



Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Tıbbi Beslenme Tedavisi

Mücahit MUSLU ^{1*}, Cansu KÖK ²

¹ Kastamonu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu

² Bahçeşehir Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

Geliş Tarihi
18.08.2020

Kabul Tarihi
13.01.2021

Yayın Tarihi
26.04.2021

Özet: Akçağaç şurubu idrar hastalığı, dallı zincirli α -ketoasit dehidrojenaz enzim kompleksinin olmaması veya yeterli üretilmemesi sonucu dallı zincirli amino asitler ve metabolitlerinin birikmesiyle ortaya çıkan otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın farklı fenotip özellik gösteren türleri bulunmaktadır. Hafif belirtilerden koma ve ölüme kadar gidebilen geniş bir aralıkta bulgular gösterebilmektedir. Hastalığın tedavisinde lösin, izolösin ve valinden kısıtlı ömür boyu süren diyet uygulanmaktadır. Diyet tedavisinde amaç büyüme ve gelişmeyi sağlarken özellikle lösin yükselmesiyle oluşabilecek nörotoksik etkiyi engellemektir. Hastanın ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde enerji ve makro besin öğeleri hesaplanarak aynı zamanda kanda toksik etki göstermeyecek kadar da lösin, izolösin ve valin içeren diyet planlanmaktadır. Yüksek protein içeren birçok besinde lösin, izolösin ve valin bulunduğundan dolayı özel hazırlanmış lösin, izolösin ve valin içermeyen formüller, düşük lösin içerikli besinler, yağlar, şeker ve nişasta beslenme tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların farklı yaşlarda, gebelik gibi özel durumlarda veya katabolik süreçlerde ihtiyaçları değişebilmektedir. Bu çalışmada akçağaç şurubu idrar hastalığı hastaları için uygulanan tıbbi beslenme tedavisi önerileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akçağaç şurubu idrar hastalığı, Beslenme, Dalli zincirli amino asitler

Maple Syrup Urine Disease and Medical Nutrition Therapy

Abstract: Maple syrup urine disease is a rare autosomal recessive disease caused by the absence or inadequacy of the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase enzyme complex, which results in the accumulation of branched-chain amino acids and its metabolites. There are different phenotypic features of the disease. It can show a wide range of symptoms ranging from mild symptoms to coma and death. In the treatment of the disease, a lifelong dietary restriction of leucine, isoleucine, and valine is applied. The aim of diet therapy is to prevent the neurotoxic effect that may occur due to leucine elevation while providing growth and development. Energy and macro nutrients are calculated according to the needs of the patient. At the same time, a diet containing leucine, isoleucine, and valine in a quantity that is not toxic to the blood is planned. Due to the presence of leucine, isoleucine, and valine in many foods containing high protein, specially prepared leucine, isoleucine, and valine free formulas, foods with low leucine content, fats, sugar and starch are used in the diet therapy. The needs of patients at different ages, in special cases such as pregnancy or in catabolic processes may change. In this study, medical nutrition therapy recommendations for maple syrup urine disease patients were examined.

Keywords: Maple syrup urine disease, Nutrition, Branched-chain aminoacids

* Sorumlu yazar
Mücahit MUSLU
dytmuslu@gmail.com



Muslu M 0000-0002-8761-5061
Kök C 0000-0002-4754-1635

GİRİŞ

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (Maple syrup urine disease - MSUD), dallı zincirli α -ketoasit dehidrojenaz (DZKD) enzim kompleksinin E1 α , E1 β ve E2 alt birimlerini kodlayan üç genin (BCKDHA, BCKDHB ve DBT) patojenik varyasyonları nedeniyle dallı zincirli amino asitler (DZAA) olan lösin, izolösin ve valinin metabolize edilemediği otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır (Blackburn ve ark., 2017). Genel olarak görülme sıklığı 1/185.000 olmakla birlikte ülkelere göre geniş değişiklikler göstermektedir. Eşkanazi Yahudilerinde 1/26.000, Mennosites toplumunda ise 1/176 gibi çok yüksek oranlarda görülebilmektedir (Kenneson ve ark., 2018; Kılıç ve ark., 2018).

Dallı zincirli amino asitler protein yönünden zengin besinlerde bulunur ve elzem olan amino asitler arasındadır. Protein sentezi, hücresel sinyal mekanizması ve glikoz metabolizmasında önemli roller oynamaktadır. Dallı zincirli amino asit metabolizmasının ilk basamağı lösin, izolösin ve valinin mitokondri içindeki dal zinciri aminotransferaz ile ilgili α -ketoasitlere dönüştürülmesini içerir. Diğer birçok amino asit metabolizmasının aksine, bu sürecin çoğu karaciğerde değil iskelet kasında gerçekleşir (Burrage ve ark., 2014; Lynch CJ ve Adams, 2014). Dallı zincirli amino asit katabolizmasındaki ikinci adım sırasında, DZKD kompleksi α -ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu başlatır. Bu işlem, α -ketoasitlerin asetoasetat, asetil-KoA ve süksinil-KoA'ya dönüştürülmesiyle sonuçlanır. E1 α ve E1 β , E2 ve E3 alt birimlerinin patojenik kusurlarına bağlı olarak vücutta artan DZAA seviyeleri, MSUD'ye neden olmaktadır (Chuang ve ark., 2004). Enzim eksikliğine bağlı olarak DZAA'lar ve ilgili α -ketoasitler kanda birikerek nörotoksik etki göstermektedir (Plöckinger, 2017).

Hastalar beslenme sorunları, beslenme yetersizliğine bağlı olarak malnütrisyon, kusma, dehidratasyon, kas tonusu değişiklikleri, ketoasidoz, özellikle lösin artışına bağlı nörolojik bulgular ve izolösin artışına bağlı idrarda akçaağaç şurubu kokusu ile karakterizedir (Ferrier, 2019). Yetişkinlik döneminde

hastalarda tremor, distoni, basit motor tikleri gibi iskelet kas sistemi problemleri ayrıca beyinde ak maddede sinyal bozuklukları ve demiyelinizasyon saptandığından MSUD tanılı hastaların dikkatli bir şekilde nörolojik muayeneden geçirilmesi önerilmektedir (Carecchio ve ark., 2011; Klee ve ark., 2013). Bunun dışında MSUD hastalarında protein kısıtlamasına bağlı olarak farklı mikro besin öğelerinde de eksiklikler bildirilmiştir. Bir olgu sunumunda MSUD tanılı bebekte çinko eksikliğine bağlı deri lezyonları olduğu belirtilmiştir (Uaariyapanichkul ve ark., 2017). Farklı bir klinik çalışmada ise MSUD tanılı 15 çocuk sağlıklı 15 çocuk ile karşılaştırıldığında L-karnitin düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda MSUD hastalarına L-karnitin desteği verilmesi gerektiği bildirilmiştir (Kumru ve Hismi, 2019). Erken tanı pozitif aile öyküsü ile ilişkili olup erken tanı konulsa bile nörolojik bulgular genelde önlenememektedir (Herber ve ark., 2015). Tedavisinde diyetle DZAA'ı kısıtlamak en önemli yöntemlerdendir. Bunun için uzman ekip tarafından hazırlanmış ve takip edilen tıbbi beslenme tedavisi uygulanmaktadır. Erken tanı ile başlanan diyet tedavilerinde klinik seyir iyi gitmektedir. Tedavi gecikirse mental retardasyon gelişir. Hastalık tedavi edilmezse ölüm gerçekleşir (Özel, 2014). Bu çalışmada MSUD hastalarının tedavisinde kullanılan DZAA kısıtlı diyet ve tıbbi beslenme tedavisinin uygulama yöntemini incelemek amaçlanmaktadır.

MSUD sınıflandırılması

MSUD formları başlangıçtaki yaş, semptomların şiddeti, tiamin takviyesine cevap ve biyokimyasal bulgulara göre beş farklı formda sınıflandırılmaktadır. Bunlar; klasik MSUD (neonatal form), intermediate MSUD (ara form), intermittent MSUD (aralıklı form), tiamin duyarlı MSUD ve E3 eksikliğidir. BCKDHA, BCKDHB ve DBT genlerinin patojenik varyantları sonucu E1 α , E1 β , E2 alt birimlerine bağlı olarak klasik, ara form ve aralıklı form gözükürken, E2 alt ünitesini kodlayan DBT'deki patojenik varyantlarla tiamine duyarlı ve E3 alt ünitesini

kodlayan DLD geninin patojenik varyantıyla da E3 eksikliği gözlemlenmektedir. Hastalar buldukları MSUD formuna göre farklı semptomlar göstermekte bu nedenle tedavilerinde farklı yaklaşımlar olabilmektedir.

MSUD formları ve genel özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir (Chuang ve ark, 2001; Chuang ve ark, 2015; Blackburn ve ark., 2017; Harris-Haman ve ark., 2017).

Tablo 1. MSUD Formları ve Genel Özellikleri

MSUD türü	Genler	BCKAD alt birimi	Klinik özellikler	Biyokimyasal özellikler
Klasik MSUD (Neonatal)	BCKDHA, BCKDHB, DBT	E1 α , E1 β , E2	Yenidoğan dönemi: Beyin ve idrarda akçağaç şurubu kokusu, sinirlilik, beslenme sorunları, letarji, aralıklı apne, opistotonus, "bisiklete binme" hareketleri. Bebek ve yürümeye başlayan çocuk: Mide bulantısı, iştahsızlık, distoni, ataksi. Daha yaşlı: Bilişsel bozukluk, hiperaktivite, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, fokal distoni, koreoatetoz, ataksi	Plazmada yüksek BCAA'lar ve allolösin; idrarda yüksek dallı zincirli ketoasitler
Ara Form MSUD	BCKDHA, BCKDHB, DBT	E1 α , E1 β , E2	Yenidoğan dönemi: Beyin ve idrarda akçağaç şurubu kokusu. Daha yaşlı: Beslenme sorunları, yetersiz büyüme, gelişimsel gecikme	Klasik biçime benzer ancak daha az şiddetli
Aralıklı MSUD	BCKDHA, BCKDHB, DBT	E1 α , E1 β , E2	Normal büyüme ve nörolojik gelişim. Stres durumlarında ensefalopati ile ortaya çıkabilir	Normal BCAA'lar iyi olduğunda; hastalık sırasında klasik forma benzer
Tiamin Duyarlı MSUD	DBT	E2	Ara forma benzer	Tiamin takviyesi sırasında lösin toleransının ve BCAA seviyelerinin iyileştirilmesi
E3 Eksikliği	DLD	E3	Erken başlangıçlı nörolojik fenotip: Hipotoni, gelişimsel gecikme, kusma, hepatomegali, letarji, nöbetler, spastisite, Leigh sendromu, gelişememe. Hepatik fenotip: Bulantı, kusma, hepatomegali, hepatik ensefalopati	Plazmada yüksek BCAA'lar, alloizolösin, laktat, piruvat ve alanin; idrarda yüksek dallı zincirli ketoasitler ve α -ketoglutarat

MSUD tıbbi beslenme tedavisinde genel yaklaşımlar

MSUD hastalarının genel tedavisinde toksik etki gösteren DZAA ve metabolitlerini kısıtlamak için DZAA içermeyen, gerekli enerji, makro ve mikro besin öğelerini içeren ve özel formülaların kullanıldığı bir beslenme tedavisi uygulanmaktadır (Strauss ve ark., 2010). Hastanın enerji gereksinimi hesaplaması için Dünya Sağlık Örgütü denklemlerinin kullanılması önerilmektedir (Campo ve ark., 2015). Diyet tedavisi uzun dönem ve akut dönem etkileri olmak üzere iki şekilde planlanmaktadır (Özel, 2014). Hasta uygun diyeti uygulasa bile katabolik süreçlerde kan değerlerinde yükselmeler görülebilmekte ve bu dönemde acil

tedaviye başlanması gerekmektedir (Kenneson, 2018). Karaciğer nakli beyin hasarını önlemede ve diyetteki kısıtlamaları azaltmakta etkili olabilmektedir fakat oluşan hasarı geri çevirememektedir (Díaz ve ark., 2014). Fenilbütirat tedavisinin DZAA'yı ve bunlara karşılık gelen α -keto asitleri azaltmada faydalı olabileceği söylenmektedir (Brunetti-Pierrri ve ark., 2010). Kinaz inhibitörleri ile farmakolojik tedaviler artan DZKD aktivitesi yoluyla DZAA konsantrasyonlarını azaltma amacıyla araştırılmaktadır (Chuang ve ark, 2015).

Uzun dönem tıbbi beslenme tedavisi

MSUD hastalarında uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin amaçları (Acosta, 2013; Frazier ve ark., 2014; Calcar, 2015):

- 1) Diyetel DZAA'yı bireylerin hedeflenen tedavi aralıkları içinde plazma DZAA konsantrasyonlarına ulaşmalarını ve sürdürmelerini sağlayan miktarlarla sınırlandırarak toksik metabolitleri hızlı bir şekilde azaltmak,
 - 2) Beslenme durumunu izlemek ve normal büyüme, gelişme ve sağlık bakımını sağlamak,
 - 3) Bireyin DZKD aktivitesi varsa tiamin duyarlılığını değerlendirmek ve bireyin duyarlı olması durumunda tiamin ile desteklemektir.
- Tanı anında DZAA'sız diyet başlanarak zamanla kanda toksik değere ulaşmayacak şekilde DZAA

miktarı artırılıp diyet yenilenmektedir. Bu diyet bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik dönemi boyunca yakın takip ile yeniden düzenlenmektedir. Yaşlara uygun olarak verilmesi gereken besin ögesi gereksinimleri Tablo 2'te verilmiştir (Boyer ve ark., 2015). Uygulanan diyete düzenli uyum önem arz etmekle beraber gıdaların besin içeriklerine karşı bilgi yetersizliği, özel ürünlerin ulaşılabilir veya pahalı olması, günlük diyet alımlarının yanlış hesaplanması, diyet planlanması veya takibindeki zorluklar nedeniyle kan değerlerinde yükselmeler gözükülebilmektedir. Bu problemler nedeniyle bazı ülkelerde cep telefonu ve bilgisayarlarda kullanılabilen diyet takip yazılımları geliştirilmiştir (Ho ve ark., 2016).

Tablo 2. Yaşlara Göre Alınması Gereken Besin Ögesi Gereksinimleri

Yaş	Lösin (mg/kg)	İzolösin (mg/kg)	Valin (mg/kg)	Protein (gr/kg)	Enerji (kkal/kg)	Sıvı (ml/kg)
0-6 ay	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
6-12 ay	40-75	30-70	30-80	2,5-3	80-135	125-145
1-3 yaş	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 yaş	35-65	20-30	30-50	1,3-2	50-120	90-115
9-13 yaş	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14-18 yaş	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
>19 yaş	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

Plazma lösin seviyesindeki artışlar diyete uyumsuzluk, yetersiz protein veya enerji alımı, hastalıklar, enfeksiyonlar ve diğer katabolik durumlar ile ortaya çıkabilmektedir. Lösin değerlerinin yükselmesi sonucunda lösin içeren besinler azaltılırken lösin kısıtlı özel formüller diyetle arttırılmaktadır (Boyer ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada hiperlösinemi görülen 15 MSUD hastasına lösin içermeyen enteral ürün verilmesinin kan lösin değerlerini düşürdüğü ve klinik durumda iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (Scott ve ark., 2017). Enteral ürün yerine parenteral ürünün kullanıldığı farklı bir çalışmada, parenteral ürünün MSUD dekompanzasyon döneminde lösin değerlerini düşürmek için etkili ve güvenli olduğu ayrıca nazogastrik tüp yerleştirme ihtiyacını önlediği belirtilmiştir (Servais ve ark., 2013). Lösin konsantrasyonları, protein sentezi veya kas katabolizmasının azalması nedeniyle, valin veya izolösin eksiklikleri ile de yüksek olabilir.

Bu nedenle, MSUD'nin günlük yönetiminde bazen izolösin ve / veya valin takviyesi gerekebilmektedir (Boyer ve ark., 2015). Takip sürecinin değerlendirilebilmesi için olması gereken plazma değeri normal aralıkları ve patolojik değerleri Tablo 3'te verilmiştir. MSUD hastaları için hedeflenen kan plazma değerleri aralıkları izolösin ve valin için 200-400 µmol/L'dür. Lösin ise 5 yaş altı için 75-200 µmol/L, üstü için ise 75-300 µmol/L arasında olmalıdır (Frazier ve ark., 2014; Knerr ve ark., 2014; Kılıç ve ark., 2018).

Diyette en fazla toksik etki lösin tarafından oluşmaktadır. Bu nedenle beslenme planında lösin içeriğine öncelik verilir. Lösin sağlandığında genellikle izolösin ve valin sağlanmış olur. Sağlanmadığı durumlarda ise takviye verilir (Blackburn ve ark., 2017). Diyetle lösin kaynağı olarak bitkisel protein tercih edilip, toplam lösin miktarı diyetle 3-4 öğüne dağıtılarak verilmektedir. Diyetle lösin

sağlandığı zaman genellikle valin ve izolösin de sağlanmış olacağından diyet planlaması lösin miktarına göre yapılmaktadır. Diyetle enerji alımı lösin içeriği düşük meyvelerden (<30 mg lösin/100g ve 0,3-1 g protein/100g), lösin içeriği düşük sebzelerden (<100mg lösin/100g), lösin

içeriği düşük ticari ürünlerden ($\leq 0,5g$ protein/100g), şeker, sıvı yağ ve nişastadan sağlanmaktadır. Bu gereksinimin uygun şekilde sağlanabilmesi için beslenme tedavisi metabolizma diyetisyenleri tarafından kontrol edilmelidir (Özel, 2014).

Tablo 3. Plazma Değerlerine Göre Olması Gereken Normal Aralıklar ve Patolojik Değerler

	Lösin ($\mu\text{mol/L}$)	İzolösin ($\mu\text{mol/L}$)	Valin ($\mu\text{mol/L}$)	Alloizolösin ($\mu\text{mol/L}$)	DZKD Enzim Aktivitesi
Sağlıklı Birey					
Yenidoğan	48-180	23-102	86-230	0	Normal
Çocuk	59-180	30-105	64-320	0	Normal
Erişkin	61-162	99-286	99-286	0	Normal
MSUD'li Hasta					
Klasik	10800*	4800*	7500*	$\geq 5-970$	0-2
Ara Form**	2000*	1000*	1000*	2-220	3-30
Aralıklı**	4000*	1000*	1000*	2-220	3-30
Tiyamine	5000*	1000*	1000*	Var	2-40
Duyarlı					

* Ölçülebilen en yüksek değerler, ** Değerler sadece akut ketoasidoz ataklarında saptanabilir.

MSUD'de gebelik ve laktasyon döneminde beslenme

Hamilelikte, plasenta tarafından gerçekleştirilen metabolik detoksifikasyon MSUD'li bir fetüs için güvenliği sağlamaktadır. Doğuştan metabolizma hastaları olan kadınlarda gebelik seyri hakkında sınırlı veri mevcuttur (Taybert, 2015). MSUD'li kadınlarda, metabolik kontrol hamilelik öncesi ve süresince titizlikle ve sıklıkla izlenmeli ve metabolik değerler normal aralıkta korunmalıdır. Bu süreç metabolizma konusunda uzman multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir. Metabolik yönetim, plazma amino asit seviyelerinin kontrol edilmesi ve yüksek maternal serum lösin seviyelerinin muhtemel teratojenik etkilerini önlemek için tıbbi beslenme tedavisi yapılarak sağlanabilmektedir (Wessel ve ark., 2015). MSUD'li kadınlar, DZAA seviyelerini tedavi aralığında tutarken, maternal dokuların çoğalmasımı ve fetüsün büyümesini

desteklemek için hamilelik sırasında artan protein alımına ihtiyaç duymaktadır (Koletzko ve ark., 2019). Bu nedenle katabolizma önlenmeli, anabolizma desteklenmeli ve artan ihtiyacı karşılamak için enerji, protein ve gerekli takviye sağlanmalıdır (Frazier ve ark., 2014; Harris-Haman ve ark., 2017). Yapılan bir vaka çalışmasında MSUD tanılı gebe bir annenin, doğum öncesinden başlanarak doğum sonrasına kadar yapılan yakın takip ve kontroller ile gebelik sürecin başarılı bir şekilde geçirilebildiği bildirilmiştir (Brown ve ark., 2018). Farklı bir vaka çalışmasında ise kontrolü bir şekilde gidilmesine rağmen ilk trimesterde hedeflenen serum lösin değerlerinin aşıldığı bununla birlikte takip sürecinin düzenli devamı ile sağlıklı bir doğum ve emzirme süreci geçirildiği belirtilmiştir (Grünert ve ark., 2018). Gebelik ve laktasyon döneminde MSUD hastaları için alınması gereken değerler Tablo 4'te gösterilmiştir (Wessel ve ark., 2015).

Tablo 4. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Önerilen Günlük Alımlar

	Gebelik Öncesi	İlk Trimester	Son Trimester	Doğum	Pospartum (1-10 gün)	Laktasyon (11-180 gün)
Enerji (kcal)	2000	2000	2500	2500	3500	3500
DZAA'sız Protein (g)	60	75	75	70	90	90
Lösin (mg)	600	600	1800-2100	1000-1500	300-1800	1500-1800
İzolösin(mg) (Suplement)	100	100	300	1000-1750	300-1000	300
Valin (mg) (Sup.)	0	0	0	1000-1750	300-1000	300

Akut atak döneminde tıbbi beslenme tedavisi

Akut dönemde diyet tedavisinin amacı dokularda bulunan toksik ögelerin uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle diyaliz tedavisi ile kan değerleri normale düşürülmeye çalışılmaktadır (Özel, 2014). Akut dönemde DZAA alımını kısıtlamak için DZAA içermeyen özel formülalar verilmektedir. Plazma lösin

değeri 800 µmol/L altına inene kadar diyet lösin içermemektedir. Beslenme aralıkları sık olmalı ve eğer kusma gibi alımı engelleyen durumlar varsa nazogastrik beslenme gerekmektedir (McDonald ve ark., 2007). Akut dönemde tıbbi beslenme tedavisine yaklaşım ile ilgili genel önerilen yaklaşımlar Tablo 5'de özetlenmiştir (Frazier ve ark., 2014; Rodan ve ark., 2018).

Tablo 5. Akut Dönemde Tıbbi Beslenme Tedavisine Yaklaşım

Katabolizmayı önlemek veya tersine çevirmek ve anabolizmayı teşvik etmek için hastalık sırasında veya ilk tanı anında agresif beslenme yönetimi sağlayın:

- Yeterli enerji (normal enerji alımının %150'sine kadar);
- DZAA içermeyen aminoasit formülaları (DZAA içeren kaliteli proteinin yerini almak üzere);
- Sıvı (elektrolitlerin ve olası beyin ödeminin dikkatle izlenmesi ile 150 ml/kg'a kadar);
- Elektrolitler ve insülin (gerekirse)

Parenteral beslenmeyi sadece (DZAA içermeyen amino asitler, lipidler ve / veya glukoz sağlayan) ciddi hastalıklarda enerji ihtiyacını karşılamak için, gerektiğinde enteral beslenmeyle birlikte kullanın.

Plazma DZAA'yı düşürmek ve toksik metabolitleri gidermek için diyaliz, hemoperfüzyon veya benzeri bir tedavi gerektiğinde beslenme müdahalesini de dahil edin.

Hastalık sırasında DZAA, asit-baz dengesi, idrar α-ketoasitler, kan şekeri ve klinik semptomları yakından izleyin. Hemofiltrasyon veya diyaliz gerekirse, kan gazı, hematokrit, toplam protein, sodyum, kalsiyum, fosfor, üre ve kreatinin de izlenmelidir.

Daha önceden 200–400 µmol/L aralığında olsalar bile izolösin ve valin ekleyin (yüksek plazma lösin değerlerini tedavi aralığına düşürmeye yardımcı olmak için)

Plazma lösin değeri tedavi aralığının üst sınırına yaklaştığında tam amino asit karışımlarını tekrar uygulayın (<5 yaş için 200 µmol/L; ve 5 yaşından büyükler için 300 µmol/L)

Bebek ve annenin sık antropometrik, klinik ve laboratuvar izlemesi varsa, anne sütünü (ortalama lösin konsantrasyonu 1 mg / ml) kaliteli bir protein ve DZAA kaynağı olarak MSUD'li bebeklerin diyet yönetiminde kullanın.

SONUÇ

Tıbbi beslenme tedavisi MSUD'li hastalarda tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisinde temel yaklaşım diyetle DZAA'yı kısıtlamaktır. Toksik etkisi nedeniyle beslenme tedavisi lösin değerlerine göre planlanmaktadır. Diyetle yeterli lösin sağlandığında genellikle gereken izolösin ve valin değerleri de sağlanmış olmaktadır. Sağlanmadığı durumlarda ise valin ve izolösin takviyesi yapılmaktadır. DZAA düzeyi düşük sebze ve meyveler, DZAA içermeyen amino asit karışımları, DZAA düzeyi düşük özel ürünler, yağlar, şekerler ve nişasta diyet planlanmasında kullanılmaktadır. Diyet tedavisi hastanın durumuna göre bireysel planlanıp yakın takip ile kontrol edilmelidir. DZAA plazma değerlerinde artarsa DZAA içermeyen formülalar diyetle arttırılırken diyet proteinleri kısıtlanmaktadır. Tüm bu sürecin yönetimi oldukça zordur. Bu tedavinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi

için alanında uzman multidisipliner bir ekibe ve özellikle metabolizma diyetisyenlerine önemli roller düşmektedir. Hastaların düzenli ve yakından takibi hastalığın seyrini olumlu etkilediği gibi MSUD tanılı annelerin gebelik sürecinin başarılı geçmesinde de etkili olmaktadır. Bu sürecin doğru yönetimi için kapsamlı kılavuzlara ihtiyaç bulunmaktadır. MSUD hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar yetersiz olmakla birlikte bu grup üzerinde ileri ve geniş çaplı çalışmaların planlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Acosta PB (2013)** Inborn errors of metabolism. In: Samour PQ, King K. (ed). Essentials of pediatric nutrition: Jones & Bartlett Publishers, pp 122-132.
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FP, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal, PS (2017)** Maple syrup urine disease: mechanisms and management. The application of clinical genetics 10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962.

- Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC (2015)** Inherited metabolic disorders: Aspects of chronic nutrition management. *Nutr Clin Pract*, 30(4):502-510. doi: 10.1177/0884533615586201.
- Brown J, Tchan M, Nayyar R (2018)** Maple syrup urine disease: tailoring a plan for pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 31(12):1663-1666.
- Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, Sun Q, Yu C, Hegde M, Li J, Wynn RM, Chuang DT, Hutson S, Lee B (2010)** Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet*, 20(4):631-40. doi: 10.1093/hmg/ddq507.
- Burrage LC, Nagamani SCS, Campeau PM, Lee BH (2014)** Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*, 23(R1):R1-R8. doi: 10.1093/hmg/ddu123.
- Calcar S (2015)** Nutrition management of maple syrup urine disease. In: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR. (ed). *Nutrition management of inherited metabolic diseases*. Cham: Springer International Publishing, pp 173-183.
- Campo K, Castro G, Hamilton V, Cabello JF, Raimann E, Arias C, Cornejo V (2015)** Energy expenditure in Chilean children with maple syrup urine disease (MSUD). In: Morava E., Baumgartner M., Patterson M., Rahman S., Zschocke J., Peters V. (eds) *JIMD Reports, Volume 26*. JIMD Reports, vol 26. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/98904_2015_500.
- Carecchio M, Schneider SA, Chan, H, Lachmann R, Lee PJ, Murphy E, Bhatia KP (2011)** Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Movement disorders*, 26(7):1324-1328. doi: 10.1002/mds.23629.
- Chuang DT, Shih VE, Wynn RM (2001)** Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1971-2005. doi: 10.1036/Ommbid.400.
- Chuang JL, Wynn RM, Moss CC, Song J, Li J, Awad N, Mandel H, Chuang DT (2004)** Structural and biochemical basis for novel mutations in homozygous Israeli maple syrup urine disease patients: a proposed mechanism for the thiamin-responsive phenotype. *J Biol Chem*, 279(17):17792-17800.
- Chuang DT, Wynn, RM, Cox RP, Chuang JL (2015)** Maple syrup urine disease: clinical and therapeutic considerations. In: Rosenberg NR, Pascual JM (ed).
- Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. Academic Press, pp. 663-672. doi: 10.1016/B978-0-12-410529-4.00059-0.
- Díaz VM, Camarena C, de la Vega Á, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M, Hernández, F, Andrés A, Jara P (2014)** Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastr Nutr*, 59(5):636-639. doi: 10.1097/MPG.0000000000000469.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH (2014)** Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*, 112(3):210-217. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
- Ferrier DR (2019)** Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitapları: biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 272-3 p.
- Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, Schwab KO, Mingirulli N, Spiekerkoetter U (2018)** Successful pregnancy in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. *Nutr J*, 17(1):51. doi: 10.1186/s12937-018-0357-7.
- Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy S (2017)** Implications of maple syrup urine disease in newborns. *Nursing for Women's Health*, 21(3):196-206. doi: 10.1016/j.nwh.2017.04.009.
- Herber S, Schwartz IVD, Nalin T, Netto CBO, Junior JSC, Santos ML, Ribeiro EM, Schüler-Faccini L, Souza CFM (2015)** Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *Jornal de pediatria*, 91(3):292-298. doi: 10.1016/j.jpmed.2014.08.010.
- Ho G, Ueda K, Houben RF, Joa J, Giezen A, Cheng B, Karnebeek CDM (2016)** Metabolic diet app suite for inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab*, 117(3):322-327. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.007
- Plöckinger, U (2017)** adolescence, emerging adulthood, and problems of transition. In: Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J (ed). *Inherited metabolic diseases*: Springer, pp 49-60.
- Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH (2018)** Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Rep*, 15:22. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.01.001.

Kılıç M, Hişmi BÖ, Ünal Ö, Aydın Hİ (2018) Diğer aminosit metabolizması bozuklukları. In: Yurdakök M (ed). *Pediatric kısmı:9 kalıtsal metabolizma hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, pp 64-68.

Klee D, Thimm E, Wittsack HJ, Schubert D, Primke R, Pentang G, Schaper J, Mödder U, Antoch A, Wendel U, Cohnen U (2013) Structural white matter changes in adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 36(6):945-953. doi: 10.1007/s10545-012-9582-y.

Knerr I, Vockley J, Gibson MK. (2014) Disorders of leucine, isoleucine and valine metabolism. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Vici CD. (ed). *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases: Springer*, pp 103-141.

Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, Goudoever JB, Waard M, Brands B, Grivell RM, Deussen AR, Dodd JM, Patro-Golab B, Zalewski BM (2019) Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: The early nutrition project recommendations. *Ann Nutr Metab*, 74(2):93-106. doi: 10.1159/000496471.

Kumru B ve Hismi BO (2019) Investigation of L-carnitine concentrations in treated patients with maple syrup urine disease. *J Pediatr Genet*, 8(03):133-136. doi: 10.1055/s-0039-1691789.

Lynch CJ ve Adams SH (2014) Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 10(12):723. doi: 10.1038/nrendo.2014.171.

McDonald A, Dixon M, White F (2007) Disorder of aminoacid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defect. In: Shaw V. ve Lawson M. (ed). *Clinical Paediatric Dietetics: Oxford: Blackwell Publishing*, pp 309-375.

Özel HG (2014) Diyet tedavisi. In: Çoşkun T, Yurdakök M, (ed). *Yenidoğanda kalıtsal metabolik hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 348-350.

Rodan LH, Aldubayan SH, Berry G, Levy HL (2018) Acute illness protocol for maple syrup urine disease. *Pediatr Emerg Care*, 34(1):64-67. doi: 10.1097/PEC.0000000000001299.

Scott AI, Cusmano-Ozog K, Enns GM, Cowan TM (2017) Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy. *Mol Genet Metab*, 122(4):156-159. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.012.

Servais A, Arnoux JB, Lamy C, Hummel A, Vittoz N, Katerinis I, Bazzaoui V, Dubois S, Broissand C, Husson MC, Berleur MP, Rabier D, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Lonlay P (2013) Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inherit Metab Dis*, 36(6):939-944. doi: 10.1007/s10545-012-9570-2.

Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shelmer D, Moser AB, Morton DH (2010) Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab*, 99(4):333-345. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.12.007.

Taybert J. (2015) Procreation in families with inborn error of metabolism new challenges for medical care. *Dev Period Med*, 19(4):519-522.

Uariyapanichkul J, Saengpanit P, Damrongphol P, Suphapeetiporn K, Chomtho S (2017) Skin lesions associated with nutritional management of maple syrup urine disease. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 1-4. doi: 10.1155/2017/3905658.

Wessel AE, Mogensen KM, Rohr F, Erick M, Neilan EG, Chopra S, Levy HL, Gray KJ, Wilkins-Haug L, Berry GT (2015) Management of a woman with maple syrup urine disease during pregnancy, delivery, and lactation. *Jpen-Parenter Enter*, 39(7):875-879. doi: 10.1177/0148607114526451.