



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON  
HEALTH SCIENCES

Review

## Propionic Acidemia and Nutrition Therapy

### Propiyonik Asidemi ve Beslenme Tedavisi

İlsu Aldatmaz<sup>1</sup>, Kübra Derya İpek<sup>2</sup><sup>1</sup>Yüksek Lisans Öğrencisi, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye<sup>2</sup>Dr. Öğretim Üyesi, Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Received 6 Mayıs 2024

Accepted 7 Ekim 2024

Published Online 30 Aralık 2024

Article Code CPHS2023-5(3)-93-100

#### Keywords

diet  
propionic acidemia  
propionyl CoA carboxylase

#### Anahtar kelimeler

diyet  
propiyonik asidemi  
propionil CoA karboksilaz,

#### Corresponding Author

İlsu Aldatmaz  
ialdatmaz@stu.okan.edu.tr

#### ORCID

I ALDATMAZ  
0000 0002 9915 9825

K DERYA İPEK  
0000-0002-3300-8020

#### Abstract

Propionic acidemia, an autosomal recessive disorder, is caused by a deficiency of propionyl CoA carboxylase. Propionic acidemia is a genetic condition that can occur at any time in a person's life and leads to a variety of symptoms. In healthy individuals, propionyl CoA is synthesized from the amino acids valine, methionine, threonine and isoleucine. Propionyl CoA is converted to methylmalonyl CoA by the enzyme propionyl CoA carboxylase (biotin-dependent). However, in patients with propionic acidemia, propionic acid accumulates and plasma levels rise due to a deficiency in the enzyme propionyl CoA carboxylase. Treatments for propionic acidemia include dietary restrictions limiting methionine, threonine, valine, isoleucine and single-chain fatty acids. It is very important to ensure adequate energy intake to prevent catabolism. In addition, l-carnitine supplementation has been reported to be used in symptomatic treatments for hypoglycemia, acidosis and hyperammonemia. There are two main approaches to protein restriction. The first approach involves a combination of total daily protein intake, natural protein from food or standard infant formula, and synthetic amino acid mixtures (usually at least 50% natural/synthetic). The second approach primarily involves the use of natural protein alone in amounts close to or less than the recommended diet. Breast milk is a generally recommended food source for infants with propionic acidemia. During the transition to supplementary food in infants, it is reported to be beneficial to encourage supplementary food consumption by gradually decreasing the amount of breast milk or medical formula and it is recommended that this process be managed according to clinical and laboratory evaluations. The role of dietitians is critical in this process, and it is important to establish a personalized diet plan with regular monitoring and necessary adjustments to manage the metabolic status correctly.

#### Öz

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan propiyonik asidemi, propionil CoA karboksilaz eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Propiyonik asidemi, kişinin hayatının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve çeşitli semptomlara yol açabilen genetik bir durumdur. Sağlıklı bireylerde valin, metiyonin, treonin ve izolösin aminoasitlerinden propionil CoA sentezlenmektedir. Propionil CoA, propionil CoA karboksilaz (biyotin bağımlı) enzimi yardımıyla metilmalonil CoAya dönüştürülür. Ancak propiyonik asidemi hastalarında, propionil CoA karboksilaz enzimindeki eksiklik nedeniyle propiyonik asit birikir ve plazma seviyeleri yükselir. Propiyonik asidemi tedavileri, metionin, treonin, valin, izolösin ve tek zincirli yağ asitlerini sınırlayan diyet kısıtlamalarını kapsamaktadır. Katabolizmayı önlemek için yeterli enerji alımının sağlanması çok önemlidir. Ek olarak, l-karnitin takviyesinin hipoglisemi, asidoz ve hiperammonemiye yönelik semptomatik tedavilerde de kullanıldığı bildirilmektedir. Protein kısıtlamasında iki ana yaklaşım bulunmaktadır. Birinci yaklaşım, günlük alınması gereken toplam protein, besinlerden veya standart infant formüladan elde edilen doğal proteinin ve sentetik amino asit karışımlarının birleştirilmesini (genellikle en az %50 doğal/sentetik) içermektedir. İkinci yaklaşım, öncelikle önerilen diyetle yakın veya daha az miktarlarda tek başına doğal protein kullanımını içermektedir. Anne sütü, Propiyonik asidemi hastası bebekler için genellikle önerilen bir besin kaynağı olarak bildirilmektedir. Bebeklerde ek gıdaya geçiş sürecinde, anne sütü veya tıbbi formül mama miktarının kademeli olarak azaltılarak ek gıda tüketiminin teşvik edilmesinin yararlı olduğu bildirilmekte ve bu sürecin klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine göre yönetilmesi önerilmektedir. Bu süreçte diyetisyenlerin rolü kritik olup, metabolik durumun doğru yönetilmesi için düzenli izleme ve gerekli düzenlemeler ile kişiye özel bir diyet planının oluşturulması önem arz etmektedir.

To cite this article:

Aldatmaz İ, Derya İpek K. Propionic Acidemia and Nutrition Therapy. Curr Perspect Health Sci. 2024;5(3):93-100.

## GİRİŞ

Propiyonik asidemi (PA), genetik nedenli propiyonil-CoA karboksilaz (PCC) enziminin yeterli üretilmemesinden kaynaklanan bir metabolik hastalıktır. Propiyonik asidemi, PCC işlevindeki bozukluk nedeniyle propiyonik asit metabolitlerinin birikmesine, solunum zincirinde ve üre döngüsünde işlev bozukluğuna neden olmaktadır (1). PCC enzimi, propiyonil-CoA karboksilaz alfa alt birimi (PCCA) ve propiyonil-CoA karboksilaz beta alt birimi (PCCB) genleri tarafından kodlanan  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki tip alt birimden oluşmaktadır (2). 24 eksondan oluşan PCCA geni, 13q32.3 kromozomunda yer alırken, 15 eksondan oluşan PCCB geni, 3q22.3 kromozomunda bulunmaktadır (3). PCC enzim eksikliğine PCCA veya PCCB genindeki meydana gelen mutasyonlar neden olmaktadır (2).

Valin, izolösin, treonin, metiyonin, tek zincirli yağ asitleri, kolesterol yan zincirleri ve propiyonatin bağırsak bakteriyel fermantasyonundan türetilen Propionil-CoA'nın metabolik yollarda büyük öneme sahip olduğu bildirilmektedir. PCC enzimi, esansiyel amino asitlerin katabolizmasını başlatmak ve tek zincirli yağ asitleri ile kolesterol yan zincirlerini parçalamak için önemlidir. Bu maddeleri amino asitlerle birlikte metilmalonil-CoA adı verilen bir bileşiğe dönüştürür. Bu bileşik ayrıca süksinil CoA'ya metabolize olur ve ardından sitrik asit döngüsünde ATP üretimine katkıda bulunur. Özellikle, gerekli bir kofaktör olan biyotin dahil olduğu biyotinidaz veya holokarboksilaz sentetaz eksikliği gibi biyotin kullanım yolundaki kusurlar durumunda PCC aktivitesi tehlikeye girebilir (1,4).

Propiyonik asidemi hastalığının kalıtım mekanizmasıyla ilgili olarak otozomal resesif özellik gösterdiği ifade edilmektedir. Bu, eğer bir birey bu hastalığa sahipse, kardeşlerinin de bu duruma sahip olma ihtimalinin %25 olduğu, semptom göstermeden taşıyıcı olma ihtimalinin %50 olduğu ve ne hastalığa sahip olmama ne de taşıyıcı olmama ihtimalinin de %25 olduğu anlamına gelmektedir. Ailede bu duruma neden olan genetik varyantlar biliniyorsa, risk altındaki akrabalar arasındaki taşıyıcıları belirlemek önemlidir. Bununla birlikte daha yüksek risk altındaki gebeliklerde doğum öncesi tarama testlerinin uygun seçenekler olduğu ifade edilmektedir (5).

Bu derlemenin amacı, propiyonik asidemi hastalığının beslenme tedavisi ile ilgili güncel bilgileri derlemek ve özetlemektir. Ayrıca, beslenme tedavisinin propiyonik asidemi hastalarında büyüme, gelişme ve enerji metabolizması gibi uzun vadeli sonuçları üzerindeki etkilerinin de

incelenmesi hedeflenmektedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Propiyonik asidemi insidansı farklı ülke ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Küresel düzeyde hastalığın insidansı 1: 100.000-150.000 olarak bildirilmektedir. Hastalık, otozomal resesif kalıtım özelliği gösterdiğinden, akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde insidansının arttığı ifade edilmekte olup ülkemizde metabolizma hastalıklarına ait görülme sıklıklarına dair çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (6,7).

Genişletilmiş yenidoğan taramalarında PA görülme sıklığı Japonya'da 1/41.000, Güney Kore'de 1/313.000 ve Almanya'da 1/250.000 olarak saptanmıştır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde görülme sıklığı 1/20.000-1/45.000 iken Suudi Arabistan'da 1/28.000'dir. Bazı Suudi kabilelerinde 1/2000-1/5000 arasında değişen daha yüksek oranda vakalar görülmektedir. En yüksek doğum oranının (1/1000) Grönland Eskimoları arasında olduğu bildirilmiştir (8).

## PATOGENEZ

Valin, izolösin, treonin, metiyonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterolün yan zinciri, propiyonil-koenzim A'nın (P-CoA) oluşmasına neden olmaktadır. PCC, (P-CoA)'yı metilmalonil-CoA'ya (M-CoA) dönüştürmektedir. Daha sonra metilmalonil-CoA mutaz, M-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştürerek enerji üretimi için trikarboksilik asit döngüsüne katkıda bulunmaktadır. PA, diyetten, endojen katabolizmadan veya bağırsak mikrobiyotasındaki metabolize edilmemiş öncüllerden kaynaklanan toksik birincil ve ikincil metabolitlerin birikmesine neden olmaktadır (9). PA'da biriken birincil metabolitler yüksek konsantrasyonlarda serbest propiyonik asit, propiyonil-karnitin, 3-hidroksipropiyonat ve metilsitrat gibi organik asit yan ürünleri ile karakterize edilmektedir (10). Ek olarak, amonyak, laktat, ketonlar ve bazı amino asitler gibi ikincil metabolitlerin birikmesinin, PA'daki birincil metabolitler tarafından üre döngüsünün ve mitokondriyal enzimlerin inhibe edilmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir (9).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

### Yenidoğan Başlangıçlı PA

Bu form genellikle sağlıklı yenidoğanlarda görülmekte olup başlangıçta yetersiz beslenme ve ilk dönemde azalmış uyarılma ile kendini göstermektedir. Hızlı tanı ve tedavi yapılmazsa ilerleyici ensefalopati ortaya çıkabilmektedir.

Bu durum uyuşukluğa, nöbetlere veya komaya yol açabilmekte ve potansiyel olarak ölümlü sonuçlanmaktadır. Yenidoğan başlangıçlı PA'nın semptomları arasında metabolik asidoz, laktik asidoz, ketonüri, hipoglisemi, hiperammonemi ve sitopeni yer almaktadır (5).

### Geç Başlangıçlı PA

Bireyler asemptomatik kalabilmekte veya hastalık, ameliyat veya açlık gibi katabolik stres altında semptomlar gösterebilmektedir. Kusma, protein intoleransı da dahil olmak üzere gelişimsel gecikmeler, hipotoni, hareket bozuklukları veya kardiyomiyopati gibi semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. İzole kardiyomiyopatinin belirgin metabolik dekompanseasyon veya nörobilişsel eksiklikler olmadan da ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (5).

### KOMPLİKASYONLAR

Yenidoğan ve geç başlangıçlı PA'nın zaman içerisinde büyüme bozukluğu, zihinsel engellilik, nöbetler, bazal ganglion lezyonları, pankreatit ve kardiyomiyopati gibi komplikasyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Nadiren bildirilen diğer komplikasyonlar arasında optik atrofi, işitme kaybı, erken yumurtalık yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği yer almaktadır (5). Propiyonik asidemi hastalığına sahip bireyler aynı zamanda yüksek enfeksiyon riski altındadır. Propiyonik asidemi hastalarının %30-65'inin bir dereceye kadar bağışıklık sistemi işlev bozukluğu yaşadığı saptanmış olup bu durumun tekrarlayan ataklara yol açarak genel sağlığı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (11).

Avrupa'daki 16 metabolik merkezdeki 55 propiyonik asidemi hastasının retrospektif bir değerlendirmesinde, çoğu hasta (%85) yenidoğan döneminde metabolik sorunlar yaşarken; çok azı hiçbir semptom göstermemiştir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde zihinsel engel saptanmış ve hastaların IQ'su ortalama 55 olarak bulunmuştur (Normal bilişsel gelişim için aralık; 85-114). Hastalarda nörolojik semptomların yanı sıra kalp sorunları, beslenme kaygıları ve büyüme bozuklukları gibi komplikasyonlar da gözlemlenmiştir (12).

On sekiz PA hastasının dahil edildiği 28 yılı kapsayan uzunlamasına gözlemsel tek merkezli bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada semptomatik hastalar, semptomları doğumdan sonraki 28 gün içinde ortaya çıkan (erken başlangıçlı) ve semptomları yaşamın ilk 28 gününden sonra ortaya çıkan (geç başlangıçlı) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların çoğunda (%82) yaşamın

erken dönemlerinde hastalık belirtileri görülmüştür. Hastaların %39'unun kardiyomiyopati olarak bilinen kalp kası sorunları yaşadığı saptanmıştır. Hastaların %11'inde kalbin sol alt odasının zayıf olduğu ve genişlediği dilate kardiyomiyopati adı verilen bir tür bulunurken, %28'inde kalp kası zayıflığı olan ancak genişleme olmayan hipokinetik dilate olmayan kardiyomiyopati görülmüştür (13).

Propiyonik asidemi gibi kalıtsal durumlardan ortaya çıkan pankreatit için iki olası neden önerilmiştir. Bunlardan biri pankreas enzimlerinin vücudun yanlış yerlerinde aktif hale gelmesidir. Diğer neden ise pankreasın olağan metabolik stresle baş edememesi olabileceği düşünülmektedir. Metabolik stresle baş edememe, zararlı serbest radikallerin oluşması ve karnitin, metiyonin, antioksidanlar gibi temel maddelerin eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilmektedir (14).

Propiyonik asidemi nedeniyle karaciğer nakli yapılan 70 kişiyi kapsayan 21 çalışma, Zhou ve ark. tarafından incelenmiştir. Bulgular, karaciğer nakli sonrası sağkalım oranlarının genel olarak olumlu olduğunu göstermiştir. Nakil sonrasında organ reddi, arter tıkanıklıkları, enfeksiyonlar ve safra sorunları gibi komplikasyon riskleri saptanmakla birlikte bu komplikasyonların yaygınlığı düşük bulunmuştur. Çoğu hastanın nakil sonrası metabolik durumlarında ve kardiyomiyopati gibi bazı sağlık durumlarında iyileşmeler görülmüştür. Ancak çalışmalar arasındaki nörolojik değerlendirmelerde ve hastaların nakil sonrası protein alımlarındaki serbestleşmelerde tutarsızlık bulunmuştur (15).

### TIBBİ TEDAVİ

#### L-karnitin

Propiyonik asidemi tedavisinde L-karnitin'in tıbbi kullanımı, propiyonil grup eliminasyonunu, Koenzim A (CoA) rejenerasyonunu ve toksik CoA esterlerinin idrarla atılabilen daha az zararlı karnitin esterlerine dönüştürülmesini arttırmak için önemlidir. Bu takviye, plazma karnitin seviyelerini koruyarak hiperammoneminin azaltılmasına katkıda bulunmakta ve PA'lı bireylerde antioksidan özellikler sergilemektedir. Yaygın olarak tolere edilen L-karnitin tedavisinin, mide bulantısı, kusma, karın krampları, ishal veya hafif balık kokusu gibi geçici yan etkilere yol açabileceği belirtilmektedir. Önerilen dozlar tipik olarak 100 ila 300 mg/kg/gün arasında değişmektedir (16).

Yapılan bir çalışmanın sonuçları, düşük proteinli bir diyetin takip edilmesinin ve L-karnitin almasının, propiyonat metabolizması bozukluğu olan hastaların idrarındaki protein ve lipid hasarı belirtilerini belirgin

şekilde azaltabildiğini göstermektedir. Spesifik olarak L-karnitin bu hastalarda oksidatif hasara karşı bu korumayı sağlamada rol oynadığı görülmektedir (17).

### Biyotin

Biyotin izolösin metabolizmasını iyileştirme ve propiyonat üretimini azaltma potansiyeli konusundaki kanıtlar çelişkili olmakla birlikte PA hastaları arasında klinik ve biyokimyasal yanıt farklılık göstermektedir. Biyotin takviyesi (günlük 5 mg) başlatılarak plazma propiyonilkarnitin seviyelerinin takip edilmesi önerilmektedir. Propiyonilkarnitin seviyeleri düşmezse tedavinin kesilmesi önerilmektedir (18).

### Metronidazol

Bağırsaktaki anaerobik bakteriyel fermantasyonu hedef olarak propiyonil CoA üretimini azalttığı bildirilmiştir. Propiyonik asit üreten bakterileri kontrol etmek için aralıklı olarak (10-20 mg/kg/gün) kullanımı önerilmektedir. Bağırsak florasını dengelemek için propiyonik asit üreten bakterilerden yoksun probiyotik takviyesi de önerilmektedir.

### Transplantasyon

Beslenme ve ilaca yanıt vermeyen ciddi vakalarda düşünülmektedir. Karaciğer transplantasyonunun, PA'daki etkinliğinin diğer metabolik hastalıklara göre daha az olduğu bildirilse de hastaneye başvuruları ve metabolik atakları azaltarak yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir (16). Nörolojik hasarı ve metabolik dekompanseasyonu en aza indirmek için nakil sonrası protein kısıtlaması ve L-karnitin desteğinin sürdürülmesinin olumlu sonuçlar yarattığı bildirilmektedir (19).

## TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

### Akut Dönemde Tıbbi Beslenme Tedavisi

Propiyonik asideminin akut fazında tedavi, katabolizmayı şiddetlendirmeden artan enerji ihtiyaçlarını karşılamak için protein alımının hemen kesilmesi ve intravenöz glukoz desteğinin başlatılmasını içermektedir. İlk aşamalarda, protein dışıkaynaklardan enerji alımında geçici %20-25'lik bir artışın, anabolizmayı teşvik etmek ve katabolizmayı önlemek için önemli olduğu belirtilmektedir. Endojen protein parçalanması, yüksek organik asit ve amonyak seviyelerini önlemek için 48 saatten uzun süreli protein kısıtlamasından kaçınılması

gerektiği ifade edilmektedir. Hiperammonemi yoksa öncü amino asitlerden yoksun özel amino asit karışımlarının kullanımı önerilmektedir. Beslenme tedavisi akut fazda hastanın toleransına göre değişebilmekle birlikte nazogastrik, oral yol ile veya gastrostomi yoluyla verilen enteral beslenme uygulamalarını içermektedir. Bu çok yönlü yaklaşım, metabolik fonksiyonu stabilize etmeyi ve PA'nın akut atakları sırasında olumsuz sonuçları önlemeyi amaçlamaktadır (20,21).

### Uzun Dönemde Tıbbi Beslenme Tedavisi

Uzun vadede beslenme tedavisinin amacı, öncü amino asitlerden kaçınan, PA'lı hastaların katabolizma riskini önleyerek yağ asidi oksidasyonu oluşumunu engelleyen düşük proteinli bir diyet sağlamaktır. Buradaki zorluğun, kısıtlamayla birlikte normal büyüme ve gelişmeyi desteklemek için yeterli besin alımının sürdürülmesi olduğu bildirilmektedir (1).

Propiyonik asidemi hastalarının protein alım miktarı yaş, büyüme, hastalığın şiddeti ve metabolik stabilite gibi faktörlere göre ayarlanmaktadır. Protein kısıtlamasında iki ana yaklaşım bulunmaktadır. Birinci yaklaşım, günlük alınması gereken toplam protein, besinlerden veya standart infant formülden elde edilen doğal proteinin ve sentetik amino asit karışımlarının birleştirilmesini (genellikle en az %50 doğal/sentetik) içermektedir. İkinci yaklaşım, öncelikle önerilen diyetle yakın veya daha az miktarlarda tek başına doğal protein kullanımını içermektedir (22).

Avrupalı sağlık profesyonelleri arasında kesitsel bir araştırma gerçekleştirilmiştir. 14 Avrupa ülkesindeki 47 merkezden 186 propiyonik asidemi (PA) hastasının protein kısıtlı diyet uygulamaları hakkında bilgi toplanmıştır. Hastaların çoğunluğunun (%74) çeşitli yaş gruplarına göre belirlenen güvenli doğal protein alım seviyelerinin altında bir tüketime sahip olduğu saptanmıştır (23). Yapılan bir başka çalışmada, dört PA hastasının uzun süre diyetlerini nasıl sürdürdükleri ve bunun plazma amino asitlerini nasıl etkilediği incelenmiştir. Hastaların genellikle önerilen diyet alım miktarı (DRI)'nın üzerinde protein tükettiği ve diyetlerinde belirli amino asit alım oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (lösin/valin ve lösin/izolösin). Hastaların protein alımları yeterli olmasına rağmen, diğerlerine kıyasla iki spesifik amino asit olan izolösin ve valin düzeyleri düşük, diğer bir amino asit olan lösin ise yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu dengesizliğin çok fazla lösin almalarından kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (24).

## Anne Sütü

Dünya Sağlık Örgütü, bebeklerin ilk altı ay boyunca yalnızca anne sütü ile beslenmesini önermektedir. Anne sütü, zengin besin ve biyoaktif bileşen içeriği sayesinde yenidoğanın gelişimini destekleyerek erken yaşam beslenmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (25). Anne sütü, çoklu doymamış yağ asitleri, biyoyararlanabilir demir, protein olmayan azot bileşenleri (örneğin, laktoferrin, nükleotidler, poliaminler), oligosakkaritler ve bağışıklık faktörleri (örneğin, immünoglobulinler, sitokinler ve büyüme faktörleri) içeren zengin bir besin kaynağı olarak bilinmektedir. Bunun yanı sıra, emzirme sürecinin anne ile bebek arasındaki bağlanmayı teşvik ederek bebekler üzerinde çok sayıda olumlu etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir (26).

Doğuştan metabolizma hastalığı olan bebeklerde, anne sütünün birçok ek avantajı bulunduğu düşünülmektedir. Anne sütünün standart bebek mamalarına kıyasla daha düşük protein ve amino asit içeriğine sahip olduğu bildirilmektedir (26). Bununla birlikte PA'lı bebeklerde anne sütünün, ishal ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltma, bağırsakta propiyonat üretimini düşürme ve uzun vadede bilişsel gelişimi destekleme gibi olumlu etkilerle ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Özellikle yaşamın ilk dönemlerinde, PA hastalığı yönetimi için antibiyotik kullanımına maruz kalmanın, bağırsak mikrobiyota homeostazını etkileyebileceği; anne sütü yerine tıbbi formül ile beslenen bebeklerde bu durumun daha belirgin olabileceği Bordugo ve ark. tarafından bildirilmiştir (28).

Propiyonik asidemi hastalığına sahip bebeklerde, serbest emzirmenin kontrolü ve takibi zor olabileceğinden serbest emzirme yerine sağlanmış anne sütü ile beslenme önerilmektedir. Bebeğin emme isteği yüksek olduğunda, protein alımını sınırlamak amacıyla emzirmeden önce propiyojenik amino asitleri içermeyen tıbbi formüllerin kullanılmasının yararlı olacağı bildirilmektedir. Emzirmeden önce verilecek propiyojenik amino asit içermeyen tıbbi formül miktarı şu şekilde hesaplanabilir: (Günlük sıvı ihtiyacı) – (Öngörülen doğal proteini sağlamak için gerekli olan anne sütü hacmi) = Propiyojenik amino asit içermeyen tıbbi formüle hacmi (29).

Bu nedenlerle, anne sütünün PA'lı bebekler için endike olabileceği bildirilmekte ve faydalı bir beslenme seçeneği sunduğu düşünülmektedir (26,30).

## Tamamlayıcı Beslenme

Tamamlayıcı beslenmeye genellikle 4-6 ay arasında başlanması önerilmektedir. İlk aşamada, tamamlayıcı besinlerin günde bir kez sunulması ve zamanla bu miktarın günde 2-3 öğüne çıkarılması hedeflenmektedir. İlk olarak, protein içeriği düşük olan besinlerin (örneğin, meyve püreleri, sebze püreleri ve düşük proteinli tahıllar; protein içeriği  $\leq 0,5$  g/100 g) tercih edilmesi önerilmektedir. Meyve ve sebzeler başlangıçta püre şeklinde verilmelidir. Bebekler ek gıdalara başladıkları dönemlerde fazla miktarda besin tüketemedikleri için protein miktarının hesaplanmasına gerek olmayabileceği bildirilmektedir. Ek gıda miktarı 10 tatlı kaşığına ulaştığında, besinlerin protein miktarını gösterecek değişim listelerinin kullanılması gerekmektedir. Altıncı aydan itibaren düşük proteinli sütlerin kullanılması; bu sütlerden yoğurt, muhallebi ve besin içeriği zenginleştirilmiş çorbaların hazırlanması tavsiye edilmektedir. Yedinci aydan itibaren, düşük proteinli peynir, bisküvi ve ekmek gibi besinler tercih edilmektedir. Dokuzuncu aydan itibaren, düşük proteinli ürünlerin çeşitliliğinin artırılması hedeflenmektedir (29). Bebeklerde ek gıdaya geçiş sürecinde, anne sütü veya tıbbi formül mama miktarının kademeli olarak azaltılarak ek gıda tüketiminin teşvik edilmesinin yararlı olduğu ifade edilmektedir. 0-6 ay arasında bebeklerin 8-12 kez, 6-12 ay arasında ise 6-8 kez beslenmesi; 6-12 ay arasında 1-3 öğün ek besin ve 5-7 kez formül mama/tıbbi formül karışımı, 12-24 ay arasında ise 4-5 öğün ek besin ve 3-4 kez tıbbi formül kullanımı önerilmektedir (29).

Propiyonik asidemi hastası bebeklerde tamamlayıcı beslenmeye geçişin normal yaş dönemlerinde başlatılması önerilmekle birlikte, erken yaşta başlanan bu beslenme sürecinde potansiyel beslenme sorunlarının ortaya çıkabileceği saptanmıştır. Bu nedenle erken tamamlayıcı beslenme süreçlerinde doktor, beslenme uzmanı, konuşma ve dil terapisti ve diğer ilgili sağlık profesyonelleri tarafından multidisipliner yaklaşım ile dikkatli takip ve izlemin, bebeğin gelişimsel ihtiyaçlarının etkili bir şekilde karşılanmasında önemli bir role sahip olduğu vurgulanmaktadır (31).

## Enerji ve Besin Ögesi Gereksinimleri

Doğal protein, toplam protein ve enerji miktarı için önerilen günlük alım hedefleri PA'lı hastalar için yaş gruplarına göre sınıflandırılmış olup aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** PA'lı sağlıklı bireyler için önerilen protein ve enerji alımları<sup>A</sup> (1).

Yaş	Doğal Protein (g/kg/gün) <sup>B</sup>	Toplam Protein (g/kg/gün) <sup>C</sup>	Enerji (kkal/kg/gün) <sup>D</sup>
0-6 ay	0.91-1.52	1.52-1.82	E: 72-109 K: 72-108
7 - <12 ay	0.72-1.2	1.20-1.44	E: 65-97 K: 64-96
1-3 yıl	0.63-1.05	1.05-1.26	E: 66-99 K: 66-99
4-8 yıl	0.57-0.95	0.95-1.14	E: 59-88 K: 56-84
9-13 yaş	0.57-0.95	0.95-1.14	E: 43-65 K: 39-58
14-18 yaş	0.51-0.85	0.85-1.02	E: 36-53 K: 30-45
≥19 yaş	0.48-0.80	0.80-0.96	DRI'nin %80-100'ü

A: yeterli alım; DRI, diyet referans alımı; EER, tahmini enerji gereksinimi; PROP, propiyonik asidemi; RDA, tavsiye edilen diyet miktarı.

A: Tıp Enstitüsünden uyarlanmıştır

B: AI/RDA'nın %60-100'ünü temsil ediyor

C: < %100 AI/RDA sağlam protein için tolere ediliyorsa, protein için %100-120 AI/RDA sağlamak amacıyla PROP tıbbi gıda eklemeyi düşünün

D: Enerji için %80-120 EER'yi temsil eder

Propiyonik asidemi hastaları için beslenme planı, doğal protein alımının değerlendirilmesini, propiyojenik amino asit seviyelerinin önerilere uygunluğunun sağlanmasını ve kalan protein ihtiyaçlarını karşılamak için tıbbi besin gereksinimlerinin hesaplanması adımlarını içermektedir. Kalori alımı doğal protein ve tıbbi besinlerden belirlenir; protein içermeyen formüller kalan kaloriyi tamamlamalıdır (32). Hastaların diyetlerinde, uygun sıvı alımının sağlanması ve dehidratasyonun önlenmesinin kritik öneme sahip olduğu bildirilmektedir. Hiperozmolariteden kaçınılması ve enerji alımının uygun konsantrasyonlarda tıbbi formüllerle sağlanması hedeflenmektedir. İnfantlar için, tıbbi formüllerin en az 100 mL'de 67 kkal, çocuk ve erişkinlerde ise 100 mL'de 100 kkal enerji sağlanması önerilmektedir. Ayrıca, tıbbi formüllerin osmolalite seviyeleri bebeklerde 450 mOsm/L'den, çocuklarda 750 mOsm/L'den ve erişkinlerde 1000 mOsm/L'den düşük olması önerilmektedir (29).

Beslenme stratejileri değişiklik göstermektedir. Nörolojik açıdan sağlam bebekler için oral beslenme tercih edilir, ancak oral alım yetersizse tüple beslenmeye geçiş önerilmektedir (32).

Propiyonik asidemi hastalarında tek zincirli yağ asitlerini sınırlayan diyet kısıtlaması önerilmektedir.

Ana kaynağının süt ve süt ürünleri olduğu ifade edilen tek zincirli yağ asitlerinin metabolizması, bağırsak mikroflorasını etkileyerek bazı bakteriyel aktiviteleri teşvik edebilmekte ve bu da propiyonik asit üretimini artırabilmektedir. Ayrıca, bu yağ asitlerinin aşırı alımının vücutta propiyonik asidin seviyelerini artıran metabolik yolları tetikleyebileceği ifade edilmektedir (33,34). Propiyonik asidemi hastaları için önerilen esansiyel yağ asitleri, vitamin ve mineral alımının genel popülasyon için önerilenden farklı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Reçeteli tıbbi besin alan hastalarda genellikle ek takviyeye ihtiyaç duyulmazken; doğal proteini daha fazla tolere edebilen ve dolayısıyla tıbbi besin ihtiyacı daha az olan hastalar ek takviyeye ihtiyaç duyabilmektedir (1).

### Takip ve İzlem

Propiyonik asidemi hastalarında, hastalığın seyrini anlamak ve uygun tedavi yöntemlerini belirlemek amacıyla biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzenli takibi önem taşımaktadır. Hastaların idrarında organik asitler, kanda amino asit profili, kanda serbest karnitin ile asilkarnitin profili, amonyak düzeyi, laktat konsantrasyonu ve kan lökosit sayılarının periyodik olarak izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (35). Propiyonik asidemi tedavisinde beslenme temelli çalışmaların yetersizliği göz önüne alındığında, diyet yönetimi genellikle bireyselleştirilmiş klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine dayanmaktadır (36).

Propiyonik asidemi hastalarının takip ve izleminde diyetisyenler önemli bir rol oynamaktadır. Diyetisyenler, propiyonik asidemiye neden olan propiyojenik amino asitlerin diyet ile alımını kısıtlayarak toksik metabolitlerin birikimini kontrol altında tutmayı hedeflemektedir. Ayrıca, enerji ve protein alımının kişiye özgü şekilde düzenlenmesi, endojen protein katabolizmasını önlemeye ve metabolik dengeyi sağlamaya yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, diyetisyenlerin hem klinik değerlendirme hem de diyet planlaması süreçlerindeki uzmanlıkları, hastaların genel sağlığını ve yaşam kalitesini korumak açısından önem arz etmektedir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Propiyonik asideminin kapsamlı bakımında metabolik yönetim, komplikasyonların dikkatli bir şekilde önlenmesini ve temel tedavi stratejilerinin uygulanmasını kapsayan bütünsel bir yaklaşım oldukça önemlidir. Propiyonik asidemi yönetimi, temel olarak bireyin ihtiyaçlarına uygun olarak özelleştirilmiş bir diyeti içermektedir.

Propiyonik asidemi hastalarının bir diyetisyen tarafından hazırlanan özel bir beslenme tedavisine ihtiyaçları vardır. Beslenme tedavisinin amacı, propiyonik asit üretimini ve birikimini en aza indirirken sağlıklı büyüme ve gelişme için yeterli besin alımını sağlamaktır. Diyet genellikle düşük protein içeriğine sahip olup özellikle propiyonik asit oluşumuna katkıda bulunan izolösin, valin, metiyonin ve treonin gibi amino asitlerden kısıtlanmalıdır. Propiyonik asidemili bireylerde propiyonik asit ve diğer metabolitlerin kan seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Kan bulgularının takibi, diyet yönetiminin etkinliğini değerlendirmek ve gerekli düzenlemeleri yapmak açısından önem taşımaktadır. Propiyonik asidemide beslenme tedavisi stratejilerinin kapsamlı olarak anlaşılması, metabolik stabiliteyi geliştirmek ve yaşam kalitesine katkıda bulunmak için umut verici yollar sunmaktadır.

**Çıkar çatışması - Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. - The authors declare that they have no conflict of interest.

**Yazarlık katkısı - Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: İA, KDİ; İlgili literatürün taranması: İA; Makale taslağının oluşturulması: İA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: İA, KDİ; Yayınlanacak versiyonun son onayı: İA, KDİ -Study design: İA, KDİ; Literature review: İA; Draft preparation: İA; Critical review for content: İA, KDİ; Final approval of the version to be published: İA, KDİ.

**Maddi Destek - Financial Support:** Yazarlar maddi destek almadıklarını beyan ederler. -The authors declare that they received no financial support.

## KAYNAKLAR

- Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):341–54.
- Zayed H. Propionic acidemia in the Arab World. *Gene.* 2015;564(2):119–24.
- Richard E, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Desviat LR. Understanding molecular mechanisms in propionic acidemia and investigated therapeutic strategies. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015;3(12):1427–38.
- Marchuk H, Wang Y, Ladd ZA, Chen X, Zhang GF. Pathophysiological mechanisms of complications associated with propionic acidemia. *Pharmacol Ther.* 2023;249:108501.
- Shchelochkov OA, Carillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. *Encycl Mov Disord.* 2016;485–8.
- Kızılsöy ÖF, Arslan D, Civan AB, Tutanç M, Tunç G. A case of propionic acidemia during late infancy presenting with metabolic acidosis. *Pediatr Acad Case Reports.* 2024;3(2):032–5.
- Ayyıldız H. Yeni doğan taramaları ve hastalıkları. Yücel D, editör. *Güncel Biyokimya Çalışmaları I. Akademisyen Kitabevi;* 2019. s. 89–102.
- Zhang Y, Peng C, Wang L, Chen S, Wang J, Tian Z, et al. Prevalence of propionic acidemia in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):1–21.
- Armstrong AJ, Collado MS, Henke BR, Olson MW, Hoang SA, Hamilton CA, et al. A novel small molecule approach for the treatment of propionic and methylmalonic acidemias. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):71–82.
- Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat.* 2022;1–894.
- Chapman KA, Bush WS, Zhang Z. Gene expression in cell lines from propionic acidemia patients, carrier parents, and controls. *Mol Genet Metab.* 2015;115(4):174–9.
- Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1–9.
- Kovacevic A, Garbade SF, Hoffmann GF, Gorenflo M, Kölker S, Staufner C. Cardiac phenotype in propionic acidemia – Results of an observational monocentric study. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):41–8.
- Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(5):730–44.
- Zhou GP, Jiang YZ, Wu SS, Kong YY, Sun LY, Zhu ZJ. Liver Transplantation for Propionic Acidemia: Evidence From a Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation.* 2021;105(10):2272–82.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–36.

17. Ribas GS, Biancini GB, Mescka C, Wayhs CY, Sitta A, Wajner M, et al. Oxidative stress parameters in urine from patients with disorders of propionate metabolism: A beneficial effect of L-carnitine supplementation. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(1):77–82.
18. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):26–33.
19. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant*. 2006;10(7):773–81.
20. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Organic Acidemias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(2):142–6.
21. Leonard J V. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(4):430–4.
22. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):502–10.
23. Daly A, Pinto A, Evans S, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, et al. Dietary practices in propionic acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Reports*. 2017;13:83–9.
24. Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R, Van Karnebeek C, Horvath G. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Mol Genet Metab Reports*. 2021;27:100757.
25. Bülbül S. Bebek Beslenmesinde Formül Sütler ve Özel Durumlarda Kullanılan Mamalar. *Çocuk Beslenmesi*. 2020;1:35–42.
26. Vitoria-Miñana I, Couce ML, González-Lamuño D, García-Peris M, Correcher-Medina P. Breastfeeding and Inborn Errors of Amino Acid and Protein Metabolism: A Spreadsheet to Calculate Optimal Intake of Human Milk and Disease-Specific Formulas. *Nutrients*. 2023;15(16):3566.
27. Kowalik A, Gudej-Rosa S, Nogalska M, Myszkowska-Ryciak J, Sykut-Cegielska J. Breastfeeding in PKU and Other Amino Acid Metabolism Disorders—A Single Centre Experience. *Nutr*. 2024;16(15):2544.
28. Bordugo A, Salvetti E, Rodella G, Piazza M, Dianin A, Amoroso A, et al. Assessing gut microbiota in an infant with congenital propionic acidemia before and after probiotic supplementation. *Microorganisms*. 2021;9(12):2599.
29. İnci A, Ezgü FŞ. Kalıtsal metabolik hastalıklara yaklaşım. Eminoglu FT, Haspolat YK, Çeltik Ç, Çarman KB, Akbulut UE, Taş T, editörler. *Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Orient Yayınevi; 2021. s. 19-27.
30. López-Mejía L, Guillén-López S, Vela-Amieva M, Carrillo-Nieto RI. Actualización sobre la lactancia materna en los recién nacidos con errores innatos del metabolismo intermediario. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(3):141–51.
31. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):1–36.
32. van Calcar S. Nutrition Management of Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia. *Nutr Manag Inherit Metab Dis*. 2015;221–8.
33. Pfeuffer M, Jaudszus A. Pentadecanoic and Heptadecanoic Acids: Multifaceted Odd-Chain Fatty Acids. *Adv Nutr*. 2016;7(4):730–4.
34. Koptagel E, Serement Kürklü N. Tek Zincirli Doymuş Yağ Asitleri ve Sağlık İlişkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg*. 2020;5(3):307–12.
35. Motta M, Rahman MM, Athalye-Jape G, Kaushal M. Organic Acidemias: Clinical Presentation in Neonates. *Newborn*. 2024;2(4):263–78.
36. Saleemani H, Egri C, Horvath G, Stockler-Ipsiroglu S, Elango R. Dietary management and growth outcomes in children with propionic acidemia: A natural history study. *JIMD Rep*. 2021;61(1):67–75.