



Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi Journal of Ankara Health Sciences

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yayın Organıdır
https://dergipark.org.tr/tr/pub/ausbid
e-ISSN: 2618-5989



Propiyonat Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan Tıbbi Formülaların Lösin İçeriğinin Tedavi Üzerine Etkisi

Effect of Leucine Content of Medical Foods Used in Propionate Metabolism Disorders on Treatment

Furkan YOLCU^{1*} , Fatma Gülhan SAMUR² 

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye 

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye 

Makale Bilgisi	ÖZ
Geliş Tarihi: 03.05.2025	Lösin, insan vücudunda birçok önemli etkiye sahip metabolik bir düzenleyicidir. Propiyonat metabolizma bozukluğu olan hastalarda kullanılan tıbbi formüller propiyojenik amino asitleri içermezken lösin amino asidini fazla miktarda içermektedir. Yapılan çalışmalar, metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemili hasta grubunda kullanılan tıbbi formüle içeriğinden gelen lösin alımının hastalarda beklenmeyen yan etkilere yol açabileceğini göstermiştir. Propiyonat metabolizması bozukluğunun tıbbi beslenme tedavisinde doğal protein alımının sınırlandırılması ve tıbbi formüle kullanım miktarının artması sonucunda, tıbbi formüladan gelen yüksek miktarda lösin alımına bağlı lösin/valin ve/veya lösin/izolösin oranlarında dengesizlikle sonuçlanır. Bu durum esansiyel amino asitlerden olan valin ve izolösünün plazma seviyelerinin düşük olmasına neden olur. Plazmada yüksek düzeyde bulunan lösin kan-beyin bariyeri boyunca metioninin de taşınmasının azalmasına, endojen metionin sentezinin bozulduğu kobalamin C defektinde de özellikle endişe vericidir. Bu derlemenin amacı lösin açısından zengin ve propiyojenik amino asitleri içermeyen hastalığa özgü tıbbi formülanın, metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi ve kobalamin C defektinin beslenme yönetimindeki olası etkilerine dikkat çekerek diyet önerileri geliştirmektir. Metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemide kullanılan tıbbi formülaların en uygun amino asit bileşimi üzerine araştırmalara ihtiyaç vardır. Uygun içerik oluşturulana kadar, metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemide tıbbi formüller beslenme yönetiminde dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve kobalamin C defektinde ise hastalığa özgü olan tıbbi formüller kullanılmamalıdır.
Kabul Tarihi: 19.06.2025	Anahtar Kelimeler: Metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi, kobalamin C defekti
Article Information	ABSTRACT
Received: 03.05.2025	Leucine is a metabolic regulator with numerous important functions in the human body. Medical formulas used in patients with propionate metabolism disorders are devoid of propiogenic amino acids but contain disproportionately high amounts of leucine. Studies have indicated that the elevated leucine intake from these medical formulas may lead to unexpected adverse effects in patients with methylmalonic acidemia (MMA) and propionic acidemia (PA). In the dietary management of propionate metabolism disorders, restriction of natural protein intake and increased dependence on medical formulas often result in imbalanced leucine/valine and/or leucine/isoleucine ratios due to the excessive leucine content of these formulas. This imbalance can lead to decreased plasma levels of the essential amino acids valine and isoleucine. Additionally, elevated plasma leucine may reduce the transport of methionine across the blood-brain barrier, which is particularly concerning in cobalamin C (cblC) deficiency, where endogenous methionine synthesis is already impaired. The aim of this review is to draw attention to the potential nutritional implications of disease-specific medical formulas that are rich in leucine and free from propiogenic amino acids in the management of MMA, PA, and cblC deficiency, and to improve dietary recommendations. There is a clear need for further research to determine the optimal amino acid composition of medical formulas used in MMA and PA. Until such formulations are developed, the use of medical formulas should be approached with caution in the dietary management of MMA and PA, and disease-specific medical formulas should be avoided in patients with cobalamin C deficiency.
Accepted: 19.06.2025	Keywords: Methylmalonic acidemia, propionic acidemia, cobalamin C deficiency
doi: 10.46971/ausbid.1690707	Derleme (Review)

Atıf vermek için/To cite: Yolcu, F., & Samur, F. G. (2025). Propiyonat metabolizması bozukluklarında kullanılan tıbbi formülaların lösin içeriğinin tedavi üzerine etkisi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(1), 43-51. <https://doi.org/10.46971/ausbid.1690707>

*Sorumlu yazar/Corresponding author: Furkan Yolcu, yolcufurkan94@hotmail.com

Giriş

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), genetik geçişli olup, genellikle bir metabolik yolda görevli enzimlerin eksikliği ya da fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Her biri nadir görülse de tüm KMH'ler birlikte değerlendirildiğinde toplam insidansları 1/1000'in üzerine çıkmakta ve bu yönüyle halk sağlığı açısından önemli bir yer tutmaktadır. Günümüze kadar tanımlanmış kalıtsal metabolik hastalık sayısı 1000'i aşmıştır. Geçmişte “nadir hastalıklar” kategorisinde yer almasına rağmen, günümüzde artan tanı olanakları ve farkındalık sayesinde daha sık tanı alan genetik hastalıklar arasında değerlendirilmektedir (Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018).

Propiyonik asidemi (PA) ve metilmalonik asidemi (MMA) otozomal resesif geçişli, nadir görülen ve organik asidemiler grubunda yer alan kalıtsal metabolik hastalıklardır. Valin, izolösin, metiyonin, treonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında meydana gelen enzim eksikliklerine bağlı metabolitlerin birikimi sonucu ortaya çıkarlar. Dünya genelinde her iki hastalıkta da görülme oranı ülke düzeyinde farklılıklar göstermektedir. Propiyonik asidemi sıklığı; Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni doğanlarda 1:105.000-1:130.000, İtalya'da 1:166.000, Almanya'da 1:250.000 olarak bildirilmektedir. Sıklık Orta Doğu'da daha yüksektir (doğumda sıklık Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1:20.000-1:45.000; Suudi Arabistan'da 1:28.000; bazı Suudi kabilelerinde 1:2.000-1:5.000) (Shchelochkov ve ark., 2016). Metilmalonik asideminin doğumdaki sıklığı ise 1:50.000 ve 1:100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Manoli ve ark., 2016). Her iki hastalık için de ülkemizde sıklığa ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Yenidoğan döneminde, uyuşukluk, nöbet veya koma olarak ortaya çıkan potansiyel olarak ölümcül ve ilerleyici ensefalopati ile karakterizedir. Uzun süreli etkiler arasında büyüme ve zihinsel gerilik, nöbet, bazal gangliyon lezyonları, pankreatit, kardiyomiyopati, tubulointerstisyel nefrit, bozulmuş immün sistemi ve optik sinir atrofisi sayılabilir (Myles ve ark., 2018).

İzole MMA'nin aksine, kobalamin C (Cbl-C) defekti, 5'-deoksiadenosilkobalamin (metilmalonil-CoA mutazı için kofaktör) ve metilkobalamindeki (metiyonin sentezi için homosisteinin metilasyonunu katalize eden metiyonin sentaz için kofaktör) eksiklik sonucu metilmalonik asidemi ve homosistinürinin birlikte görülmesine neden olur (Shchelochkov ve ark., 2016). Kobalamin C defekti olan hastalarda büyüme gelişme geriliği, nörolojik sorunlar, hemolitik üremik sendrom, kardiyopulmoner belirtiler, ilerleyici retinopati ve makülopati nedeniyle görme kaybı ile başvuru yapmaktadır (Shchelochkov ve ark., 2016).

Metabolik hastalıkların yönetiminin temel bileşenleri, hastalığa özgü diyet modifikasyonları ve ek olarak tıbbi formülaların kullanımıdır. Tıbbi formülalar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “Bir doktorun gözetiminde enteral olarak tüketilmesi veya uygulanması için formüle edilen ve bilimsel prensiplere dayanan beslenme gerekliliklerinin tıbbi değerlendirme ile oluşturulduğu bir hastalığın veya durumun spesifik diyet yönetimi için tasarlanan bir besin” olarak tanımlanmaktadır. Metabolik hastalıklar için kullanılan tıbbi formülalar, “toksik” diyet öğelerini içermeyen, makro ve mikro besin öğelerini içeren ürünlerdir (Myles ve ark., 2018).

Metilmalonik ve propiyonik asidemi tedavisinde kullanılan tıbbi besinlerin içerisinde bulunan lösin (Leu), dallı zincirli amino asit (DZAA) oksidasyonunun modülasyonunda ve büyük nötr amino asitlerin kan beyin bariyerine taşınması dahil olmak üzere birden fazla metabolik etkilere sahiptir (Scaglia, 2014). MMA ve PA tedavisinde kullanılan tıbbi formüle yüksek miktarda Leu içerirken, Val, Ile, Met ve Thr olmak üzere toksik olan hiçbir amino asiti içermemektedir. Bu hastalıklarda tıbbi formüle kullanılması, diğer DZAA'lere kıyasla kronik ve dengesiz lösin alımı ile sonuçlanır ve yüksek miktarda lösin alımı, amino asit metabolizması üzerinde istenmeyen etkilere yol açabilir (Manoli ve ark., 2016). Bu derlemenin amacı lösin açısından zengin ve propiyojenik amino asitleri içermeyen hastalığa özgü tıbbi formülanın,

metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi ve kobalamin C defektinin beslenme yönetimindeki olası etkilerine dikkat çekerek diyet önerilerini geliştirmektedir. Bu derleme çalışmasında, metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA) ve kobalamin C (cblC) defektinde kullanılan tıbbi formülaların lösün içeriğinin metabolik ve klinik etkilerini değerlendirmek amacıyla mevcut bilimsel literatür taranmıştır. Literatür taraması PubMed, Scopus ve Google Scholar veritabanları kullanılarak “methylmalonic acidemia”, “propionic acidemia”, “cobalamin C deficiency”, “leucine”, “medical food”, “branched-chain amino acids” anahtar kelimeleri ile gerçekleştirilmiştir. Tarama 2000–2024 yılları arasında yayımlanmış İngilizce ve Türkçe dillerindeki orijinal araştırma makaleleri, klinik kılavuzlar, gözlemsel çalışmalar ve hayvan deneyleri ile sınırlı tutulmuştur. Uygunluk değerlendirmesi çalışmanın amacıyla ilişkili olan içeriğe göre yapılmış, içerik dışı veriler dışlanmıştır. Seçilen çalışmalar; lösünün metabolik etkileri, tıbbi formüle kaynaklı aminoasit dengesizlikleri ve tedaviye yansıyan klinik çıktılar yönünden analiz edilmiştir.

Propiyonat Metabolizma Bozukluğunda Kullanılan Tıbbi Formülaların Dalı Zincirli Amino Asit İçeriği

Diğer metabolik hastalıkların diyet yönetiminde olduğu gibi, MMA ve PA’de kullanılmak üzere geliştirilen tıbbi formülaların toksik olan propiyojenik aminoasitleri (Val, Ile, Met ve Thr) içermeyen ancak toksik olmayan aminoasit içeriği ile bireyin günlük protein gereksinmesini karşılamak için formüle edilmiştir. Piyasada bulunan tıbbi formülaların, Leu:protein oranı; inek sütü, tavuk, dana eti ve yumurta gibi protein açısından zengin besinlerde bulunan ortalama oranın yaklaşık 1.1-1.9 katı içeriğe sahiptir. Diyetle alınan doğal proteinin kısıtlanması, tıbbi formülalardan gelen eşdeğer veya daha yüksek düzeyde amino asitlerle birleştirildiğinde, diğer DZAA’lar, Met ve Thr’e kıyasla Leu alımında dengesizlik ile sonuçlanmaktadır (Myles ve ark., 2018). Türkiye’de propiyonat metabolizması bozukluklarında kullanılan tıbbi formülaların enerji, makro besin ögesi ve lösün içerikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Türkiye’de Propiyonat Metabolizması Bozukluklarında Kullanılan Tıbbi Formülaların Enerji, Makro Besin Ögeleri ve Lösün İçerikleri (100 g Ürün Bazında)

	Yaş Aralığı	Enerji (kcal)	Protein (g)	Karbonhidrat (g)	Yağ (g)	Lösün (mg)
OS 1	0 – 1 yaş	286	50	21,5	0	6430
Os 2 Prima	1 – 8 yaş	261	60	5,3	0	7800
OS 2 Secunda	9 yaş ↑	286	70	1,6	0	9150

Lösün Yükünün Metabolik Etkileri

Lösün ile zenginleştirilmiş diyetler, insanlarda ve hayvanlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup Leu’nin insan vücudunda birçok düzenleyici fonksiyona sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 1). Lösün, insülin salgılanmasını ve protein sentezini desteklerken, protein yıkımını baskılayıcı özellik göstermektedir (Bifari & Nisoli, 2017). Son çalışmalar bu işlevleri desteklemek için daha fazla kanıt sağlamıştır. Leu takviyesi veya Leu ile zenginleştirilmiş bir diyet: insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) -1 sentezi yoluyla şiddetli protein-enerji malnutrisyonu olan farelerde büyüme hormonu direncini hafifletebilir (Gao ve ark., 2015); farelerde düşük protein ile beslenmeye bağlı oluşan hepatik steatozu önler (Yokota ve ark., 2016); domuz yavrularında hepatik mitokondriyal biyogenezi ve enerji metabolizmasını iyileştirir (Su ve ark., 2017); beyindeki majör uyarıcı nörotransmitter olarak görev alan glutamata azot vericisi olarak işlev görür (Sperringer ve ark., 2017); ve birçok önemli beyin fonksiyonuna sahip olan rapamisini (mTOR) uyarır (Sperringer ve ark., 2017). Leu’nin etkilerinin MMA ve PA’de yararlı olup olmayacağı henüz belirlenmemiştir ve çoğu hastanın yaşadığı diyet Val ve Ile kısıtlanması Leu’nin faydalı etkilerini sınırlandırabilir (Myles ve ark., 2018).

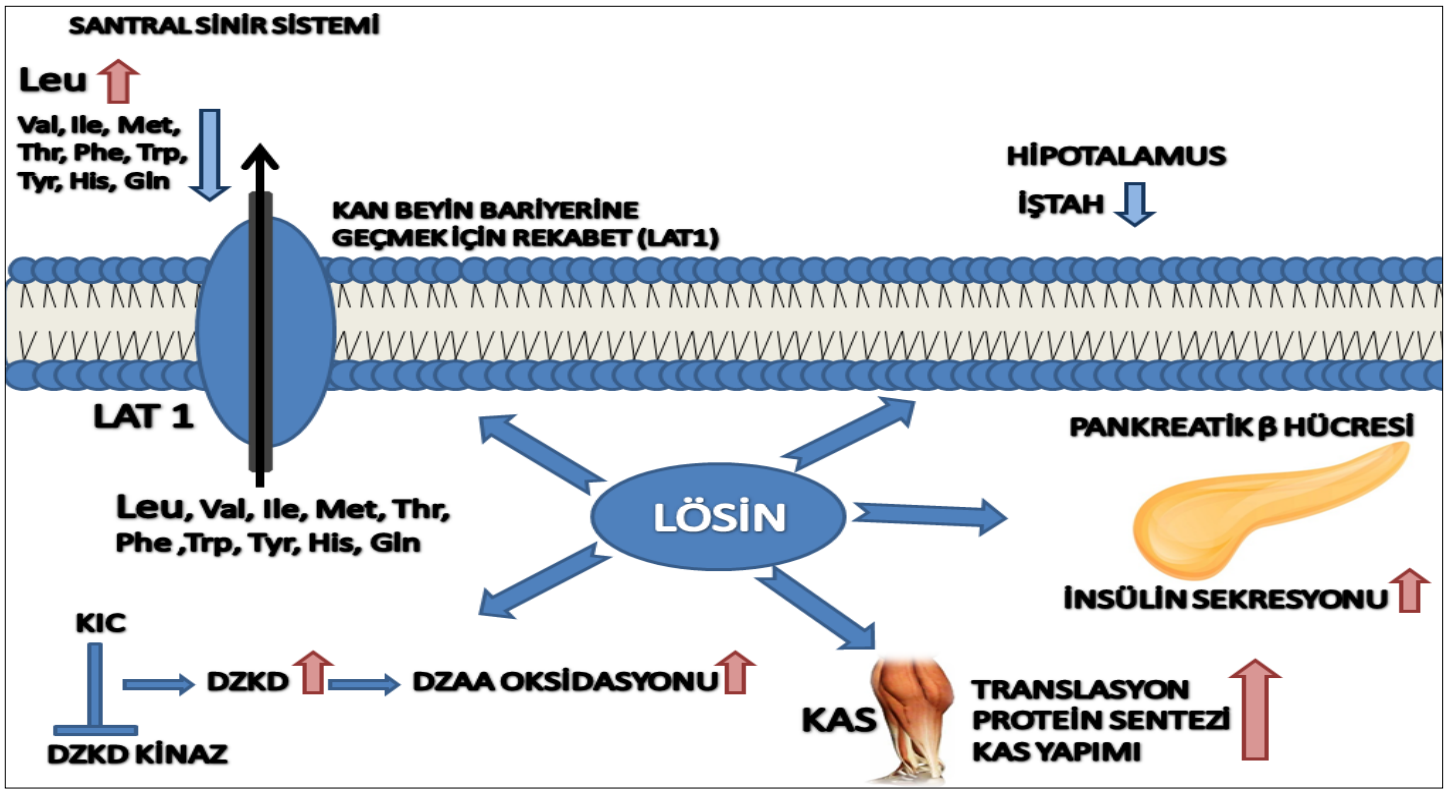
Lösün takviyesinin açıklanan faydalarına rağmen, fazla Leu alımı, MMA ve PA’de potansiyel olarak zarar verebilecek etkileri de vardır. Leu, hipotalamus üzerinden etki ederek iştahı baskılar ve büyüme gelişme geriliğinin ve malnutrisyonun

yaygın görüldüğü hastalıkta istenmeyen bir etki olarak enerji alımını azaltabilir (Bifari & Nisoli, 2017; Heeley & Blouet, 2016; Sperringer ve ark., 2017). Sağlıklı yetişkinlerde kısa süreli, yüksek dozlarda Leu, 500 mg/kg/günden fazla, hipermononemi riski yüksek olan MMA ve PA hastalarında sonuçlanabilecek bir etki olan kan amonyak düzeylerinde bir artışa neden olabilir (Elango ve ark., 2016).

Metilmalonik ve propiyonik asidemi hastaları için üretilmiş tıbbi formüla kaynaklı Leu yükü Val, Ile ve Met plazma seviyelerini, taşınmasını ve metabolizmasını değiştirebilir. Beslenme yoluyla veya intravenöz Leu alımının, diğer iki dallı zincirli amino asitin plazma konsantrasyonunu düşürdüğü bilinmektedir (Myles ve ark., 2018). Leu düzeyinin artmasına yanıt olarak Val ve Ile'nin plazma seviyelerinin azalması idrarla atımın artmasıyla ilişkili değildir (Manoli ve ark., 2016). Yapılan bir çalışmada, gece boyunca aç bırakılan ve daha sonra Leu takviyesinden bir saat önce pirinç yiyen beş sağlıklı erkekte, 10-20 mg/kg düşük bir lösin alımının, Val, Ile ve Phe'nin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Matsumoto ve ark., 2014). 90 mg/kg/gün Leu dozları da Met ve Tyr'da anlamlı olmayan düşüşlere neden olmuştur (Matsumoto ve ark., 2014). İlginç bir şekilde, Leu ile zenginleştirilmiş diyetin farelerde sadece dolaşımdaki Val ve Ile seviyelerini etkilemekle kalmadığı, aynı zamanda kalp dokusunda (Zhen ve ark., 2016) ve iskelet kasında (Holecekve ark., 2016) da Val ve Ile düzeylerinin düşüşüne neden olduğu bulunmuştur.

Lösinin diğer amino asitlerin plazma düzeylerini nasıl etkilediğine ilişkin mekanizmalar, son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Fareler aç bırakıldıktan sonra verilen Leu, plazma membran taşıyıcısı olan L amino asit taşıyıcı (LAT) bloke edildiğinde Val, Ile, Met, Phe ve Tyr plazma seviyelerinde önemli düşüşlere neden olur. Bu durum LAT'ın plazma amino asit değişikliklerine aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu amino asitlerin plazma seviyelerinde görülen azalma, Leu seviyeleri tepe noktasına ulaştıktan sonra düşmektedir, bu durumda Leu'nin hücre içi konsantrasyonunun LAT üzerinde plazma seviyelerinden daha önemli düzenleyici etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Zhen ve ark., 2015).

Dallı zincirli amino asit oksidasyonu üzerinde Dallı Zincirli Ketoasit Dehidrogenaz (DZKD) reaksiyonunun aracılık etmesi mümkündür. DZKD, DZAA oksidasyonunu katalize eder ve DZKD kinaz tarafından fosforilasyon ile inaktive edilir (Myles ve ark., 2018). Leu'nin ketoasidi olan Alfa-ketoizokaproat (KIC), DZKD kinazın inhibe ederek DZKD'ı inaktif olmasından korur (Şekil 1) (Myles ve ark., 2018). Wessels ve ark. (2016), Leu takviye edilen bir diyetle beslenen domuz yavrularında DZKD aktivitesindeki değişiklikleri plazma ve dokudaki amino asit düzeylerini kontrol diyet alanlara kıyasla 2.3 veya 3.3 kat daha fazla bulunduğunu saptanmıştır. En yüksek Leu diyetinde, DZKD aktivitesi böbrek, karaciğer, kalp kası ve beyinde önemli ölçüde artmış ve her üç DZAA'nın oksidasyonunun artmasına neden olmuştur. Yüksek Leu diyeti plazmada ve duodenal mukoza dışında analiz edilen tüm dokularda Val ve Ile konsantrasyonlarını azaltmıştır. Ayrıca, Val, Ile, Met, Alanine (Ala) ve Triptofan (Trp) düzeyleri, yüksek Leu diyetine yanıt olarak beyinde önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Wessels ve ark., 2016). Büyük nötral aminoasitleri kan beyin bariyeri boyunca LAT1'e bağlanma rekabeti, Leu'nin bu amino asitlerin serebral seviyeleri üzerindeki etkilerini açıklayabilir. Leu, LAT1 için düşük bir Km'ye sahiptir ve daha yüksek konsantrasyonlarda Leu, Val, Ile, Met, Thr, Phe, Tyr, Trp, histidin (His) ve glutamin (Gln) de dahil olmak üzere diğer büyük nötr amino asitlerin beynine taşınmasını engeller (Şekil 1) (Myles ve ark., 2018).



Şekil 1. Lösın'ın Organlar Üzerindeki Metabolik Etkileri (Myles ve ark., 2018).

MMA, PA ve Cbl-C Defektinde Kullanılan Tıbbi Formüla İçerisinde Bulunan Lösın Yükünün Metabolik Etkileri

Lösın kaynaklı etkilerden birkaçı, izole MMA'lı elli bir hastadan oluşan bir kohortta yapılan bir çalışmada belirgin olarak görülmüştür (Manoli ve ark., 2016). Bu hastalar çeşitli ABD ve uluslararası metabolik merkezlerden alınmıştır ve çok çeşitli diyet protokolleri kullanılarak tedavi edilmiştir. MMA hastalarının %85'inin tedavisinde tıbbi formüla kullanılmıştır (Manoli ve ark., 2016). En yeni yayımlanan, Leu'nin toplam alımları ortalama 222 ± 24.9 miligram / kilogram / gün (aralık: 60-510 mg / kg / gün) veya önerilen gereksinimin 4-5 katı olduğu ve sağlıklı erkeklerde plazma Val ve Ile düzeyleri azalttığını gösterilen tek doz çalışmalarındaki miktarların çok üzerinde bulunmuştur (Manoli ve ark., 2016; Matsumoto ve ark., 2014). Bu aralığın üst sınırındaki Leu alımı, sağlıklı yetişkinlerde hiperamonyemi ve yetişkinler için önerilen tolere edilebilir üst limiti aşan seviyelerin üzerindedir (Elango ve ark., 2016). Hastaların %35'inde, doğal protein alımına kıyasla tıbbi formülalardan sağlanan protein miktarının daha yüksek olduğu dikkat çekicidir (Manoli, ve ark., 2016). Tıbbi formüla kullanımı, tavsiye edilen tüketim miktarı (RDA) üzerindeki bir seviyede doğal protein tüketenlerde bile, Leu:Val ve Leu:Ile'nin plazma oranlarında önemli ölçüde artış ve Val, Ile (ve Met ve Thr) plazma konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Anormal amino asit konsantrasyonları nedeniyle, yedi MMA'lı hastaya kronik olarak düşük plazma seviyelerini düzeltmek için takviye olarak Val ve/veya Ile reçete edilmiştir (Manoli ve ark., 2016). Serum Val ve Ile düşük düzeyde olan hastalarda tıbbi formüla alımını azaltarak DZAA dengelendiği ve takviye olarak aminoasit alımının ortadan kaldırılabilceği gösterilmiştir (Myles ve ark., 2018).

Metilmalonik asidemide Leu:Val alım oranı ile boy, vücut ağırlığı ve kemik mineral yoğunluğu açısından zayıf büyüme arasında anlamlı bir korelasyonu bulunmuştur (Manoli ve ark., 2016). Bu gözlemler, doğal protein kısıtlamasının belirlenmesinde, Leu etkileri yoluyla tıbbi formülaların, DZAA oksidasyonunu artırarak Val ve Ile gereksinimlerini artırabileceğini ve dolayısıyla büyümeyi olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir (Myles ve ark., 2018). Evans ve ark. (2017) 14 MMA/PA hastasından oluşan bir Avustralya kohortunda uzunlamasına büyüme verileri bildirmişlerdir. İlginç bir şekilde, tıbbi formülanın nadiren kullanıldığı Avustralya kohortunda, tıbbi formüla kullanımının yaygın olduğu ABD kohortuna kıyasla daha iyi büyüme sonuçları görülmüştür (Evans ve ark., 2017; Manoli ve ark., 2016). İlgili hastaların

hastalık şiddetini tanımlamak için ayrıntılı fenotipik ve metabolik karakterizasyon olmadan iki çalışma arasında kesin bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Ayrıca, böbrek fonksiyonu, büyüme hormonu eksenini ve metabolik asidoz dönemleri, MMA'nın büyüme sonuçları üzerindeki etkileri açısından olması muhtemel ek değişkenlerdir (Evans ve ark., 2017; Manoli ve ark., 2016).

Dengeli bir diyetle, yüksek Leu alımı, tüm DZAA'ların artan seviyelerinin bir göstergesidir ve bu nedenle DZAA katabolizmasının uyarılması, diyet DZAA yükünün metabolize edilmesine yardımcı olmak için uygun olabilir. Bununla birlikte, Val ve Ile alımları kısıtlandığında DZKD'nin tıbbi formüladaki yüksek Leu seviyeleri ile uyarılması, eksikliklerini artırır ve potansiyel olarak büyümeyi olumsuz etkileyebilir (Myles ve ark., 2018).

Tıbbi formülanın düzenli kullanımında oluşan Leu yükünün bu tür etkileri indükleyebileceği göz önüne alındığında, mevcut çalışmalarda araştırılmayan ek sorunlar olabilir. Örneğin, Wessels ve ark. (2016) gösterdiği gibi, Val, Ile, Met, Ala ve Trp'in beyin seviyeleri potansiyel olarak yüksek miktarda Leu içeren diyetle azalabilir ve bu da serebral esansiyel amino asit eksikliklerine neden olabilir. Bu tür etkiler, vücut ve beyin gelişimine bağlı olarak farklı sonuçlar doğurabilir. Amino asit düzeylerindeki dengesizliklerinin böbrek, gastrointestinal sistem ve pankreas gibi diğer dokular üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir. Gelecekteki çalışmalar, tıbbi formülaların yüksek azot yükünün hiperamonyemi riski ve MMA/PA'de görülen böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki rolünü araştırmalıdır. Bu hastalar için üretilen tıbbi formülaların içeriğinin kanıta dayalı çalışmalarla özelliklerle optimize edilmesi gerekmektedir (Myles ve ark., 2018).

Kobalamin C defektinde, propionat türevi metabolik bozukluklar MMA'den daha az belirgindir ve parenteral hidroksokobalamin tedavisi ile metilmalonik asit seviyeleri büyük ölçüde azaltılabilir. Bununla birlikte, pratikte, protein kısıtlaması ve/veya tıbbi formüle kullanımı bazen metilmalonik asit seviyelerini kontrol altına almak için önerilmektedir. Manoli ve ark. (2016), CblC defekti olan 28 hastadan oluşan bir grubun %21'inin RDA'nın önerdiği protein miktarının <% 85'ini aldığı ve yaklaşık % 32'sinin MMA ve PA için tasarlanmış tıbbi formüle kullandığını bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, küçük bir Cbl-C defekti grubunda hastaların %67'sinde tıbbi formüle kullandığı bulunmuştur (Ahrens-Nicklas ve ark., 2017). Metiyonin sentezi Cbl-C defektinde inhibe olmaktadır. Bu nedenle, Leu'nin LAT1 taşıyıcısına (Wessels ve ark., 2016) bağlanma için rekabet ederek plazma ve beyin seviyesinde Met miktarının alımını azaltabileceği bilinmektedir. Tıbbi formüle reçete edilen Cbl-C defekti olan hastalarda Met, Val ve Ile plazma seviyeleri önemli ölçüde düşük ve Leu:Met ve Leu:Val plazma oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Manoli ve ark., 2016). Tıbbi formüle alan hastalarda Met, Val, Ile ve Thr düzeyleri almayan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Manoli ve ark., 2016). Ayrıca plazma Leu:Met oranı baş çevresi z skorları ile arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Manoli ve ark., 2016). Ahrens-Nicklas ve ark. (2017) uzun süreli tıbbi formüle tüketimi ile baş çevresi düşüklüğü arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Met'in beyinde birçok önemli işlevi vardır ve yetersiz serebral Met seviyeleri Cbl-C defektinde zaman zaman gözlenen beynin beyaz maddesinde hipomiyelinasyonundan sorumlu olabilir (Manoli ve ark., 2016). Bu nedenle, Met'in beyin tarafından yeterli düzeyde alınmasının bu hasta grubunda hayati öneme sahip olduğu göz önüne alındığında, gelecekteki araştırmaların, plazma Met düzeyleri normal olsa bile, yüksek Leu alımının beyin Met eksikliği ile ilişkili olup olmadığını incelemesi büyük önem taşımaktadır (Myles ve ark., 2018).

Sonuç ve Öneriler

Metilmalonik asidemi, PA ve Cbl-C defektinde, aşırı tıbbi formüle alımına bağlı olarak diyetle yüksek lüsin ve dengesiz bir DZAA alımı istenmeyen etkilere yol açılabilir. Val, Ile ve Met'in plazma düzeyinde azalması MMA/PA olan bir hastanın tıbbi formüle yoluyla yüksek miktarda Leu almasından dolayı kaynaklanabilir. Bu bozukluklarda verilen tıbbi formüle

içeriğindeki Leu'nin beyin ve periferik organlara propiyojenik aminoasitlerin alımını sınırlandırarak ve hastalığın uzun sürede komplikasyonlarını azaltmada etkisinin olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırma yapılmalıdır (Myles ve ark., 2018).

Metilmaloik ve PA beslenme rehberleri tıbbi formülünün daha az kullanılmasını desteklemektedir. 2014 Avrupa MMA ve PA hastalık yönetimi, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) / Dünya Sağlık Örgütü (WHO) / Birleşmiş Milletler Üniversitesi (UNU) güvenli seviyelerinde protein alımının olmadığı durumlarda protein gereksinimlerini karşılamaya yardımcı olmak için tıbbi formüle kullanılması önerilmektedir. Aksi takdirde rutin tıbbi formüle kullanımını önermemektedir (Baumgartner ve ark., 2014). 2017 yılında, Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyen Topluluğu, PA için diyet rehberleri yayınlamıştır. Doğal proteinden günlük protein ihtiyacının %100'ünden daha azını tolere edebilen hastalarda, protein gereksiniminin % 100-120'sini karşılamak için tıbbi formüle eklenmesini önermektedir (Myles ve ark., 2018). 2017 Avrupa cblC eksikliği yönergelerinde Met içermeyen formülaların Cbl-C defektinde kontrendike olduğu açıkça belirtilmektedir (Huemer ve ark., 2017).

Tıbbi formüller birçok metabolik hastalıkların diyet tedavisi için kritik öneme sahiptir, ancak MMA, PA ve kobalamin C defekti gibi propiyonat oksidasyon bozuklukları olan hastalarda optimal bileşimi ve etkinliği hakkında birçok soru cevapsız kalmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, MMA, PA ve kobalamin C defekti olan hastalar için en uygun tıbbi formüle içeriği belirlenene kadar, doğal proteine kıyasla aşırı doz tıbbi formüle reçetelenmesinden kaçınılmalıdır. Ayrıca, mevcut MMA/PA tıbbi formüller Cbl-C defekti olan hastalarda kontrendikedir.

Etik Kurul Onayı ▪ Ethical Approval of the Study

Bu bir inceleme makalesidir. ▪ This is a review article.

Bilgilendirilmiş Onam ▪ Informed Consent

Bu bir inceleme makalesidir. ▪ This is a review article.

Hakem Değerlendirmesi ▪ Peer-review

Çift taraflı kör hakemlik. ▪ Double-blind peer review.

Yazar Katkıları ▪ Author Contributions

Fikir-FY; Tasarım- FY, FGS; Denetleme- FGS; Veri Toplama-FY; Literatür Taraması- FY; Kaynaklar- FY, FGS; Makaleyi Yazan- FY; Eleştirel İnceleme- FGS. ▪ Concept – FY; Design -FY; Supervision – FGS; Materials - FY; Data Collection and/or Processing - FY; Analysis and/or Interpretation - FY; Literature Search - FY; Resources - FY, FGS; Writing Manuscript - FY; Critical Review - FGS.

Çıkar Çatışması ▪ Declaration of Interests

Yazarlar herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir. ▪ The authors declare that there is no conflict of interest.

Finansal Destek ▪ Funding

Herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır. ▪ This research did not receive support from any funding agency/industry.

Kaynaklar

- Ahrens-Nicklas, R. C., Whitaker, A. M., Kaplan, P., Cuddapah, S., Burfield, J., Blair, J., et al. (2017). Efficacy of early treatment in patients with cobalamin C disease identified by newborn screening: A 16-year experience. *Genetics in Medicine*, 19(8), 926–935. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.214>
- Baumgartner, M. R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K. A., et al. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
- Bifari, F., & Nisoli, E. (2017). Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: A pharmacological point of view. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1366–1377. <https://doi.org/10.1111/bph.13624>
- Elango, R., Rasmussen, B., & Madden, K. (2016). Safety and tolerability of leucine supplementation in elderly men. *The Journal of Nutrition*, 146(12), 2630S–2634S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.234930>
- Evans, M., Truby, H., & Boneh, A. (2017). The relationship between dietary intake, growth, and body composition in inborn errors of intermediary protein metabolism. *The Journal of Pediatrics*, 188, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.048>
- Gao, X., Tian, F., Wang, X., Zhao, J., Wan, X., Zhang, L., et al. (2015). Leucine supplementation improves acquired growth hormone resistance in rats with protein-energy malnutrition. *PLOS ONE*, 10(4), e0125023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125023>
- Heeley, N., & Blouet, C. (2016). Central amino acid sensing in the control of feeding behavior. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 148. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00148>
- Holeček, M., Siman, P., Vodenicarovova, M., & Kandar, R. (2016). Alterations in protein and amino acid metabolism in rats fed a branched-chain amino acid- or leucine-enriched diet during postprandial and postabsorptive states. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0072-3>
- Huemer, M., Diodato, D., Schwahn, B., Schiff, M., Bandeira, A., Benoist, J.-F., et al. (2017). Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(1), 21–48. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9991-4>
- Manoli, I., Myles, J. G., Sloan, J. L., Shchelochkov, O. A., & Venditti, C. P. (2016). A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: Isolated methylmalonic acidemias. *Genetics in Medicine*, 18(4), 386–395. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.102>
- Matsumoto, T., Nakamura, K., Matsumoto, H., Sakai, R., Kuwahara, T., Kadota, Y., et al. (2014). Bolus ingestion of individual branched-chain amino acids alters plasma amino acid profiles in young healthy men. *SpringerPlus*, 3, 35. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-35>
- Myles, J. G., Manoli, I., & Venditti, C. P. (2018). Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 21(1), 42. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000428>
- Saudubray, J. M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, 65(1), 179–208. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.09.008>
- Scaglia, F. (2014). *Inborn errors of metabolism: From neonatal screening to metabolic pathways* (p. 92). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199797585.001.0001>

- Shchelochkov, O. A., Carrillo, N., & Venditti, C. (2016). Propionic acidemia. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, et al. (Eds.), *GeneReviews*® (Updated October 6, 2016). University of Washington, Seattle. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22593918/>
- Sperringer, J. E., Addington, A., & Hutson, S. M. (2017). Branched-chain amino acids and brain metabolism. *Neurochemical Research*, 42(6), 1697–1709. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2261-5>
- Su, W., Xu, W., Zhang, H., Ying, Z., Zhou, L., Zhang, L., et al. (2017). Effects of dietary leucine supplementation on the hepatic mitochondrial biogenesis and energy metabolism in normal birth weight and intrauterine growth-retarded weanling piglets. *Nutrition Research and Practice*, 11(2), 121–129. <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.2.121>
- Wessels, A. G., Kluge, H., Hirche, F., Kiowski, A., Schutkowski, A., Corrent, E., et al. (2016). High leucine diets stimulate cerebral branched-chain amino acid degradation and modify serotonin and ketone body concentrations in a pig model. *PLOS ONE*, 11(3), e0150376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150376>
- Yokota, S.-I., Ando, M., Aoyama, S., Nakamura, K., & Shibata, S. (2016). Leucine restores murine hepatic triglyceride accumulation induced by a low-protein diet by suppressing autophagy and excessive endoplasmic reticulum stress. *Amino Acids*, 48(4), 1013–1021. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2149-0>
- Zhen, H., Kitaura, Y., Kadota, Y., Ishikawa, T., Kondo, Y., Xu, M., et al. (2016). mTORC1 is involved in the regulation of branched-chain amino acid catabolism in mouse heart. *FEBS Open Bio*, 6(1), 43–49. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12007>
- Zhen, H., Nakamura, K., Kitaura, Y., Kadota, Y., Ishikawa, T., Kondo, Y., et al. (2015). Regulation of the plasma amino acid profile by leucine via the system L amino acid transporter. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 79(12), 2057–2062. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1060845>