İKÇÜ SBFD

2025 • CİLT 10 • SAYI 3 • 516-523
DOI: 10.61399/ikcusbfd.1581400

DERLEME / REVIEW

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Besin Destekleri

Evla DEMİRCİOĞLU [1], Indrani KALKAN [2]

[1] İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0009-0005-3563-5369
[2] İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0000-0001-6020-349X

ÖZET

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksindeki hasarlar sebebiyle dallı zincirli amino asitlerin metabolize olamadığı otozomal resesif geçişli nadiren görülen doğuştan kalıtsal metabolizma hastalığıdır. Dallı zincirli amino asitlerin metabolize olamaması sonucunda plazmada dallı zincirli amino asitlerin ve idrarda ilgili dallı zincirli ketoasitlerin birikimi gerçekleşmektedir. Hastalığın beş alt klinik fenotipi bulunmakta olup tıbbi beslenme tedavisi ve karaciğer nakli mevcut tedavi yöntemleri arasındadır. Tıbbi beslenme tedavisi akut ve uzun dönem olmak üzere iki aşamalıdır. Akut metabolik kriz ataklarında katabolizmanın azaltılması acil beslenme girişimini gerektirmektedir. Akut metabolik krizlerin düzenlenmesinin ardından daha nörotoksik olan lösinin temel alınarak dallı zincirli amino asit miktarının kısıtlandığı uzun süreli beslenme tedavisine geçilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisinde besin desteği yaklaşımları olarak, hastaların diyet yoluyla aldıkları dallı zincirli amino asitleri tolere etme kapasitelerinde artışa veya plazmalarındaki dallı zincirli amino asit seviyelerindeki düşüşe destek olan tiamin takviyesinin ve büyüme ve gelişme için hayati önem taşıyan, plazma lösin düzeylerinin düşmesini hızlandırdığı ve çeşitli cilt lezyonlarını önlediği bildirilen izolösin ile valin takviyelerinin yanı sıra L-karnitin ve norlösin takviyelerinin de hastalar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. L-karnitin takviyesinin, bu hastalarda görülen protein ve lipidlerin oksidatif hasarlarının önlenmesi ve hastaların antioksidan kapasitelerinin iyileşmesine katkı sağlayabileceğinin yanında DNA hasarında koruyucu etkilere sahip olabileceği sonucuna varan çalışmalar mevcuttur. Norlösinin ise bu hastalıkta ensefalopatiyi önlemek amacıyla kullanılabilecek yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği ancak bu etkilerin kanıtlanabilmesi için insan çalışmalarının yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu derlemede, akçaağaç şurubu idrar hastalığının tıbbi beslenme tedavisinin ve hastalık üzerinde önemli etkiler gösterebilecek olan besin desteklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.
Anahtar Kelimeler: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, besin takviyeleri, L-karnitin, norlösin, tıbbi beslenme tedavisi.

Medical Nutrition Therapy and Nutritional Supplements for Maple Syrup Urine Disease

ABSTRACT

Maple syrup urine disease is a rare autosomal recessive congenital metabolic disorder in which branched-chain amino acids cannot be metabolized due to defects in the branched-chain α-ketoacid dehydrogenase enzyme complex. The inability to metabolize branched-chain amino acids results in the accumulation of branched-chain amino acids in plasma and related branched-chain ketoacids in urine. There are five subclinical phenotypes of the disease and dietary therapy and liver transplantation are among the available treatment modalities. Medical nutrition therapy has two phases: acute and long-term. A reduction in catabolism during acute episodes of metabolic crisis requires immediate nutritional intervention. After the regulation of acute metabolic crises, long-term nutritional therapy is initiated, in which the amount of branched-chain amino acids is restricted on the basis of the increased level of neurotoxic leucine. As nutritional support approaches in medical nutrition therapy, it has been reported that thiamine supplementation, which has been reported to increase patients' capacity to tolerate dietary branched-chain amino acids or the decrease in branched-chain amino acid levels in their plasma, and isoleucine and valine supplements, which are vital for growth and development, which have been reported to accelerate the decrease in plasma leucine levels and prevent various skin lesions, as well as L-carnitine and norleucine supplements may have positive effects on patients. Studied have shown that L-carnitine supplementation may have protective effects on DNA damage, prevent the oxidative damage to proteins and lipids observed in these patients and improve the antioxidant capacity of patients. Notably, norleucine may be a new treatment approach that can be used to prevent encephalopathy in this disease, but human studies are needed to prove these effects. In this review, we aimed to examine the medical nutrition therapy for maple syrup-related urine disease and nutritional supplements that may have significant effects on this disease.
Keywords: Maple syrup urine disease, dietary supplements, L-carnitine, norleucine, medical nutrition therapy.

1. Giriş

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (Maple Syrup Urine Disease; MSUD), ilk olarak 1954 yılında Menkes nörodejeneratif hastalığının başlangıcı olarak tanımlanmıştır. MSUD, dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksinin (Branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex, BCKDC) E1α, E1β ve E2 alt birimlerini kodlayan genlerde meydana gelen birtakım patojenik varyasyonlar sebebiyle dallı zincirli amino asitler (DZAA) olan lösin, izolösin ve valinin metabolize edilemediği, otozomal resesif geçişli nadir görülen doğuştan kalıtsal metabolizma hastalığıdır (1, 2).

Dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz kompleksindeki defekt, DZAA'ların metabolizmasının bozulmasına neden olarak, plazmada DZAA'ların ve idrarda ilgili dallı zincirli ketoasitlerin (Branched-chain ketoacids, BCKA) birikmesine yol açmaktadır. Bu durum yenidoğanda besleme zorlukları, gelişme geriliği ve idrarda veya serumda akçaağaç şurubu kokusu ile kendini göstermektedir (2).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, dünya çapında yaklaşık olarak 185.000 bebekten 1'ini etkilemektedir (3). Görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda MSUD'un daha yüksek

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2024, Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2025

Sorumlu Yazar
Evla DEMİRCİOĞLU, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, Türkiye.
E-posta: evlademircioglu@gmail.com, ORCID: 0009-0005-3563-5369
Makale herhangi bir bilimsel etkinlikte sunulmamıştır.

oranda görüldüğü bildirilmektedir (4). MSUD, Türkiye'de yenidoğan tarama programında yer almamakta olup insidansı kesin olarak bilinmemektedir (5).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının insidans oranının kesin olarak bilinmediği Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Türkiye'de (MENAT), hastalığa yetersiz tanı konulduğu ve bunun sebeplerinin tanı testlerine erişimin sınırlı olması veya sağlık hizmeti sağlayıcılarının farkındalık eksikliğinin bulunması olduğu düşünülmektedir (4). Bununla beraber, az sayıda olan raporlara göre MSUD insidansının Tunus'ta 1/13.716 (6), Suudi Arabistan'da 1/21.490 (7), Tahran'da 1/18.180, Fars'ta 1/21.303 ve Mazandaran'da 1/26.714 (8) canlı doğum olduğu öngörülmektedir. Ek olarak, MSUD'un Türkiye'de en sık görülen organik asidemi olarak kabul edildiği bildirilmektedir (4, 9).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı için mevcut olan tedaviler arasında tıbbi beslenme tedavisi ve karaciğer nakli yer almaktadır. Lösin, DZAA'lar ve ketoasitler arasında en nörotoksik olanıdır ve plazma lösin düzeylerinin kontrol altında tutulması MSUD hastalarının nöropsikiyatrik ve nörobilişsel durumlarını olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle hastalarda diyet tedavisinin amacı, büyüme ve gelişme için gereksinim duyulan enerji ve besin ögelerinin sağlanmasıyla beraber plazma lösin ve diğer DZAA'ları hedef sınırlar içerisinde tutmaktır. Dolayısıyla MSUD hastalarında diyet tedavisinin amacına diyetteki DZAA'ların kısıtlanmasıyla ve temel olan makro ve mikro besin ögelerini içeren ancak DZAA'ları içermeyen sentetik amino asit karışımlarının kullanılmasıyla ulaşılabilmektedir (10).

Diğer bir tedavi yöntemi olan karaciğer nakli, karaciğerdeki işlevsel olan BCKDC'lerin yerini almayı ve böylelikle periferik dokuda DZAA metabolizmasını desteklemeyi hedeflemektedir (11). Beslenme tedavisine sıkı bir şekilde bağlı olan MSUD hastalarında dahi enfeksiyon ya da stres sebebiyle ciddi düzeyde yaşamı tehdit eden kriz durumlarının olabildiği ve dolayısıyla MSUD hastaları için karaciğer naklinin, yüksek lösin konsantrasyonları ile bağlantılı serebral ödem epizodlarını önlemek amacıyla oldukça yaygın olan bir tedavi yöntemi haline geldiği bildirilmektedir (12).

Ciddi nörolojik ve metabolik sorunlar, MSUD hastalığı tedavi edilmediğinde ortaya çıkabilen kritik durumlardır. Erken tanı ve tedavi, MSUD'un morbidite ve mortalitesini azaltmak için oldukça önemlidir (11, 13).

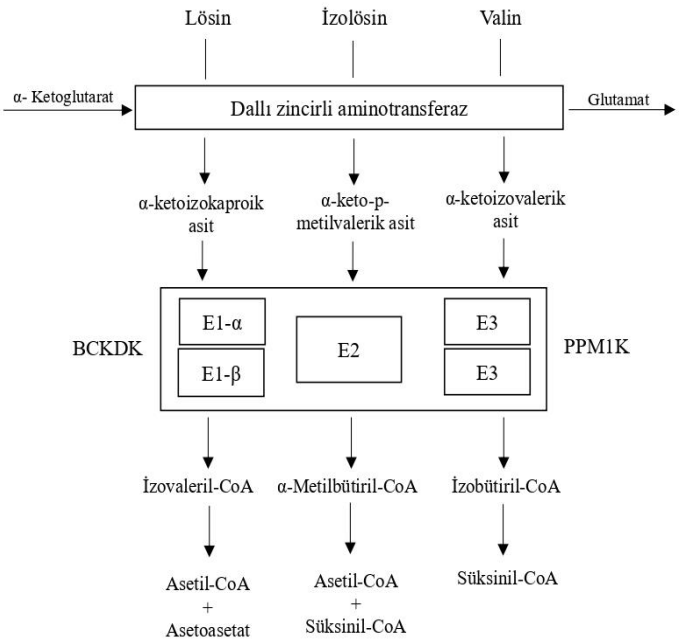
Bu derlemede MSUD'un tıbbi beslenme tedavisinin ve hastalık üzerinde önemli etkiler gösterebilecek besin desteklerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Dallı Zincirli Amino Asitlerin Metabolizması

Kas proteininin oluşumunda rol oynayan toplamda yirmi amino asit bulunmaktadır. Yirmi amino asitin dokuzu vücut tarafından fizyolojik öneme sahip miktarlarda üretilemeyen ve bu sebeple diyetle alınması esas olan esansiyel amino asitlerdir. Bu dokuz esansiyel amino asitten üçü lösin, izolösin ve valin olup bunlar DZAA olarak adlandırılmaktadırlar (14).

Protein yapısında birincil role sahip olan DZAA'lar, dallanmış olan hidrofobik yan zincirlere sahiptirler. Bu üç DZAA de çoğunlukla diyet proteininin yaklaşık %20-25'lik kısmını oluşturmaktadır (15, 16). DZAA'lar, merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter sentezinde, protein sentezinde ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (17).

Kas protein sentezi, yağ asidi sentezi, glukoneogenez, kolesterol sentezi ve hücreler arası sinyalizasyon gibi fizyolojik işlevlerin normal bir şekilde yürütülebilmesi için DZAA katabolizması gereklidir (2, 13, 18). Şekil 1'de gösterildiği üzere DZAA'ların katabolizması, mitokondriyal dallı zincirli aminotransferaz (BCAT) enzimi tarafından DZAA'ların α-ketoasitlere (α-ketoizokaproik asit (αKIC), α-keto-β-metilvalerik asit (KMV) ve α-ketoizovalerik asit (KIV)) dönüştürülmesi ile başlamakta olup, bu ilk adımdan sorumlu olan esas doku iskelet kasıdır (2, 13, 19).



Şekil 1. DZAA katabolizması

BCKDK: Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz kinaz, PPM1K: Protein fosfataz 1K (Şekil 1, kaynak 2'deki yazılı bilgilerden faydalanılarak yazar tarafından Microsoft Word programında hazırlanmıştır).

Bu transaminasyon işleminin ardından oluşan dallı zincirli ketoasitler, katalitik kompleks olan dallı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz kompleksi (BCKDC) tarafından oksidatif dekarboksilasyona uğramaktadırlar. İzovaleril-CoA, α-metilbütirilCoA ve izobütiril-CoA oksidatif dekarboksiasyonun sonunda ortaya çıkan ürünlerdir. Son olarak bu ürünler, DZAA metabolizmasının son ürünleri olan asetoasetat, asetil-CoA ve süksinil-CoA'ya bir dizi başka enzimatik reaksiyonla dönüştürülmektedirler (11). Dolayısıyla, BCKDC kompleksinde kusurlar meydana geldiğinde vücutta DZAA'ların ve BCKA'ların seviyelerinde artış meydana gelmekte ve sonunda MSUD ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık iskelet kası, MSS'nin işlev bozukluğu ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi daha birçok bozukluğa sebep olabilmektedir (11, 20).

1.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)

1.2.1. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının Patofizyolojisi

Merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak rol oynayan glutamat, beyin gelişimi, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde kritiktir. Dolayısıyla glutamat düzeylerinin korunması oldukça önemlidir ve bu düzeylerin korunması için beyinde DZAA metabolizması işlev görmektedir (2). DZAA metabolizmasında görülen çeşitli bozukluklar durumunda, glutamat sentezinde de bozulmalar görülmekte ve hastalarda birtakım nörolojik problemler ortaya çıkmaktadır (21). Birikimi nörotoksik olan lösin ve α-ketoizokaproik asit (lösin metabolizmasının ara ürünü) beyin yapısı ve işleyişindeki hasara, su homeostazında bozulmalara yol açarak beyinde şişmeye ve glutamat düzeylerinin daha da düşmesine sebep olmaktadır. Bu sebeple plazma DZAA düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması bu olası semptomların önleyicisidir (2).

Dallı zincirli α-ketoasitler, MSUD hastalarında BCKDC tarafından oksitlenememektedir. Lösin, doku proteininin yaklaşık olarak %10'unu oluşturmakta (~110 g/kg vücut ağırlığı) ve katabolik durumlar esnasında hızlı bir şekilde artış gösterebilmektedir. Lösin, SLC7A5 amino asit taşıyıcısı aracılığıyla beyne girebilmek için diğer dokuz amino asitle (izolösin, valin, fenilalanin, triptofan,

metiyonin, tirozin, histidin, treonin, glutamin) yarışarak beyinde birtakım değişikliklere yol açabilmektedir. Lösin ve α-ketoglutarattan (αKG'den) dallı zincirli amino asit transaminaz (BCAT1) enzimi aracılığıyla meydana gelen αKIC, beyne SLC16A1 (monokarboksilat taşıyıcısı) aracılığıyla girmekte olup yüksek konsantrasyonlarda nörotoksiktir. αKIC dokularda artış gösterdiğinde, BCAT1 ile normal seyrin tersine dönmesine neden olur, glutamat dokularını tüketir ve αKG ve alaninden (Ala) piruvat oluşturmak amacıyla glutamat-piruvat transaminaz (GPT) yoluyla akışı dolaylı olarak yönlendirir. Bu dönüşümler klasik MSUD'a sahip olan hastalarda lösinin glutamat, glutamin ve alanin ile olan ters ilişkilerini açıklamakta ve muhtemel olarak metabolik ensefalopati esnasında beyin dokusunda gözlenmekte olan glutamat tükenmesine ve laktat yükselmesine sebep olmaktadır (22).

1.2.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının Sınıflandırılması

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının klinik görünüm, başlangıç yaşı ve BCKDC enzim aktivitesine göre 5 klinik fenotipi bulunmaktadır. Klinik fenotipler Tablo 1'de verilmiştir (2, 22).

1.2.2.1. Klasik MSUD

Dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz kompleksinin aktivitesinin normalin %0-2 aralığında olduğu ve MSUD hastalarının yaklaşık olarak %75'inin sahip olduğu klasik form, MSUD'un en şiddetli ve en yaygın formudur. Bu forma sahip olanların kanında ve diğer vücut sıvılarında DZAA seviyeleri önemli derecede yüksektir (23). Lösin, izolösin ve valinin MSUD'un klasik formunda ölçülebilen en yüksek plazma patolojik değerleri sırasıyla; 10800 µmol/L, 4800 µmol/L ve 7500 µmol/L'dür. Alloizolosinin patolojik değeri ise ≥5-970 µmol/L'dür (24).

1.2.2.2. Orta Seviye MSUD

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının orta seviye formuna sahip olanlarda BCKDC aktivitesi, normalin %3-30'u aralığındadır. Bu formda, hastalığın başlangıcı gecikir, fakat DZAA düzeyleri devamlı olarak yükselmektedir (23).

1.2.2.3. Aralıklı MSUD

Bu forma sahip olan bireylerde %5-20 aralığında BCKDC aktivitesi görülmekte olup, bu hastalar asemptomatiktirler ve kısıtlama olmayan bir diyetle dahi normal büyüme ve nörolojik gelişme gösterebilmektedirler. Bu formda yüksek DZAA düzeyleri, klasik formdan daha iyi tolere edebilmekte olup, bu forma sahip olan hastalar enfeksiyon veya stres durumlarında klasik forma ait klinik ve biyokimyasal özellikler gösterebilmektedirler (2, 13, 23).

1.2.2.4. Tiamine Duyarlı MSUD

Dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz kompleksinin aktivitesinin normalin %2-40 aralığında olduğu bu MSUD türü nadirdir. Aralıklı MSUD'ye benzeyen belirtilerle ortaya çıkmakta olup, tedavisi diyette DZAA kısıtlamasıyla birlikte tiamin takviyesini gerektirmektedir (2, 25).

1.2.2.5. E3 Eksikliğine Bağlı MSUD

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının bu formuna oldukça nadir rastlanmakta olup, BCKDC aktivitesi, normalin %0 ile %25 aralığındadır. MSUD'un bu formuna sahip olanlarda hastalığın ortaya çıkışı, erken başlangıçlı nörolojik belirtilerden yetişkin başlangıçlı izole karaciğer hastalığına kadar geniş bir aralıkta görülmektedir (2, 26).

1.2.3. Yenidoğan Taraması ve Biyokimyasal Değerlendirme

Akçaağaç şurubu idrar hastalığının için yenidoğan taraması ideal olarak doğumdan sonra ilk 24-48 saat içerisinde gerçekleştirilmelidir (27). Tandem kütle spektrometresi (MS/MS) ile yapılan MSUD yenidoğan taraması, bu hastalıkla dünyaya gelen bebeklerin erken tespitine ve dolayısıyla tedavilerinin başlatılmasına imkan vermektedir (28). MSUD'un klasik formu, bu yöntemle kolaylıkla tespit edilebilirken, daha hafif MSUD formları lösin düzeylerinin normal olması sebebiyle MS/MS ile tespit edilemeyebilmekte ve bu gibi durumlarda ikinci bir testin yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (2, 28, 29).

1.2.4. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının Tıbbi Beslenme Tedavisi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında metabolik homeostazın yeniden düzenlenmesi ve sürdürülmesinde beslenme tedavisinin yeri oldukça önemlidir (30). MSUD tedavi edilmediğinde lösin birikiminden kaynaklanan metabolik bozukluklar, serebral ödeme ve beyin azot metabolizmasında çeşitli sorunlara neden olmaktadır (31, 32). Valin, izolösin ve alloizolösinin bu gibi semptomlara katkı sağlamadığı bildirilmektedir (33). MSUD'lu hastaların beslenme tedavileri diyetle lösinin kısıtlanmasını içermekte olup, bu kısıtlama metabolik formüller ve düşük protein içeren besinlerin tüketimiyle mümkün olmaktadır. Ek olarak genellikle valin ve izolösin, MSS'ye lösin taşınmasını engel olmak amacıyla bu hastalara destek olarak verilmektedir (34, 35).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında tıbbi beslenme tedavisinin hedef noktaları;

- Katabolizmanın azaltılması ve anabolizmanın artırılması,
- Diyetle alınan DZAA'ları, hedeflenen plazma DZAA düzeylerine ulaşılmasını ve bu düzeylerin sürdürülebilmesini sağlayacak oranlarda kısıtlayarak toksik metabolitlerin hızlı bir şekilde azaltılması,
- Tiamin duyarlılığı değerlendirilerek, yanıt alınıyorsa hastaya tiamin desteğinin yapılması,
- Beslenme durumunun takibinin yapılarak normal büyüme, gelişme ve sağlığın korunması için besin ögelerinin alımının düzenlenmesidir (30).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında tıbbi beslenme tedavisi akut metabolik kriz ataklarında tıbbi beslenme tedavisi ve uzun süreli tıbbi beslenme tedavisi olmak üzere 2 başlık altında incelenmektedir.

1.2.4.1. Akut Metabolik Kriz Ataklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi

MSUD'da beslenme tedavisi, metabolik homeostazın yeniden kazandırılması ve bunun sürdürülmesi için önemli bir role sahiptir. Tanı konulduğu sırada veya travma, ameliyat, hastalık ya da uygun olmayan diyet alımı sırasında metabolik dekompanzasyon riskinin bulunduğu durumlarda;

- Biyokimyasal ve klinik durumun yakından takibi,
- Katabolizmanın ve endojen DZAA ve BCKA birikiminin önlenmesi,
- Anabolizmayı desteklemek amacıyla DZAA içermeyen yeterli düzeyde eksojen protein, enerji, sıvı ve valin ile izolösinin sağlanması hedeflenmektedir (30).

Hasta metabolik olarak stabil hale geldiğinde, lösin gereksinimi intakt protein kaynaklarından karşılanabilmektedir. Hastalık seviyesi ciddi olan kişilerin diyaliz, hemofiltrasyon, enteral tüple beslenmeyi ve/veya parenteral beslenmeyi içerebilecek olan agresif tedaviye ihtiyaçları bulunmaktadır (30). MSUD'a sahip olan hastalarda katabolik durumun düzeltilmesi amacıyla oral veya intravenöz yol ile uygulanan beslenme tedavisinde RDA (Önerilen Günlük Alım Miktarı)'nın üzerinde enerji, protein, vitamin ve özellikle çinko olmak üzere mineral alımları sağlanmalıdır (12).

Tablo 1. MSUD'un klinik fenotipleri (2, 22)

Tip	Başlangıç Yaşı	Klinik özellikler	Biyokimyasal İşaretler	Normal BCKDC Aktivitesi ile %
Klasik	Yenidoğan	• Akçaağaç şurubu kulak kiri kokusu • Sinirlilik, uyuşukluk • Kötü beslenme • Opistotonüs • "Eskrim", "bisiklet" • Fokal distoni • Uyuşukluk, koma • Merkezi solunum yetmezliği	• ↑Plazmadaki DZAA'lar • ↑Plazma Alloizolösin • ↑İdrardaki BCKA'lar • Ketonüri	%0-2
Orta Seviye	Değişken	• Akçaağaç şurubu kulak kiri kokusu • Kötü beslenme • Zayıf büyüme • Gelişimsel gecikmeler • Sinirlilik • Hastalık sırasında ensefalopati	• Klasik fenotipe benzer ancak niceliksel olarak daha az şiddetli	%3-30
Aralıklı	Değişken	• Normal erken büyüme ve gelişme • Şiddetli olabilen epizodik dekompansasyonlar	• İyi durumdayken normal DZAA'lar • Hastalık esnasındaki klasik biyokimyasal profile benzer	%5-20
Tiamine duyarlı	Değişken	• Ara fenotipe benzer	• Tiamin tedavisi ile lösin toleransının ve biyokimyasal profilin iyileştirilmesi	%2-40
E3 eksikliği	Değişken	• Nörolojik fenotip (Erken başlangıçlı): hipotoni, gelişimsel gecikme, kusma, hepatomegali, uyuşukluk, nöbetler, spastisite, Leigh sendromu, gelişeme geriliği • Hepatik fenotip: bulantı, kusma, hepatomegali, hepatik ensefalopati	• Plazmada yüksek DZAA'lar, alloizolösin, laktat, piruvat ve alanin • İdrarda yüksek dallı zincirli ketoasitler ve α-ketoglutarat	%0 ile %25

DZAA: dallı zincirli amino asitler; BCKA: dallı zincirli alfa-ketoasitler

1.2.4.1.1. Akut Metabolik Kriz Ataklarında Genel Beslenme Önerileri

- Katabolizmayı önlemek, anabolizmayı teşvik etmek amacıyla agresif beslenme yönetimi sağlanmalı;

  -DZAA içermeyen protein,

  -Normal enerji alımının %150' sine kadar yeterli enerji,

  -Elektrolitler ve olası beyin ödemi izlenerek 150 mL/kg'a kadar sıvı verilmeli ve

  -Gerektiğinde elektrolit ve insülin desteği yapılmalıdır.

- Plazma DZAA düzeylerinin düşürülmesi ve toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılması amacıyla gerektiği durumlarda diyaliz ve hemoperfüzyon gibi tedaviler beslenme desteğine dahil edilmelidir.

- İzolösin ve valin, yüksek plazma lösin düzeyini düşürmeye destek olmaları amacıyla beslenme tedavisine eklenebilir. Lösin düzeyi hedef aralığın üst sınırına yaklaştığında (bebekler ve ≤ 5 yaş çocuklar için 200 µmol/L ve > 5 yaş bireyler için 300 µmol/L) ise intakt protein (veya tam amino asit karışımları) yeniden verilmelidir.

- Enerji gereksinimini karşılamak amacıyla ağır vakalarda parenteral beslenme veya parenteral beslenmeyle enteral beslenme yöntemi kombine bir şekilde kullanılmalıdır. Anne sütü yeterli olan ve düzenli takipleri yapılan MSUD'lu bebeklerin diyetlerine anne sütünün intakt protein (ve DZAA) kaynağı olarak eklenmesi düşünülmelidir (30).

1.2.4.1.2. Yetişkinlerde Akut Metabolik Yönetim

Yetişkin hastaların akut metabolik kriz durumlarını yönetmek zor olabilmektedir. Bu yönetim çocuklarınkiyle benzer hedeflere sahip olup, bu hedefler arasında;

- Enerji ve hidrasyon desteğinin verilmesi,
- Protein alımının 24-72 saat kadar kesilmesi,
- Toksik metabolitlerin uzaklaştırılması,
- Kofaktör desteğinin düşünülmesi,
- Krizin esas sebebinin araştırılması ve
- İlişkili klinik sekellerin minimuma indirgenmesi yer almaktadır (2).

Protein, klinik iyileşme görüldüğünde hastaya başlangıçta total parenteral beslenmeyle normal gereksinimin %25-%50'si kadar aşamalı bir şekilde, ardından hasta izlenerek ortalama olarak 3-5 gün içerisinde gereksinimin tamamı kadar ağızdan verilebilmektedir. Sıvıların, hastalara 150-200 mL/saat infüzyon hızıyla ve %10-%12,5 dekstroz olarak verilmesi idealdir. Hedefler arasında yer alan anabolizmayı teşvik etmek için ise IV insülin de verilebilmektedir. Sodyum bikarbonat, sodyum, pH ve amino asit düzeyleri yakından izlenmelidir (2). Akut metabolik kriz durumunda çok şiddetli semptomlar görülüyorsa veya hasta komadaysa hemodiyaliz işlemi uygulanabilmektedir (36).

1.2.4.2. Uzun Süreli (Yaşam Boyu) Tıbbi Beslenme Tedavisi

Uzun süreli, tıbbi beslenme tedavisinde asıl amaç diyetin DZAA miktarını kısıtlamak olup, bu hastalarda plazma lösin düzeyi, izolösin ve valin düzeylerine kıyasla çok daha fazla yükseldiğinden, lösin ve metaboliti olan 2-ketoizokaproikasit daha nörotoksik etki göstermektedir ve bu nedenle diyetin DZAA içeriği lösin temel alınarak hesaplanmaktadır. Diyetin lösin içeriğinin sağlanması ile genellikle izolösin ve valin de sağlanmış olur. Ancak izolösin ve valin sağlanamaz ise takviyeleri gerçekleştirilir. Lösin, bitkisel protein kaynaklarından sağlanmakta ve toplam lösin miktarı günde 3-4 öğüne dağıtılacak şekilde verilmektedir (2, 24, 37)

Diyet tedavisinin planı yenidoğan döneminde, akut durumu düzeltilmiş olan hastalar için hedef plazma DZAA konsantrasyonlarına ve yaşa uygun olarak ayarlanmalıdır.

MSUD'lu bebeğin lösin gereksinimi ilk 4-6 ay anne sütü veya bebek formülü ile karşılanmalıdır. Protein ihtiyacının geriye kalan kısmı ise DZAA içermeyen amino asit karışımları ile karşılanmalıdır. Bebekler yenidoğan döneminde 2 saat, süt çocukluğu döneminde ise 3 saati aşmayacak aralıklarla beslenmelidir. Beslenme aralıklarına uyum, bebeği uzun süren açlıklardan korumak, enerji ihtiyacını karşılamak, protein sentezini desteklemek ve katabolizmayı engellemek için oldukça önemlidir (37).

Hastaların enerji ihtiyacı, lösin içeriği düşük olan sebzelerden (<100 mg lösin/100 g), meyvelerden (<30 mg lösin/100 g ve 0,3-1 g protein/100 g), düşük proteinli tahıllar gibi bitkisel protein kaynaklarından, sıvı yağ, şeker ve nişastadan karşılanmalıdır (24, 37). Çeşitli özel ürünler (düşük proteinli süt, un, makarna gibi) de yeterli enerji alımı için diyete eklenmelidir (37). Diyet planı bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik boyunca kişiye özel olarak oluşturulmaktadır. Bu hastalara yaşa göre verilmesi gereken enerji ve besin ögeleri miktarları Tablo 2'de verilmiştir (30).

Tablo 3' te ise MSUD'a sahip olan hastalarda hedeflenen plazma dallı zincirli amino asit düzeyleri verilmiştir (37).

Dallı zincirli amino asitlerin uzun süreli eksiklikleri sonucunda büyüme geriliği, akrodermatit, saç dökülmesi, anemi, halsizlik ve anoreksi meydana gelmektedir (38). Dolayısıyla DZAA'ların yetersizliklerinin önlenmesi amacıyla diyete önerilmekte olan miktarlarda eklenmelidirler. Ayrıca deride pullanma ve soyulma gibi cilt lezyonları ile ilişkili olan durumları önlemek amacıyla izolösin 4. günde veya daha önceki günlerde diyete eklenmelidir (12).

1.2.4.3. MSUD'da Gebelik ve Laktasyon Döneminde Beslenme

MSUD'a sahip olan gebe bir kadın, maternal dokuların artmasını ve fetüsün büyümesini desteklemek amacıyla artan enerji ve protein alımına ihtiyaç duymaktadır. Ancak aynı zamanda metabolik homeostazın korunması amacıyla plazma DZAA düzeylerinin tedavi aralığında tutulması gerekmektedir. Bu dönemde tüketilen tıbbi besinlerde yeterli düzeyde olmayan besin ögeleri için vitamin ve mineral takviyeleri gerekli olabilmektedir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde katabolizma önlenmeli veya en az düzeye indirilmelidir. Oral alımın yeterli olmadığı dönemlerde enteral tüp veya parenteral beslenme gerekli olabilmektedir. MSUD'a sahip olan annenin beslenme ve klinik durumunun yakından takip edilmesi halinde emzirmesi teşvik edilebilmektedir (30, 39).

1.2.5. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığının Tıbbi Beslenme Tedavisinde Besin Desteklerinin Kullanımı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı için beslenme yönetimi kılavuzuna göre; valin, izolösin ve tiamin takviyesinin yanı sıra karnitin ve norlösin kullanımının da dahil olduğu MSUD'un tedavisi için incelenmekte olan yeni ve özgün tedaviler bulunmaktadır. Ancak karnitin ve norlösin gibi yeni adjuvan tedavilerin beslenme önerileri üzerinde nasıl etki göstereceğini veya beslenme önerilerini nasıl değiştireceğini gösteren sınırlı sayıda veri bulunduğu ve dolayısıyla gelecek kılavuzlarda bu tedavilerin ele alınmasının beklenebileceği bildirilmiştir (30).

1.2.5.1. İzolösin ve Valin

Büyüme için hayati öneme sahip olan DZAA'ların MSUD'a sahip olan hastalarda eksikliklerinin önlenmesi ve plazma lösin düzeylerinin düşmesine hız kazandırmak amacıyla izolösin ve valin takviyesinin verilmesi oldukça yaygındır (40).

İran'da yapılan bir çalışmada, valin ve izolösin takviyelerinin anabolizmayı teşvik etmek ve plazma lösin seviyesinin hızlıca azaltılmasını sağlamak amacıyla gerekli olduğu ancak İran'da valin ve izolösin takviyelerinin bulunmaması sebebiyle lösin içermeyen bir formülün akut kriz esnasında plazma lösin konsantrasyonlarını hızlıca düşürdüğü bildirilmiştir (41). Gerekli durumlarda alternatif olarak %1'lik izolösin ve valin çözeltisi formüle eklenebilmektedir (30).

MSUD'lu bir bebek olgusu sunumunda, bebekte izolösin eksikliğine bağlı olarak akrodermatitis dismetabolika gelişmiş olduğu ve bu bebeğe yapılan izolösin takviyesi ile cilt döküntüsünün tamamen iyileştiği bildirilmiştir (42).

1.2.5.2. Tiamin

Tiamin pirofosfat BCKD enzimi için bir kofaktör olduğundan tiamin, MSUD'un tedavisinde önemli bir yardımcıdır. Tiaminin yenidoğan döneminde ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde uzun süreli uygulanmasıyla toksik olan herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmektedir. Takviye olarak alınan tiamin, genellikle kalıntı şeklinde bir miktar BCKD aktivitesine sahip olan MSUD hastalarında diyet yoluyla alınan DZAA'leri tolere etme kapasitesinde artışa veya sabit bir diyet alımında plazmadaki DZAA seviyelerinde düşüşe destek olduğu ve bu yanıtın 50-200 mg/gün dozunda alınan tiamin ile bir ay içerisinde belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Ayrıca tiamine verilen yanıtın değerlendirildiği süreçte ve uzun dönem verilen tiamin takviyesi esnasında hastaların DZAA'lerden kısıtlı diyete devam etmeleri gerektiği bildirilmektedir (30).

1.2.5.3. L-Karnitin (L-kar)

Yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında aracı görevi gören L-kar, β-oksidasyon ve ATP üretimi için gereklidir. L-kar ayrıca antioksidan özellik göstererek dokuları oksidatif hasardan da korumaktadır. L-kar, vücutta az miktarda lizin ve metiyonin amino asitlerinden sentezlenmesine rağmen, esas kaynağı hayvansal protein içeren besinlerdir. Dolayısıyla beslenme tedavisi protein kısıtlamasına dayanmakta olan MSUD hastalarının L-kar eksikliğine sahip olduğu yapılan çalışmalarla

Tablo 2. MSUD'lu hastaların dallı zincirli amino asit, protein, enerji ve sıvı gereksinimleri (30)

Yaş	Lösin mg/kg	İzolösin mg/kg	Valin mg/kg	Protein g/kg	Enerji kcal/kg	Sıvı mL/kg
0- 6 ay	40–100	30–90	40–95	2,5–3,5	95–145	125–160
7- 12 ay	40–75	30–70	30–80	2,5–3,0	80–135	125–145
1-3 yıl	40–70	20–70	30–70	1,5–2,5	80–130	115–135
4-8 yaş	35–65	20–30	30–50	1.3–2.0	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
18 yaş ve üzeri	15–50	10–30	15–30	1.1–1.7	35–45	40–50

doğrulanmış ve bu hastaların L-kar takviyesi ile adjuvan tedavi görebilecekleri bildirilmiştir (43-47).

L-kar içermeyen proteinden kısıtlı diyet alan ve L-kar eksikliği tespit edilen MSUD hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 ay boyunca 1,5 g/gün'ü aşmayacak şekilde 50 mg/kg dozunda L-kar desteği verilen hastaların kan L-kar seviyelerinde ve idrar α-ketoizokaproik asit düzeylerinde önemli bir artış saptanmıştır. Ayrıca lipid peroksidasyonunun bir son ürünü olan izoprostanlarda ve oksidatif hasarın biyobelirteci olan di-tirozin seviyelerinde azalmalara, antioksidan kapasitede ise artışlara rastlanmıştır. Sonuçta, L-kar desteğinin MSUD'da lipid ve proteinlerin oksidatif hasarlarının önlenmesinde oldukça etkili olabildiği, MSUD tedavisinde yararlı etkiler gösterebileceği ve günümüzde mevcut olan protein kısıtlı diyete yeni bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (44).

Tablo 3. MSUD'lu hastalar için hedef plazma dalı zincirli amino asit düzeyleri (37)

	Referans Değerler	
	µmol/L	**mg/dL**
Lösin	100-300*	1.3-3.9
Valin	200-400	2.3-4.6
İzolösin	100-300	1.3-3.9

*Önerilen maksimum plazma düzeyi <5 yaş için 200 µmol/L, >5 yaş için 300 µmol/L'dür.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığına sahip olan kişilerle yapılan bir başka çalışmada, DZAA'dan kısıtlı olan ve L-kar ile desteklenmiş veya desteklenmemiş diyetin, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. DZAA'lardan kısıtlı diyet uygulayan MSUD hastalarının plazmasında malondialdehit ve karbonil içeriğinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış görülürken, bu diyete ek olarak L-kar takviyesi alan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla malondialdehitte önemli bir azalma ve malondialdehit düzeyleri ile serbest L-kar seviyeleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Sonuçta, L-kar'ın MSUD hastalarını antioksidan etkisiyle lipid peroksidasyonundan koruyabileceği ve L-kar desteğinin bu hasta grubunda yeni bir terapötik yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (48).

Hauschild ve ark. (49) tarafından yapılan bir başka çalışmada, BCKA'ların, DZAA'ların ve alloizolösinin in vitro DNA hasarına yol açma durumları, L-kar desteğinin DNA hasarı üzerindeki etkisinin incelenmesi ve ayrıca L-kar desteği yapılan veya yapılmayan kısıtlı bir diyet uygulayan MSUD'a sahip olan hastalarda oksidatif DNA hasarının biyobelirteci olan idrar 8-hidroksideoguanozin (8-OHdG) düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, test edilen bütün metabolitlerin in vitro DNA hasarına neden olduğu ancak alloizolösinin daha yüksek DNA hasar sınıfını tetiklediği ve L-kar desteği ile bu etkilerin azaldığı, in vivo olarak 8-OHdG düzeylerinde önemli derece artış görüldüğü ve yine bu artışın da L-kar desteğiyle azaltıldığı görülmüştür. Sonuçta, yalnızca BCKA ve DZAA'ların oksidatif DNA hasarına sebep olmadığı, alloizolösinin de DNA hasarını tetiklediği saptanmış olup oksidatif DNA hasarında L-kar'ın koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.

Dahpy ve ark. (47) tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise, MSUD hastalarında tedavi rejimlerini ve hastalığın ilerlemesini değerlendirmek amacıyla 6 aylık takip yapılmış ve L-kar uygulaması ile DZAA'ların diyetle kısıtlanmasını içeren erken tedavi rejimlerinin MSUD ile bağlantılı olan zihinsel engelleri önleyebileceği görülmüştür. L-kar'in bir antioksidan olarak davrandığı ve kas aktivitesini geliştirmekte olan yağ oksidasyonunu artırdığı için umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir.

1.2.5.4. Norlösin

Akçaağaç şurubu idrar hastalığına yönelik (klasik ve orta form) geliştirilen fare modellerinin kullanılmasıyla, bu farelerde ensefalopatide oluşan biyokimyasal, nöropatolojik ve davranışsal değişikliklerin incelenmesinin amaçlandığı bir çalışmada, kan-beyin bariyerini geçmek için lösin ile rekabet eden bir DZAA analoğu olan norlösinin, klasik MSUD'a sahip olan yavruların heterozigot annelerine verilmesiyle bu yavruların beyinlerinde ve kanlarında olduğu gibi sütte de DZAA birikiminin azaldığı ve hayatta kalma olasılıklarının yükseldiği bildirilmiştir (11, 50). Ayrıca norlösin; katabolik stresi taklit eden, insan MSUD'unda ensefalopatinin sebebi olarak gösterilen yüksek proteinli bir diyete yerleştirilmiş olan orta düzey MSUD'a sahip olan farelerde ensefalopati durumunu önemli ölçüde geciktirmiştir. Norlösinin beyin glutamat, aspartat ve GABA (gama-aminobütirik asit) seviyelerini koruyucu etkisinin bulunduğu ve bu etkinin αKIC seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuçta, norlösinin potansiyel bir tedavi olarak MSUD hastalığında katabolik streste ensefalopatiyi önlemek amacıyla kullanılması için daha fazla araştırılması gerekliliği belirtilmiştir (50). Norlösinin henüz insanlar üzerinde denendiği çalışmaya rastlanmamış olup önemli potansiyel etkilerinin incelenmesi amacıyla daha fazla çalışmaya, özellikle MSUD'a sahip olan insanlar üzerinde yapılan çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2. Sonuç ve Öneriler

Dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksindeki hasarlar sebebiyle DZAA'ların metabolize edilememesi sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir görülen doğuştan kalıtsal metabolizma hastalığı olan MSUD'un erken teşhisi ve yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisi oldukça önem taşımaktadır. Bu hastalıkta yaşam boyunca sürdürülmesi gereken tıbbi beslenme tedavisinin asıl amacı, daha nörotoksik olan lösinin temel alınmasıyla DZAA'ların büyüme ve gelişmeye engel olmayacak düzeyde kısıtlanarak plazma seviyelerinin belirlenen hedef aralıkları içerisinde tutulması ve böylece bu amino asitlerin vücuttaki toksik etkilerinin azaltılmasıdır. Tıbbi beslenme tedavisi hastaya özgü olmakla birlikte genel olarak anabolizmanın teşvik edilmesi, enerjinin normal gereksinimin yaklaşık %150' si kadar yüksek verilmesi, sıvı ve elektrolitlerin dikkatli takibinin yapılması gerekmektedir. Hastaların protein gereksinimi, DZAA içermeyen amino asit karışımlarıyla birlikte DZAA'lardan fakir olan doğal protein kaynaklarıyla (sebze, meyve, düşük proteinli tahıllar, sıvı yağ, nişasta ve şeker gibi) karşılanmalıdır. MSUD'un beslenme tedavisinde besin desteği yaklaşımı olarak bir miktar BCKD aktivitesine sahip olan MSUD hastalarında olumlu etkiler gösteren tiamin takviyesi ve büyüme için hayati önem taşıyan, plazma lösin düzeylerinin düşmesine hız kazandırmak amacıyla verilen ve çeşitli cilt lezyonlarını önlediği bildirilen izolösin ile valin takviyeleri önem taşımaktadır. Bu takviyelerin yanı sıra güncel yaklaşım olarak ise genellikle L-kar eksikliği görülmekte olan MSUD hastalarında antioksidan özellik göstererek dokuları oksidatif hasardan koruduğu bildirilen L-kar takviyesi ve henüz insanlarda yapılan çalışmalara rastlanmamış olsa da katabolik streste ensefalopatiyi önlemek amacıyla kullanılabilecek olan norlösin takviyesi, MSUD'un tedavisi için incelenmekte olan güncel adjuvan tedavilerdir. Ancak genel olarak MSUD'un tıbbi beslenme tedavisi ve bu hastalıkta olumlu etkiler gösterebilecek olan besin destekleri üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu sebeple daha büyük örneklem grubu ve iyi kontrol edilmiş bir metodoloji ile yapılmış klinik çalışmalara, sistematik derlemelere ve bu konuda kapsamlı kılavuzlara gereksinim duyulmaktadır.

3. Alana Katkı

Bu derleme, doğuştan kalıtsal bir protein metabolizma hastalığı olan MSUD'un tıbbi beslenme tedavisinin ve beslenme

tedavisinde önemli etkileri olabilecek besin desteklerinin incelenmesiyle literatüre katkı sağlayacaktır.

Teşekkürler

Yok.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: ED; Tasarım: ED, IK; Denetleme: IK; Kaynak ve Fon Sağlama: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz/Yorum: ED, IK; Literatür Taraması: ED; Makale Yazımı: ED; Eleştirel İnceleme: IK.

Finansal Destek

Araştırma için bütçe desteği alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Edelmann L, Wasserstein MP, Kornreich R, Sansaricq C, Snyderman SE, Diaz GA. Maple syrup urine disease: identification and carrier-frequency determination of a novel founder mutation in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet. 2001; 69(4): 863–8. DOI: https://doi.org/10.1086/323677
2. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017; 10: 57–66. DOI: https://doi.org/10.2147/TACG.S125962
3. Chuang DT, Shih VE, Max Wynn RR. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. The online metabolic and molecular bases of ınherited disease [Internet]. McGraw-Hill Education; 2019 [cited 2025 Apr 22]. Available from: https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ioni d=225084607
4. Younes S, Elkahlout R, Kilani H, Okashah S, Sharshani HA, Rezoug Z, et al. Spectrum of genetic variants associated with maple syrup urine disease in the Middle East, North Africa, and Türkiye (MENAT): a systematic review, BMC Med Genomics. 2025;18(1): 49. DOI: https://doi.org/10.1186/s12920-025-02083-x
5. Kozanoğlu T, Gökçay GF. Akçaağaç şurubu idrar hastalığında beslenme tedavisinin durumu üzerine bir anlatı incelemesi. Bes Diy Derg. 2023;51(3):69-78. DOI: https://doi.org/10.33076/2023.BDD.1789
6. Hadj-Taieb S, Nasrallah F, Hammami MB, Elasmi M, Sanhaji H, Moncef F, et al. Aminoacidopathies and organic acidurias in Tunisia: a retrospective survey over 23 years. Tunis Med. 2012;90(3):258-261.
7. Imtiaz F, Al-Mostafa A, Allam R, Ramzan K, Al-Tassan N, Tahir AI, et al. Twenty novel mutations in BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in a cohort of 52 Saudi Arabian patients with maple syrup urine disease. Mol Genet Metab Rep. 2017;11:17–23. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.03.006
8. Gorjizadeh N, Jazayeri O, Najavand S, Alijanpour M. The genes responsible for maple syrup urine disease, molecular pathomechanisms and causative mutations in Iranian population. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(12):39-48.
9. Dursun A, Henneke M, Ozgül K, Gartner J, Coşkun T, Tokatli A, et al. Maple syrup urine disease: mutation analysis in Turkish patients. J Inherit Metab Dis. 2002;25(2):89-97. DOI: https://doi.org/10.1023/a:1015668425004
10. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. Nutr Clin Pract. 2015; 30(4): 502–10. DOI: https://doi.org/10.1177/0884533615586201
11. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. Hum Mol Genet. 2014; 23(R1): R1–8. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddu123
12. Maden E, Uçak S, Yılmazer Y. Akçaağaç Şurubu Hastalığının Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2021; (25): 145-51.
13. Hassan SA, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. [Updated 2024 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/
14. Blomstrand E, Eliasson J, Karlsson HK, Köhnke R. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. J Nutr. 2006; 136(1), 269S–73S. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/136.1.269S
15. Chou PY, Fasman GD. Structural and functional role of leucine residues in proteins. J Mol Biol. 1973; 74(3): 263–81. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-2836(73)90372-0
16. Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. Annu Rev Nutr. 1984; 4: 409–54. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.002205
17. Sperringer JE, Addington A, Hutson SM. Branched-Chain Amino Acids and Brain Metabolism. Neurochem Res. 2017;42(6):1697–1709. DOI: https://doi.org/10.1007/s11064-017-2261-5
18. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. J Nutr. 2006; 136(1): 207S–11S. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/136.1.207S
19. Crown SB, Marze N, Antoniewicz MR. Catabolism of Branched Chain Amino Acids Contributes Significantly to Synthesis of Odd-Chain and Even-Chain Fatty Acids in 3T3-L1 Adipocytes. PloS one. 2015; 10(12): e0145850. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145850
20. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10(12): 723–36. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171
21. Scaini G, Tonon T, de Souza CFM, Schuk PF, Ferreira GC, Neto JS, et al. Serum markers of neurodegeneration in maple syrup urine disease. Mol Neurobiol. 2017;54(7):5709-5719. DOI: https://doi.org/10.1007/s12035-016-0116-8
22. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol Genet Metab. 2020; 129(3): 193–206. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006
23. Homanics GE, Skvorak K, Ferguson C, Watkins S, Paul HS. Production and characterization of murine models of classic and intermediate maple syrup urine disease. BMC Med Genet. 2006; 7: 33. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-33
24. Muslu M, Kök C. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. CUSBED. 2021; 1(6): 41-48.
25. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. Lancet. 1971;1(7694):310-2. DOI:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91041-5
26. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Bocchini C, Valle D, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. Nucleic Acids Res. 2002;30(1):52-5.
27. Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy S. Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns. Nurs Womens Health. 2017; 21(3): 196–206. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.04.009
28. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. Mol Genet Metab. 2010; 100(2): 136–42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.11.010
29. Chen T, Lu D, Xu F, Ji W, Zhan X, Gao X, et al. Newborn screening of maple syrup urine disease and the effect of early diagnosis. Clin Chim Act. 2023; 548: 117483. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117483
30. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an

evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2014; 112(3): 210–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006

31. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. Cell Mol Neurobiol. 2014; 34(2): 157–65. DOI: https://doi.org/10.1007/s10571-013-0002-0

32. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Luhovyy B, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. J Nutr. 2005; 135(6): 1531S–8S. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1531S

33. Zinnanti WJ, Lazovic J. Interrupting the mechanisms of brain injury in a model of maple syrup urine disease encephalopathy. J Inherit Metab Dis. 2012; 35(1): 71–9. DOI: https://doi.org/10.1007/s10545-011-9333-5

34. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. Pediatrics. 2002; 109(6): 999–1008. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.109.6.999

35. Scott AI, Cusmano-Ozog K, Enns GM, Cowan TM. Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy. Mol Genet Metab. 2017; 122(4): 156–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.012

36. Atwal P, Macmurdo C, Grimm P. Haemodialysis is an effective treatment in acute metabolic decompensation of maple syrup urine disease. Mol Genet Metab Rep. 2015; 4: 46-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.07.001

37. Altınok, Y. Doğuştan Amino Asit Metabolizması Bozukluğu Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi. İçinde Vakalarla Öğreniyorum: Çocuk Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi-3. Hedef CS Basın Yayın, Ankara; 2019. s. 27-30.

38. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain ketoacyl dehydrogenase deficiency: maple syrup disease. Curr Treat Options Neurol. 2003;5(4):329-341. DOI: https://doi.org/10.1007/s11940-003-0039-3

39. Genetic Metabolic Dietetians International. MSUD nutrition management guidelines. [Internet]. [update 2014 May; cited 2025 Apr 25]. Available from: https://managementguidelines.net/guidelines.php/59/MSUD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.46.

40. Nurani N, Limavady A. A case of concurrent malnutrition in maple syrup urine disease: challenges and solutions in Indonesia. Discov Med. 2024;1,34. DOI: https://doi.org/10.1007/s44337-024-00041-7

41. Ziadlou M, MacDonald A. Alternative sources of valine and isoleucine for prompt reduction of plasma leucine in maple syrup urine disease patients: A case series. JIMD Rep. 2022;63(6):555-562. DOI: https://doi.org/10.1002/jmd2.12327

42. Alkhayal FA, Al Haddad S, Bakraa RM, Alqahtani A. Acrodermatitis dysmetabolica secondary to isoleucine deficiency in infant with maple syrup urine disease. Dermatol Reports. 2023;15(4):9750. DOI: https://doi.org/10.4081/dr.2023.9750

43. Kumru B, Oztürk Hismi B. Investigation of L - Carnitine Concentrations in Treated Patients with Maple Syrup Urine Disease. J Pediatr Genet. 2019; 8(3): 133–6. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1691789

44. Guerreiro G, Mescka CP, Sitta A, Donida B, Marchetti D, Hammerschmidt T, et al. Urinary biomarkers of oxidative damage in Maple syrup urine disease: the L-carnitine role. Int J Dev Neurosci. 2015; 42: 10–4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.02.003

45. Mescka CP, Guerreiro G, Donida B, Marchetti D, Wayhs CA, Ribas GS, et al. Investigation of inflammatory profile in MSUD patients: benefit of L-carnitine supplementation. Metab Brain Dis. 2015;30(5):1167-74. DOI: https://doi.org/10.1007/s11011-015-9686-9

46. Mescka CP, Guerreiro G, Hammerschmidt T, Faverzani J, de Moura Coelho D, Mandredini V, et al. L-Carnitine supplementation decreases DNA damage in treated MSUD patients. Mutat Res. 2015;775:43-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.03.008

47. Dahpy MA, Saleem TH, El-Asheer OM, ELrasoul AA, Abo Elgeit AM. Clinical, Biochemical, Molecular, and Therapeutic Analysis of Maple Syrup Urine Disease in Upper Egypt. J Pediatr Genet. 2021;10(2):116-125. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0040-1715111

48. Mescka CP, Wayhs CA, Vanzin CS, Biancini GB, Guerreiro G., Manfredini V, et al. Protein and lipid damage in maple syrup urine disease patients: l-carnitine effect. Int J Dev Neurosci. 2013; 31(1): 21–4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.10.109

49. Hauschild TC, Guerreiro G, Mescka CP, Coelho DM, Steffens L, Moura DJ, et al. DNA damage induced by alloisoleucine and other metabolites in maple syrup urine disease and protective effect of l-carnitine. Toxicol In Vitro. 2019;57:194-202. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.03.007

50. Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. Brain. 2009; 132(4): 903–18. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awp024