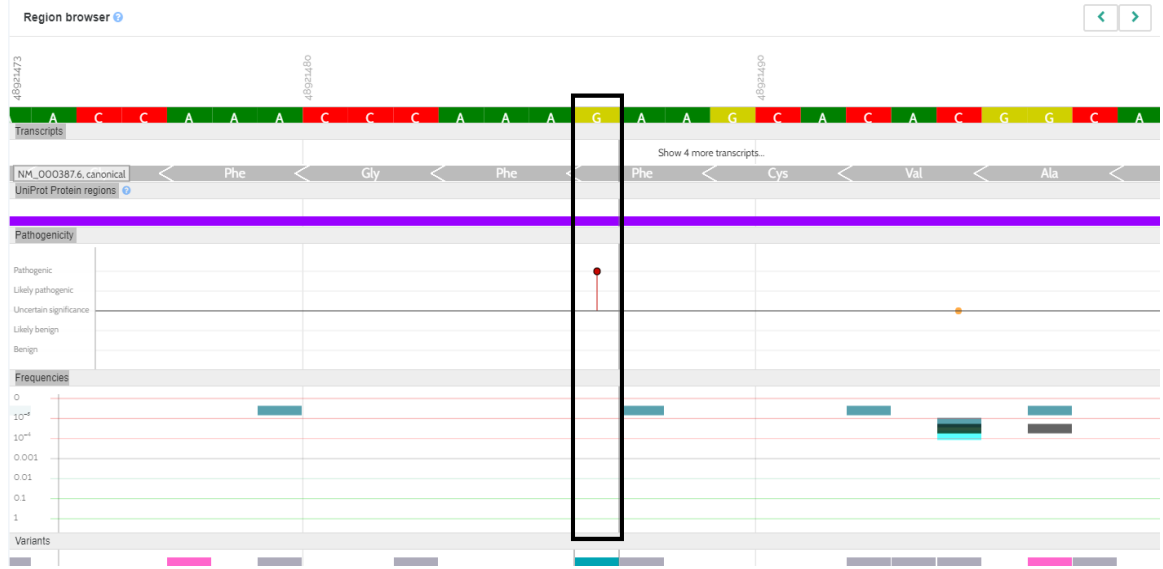
Neonatal başlangıçlı ağır form, sıklıkla belirgin enzim eksikliği (enzim aktivitesi %1'in altında) ile ilişkili olup, zamanında teşhis veya tedavi edilmezse bebeklik döneminde ölüm (12 aydan kısa sürede) görülmektedir. Az sayıda birey erken veya geç çocukluk çağına erişebilmiştir. İki hasta erken yetişkinliğe kadar hayatta kalmıştır. Bunlardan sadece birinin asemptomatik kaldığı görülmektedir(95).

Geç başlangıçlı forma sahip bireylerdeki klinik özellikler, neonatal başlangıçlı formda görülenlere benzer, ancak semptomlar (hipoketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, kas zayıflığı, hipotoni, letarji) tipik olarak daha hafiftir(96). Enzim aktiviteleri tipik olarak %1- ile %10 arasında değişmektedir(97). Hastalarda daha az kronik hiperamonyemi riski vardır ve nadir olmasına rağmen, normal nörobilişsel ilerleme ve uzun süreli sağkalım tanımlanmıştır. Geç başlangıçlı forma sahip olduğu bilinen yalnızca bir kişi, yetişkinliğe kadar asemptomatik kalmıştır(95).

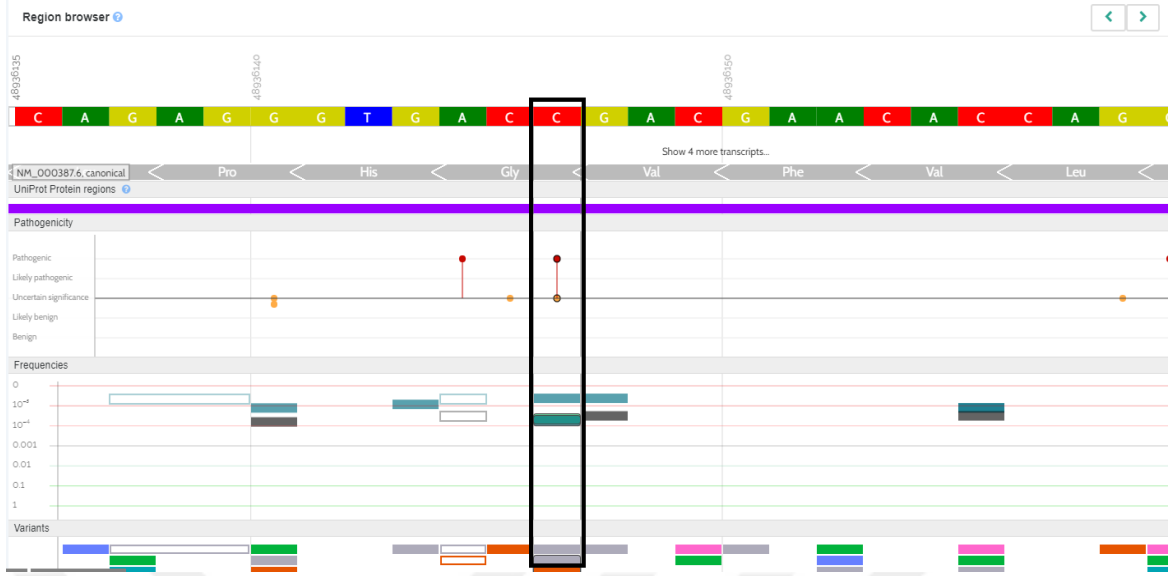
SLC25A20 genindeki biallelik patojenik varyantlar karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği ile ilişkilidir. Bu gendeki homozigot mutasyonu c.199-10T>G şiddetli neonatal başlangıçlı form ile ilişkilidir(98). Bir patojenik c.199-10T>G aleline ve diğer allelede başka bir patojenik varyanta sahip olan bireyler, hayatta kalma ile belirgin bir korelasyon olmaksızın ciddi klinik özelliklere sahip olma eğilimindedir(99). Literatürde bir Türk kökenli hastada c.270delC (p.Phe91fs) mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır ve CACT eksikliğinin ciddi yenidoğan başlangıçlı formu ile ilişkilendirilmiştir(100). Homozigot c.82G>T(p.Gly28Cys) mutasyonu ise hafif erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği ile ilişkilendirilmektedir.(95)



Şekil 2.39 SLC25A20 c.199-10T>G mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.40 SLC25A20 c.270delC (p.Phe91fs) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 2.41 SLC25A20 c.82G>T(p.Gly28Cys) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

Bu zamana kadar 89 hastaya neonatal başlangıçlı ağır form tanısı ve 14 hastaya ise geç başlangıçlı form CACT eksikliği tanısı konulmuştur. Yeni doğan tarama testlerinde, Avusturya, Almanya ve Birleşik devletlerde CACT eksikliğinin sıklığı 1:750,000-1:2,000,000 olarak bildirilmektedir(11).

Uzun zincirli yağ asidi kısıtlamasına dayalı bir diyet başlatılmalıdır. CACT eksikliği saptanan hastalarda yüksek karbonhidrat alımı başlatılmalıdır. Triheptanoin ve karnitin takviyesi yapılmalıdır. Triheptanoin yoksa orta zincirli trigliserit (MCT) eklenmelidir(94)

Tablo 2.4 İleri yaş başlangıçlı CACT eksikliğinin tanı anındaki bulgu oranları Corado JAM ve ark.(94)'dan alınmıştır.

Bulgular	Hastalarda saptanma oranları
Hipoketotik hipoglisemi	70%
Kardiyak problemler	40%
Solunum problemleri	30%
Hiperamonyemi	20%
Yüksek transaminaz	20%
Yüksek CK değerleri	20%
Metabolik asidoz ve/veya laktik asidoz	20%

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda tarafımıza (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniği), 15.04.2022 tarihine kadar farklı klinik bulguları sebebiyle başvuran ve tüm ekzom dizi analizi (WES) yapılmış hastaların verileri, klinik, cinsiyet ve yaş gözetiilmeden retrospektif olarak analizinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, 22.06.2022 tarihli ve 2022-11 karar no'lu etik kurul kararı ile onaylanmıştır (Bkz. EK 1). Bu sebeple 485 sayıda hastanın onamları bu çalışma için alınmış olup retrospektif olarak hastaların WES analizi dataları; yağ asidi beta oksidasyonunda görev alan genlerden ; ACADM, ACADS, ACADVL, CPT1A, CPT2, ECHS1, HADH, HADHA, HADHB, SLC25A20 genleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların klinik bulguları retrospektif olarak kaydedilmiş poliklinik dosyalarından alınmıştır. WES analizi çalışılmış Çanakkale popülasyonunda patojenik/muhtemel patojenik mutasyon taşıyıcılığı sıklığının saptanması ve mutasyon saptanan hastalarda genotip-fenotip korelasyonu amaçlanmıştır.

Bu çalışma için hastalardan ek kan alınmamış olup herhangi başka bir test uygulanmamıştır. Analizi yapılan hastaların verileri başvuru sırasına göre başına H (hasta) harfi konularak kodlanmıştır.

WES analizi xGen Exome Research Panel v2 kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma sonucunda üretilen VCF dataları Qiagen Clinical Insight Interpret yazılımı(Tablo 3.1) ile analiz edilmiştir.

Tablo 3.1 Analiz sırasında kullanılan Qiagen Clinical Insight Interpret yazılımı ile oluşturduğumuz filtre

Qiagen Clinical Insight Interpret yazılımında kullandığımız Filtreleme	
1	Sadece ekzonik bölgeler ve bu bölgelerin başı ve sonunda 20 baz çifti içerisinde kalan mutasyonlar dahil edildi.
2	Upstream pipeline filtresini geçebilen varyantlar dahil edildi
3	Call kalitesi ≥ 20 olan varyantlar dahil edildi
4	GnomAD, 1000 Genomes veya ExAC'de alel frekansı %5'in üzerinde olan mutasyonlar dışlandı

3.2 Saptanan varyantların patojenitesinin değerlendirilmesi

VarSome, ClinVar, HGMD ve Franklin veri tabanları kullanılarak ve yayınlar taranarak mutasyonların patojenitesi araştırılmıştır. Daha önce literatürde tanımlanmamış değişimlerin patojeniteye neden olup olmadığı; Polymorphism phenotyping v2 (PolyPhen-2) Mutation Taster, SIFT, DANN, vb. gibi in-silico bioinformatik programları ile değerlendirilmiştir. Mutasyonların sıklıkları gnomAD Exomes veritabanı® kullanılarak değerlendirilmiş olup popülasyondaki homozigotluk durumu ve mutasyonun yaşa göre saptanma bildirimleri patojenite tayininde kullanılmıştır. Mutasyonların patojenitesi ACMG kriterleri ile tayin edilmiştir (Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4).

Tablo 3.2 Patojenitenin değerlendirilmesinde ACMG kriterleri Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Patojeniteye dair çok güçlü kanıtlar
<p>PVS1: Fonksiyon kaybının hastalığa sebep olduğu bir gende(loss of function-LOF) null varyant (nonsense, frame-shift(çerçeve kayması), kabul edilmiş +/-1 veya 2 slice site, tek veya çoklu ekzon delesyonu, başlatma kodonu) bulunması.</p> <p>Uyarılar:</p> <ul style="list-style-type: none">• LOF'nın bilinen bir hastalık mekanizması olmadığı genlere dikkat edilmelidir. (örn. GFAP, MYH7)• Bir genin en uç 3' ucundaki LOF değişkenlerini yorumlarken dikkatli olunmalıdır• Ekzon atlmasına yol açacağı tahmin edilen ancak proteinin geri kalanının intakt olduğu splice site varyantlara dikkat edilmelidir.• Birden çok transkript varlığına dikkat edilmelidir
Patojeniteye dair güçlü kanıtlar
<p>PS1: Nükleotit değişikliğinden bağımsız olarak, daha önce belirlenmiş bir patojenik varyantla aynı amino asit değişikliği bulunması</p> <p>PS2: Hastalığı olan ve aile öyküsü olmayan bir hastada de novo (hem anne hem de baba doğrulanmalı) mutasyon</p> <p>PS3: Gen veya gen ürünü üzerinde hasar verici bir etkiyi destekleyen, köklü in vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmalar</p> <p>Not: Doğrulanmış ve klinik tanı laboratuvarı ortamında tekrarlanabilir ve sağlam olduğu gösterilmiş fonksiyonel çalışmalar en köklü olarak kabul edilir.</p> <p>PS4: Etkilenen bireylerde varyantın yaygınlığı, kontrollerdeki yaygınlığa kıyasla önemli ölçüde artmıştır.</p>

Tablo 3.2 (devamı) Patojenitenin değerlendirilmesinde ACMG kriterleri Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Patojeniteye dair orta derecede kanıtlar
<p>PM1: Benign varyasyon olmadan mutasyonel bir hot-spotta ve/veya kritik ve iyi kurulmuş fonksiyonel domainde (örneğin bir enzimin aktif bölgesi) bulunur.</p> <p>PM2: Exome Sequencing Project, 1000 Genomes veya ExAC'de kontrollerde bulunmaması (veya resesif ise aşırı düşük frekansta).</p> <p>PM3: Patojenik bir varyant ile transta tespit edilen resesif bozukluklar için Not: Bu, fazı belirlemek için ebeveynlerin (veya yavruların) test edilmesini gerektirir.</p> <p>PM4: Tekrar bölgesinde olmaması veya stop-loss varyantlarında, in-frame delesyonlar/insersiyonlar nedeniyle protein uzunluğu değişiklikleri</p> <p>PM5: Daha önce patojenik olduğu belirlenen farklı missense değişikliğinin görüldüğü bir amino asit kalıntısında novel missense değişiklik</p> <p>PM6: Anne ve baba analizi yapılmadan De novo olduğu düşünülen varyantlar</p>
Patojeniteye dair destekleyici kanıtlar
<p>PP1: Hastalığa neden olduğu kesin olarak bilinen bir gende, birden çok etkilenen aile üyesinde hastalıkla birlikte co-segregasyon</p> <p>PP2: Düşük oranda benign missense varyasyonuna sahip olan ve missense varyantlarının yaygın bir hastalık mekanizması olduğu bir gendeki missense varyantı</p> <p>PP3: Çok sayıda komputasyonel kanıt, gen veya gen ürünü üzerinde zararlı bir etkiyi destekler (korunma, evrimsel, splice etkisi, vb.)</p> <p>PP4: Hastanın fenotipi veya aile öyküsü, tek bir genetik etiyolojiye sahip bir hastalık için oldukça spesifik.</p> <p>PP5: Saygın bir kaynak yakın zamanda varyantı patojenik olarak bildiriyor ancak laboratuvarın bağımsız bir değerlendirme yapması için kanıt mevcut değilse</p>

Tablo 3.3 Benign varyantları sınıflandırma kriterleri Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Benign etkinin Tek Başına(Stand-Alone) kanıtı
<p>BA1: Exome Sequencing Project, 1000 Genomes veya ExAC'de alel frekansı %5'in üzerinde olması</p>
Benign etkinin güçlü kanıtı
<p>BS1: Alel frekansı hastalık için beklenenden daha yüksek olması</p> <p>BS2: Erken yaşlarda tam penetrans göstermesi beklenen resesif (homozigot), dominant (heterozigot) X'e bağlı (hemizigot) bir hastalıktaki varyantın sağlık yetişkinde saptaması.</p> <p>BS3: İyi düzenlenmiş in vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmalarda, protein fonksiyonu veya splice üzerinde zararlı bir etki göstermemesi</p> <p>BS4: Bir ailenin etkilenen üyelerinde segregasyon eksikliği</p>

Tablo 3.3 (devamı) Benign varyantları sınıflandırma kriterleri Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Benign etkinin destekleyici kanıtı	
BP1:	Primer olarak truncating varyantların hastalığa neden olduğu bilinen bir gendeki missense varyant
BP2:	Patojenik bir varyant ile tamamen full penetrans bir gen/bozukluk'ta transta gözlenmesi; veya herhangi bir kalıtım modelinde patojenik bir varyant ile cis'te gözlenmesi.
BP3:	Bilinen bir işlevi olmayan tekrar bölgesinde in-frame delesyonla/insersiyonlar
BP4:	Çok sayıda kompüsyonal kanıtın, gen veya gen ürünü üzerinde hiçbir etki olmadığını göstermesi (korunma, evrimsel, splice etkisi, vb.)
BP5:	Hastalık için alternatif bir moleküler temele sahip bir vakada bulunan varyant
BP6:	Saygın bir kaynak yakın zamanda varyantı benign olarak bildiriyor ancak laboratuvarın bağımsız bir değerlendirme yapması için kanıt mevcut değilse
BP7:	Splicing tahmin algoritmalarının, splice konsensüs dizisine veya yeni bir splice site oluşturulmasına herhangi bir etkiyi öngörmediği VE nükleotidin yüksek oranda korunmadığı sinonim (sessiz) bir değişken.
Benign etkinin destekleyici kanıtı	
BP1:	Primer olarak truncating varyantların hastalığa neden olduğu bilinen bir gendeki missense varyant
BP2:	Patojenik bir varyant ile tamamen full penetrans baskın bir gen/bozukluk'ta transta gözlenmesi; veya herhangi bir kalıtım modelinde patojenik bir varyant ile cis'te gözlenmesi.
BP3:	Bilinen bir işlevi olmayan tekrar bölgesinde in-frame delesyonla/insersiyonlar
BP4:	Çok sayıda kompüsyonal kanıtın, gen veya gen ürünü üzerinde hiçbir etki olmadığını göstermesi (korunma, evrimsel, splice etkisi, vb.)
BP5:	Hastalık için alternatif bir moleküler temele sahip bir vakada bulunan varyant
BP6:	Saygın bir kaynak yakın zamanda varyantı benign olarak bildiriyor ancak laboratuvarın bağımsız bir değerlendirme yapması için kanıt mevcut değilse
BP7:	Splicing tahmin algoritmalarının, splice konsensüs dizisine veya yeni bir splice site oluşturulmasına herhangi bir etkiyi öngörmediği VE nükleotidin yüksek oranda korunmadığı sinonim (sessiz) bir değişken.

Tablo 3.4 Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları, Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Patojenik	
1	1 Çok güçlü (PVS1) ve <ul style="list-style-type: none"> a. ≥ 1 Güçlü (PS1–PS4) veya b. ≥ 2 Orta (PM1–PM6) veya c. 1 Orta (PM1–PM6) ve 1 destekleyici (PP1–PP5) veya d. ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5)
2	≥ 2 Güçlü (PS1–PS4) veya
3	1 Güçlü (PS1–PS4) ve <ul style="list-style-type: none"> a. ≥ 3 Orta (PM1–PM6) veya b. 2 Orta (PM1–PM6) ve ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) veya c. 1 Orta (PM1–PM6) AND ≥ 4 Destekleyici (PP1–PP5)

Tablo 3.4 (devamı) Sekans varyantlarını sınıflandırmak için kriterleri birleştirme kuralları, Richards Ls ve ark.(101)'dan alınmıştır.

Muhtemel Patojenik	
1	1 Çok güçlü (PVS1) ve 1 Orta (PM1–PM6) veya
2	1 Güçlü (PS1–PS4) ve 1–2 Orta (PM1–PM6) veya
3	1 Güçlü (PS1–PS4) ve ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) veya
4	≥ 3 Orta (PM1–PM6) veya
5	2 Orta (PM1–PM6) ve ≥ 2 Destekleyici (PP1–PP5) veya
6	1 Orta (PM1–PM6) ve ≥ 4 Destekleyici (PP1–PP5)
Benign	
1	1 Stand-Alone (BA1) veya
2	≥ 2 Güçlü (BS1–BS4)
Muhtemel benign	
1	1 Güçlü (BS1–BS4) and 1 Destekleyici (BP1–BP7) veya
2	≥ 2 Destekleyici (BP1–BP7)

*Varyantlar, diğer kriterler karşılanmazsa veya benign ve patojenik kriterleri çelişkiliyse Önemi Bilinmeyen (Uncertain Significance) olarak sınıflandırılmalıdır.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak 485 hastanın tüm ekzom dizileme (WES) dataları analiz edilmiştir. Hastaların 244'ü kadın, 241'i erkektir. Hastalar kliniğimize yağ asidi oksidasyonu defektleri açısından başvurmamış olup çok farklı fenotipik bulgular sebebiyle başvurmuşlardır (Epilepsi, Retinitis pigmentosa, Otizm, multipl konjenital anomali vb). Bu WES analizi grubumuzun içerisinde segregasyon sebebiyle aile analizi çalışılmış olgularımız da bulunmaktadır.

Analizi yapılan 10 farklı gende (ACADM, ACADS, ACADVL, CPT1A, CPT2, ECHS1, HADH, HADHA, HADHB, SLC25A20) toplamda 4 patojenik mutasyon, 3 muhtemel patojenik mutasyon ve 24 VUS (Klinik önemi bilinmeyen varyant) saptanmıştır (Tablo 4.1). Bu mutasyonlar hastalarda heterozigot olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1 saptanan patojenik/muhtemel patojenik mutasyonların sayıları ve kohortumuzdaki oranları belirtilmiştir.

Genler	Patojenik/muhtemel patojenik varyant sayısı	Patojenik/muhtemel patojenik varyant frekansı
ACADM	2	0,00412
ACADS	5	0,010309
ACADVL	2	0,00412
CPT1A	-	-
CPT2	-	-
ECHS1	-	-
HADH	-	-
HADHA	1	0,00206
HADHB	-	-
SLC25A20	-	-

Tablo 4.2 saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantların sayıları ve kohortumuzdaki oranları belirtilmiştir.

Genler	VUS varyant sayısı	VUS varyant frekansı
ACADM	1	0,00206
ACADS	8	0,01649
ACADVL	13	0,026804
CPT1A	2	0,004123
CPT2	5	0,010309
ECHS1	1	0,00206
HADH	2	0,004123
HADHA	4	0,008247
HADHB	3	0,00618
SLC25A20	1	0,00206

Tablo 4.3 saptanan mutasyonların frekansı ve popülasyonda teorik olarak homozigot mutasyon saptama riski

Genler	Mutasyon frekansı	Teorik olarak homozigot hastalık saptama riski
ACADM	0,00618	0,000011
ACADS	0,0268	0,000179
ACADVL	0,0309	0,000238
CPT1A	0,00412	0,0000042
CPT2	0,0103	0,000026
ECHS1	0,00206	0,00000106
HADH	0,00412	0,0000042
HADHA	0,0109	0,0000297
HADHB	0,00618	0,0000095
SLC25A20	0,00206	0,00000106

Saptanan mutasyonlar arasında, gnomAD sıklığı bulunmayan mutasyonlarımızdan ACADS c.29C>T (p.Ser10Leu), ACADS c.95T>A (p.Val32Glu), ACADS c.290C>A (p.Ala97Asp), ACADS c.37G>A (p.Ala13Thr), CPT2 c.999G>C, HADH c.145A>G (p.Thr49Ala), HADHA c.676+5G>A, HADHB c.442+10A>G, HADHA c.439_440dupGG (p.Gly148GlufsTer14) mutasyonları literatürde bildirilmemiş olup yeni mutasyon olarak saptanmışlardır.

ACADM geninde saptanan heterozigot c.799G>A (p.Gly267Arg) mutasyonu H-374 ve H-452 hastalarında, ACADS geninde saptanan heterozigot c.596C>T (p.Ala199Val) mutasyonu H-142 ve H-144 hastalarında, ACADVL geninde saptanan c.1603C>T (p.Arg535Trp) mutasyonu H-025 ve H-213 hastalarında, CPT2 geninde saptanan heterozigot c.999G>C (p.Lys333Asn) mutasyonu, H-174 ve H-188 hastalarında, HADHB geninde saptanan heterozigot c.442+10A>G mutasyonu H-258 ve H-399 hastalarında saptanmış olup bu hastalar birbirleriyle 1. Derece akrabadır.

Tablo 4.4 Analizde saptanan Patojenik/muhtemel patojenik varyantlar

Genler	Saptanan mutasyonlar	Mutasyon tipi	Saptanan hastalar	Zigositesi	ClinVar bildirim	gnomAD Exomes total sıklığı	ACMG kriterleri doğrultusunda
ACADM	c.799G>A (p.Gly267Arg) (NM_000016.5)	Missense	H-374	Heterozigot	Patojenik	0.000215	Patojenik
			H-452				
ACADS	c.310_312delGAG (p.Glu104del) (NM_000017.3)	In-frame delesyon	H-046	Heterozigot	Patojenik/ Muhtemel patojenik	0.0000221	Patojenik
	c.1147C>T (p.Arg383Cys) (NM_000017.3)	Missense	H-057	Heterozigot	Patojenik/ Muhtemel patojenik	0.0000967	Patojenik
			H-328				
	c.596C>T (p.Ala199Val) (NM_000017.4)	Missense	H-142	Heterozigot	Muhtemel patojenik(3); Önemi bilinmeyen(1)	0.0000318	Muhtemel patojenik
H-144							
ACADVL	c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11) (NM_000018.4)	Frame-shift	H-362	Heterozigot	Patojenik	-	Patojenik
	c.1153C>T (p.Arg385Trp) (NM_000018.4)	Missense	H-236	Heterozigot	Patojenik(3); Muhtemel patojenik(2); Önemi bilinmeyen(3)	0.0000398	Muhtemel patojenik
HADHA	c.439_440dupGG (p.Gly148GlyfsTer14) (NM_000182.5)	Frame-shift	H-228	Heterozigot	-	-	Muhtemel patojenik

Tablo 4.5 Analizde saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS).

Genler	Saptanan mutasyonlar	Mutasyon tipi	Saptanan hastalar	Zigositesi	ClinVar bildirimi	gnomAD Exomes total sıklığı	ACMG kriterleri doğrultusunda
ACADM	c.1091T>C (p.Ile364Thr) (NM_000016.6)	Missense	H-288	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen(4); Muhtemel benign (1)	0.000478	VUS
ACADS	c.905C>A (p.Ala302Glu) (NM_000017.4)	Missense	H-055	Heterozigot	-	0.00000799	VUS
	c.29C>T (p.Ser10Leu) (NM_000017.4)	Missense	H-074	Heterozigot	-	-	VUS
	c.95T>A (p.Val32Glu) (NM_000017.4)	Missense	H-294	Heterozigot	-	-	VUS
	c.360+8C>T (NM_000017.4)	İntronik varyant	H-320	Heterozigot	-	-	VUS
	c.1078A>G (p.Ser360Gly) (NM_000017.4)	Missense	H-330	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.0000121	VUS
	c.290C>A (p.Ala97Asp) (NM_000017.4)	Missense	H-352	Heterozigot	-	-	VUS
	c.37G>A (p.Ala13Thr) (NM_000017.4)	Missense	H-338	Heterozigot	-	-	VUS
	c.65G>T (p.Trp22Leu) (NM_000017.4)	Missense	H-378	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.0000398	VUS

VUS: Klinik önemi bilinmeyen varyant

Tablo 4.5 (devamı) Analizde saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS).

Genler	Saptanan mutasyonlar	Mutasyon tipi	Saptanan hastalar	Zigositesi	ClinVar bildirimi	gnomAD Exomes total sıklığı	ACMG kriterleri doğrultusunda
ACADVL	c.1603C>T (p.Arg535Trp) (NM_001270447.1)	Missense	H-025	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.0000479	VUS
			H-049				
			H-104				
			H-213				
	c.14T>C (p.Leu5Pro) (NM_001270447.1)	Missense	H-50	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.00129	VUS
	c.1567G>A (p.Gly523Arg) (NM_000018.4)	Missense	H-167	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.000415	VUS
	c.1844G>A (p.Arg615Gln) (NM_000018.4)	Missense	H-225	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen(8); Muhtemel Benign(3)	0.00281	VUS
H-266							
H-279							
H-297							
H-365							
H-401							
c.1803G>A (p.Met601Ile) (NM_000018.4)	Missense	H-322	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.0000796	VUS	
CPT1A	c.1702G>T (p.Ala568Ser) (NM_001876.4)	Missense	H-377	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.000139	VUS
	c.1850G>A (p.Arg617Gln) (NM_001876.4)	Missense	H-475	Heterozigot	Önemi Bilinmeyen	0.000143	VUS

VUS: Klinik önemi bilinmeyen varyant

Tablo 4.5 (devamı) Analizde saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS).

Genler	Saptanan mutasyonlar	Mutasyon tipi	Saptanan hastalar	Zigositesi	ClinVar bildirimi	gnomAD Exomes total sıklığı	ACMG kriterleri doğrultusunda
CPT2	c.999G>C (p.Lys333Asn) (NM_000098.3)	Missense	H-174	Heterozigot	-	-	VUS
	H-188						
	c.1025T>C (p.Met342Thr) (NM_000098.3)	Missense	H-084	Heterozigot	Önemi bilinmeyen(7); Muhtemel Benign(1)	0.00104	VUS
	c.877A>G (p.Ser293Gly) (NM_000098.3)	Missense	H-190	Heterozigot	Önemi bilinmeyen(4); Muhtemel Benign(1)	0.000111	VUS
	c.236A>C (p.Lys79Thr) (NM_000098.3)	Missense	H-280	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.000274	VUS
ECHS1	c.67G>C (p.Ala23Pro) (NM_004092.4)	Missense	H-472	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.000141	VUS
HADH	c.809C>T (p.Thr270Met) (NM_005327.7)	Missense	H-081	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.0000716	VUS
	c.145A>G (p.Thr49Ala) (NM_001184705.3)	Missense	H-150	Heterozigot	-	-	VUS

VUS: Klinik önemi bilinmeyen varyant

Tablo 4.5 (devamı) Analizde saptanan Klinik önemi bilinmeyen varyantlar (VUS).

Genler	Saptanan mutasyonlar	Mutasyon tipi	Saptanan hastalar	Zigositesi	ClinVar bildirimi	gnomAD Exomes total sıklığı	ACMG kriterleri doğrultusunda
HADHA	c.652G>C (p.Val218Leu) (NM_000182.5)	Missense	H-156	Heterozigot	Önemi bilinmeyen(7) ; Muhtemel Benign(1)	0.000851	US
	c.1969G>T (p.Ala657Ser) (NM_000182.5)	Missense	H-220	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.00000398	VUS
			H-366				
c.676+5G>A (NM_000182.5)	İntronik varyant	H-230	Heterozigot	-	-	VUS	
HADHB	c.442+10A>G (NM_000183.3)	İntronik varyant	H-258	Heterozigot	-	-	VUS
			H-399				
	c.1315A>G (p.Met439Val) (NM_000183.3)	Missense	H-443	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.0000119	VUS
SLC25A20	c.364G>A (p.Val122Ile) (NM_000387.6)	Missense	H-425	Heterozigot	Önemi bilinmeyen	0.000231	VUS

Tablo 4.6 Patojenik/muhtemel patojenik mutasyon saptanan hastalar ve kliniğimize başvuru nedenleri

Hasta Kodu	Saptanan Mutasyon	Kliniğimize başvuru sebebi
H-374	ACADM c.799G>A (p.Gly267Arg)	Nöromotor gelişim geriliği
H-452	ACADM c.799G>A (p.Gly267Arg)	Segregasyon
H-046	ACADS c.310_312delGAG (p.Glu104del)	Nöromotor gelişim geriliği
H-057	ACADS c.1147C>T (p.Arg383Cys)	Feokromasitoma Paraganglioma
H-328	ACADS c.1147C>T (p.Arg383Cys)	Multipl Abortus hastası, Hipoplastik kalp yetmezliği nedeniyle vefat eden çocuğu var
H-142	ACADS c.596C>T (p.Ala199Val)	Hipotoni, corpus kallozum agenizisi, nöromotor gerilik, bilateral simian çizgisi, mekonyumlu doğum, oligohidramniyoz
H-144	ACADS c.596C>T (p.Ala199Val)	Segregasyon
H-362	ACADVL c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11)	Ataksi, Vitiligo, Psöriazis,
H-236	ACADVL c.1153C>T (p.Arg385Trp)	MODY
H-228	HADHA c.439_440dupGG (p.Gly148GlyfsTer14)	Tremor, yürümede dengesizlik

Tablo 4.7 VUS mutasyon saptanan hastalar ve kliniğimize başvuru nedenleri

Hasta Kodu	Saptanan Mutasyon	Kliniğimize başvuru sebebi
H-288	ACADM c.1091T>C (p.Ile364Thr)	Segregasyon
H-055	ACADS c.905C>A (p.Ala302Glu)	Segregasyon
H-074	ACADS c.29C>T (p.Ser10Leu)	Segregasyon
H-294	ACADS c.95T>A (p.Val32Glu)	Hipertrofik kardiyomiyopati
H-320	ACADS c.360+8C>T	Dilate kardiyomiyopati
H-330	ACADS c.1078A>G (p.Ser360Gly)	Hipofiz adenomu, hemihipertrofi, lipodistrofi, Tip 2 Diyabet
H-352	ACADS c.290C>A (p.Ala97Asp)	Demir metabolizma bozukluğu ve ailede kanser öyküsü
H-338	ACADS c.37G>A (p.Ala13Thr)	Zeka geriliği, epilepsi, dikkat eksikliği
H-378	ACADS c.65G>T (p.Trp22Leu)	Segregasyon
H-025	ACADVL c.1603C>T (p.Arg535Trp)	Segregasyon
H-049		Miyopati
H-104		Segregasyon
H-213		Nöromotor gelişim geriliği, Nöbet öyküsü
H-050	ACADVL c.14T>C (p.Leu5Pro)	Segregasyon
H-167	ACADVL c.1567G>A (p.Gly523Arg)	Segregasyon
H-225	ACADVL c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Tremor, ataksi, kas güçsüzlüğü, yürüme bozuklukları, geçirilmiş febril konvulsiyon
H-266		Bradikinezi
H-279		Osteogenezis imperfekta
H-297		Segregasyon
H-365		Atipik otizm, mental retardasyon, Epilepsi
H-401		Yürüyememe ve konuşamama
H-322	ACADVL c.1803G>A (p.Met601Ile)	Annede ve Anneannede ani kardiyak ölüm

Tablo 4.7 (devamı) VUS mutasyon saptanan hastalar ve kliniğimize

başvuru nedenleri

Hasta Kodu	Saptanan Mutasyon	Kliniğimize başvuru sebebi
H-377	CPT1A c.1702G>T (p.Ala568Ser)	Multiple sklerozis
H-475	CPT1A c.1850G>A (p.Arg617Gln)	Lizozomal depo hastalığı, hepato, splenomegali
H-174	CPT2 c.999G>C (p.Lys333Asn)	Hemihipertrofi, multipl hiperpigmente lezyonlar
H-188		Segregasyon
H-084	CPT2 c.1025T>C (p.Met342Thr)	Segregasyon
H-190	CPT2 c.877A>G (p.Ser293Gly)	Strabismus, miyopi, astigmatizm, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği, öğrenme güçlüğü, ataksik yürüme
H-280	CPT2 c.236A>C (p.Lys79Thr)	MODY
H-472	ECHS1 c.67G>C (p.Ala23Pro)	Gelişme geriliği, dikkat eksikliği
H-081	HADH c.809C>T (p.Thr270Met)	Serebellar atrofi-hipoplazi, ataksik yürüyüş, Mental retardasyon
H-150	HADH c.145A>G (p.Thr49Ala)	Dilate Kardiyomyopati
H-156	HADHA c.652G>C (p.Val218Leu)	Segregasyon
H-220	HADHA c.1969G>T (p.Ala657Ser)	MODY
H-366	HADHA c.1969G>T (p.Ala657Ser)	Epilepsi ve atipik otizm
H-230	HADHA c.676+5G>A	Hipertrofik kardiyomyopati
H-258	HADHB c.442+10A>G	Epilepsi
H-399	HADHB c.442+10A>G	Segregasyon
H-443	HADHB c.1315A>G (p.Met439Val)	Konjenital kalp hastalığı
H-425	SLC25A20 c.364G>A (p.Val122Ile)	Skolyoz, pektus ekskavatum, Osteogenezis imperfekta

Tablo 4.8 ACADM geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Uzun süreli açlıkta bayılma-letarji öyküsü:	Miğde bulantısı, kusma atakları	Nöbet öyküsü	Apne	Ailede ani ölüm öyküsü
H-374	4	Erkek	c.799G>A (p.Gly267Arg)	Heterozigot	-	-	Var	-	-
H-452	33	Kadın	c.799G>A (p.Gly267Arg)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-288	36	Kadın	c.1091T>C (p.Ile364Thr)	Heterozigot	-	-	-	-	-

Tablo 4.9 ACADS geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	İştahsızlık	Myopati	Nöbet öyküsü	Gelişim gerilği
H-046	5	Erkek	c.310_312delGAG (p.Glu104del)	Heterozigot	Var	-	-	Var
H-057	42	Erkek	c.1147C>T (p.Arg383Cys)	Heterozigot	-	-	-	-
H-328	36	Erkek	c.1147C>T (p.Arg383Cys)	Heterozigot	-	-	-	-
H-142	3	Kadın	c.596C>T (p.Ala199Val)	Heterozigot	Var	-	-	Var
H-144	26	Kadın	c.596C>T (p.Ala199Val)	Heterozigot	-	-	-	-
H-055	33	Erkek	c.905C>A (p.Ala302Glu)	Heterozigot	-	-	-	-
H-074	35	Erkek	c.29C>T (p.Ser10Leu)	Heterozigot	-	-	-	-

Tablo 4.9 (devamı) ACADS geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	İştahsızlık	Myopati	Nöbet öyküsü	Gelişim gerilgi
H-294	73	Erkek	c.95T>A (p.Val32Glu)	Heterozigot	-	-	-	-
H-320	22	Erkek	c.360+8C>T	Heterozigot	-	-	-	-
H-330	48	Kadın	c.1078A>G (p.Ser360Gly)	Heterozigot	-	-	-	-
H-352	55	Kadın	c.290C>A (p.Ala97Asp)	Heterozigot	-	-	-	-
H-338	17	Kadın	c.37G>A (p.Ala13Thr)	Heterozigot	-	Var	Var	-
H-378	31	Kadın	c.65G>T (p.Trp22Leu)	Heterozigot	-	-	-	-

Tablo 4.10 ACADVL geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Kardiyomyopati	Myopati	Uzun süreli açlıkta bayılma-letarji öyküsü	Ailede ani ölüm öyküsü
H-362	60	Kadın	c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11)	Heterozigot	-	-	-	-
H-236	49	Erkek	c.1153C>T (p.Arg385Trp)	Heterozigot	-	-	-	-
H-025	47	Erkek	c.1603C>T (p.Arg535Trp)	Heterozigot	-	-	-	-
H-049	31	Erkek	c.1603C>T (p.Arg535Trp)	Heterozigot	-	Var	-	-
H-104	27	Kadın	c.1603C>T (p.Arg535Trp)	Heterozigot	-	-	-	-
H-213	6	Erkek	c.1603C>T (p.Arg535Trp)	Heterozigot	-	-	-	-

Tablo 4.10 (devamı) ACADVL geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Kardiyomyopati	Myopati	Uzun süreli açlıkta bayılma-letarji öyküsü	Ailede ani ölüm öyküsü
H-050	28	Kadın	c.14T>C (p.Leu5Pro)	Heterozigot	-	-	-	Var
H-167	30	Erkek	c.1567G>A (p.Gly523Arg)	Heterozigot	-	-	-	-
H-225	12	Erkek	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	Var	-	-
H-266	63	Erkek	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	-	-	-
H-279	35	Erkek	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	-	-	-
H-297	42	Kadın	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	-	-	-
H-365	17	Erkek	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	-	-	-
H-401	13	Kadın	c.1844G>A (p.Arg615Gln)	Heterozigot	-	-	-	-
H-322	14	Kadın	c.1803G>A (p.Met601Ile)	Heterozigot	-	-	-	Var

Tablo 4.11 CPT1A geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Gebelikte hepatik ensefalopati	Uzun süreli açlıkta bayılma-letarji öyküsü	Kardiyomegali	Hepatomegali
H-377	23	Kadın	c.1702G>T (p.Ala568Ser)	Heterozigot	-	-	-	-
H-475	18	Erkek	c.1850G>A (p.Arg617Gln)	Heterozigot	-	-	-	Var

Tablo 4.12 CPT2 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Egzersiz sonrası myopati	Nöbet öyküsü	Hepatomegali:	Kardiyomopati	Ailede ani ölüm öyküsü
H-174	5	Erkek	c.999G>C (p.Lys333Asn)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-188	33	Erkek	c.999G>C (p.Lys333Asn)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-084	68	Erkek	c.1025T>C (p.Met342Thr)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-190	9	Kadın	c.877A>G (p.Ser293Gly)	Heterozigot	-	Var	-	-	-
H-280	28	Kadın	c.236A>C (p.Lys79Thr)	Heterozigot	-	-	-	-	-

Tablo 4.13 HADHA geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Kardiyomyopati	Miyopati	Periferel nöropati	Retinopati	Uzun süreli açlıkta bayılma-letarji öyküsü
H-228	68	Kadın	c.439_440dupGG (p.Gly148GlufsTer14)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-156	38	Kadın	c.652G>C (p.Val218Leu)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-220	23	Erkek	c.1969G>T (p.Ala657Ser)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-366	8	Kadın	c.1969G>T (p.Ala657Ser)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-230	41	Erkek	c.676+5G>A	Heterozigot	Var	-	-	-	-

Tablo 4.14 HADHB geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Kardiyomyopati	Miyopati	Periferel nöropati	Retinopati	Kardiyomyopati
H-258	5	Kadın	c.442+10A>G	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-399	25	Kadın	c.442+10A>G	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-443	21	Kadın	c.1315A>G (p.Met439Val)	Heterozigot	-	-	-	-	-

Tablo 4.15 HADH geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Hiper insülinemik hipoglisemi	Ailede ani ölüm öyküsü	Gelişim geriliği	Yetersiz beslenme	Kardiyomyopati
H-081	18	Erkek	c.809C>T (p.Thr270Met)	Heterozigot	-	-	-	-	-
H-150	22	Erkek	c.145A>G (p.Thr49Ala)	Heterozigot	-	-	-	-	Var

Tablo 4.16 ECHS1 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Apne	Gelişim geriliği	Paroksizmal distoni	Nöbet öyküsü	Kardiyomiyopati
H-472	11	Erkek	c.67G>C (p.Ala23Pro)	Heterozigot	-	Var	-	-	-

Tablo 4.17 SLC25A20 geninde saptanan mutasyonlar ve genotip fenotip korelasyonu

Hasta kodu	Yaş	Cinsiyet	Mutasyon	Zigozitesi	Nöbet öyküsü	Miyopati	Kardiyomyopati	Aile öyküsünde ani ölüm öyküsü
H-425	33	Erkek	c.364G>A (p.Val122Ile)	Heterozigot	-	-	-	-

5.TARTIŞMA

Yağ asidi oksidasyon defektleri yetersiz enerji üretimine yol açmaktadır. Bunun sonucunda ağır, orta ve hafif klinik bulgular görülebilmektedir(1). Yağ asidi oksidasyon defekti sıklığı dünyada 1:9000 olarak belirtilmektedir(11). En sık yağ asidi oksidasyon defekti olan orta zincirli yağ asidi oksidasyon defektinin sıklığı 1:10000 ile 1:27000 arasında değişmektedir(20). Hastalarımızda patojenik/muhtemel patojenik mutasyon taşıyıcılık sıklığı 2,06% olarak; VUS mutasyon taşıyıcılık sıklığımız ise 8,24% olarak saptanmıştır.

Yağ asidi oksidasyonu defekti, yenidoğanlarda çoğunlukla tandem mass spektrometresi ile taranmaktadır. Amerika, Avusturya, Belçika, Hollanda ve birçok ülkede farklı tandem mass panelleri kullanılarak yağ asidi oksidasyon defektlerinin yenidoğan taraması yapılmaktadır(11). Ülkemizde yenidoğan tarama programı kapsamında bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız yağ asidi beta oksidasyonu defektleri ile ilişkili genlerden; ACADM, ACADS, ACADVL, CPT1A, CPT2, ECHS1, HADH, HADHA, HADHB, SLC25A20 genleri retrospektif olarak analiz edilip, bu genlerde saptanan patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyantların genotip-fenotip korelasyonlarını, mutasyon taşıyıcılığının sıklığı ve Çanakkale popülasyonundaki hastalık riskini hesaplamaktır. Bu sayede literatüre katkı sağlamayı ve hekimlerin yağ asidi oksidasyon defektleri hakkındaki farkındalığını arttırmayı amaçlamaktayız.

Retrospektif analiz yapılan hastalarımızdan 107'sine segregasyon amacıyla test çalışılması planlanmış olup, 378 hasta farklı klinik bulgular sebebiyle tarafımıza başvurmuştur. Segregasyon nedeniyle başvuran 107 hastanın 15'inde (%14), patojenik, muhtemel patojenik veya VUS mutasyon saptanmıştır. Farklı klinik tablolar ile tarafımıza başvuran 378 hastamızdan 35'inde (%9,2) patojenik, muhtemel patojenik veya VUS mutasyon saptanmıştır. Klinik nedeniyle WES analizi çalışılan ve oluşturduğumuz panelde mutasyon

saptanan 35 hastanın 26'sında (%74) yağ asidi oksidasyon defekti genleri dışında, klinikleri ile ilişkili mutasyon saptanmıştır. Çanakkale popülasyonunda homozigot yağ asidi oksidasyon defekti saptamamış olmamızın sebebi kohortumuzun büyük olmaması ve akraba evliliklerinin Türkiye geneline göre çok az olması ile ilişkilendirilebilir. Kohortumuzda en sık ACADVL ve ACADS genlerinde mutasyon saptanmıştır. Bu genlerde taşıyıcılık literatüre göre daha yüksek çıkmıştır. Ancak kohortumuzun tamamen rastgele olmaması; bir kısmı hasta birey bir kısmı sağlıklı aile bireylerinden oluşturulmuş olması nedeniyle taşıyıcılık sıklığı yüksek çıkmış olabilir. Hasta-sağlıklı ayrımı yapılmaksızın tamamen rastgele örnekleme yapılacak popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Literatürde yağ asidi oksidasyon defektleri ile ilişkili mutasyonların %99 dan fazlasını dizi analizi ile saptanabilecek mutasyonlar oluşturmaktadır (missense, nonsense, frameshift gibi). Çalışmamızda derin intronik mutasyonlar filtreleme ile kapsam dışı bırakılmış olmakla birlikte, literatürde de derin intronik mutasyonlar bildirilmemiştir. Delesyon duplikasyonlar literatürde çok nadir olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan yöntemin de dizi analizi temelli olması, mutasyon saptama konusunda yanlış negatifliğimizin düşük olduğunu düşündürmektedir. Ancak kohortumuza mass spektrometre ile biyokimyasal analiz yapılmadığı için bu konuda kesin bir yorum yapmak güçtür.

5.1 ACADM gen mutasyonları

ACADM geninde saptadığımız Patojenik/muhtemel patojenik/VUS mutasyon frekansımız 0,00618'dir. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,000011 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubumuzun rastgele seçilmiş olmaması ve örnekleminizin küçük olması sebebiyle taşıyıcılık sıklığı beklenenden düşük saptanmıştır.

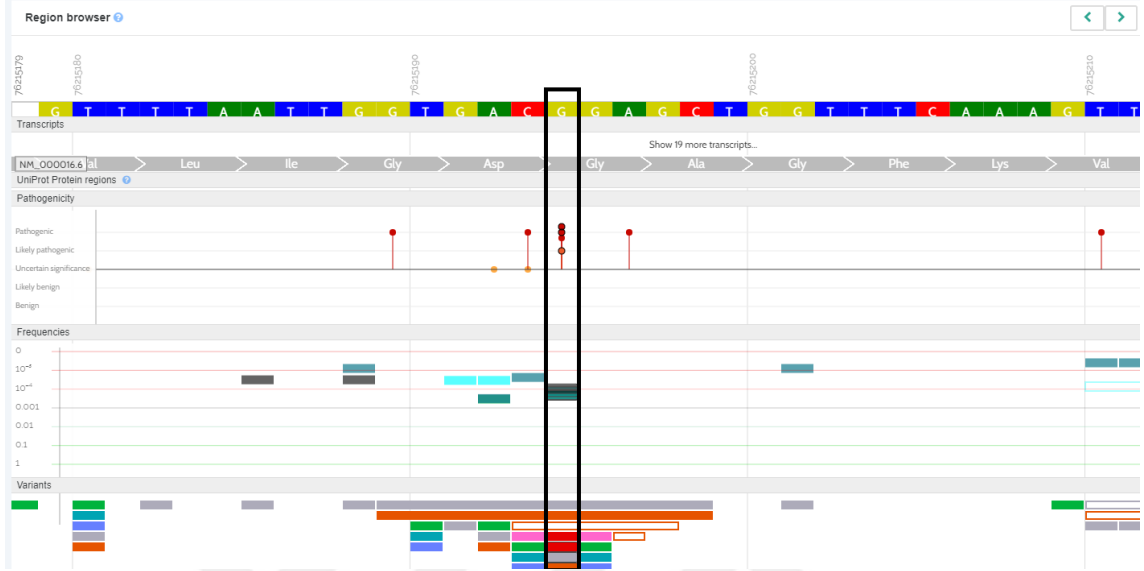
MCAD eksikliğinin genel prevalansı 1:10 000 ile 1:27000 arasında

değişmektedir(20). MCAD eksikliği sıklığı yenidoğan taramaları ile Danimarka'da 1/8954 olarak bildirilmiştir(15). Hollanda'da ACADM mutasyonu taşıyıcılık sıklığı 1/55 olarak saptanmış olup hastalığın sıklığı ise 2007-2015 yılları arasında 1/8300 olarak saptanmıştır(102).İngiltere'de yapılan bir çalışmada MCAD eksikliği sıklığı 0.94/10,000 olarak saptanmıştır(103)..

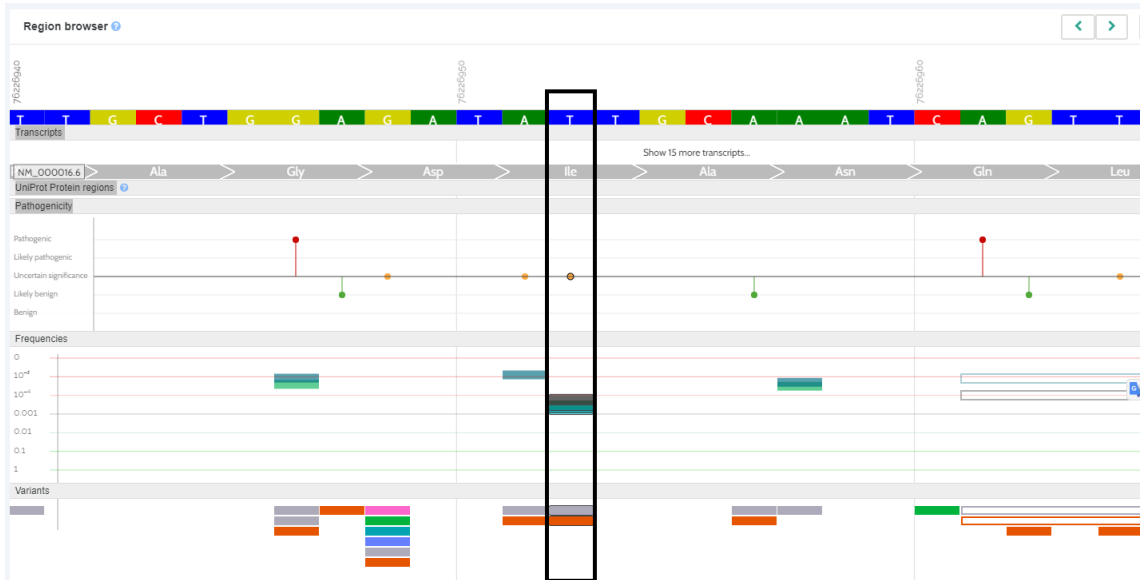
ACADM geninde en sık saptanan patojenik mutasyon c.985A>G olarak tanımlanmaktadır. Orta zincirli yağ asidi oksidasyon defekti saptanan hastalarda çoğunlukla bu mutasyonun homozigotluğu saptanmaktadır. MCAD eksikliğinin klinik bulguları değişken olup c.985A>G mutasyonu homozigot saptanan hastalarda dahi %50'sinde klinik bulgu görülmemektedir. Bu da bu mutasyonun ve hastalığı penetransının azaldığını göstermektedir(15). Bizim kohortumuzda bu mutasyon saptanmamıştır. Türkiyede yapılan bir çalışmada 1400 sağlıklı bireyde MCAD eksikliğinde sık saptanan patojenik c.985A>G mutasyonu taşıyıcılığı 3/1400 oranında saptandığı halde(104) bizim çalışmamızda bu mutasyonun saptanmamasının sebebi örneklemimizin küçüklüğü olabilir.

Bizim kohortumuzda ACADM geninde c.799G>A(p.Gly267Arg)(Şekil 5.1) patojenik mutasyonu birinci derece akraba olan H-374 ve H-452 kodlu hastalarda ve c.1091T>C (p.Ile364Thr) (Şekil 5.2) VUS varyantı H-288 kodlu hastada olmak üzere 3 bireyde 2 mutasyon saptanmıştır. c.799G>A(p.Gly267Arg) mutasyonu literatürde yaklaşık %10'luk enzim aktivitesi ile orta şiddette MCAD eksikliğine neden olabileceği bildirilmiş olup taşıyıcılarda klinik olup olmadığı ile ilgili bildirim bulunmamaktadır(102). H-374 numaralı hastamızda nöbet öyküsü olup MCADD ile ilişkili tek klinik bulgusu budur. Hastamızda WES analizinde klinik bulgularını açıklayabilecek farklı bir gende mutasyon saptanmıştır. Bu yüzden hasta kliniği ile c.799G>A (p.Gly267Arg) mutasyonu arasında kesin ilişki kurulmasa da bu mutasyonun kliniğe katkı sağlayabileceği unutulmamalıdır. Annesi olan sağlıklı H-452 numaralı hastamızda da aynı mutasyon saptanmış olup, klinik bulgularının olmaması bu mutasyonun taşıyıcılığın fenotipe yansıma ihtimalini azaltmaktadır. H-288 numaralı hastamızda saptanan c.1091T>C (p.Ile364Thr) mutasyonu taşıyıcılığı

ile ilgili bildirim bulunmamaktadır. Mutasyon saptanan bireyin sağlıklı ebeveyn olması ve heterozigot olarak saptanmış olması mutasyon hakkında yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır.



Şekil 5.1 ACADM c.799G>A(p.Gly267Arg) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



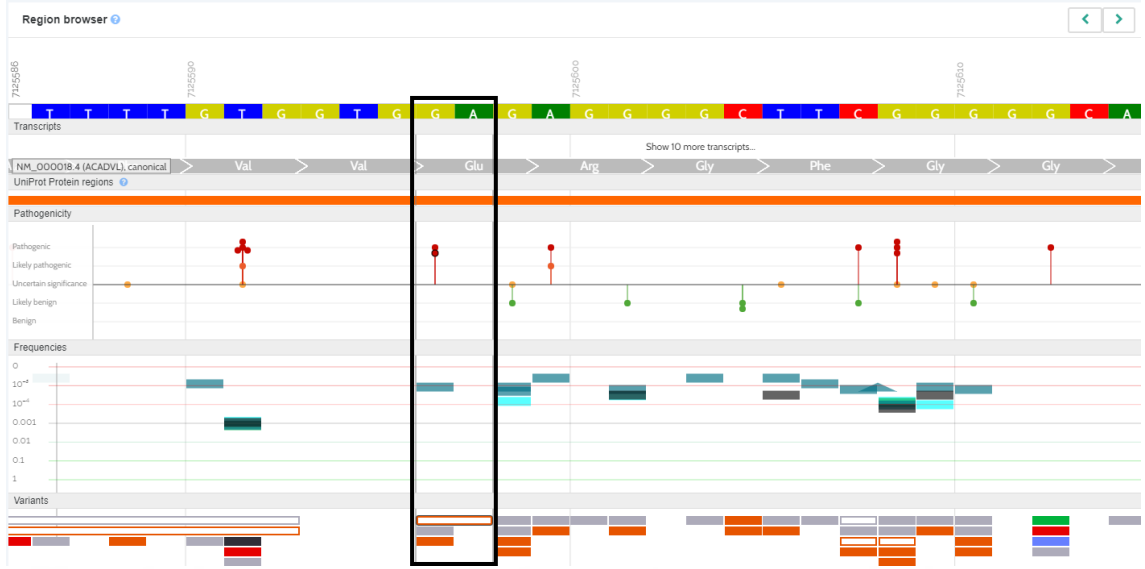
Şekil 5.2 ACADM c.1091T>C (p.Ile364Thr) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

5.2 ACADVL gen mutasyonları

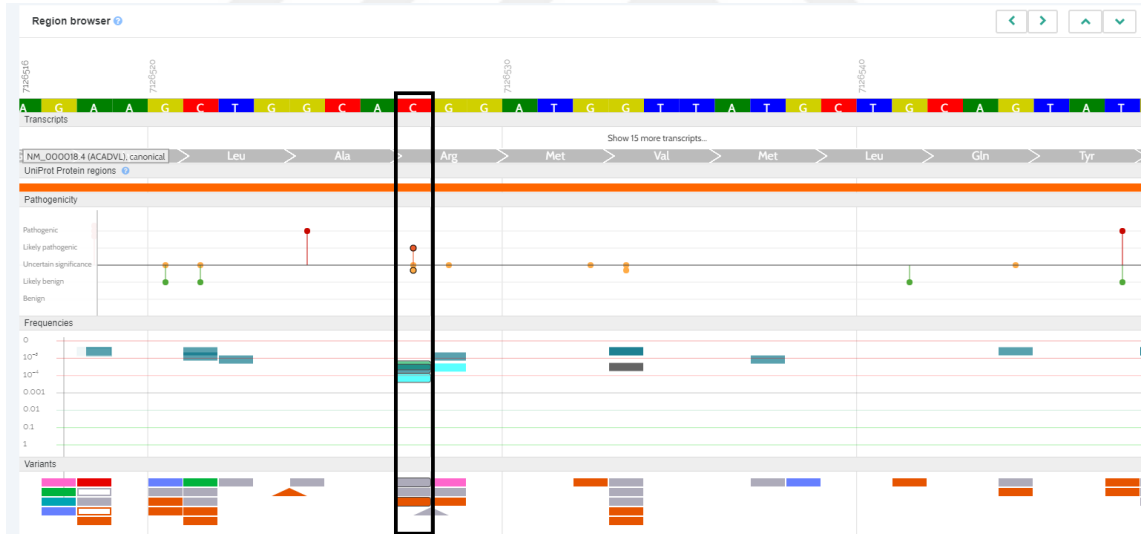
ACADVL geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,0309'dur. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,000238 olarak hesaplanabilir.

VLCAD eksikliğinin sıklığı yaklaşık olarak 1:30000 olarak bildirilmiştir. Almanyada yapılan 154 hastalık bir çalışmada VLCAD eksikliğinin insidansı 1:105000 olarak bildirilmiştir(105).

H-362 kodlu hastamızda patojenik heterozigot c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11) (Şekil 5.3) mutasyonu ve H-236 kodlu hastamızda muhtemel patojenik heterozigot c.1153C>T (p.Arg385Trp) (Şekil 5.4) mutasyonu saptanmış olup hastaların kliniğimize başvuru sebepleri ve klinik bulguları ile VLCAD eksikliği arasında korelasyon bulunmamaktadır. c.1153C>T mutasyonu bir yenidoğan tarama çalışmasında VLCAD eksikliği saptanan hastalarda görülmüştür(33). Bir çalışmada da c.1153C>T mutasyonu trans pozisyonda bulunan bir VUS mutasyon ile birlikte sağlıklı 3 yaşında bir hastada saptanmıştır(106). Bizim hastamızın 49 yaşında olması bu mutasyonun heterozigot durumda klinik göstermeme durumunu desteklemektedir.



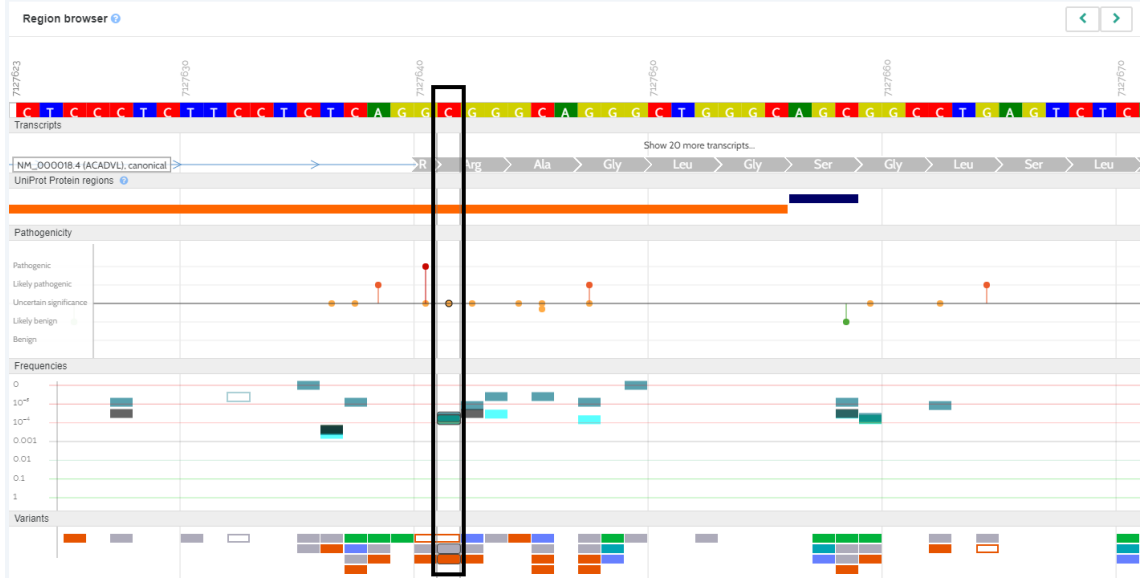
Şekil 5.3 ACADVL c.856_857delAG (p.Arg286GlyfsTer11) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



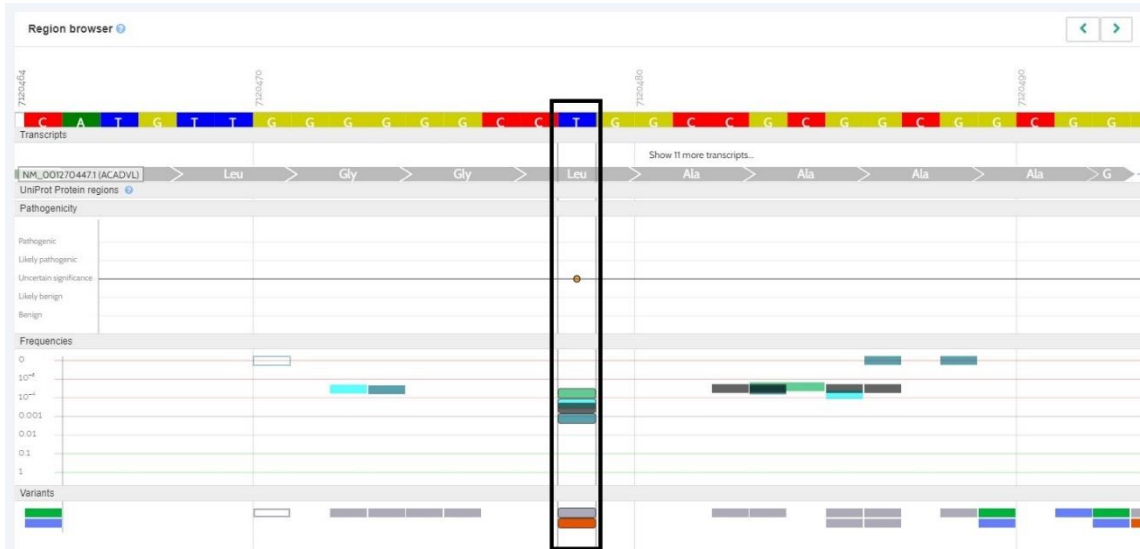
Şekil 5.4 ACADVL c.1153C>T (p.Arg385Trp) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

ACADVL geninde saptadığımız VUS varyantlar ise; H-025, H-049, H-104 ve H-213 kodlu hastalarda c.1603C>T (p.Arg535Trp) (Şekil 5.5) mutasyonu, H-50 kodlu hastada c.14T>C (p.Leu5Pro) (Şekil 5.6) mutasyonu, H-167 kodlu hastada c.1567G>A (p.Gly523Arg) (Şekil 5.7) mutasyonu, H-225, H-266, H-279, H-297, H-365, H-401 kodlu hastalarda c.1844G>A (p.Arg615Gln) (Şekil

5.8) mutasyonu, H-322 kodlu hastada c.1803G>A (p.Met601Ile) (Şekil 5.9) mutasyonu saptanmıştır. Hastalardan H-025 ile H-213 birinci dereceden akrabadır.



Şekil 5.5 ACADVL c.1603C>T (p.Arg535Trp) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



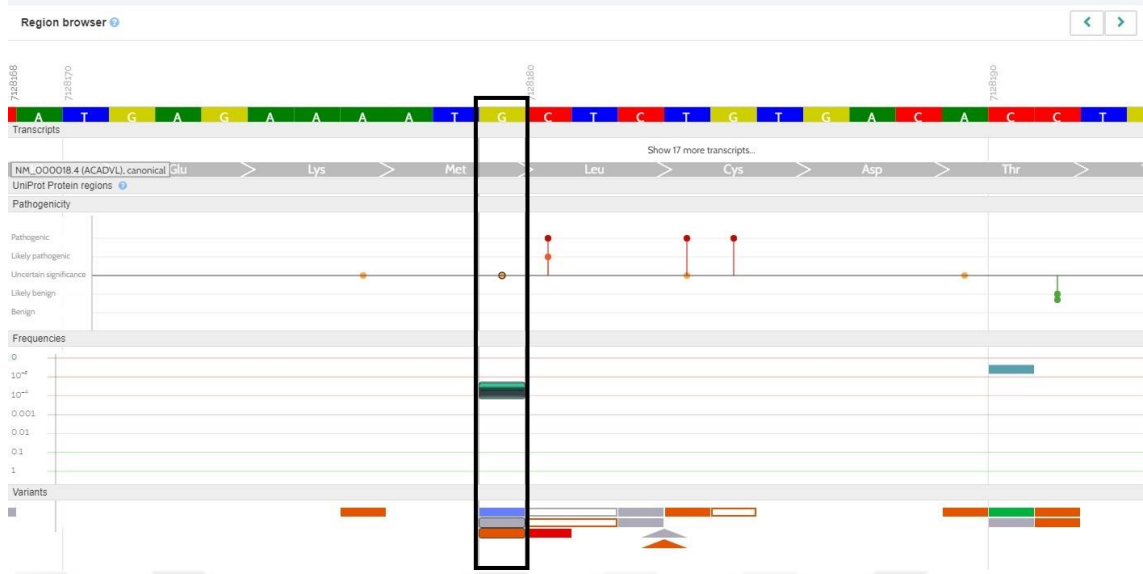
Şekil 5.6 ACADVL c.14T>C (p.Leu5Pro) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 5.7 ACADVL c.1567G>A (p.Gly523Arg) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 5.8 ACADVL c.1844G>A (p.Arg615Gln) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 5.9 ACADVL c.1803G>A (p.Met601Ile) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

ACADVL geninde c.1844G>A (p.Arg615Gln) mutasyonu saptanan H-225, H-266, H-279, H-365, kodlu hastalarımız farklı klinik şüphelerle tarafımıza başvurmuş olup hastaların klinikleri ile ilişkili olabilecek farklı genlerde mutasyon saptanmıştır. H-297 kodlu hasta segregasyon amacıyla WES analizi çalışılmış olup, H-401 kodlu hastada ise kliniği ile ilişkili olabilecek mutasyon saptanmamıştır. Bu hastalarda VLCAD kliniği bulunmamaktadır.

H-225 kodlu hastamızda miyopati dışında VLCAD ile ilişkili ek klinik bulgusu olmayıp hastanın kliniğini açıklayabilecek farklı gende mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonun hastanın miyopati kliniğine katkı sağlayabileceği gözden kaçmamalıdır. Fakat c.1844G>A mutasyonu bir çalışmada heterozigot olarak saptanmış olup, metabolik testlerde anlamlı bir değişiklik saptanılmamış (107). Bu mutasyonların homozigotluğunda ya da patojenik bir mutasyon ile compound heterozigotlukları saptandığı zaman daha net sınıflandırılmasını kolaylaştırabilir.

ACADVL geninde c.1603C>T (p.Arg535Trp) mutasyonu saptanan H-025 ve H-104 kodlu hastalarımız segregasyon amacıyla WES analizi yapılmış olup sırasıyla 47 ve 27 yaşlarında sağlıklı bireyler olup VLCADD kliniği

bulunmamaktadır. H-049 ve H-213 kodlu hastalarımızın klinikleriyle ilişkili farklı genlerde mutasyonları olup sadece H-049 kodlu hastamızın VLCADD kliniği olarak miyopati bulunmaktadır. H-049 numaralı hastada farklı gende mutasyon saptanmış olması, VLCAD eksikliğinin otozomal resesif kalıtılması ve hastada heterozigot saptanmış olması ACADVL geninde saptadığımız VUS mutasyonun patojenitesini netleştirememektedir. Hasta kliniğine katkı yapabileceği de unutulmamalıdır.

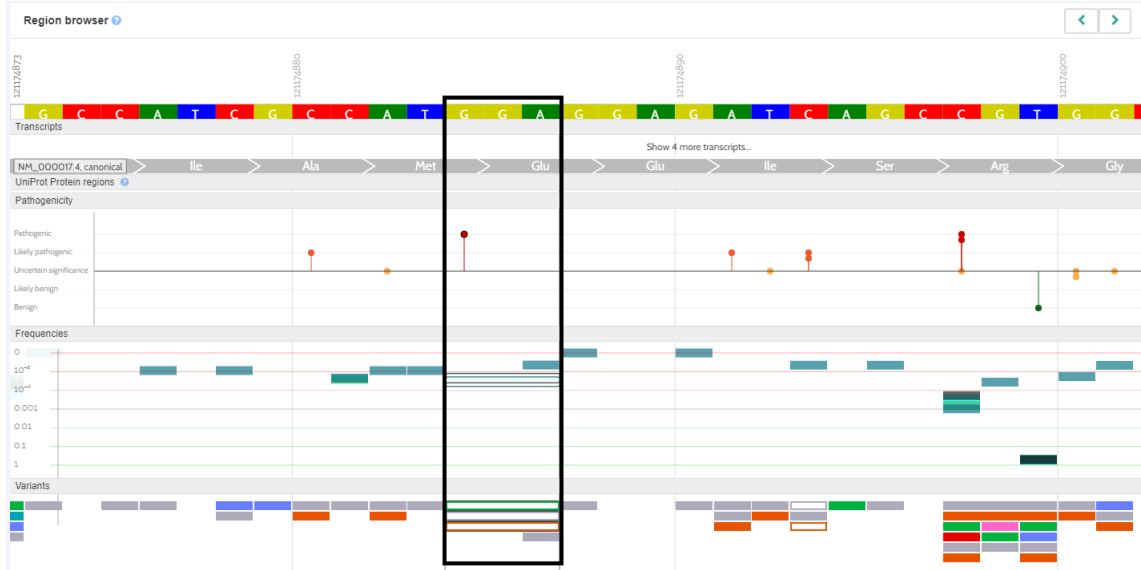
ACADVL geninde saptanan c.1803G>A (p.Met601Ile) mutasyonu saptanan H-322 kodlu hastada aile öyküsünde ani kardiyak ölüm ve kardiyomyopati bulunması, hastada bu klinik öykü ile ilişkili mutasyon saptanmış olsa da ACADVL geninin diğer allelinde olabilecek delesyonlar nadir de (31) olsa önem arz etmektedir. Bu mutasyonun patojenitesinin netleştirilebilmesi için aile öyküsündeki ani kardiyak ölüm ve kardiyomyopati öyküsü olan bireylerin ACADVL gen analizi yapılmalıdır.

ACADVL genindeki c.1567G>A (p.Gly523Arg) mutasyonu H-050 kodlu hastalarda saptanmış olup ailede ani ölüm öyküsü bulunması VLCAD eksikliği konusunda kliniği bulunan aile bireylerinin analizi mutasyonun patojenitesini aydınlatma açısından son derece önemlidir. H-167 kodlu hastanın başvuru amacı segregasyon olup hastada ACADVL c.14T>C (p.Leu5Pro) mutasyonu heterozigot saptanmasına rağmen VLCAD eksikliği ile ilişkili klinik bulunmamaktadır.

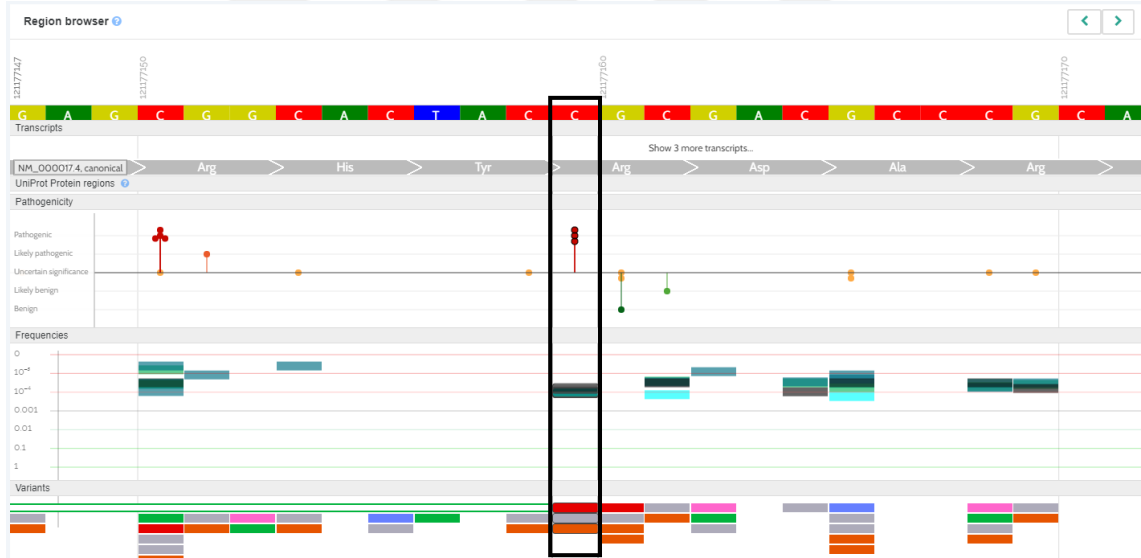
5.3 ACADS gen mutasyonları

ACADS geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,0268'dir. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,000179 olarak hesaplanabilir. SCAD eksikliğinin sıklığı yaklaşık olarak 1/35,000-1/50000 bildirilmiştir(108).

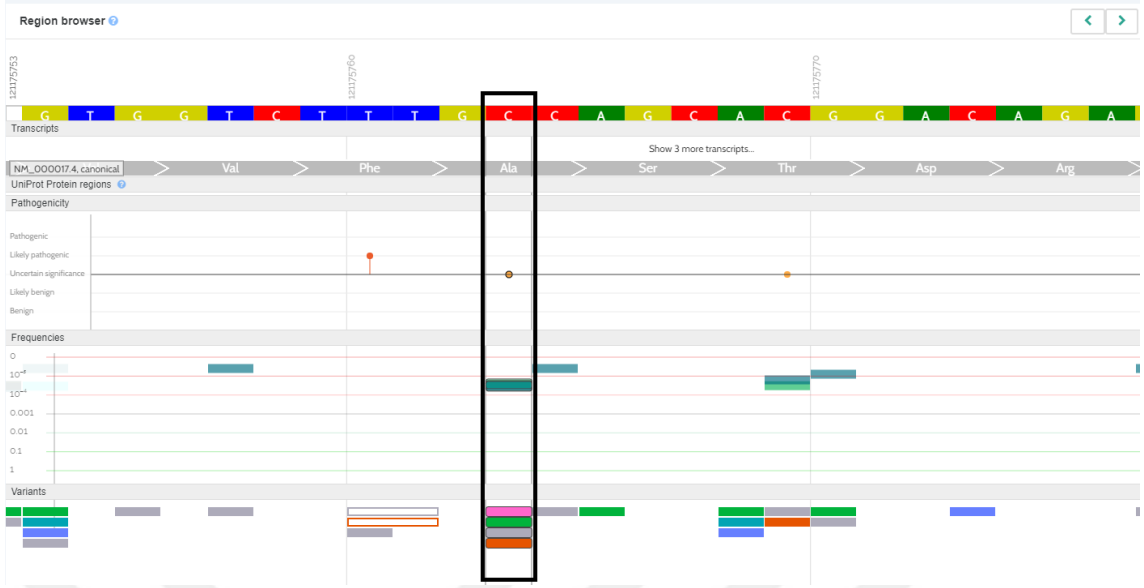
ACADS geninde c.310_312delGAG (p.Glu104del) (Şekil 5.10) heterozigot patojenik mutasyonu H-046 kodlu hastada; c.1147C>T (p.Arg383Cys)(Şekil 5.11) heterozigot patojenik mutasyonu akraba olmayan H-057 ve H-328 kodlu hastalarında; c.596C>T(p.Ala199Val) (Şekil 5.12) mutasyonu 1. Derece akraba olan H-142 ve H-144 kodlu hastalarda saptanmıştır.



Şekil 5.10 ACADS c.310_312delGAG (p.Glu104del) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 5.11 ACADS c.1147C>T (p.Arg383Cys) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



Şekil 5.12 ACADS c.596C>T(p.Ala199Val) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

ACADS geninde c.310_312delGAG (p.Glu104del) heterozigot mutasyonu H-046 kodlu hastada saptanmış olup hastamız tarafımıza nöromotor gelişim geriliği nedeniyle yönlendirilmiştir. SCAD eksikliği ile ilişkili olabilecek klinik bulguları iştahsızlık ve gelişim geriliğidir. Bir vaka bildiriminde bu mutasyonu homozigot olarak saptanan bir hastada ilk dört gün içerisinde hipotoni, epileptik nöbetler ve hasta 4 aylık olduğunda ise iştahsızlık, gelişim geriliği ve musküler hipertrofi bildirilmiştir(65). Bizim hastamız ile klinik benzerlik bulunması sebebiyle bu mutasyonun heterozigotluğunun daha hafif SCAD kliniği oluşturabileceğini düşündürmektedir. Hastamızda klinik ile uyumlu farklı gende mutasyon bulunması sebebiyle bu konuda net olarak cevap verilememektedir.

ACADS geninde c.1147C>T (p.Arg383Cys) heterozigot mutasyonu H-057 ve H-328 kodlu hastalarda saptanmış olup hastamız tarafımıza sırasıyla

feokromasitoma ve hipoplastik kalp yetmezliği sebebiyle bebek ölümü nedenleriyle başvurmuşlardır. Hastalarımızda SCAD eksikliği açısından klinik bulunmamaktadır.

ACADS geninde c.596C>T(p.Ala199Val) mutasyonu birinci derece akraba olan H-142 ve H-144 kodlu hastalarda heterozigot olarak saptanmış olup H-142 kodlu hastamızın kliniğimize başvuru nedenlerinden olan hipotoni, corpus callosum agenezisi, bilateral simian çizgisi, mekonyumlu doğum SCAD eksikliği ile ilişkili olmasada iştahsızlık ve gelişim geriliği bulunması bu patojenik mutasyonun heterozigotlukta da kliniğe katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. H-144 kodlu hastamız segregasyon amacıyla tarafımıza başvurmuş olup hastada SCADD kliniği bulunmamaktadır.

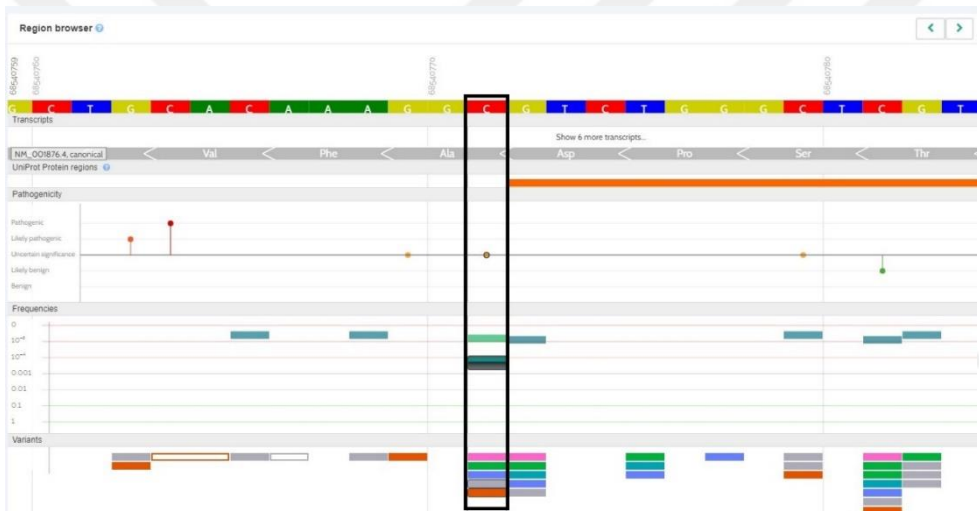
H-055, H-074, H-294, H-320, H-330, H-352, H-378 kodlu hastalarda saptadığımız ACADS genindeki VUS mutasyonlar heterozigot olup, bu hastalarda SCAD kliniği ile ilişkili klinik bulgu saptanmamıştır.

H-338 kodlu hastada klinik bulgularında miyopati ve epilepsi bulunması ve hastamızda farklı gende klinikle uyumlu mutasyon saptanmış olsa da kendisinde saptanan ACADS c.37G>A (p.Ala13Thr) VUS heterozigot mutasyonunun kliniğe katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

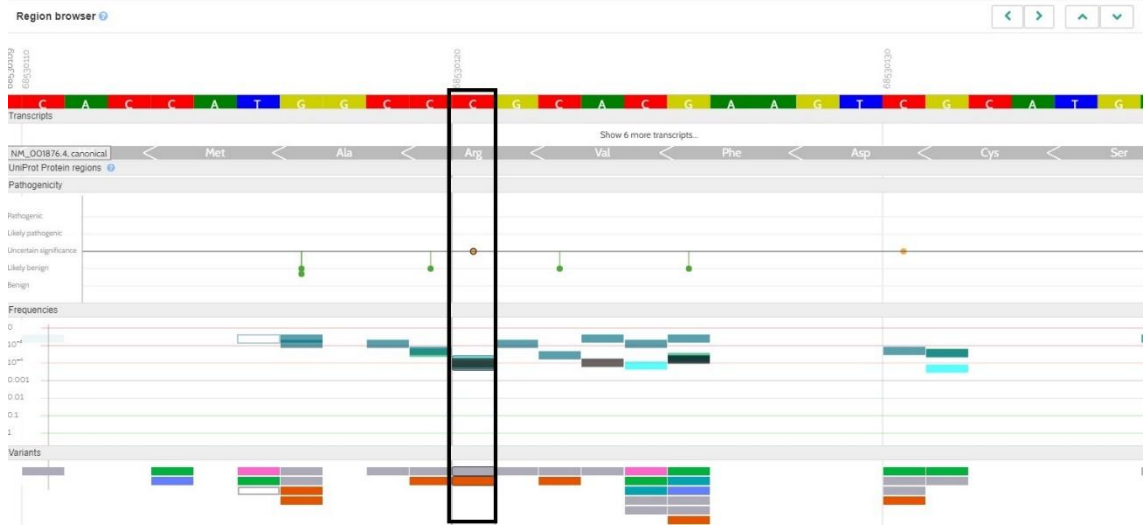
5.4 CPT1A gen mutasyonları

CPT1A geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,00412'dir. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,0000042 olarak hesaplanabilir. CPT1A eksikliğinin sıklığı açısından literatür bilgisi bulunmamaktadır.

H-377 kodlu hastada c.1702G>T (p.Ala568Ser)(Şekil 5.13) mutasyonu saptanmış olup hasta kliniği ile bu VUS varyant arasında korelasyon bulunmamaktadır. H-475 kodlu hastada CPT1A eksikliği ile ilişkili olabilecek hepatomegali kliniği bulunmasına rağmen hastada bir depo hastalığı ile ilişkili gende homozigot mutasyon saptanmış olması, c.1850G>A (p.Arg617Gln) (Şekil 5.14) VUS varyantının klinikle ilişki kurulmasını zorlaştırmaktadır.



Şekil 5.13 CPT1A c.1702G>T (p.Ala568Ser) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.



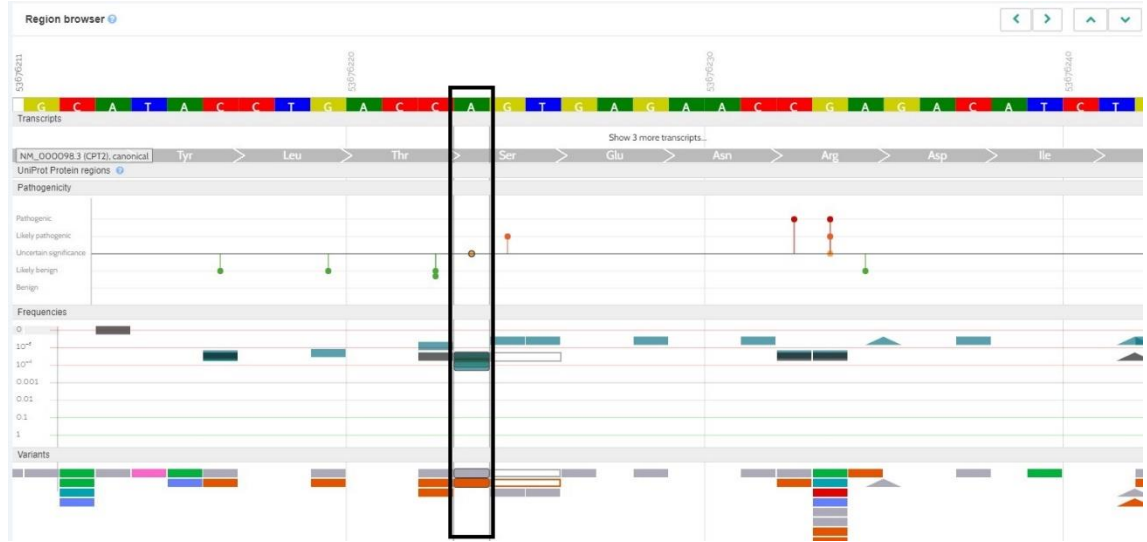
Şekil 5.14 CPT1A c.1850G>A (p.Arg617Gln) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

5.5 CPT2 gen mutasyonları

CPT2 geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,0103'dür. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,000026 olarak hesaplanabilir. CPT2 eksikliği Letal neonatal formdan 20 hasta (56–60), yaklaşık 28 ağır hepatokardiyomusküler form (54) ve 300'den fazla miyopatik tip bildirilmiştir (51,58,61–64).

Birinci derece akraba olan H-174 ve H-188 kodlu hastalar ve H-084, H-190, H-280 kodlu hastalarımızda heterozigot VUS mutasyonlar saptandı. H-174, H-188, H-084, H-280 kodlu hastaların CPT2 eksikliği ile ilişkili klinik bulguları olmamakla beraber hastada saptanan VUS varyantların (c.999G>C, c.1025T>C, c.236A>C) klinik bulgularına katkısı bulunmadığını düşünmekteyiz.

H-190 kodlu hastamızın CPT2 eksikliği ile ilişkili olarak nöbet öyküsü bulunmaktadır. H-190 kodlu hastada kliniği açıklayabilecek başka bir gende mutasyon saptanmıştır. CPT2 geninde saptanan c.877A>G (p.Ser293Gly) (Şekil 5.15) heterozigot mutasyonunun H-190 kodlu hastada hasta kliniğine katkı sağlayabileceği düşünülmekle birlikte, mutasyonun patojenitesi netleştirilememiştir.



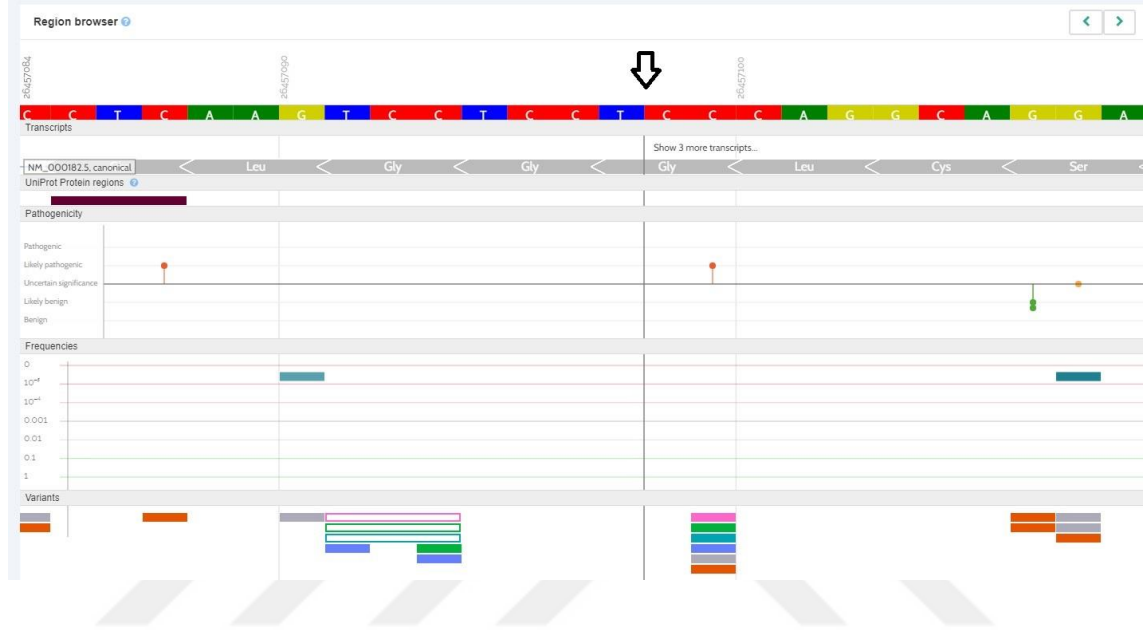
Şekil 5.15 CPT2 c.877A>G (p.Ser293Gly) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

5.6 HADHA gen mutasyonları

HADHA geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,0109'dur. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,0000297 olarak hesaplanabilir. Yenidoğan tarama programlarında LCHADD sıklığı Avustralya, Almanya ve Birleşik devletlerde tahmini 1:250,000 olup dünyadaki TFP eksikliği tahmini olarak 1:750,000 olarak düşünülmektedir (11).

H-228 kodlu hastada patojenik c.439_440dupGG (p.Gly148GlufsTer14) (Şekil 5.16) heterozigot mutasyonu saptanmış olup hastanın başvuru kliniği

olarak tremor, yürümede dengesizlik bulunması, hastada aksonal nöropati olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın otozomal resesif olması ve hastanın 68 yaşında kliniğinin bulunması bu mutasyonun heterozigot mutasyonlarında daha hafif ve geç klinik göstermesine neden olabileceğini düşündürmektedir.



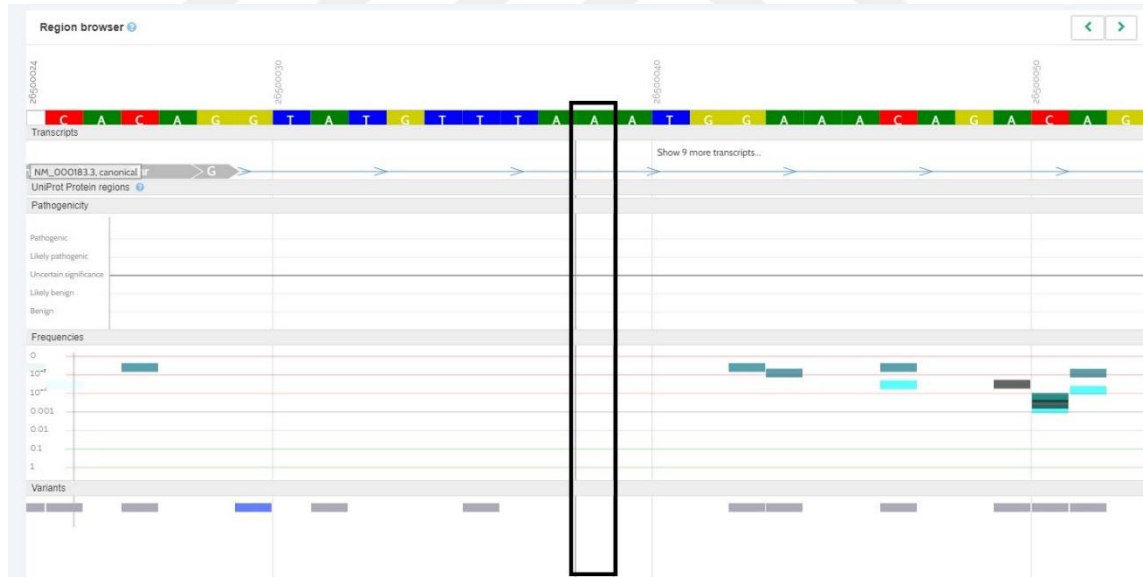
Şekil 5.16 HADHA c.439_440dupGG mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

Bu gende saptadığımız VUS mutasyonlardan H-156, H-220, H-366, H-230 kodlu hastalarla fenotip-genotip ilişkisi kurulamamıştır. VUS varyantlardan c.676+5G>A mutasyonu H-230 kodlu hastada saptanmış olup hastada kardiyomopati öyküsü bulunmaktadır. Hastanın kliniğini açıklayabilecek farklı genlerde de mutasyon saptanmış olsa da, kendisinde saptanan mutasyonun kliniğe katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

5.7 HADHB gen mutasyonları

HADHB geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,00618'dir. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,0000095 olarak hesaplanabilir.

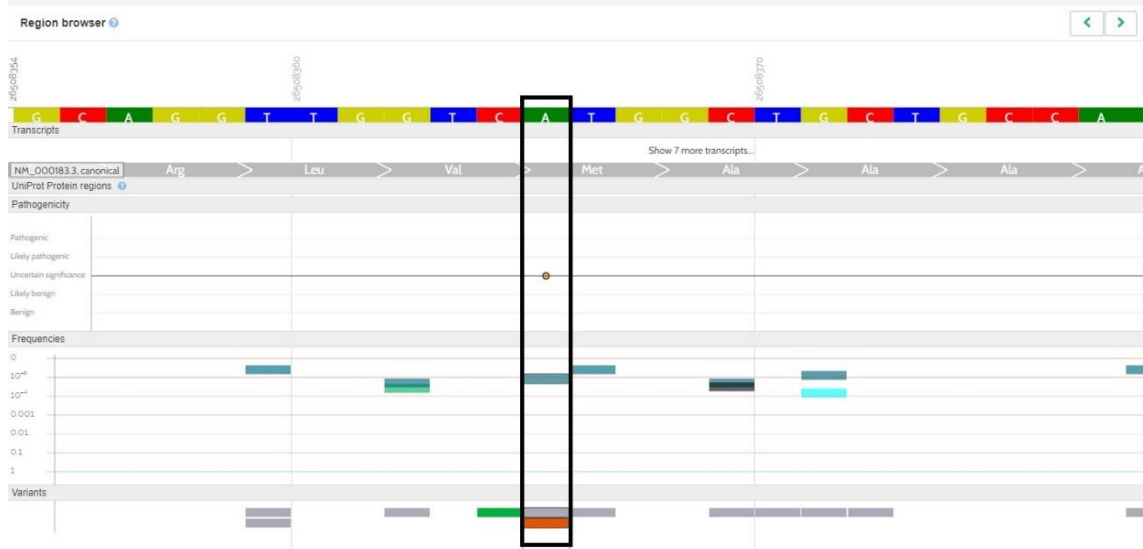
H-258 kodlu hasta epilepsi şikayeti ile tarafımıza başvurmuş olup literatürde HADHB patojenik compound heterozigot mutasyonu nedeniyle epilepsi ve kalp yetmezliği görülen bir vaka bildirimi bulunmaktadır(109). Hastamızda WES analizinde epilepsi ilişkili mutasyon bulunmaması sebebiyle c.442+10A>G (Şekil 5.17) VUS mutasyonun heterozigotluğunun kliniğe katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı mutasyona sahip hastanın annesi 25 yaşında olup nöbet ve ek klinik öyküsü bulunmamaktadır. Bu da mutasyonun heterozigotluğunda klinik değişkenliğinin bulunması da otozomal resesif kalıtmı bir hastalık olması sebebiyle, taşıyıcılarda farklı klinik bulgular görülebilir.



Şekil 5.17 HADHB c.442+10A>G mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

H-443 kodlu hastalarda TFP kliniği bulunmaması nedeniyle kendisinde

saptanan c.1315A>G (p.Met439Val) (Şekil 5.18) heterozigot VUS mutasyonunun patojenitesi net olarak değerlendirilememektedir.



Şekil 5.18 HADHB c.1315A>G (p.Met439Val) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

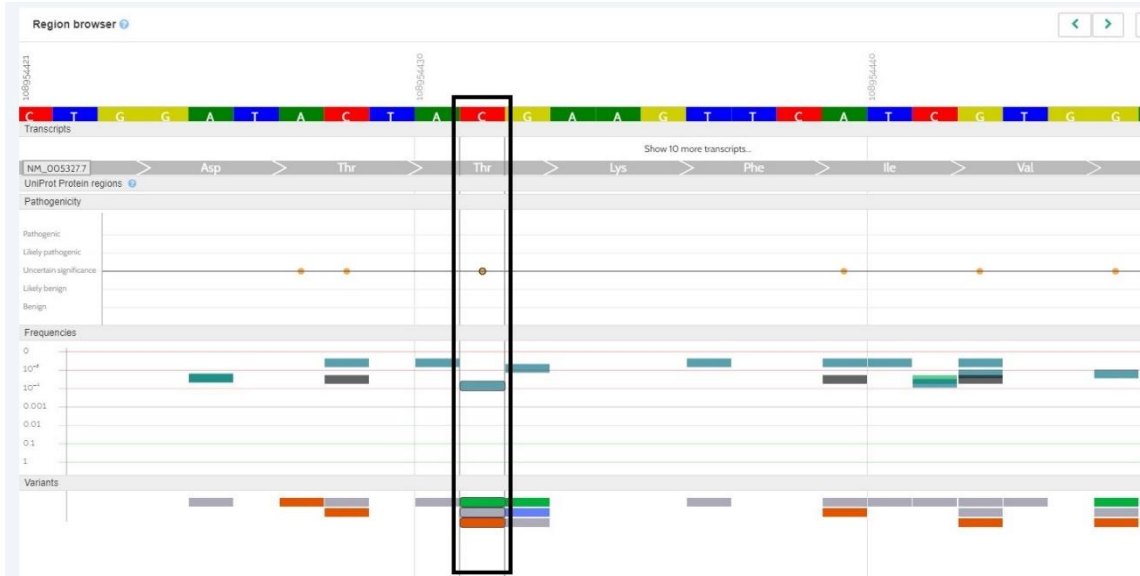
5.8 HADH gen mutasyonları

HADH geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,00412'dir. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,0000042 olarak hesaplanabilir.

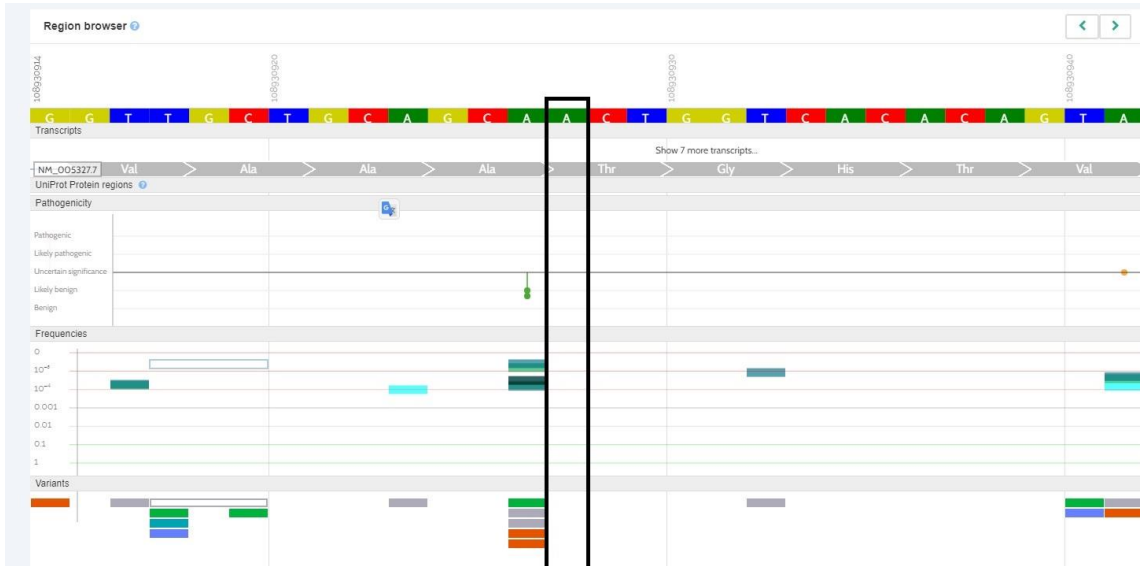
H-081 kodlu hastamız ile 3 hidroksil-KoA dehidrojenaz eksikliği arasında klinik olarak benzerlik bulunmamaktadır. Hastamızda kendi kliniği ile ilişkili farklı bir mutasyon saptanmıştır. HADH c.809C>T (p.Thr270Met) (Şekil 5.17) heterozigot VUS mutasyonunun klinikle ilişkilendirilmesini zorlaştırmıştır.

H-150 kodlu hastamızın dilate kardiyomyopatisi bulunmakla birlikte literatürde, 3 hidroksil-KoA dehidrojenaz eksikliği olan 16 yaşında bir hastada da dilate kardiyomyopati görülmüş olup ek olarak hastada hipoketotik

hipoglisemi, myoglobinüri, jeneralize güçsüzlük gözlenmiş(83). Bizim hastamızda kardiyomiyopatiye neden olabilecek farklı gende de mutasyon saptanmış olup HADH genindeki heterozigot VUS c.145A>G (p.Thr49Ala) (Şekil 5.20) mutasyonunun hasta kliniğine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 5.19 HADH c.809C>T (p.Thr270Met) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

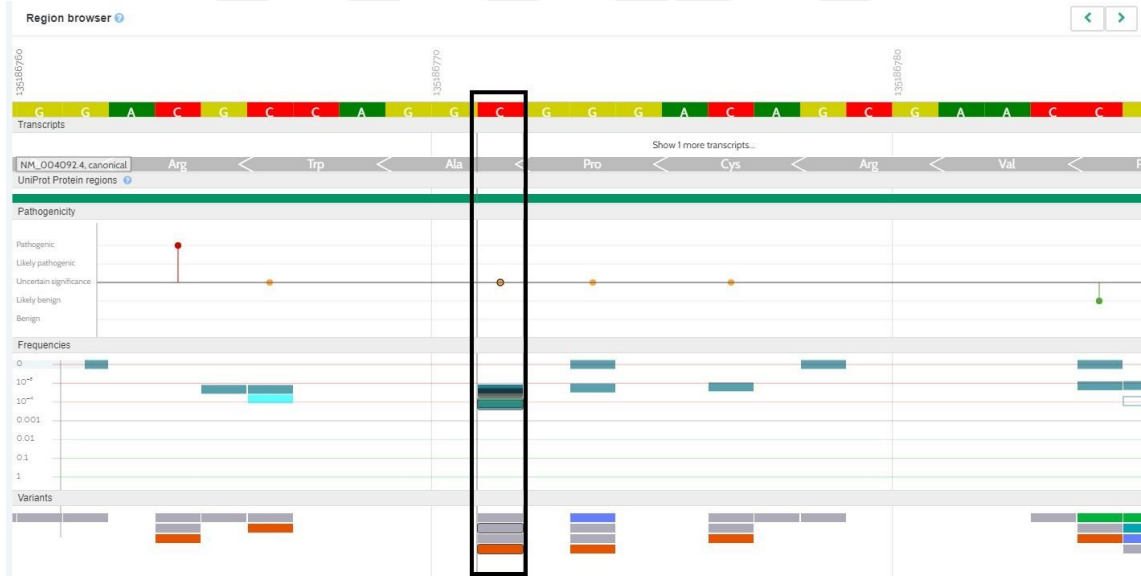


Şekil 5.20 HADH c.145A>G (p.Thr49Ala) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

5.9 ECHS1 gen mutasyonları

ECHS1 geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,00206'dır. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,00000106 olarak hesaplanabilir.

H-472 kodlu hastamızda, Mitokondriyal kısa zincirli enoil-KoA hidrataz 1 eksikliği kliniği ile ortak klinik bulgu gelişme geriliği olup hastamızda WES analizinde kliniğe neden olabilecek ek mutasyon saptanmamıştır. Hastada saptadığımız c.67G>C (p.Ala23Pro) (Şekil 5.21) heterozigot VUS mutasyonunun hastamızdaki gelişim geriliği ve dikkat eksikliği semptomlarına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

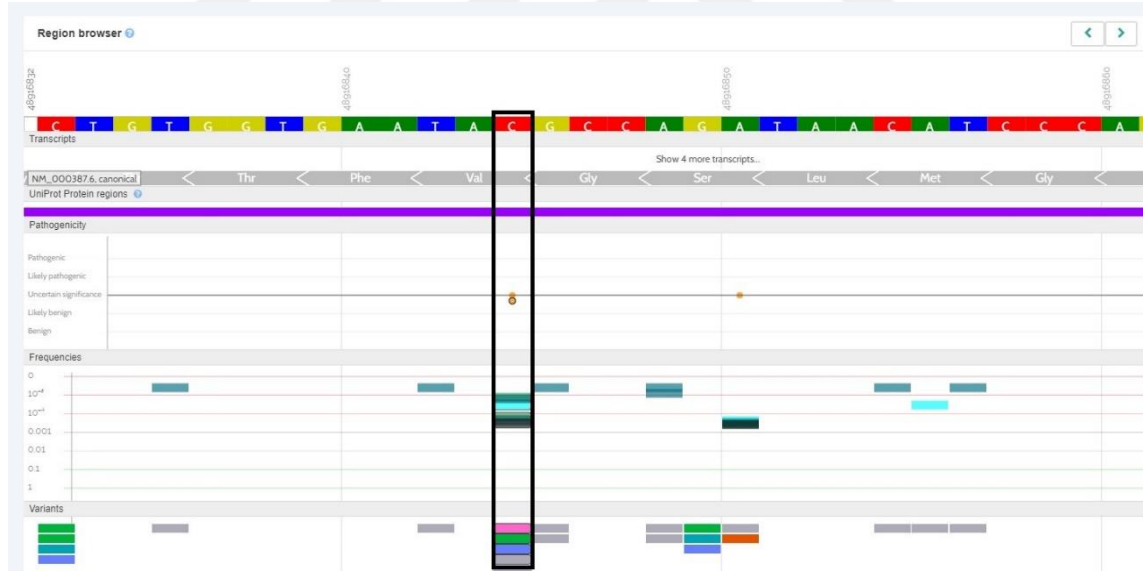


Şekil 5.21 ECHS1 c.67G>C (p.Ala23Pro) mutasyonu VarSome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

5.10 SLC25A20 gen mutasyonları

SLC25A20 geninde saptadığımız patojenik, muhtemel patojenik ve VUS varyant sıklığımız 0,00206'dır. Bu taşıyıcı sıklığına göre hastalık riski teorik olarak 0,00000106 olarak hesaplanabilir. Avusturya, Almanya ve Birleşik devletlerde CACT eksikliğinin sıklığı 1:750,000-1:2,000,000 olarak bildirilmektedir(11)

H-425 kodlu hastamızın CACT kliniği ile ilişkili semptomları bulunmamaktadır. SLC25A20 c.364G>A (p.Val122Ile) (Şekil 5.22) heterozigot VUS mutasyonu hastamızda saptanmış olmakla birlikte hastamızda klinik bulgu olmaması mutasyonun patojenitesini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.



Şekil 5.22 SLC25A20 c.364G>A (p.Val122Ile) mutasyonu Varsome veritabanı region browser'dan alınmıştır.

6.SONUÇ

Ülkemizde yağ asidi oksidasyon defektleri yenidoğan tarama programında bulunmamaktadır. Her ne kadar nadir hastalık grubu olsa da ani bebek-çocuk ölümlerine, metabolik stres dönemindeki ataklarda beyin, karaciğer ve kalbin ağır ve kalıcı hasarına neden olabilmesi sebebiyle bazı ülkelerde yenidoğan tarama kapsamında bulunmaktadır. Bu hastalık gurubu Otozomal resesif kalıtıldığından, bizim gibi akraba evliliği sıklığı yüksek olan bir ülkede yenidoğan taraması yapılacak olursa sıklığının 1:9000'den (11) daha yüksek saptanabilir.

Yağ asidi oksidasyon defektinin tipik klinik bulguları olan bir hasta kliniğimize başvurmamış olup hastalarımız akraba evliliğinin az olduğu Çanakkale popülasyonundan seçilmiş olması ve kohortumuzun yeterince büyük olmaması homozigot mutasyon saptamamış olmamızı açıklayabilir. Bazı hastalarda saptanan heterozigot mutasyonların hastaların kliniğine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Yağ asidi oksidasyon defektlerinin klinik spektrumunun oldukça geniş olması nedeniyle hekimler tarafından bilinmeleri ve genetik tanıda gittikçe yaygınlaşan WES gibi geniş kapsamlı testlerin analizi sırasında göz önünde bulundurulmaları bu hastalık gurubu için prediktif ve erken tanı ile başarılı tedavi ile mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Hastalıkların otozomal resesif kalıtılması, heterozigot taşıyıcılarda klinik bulgu saptanmayacağı anlamına gelmemelidir. Örneklemimiz küçük olduğu halde, heterozigot taşıyıcılık saptanan bireylerin %27.9 unda yağ asidi oksidasyon defektleri ile ilişkili fenotip saptanmıştır.

Literatürde yağ asidi oksidasyon defektleri için heterozigot bireylerin fenotipi hakkında sistematik bir yayın yoktur, bu tez çalışması öncü niteliktedir. Yağ asidi oksidasyon defektlerinin pek çok sistemi etkileyip, heterozigot durumdayken bile klinik bulgulara katkı sağlayabileceği göz önüne alınmalıdır. Bu durum genetik danışma, hastaların klinik takibi ve tedavisi için önem arz etmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. J. Lawrence Merritt II, Marie Norris SK. Fatty Acid Oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):473.
2. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469–77.
3. Houten SM, Violante S, Ventura F V., Wanders RJA. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23–44.
4. De Carvalho CCCR, Caramujo MJ. The various roles of fatty acids. *Molecules.* 2018;23(10).
5. Gürdöl F. Fazla Yağlı Beslenme ve Mitokondri Disfonksiyonu. *Tıp Fakültesi Klin.* 2018;2018(212):13–6.
6. Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial β -oxidation. *Eur J Biochem.* 2004;271(3):462–9.
7. van Eunen K, Volker-Touw CML, Gerding A, Bleeker A, Wolters JC, van Rijt WJ, et al. Living on the edge: Substrate competition explains loss of robustness in mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *BMC Biol* [Internet]. 2016;14(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12915-016-0327-5>
8. Carpenter K, Pollitt RJ, Middleton B. Human liver long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase is a multifunctional membrane-bound beta-oxidation enzyme of mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;183(2):443–8.
9. Sharpe AJ, McKenzie M. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders associated with short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) deficiency. *Cells.* 2018;7(6):1–13.
10. Fessel JP, Oldham WM. Pyridine Dinucleotides from Molecules to Man.

Antioxidants Redox Signal. 2018;28(3):180–212.

11. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):521–6.
12. Vockley J. Inborn errors of fatty acid oxidation. Cambridge Univ Press. 2021;(Jan):611–27.
13. Shawn E McCandless, Ram Chandrasekar, Sharon Linard, Sandra Kikano LR. Sequencing from Dried Blood Spots in Infants with “False Positive” Newborn Screen for MCAD Deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013;108(1):51–55.
14. Andresen BS, Bross P, Udvari S, Kirk J, Gray G, Kmoch S, et al. The molecular basis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in compound heterozygous patients: Is there correlation between genotype and phenotype? *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):695–707.
15. Andresen BS, Lund AM, Hougaard DM, Christensen E, Gahrn B, Christensen M, et al. MCAD deficiency in Denmark. *Mol Genet Metab*. 2012;106(2):175–88.
16. lafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *J Pediatr*. 1994;124(3):409–15.
17. Schatz UA, Ensenaer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: Challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):513–20.
18. Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, Erbe R, DeVincentis E, Kronn D, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab*. 2010;99(3):263–8.
19. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: An

- update. *Genet Med.* 2006;8(4):205–12.
20. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: Insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 2016;36(1):1–13.
 21. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, Knerr I, Baumkötter J, Röschinger W, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab.* 2005;85(2):157–9.
 22. Smith EH, Thomas C, McHugh D, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, et al. Allelic diversity in MCAD deficiency: The biochemical classification of 54 variants identified during 5 years of ACADM sequencing. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2010;100(3):241–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.04.001>
 23. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. Vol. 10, *Current Opinion in Pediatrics.* 1998. p. 615–21.
 24. P. Rinaldo ALS and DM. Prenatal diagnosis of disorders of fatty acid transport and mitochondrial oxidation. *Prenat Diagn.* 2001;21(4):52±54.
 25. Maier EM, Pongratz J, Muntau AC, Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Busch U, et al. Validation of MCADD newborn screening. *Clin Genet.* 2009;76(2):179–87.
 26. Andresen BS, Jensen TG, Bross P, Knudsen I, Winter V, Kølvrå S, et al. Disease-causing mutations in exon 11 of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet.* 1994;54(6):975–88.
 27. Derks TGJ, Van Spronsen FJ, Rake JP, Van Der Hilst CS, Span MM, Smit GPA. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):5–11.
 28. Chang IJ, Merritt L. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase

- Deficiency. GeneReviews [Internet]. 2019;1–28. Available from: https://www.dropbox.com/s/v6nszyb4zpjyog/Bookshelf_NBK1424.pdf?dl=0
29. McAndrew RP, Wang Y, Mohsen AW, He M, Vockley J, Kim JJP. Structural basis for substrate fatty acyl chain specificity: Crystal structure of human very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9435–43.
 30. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020;131(1–2):23–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.001>
 31. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, Connor J, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews® [Internet]. 2014;1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
 32. Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(1):29–32.
 33. Miller MJ, Burrage LC, Gibson JB, Strenk ME, Lose EJ, Bick DP, et al. Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;116(3):139–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.08.011>
 34. Pourfarzam M, Morris A, Baumgartner ER, Olpin S, Corydon TJ, Lund H, et al. Clear Correlation of Genotype with Disease Phenotype in Very–Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Am J Hum Genet*. 2002;479–94.
 35. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Clinical

- presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):527–32.
36. Landau YE, Waisbren SE, Chan LMA, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2017;40(2):209–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-0004-4>
 37. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med* [Internet]. 2021;23(5):816–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01070-0>
 38. Bonnet D, Martin D, De Lonlay P, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*. 1999;100(22):2248–53.
 39. Diekman EF, Ferdinandusse S, Van Der Pol L, Waterham HR, Ruiten JPN, IJlst L, et al. Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. *Genet Med* [Internet]. 2015;17(12):989–94. Available from: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.22>
 40. Samanta S, Situ AJ, Ulmer TS. Structural characterization of the regulatory domain of brain carnitine palmitoyltransferase. *Biopolymers*. 2014;101(4):398–405.
 41. Sim KG, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency in neonate identified by dried blood spot free carnitine and acylcarnitine profile. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(1):51–9.
 42. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency Summary Genetic counseling Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews*®. 2019;1–15.
 43. Mirhosseini NA, Saatchi M, Taghiyar S. Three Patients with CPT1A

Deficiency: Literature Review and Case Series. *World J Peri Neonatol.* 2020;3(1):37–9.

44. Prasad C, Johnson JP, Bonnefont JP, Dilling LA, Innes AM, Haworth JC, et al. Hepatic carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1 A) deficiency in North American Hutterites (Canadian and American): Evidence for a founder effect and results of a pilot study on a DNA-based newborn screening program. *Mol Genet Metab.* 2001;73(1):55–63.
45. Collins SA, Sinclair G, McIntosh S, Bamforth F, Thompson R, Sobol I, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A) P479L prevalence in live newborns in Yukon, Northwest Territories, and Nunavut. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2010;101(2–3):200–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.07.013>
46. Brown NF, Mullur RS, Subramanian I, Esser V, Bennett MJ, Saudubray JM, et al. Molecular characterization of L-CPT I deficiency in six patients: Insights into function of the native enzyme. *J Lipid Res* [Internet]. 2001;42(7):1134–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)31604-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31604-7)
47. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, Peter BM, Jacobs G, Pagani L, et al. A selective sweep on a deleterious mutation in CPT1A in Arctic populations. *Am J Hum Genet.* 2014;95(5):584–9.
48. Fingerhut R, Röschinger W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: Acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem.* 2001;47(10):1763–8.
49. Hsiao YS, Jogl G, Esser V, Tong L. Crystal structure of rat carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II). *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;346(3):974–80.
50. Corti S, Bordoni A, Ronchi D, Musumeci O, Aguenouz M, Toscano A, et al. Clinical features and new molecular findings in Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. *J Neurol Sci.* 2008;266(1–

- 2):97–103.
51. DIMAURO S, DIMAURO PMM. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* (80-). 1973;182:929–31.
 52. A.Gieron M, K.Korthals J. Camidne Palmitoyltransferase Deficiency With Permanent Weakness. *Pediatr Neurol*. 1987;3(1):51–3.
 53. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology*. 2003;60(8):1351–3.
 54. Thomas Wieser. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency summary. *GeneReviews*®. 2010;(Access Date February 16, 2015):1–20.
 55. Taroni F, Verderio E, Dworzak F, Willems PJ c., Cavadini P, Didonato S. Identification of a common mutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myoglobinuria patients. *Nat Genet*. 1993;4(3):314–20.
 56. Semba S, Yasujima H, Takano T, Yokozaki H. Autopsy case of the neonatal form of carnitine palmitoyltransferase-II deficiency triggered by a novel disease-causing mutation del1737C. *Pathol Int*. 2008;58(7):436–41.
 57. Smeets RJP, Smeitink JAM, Semmekrot BA, Scholte HR, Wanders RJA, Van den Heuvel LPWJ. A novel splice site mutation in neonatal carnitine palmitoyl transferase II deficiency. *J Hum Genet*. 2003;48(1):8–13.
 58. Thuillier L, Rostane H, Droin V, Demaugre F, Brivet M, Kadhom N, et al. Correlation between genotype, metabolic data, and clinical presentation in carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency. *Hum Mutat*. 2003;21(5):493–501.
 59. Isackson PJ, Bennett MJ, Lichter-Konecki U, Willis M, Nyhan WL, Sutton VR, et al. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):422–7.

60. Boemer F, Deberg M, Schoos R, Caberg JH, Gaillez S, Dugauquier C, et al. Diagnostic pitfall in antenatal manifestations of CPT II deficiency. *Clin Genet*. 2016;89(2):193–7.
61. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med*. 2004;25(5–6):495–520.
62. Isackson PJ, Bennett MJ, Vladutiu GD. Identification of 16 new disease-causing mutations in the CPT2 gene resulting in carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89(4):323–31.
63. Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, Fiorillo C, Scapolan S, Minetti C, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet*. 2012;82(3):232–9.
64. Joshi PR, Young P, Deschauer M, Zierz S. Expanding mutation spectrum in CPT II gene: Identification of four novel mutations. *J Neurol*. 2013;260(5):1412–4.
65. Lampret1 BR, Murko S, Debeljak M, Tansek MZ, Fister P, Battelino T. A case report of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD). *Can Fam Physician*. 2014;25(2):279–84.
66. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2008;95(4):195–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.09.007>
67. Van Maldegem BT, Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):507–11.
68. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Summary. *GeneReviews®* [Internet]. 2019;1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/>
69. Gallant NM, Leydiker K, Tang H, Feuchtbaum L, Lorey F, Puckett R, et al. Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short

- chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;106(1):55–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.02.007>
70. Amendt BA, Greene C, Sweetman L, Cloherty J, Shih V, Moon A, et al. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Clinical and biochemical studies in two patients. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1303–9.
 71. Maldegem; BT van, Duran M, Wanders RJA, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Heterogeneity in Short-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. Vol. 296, *Jama*. 2006. 943–952 p.
 72. Pedersen CB, Kølvrå S, Kølvrå A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Ensenauer R, et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet*. 2008;124(1):43–56.
 73. Kamijo T, Aoyama T, Komiyama A, Hashimoto T. Structural analysis of cDNAs for subunits of human mitochondrial fatty acid β -oxidation trifunctional protein. Vol. 199, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994. p. 818–25.
 74. Boer MEJ den, Wanders RJA, Morris AAM, Ijlst L, Heymans HSA, Wijburg FA. Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Clinical Presentation and Follow-Up of 50 Patients. *Pediatrics*. 2002;109(1):99–104.
 75. Prasun P, Lopiccolo MK, Ginevic I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency Summary. *GeneReviews*®. 2022;1–27.
 76. Ijlst L, Ruiten JPN, Hoovers JMN, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization

- of the mitochondrial trifunctional protein α sub. *J Clin Invest*. 1996;98(4):1028–33.
77. Spiekerkoetter U, Khuchua Z, Yue Z, Bennett MJ, Strauss AW. General Mitochondrial Trifunctional Protein (TFP) Deficiency As A Result of Either α - or β -Subunit Mutations Exhibits Similar Phenotypes because Mutations in Either Subunit Alter TFP Complex Expression and Subunit Turnover. *Pediatr Res*. 2004;55(2):190–6.
 78. Joost K, Öunap K, Žordania R, Uudelepp M-L, Kahre RKO, Kall K, et al. Prevalence of Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Estonia. *JIMD Rep*. 2011;(2):79–85.
 79. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: Consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(4):498–505.
 80. Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, Narayan SB, Tan L, Seegmiller A, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain L-3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1–2):74–9.
 81. Vredendaal PJCM, Van Den Berg IET, Malingré HEM, Stroobants AK, OldeWeghuis DEM, Berger R. Human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: Cloning and characterization of the coding sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;223(3):718–23.
 82. Bennett MJ, Spotswood SD, Ross KF, Comfort S, Koonce R, Boriack RL, et al. Fatal hepatic short-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme dehydrogenase deficiency: Clinical, biochemical, and pathological studies on three subjects with this recently identified disorder of mitochondrial β -oxidation. *Pediatr Dev Pathol*. 1999;2(4):337–45.
 83. Tein I, De Vivo DC, Hale DE, Clarke JTR, Zinman H, Laxer R, et al. Short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency in muscle: A new cause for recurrent myoglobinuria and encephalopathy. *Ann Neurol*.

- 1991;30(3):415–9.
84. Kapoor RR, James C. 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Hyperinsulinemic Hypoglycemia : Characterization of a Novel Mutation and Severe Dietary Protein Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):1–10.
 85. Kanazawa M, Ohtake A, Abe H, Yamamoto S, Satoh Y, Takayanagi M, et al. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA for human mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase. *Enzym Protein.* 1993;47(1):9–13.
 86. Nair P, Hamzeh AR, Mohamed M, Malik EM, Al-Ali MT, Bastaki F. Novel ECHS1 mutation in an Emirati neonate with severe metabolic acidosis. *Metab Brain Dis [Internet].* 2016;31(5):1189–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9842-x>
 87. R G, C S. Mitochondrial Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase 1 Deficiency Summary Genetic counseling. *GeneReviews®.* 2021;1–17.
 88. Aretini P, Mazzanti CM, La Ferla M, Franceschi S, Lessi F, De Gregorio V, et al. Next generation sequencing technologies for a successful diagnosis in a cold case of Leigh syndrome. *BMC Neurol.* 2018;18(1):1–6.
 89. Bedoyan JK, Yang SP, Ferdinandusse S, Jack RM, Miron A, Grahame G, et al. Lethal neonatal case and review of primary short-chain enoyl-CoA hydratase (SCEH) deficiency associated with secondary lymphocyte pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency. *Mol Genet Metab [Internet].* 2017;120(4):342–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.02.002>
 90. Mahajan A, Constantinou J, Sidiropoulos C. ECHS1 deficiency-associated paroxysmal exercise-induced dyskinesias: case presentation and initial benefit of intervention. *J Neurol.* 2017;264(1):185–7.
 91. Huffnagel IC, Redeker EJW, Reneman L, Vaz FM, Ferdinandusse S, Tien B. Mitochondrial Encephalopathy and Transient 3- Methylglutaconic

- Aciduria in ECHS1 Deficiency: LongTerm Follow-Up. *JIMD Rep.* 2017;39:113–6.
92. Lee H-CH, Mak CM, Lam C-W, Yuen Y-P, Chan AO-K, Shek, Chi-Chung; Siu T-S, et al. The mitochondrial carnitine acyl-carnitine carrier (Slc25a20): Molecular mechanisms of transport, role in redox sensing and interaction with drugs. *Chin Med J (Engl)*. 2021;124(7):983–9.
 93. Indiveri C, Iacobazzi V, Tonazzi A, Giangregorio N, Infantino V, Convertini P, et al. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: Function, structure and physiopathology. *Mol Aspects Med [Internet]*. 2011;32(4–6):223–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.008>
 94. Corado JAM, Lee CU, Enns GM. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. *GeneReviews®*. 2022;
 95. Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, Halligan R, Vara R, Elliot A, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):903–15.
 96. Lee HCH, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chen AOK, Shek CC, et al. Analysis of inborn errors of metabolism: Disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(7):983–9.
 97. Iacobazzi V, Invernizzi F, Baratta S, Pons R, Chung W, Garavaglia B, et al. Molecular and functional analysis of SLC25A20 mutations causing carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Hum Mutat*. 2004;24(4):312–20.
 98. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev [Internet]*. 2015;37(7):698–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.10.005>
 99. Tang C, Liu S, Wu M, Lin S, Lin Y, Su L, et al. Clinical and molecular

characteristics of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Experience with six patients in Guangdong China. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019;495(May):476–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.018>

100. Hsu BYL, Iacobazzi V, Wang Z, Harvie H, Chalmers RA, Saudubray JM, et al. Aberrant mRNA splicing associated with coding region mutations in children with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2001;74(1–2):248–55.
101. Richards LS, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med Off J Am Collage Med Genet*. 2015;17(5):405–24.
102. Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, Mulder MF, Gozalbo ER, Visser G, et al. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):890–7.
103. Oerton J, Khalid JM, Besley G, Dalton RN, Downing M, Green A, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: Prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. *J Med Screen*. 2011;18(4):173–81.
104. Dündar M, Tahiri S, Saatçi Ç, Özkul Y, Çağlayan AO. Frequency of the common G985A mutation in the medium-chain acyl-coa dehydrogenase gene in Turkish population. *Erciyes Tip Derg*. 2007;29(4):263–7.
105. Hesse J, Braun C, Behringer S, Matysiak U, Spiekerkoetter U, Tucci S. The diagnostic challenge in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD). *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1169–78.
106. Merinero B, Alcaide P, Martín-Hernández E, Morais A, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, et al. Four Years' Experience in the Diagnosis of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Infants Detected in Three Spanish Newborn Screening Centers. *JIMD Rep*. 2017;39:63–74.

107. Hoffmann L, Haussmann U, Mueller M, Spiekerkoetter U. VLCAD enzyme activity determinations in newborns identified by screening: A valuable tool for risk assessment. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):269–77.
108. Lisyová J, Chandoga J, Jungová P, Repiský M, Knapková M, Machková M, et al. An unusually high frequency of SCAD deficiency caused by two pathogenic variants in the ACADS gene and its relationship to the ethnic structure in Slovakia. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):1–12.
109. Park HD, Kim SR, Ki CS, Lee SY, Chang YS, Jin DK, et al. Case report: Two novel HADHB gene mutations in a Korean patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39(4):399–404.

8.EKLER

8.1 EK 1. Etik kurul onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-18920478-050.01.04-2200132867
Konu : Başvuru İncelemesi(Fatma SILAN)

23.06.2022

Sayın Prof. Dr. Fatma SILAN

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Tüm ekzom dizileme (WES) analizi ile elde edilmiş Yağ asidi oksidasyon defektleri ile ilişkili genlerin retrospektif olarak güncel verilerle değerlendirilmesi" başlıklı 2022-YÖNP-0070 numaralı projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 22/06/2022 tarih ve 11-05 numaralı kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi: 22.06.2022
Karar No : 2022-11

Karar-05) 2022-YÖNP-0070 numaralı araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir. Raportörün hazırladığı değerlendirmenin okunması sonrasında yapılan oylamada **"ETİK KURUL ONAYINI ALIR."** Kararı verilmiştir.

Prof. Dr. Coşkun SILAN
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Belge Doğrulama Kodu: UCHTACH

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi: dogrulama.comu.edu.tr

Adres: Onsekiz Mart Üniversitesi Terzioğlu Yerleşkesi Çanakkale

Telefon No: (0 286) 2180018

e-Posta:

Keş Adresi: comu@hftf.kep.tr

Faks No:

İnternet Adresi: <https://www.comu.edu.tr>

Bilgi için :

Coşkun Silan
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Telefon No:

