

# YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

**Yazar**

Cumali ALAN

Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi  
Çocuk Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanı



© Copyright 2026

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

|                                      |                                |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>ISBN</b>                          | <b>Sayfa ve Kapak Tasarımı</b> |
| 978-625-362-285-5                    | Akademisyen Dizgi Ünitesi      |
| <b>Kitap Adı</b>                     | <b>Yayıncı Sertifika No</b>    |
| Yağ Asidi<br>Oksidasyon Bozuklukları | 47518                          |
| <b>Yazar</b>                         | <b>Baskı ve Cilt</b>           |
| Cumali ALAN                          | Vadi Matbaacılık               |
| ORCID iD: 0000-0002-6285-7988        | <b>Bisac Code</b>              |
| <b>Yayın Koordinatörü</b>            | MED027000                      |
| Yasin DİLMEN                         | <b>DOI</b>                     |
|                                      | 10.37609/akya.4448             |

**Kütüphane Kimlik Kartı**  
**Alan, Cumali.**

Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları / Cumali Alan.  
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.  
223 s. : şekil, tablo. ; 135x210 mm.  
Kaynakça var.  
ISBN 9786253622855

**GENEL DAĞITIM**  
**Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara  
Tel: 0312 431 16 33  
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>GİRİŞ</b> .....                                                                              | 1  |
| 1. Giriş ve Tanım .....                                                                         | 1  |
| 2. Yağ Asidi Metabolizması ve Mitokondriyal $\beta$ -Oksidasyon .....                           | 3  |
| 2.1. Yağ Asitlerinin Enerji Metabolizmasındaki Rolü.....                                        | 3  |
| 2.2. Yağ Asitlerinin Hücre İçine Alınması ve Aktivasyonu .....                                  | 4  |
| 2.3. Yağ Asitlerinin Mitokondriye Taşınması ve<br>Karnitin Döngüsü .....                        | 5  |
| 2.4. Mitokondriyal $\beta$ -Oksidasyonun Temel Basamakları.....                                 | 8  |
| 2.5. Mitokondriyal Trifonksiyonel Protein ve Uzun<br>Zincirli Yağ Asitlerinin Oksidasyonu ..... | 10 |
| 2.6. Elektron Transferi, ATP Üretimi ve Ketogenez.....                                          | 13 |
| 2.7. Peroksizomal Yağ Asidi Oksidasyonu .....                                                   | 16 |
| 2.8. Yağ Asidi Oksidasyonunun Metabolik<br>Düzenlenmesi ve Klinik Önemi.....                    | 18 |
| 3. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarının Sınıflandırılması .....                                 | 19 |
| 3.1. Karnitin Taşınması ve Karnitin Döngüsü Bozuklukları ..                                     | 19 |
| 3.2. Mitokondriyal $\beta$ -Oksidasyon Enzim Eksiklikleri .....                                 | 20 |
| 3.3. Elektron Transfer Sistemi Bozuklukları .....                                               | 20 |
| 3.4. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarının<br>Genetik ve Biyokimyasal Sınıflandırılması.....     | 21 |
| 4. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarının Epidemiyolojisi .....                                   | 23 |
| 4.1. Dünyada Görülme Sıklığı .....                                                              | 23 |
| 4.2. Coğrafi ve Etnik Farklılıklar .....                                                        | 24 |
| 4.3. Türkiye’de Epidemiyolojik Durum .....                                                      | 24 |
| 4.4. Yenidoğan Taramalarının Epidemiyolojik<br>Verilere Etkisi.....                             | 25 |

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5. Genetik Özellikler ve Kalıtım.....                                                 | 26 |
| 5.1. Kalıtım Özellikleri.....                                                         | 26 |
| 5.2. Genetik Heterojenite ve Genotip-Fenotip İlişkisi.....                            | 27 |
| 5.3. Moleküler Genetik Tanı ve Varyantların Yorumlanması.....                         | 27 |
| 6. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarının Patofizyolojisi.....                          | 28 |
| 6.1. Enerji Üretiminde Yetersizlik .....                                              | 29 |
| 6.2. Hipoketotik Hipoglisemi ve Glukoz<br>Homeostazının Bozulması .....               | 29 |
| 6.3. Toksik Metabolit Birikimi ve Hücresel Hasar.....                                 | 30 |
| 6.4. Mitokondriyal İşlev Bozukluğu ve Oksidatif Stres .....                           | 31 |
| 6.5. Organ Tutulumunun Patofizyolojik Temelleri .....                                 | 31 |
| 6.6. Katabolik Stres ve Metabolik Dekompansasyon .....                                | 33 |
| 6.7. Patofizyolojik Mekanizmaların Klinik ve Tedavi<br>Yaklaşımlarıyla İlişkisi ..... | 33 |
| 7. Klinik Bulgular ve Fenotipik Çeşitlilik.....                                       | 34 |
| 7.1. Klinik Fenotiplerin Genel Özellikleri.....                                       | 35 |
| 7.2. Hepatik Fenotip .....                                                            | 36 |
| 7.3. Kardiyak Fenotip .....                                                           | 36 |
| 7.4. Miyopatik Fenotip.....                                                           | 37 |
| 7.5. Nörolojik ve Diğer Sistemik Bulgular.....                                        | 37 |
| 7.6. Klinik Bulguların Tanısal Önemi.....                                             | 38 |
| 8. Tanısal Yaklaşım ve Yenidoğan Taraması .....                                       | 39 |
| 8.1. Klinik Şüphe ve İlk Değerlendirme .....                                          | 40 |
| 8.2. Temel Biyokimyasal İncelemeler.....                                              | 40 |
| 8.3. Açıkarnitin Profili .....                                                        | 42 |
| 8.4. İdrar Organik Asit Analizi ve Diğer<br>Metabolik İncelemeler .....               | 44 |
| 8.5. Moleküler Genetik Analizler ve Tanısal Doğrulama.....                            | 45 |
| 8.6. Yenidoğan Taraması.....                                                          | 46 |
| 8.7. Tanısal Yaklaşımın Temel İlkeleri .....                                          | 48 |
| 8.9. Ayırıcı Tanı.....                                                                | 48 |
| 9. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarında Tedavinin<br>Temel İlkeleri .....             | 49 |
| 9.1. Açlığın Önlenmesi ve Katabolizmanın<br>Sınırlandırılması.....                    | 49 |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 9.2. Beslenme Tedavisinin Temel İlkeleri .....                             | 50 |
| 9.3. Orta Zincirli Trigliseritler ve Alternatif Enerji Substratları.....   | 51 |
| 9.4. Triheptanoin ve Anaplerotik Tedavi .....                              | 52 |
| 9.5. Karnitin Tedavisi .....                                               | 52 |
| 9.6. Akut Metabolik Dekompansasyonun Yönetimi.....                         | 53 |
| 9.7. Hastalık Dönemlerinde Acil Beslenme Planı .....                       | 54 |
| 9.8. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Yönetimi.....                           | 56 |
| 9.9. Cerrahi Girişimler ve Anestezi Sırasında Metabolik Yönetim.....       | 57 |
| 9.10. Uzun Dönem İzlem ve Multidisipliner Yaklaşım.....                    | 57 |
| 9.11. Tedavinin Sınırlılıkları ve Gelecekteki Yaklaşımlar .....            | 58 |
| 10. Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarında Prognoz ve Uzun Dönem İzlem ..... | 59 |
| 10.1. Prognozu Belirleyen Başlıca Faktörler .....                          | 59 |
| 10.2. Yenidoğan Taraması ve Erken Tanının Prognosa Etkisi ..               | 60 |
| 10.3. Sağkalım ve Mortalite .....                                          | 61 |
| 10.4. Metabolik Dekompansasyonların Uzun Dönem Sonuçları.....              | 61 |
| 10.5. Kardiyak Prognoz.....                                                | 62 |
| 10.6. Nöromusküler ve Retinal Komplikasyonlar .....                        | 62 |
| 10.7. Nörogelişimsel Sonuçlar .....                                        | 63 |
| 10.8. Uzun Dönem Metabolik ve Beslenme İzlemi.....                         | 63 |

## BÖLÜM 2

### KARNİTİN TRANSPORTU VE KARNİTİN ŞANTI

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| BOZUKLUKLARI.....                                           | 69 |
| 1. Giriş ve tanım .....                                     | 69 |
| 2. Karnitin transport sisteminin fizyolojisi.....           | 70 |
| 3. Primer sistemik karnitin eksikliği (OCTN2 defekti) ..... | 71 |
| 3.1. Tanım ve genetik .....                                 | 71 |
| 3.2. Klinik özellikler .....                                | 71 |
| 3.3. Tanı.....                                              | 72 |
| 3.4. Tedavi.....                                            | 72 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği (CPT-I eksikliği) .....   | 73 |
| 4.1. Tanım ve moleküler özellikler .....                              | 73 |
| 4.2. Klinik özellikler .....                                          | 73 |
| 4.3. Tanı.....                                                        | 73 |
| 4.4. Tedavi.....                                                      | 74 |
| 5. Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği (CACT eksikliği).....   | 74 |
| 5.1. Tanım ve genetik .....                                           | 74 |
| 5.2. Klinik özellikler .....                                          | 74 |
| 5.3. Tanı.....                                                        | 75 |
| 5.4. Tedavi.....                                                      | 75 |
| 6. Karnitin palmitoiltransferaz II eksikliği (CPT-II eksikliği) ..... | 75 |
| 6.1. Tanım ve genetik .....                                           | 75 |
| 6.2. Klinik fenotipler .....                                          | 76 |
| 6.3. Tanı.....                                                        | 76 |
| 6.4. Tedavi.....                                                      | 76 |
| 7. Karnitin transport defektlerinin karşılaştırılması .....           | 77 |
| 8. Yenidoğan taraması ve tanısal yaklaşım.....                        | 78 |
| 9. Akut metabolik dekompanseasyonun yönetimi .....                    | 78 |
| 10. Uzun dönem izlem ve prognoz .....                                 | 79 |
| 11. Vurgulanması gereken klinik noktalar .....                        | 80 |

### BÖLÜM 3

#### KISA ZİNCİRLİ AÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| (SCADD).....                            | 81 |
| 1. Giriş ve tanım .....                 | 81 |
| 2. Epidemiyoloji.....                   | 82 |
| 3. Etiyoloji ve genetik özellikler..... | 82 |
| 4. Patofizyoloji .....                  | 83 |
| 5. Klinik özellikler.....               | 83 |
| 6. Tanı ve ayırıcı tanı.....            | 84 |
| 7. Tedavi ve izlem .....                | 84 |
| 8. Prognoz .....                        | 85 |
| 9. Sonuç .....                          | 85 |

**BÖLÜM 4****ORTA ZİNCİRLİ AÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ**

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>(MCADD) .....</b>                                 | <b>87</b> |
| 1. Giriş ve tanım .....                              | 87        |
| 2. Epidemiyoloji.....                                | 88        |
| 3. Etiyoloji ve genetik özellikler.....              | 88        |
| 3.1. ACADM geni ve MCAD enzimi .....                 | 88        |
| 3.2. Genotip-fenotip ilişkisi.....                   | 89        |
| 4. Patofizyoloji .....                               | 89        |
| 4.1. Enerji üretiminde bozulma.....                  | 89        |
| 4.2. Hipoketotik hipoglisemi.....                    | 89        |
| 4.3. Metabolit birikimi .....                        | 89        |
| 5. Klinik özellikler .....                           | 90        |
| 6. Tanı .....                                        | 90        |
| 6.1. Yenidoğan taraması.....                         | 90        |
| 6.2. Doğrulayıcı testler .....                       | 90        |
| 6.3. Ayırıcı tanı.....                               | 91        |
| 7. Tedavi ve yönetim .....                           | 91        |
| 7.1. Uzun dönem beslenme yönetimi .....              | 91        |
| 7.2. Akut metabolik dekompanseasyonun yönetimi ..... | 92        |
| 8. İzlem ve prognoz.....                             | 92        |
| 9. Klinik uygulamada önemli noktalar.....            | 93        |

**BÖLÜM 5****UZUN ZİNCİRLİ 3-HİDROKSİAÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (LCHADD) VE MİTOKONDRIYAL ÜÇ İŞLEVİLİ PROTEİN EKSİKLİĞİ (MTPD/TFPD).....**

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. Giriş ve tanım .....                               | 95 |
| 2. Epidemiyoloji.....                                 | 96 |
| 3. Etiyoloji ve moleküler genetik.....                | 97 |
| 3.1. Mitokondriyal üç işlevli protein kompleksi ..... | 97 |
| 3.2. HADHA ve HADHB genleri .....                     | 97 |
| 3.3. Kalıtım ve genotip-fenotip ilişkisi.....         | 97 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4. Patofizyoloji .....                                                              | 98  |
| 5. Klinik özellikler.....                                                           | 98  |
| 5.1. Ağır neonatal başlangıçlı fenotip.....                                         | 98  |
| 5.2. İnfanitil başlangıçlı hepatik fenotip .....                                    | 98  |
| 5.3. Geç başlangıçlı miyopatik ve nöropatik fenotip.....                            | 99  |
| 5.4. Pigmenter retinopati.....                                                      | 99  |
| 5.5. Periferik nöropati .....                                                       | 99  |
| 6. Maternal komplikasyonlar: HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri..... | 99  |
| 7. Tanı ve laboratuvar bulguları.....                                               | 100 |
| 7.1. Yenidoğan taraması.....                                                        | 100 |
| 7.2. Doğrulayıcı incelemeler .....                                                  | 101 |
| 7.3. Ayırıcı tanı.....                                                              | 101 |
| 8. Tedavi ve uzun dönem yönetim.....                                                | 101 |
| 8.1. Beslenme tedavisi .....                                                        | 102 |
| 8.2. Triheptanoin .....                                                             | 102 |
| 8.3. Akut metabolik dekompanasyon.....                                              | 102 |
| 9. İzlem ve prognoz.....                                                            | 103 |
| 10. LCHADD ve MTP eksikliğinin karşılaştırılması.....                               | 104 |
| 11. Sonuç ve klinik açıdan önemli noktalar.....                                     | 104 |

## BÖLÜM 6

### ÇOK UZUN ZİNCİRLİ AÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (VLCADD).....

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Giriş ve tanım .....                                            | 107 |
| 2. Epidemiyoloji.....                                              | 108 |
| 3. Etiyoloji ve moleküler genetik.....                             | 108 |
| 3.1. ACADVL geni.....                                              | 108 |
| 3.2. Genotip-fenotip ilişkisi.....                                 | 109 |
| 4. Patofizyoloji .....                                             | 109 |
| 4.1. Enerji yetersizliği.....                                      | 109 |
| 4.2. Uzun zincirli metabolitlerin birikimi .....                   | 110 |
| 5. Klinik özellikler.....                                          | 110 |
| 5.1. Ağır erken başlangıçlı kardiyak ve multisistemik fenotip..... | 110 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2. İnfantil veya erken çocukluk başlangıçlı<br>hepatik fenotip..... | 110 |
| 5.3. Geç başlangıçlı miyopatik fenotip.....                           | 111 |
| 6. Tanı ve laboratuvar değerlendirmesi.....                           | 112 |
| 6.1. Yenidoğan taraması.....                                          | 112 |
| 6.2. Doğrulayıcı incelemeler.....                                     | 112 |
| 6.3. Ayırıcı tanı.....                                                | 113 |
| 7. Tedavi ve uzun dönem yönetim.....                                  | 114 |
| 7.1. Açlığın önlenmesi.....                                           | 114 |
| 7.2. Diyet tedavisi.....                                              | 114 |
| 7.3. Triheptanoin.....                                                | 115 |
| 7.4. L-karnitin.....                                                  | 115 |
| 7.5. Egzersiz ve fiziksel aktivite.....                               | 115 |
| 8. Akut metabolik dekompanseasyonun yönetimi.....                     | 116 |
| 9. İzlem ve prognoz.....                                              | 117 |
| 10. Klinik uygulamada önemli noktalar.....                            | 118 |

## BÖLÜM 7

### MULTİPL AÇIL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (MADD) - GLUTARİK ASİDÜRİ TİP II.....

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Tanım ve Tarihçe.....                                                         | 121 |
| 1.1. Tanım.....                                                                  | 121 |
| 1.2. Tarihçe.....                                                                | 122 |
| 2. Epidemiyoloji.....                                                            | 124 |
| 2.1. Genel epidemiyolojik özellikler.....                                        | 124 |
| 2.2. Yenidoğan tarama programlarından elde edilen<br>epidemiyolojik veriler..... | 125 |
| 2.3. Dünyada görülme sıklığı ve coğrafi farklılıklar.....                        | 125 |
| 2.4. Genetik dağılım ve etnik farklılıklar.....                                  | 126 |
| 2.5. Türkiye’de epidemiyolojik durum.....                                        | 126 |
| 3. Moleküler Genetik ve Patofizyoloji.....                                       | 127 |
| 3.1. Normal mitokondriyal elektron transfer<br>sisteminin yapısı ve işlevi.....  | 127 |
| 3.2. MADD ile ilişkili genler ve moleküler bozukluklar.....                      | 128 |

|                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3. Elektron transferindeki bozukluğun metabolik sonuçları.....                                 | 130 |
| 3.4. Riboflavin ve FAD metabolizmasının MADD patofizyolojisindeki rolü.....                      | 132 |
| 3.5. MADD benzeri fenotiplere neden olan flavin metabolizması bozuklukları .....                 | 133 |
| 3.6. Hücrel enerji yetersizliği ve organ tutulumunun patofizyolojisi.....                        | 134 |
| 3.7. Genotip-fenotip ilişkisi.....                                                               | 135 |
| 3.8. Sonuç.....                                                                                  | 136 |
| 4. Klinik Özellikler ve Fenotipik Spektrum.....                                                  | 136 |
| 4.1. Klinik fenotiplerin sınıflandırılması .....                                                 | 137 |
| 4.2. Tip I MADD: Konjenital anomalilerle seyreden neonatal başlangıçlı ağır fenotip.....         | 138 |
| 4.3. Tip II MADD: Konjenital anomalilerin eşlik etmediği neonatal başlangıçlı ağır fenotip ..... | 139 |
| 4.4. Tip III MADD: Geç başlangıçlı fenotip.....                                                  | 140 |
| 5. Sonuç .....                                                                                   | 142 |
| 6. Biyokimyasal Özellikler ve Tanı .....                                                         | 143 |
| 6.1. Temel biyokimyasal özellikler.....                                                          | 143 |
| 6.2. Plazma açilkaritin profili .....                                                            | 145 |
| 6.3. İdrar organik asit analizi.....                                                             | 147 |
| 6.4. İdrar açilglisin analizi .....                                                              | 148 |
| 6.5. Yenidoğan taramasında MADD.....                                                             | 149 |
| 6.6. Moleküler genetik tanı.....                                                                 | 150 |
| 6.7. Kas biyopsisi ve ileri tanısal incelemeler .....                                            | 150 |
| 7. Ayırıcı Tanı.....                                                                             | 151 |
| 7.1. Diğer yağ asidi oksidasyon bozukluklarıyla ayırıcı tanı.....                                | 151 |
| 7.2. Organik asitürilerle ayırıcı tanı .....                                                     | 155 |
| 7.3. Riboflavin taşınması ve FAD metabolizması bozuklukları .....                                | 157 |
| 7.4. Lipid depo miyopatileriyle ayırıcı tanı .....                                               | 160 |
| 7.5. Glikojen depo hastalıkları ve diğer metabolik miyopatiler.....                              | 160 |

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.6. İnflamatuvar ve diğer edinilmiş miyopatiler .....                   | 162 |
| 7.7. Neonatal metabolik dekompanseasyonda<br>diğer ayırıcı tanılar ..... | 162 |
| 7.8. Sonuç.....                                                          | 163 |
| 8. Tedavi ve Uzun Dönem Yönetim .....                                    | 163 |
| 8.1. Tedavinin temel ilkeleri .....                                      | 164 |
| 8.2. Riboflavin tedavisi.....                                            | 165 |
| 8.3. Beslenme tedavisi ve açlığın önlenmesi .....                        | 166 |
| 8.4. L-karnitin tedavisi .....                                           | 167 |
| 8.5. Koenzim Q10 tedavisi.....                                           | 168 |
| 8.6. Akut metabolik dekompanseasyonun tedavisi.....                      | 169 |
| 8.7. Egzersiz ve fiziksel aktivitenin yönetimi .....                     | 171 |
| 9. Prognoz ve İzlem.....                                                 | 172 |
| 10. Sonuç ve Klinik Açından Önemli Noktalar .....                        | 173 |

## BÖLÜM 8

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 3-HİDROKSİAÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (HADD/<br>SCHADD) ..... | 177 |
| 1. Giriş ve tanım .....                                           | 177 |
| 2. Epidemiyoloji.....                                             | 178 |
| 3. Etiyoloji ve moleküler genetik.....                            | 178 |
| 4. Patofizyoloji .....                                            | 179 |
| 4.1. Yağ asidi beta-oksidasyonundaki rolü .....                   | 179 |
| 4.2. SCHAD–glutamat dehidrogenaz ilişkisi .....                   | 179 |
| 4.3. Hipogliseminin mekanizması.....                              | 180 |
| 5. Klinik özellikler .....                                        | 180 |
| 5.1. Hipoglisemi ve nörolojik bulgular .....                      | 180 |
| 5.2. Protein ve lösin duyarlılığı .....                           | 180 |
| 6. Tanı ve biyokimyasal değerlendirme .....                       | 181 |
| 6.1. Hipoglisemi sırasında kritik örnek .....                     | 181 |
| 6.2. Açıkarnitin profili ve idrar organik asitleri.....           | 182 |
| 6.3. Moleküler genetik tanı.....                                  | 182 |
| 7. Ayırıcı tanı .....                                             | 182 |
| 8. Tedavi ve uzun dönem yönetim .....                             | 183 |
| 8.1. Akut hipogliseminin tedavisi.....                            | 183 |

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| 8.2. Diazoksit tedavisi .....              | 184 |
| 8.3. Beslenme tedavisi .....               | 184 |
| 9. İzlem ve prognoz.....                   | 184 |
| 10. Klinik uygulamada önemli noktalar..... | 185 |
| 11. Sonuç .....                            | 185 |

## BÖLÜM 9

### MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFEKTLERİNİN DİYET TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMALAR.....

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Giriş .....                                                            | 187 |
| 2. Diyet tedavisinin temel hedefleri .....                                | 188 |
| 2.1. Katabolizmanın önlenmesi .....                                       | 188 |
| 2.2. Enerji ve karbonhidrat gereksinimi .....                             | 188 |
| 3. Hastalık gruplarına göre diyet tedavisinin<br>farklılaştırılması ..... | 189 |
| 4. Uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması .....                       | 190 |
| 4.1. Yağ kısıtlamasının derecesi .....                                    | 190 |
| 4.2. Esansiyel yağ asitleri.....                                          | 191 |
| 5. Orta zincirli trigliseridlerin (MCT) kullanımı.....                    | 191 |
| 5.1. MCT kullanımının amaçları .....                                      | 191 |
| 5.2. MCT kullanımında dikkat edilmesi gerekenler .....                    | 192 |
| 6. Triheptanoin: Anaplerotik beslenme yaklaşımı .....                     | 192 |
| 6.1. Klinik kullanım.....                                                 | 193 |
| 6.2. MCT ve triheptanoin karşılaştırması .....                            | 193 |
| 7. Yaşa göre beslenme yaklaşımı .....                                     | 194 |
| 7.1. Yenidoğan ve süt çocukluğu .....                                     | 194 |
| 7.2. Çocukluk dönemi.....                                                 | 194 |
| 7.3. Ergenlik ve erişkinlik .....                                         | 194 |
| 8. Egzersiz öncesi ve sonrası beslenme.....                               | 194 |
| 9. Akut hastalık dönemlerinde beslenme yönetimi.....                      | 195 |
| 10. Beslenme tedavisinin izlenmesi .....                                  | 196 |
| 11. Güncel uygulamalardaki tartışmalı konular.....                        | 196 |
| 12. Sonuç .....                                                           | 197 |

**BÖLÜM 10****MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFEKTLERİN-****DE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR..... 199**

|                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Giriş .....                                                                         | 199 |
| 2. Hastalığa özgü farmakolojik tedaviler.....                                          | 200 |
| 2.1. Levokarnitin.....                                                                 | 200 |
| 2.2. Riboflavin .....                                                                  | 201 |
| 2.3. Koenzim Q10 .....                                                                 | 202 |
| 2.4. Triheptanoin .....                                                                | 202 |
| 3. Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör agonistleri:<br>Bezafibrat..... | 203 |
| 4. Akut metabolik krizlerde farmakolojik yaklaşımlar .....                             | 204 |
| 4.1. İntravenöz glukoz.....                                                            | 204 |
| 4.2. İnsülin .....                                                                     | 205 |
| 4.3. Hiperamonyemi tedavisi .....                                                      | 205 |
| 4.4. Rabdomiyoliz tedavisi.....                                                        | 205 |
| 5. Gelişmekte olan farmakolojik ve moleküler tedaviler.....                            | 206 |
| 5.1. Farmakolojik şaperonlar ve protein stabilizasyonu .....                           | 206 |
| 5.2. Gen tedavisi.....                                                                 | 206 |
| 5.3. mRNA temelli tedaviler .....                                                      | 206 |
| 6. Farmakolojik tedavilerin karşılaştırılması .....                                    | 207 |
| 7. Klinik uygulamada önemli noktalar.....                                              | 208 |
| 8. Sonuç .....                                                                         | 208 |

## GİRİŞ

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları (YAOB), yağ asitlerinin hücre içerisinde enerji üretimi amacıyla kullanılmasını sağlayan metabolik yollarda görev alan enzimlerin veya taşıyıcı proteinlerin işlev bozukluğu sonucunda ortaya çıkan, çoğunlukla otozomal resesif kalıtım gösteren heterojen bir kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Bu hastalıklarda yağ asitlerinin mitokondriye taşınması, mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon basamaklarında parçalanması veya bu süreçte açığa çıkan elektronların solunum zincirine aktarılması etkilenebilir. Sonuç olarak özellikle açlık, enfeksiyon, ateş, uzun süreli egzersiz ve diğer katabolik stres durumlarında enerji üretimi yetersiz kalabilir ve metabolik dekompanseasyon gelişebilir (1,2).

Yağ asitleri, özellikle açlık dönemlerinde ve enerji gereksiniminin arttığı fizyolojik koşullarda organizmanın başlıca enerji kaynaklarından biridir. Besin alımının azalmasıyla birlikte karaciğer glikojen depoları giderek tükenirken, enerji üretiminde yağ asitlerinin kullanımı artar. Yağ dokusundan serbestleştirilen yağ asitleri başta karaciğer, kalp ve iskelet kası olmak üzere çeşitli dokularda mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon yoluyla metabolize edilir. Bu süreçte oluşan asetil-koenzim A (asetil-KoA), trikarboksilik asit döngüsünde enerji üretimine katılırken karaciğerde keton cisimlerinin sentezi için de substrat oluşturur. Böylece yağ asidi oksidasyonu, açlık sırasında kan glukoz düzeyinin korunmasında ve glukozla bağımlı dokuların enerji gereksiniminin karşılanmasında dolaylı ancak önemli bir rol üstlenir (1).

Özellikle uzun zincirli YAOB'de uzun zincirli yağ alımının sınırlandırılması ve alternatif yağ kaynaklarının kullanılması, esansiyel yağ asidi ve yağda çözünen vitamin yetersizlikleri açısından izlem gerektirebilir. Diyet tedavisi sırasında toplam enerji alımının gereksinimden fazla olması ise aşırı kilo alımı ve metabolik sağlık sorunlarına katkıda bulunabilir.

Biyokimyasal izlemde açilkarnitin profili, serbest ve total karnitin düzeyleri, CK, karaciğer enzimleri ve diğer metabolik parametreler hastalığın özelliklerine göre değerlendirilebilir. Bununla birlikte tek bir biyokimyasal belirtecin normal olması, hastalığın tamamen kontrol altında olduğunu veya ilerleyici organ komplikasyonlarının gelişmeyeceğini göstermez.

Uzun dönem izlem sıklığı, hastalığın tipi, klinik şiddeti, önceki metabolik krizler ve mevcut organ tutulumu dikkate alınarak belirlenmelidir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında, beslenme düzeninin değiştiği dönemlerde ve tedavi değişiklikleri sonrasında daha yakın değerlendirme gerekebilir.

2026 yılında yayımlanan uluslararası uzun zincirli YAOB kılavuzu, yaşam boyu izlemde metabolik değerlendirmeye ek olarak kardiyak, hepatik, nöromusküler, renal ve uygun hastalarda oftalmolojik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte izlem testlerinin kapsamı her hastada aynı olmamalı; hastalığa özgü riskler ve klinik gereksinimler doğrultusunda belirlenmelidir (42).

Ergenlikten erişkin döneme geçişte sürecin başarılı biçimde yürütülmesi, yalnızca pediatrik ve erişkin metabolizma ekipleri arasında bilgi aktarımını değil, hastanın kendi sağlık yönetimine aktif katılımını da gerektirmektedir (42).

## KAYNAKLAR

1. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJA. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23-44. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105045.
2. Merritt JL II, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann*

- Transl Med. 2018;6(24):473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57.
3. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020. PMID: 32654032. 2020 Dec;21(4):479-493. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3.).
  4. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation: overview from a clinical perspective. *J Lipid Atheroscler*. 2021;10(1):1-7. doi: 10.12997/jla.2021.10.1.1.
  5. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and clinical management of long-chain fatty-acid oxidation disorders: a review. *touchREV Endocrinol*. 2021;17(2):108-111. doi:10.17925/EE.2021.17.2.108.).
  6. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):469-477. doi: 10.1007/s10545-010-9061-2.).
  7. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. GeneReviews®. Seattle (WA) 1993-2026.: PMID: 36063482 NCBI Bookshelf.: NBK583531 University of Washington, Seattle..URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
  8. Vieira Neto E, et al. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin remodeling abnormalities in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *JCI Insight*. 2024. PubMed PMID: 39088276.
  9. Wanders RJA, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. 2020. *J Lipid Atheroscler*. 2020 Sep;9(3):313-333 <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313> pISSN 2287-2892-eISSN 2288-2561
  10. Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, Weleber RG, Gillingham MB. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2012. PubMed PMID: 22459206.
  11. Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Riboflavin Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. p. 287–301. doi: 10.1007/978-3-662-63123-2\_12
  12. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol*. 2020;37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674]
  13. Spiekerkoetter U, Vockley J. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Blau N, Dionisi-Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM, editors. Department of General Pediatrics, University Children's Hospital, Moorenstr. 5, 40225, Duesseldorf, Germany.
  14. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. 2nd ed. Cham: Springer; 2022. p. 929–957. doi: 10.1007/978-3-030-67727-5\_48
  15. Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders: the single peroxi-

- somal enzyme deficiencies. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763(12):1707-1720. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.08.010
16. Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet*. 2005;67(2):107-133. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00329.x
17. Wanders RJA, Komen JC. Peroxisomes, Refsum's disease and the alpha- and omega-oxidation of phytanic acid. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):865-869. doi: 10.1042/BST0350865
18. Wierzbicki AS. Peroxisomal disorders affecting phytanic acid alpha-oxidation: a review. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):881-886. doi: 10.1042/BST0350881
19. Wierzbicki AS. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem*. 2002;80(5):727-735. doi: 10.1046/j.0022-3042.2002.00766.x
20. 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):521-526. doi: 10.1007/s10545-010-9076-8
21. 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*. 2021;23(5):816-829. doi: 10.1038/s41436-020-01070-0.
22. 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):205-212. doi: 10.1097/01.gim.0000204472.25153.8d.
23. Chang IJ, Lam C, Vockley J. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Updated September 26, 2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
24. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation: overview from a clinical perspective. *J Lipid Atheroscler*. 2021;10(1):1-7. doi: 10.12997/jla.2021.10.1.1.
25. Institutional experience of newborn screening for inborn metabolism disorders by tandem MS in the Turkish population. PubMed PMID: 32469332. DOI: 10.1515/jpem-2019-0571
26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
27. Houten SM, et al. Long-chain acylcarnitines and cardiac excitation-contraction coupling: links to arrhythmias. *Front Physiol*. 2020. 2020 Sep 11;11:577856. doi: 10.3389/fphys.2020.577856. eCollection 2020.

28. Grünert SC, et al. International guideline on the diagnosis, treatment, and monitoring of long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis*. 2026;49(5): e70251. doi: 10.1002/jimd.70251.
29. 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. doi: 10.1007/s10545-009-1126-8. Epub 2009 Apr 28. doi: 10.1007/s10545-009-1126-8.
30. Herrema H, Derks TG, van Dijk TH et al (2008) Disturbed hepatic carbohydrate management during high metabolic demand in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)- deficient mice. *Hepatology* 47:1894–1904.
31. Ventura FV, Ruiten JP, Ijlst L, de Almeida IT, Wanders RJ (1998) Lactic acidosis in long-chain fatty acid beta-oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 21:645–654. PMID: 9762600 DOI: 10.1023/a:1005480516801
32. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS et al (2007) ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 130:2045–2054 <https://doi.org/10.1093/brain/awm135>].
33. Eric S. Goetzman et. Al. Acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of pulmonary surfactant dysfunction. *J Biol Chem* 289:10668–10679 DOI 10.1074/jbc.M113.540260.
34. Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1–2):58–63. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.06.004>
35. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, Rose S, Goldstein A, El-Gharbawy AH, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):831-843. doi: 10.1007/s10545-017-0085-8.
36. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(1):169-177. doi: 10.1002/jimd.12038.
37. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Divry P, Bonnefont JP, Saudubray JM, Haymond M, Trefz FK, Breningstall GN, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol*. 1991;30(5):709–16. <https://doi.org/10.1002/ana.410300512>
38. Primassin et al. Carnitine Supplementation Induces Acylcarnitine Production in Tissues of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase-Deficient Mice, Without Replenishing Low Free Carnitine *Pediatric Research* volu-

- me 63, pages632–637. 2008).
39. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):501-506. doi: 10.1007/s10545-009-9001-1.
  40. Impact of newborn screening for fatty acid oxidation disorders on neurological outcome: a Belgian retrospective and multicentric study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.02.003.
  41. Mütze U, et al. Neurological outcome in long-chain hydroxy fatty acid oxidation disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(4):883-898. doi: 10.1002/acn3.52002.
  42. Grünert SC, Bhattacharya K, Karall D, Langeveld M, Rohr F, Visser G, et al. International guideline on the diagnosis, treatment, and monitoring of long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis.* 2026;49(5): e70251. doi: 10.1002/jimd.70251.

## BÖLÜM 2

# KARNİTİN TRANSPORTU VE KARNİTİN ŞANTI BOZUKLUKLARI

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Bu hastalıklarda temel sorun her zaman beta-oksidasyon enzimlerinin kendisinde değil, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında veya karnitinin hücre içine alınmasındadır.

Bu başlık altında dört kavramı birbirinden ayırmak gerekir: primer sistemik karnitin eksikliği (OCTN2 transport defekti), karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği (CPT-I), karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği (CACT) ve karnitin palmitoiltransferaz II eksikliği (CPT-II).

Bunlardan primer karnitin eksikliği, plazma membranındaki karnitin taşıyıcısını etkiler. Diğer üçü ise uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal karnitin şanti aracılığıyla taşınması ve metabolizmaya hazırlanmasıyla ilişkilidir.

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matrisine taşınmasında ve hücresel açıl grubu dengesinin korunmasında görev alan önemli bir moleküldür. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyona katılabilmesi için karnitin palmitoiltransferaz I, karnitin-açilkarnitin translokaz ve karnitin palmitoiltransferaz II sistemlerinin koordineli çalışması gerekir.

Bu sistemde meydana gelen kalıtsal bozukluklar, özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi yağ asidi oksidasyonuna bağımlılığı yüksek dokularda enerji yetersizliğine yol açabilir.

Hastalıklar genellikle otozomal resesif kalıtılmakta ve klinik olarak hipoketotik hipoglisemi, hepatik disfonksiyon, kardiyomiyopati, kas güçsüzlüğü ve rabdomyoliz gibi bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

## 11. VURGULANMASI GEREKEN KLİNİK NOKTALAR

1. Düşük C0, primer karnitin eksikliğini düşündürür; ancak maternal karnitin eksikliği ve sekonder nedenler dışlanmalıdır.
2. Yüksek C0/(C16+C18) oranı, CPT-I eksikliği açısından önemli bir biyokimyasal ipucudur.
3. C16 ve C18:1 artışı, CACT ve CPT-II eksikliklerinde ortak bir bulgudur; genetik inceleme ayırıcı tanıda belirleyicidir.
4. Primer karnitin eksikliğinde levokarnitin replasmanı hastalığa özgü tedavidir; diğer transport defektlerinde karnitin kullanımı aynı şekilde genellenmemelidir.
5. Geç başlangıçlı CPT-II eksikliğinde tekrarlayan rabdomiyoliz, hipoglisemi olmadan da gelişebilir.
6. Yenidoğan taramasında şüpheli sonuç saptanan bebeklerde klinik olarak ağır hastalıklar dışlanmadan güven verici bir yorum yapılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. El-Hattab AW, Almannai M. Primary Carnitine Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Updated 2024 Dec 5. Available from: Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
2. Lee K, Pritchard A, Ahmad A. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Updated 2025 Feb 20. Available from: NCBI Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
3. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Available from: NCBI Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
4. LoPiccolo MK, Vockley J. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Updated 2026 Apr 9. Available from: NCBI Bookshelf.
5. American College of Medical Genetics and Genomics. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): ACMG; 2022. PMID: 21938795 Bookshelf ID: NBK55832 Available from: ACMG ACT Sheets and Algorithms.

# KISA ZİNCİRLİ AÇIL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (SCADD)

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Kısa zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (SCADD), mitokondriyal yağ asidi beta-oksidasyonunda görev alan kısa zincirli açıl-KoA dehidrogenaz (SCAD) enziminin aktivitesinde azalma ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir biyokimyasal durumdur. SCAD enzimi, ACADS geni tarafından kodlanmakta ve başlıca dört karbonlu bütiril-KoA'nın krotonil-KoA'ya dönüşümünü katalizlemektedir. Enzim aktivitesindeki azalma sonucunda bütirilkarnitin (C4) ve etilmalonik asit (EMA) gibi metabolitlerin düzeylerinde artış görülebilmektedir (1).

SCADD, tarihsel olarak kalıtsal yağ asidi oksidasyon bozuklukları içerisinde sınıflandırılmış ve gelişimsel gecikme, hipotoni, epileptik nöbetler, hipoglisemi ve kas güçsüzlüğü gibi çeşitli klinik bulgularla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması ve tarama yoluyla tanımlanan bireylerin izlenmesi, bu durumun klinik önemine ilişkin görüşlerin değişmesine neden olmuştur.

Özellikle asemptomatik yenidoğanlarda SCADD ile uyumlu biyokimyasal ve moleküler bulguların saptanması, enzim eksikliği ile klinik hastalık arasındaki ilişkinin yeniden değerlendirilmesini sağlamıştır. Günümüzde mevcut kanıtlar, SCADD'nin çoğunlukla klinik bulguya yol açmayan kalıtsal bir biyokimyasal fenotip olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle SCADD, klinik açıdan önemli enerji metabolizması bozukluklarına neden olabilen orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz ek-

Özel diyet, karnitin desteği, riboflavin tedavisi veya diğer beslenme desteklerinin SCADD açısından kanıtlanmış klinik yararı bulunmamaktadır. Benzer şekilde, yalnızca doğrulanmış SCADD nedeniyle düzensiz metabolik sürveyans uygulanması önerilmemektedir (1).

## 8. PROGNOZ

SCADD'nin uzun dönem prognozu genel olarak olumludur. Yenidoğan taramalarıyla tanımlanan bireylerde SCADD'ye bağlı özgül klinik hastalık geliştiğine ilişkin güvenilir kanıt bulunmamaktadır.

Bu nedenle aile danışmanlığında SCADD ile ilişkili biyokimyasal bulguların saptanmasının, ileride metabolik kriz veya nörolojik hastalık gelişeceği anlamına gelmediği vurgulanmalıdır.

## 9. SONUÇ

SCADD, mitokondriyal yağ asidi beta-oksidasyonu ile ilişkili genetik ve biyokimyasal özellikleri nedeniyle yağ asidi oksidasyon bozuklukları kapsamında incelenmektedir. Bununla birlikte, güncel bilimsel veriler SCADD'nin klasik anlamda klinik bir metabolik hastalıktan ziyade, çoğunlukla asemptomatik bir biyokimyasal fenotip olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. [Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2011. Updated 2025 Sep 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> PMID: 21938826
2. [Gallant NM, 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. 2012. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.02.007>
3. [American College of Medical Genetics and Genomics. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): ACMG; 2022. PMID: 21938795 Bookshelf ID: NBK55832 Available from: ACMG ACT Sheets and Algorithms.

# ORTA ZİNCİRLİ AÇIL-KoA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (MCADD)

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, MCADD), mitokondriyal yağ asidi beta-oksidasyonunda görev alan orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz (MCAD) enziminin işlev bozukluğu sonucunda gelişen, otozomal resesif kalıtılan bir yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Hastalık, ACADM genindeki bialelik patojenik veya olası patojenik varyantlardan kaynaklanır.

MCAD enzimi, özellikle 6–12 karbonlu orta zincirli açıl-KoA moleküllerinin dehidrojenasyonunda görev alır. Enzim aktivitesindeki azalma, orta zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu bozarak özellikle açlık, enfeksiyon ve artmış metabolik gereksinim dönemlerinde enerji üretiminin yetersiz kalmasına neden olabilir.

MCADD'nin karakteristik klinik özelliği, hipoketotik hipoglisemi ve akut metabolik dekompanseasyon gelişme riskidir. Uzamış açlık veya katabolik stres sırasında hepatik yağ asidi oksidasyonunun yetersiz kalması, keton cisimlerinin üretimini sınırlar ve glukoz homeostazını bozar. Ağır olgularda letarji, kusma, nöbet, bilinç kaybı, hepatik disfonksiyon ve ani ölüm görülebilir (1).

Yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşmasından önce MCADD sıklıkla yaşamın ilk yıllarında, özellikle enfeksiyon veya beslenmenin azalmasıyla tetiklenen akut metabolik krizler sırasında tanınmaktaydı. Günümüzde tandem kütle spektrometrisiyle yapılan yenidoğan taraması sayesinde hastaların önemli bir bölümü semptom

## 9. KLİNİK UYGULAMADA ÖNEMLİ NOKTALAR

- MCADD, hipoketotik hipoglisemi ve metabolik dekompanseasyonla seyredilen, klinik açıdan önemli bir yağ asidi oksidasyon hastalığıdır.
- Yenidoğan taramasında C8 yüksekliği önemli bir tanısal ipucudur.
- Açlıktan kaçınma ve hastalık dönemlerinde yeterli glukoz sağlanması tedavinin temelini oluşturur.
- Normal kan glukozu, metabolik kriz gelişme riskini dışlamaz (1, 3).
- Akut hastalık dönemlerinde intravenöz glukoz tedavisi geciktirilmemelidir.
- Erken tanı ve uygun izlemle prognoz genellikle olumludur.

## KAYNAKLAR

1. Chang IJ, Lam C, Vockley J. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000. Updated September 26, 2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
2. American College of Medical Genetics and Genomics. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): ACMG; 2022. PMID: 21938795 Bookshelf ID: NBK55832 Available from: ACMG ACT Sheets and Algorithms.
3. Chang IJ, Lam C, Vockley J. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Acute Inpatient Treatment. GeneReviews®, Table 6. PMID: 20301597 Akut tedavi tablosu.

# UZUN ZİNCİRLİ 3-HİDROKSİAÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (LCHADD) VE MİTOKONDRIYAL ÜÇ İŞLEVİLİ PROTEİN EKSİKLİĞİ (MTPD/TFPD)

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği (LCHADD) ve mitokondriyal üç işlevli protein eksikliği (MTPD veya TFPD), mitokondriyal uzun zincirli yağ asidi beta-oksidasyonunu etkileyen, otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıklardır. Her iki hastalık da enerji üretiminde bozulmaya neden olmakla birlikte, enzimatik etkilenmenin kapsamı, klinik bulguların dağılımı ve bazı uzun dönem komplikasyonlar açısından farklılık göstermektedir (1, 2)

Mitokondriyal üç işlevli protein (mitochondrial trifunctional protein, MTP), uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun son üç reaksiyonunu katalizleyen, mitokondri iç zarına bağlı bir enzim kompleksidir. Bu kompleks, dört alfa ve dört beta alt biriminden oluşan heterootamerik yapıdadır. Alfa alt birimi HADHA, beta alt birimi ise HADHB geni tarafından kodlanmaktadır. (1, 2)

MTP kompleksinin üç temel enzimatik aktivitesi şunlardır:

1. Uzun zincirli enoil-KoA hidrataz aktivitesi.
2. Uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz aktivitesi.
3. Uzun zincirli 3-ketoaçil-KoA tiyolaz aktivitesi.

LCHADD'de başlıca kompleksin dehidrogenaz aktivitesi etkilenirken, tam MTP eksikliğinde birden fazla enzimatik aktivitede bozulma

Bu hastalıkların diğer uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarından ayrılmasında pigmenter retinopati, periferik nöropati ve fetal hastalıkla ilişkili maternal gebelik komplikasyonları (HELLP) özellikle önemlidir.

Erken tanı, katabolizmanın önlenmesi, uygun beslenme tedavisi ve multidisipliner izlem prognozunu iyileştirilmesinde temel rol oynar.

## KAYNAKLAR

1. Prasun P, et al. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. GeneReviews 2022. PMID: 36063482 Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
2. Kılıç A, Tümer L. Uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği ve üç işlevli protein eksikliğinde yönetim stratejileri. İçinde: Eminoğlu FT, editör. Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri, Güncel Gelişmeler ve Potansiyel Tedavi Yaklaşımları. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. s.13–18. Makale.
3. Ibdah JA, et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. PubMed. 10.1016/S0146-0005(99)80044-5
4. U.S. Food and Drug Administration. Triheptanoin (Dojolvi), regulatory approval and indication. 2020. Drugs (2020) 80:1595–1600 <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01399-5>

# ÇOK UZUN ZİNCİRLİ AÇIL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (VLCADD)

### 1. GİRİŞ VE TANIM

Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, VLCADD), mitokondriyal uzun zincirli yağ asidi beta-oksidasyonunda görev alan çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz (VLCAD) enziminin aktivitesindeki azalma sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan bir metabolik hastalıktır. Hastalık, ACADVL genindeki bialelik patojenik veya olası patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır (1).

VLCAD enzimi, özellikle 14–20 karbonlu uzun zincirli açıl-KoA bileşiklerinin beta-oksidasyonunun ilk dehidrojenasyon basamağında görev yapmaktadır. Enzim aktivitesindeki azalma, uzun zincirli yağ asitlerinden enerji üretimini sınırlandırmakta ve özellikle açlık, enfeksiyon, uzun süreli egzersiz ve diğer katabolik stres durumlarında metabolik dengenin bozulmasına yol açabilmektedir (1).

VLCADD, geniş bir klinik spektruma sahip olup yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan ağır kardiyomiyopatik fenotipten, çocukluk veya erişkinlik döneminde egzersiz intoleransı ve tekrarlayan rabdomyoliz ataklarıyla seyreden daha hafif fenotiplere kadar değişken klinik özellikler göstermektedir (1).

Hastalığın başlıca klinik bulguları hipoketotik hipoglisemi, hepatomegali, karaciğer disfonksiyonu, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, kas güçsüzlüğü ve rabdomyolizdir. Klinik tablonun ağırlığı, rezidüel enzim aktivitesi, genetik özellikler ve çevresel tetikleyicilerle ilişkilidir (1).

## KAYNAKLAR

1. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009. Updated 2025 Aug 7 Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
2. American College of Medical Genetics and Genomics. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): ACMG; 2022. PMID: 21938795 Bookshelf ID: NBK55832 Available from: ACMG ACT Sheets and Algorithms.
3. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2020;131(1–2):23–37. PubMed'de makale.
4. Çok Uzun Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliğinde Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri, 2022. p.19-24.

## BÖLÜM 7

# MULTİPL AÇIL-KoA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (MADD) – GLUTARİK ASİDÜRİ TİP II

### 1. TANIM VE TARİHÇE

#### 1.1. Tanım

Multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency, MADD), mitokondriyal yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonu ile bazı amino asitlerin ve kolinin katabolizmasında görev alan flavoprotein bağımlı dehidrogenazlardan solunum zincirine elektron aktarımının bozulması sonucu gelişen, otozomal resesif kalıtılan, klinik ve biyokimyasal açıdan heterojen bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Hastalık, tarihsel olarak glutarik asidüri tip II (Glutaric Aciduria Type II, GA-II) adıyla da bilinmektedir.

MADD'nin temel biyokimyasal özelliği, mitokondriyal enerji metabolizmasının birden fazla basamağında işlev gören dehidrogenazların ortak elektron transfer sistemindeki bozukluk nedeniyle eş zamanlı olarak etkilenmesidir. Bu yönüyle MADD, tek bir açıl-KoA dehidrogenaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan klasik yağ asidi oksidasyon bozukluklarından ayrılır.

Normal fizyolojik koşullarda kısa, orta, uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunda görev alan açıl-KoA dehidrogenazlar ile belirli amino asitlerin yıkımında görev alan bazı mitokondriyal dehidrogenazlar, oksidasyon reaksiyonları sırasında açığa çıkan elektronları elektron transfer flavoproteinine (electron transfer flavoprotein, ETF) aktarır. ETF tarafından alınan elektronlar, elektron transfer flavoprotein:ubikinin oksidoredüktaz (ETF:ubiquinone oxidoreductase,

## KAYNAKLAR

1. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. 2020 Jun 18. PMID: 32550677. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
2. Goodman SI, McCabe ERB, Fennessey PV, Mace JW. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type II) with transient hyper-sarcosinemia and sarcosinuria; possible inherited deficiency of an electron transfer flavoprotein. *Pediatr Res*. 1980;14(1):12-17. doi:10.1203/00006450-198001000-00004.
3. Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidaemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency). *J Inherit Metab Dis*. 1984;7 Suppl 1:33-37. doi:10.1007/BF03047371.
4. Electron transfer flavoprotein and its role in mitochondrial energy metabolism in health and disease. *Gene*. 2021. 10.1016/j.gene.2021.145407
5. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. 2014. Grünert Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:117 doi:10.1186/s13023-014-0117-5. <http://www.ojrd.com/content/9/1/117>.
6. Screening of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborns and follow-up of patients. 2021 年 8 月 JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCE) August 2021 <http://www.zjujournals.com/med DOI:10.3724/zdxbyxb-2021-0261>.
7. Newborn screening for fatty acid oxidation disorders in a southern Chinese population. 2024. PMID: 38187300. PubMed. 2023 Dec 13;10(1):e23671. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23671. eCollection 2024 Jan 15.
8. Başak Tezel ve ark. The Development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey. 2014 Jan;28(1):63-9.doi: 10.1002/jcla.21645. Epub 2013 Dec 27. <https://doi.org/10.1002/jcla.21645>
9. Disorders of flavin adenine dinucleotide metabolism: MADD and related deficiencies. 2021. PMID: 33279678. PubMed. 10.1016/j.biocel.2020.105899
10. ETF dehydrogenase advances in molecular genetics and impact on treatment. 2021. PMID: 33823724. PubMed. 2021 Aug;56(4):360-372. doi: 10.1080/10409238.2021.1908952. Epub 2021 Apr 7.
11. Olsen RKJ, et al. Riboflavin-responsive and -non-responsive mutations in FAD synthase cause multiple acyl-CoA dehydrogenase and combined respiratory-chain deficiency. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1130-1145. doi:10.1016/j.ajhg.2016.04.006. PMID: 27259049. PubMed.
12. Signe Mosegaard et al. Riboflavin deficiency—implications for general human health and inborn errors of metabolism. 2020. 2020 May 28;21(11):3847. doi: 10.3390/ijms21113847.
13. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple

- le acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:117. doi:10.1186/s13023-014-0117-5. <http://www.ojrd.com/content/9/1/117>.
14. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(3):231-241. doi:10.1016/j.neurol.2015.11.008. PMID: 27038534. PubMed.
15. Diagnostic Challenges in Late Onset Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Clinical, Morphological, and Genetic Aspects. 2022. PMID: 35309592. PubMed. 2022 Mar 3;13:815523. doi: 10.3389/fneur.2022.815523. eCollection 2022.
16. American College of Medical Genetics and Genomics. Newborn Screening ACT Sheets and Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): ACMG; 2022. PMID: 21938795 Bookshelf ID: NBK55832 Available from: ACMG ACT Sheets and Algorithms.
17. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. PMID: 21938826 Bookshelf ID: NBK63582 Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
18. American College of Medical Genetics and Genomics. Laboratory analysis of acylcarnitines, 2020 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020. PMID: 33071282 DOI: 10.1038/s41436-020-00990-1

### 3-HİDROKSİAÇİL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ (HADD/SCHADD)

#### 1. GİRİŞ VE TANIM

3-Hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği (HADD), mitokondriyal yağ asidi beta-oksidasyonunda görev alan kısa/orta zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz (SCHAD) enziminin işlev bozukluğu sonucunda gelişen, otozomal resesif kalıtılan nadir bir metabolik hastalıktır.

SCHAD enzimi, HADH geni tarafından kodlanmakta ve özellikle 4–10 karbonlu 3-hidroksiaçil-KoA bileşiklerinin  $\text{NAD}^+$  bağımlı oksidasyonunu katalizlemektedir. Enzim aktivitesinin azalması, kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonunda biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır.

Ancak HADD'nin klinik önemi yalnızca yağ asidi oksidasyonunun bozulmasından kaynaklanmaz. SCHAD proteini, pankreas beta hücrelerinde glutamat dehidrogenaz (GDH) aktivitesinin düzenlenmesinde de görev almaktadır. SCHAD işlevinin kaybı, GDH üzerindeki baskılayıcı etkinin azalmasına ve özellikle lösin gibi amino asitlere yanıt olarak uygunsuz insülin sekresyonuna neden olabilir.

Bu nedenle HADD, günümüzde konjenital hiperinsülinizmin nadir, genetik olarak tanımlanmış ve çoğunlukla diazoksite yanıt veren bir alt tipi olarak değerlendirilmektedir (1,2).

Hastalık literatürde SCHAD eksikliği, kısa zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği, orta/kısa zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği ve HADH ilişkili hiperinsülinizm adlarıyla da tanımlanmaktadır.

Erken tanı, diazoksit tedavisi, uygun beslenme planı ve nörogelişimsel izlem, hastalığın yönetiminde temel öneme sahiptir.

### KAYNAKLAR

1. Bilginer Gürbüz B. Nadir görülen bir yağ asidi oksidasyon defekti: 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz eksikliği. İçinde: Eminoğlu FT, editör. Mito-kondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri, Güncel Gelişmeler ve Potansiyel Tedavi Yaklaşımları. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. s.34-37.
2. Zhang W, Sang YM. Genetic pathogenesis, diagnosis, and treatment of short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):467. doi:10.1186/s13023-021-02088-6. PubMed.
3. Eaton S, Chatziandreou I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 6):1137-1139. doi:10.1042/BST0311137. PubMed.
4. Gillis D. Nonsyndromic Genetic Hyperinsulinism Overview. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Updated 2024 Oct 31. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.

# MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFEKTLERİNİN DİYET TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMALAR

### 1. GİRİŞ

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektlerinde tek bir standart diyet yoktur. Beslenme tedavisi, etkilenen metabolik basamağa, hastalığın klinik şiddetine, hastanın yaşına ve enerji gereksinimine göre bireyselleştirilir.

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektleri (MYAOD), yağ asitlerinin mitokondriye taşınması veya beta-oksidasyon yoluyla enerjiye dönüştürülmesindeki kalıtsal bozukluklardan kaynaklanan heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar özellikle açlık, enfeksiyon, egzersiz ve diğer katabolik stres durumlarında enerji homeostazının bozulmasına neden olabilir.

Beslenme tedavisinin temel amacı, endojen yağ depolarının mobilizasyonunu ve yağ asidi oksidasyonuna bağımlılığı azaltırken büyüme, gelişme ve normal fizyolojik işlevler için yeterli enerjiyi sağlamaktır.

Tedavi yaklaşımları arasında uzamış açlığın önlenmesi, düzenli karbonhidrat alımı, seçilmiş hastalarda uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması, orta zincirli trigliseridlerin (MCT) kullanılması, esansiyel yağ asidi yeterliliğinin korunması ve triheptanoin gibi alternatif enerji kaynakları yer almaktadır.

Bununla birlikte, tüm yağ asidi oksidasyon bozukluklarında uzun zincirli yağ kısıtlanması veya MCT desteği gerekli değildir. Örneğin orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliğinde (MCADD) temel yaklaşım

2024 yılında yayımlanan dokuz hastalık retrospektif İtalyan kohortunda, MCT'den triheptanoine geçiş sonrasında metabolik dekompanasyon ve hastaneye yatış sayılarında azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte küçük örneklem ve randomize olmayan tasarım nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerekir (5).

Güncel yaklaşım, tüm hastalara tek tip bir yağ kısıtlaması uygulamak yerine klinik fenotip ve metabolik tolerans temelinde tedaviyi bireyselleştirmektir.

## 12. SONUÇ

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluklarında beslenme tedavisi, metabolik krizlerin önlenmesinde ve uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesinde temel öneme sahiptir.

Açlığın önlenmesi bütün klinik açıdan anlamlı yağ asidi oksidasyon bozukluklarında ortak bir tedavi ilkesi olmakla birlikte, yağ kompozisyonunun değiştirilmesi hastalığa özgü planlanmalıdır.

Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında MCT ve triheptanoin önemli alternatif enerji kaynakları sunarken, MCADD gibi orta zincirli oksidasyon defektlerinde aynı yaklaşım uygun değildir.

Beslenme tedavisinin başarısı; metabolik kontrol, yeterli büyüme, nörogelişim, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi ve tedaviye uyumun birlikte değerlendirilmesiyle ölçülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Peña-Quintana L, Correcher-Medina P. Nutritional management of patients with fatty acid oxidation disorders. *Nutrients*. 2024;16(16):2707. doi:10.3390/nu16162707.
2. 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*. 2020;131(1-2):23-37. doi:10.1016/j.ymgme.2020.10.001. PubMed.
3. Southeast Regional Genetics Network, Genetic Metabolic Dietitians International. VLCAD nutrition management guidelines [Internet]. Version 1.4. Updated 2022. Available from: Beslenme kılavuzu.

4. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. PMID: 36063482 Bookshelf ID: NBK583531 Available from: GeneReviews.
5. Porta F, Maiorana A, Gagnaniello V, Procopio E, Gasperini S, Taurisano R, et al. Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):204. doi:10.1186/s13052-024-01782-y. PubMed.
6. A pharmacological profile of triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2025. PubMed . PMID: 40633017

DOI: 10.1080/17512433.2025.2528835

# MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFİKTLERİNDE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

### 1. GİRİŞ

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektleri (MYAOD), yağ asitlerinin mitokondriye taşınması veya beta-oksidasyon yoluyla enerji üretimindeki kalıtsal bozukluklardan kaynaklanan heterojen bir metabolik hastalık grubudur. Bu hastalıkların tedavisinde temel yaklaşım, katabolizmanın önlenmesi ve metabolik enerji dengesinin korunmasıdır. Bununla birlikte, hastalığa özgü farmakolojik tedaviler, metabolik krizlerin yönetiminde kullanılan ilaçlar ve araştırma aşamasındaki yeni tedavi stratejileri giderek önem kazanmaktadır.

Farmakolojik yaklaşımlar hastalığın patofizyolojisine göre farklılaşmaktadır. Primer karnitin eksikliğinde levokarnitin replasmanı doğrudan altta yatan transport bozukluğunu hedeflerken, bazı multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MADD) olgularında riboflavin tedavisi rezidüel enzim fonksiyonunu destekleyebilmektedir. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında kullanılan triheptanoin ise alternatif enerji substratı sağlayan ve anaplerotik özellik taşıyan bir tedavidir.

Buna karşılık, klasik orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCADD) ve birçok diğer yağ asidi oksidasyon bozukluğunda metabolik defekti doğrudan düzelten onaylı bir ilaç bulunmamaktadır. Bu hastalıklarda farmakolojik destek, özellikle akut dekompanseasyon sırasında glukoz sağlanması ve organ komplikasyonlarının tedavisi açısından önemlidir.

Gelecekte varyanta özgü farmakolojik şaperonlar, gen aktarımı ve mRNA tedavileri gibi moleküler yaklaşımların geliştirilmesi, metabolik blokajın doğrudan düzeltilmesine yönelik yeni olanaklar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. El-Hattab AW, Almannai M. Primary Carnitine Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. Updated 2024 Dec 5. Available from: NCBI Bookshelf.
2. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. Updated 2025 Aug 7. Available from: NCBI Bookshelf.
3. Grünert SC, et al. International guideline on the diagnosis, treatment, and monitoring of long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). J Inher Metab Dis. 2026;49(5):e70251. doi:10.1002/jimd.70251.
4. Orngreen MC, et al. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. Neurology. 2014. doi:10.1212/WNL.000000000000118. PubMed.
5. Synthetic mRNA rescues very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in patient fibroblasts and a murine model. 2023. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.106982>
6. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. PMID: 32550677 Bookshelf ID: NBK558236 Available from: NCBI Bookshelf.