

Derleme Makalesi / Review

**Propiyonik ve Metilmalonik Asidemide Bağırsak Mikrobiyotasının Etkisi**Furkan YOLCU^{1*} | Hayriye ÖZER IŞIK²Fatma Gülhan SAMUR³**Effect of Gut Microbiota on Propionic and Methylmalonic Acidemia****ÖZET**

Propiyonik ve metilmalonik asidemi (PA/MMA), propionil KoA ve/veya metilmalonil KoA birikimi ile karakterize, ciddi metabolik krizlere ve klinik komplikasyonlara neden olan kalıtsal metabolik hastalıklardır. Toplam propiyonat üretiminin önemli bir kısmı bağırsak mikrobiyotasında olmaktadır ve bu durum da bağırsak mikrobiyotasını modifiye edilebilir bir hedef olarak belirlenmiştir. Propiyonat üretimini azaltmak için oral antibiyotiklerin kullanımı yaygın bir yaklaşımdır ancak uzun dönem antibiyotik kullanımı hastalarda antibiyotiğe karşı direnç gösteren suşların oluşumuna, normal bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına ve santral sinir sistemi toksitesine sebep olabileceği de unutulmamalıdır. Kabızlık, bu hasta popülasyonunda kronik bir sorundur ve propiyonat üretimini etkileyebilir. Propiyonat yükünü azaltan ve bu klinik sorunları ele alan daha yeni ve etkili hastalık yönetim tekniklerine ihtiyaç vardır. Bu derleme, PA/MMA'da bağırsakla ilgili faktörlerin potansiyel katkısını özetlemekte ve bir yönetim yaklaşımı olarak bağırsak mikrobiyotasını modifiye etmeyi ele almaktadır.

Anahtar kelimeler: Propiyonik Asidemi, Metilmalonik Asidemi, Mikrobiyota**ABSTRACT**

Propionic and methylmalonic acidemias (PA/MMA) are inherited metabolic disorders characterized by the accumulation of propionyl CoA and/or methylmalonyl CoA, leading to severe metabolic crises and clinical complications. A significant proportion of total propionate production occurs in the gut microbiota and therefore the gut microbiota has been identified as a modifiable target. The use of oral antibiotics to reduce propionate production is a common approach, but it should be noted that long-term antibiotic use can lead to the formation of antibiotic-resistant strains in patients, disruption of the normal gut microbiota, and central nervous system toxicity. Constipation is a chronic problem in this patient population and can interfere with propionate production. New and more effective disease management approaches are needed to reduce the propionate burden and address these clinical issues. This review summarizes the potential contribution of gut-related factors in PA/MMA and addresses gut microbiota modification as a management approach.

Keywords: Propionic Acidemia, Methylmalonic Acidemia, Microbiota

*Sorumlu yazar: yolcufurkan94@hotmail.com (F. YOLCU).

¹ Uzm. Dyt., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Beslenme ve Diyet, Ankara, Türkiye 

² Uzm. Dyt., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Beslenme ve Diyet, Ankara, Türkiye 

³ Prof. Dr, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye 

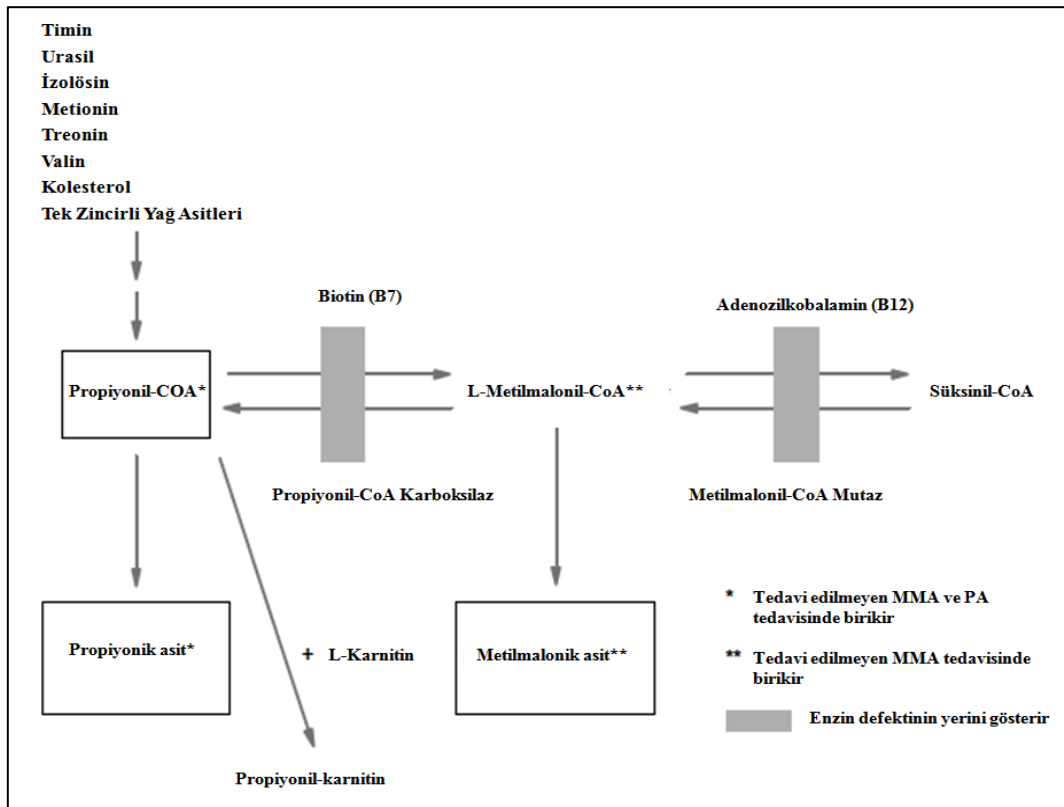


GİRİŞ

Propiyonik ve metilmalonik asidemi (PA/MMA), sırasıyla propiyonil-KoA karboksilaz veya metilmalonil-KoA mutaz eksikliğinin neden olduğu propiyonil KoA ve/veya metilmalonil KoA birikimi ile karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır (Fowler et al., 2008). PA/MMA ile ilişkili biyokimyasal yollar Şekil 1’de, gösterilmektedir (Burlina et al., 2018). Propiyonil-KoA karboksilaz veya metilmalonil-KoA mutaz enziminde görülen defektler sonucunda hastalarda metabolik asidoz oluşmaktadır (Fraser & Venditti, 2016).

PA/MMA, yaşam boyu süren bir tedavi gerektirmektedir. Hastalar tedavilerini en iyi şekilde almış olsalar da hayatı tehdit eden hiperamonyemi ve metabolik asidoz atakları, büyüme gelişme geriliği, progresif spastik kuadriparezi, epilepsi, otizm, kardiyak

disfonksiyon, böbrek hastalığı, kemik hastalığı, görme bozukluğu, bozulmuş immün yanıtlar ve zihinsel gerilik gibi komplikasyonlar yaşam boyunca ortaya çıkabilmektedir (Burlina et al., 2018). Propiyojenik amino asitlerin katabolizması sonucunda üretilen propiyonik asit ve/veya metilmalonik asidi en aza indirmek için düşük proteinli diyet ve propiyojenik amino asit içermeyen tıbbi formüla kullanılması, antibiyotikler, L-karnitin, B12 vitamini (MMA hastalarda) ve biyotin (PA hastalarda) dahil olmak üzere birtakım tedaviler uygulanmaktadır. Karaciğer/böbrek transplantasyonu alternatif bir tedavi seçeneği olarak önerilmiş olmasına karşın uzun dönemde PA/MMA’nin bütün komplikasyonlarının önlenmesinde etkili olmayabilir (Niemi et al., 2015; Sloan et al., 2015).



Şekil 1. Propiyonik ve metilmalonik asit hastalığının oluşumundaki metabolik yollar (Burlina et al., 2018).

PA/MMA tedavisinin temel amacı, hastaların normal büyüme ve gelişmesini desteklemek ve metabolik asidoz ataklarını engelleyerek hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır. Farklı tedavi seçenekleri olmasına rağmen uzun dönemli sonuçlar net olmamakla birlikte yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Burlina et al., 2018).

PA/MMA'da uygulanan tedaviler sonucunda bağırsak mikrobiyotası değişmektedir. Kalın bağırsakta sindirilemeyen prebiyotiklerin mikrobiyal fermentasyonu sonucunda propiyonat, asetat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşmaktadır (Reichardt et al., 2014). Sağlıklı bireylerde kalın bağırsakta oluşan propiyonat sağlığın korunmasına katkı sağlarken PA/MMA'li hastalarda bağırsakta propiyonat üretimi toksik olan propiyonik asit yükünü önemli miktarda arttırmaktadır (Reichardt et al., 2014). Propiyojenik amino asitlerin çoğu diyet ve kas döngüsünden bir kısmı da gut mikrobiyotadan geldiği düşünülmektedir (Burlina et al., 2018). PA/MMA hastalarında kararlı izotop tekniği kullanılarak propiyonat üretimini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada amino asitlerin % 50'si, lipidlerin % 25'i ve bağırsak mikrobiyotasının % 25 propiyonat üretimine katkısı olduğu belirlenmiştir (Leonard, 1997). PA/MMA'da sık görülen kronik kabızlık, bağırsak mikrobiyotasında propiyonat miktarını artırabilmektedir (Baumgartner et al., 2014).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINDA PROPİYONAT OLUŞUM MEKANİZMASI VE PROPİYONAT OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bağırsak kaynaklı propiyonat üretimi için düşünülen hipotez, oral antibiyotiklerin PA/MMA hastalarının idrar ve plazmasında propiyonat düzeylerini düşürücü etkisine dayanmaktadır (Burlina et al., 2018). Bağırsak mikrobiyotasındaki propiyonat üretimini azaltmaya yönelik oral antibiyotik, özellikle metronidazol, belli aralıklarda kullanılmaktadır (Thompson et al., 1990). Yapılan çalışmalarda metronidazolün KZYA üretimini azaltmada etkili olmadığı, emilmeyen antibiyotiklerin (klindamisin ve vankomisin) propiyonat üretimini

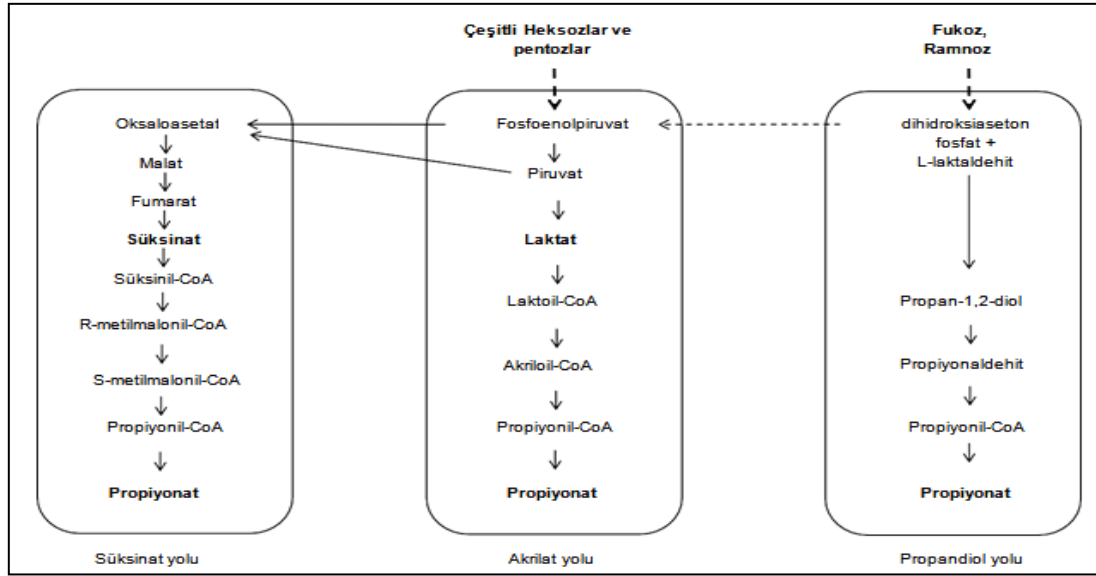
azalttığı bulunmuştur (Høverstad et al., 1986). Metronidazolün uzun süreli kullanımı, ilaca dirençli suşların oluşması, merkezi sinir sistemi (CNS) toksisitesi riskleri (Agarwal et al., 2016) ve normal bağırsak mikrobiyotasının dengesi üzerindeki zararlı etkilerinden dolayı kullanımı önerilmemektedir (Baumgartner et al., 2014; Jakobsson et al., 2010). Bakteri popülasyonu ve tür çeşitliliğini azaltan antibiyotik uygulamasının, bağırsak mikrobiyotasında zararlı etki oluşturduğu düşünülmektedir (Ferrer et al., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından propiyonat oluşumunda üç biyokimyasal yol (akrilat, propan diol ve süksinat) bulunmaktadır (Şekil 2) (Reichardt et al., 2014). İnsan mikrobiyotasında propiyonat üretiminde biyokimyasal yolların katkısını değerlendirmek için yapılan bir araştırmada, akrilat yolunun propiyonat üretiminde sınırlı bir role sahip olduğu, propandiyol yolunun bağırsakta propiyonat üretiminde önemli bir kaynak olduğu bulunmuştur. Propandiyol yolunun, fukoz ve ramnoz gibi deoksi şekerlerden propiyonat fermentasyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bacteroidetes ve Negativicutes bakterilerinde metilmalonil-KoA dekarboksilazı kodlayan mmdA geni bulunmaktadır. Bu bakteriler heksoz şekerlerinden propiyonat üretimini süksinat yolu üzerinden yapmaktadır (Reichardt et al., 2014). Genel olarak, heksoz şekerleri kullanan bakteriler, propiyonat veya bütirat üretme kapasitesine sahiptir. Bazı Lachnospiraceae türü bakteriler (*Coprococcus catus* ve *Roseburia inulinivorans*), farklı substratlarda propiyonattan bütirat üretimine yönelebilmektedir (Reichardt et al., 2014).

Bazı faktörler, bağırsak mikrobiyotası tarafından propiyonat üretimini etkileyebilir. Yüksek bir pH, hem propiyonat hem de bütirat üretimini artırabilir, ancak propiyonat üretimi, pH düştüğünde bütirata kıyasla daha fazla azalmaktadır (Belenguer et al., 2007). Büyük bakteriyel filumlar Bacteroidetes ve Firmicutes arasındaki rekabette pH önemli bir faktördür ve düşük pH, Bacteroidetes miktarını azaltmaktadır ve dolayısıyla propiyonat üretimini de azaltmaktadır (Duncan et al., 2005). Yukarıda açıklanan propiyonat

üretimini etkileyen faktörler, sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında yapılan çalışmalardır. Mevcut literatür, PA / MMA hastalarında bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve / veya işleyişi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu hastaların diyet tedavileri göz önüne alındığında, temelde doğumdan itibaren,

mikrobiyotaları muhtemelen sağlıklı bireylerden farklıdır. Bu nedenle, propiyonat üretim yollarının yanı sıra onları etkileyen faktörlerin mevcut bilgilerden tahmin edilmesi zordur (Burlina et al., 2018; Macfarlane & Gibson, 1997).



Şekil 2. İnsan bağırsağındaki bakteriler tarafından propiyonik asit oluşumu için üç yolun (süksinat, akrilat ve propandiol) gösterimi (Reichardt et al., 2014).

PA/MMA hastalarında gastrointestinal geçiş süresi önemlidir. Yapılan bir çalışmada, bağırsak hareketliliğini arttırıcı ajan verilen hastaların, kan amonyasında belirgin azalmaların olduğu bulunmuştur (Prasad et al., 2004). Domuzlarda yapılan başka bir çalışmada, diyet kepek lifi eklenmesinin, fasulye lifi ile karşılaştırıldığında propiyonat üretimini azalttığı saptanmıştır. Bu etkiyi kepek lifi ile bağırsak geçişini hızlandırarak yapmış olduğu bulunmuştur (Fleming et al., 1989). Bu bulgular, bağırsak hareketliliğinin ve bağırsak geçiş süresinin PA/MMA hastalarında propiyonat üretimi ve metabolik stabilizeyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak hareketliliğindeki değişiklikler, PA/MMA'daki kabızlığa katkıda bulunan birçok faktörden biri olabilir. Gelişimsel gerilik, hipomobilité ve kas hipotonisi kabızlık oluşumuna neden olabilecek faktörler arasında yer almaktadır (Daly et al., 2015; Prasad et al., 2004).

Organik asidemili çocuklarda yetersiz sıvı alımı kabızlığı şiddetlendirebilir (A Daly et al., 2017b; Daly et al., 2015). Tek merkezli bir çalışmada, organik asidemili bireylerin sıvı alımının yaşa göre günlük ihtiyacının sadece % 80'ini karşıladığı bulunmuştur (Daly et al., 2015). PA/MMA hastalarına uygulanan diyetlerde düşük posa alımı kabızlık ile ilişkilidir ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebilir. Kanıtların sınırlı olmasıyla birlikte organik asidemili hastalarda posa alımı düşüktür ve bir çalışmada tüple beslenen çocuklarda medyan posa alımı 4 g/gün olarak bildirilmiştir (A Daly et al., 2017a; Daly et al., 2015). Kılavuzlar kabızlığın önlenmesini ve gerekirse derhal tedavi edilmesini önermektedir (Baumgartner et al., 2014; Sutton et al., 2012). Bununla birlikte, düzenli bağırsak hareketlerini sürdürmek için başka stratejiler kullanılabilirse, yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle

bağırsak hareketliliğini artıracak ilaçlar rutin olarak önerilmemektedir (Chapman et al., 2012).

PA/MMA'nin beslenme tedavisinde yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ, düşük miktarda doğal protein alımına izin verilmektedir. Diyet tedavisi metabolik asidozun kontrol edilmesine yardımcı olsa da, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyerek propiyonat üretimini azaltabilir. Organik asidemili hastalarda posa alımı, diyet tedavisindeki kısıtlamalar, iştahsızlık, bulantı ve kusma nedeniyle yetersizdir. Yetersiz posa alımı, genellikle metabolik asidoz atağından önce gelişen kabızlığa neden olabilir. Bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve metabolik aktivitesinin kabızlık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Burlina et al., 2018).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde bifidobakteriler ve laktobasillerin baskın olduğu görülürken, biberonla beslenen bebekler daha az sayıda bifidobakteri içeren bir flora geliştirmektedir (Hascoët et al., 2011). Anne sütü organik asidemili hastalarda sınırlandırılmasına bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler görülmektedir (Burlina et al., 2018).

PA/MMA'lı çocuklarda tüple beslenme yaygın bir tedavi stratejisi olarak kullanılmaktadır (A Daly et al., 2017a; Anne Daly et al., 2017). Enteral tüple beslemenin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini etkilediği bilinmektedir (Takeshita et al., 2011). Diyet posası içermeyen veya yetersiz olan enteral ürün kullanımı sonucunda *Clostridium difficile* gibi enfeksiyon ve enterit durumlarını oluşturan bakteri suşların üremesine uygun ortam oluşturarak kolonik fermantasyonu baskılayabilir (O'Keefe, 2010). Sadece enteral tüple beslenen hastalarda, kabızlık ile ilişkili olabilecek ve bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilecek daha yeterli sıvı alımını sağlamak zor olmaktadır (Daly et al., 2015).

L-karnitin, PA/MMA'da sekonder karnitin eksikliğini telafi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Anne Daly et al., 2017). L-karnitin mikrobiyota tarafından metabolize edilir ve trimetilamin N-oksit (TMAO) oluşumuna sebep olmaktadır. TMAO, ateroskleroz ile ilişkilendirilmektedir (Koeth et al., 2013).

Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı verilere rağmen, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinin PA/MMA hastalığının yönetimini iyileştirmek için uygulanabilecek bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

PA VE MMA'DE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ DÜZENLENMESİ

PA/MMA'daki bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile hastalık patofizyolojisi arasında nedensel bir bağlantı olmasa da, mikrobiyotanın etkisi aşırı propiyonat oluşumunu şiddetlendirdiği için "toksik" olarak kabul edilebilir. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu, bağırsakta propiyonik asit üretimini azaltmak için yeni bir yaklaşım sunmaktadır (Burlina et al., 2018).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, bağırsakta konakçı mikroorganizmalar tarafından kullanılan KZYA'ların (asetat, propiyonat, bütirat gibi) oluşuma katkı sağlayan sindirilemeyen diyet bileşenleridir. KZYA, konakçı kolonositler için enerji kaynağı olarak kullanılır ve birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Propiyonatın, anti-lipojenik, tokluk artırıcı, kolesterol düşürücü, mineral emilimini artırıcı, anti-inflamatuar ve anti-kanserojen etkiler gibi bazı potansiyel faydalarının olduğu düşünülmektedir (Arora et al., 2011; Vinolo et al., 2011). KZYA patojenik mikroorganizmaların sayısını azaltabilir (Sun & O'Riordan, 2013). KZYA genellikle bağırsak sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahipken, PA/MMA hastalarında bağırsak mikrobiyotası tarafından artan propiyonat üretimi, hastalığın klinik bulgularını tetikleyebilir (Burlina et al., 2018).

Prebiyotik alımı bağırsak mikrobiyotası tarafından propiyonat ve diğer KZYA oluşumunu arttırabilir. Vogt ve ark., (2004) ramnoz alımının insanlarda serum propiyonat seviyelerini arttırabildiğini göstermiştir. In vitro ve hayvan çalışmaları, L-ramnoz (Fernandes et al., 2000), oligo-laminaranlar (Michel et al., 1999) ve

dirençli nişasta (Cheng & Lai, 2000) ile ilişkili propiyonat üretiminde bir artış olduğunu göstermiştir. İnsan dışkısının kullanıldığı in vitro çalışmalar, arabinoksilanlar (Grootaert et al., 2009; Lopez et al., 1999), inülin (Van De Wiele et al., 2007), manno-oligosakkaritler (Asano et al., 2003) ve polidekstroz (Mäkeläinen et al., 2007) ile ilişkili propiyonat üretiminde artış olduğu görülmüştür.

D-tagatoz, manno-oligosakkaritler (Ferket et al., 2002; Hossain et al., 1996), ve arabinoksilan oligosakkaritlerin (Jie et al., 2000) doğal formda olmadığı için sentezlenmesi gerekmektedir ve gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, D-tagatoz doğal olarak oluşur, ancak meyve ve süt ürünlerinde az miktarlarda bulunmaktadır. Polidekstrozun da sentezlenmesi gerekir ve birçok hazır gıdada hacim artırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Jie et al., 2000). Hindiba, enginar, kuşkonmaz ve soğan gibi çeşitli çiçekli bitkilerde inülin doğal olarak bulunmaktadır. İnülin sıcak suda çözünür olduğundan pişirme sırasında bu yiyeceklerin inülin içeriği azalabilmektedir. PA/MMA hastalarının, L-ramnoz, oligo-laminaranlar, dirençli nişasta, arabinoksilanlar, inülin, manno-oligosakkaritler, polidekstroz, D-tagatoz dahil olmak üzere çeşitli prebiyotik maddeler içeren besin veya gıda takviyeleri alımlarından kaçınmaları veya tüketim miktarlarını azaltmaları gerektiğini göstermektedir.

Sağlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, Galakto Oligo Sakkarit (GOS)/Frukto Oligo Sakkarit (FOS) 9:1 oranı içeren prebiyotiklerin propiyonat ve bütirat üretimini baskılayarak asetat ve laktat üretimini uyardığı gösterilmiştir (Oozeer et al., 2013). Sağlıklı bebeklerde yapılan kontrollü bir çalışma, bebek formülüne eklenen bir GOS/FOS karışımının bifidobakterilerin büyümesini uyardığını ve bağırsak florasının metabolik aktivitesini artırdığını, bunun sonucunda daha yüksek asetat ve daha düşük propiyonat seviyelerinin olduğu görülmüştür (Knol et al., 2005). Prebiyotik eklenen gruptaki KZYA, laktat ve pH değişikliklerinin anne sütüyle beslenen bebeklerle benzer olduğu görülmüştür (Knol et al., 2005). Prebiyotik karışımları bağırsak pH'nı düşürerek, patojen bakterilerin sayısını

ve propiyonat üretimini azaltabilir (Belenguer et al., 2007).

PA / MMA hastalarının potansiyel olarak propiyonat üretimini etkileyebilecek farklı bir bağırsak mikrobiyotası bileşimi vardır. PA / MMA hastalarında beklenen bu alışılmadık mikrobiyota bileşimi ile bağırsakta bulunan metabolik yolların yanı sıra gerçek metabolik akışları etkileyen faktörler mevcut bilgilerden tahmin edilemez. Bu nedenle, örneğin GOS ve FOS'un prebiyotik uygulaması gibi propiyonat üretimini azaltmak için herhangi bir potansiyel yaklaşımın etkinliği, PA / MMA hastalarında test edilmelidir (Burlina et al., 2018). PA / MMA hastalarında kullanılacak olan prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının propiyonat üretimini azaltma etkisine sahip olması gerekir. PA / MMA hastalarında prebiyotik kullanımına ilişkin sınırlı kanıt bulunmaktadır.

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktar ve sürede uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Metronidazol alan PA/MMA hastalarda bağırsak mikrobiyotasını sağlıklı ve dengeli duruma getirmek için propiyonat üreten bakterilerden kaçınmak üzere, probiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (Baumgartner et al., 2014). Bifidobacteria gibi düşük miktarda propiyonat, yüksek miktarda asetat ve bütirat oluşumunu destekleyen probiyotiklerin kullanımı olumlu olarak görülsede kanıtlar çok sınırlıdır (Bordugo et al., 2021).

SONUÇ

PA/MMA hastalarının bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve metabolik yolları tam olarak bilinmemektedir. PA/MMA hastalığında başarılı beslenme tedavilerinin geliştirilmesi için bağırsak mikrobiyotasının propiyonat üretimi ve metabolik yolları üzerine daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Prebiyotikler gibi çeşitli substratlara oluşacak yanıtların etkinliği net değildir ve mevcut kanıtlar sınırlıdır.

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini belirlemek, KZYA metabolizmasını tanımlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. PA/MMA'li hastaların mikrobiyotasının ve metabolik yolların haritalanması, prebiyotik ve probiyotik kullanımının kontrol edilmesi bağırsak mikrobiyotasında propiyonat üretimini azaltabilecek yeni yaklaşımlar geliştirmeye yardımcı olabilir (Bordugo et al., 2021).

KAYNAKLAR

- Agarwal, A., Kanekar, S., Sabat, S., & Thamburaj, K. (2016). Metronidazole-induced cerebellar toxicity. *Neurology international*, 8(1), 6365-6370.
- Arora, T., Sharma, R., & Frost, G. (2011). Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor? *Appetite*, 56(2), 511-515.
- Asano, I., Hamaguchi, K., Fujii, S., & IINO, H. (2003). In vitro digestibility and fermentation of manooligosaccharides from coffee mannan. *Food Science and Technology Research*, 9(1), 62-66.
- Baumgartner, M. R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K. A., . . . Ballhausen, D. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), 1-36.
- Belenguer, A., Duncan, S. H., Holtrop, G., Anderson, S. E., Lobley, G. E., & Flint, H. J. (2007). Impact of pH on lactate formation and utilization by human fecal microbial communities. *Applied and environmental microbiology*, 73(20), 6526-6533.
- Bordugo, A., Salvetti, E., Rodella, G., Piazza, M., Dianin, A., Amoruso, A., . . . Vitulo, N. (2021). Assessing gut microbiota in an infant with congenital propionic acidemia before and after probiotic supplementation. *Microorganisms*, 9(12), 2599.
- Burlina, A., Tims, S., van Spronsen, F., Sperl, W., Burlina, A. P., Kuhn, M., . . . MacDonald, A. (2018). The potential role of gut microbiota and its modulators in the management of propionic and methylmalonic acidemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 6(11), 683-692. doi:10.1080/21678707.2018.1536540
- Chapman, K. A., Gropman, A., MacLeod, E., Stagni, K., Summar, M. L., Ueda, K., . . . Matern, D. (2012). Acute management of propionic acidemia. *Molecular genetics and metabolism*, 105(1), 16-25.
- Cheng, H.-H., & Lai, M.-H. (2000). Fermentation of resistant rice starch produces propionate reducing serum and hepatic cholesterol in rats. *The Journal of nutrition*, 130(8), 1991-1995.
- Daly, A., Evans, S., Ashmore, C., Chahal, S., Santra, S., & MacDonald, A. (2017a). The challenge of nutritional profiling of a protein-free feed module for children on low protein tube feeds with organic acidemias. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(3), 292-301.
- Daly, A., Evans, S., Ashmore, C., Chahal, S., Santra, S., & MacDonald, A. (2017b). Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidemias. *Molecular genetics and metabolism reports*, 13, 99-104.
- Daly, A., Evans, S., Gerrard, A., Santra, S., Vijay, S., & MacDonald, A. (2015). The nutritional intake of patients with organic acidemias on enteral tube feeding: can we do better? In *JIMD Reports, Volume 28* (pp. 29-39): Springer.
- Daly, A., Pinto, A., Evans, S., Almeida, M., Assoun, M., Belanger-Quintana, A., . . . Champion, H. (2017). Dietary practices in propionic acidemia: a European survey. *Molecular genetics and metabolism reports*, 13, 83-89.
- Duncan, S. H., Louis, P., Thomson, J. M., & Flint, H. J. (2009). The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environmental microbiology*, 11(8), 2112-2122.

- Ferket, P., Parks, C., & Grimes, J. (2002). *Benefits of dietary antibiotic and mannanoligosaccharide supplementation for poultry*. Paper presented at the *Multi-State Poultry Meeting*. 14:1–22.
- Fernandes, J., Rao, A. V., & Wolever, T. M. (2000). Different substrates and methane producing status affect short-chain fatty acid profiles produced by in vitro fermentation of human feces. *The Journal of nutrition*, 130(8), 1932-1936.
- Ferrer, M., Méndez-García, C., Rojo, D., Barbas, C., & Moya, A. (2017). Antibiotic use and microbiome function. *Biochemical pharmacology*, 134, 114-126.
- Fleming, S. E., Fitch, M. D., & Chansler, M. W. (1989). High-fiber diets: influence on characteristics of cecal digesta including short-chain fatty acid concentrations and pH. *The American journal of clinical nutrition*, 50(1), 93-99.
- Fowler, B., Leonard, J., & Baumgartner, M. (2008). Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 31(3), 350-360.
- Fraser, J. L., & Venditti, C. P. (2016). Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Current opinion in pediatrics*, 28(6), 682.
- Grootaert, C., Van den Abbeele, P., Marzorati, M., Broekaert, W. F., Courtin, C. M., Delcour, J. A., . . . Van de Wiele, T. (2009). Comparison of prebiotic effects of arabinoxylan oligosaccharides and inulin in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *FEMS microbiology ecology*, 69(2), 231-242.
- Hascoët, J.-M., Hubert, C., Rochat, F., Legagneur, H., Gaga, S., Emady-Azar, S., & Steenhout, P. G. (2011). Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 52(6), 756-762.
- Hossain, M. Z., Abe, J.-i., & Hizukuri, S. (1996). Multiple forms of β -mannanase from *Bacillus* sp. KK01. *Enzyme and Microbial Technology*, 18(2), 95-98.
- Høverstad, T., Carlstedt-Duke, B., Lingaas, E., Midtvedt, T., Norin, K., Saxerholt, H., & Steinbakk, M. (1986). Influence of ampicillin, clindamycin, and metronidazole on faecal excretion of short-chain fatty acids in healthy subjects. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 21(5), 621-626.
- Høverstad, T., Carlstedt-Duke, B., Lingaas, E., Norin, E., Saxerholt, H., Steinbakk, M., & Midtvedt, T. (1986). Influence of oral intake of seven different antibiotics on faecal short-chain fatty acid excretion in healthy subjects. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 21(8), 997-1003.
- Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS one*, 5(3), e9836.
- Jie, Z., Bang-yao, L., Ming-Jie, X., Hai-wei, L., Zu-kang, Z., Ting-song, W., & Craig, S. A. (2000). Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1503-1509.
- Knol, J., Scholtens, P., Kafka, C., Steenbakk, J., Gro, S., Helm, K., . . . Wells, J. (2005). Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 36-42.
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., . . . Li, L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 19(5), 576-585.
- Leonard, J. (1997). Stable isotope studies in propionic and methylmalonic acidemia. *European journal of pediatrics*, 156(1), S67-S69.

- Lopez, H. W., Levrat, M.-A., Guy, C., Messenger, A., Demigné, C., & Rémésy, C. (1999). Effects of soluble corn bran arabinoxylans on cecal digestion, lipid metabolism, and mineral balance (Ca, Mg) in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 10(9), 500-509.
- Macfarlane, G. T., & Gibson, G. R. (1997). Carbohydrate fermentation, energy transduction and gas metabolism in the human large intestine. In *Gastrointestinal microbiology* (pp. 269-318): Springer.
- Mäkeläinen, H., Mäkiyuokko, H., Salminen, S., Rautonen, N., & Ouwehand, A. (2007). The effects of polydextrose and xylitol on microbial community and activity in a 4-stage colon simulator. *Journal of Food Science*, 72(5), M153-M159.
- Michel, C., Benard, C., Lahaye, M., Formaglio, D., Kaeffer, B., Quemener, B., . . . Cherbut, C. (1999). Algal oligosaccharides as functional foods: in vitro study of their cellular and fermentative effects. *Sciences des Aliments (France). Journal of Food Science*, 19, 311-332.
- Niemi, A.-K., Kim, I. K., Krueger, C. E., Cowan, T. M., Baugh, N., Farrell, R., . . . Enns, G. M. (2015). Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation. *The Journal of Pediatrics*, 166(6), 1455-1461.
- O'Keefe, S. J. (2010). Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(2), 139.
- Oozeer, R., van Limpt, K., Ludwig, T., Ben Amor, K., Martin, R., Wind, R. D., . . . Knol, J. (2013). Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *The American journal of clinical nutrition*, 98(2), 561S-571S.
- Prasad, C., Nurko, S., Borovoy, J., & Korson, M. S. (2004). The importance of gut motility in the metabolic control of propionic acidemia. *The Journal of Pediatrics*, 144(4), 532-535.
- Reichardt, N., Duncan, S. H., Young, P., Belenguer, A., Leitch, C. M., Scott, K. P., . . . Louis, P. (2014). Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *The ISME journal*, 8(6), 1323-1335.
- Sloan, J. L., Manoli, I., & Venditti, C. P. (2015). Liver or combined liver-kidney transplantation for patients with isolated methylmalonic acidemia: who and when? *The Journal of Pediatrics*, 166(6), 1346-1350.
- Sun, Y., & O'Riordan, M. X. (2013). Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain fatty acids. In *Advances in applied microbiology*, 85, 93-118.
- Sutton, V. R., Chapman, K. A., Gropman, A. L., MacLeod, E., Stagni, K., Summar, M. L., . . . Island, E. (2012). Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Molecular genetics and metabolism*, 105(1), 26-33.
- Takeshita, T., Yasui, M., Tomioka, M., Nakano, Y., Shimazaki, Y., & Yamashita, Y. (2011). Enteral tube feeding alters the oral indigenous microbiota in elderly adults. *Applied and environmental microbiology*, 77(19), 6739-6745.
- Thompson, G., Chalmers, R., Walter, J., Bresson, J., Lyonnet, S., Reed, P., . . . Halliday, D. (1990). The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *European journal of pediatrics*, 149(11), 792-796.
- Van De Wiele, T., Boon, N., Possemiers, S., Jacobs, H., & Verstraete, W. (2007). Inulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced in vitro prebiotic effects. *Journal of Applied Microbiology*, 102(2), 452-460.
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3(10), 858-876.
- Vogt, J. A., Pencharz, P. B., & Wolever, T. M. (2004). L-Rhamnose increases serum propionate in

humans. *The American journal of clinical nutrition*, 80(1), 89-94.

Walker, A. W., Duncan, S. H., Leitch, E. C. M., Child, M. W., & Flint, H. J. (2005). pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Applied and environmental microbiology*, 71(7), 3692-3700.