

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığında Beslenme Tedavisinin Durumu Üzerine Bir Anlatı İncelemesi

The Nutritional Management of Maple Syrup Urine Disease: A Narrative Review

Tuğba Kozanoğlu¹, Gülden Fatma Gökçay²

Geliş tarihi/Received: 02.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 29.12.2023

ÖZET

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD) (OMIM, #24860), mitokondriyal dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz kompleksi (BCKDC) eksikliğiyle oluşan doğumsal metabolik bir hastalıktır. BCKDC kompleksi, dallı zincirli aminoasitler (BCAA) lösin, izolösin ve valinin metabolizması için gereklidir ve eksikliği sonucu bu aminoasitlerin α -keto asitleri vücut doku ve sıvılarında birikerek nörolojik hasara yol açar. Tıbbi beslenme tedavisinde, plazma dallı zincirli aminoasit konsantrasyonları hedeflenen aralıklarda tutularak, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla, besinlerle alınan BCAA kaynakları ve doğal protein sınırlandırılır ve BCAA içermeyen aminoasit karışımı desteği yapılır. Beslenme tedavisi, bu hastalıkta nörolojik hasarın önlenmesinde büyük öneme sahiptir. Bu derlemenin amacı, MSUD beslenme tedavisiyle ilgili yeni planlanacak çalışmalar için mevcut çalışmaların gözden geçirilerek gereksinimlerin belirlenmesidir. Bu amaçla literatür taraması yapılarak son on yılda MSUD'ye ve beslenme tedavisine odaklanan araştırmaların incelenmesi planlanmıştır. PubMed veri tabanında 1 Ocak 2012 ile 12 Temmuz 2023 tarihleri arasında, "maple syrup urine disease" AND ("nutri*" OR "restrict*" OR "diet*" OR "consumption" OR "leucine tolerance") terimleri kullanılarak arama yapılmış ve ulaşılan 188 makale içinden MSUD ile ilişkili olmayan, başka hastalıkları içeren ve beslenme tedavisi ile ilişkili olmayan araştırmalar dışta bırakılarak derlemeye 18 makale dahil edilmiştir. Derlemeye dahil edilen akut dönem beslenme tedavisi makalelerinde çoğunlukla parenteral beslenme tedavisine yönelik özel intravenöz aminoasit karışımlarının kullanımına yer verilmiştir. Bunun dışında transplantasyon sonrası akut dönem beslenme tedavisi ve akut dönemde genel tedavi ilkelerini içeren araştırmalar bulunmaktadır. Uzun dönem genel tedavi ilkeleri, protein kısıtlamasının sonuçları, tanıdaki kan lösin değerinin lösin toleransı üzerindeki etkisi, MSUD'de enerji gereksinimi ve MSUD tedavi ve takibinde kullanılmak üzere geliştirilmiş akıllı uygulamalar üzerine çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak, mevcut literatür incelenerek MSUD beslenme tedavisine yönelik temel bulgular ortaya konmuştur. MSUD'de beslenme tedavisinin etkileri üzerine daha büyük kohortlarda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: MSUD, akçaağaç şurubu idrar hastalığı, dallı zincirli aminoasitler, beslenme tedavisi

ABSTRACT

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) (OMIM, #24860) is a congenital metabolic disorder caused by a deficiency in mitochondrial branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex (BCKDC), necessary for the metabolism of branched-chain amino acids (BCAA) leucine, isoleucine, and valine. Deficiency in this complex leads to the accumulation of α -keto acids of BCAAs in

1. **İletişim/Correspondence:** İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: tugbasaglam13@hotmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-6932-3815>

2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı İstanbul, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-3726-5726>

body tissues and fluids, resulting in neurological damage. Medical nutritional therapy aims to maintain plasma BCAA concentrations within targeted ranges to ensure normal growth and development, achieved by restricting dietary sources of BCAA and providing BCAA-free medical nutrition support. Nutritional therapy plays a crucial role in preventing neurological damage in this condition. The objective of this review is to identify the needs for future research by analyzing existing studies related to MSUD nutrition. The purpose of this review is to assess current studies on MSUD nutritional therapy to identify needs for future research. A literature review focusing on research studies from the past decade related to MSUD and its nutritional treatment was conducted. Searches in the PubMed database from January 1, 2012, to July 12, 2023, using terms “maple syrup urine disease” AND (“nutri*” OR “restrict*” OR “diet*” OR “consumption” OR “leucine tolerance”) resulted in 188 articles. After excluding studies not related to MSUD, unrelated to other diseases, or not involving nutritional therapy, 18 articles were included in the study. The articles on acute phase nutrition therapy mainly discussed the use of intravenous amino acid mixtures for parenteral nutrition in MSUD. There were also studies on post-transplantation acute phase nutritional therapy and general treatment principles during the acute phase. The review also covered long-term general treatment principles, outcomes of protein restriction, the impact of blood leucine levels at diagnosis on leucine tolerance, energy requirements in MSUD, and smart applications developed for the treatment and monitoring of MSUD. In conclusion, this review has thoroughly examined the current body of literature regarding nutritional therapy in Maple Syrup Urine Disease (MSUD), yielding critical insights. Further studies in larger cohorts are necessary to better understand the effects of nutritional therapy in MSUD.

Keywords: MSUD, maple syrup urine disease, branched chain amino acids, nutritional treatment

GİRİŞ

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD) (OMIM, #24860), mitokondriyal dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz kompleksi (BCKDC) eksikliğiyle oluşan doğumsal metabolik bir hastalıktır (1). BCKDC kompleksi, dallı zincirli aminoasitler (BCAA) lösün, izölösün ve valinin metabolizmasında rol oynar ve bu eksiklik sonucu BCAA'ların α -keto asitleri bireyin vücut doku ve sıvılarında birikir (2,3). BCAA'lardaki artış, büyük nötral aminoasitlerin beyne transportunu inhibe eder ve nörotransmitter senteziyle miyelinizasyonda bozukluklara yol açar. MSUD, panetnik dağılım gösterir. Rutin tarama verilerine göre dünya çapında sıklığı yaklaşık 185.000'de 1'dir (2). Türkiye'de MSUD, yeni doğan tarama programında yer almamaktadır ve insidansı bilinmemektedir. Tıbbi beslenme tedavisinde, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve plazma BCAA konsantrasyonlarının hedeflenen aralıklarda tutulması hedeflenmektedir. Bu amaçla, besinlerle alınan BCAA kaynakları sınırlandırılmakta ve BCAA içermeyen aminoasit karışımı desteğiyle yeterli protein alımı sağlanmaktadır (3).

Bu derlemenin amacı, MSUD hastalığında beslenme tedavisiyle ilgili yeni planlanacak çalışmalar için mevcut verilerin gözden geçirilerek gereksinimlerin belirlenmesidir. Bu amaçla literatür taraması yapılarak son on yılda MSUD ve beslenme tedavisine odaklanan araştırmalar bulunmuş ve üzerinde durulan beslenme tedavisi ile ilişkili konulardan bir anlatı incelemesi yapılmıştır.

PubMed veri tabanında 1 Ocak 2012 ile 12 Temmuz 2023 tarihleri arasında, “maple syrup urine disease” AND (“nutri*” OR “restrict*” OR “diet*” OR “consumption” OR “leucine tolerance”) terimleri kullanılarak arama yapılmıştır. Bulunan 188 makalede ilk aşamada başlık taraması yapılmış, seçilen makaleler tam metin olarak değerlendirmek üzere ayrılmıştır. MSUD ile ilişkili olmayan, MSUD dışında başka hastalıkları da içeren veya beslenme tedavisi ile ilişkili olmayan araştırmalar dışta bırakılmıştır. Tekli vaka analizleri, kitap yazıları, uzman görüşleri ve İngilizce dışındaki dillerde yazılan makaleler derlemeye dahil edilmemiştir. Dışlama kriterleri uygulandığında toplam 18 makale incelemeye uygun

bulunmuştur. Bu makaleler “Akut dönem beslenme tedavisi”, “Kohort değerlendirme çalışmaları”, “MSUD genel beslenme tedavisi” ve “MSUD’de beslenme tedavisiyle ilgili diğer makaleler” başlıkları altında incelenmiştir.

İncelemeye dahil edilen makaleler arasında akut dönem beslenme tedavisiyle ilgili makaleler çoğunlukla parenteral beslenme tedavisine yönelik özel intravenöz aminoasit karışımı kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (4-7). Ayrıca akut dönemde genel tedavi ilkeleri ve kohortlar üzerine gözlemsel çalışmalar vardır (8-10). Transplantasyon sonrası akut dönemi inceleyen bir gözlemsel retrospektif çalışma mevcuttur (11). Frazier et al. (2) 2014 yılında oluşturduğu makalesinde MSUD beslenme tedavisine yönelik bir rehber sunarak akut dönem ve uzun dönem beslenme tedavisi ilkelerini ortaya koymuştur (3). Uzun dönem beslenme tedavisi ayrıca 2017 yılında bir derlemede ele alınmıştır (2). Bunlara ek olarak MSUD’de protein kısıtlaması, akut dönemde plazma lösin değeri düşüş hızı, enerji gereksinimi hesaplamaları ve akıllı uygulama kullanımıyla ilgili makaleler yayımlanmıştır (12-16). İncelenen diğer makaleler, lösin toleransları ile izolösin ve valin desteği için alternatif yöntemlerle ilgilidir (17-19). Derlemeye dahil edilen tüm araştırmaların tür ve konuları Tablo 1’de sunulmuştur.

Akut Dönem Beslenme Tedavisi

Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığı’nda doğru beslenme tedavisi ve iyi bir izlemde bile dekompanasyon gerçekleşebilmektedir. Metabolik dekompanasyon atağı esnasında toksik BCAA’lar ve α -ketoasitleri hızla birikerek nörolojik dokularda hasara yol açar (6). Bu esnada serebral ödem ve beyin sapı kompresyonu beklenmeyen ölümlere neden olabilir (4). MSUD’de metabolik dekompanasyon, tıbbi bir aciliyet durumudur, doğru şekilde tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (6).

de Lonlay et al. (7), 126 metabolik atağı inceledikleri araştırmalarında metabolik dekompanasyonların

en sık karşılaşılan nedenini febril hastalıklar/enfeksiyonlar (n=51, %40.5) olarak saptamış olup, diğer sık nedenler tıbbi beslenme tedavisine uyumda yaşanan sorunlar (n=28, %22.2) ve ameliyatlara (n=8, %6.3) olarak belirtilmiştir. Blackburn et al. (2) ise en yaygın sebepler arasında enfeksiyon, ameliyat, yaralanma veya belirgin diyet değişikliklerinin olduğunu vurgulamıştır. Frazier et al. (3), akut metabolik atakların nedenleri arasında travma, ameliyat, hastalık ve diyetle alımda yapılan hataları saymaktadır. Sánchez-Pintos et al. (6), egzersiz de atak nedeni saymıştır. Atağa yol açacak durumların bilinmesi ve tedavi edilmesi metabolik atakların engellenmesinde önem oluşturmaktadır (4).

Akut dönem beslenme tedavisinde amaç katabolizmanın baskılanması ve protein anabolizmasının sağlanmasıdır. Bu amaca yönelik agresif bir tedavi yapılması önerilmektedir (3).

Guilder et al. (11), çalışmalarında karaciğer transplantasyonu sonrasında, diyeti normal koşullarda tamamen serbestleştirilmiş olmasına rağmen sağlıklı durumda lösin yüksekliği gözlemlenmeyen altı MSUD hastasının, akut dönemde lösin yüksekliği geliştirebildiğini ve ekiplerin bu olasılığı değerlendirerek tedavi protokolleri belirlemesi gerektiğini vurgulamıştır.

Lösin İçermeyen Diyet Bileşenleri

Blackburn et al. (2), çocuk ve erişkinlerde akut dönem tedavi stratejilerini doğal protein alımının 24-72 saat durdurulması, BCAA içermeyen aminoasit karışımı desteği verilmesi, hidrasyon ve yeterli enerji desteğinin sağlanması, metabolik anomalilerin düzeltilmesi, toksik metabolitlerin elimine edilmesi, metabolik krizin altta yatan nedeninin ele alınması, kofaktör desteğinin göz önünde bulundurulması ve ilişkili klinik sekellerin minimize edilmesi olarak sıralamıştır. Farklı kaynaklarda akut dönemde enerji, protein, sıvı önerisi ve izolösin ve valin desteği önerileri değişiklik göstermektedir.

Tablo 1. Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığında beslenme tedavisine yönelik yayınlar

Yazar	Yıl	Türü	Konusu
Akut Dönem Beslenme Tedavisi			
Servais et al. (4)	2013	Karşılaştırma çalışması	Parenteral BCAA içermeyen aminoasit karışımı kullanımı
Alili et al. (5)	2022	Gözlemsel prospektif çalışma	Parenteral BCAA içermeyen aminoasit karışımı kullanımı
Sánchez-Pintos et al. (6)	2022	Gözlemsel retrospektif kohort çalışması	Parenteral BCAA içermeyen aminoasit karışımı kullanımı
De Lonlay et al. (7)	2021	Gözlemsel retrospektif kohort çalışması	Parenteral BCAA içermeyen aminoasit karışımı kullanımı
Guilder et al. (11)	2021	Gözlemsel retrospektif kohort çalışması	Transplantasyon sonrası akut hastalıkta lösin yüksekliği
Scott et al. (14)	2017	Gözlemsel retrospektif kohort çalışması	Lösin yüksekliği ataklarının genel tedavisi
Kohort Çalışmaları			
O'Reilly et al. (8)	2021	Retrospektif kohort çalışması	Genel MSUD beslenme ilkeleri
Kenneson et al. (9)	2018	Retrospektif kohort çalışması	Genel MSUD beslenme ilkeleri
MSUD Genel Beslenme Tedavisi			
Frazier et al. (3)	2014	Rehber	MSUD beslenme tedavisi rehberi
Blackburn et al. (2)	2017	Derleme	MSUD mekanizma ve tedavisi
Strauss et al. (10)	2020	Veritabanı kohort çalışması	MSUD tedavisi
MSUD Beslenme Tedavisi ile İlgili Diğer Yayınlar			
Vogel et al. (12)	2014	Hayvan deneyi	Protein kısıtlamasının beyin üzerine etkilerinin incelenmesi
Kozanoğlu ve ark. (17)	2023	Kohort çalışması	Tanıdaki lösin değerinin ilerleyen dönemde lösin toleransı üzerine etkisinin incelenmesi
Campo et al. (13)	2015	Vaka kontrol çalışması	Enerji harcaması ve gereksiniminin belirlenmesi
Goyanes et al. (18)	2019	Gözlemsel vaka serisi	Üç boyutlu yazıcıyla çığnenebilir izolösin ve valin desteği tasarımı
Ziadlou et al. (19)	2022	Gözlemsel vaka serisi	İzolösin ve valin desteği olarak alternatif kaynak kullanımı
Alrige et al. (15)	2023	Araştırma makalesi	Akıllı diyet uygulaması
Banjar et al. (16)	2023	Araştırma makalesi	Akıllı takip sistemi uygulaması ve aracı

Kısaltmalar: BCAA: Dalh zincirli aminoasitler; MSUD: Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı

Enerji alımı: Enerji önerisiyle ilgili bir fikir birliği yoktur. Ancak çalışmaya dahil edilen çoğu kaynakta, akut dekompansement durumunda gereksinimden fazla enerji verilmesi gerektiği bildirilmiştir. Blackburn et al. (2), gereksinimin %150'si kadar enerji verilmesini önermiştir. Scott et al. (14), ise 120-140 kkal/kg kadar enerji verilmesini önermektedir. İki çalışmada ise akut atak durumunda tahmini

enerji harcamasının 1.5-3 katı kadar enerji verilmesi önerilmektedir (5,6). Akut dönemde enerji alımının artırılması ile katabolizmanın engellenmesi hedeflenmektedir. Frazier et al. (3) ve Strauss et al. (10), enerji gereksiniminin sağlanması için gerekirse tek başına ya da enteral alımla birlikte parenteral beslenmeye başvurulmasını önermektedir. Hipervolemi komplikasyonlarından

Tablo 2. MSUD'de protein, toplam proteinin BCAA içermeyen aminoasit yüzdesi ve lösin alım önerileri

Çalışma	Tarih	Öneri
Protein Önerileri		
Strauss et al.(10)	2020	RDA'nın %125-150'si
Blackburn et al.(2)	2017	RDA'nın %125-150'si
Frazier et al.(3)	2014	DRI'nin %120-140'ı
Toplam Proteinin BCAA İçermeyen Aminoasit Yüzdesi		
Strauss et al.(10)	2020	Bebeklikte %75'ten ergenlikte %90'a
Blackburn et al.(2)	2017	Protein gereksiniminin %80-90'ı
Campo et al.(13)	2015	MSUD kohortunda (n=16) %85.5
Lösin Tolerans Miktarı		
Strauss et al.(10)	2020	Yenidoğanda 72±13 mg/kg'dan erişkinlikte 10±2 mg/kg'a kadar
Campo et al.(13)	2015	Bebeklikte 40-150 mg/kg, Çocuklukta 30-75 mg/kg Ergenlik/yetişkinlikte 15-50 mg/kg
Blackburn et al.(2) ile Frazier et al.(3) için alıntı kaynağı: Marriage et al.(22)	2017 (2010)	0-6 ay: 40-100 mg/kg, 7-12 ay: 40-75 mg/kg, 1-3 yaş: 40-70 mg/kg, 4-8 yaş: 35-65 mg/kg, 9-13 yaş: 30-60 mg/kg, 14-18 yaş/Erişkin: 15-50 mg/kg
Kozanoğlu ve ark.(17)	2023	0-6 ay: 62-80 mg/kg, 7-12 ay: 43-58 mg/kg 1-4 yaş: 35 mg/kg, 5-7 yaş: 16 mg/kg 8-11 yaş: 11-16 mg/kg, 12-15 yaş: 14-18 mg/kg

Kısaltmalar: DRI: Diyetle Alım Önerileri; MSUD: Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı; RDA: Önerilen Diyet Miktarları.

kaçınmak için mümkünse santral kataterden yüksek konsantrasyonda dekstroz verilmesi ve kan glukoz konsantrasyonunu 100-160 mg/dL arasında tutmak için sürekli insülin infüzyonunun 0.02-0.15 ünite/kg/saat olarak sağlanması önerilmektedir (3,10).

Protein Alımı: Proteinin, akut dekompanasyon durumunda sadece BCAA içermeyen aminoasit karışımı desteği olarak alınması önerilmektedir (3,6,10). Derlemeye dahil edilen literatürler içinde rehber de dahil üç kaynakta akut durumda BCAA içermeyen aminoasit karışımı önerisi 2-3.5 g/kg olarak yapılmıştır (3,6,10). BCAA içermeyen aminoasit karışımı, doğal protein yerine kullanılacağı için normalden fazla verilmesi önerilmektedir. Bu sırada doğal protein alımı ile lösin alımı durdurulmalı, plazma lösin değeri üst sınıra yaklaştığında doğal

protein aşamalı olarak diyetle dahil edilmelidir (2,3). Oral alımın sağlanamadığı durumlarda BCAA içermeyen aminoasit karışımı nazogastrik sonda yoluyla verilmelidir (6). Enteral yoldan BCAA içermeyen aminoasit karışımının alınmadığı durumlarda intravenöz karışımlara başvurulabilir (2). Servais et al. (4), 17 metabolik atağı dahil ettikleri çalışmalarında parenteral BCAA içermeyen solüsyonun ilk üç günde daha hızlı plazma lösin değeri düşüşüne yol açtığını ve nazogastrik yola nazaran daha iyi tolere edildiğini vurgulamıştır. Alili et al. (5) ise aynı çalışmanın kohortunu genişleterek parenteral BCAA içermeyen aminoasit solüsyonunun plazma lösin değerlerinde daha hızlı bir düşüşe yol açtığı sonucuna varmıştır. Sánchez-Pintos et al. (6), çalışmalarında özellikle acil durumlarda parenteral

BCAA içermeyen aminoasit karışımlarının kabul edilir bir alternatif sunduğunu belirtmiştir. Bu formülasyonlar, beyine girişte L-amino asit taşıyıcısı 1 (LAT1)'i kullanmak için BCAA'larla yarış içinde olan yedi aminoasidi içermektedir (Tyr, His, Met, Gln, Thr, Try, Phe) ve böylece lösinin yol açtığı serebral hasarı azaltmaktadır (6).

Sıvı Alımı: Frazier et al. (3) ve Strauss et al. (10) plazma elektrolit düzeyleri ve olası serebral ödemin sıkı takip edilerek, günde 150 ml/kg'a kadar sıvı verilmesini önermektedir.

Destekler: İzolösin ve valin desteği protein sentezini stimüle etmekte ve lösinin kan-beyin bariyerinden geçişinde yarışmalı aminoasitler olmaları nedeniyle nörolojik hasarın azaltılmasında etkili olmaktadır (6). Akut dönemde, normal alımlarının üzerinde desteklenmeleri önerilmektedir (19). Bazı makalelerde 20-120 mg/kg dozajda kullanımları önerilmektedir (6,10). Servais et al. (4) çalışmalarında, plazma seviyelerine bakılarak izolösin ve valin desteği yapılması gerektiğini ve genelde 600-900 mg/gün izolösin ve 400-600 mg/gün valin verilebileceğini belirtmektedir. Bu sayede ortalama izolösin ve valin hedeflenen aralıklarda (sırasıyla 191-381 mcmol/L ve 213-427 mcmol/L) tutulabilmektedir. Frazier et al. (3), izolösin ve valinin plazma değerleri 200-400 mcmol/L arasında olsa da destekle plazma lösin değerinin düşürülmesini önermektedir.

Hastalık Günü Diyeti

Hastalık durumlarında metabolik atağın engellenebilmesi için derlemeye dahil edilen tüm yayınlar, hafif hastalık durumlarında evde hastalık durumu diyeti yapılmasını önermektedir. Derlemeye dahil edilen çoğu kaynakta lösin alımının yarıya düşürülmesi (2,3) ve bazılarında lösinin tamamen diyetten çıkarılması hedeflenmektedir (10). BCAA içermeyen aminoasit karışımının ise artırılması önerilmektedir. Strauss et al. (2), katabolik dönemlerde BCAA içermeyen aminoasit karışımı alımının, %120'ye çıkarılmasını önermiştir. Ayrıca

enerji, izolösin ve valin alımlarının yeterli olması, yeterli hidrasyonun sağlanması ve sık beslenilmesi önerilmektedir (2,3,10).

Plazma Lösin Düzeyi

Alili et al., (6) akut ataklarda plazma lösin düzeyinde azalma oranının saptanması için bir hesaplama önermektedir: MSUD'li bireyin total günlük lösin toleransı ve kan lösin konsantrasyonu hesaba katılarak total lösin birikimi hesaplanmakta ve lösin toleransına bölünerek plazma lösin değerinin normale dönmesi için kaç gün gerektiği saptanmaktadır (6). Scott et al. (14) ise, lösin içermeyen tıbbi beslenme tedavisiyle plazma lösin konsantrasyonundaki düşüşlerinin tahmin edilebilir bir hızda olması gerektiği hipotezinden yola çıkmış ve çalışmalarında başlangıç değeri üzerinden düşüş hızı katsayısını 0.54 ± 0.18 olarak saptamışlardır. Bu katsayı, lösin değerinin her gün yaklaşık olarak yarıya ineceği anlamına gelmektedir. Araştırmada ayrıca lösin konsantrasyonunun enfeksiyon kaynaklı ataklarda daha yavaş düştüğü, fazla doğal protein alımından kaynaklanan ataklarda ise en hızlı yanıtın alındığını vurgulamıştır. MSUD'de hiperlösineminin çözümlenmesini etkileyen faktörler arasında üriner atılım ve protein sentezi aracılığıyla oluşan plazma lösin klirensi hızı, diyetle alım veya katabolizma nedeniyle lösin birikim hızı arasındaki denge ve düşük plazma izolösin ve valin değerleri yer almaktadır (14).

Uzun Dönem Beslenme Tedavisi

Uzun dönem enerji alımı, protein alımı ve destek kullanımlarıyla ilgili farklı öneriler mevcuttur. Frazier et al. (3), 2014 yılında yayımlanan kılavuzlarında MSUD'nin uzun dönem tedavisinin temel ilkelerini belirtmiştir. Bunlar arasında; hastanın enerji gereksiniminin doğru ayarlanması, diyetle alınan BCAA'ların kısıtlanması ve diyetin BCAA içermeyen aminoasit karışımıyla desteklenmesi yer almaktadır. Blackburn et al. (2) ise MSUD tedavisinin temelinde BCAA alımının kısıtlanması, katabolizmayı engelleyecek miktarda makro besin ögesi sağlanması ve BCAA kan

değerlerinin hedeflenen aralıklarda tutulmasından oluştuğunu vurgulamıştır. Bunlar dışında kohort gruplarının beslenme tedavilerine ve merkez protokollerine de değinilmiştir (8-10,17). Enerji gereksinimiyle ilgili Campo et al. (13) bir araştırma yapmıştır. Protein kısıtlamasının etkisi üzerine ise Vogel et al. (12), bir hayvan deneyi gerçekleştirmiştir. Lösin tolerans aralıkları üzerine Kozanoğlu ve ark. (17) 2023 yılında bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir.

Uzun Dönem Beslenme Tedavisi Bileşenleri

Enerji Alımı: Uzun dönem enerji alımı önerisi genel olarak günlük önerilen alımlar (DRI) (3,10) ya da FAO/WHO/UNU 2001 önerilerine (20) göre yapılmaktadır ancak yüksek enerji alımını öneren merkezler de vardır (8). Enerji alım kaynakları arasında lösin içeren besinler, düşük proteinli besinler ve BCAA içermeyen aminoasit veya enerji karışımları yer almaktadır (3). Bebeklik boyunca enerji alımı daha çok doğal protein ve BCAA içermeyen aminoasit karışımı ile verilirken 1-3.5 yaşları arasında doğal kaynaklardan alınan enerjinin oranı yaklaşık %30'lara çıkmaktadır (10). Campo et al. (13), MSUD'li çocuklarda enerji harcamasını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran araştırmalarında, 16 MSUD'li çocuğu, 11 sağlıklı kontrolle enerji harcaması bakımından indirekt kalorimetre yöntemiyle karşılaştırmış ve FAO/WHO/UNU 2001 formülü (20) ve Schofield denklemi (21) ile kontrol sağlamıştır. Araştırma, enerji harcama tahmini açısından FAO/WHO/UNU 2001 denkleminin, MSUD hastalarında anabolizmanın sağlanması, uygun büyüme ve gelişmenin sağlanması, enerji dengesiyle metabolik dengenin sağlanması açısından yeterli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür (13).

Protein Alımı: Protein önerileri çalışmaya dahil edilen çalışmalarda benzer aralıklardadır ve BCAA içermeyen aminoasit karışımları kullanıldığı için sağlıklı bireylerden (RDA, DRI) daha yüksek protein alımı önerilmektedir (bkz. Tablo 2). Protein, lösin içeren doğal proteinle birlikte BCAA içermeyen aminoasit karışımlarından sağlanır. Lösin alımı, büyüme ve gelişme ile sağlığın sürdürülmesi için yeterli protein sentezine yol açacak miktarda

olmalı ve plazma lösin değerini önerilen aralıkta tutmalıdır. Lösin, bebeklerde anne sütü veya bebek mamalarından, çocuk, ergen ve erişkinlerde meyve, sebze, bazı tahıllar ve düşük proteinli ürünlerden sağlanabilmektedir (3). Farklı çalışmalarda, toplam proteinin büyük bir kısmının bu karışımlardan alındığı görülmüştür (bkz. Tablo 2). Lösin toleransı, hastanın kan lösin düzeyini istenilen aralıkta tutarken, büyüme ve gelişmesini optimal şekilde sağlayacak üst sınırdaki lösin alımıdır ve farklı yaş grupları için farklı lösin tolerans aralıkları önerilmektedir (bkz. Tablo 2) ancak genelde lösin toleransının vücut ağırlığı başına yaşla birlikte azalma gösterdiği belirtilmektedir (2,3,10,13,17). Kozanoğlu et al., (17) 45 MSUD hastası üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, tanıdaki lösin değeriyle sonraki dönem lösin toleranslarını karşılaştırmış ve anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Ayrıca en yüksek plazma lösin değerinin hastaların çoğunda yaşamın ilk 3 yılında görüldüğü sonucuna varmıştır. Frazier et al. (3) kılavuzlarında, hedeflenen plazma lösin aralıklarını ilk 5 yaşta 75-200 mcml/L ve sonrasında 75-300 mcml/L olarak belirtmektedir.

Vogel et al. (12), MSUD hastalarında protein kısıtlamasının beyindeki aminoasit dengesi üzerindeki etkilerini araştırmak için bir fare modeli deneyi gerçekleştirmiştir. Bu araştırmada, MSUD hastalarının beyin aminoasit homeostazındaki anormallikleri ve uzun vadeli nörokognitif etkilerini daha iyi anlamak ve tedavi stratejilerini geliştirmek için daha spesifik yaklaşımlar gerektiği vurgulanmıştır. Araştırma sonuçları, MSUD tedavisinde beyindeki amino asit dengesinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Destekler: Valin ve izolösin esansiyel aminoasitlerdir ve BCAA kısıtlaması durumunda destek olarak verilmeleri gerekebilmektedir. Düşük plazma BCAA değerleri, özellikle de izolösin ve daha az da valin, ağır ama geri dönüşümlü epitelyal deri, göz ve gastrointestinal hasara yol açmaktadır. BCAA eksikliğinin sonucu olarak büyüme geriliği görülebilmektedir. Lösin anabolizmasının sağlanabilmesi için lösin konsantrasyonları yükseldiğinde destek gerekebilir (3). Uzun dönem

tedavisinde önerilen izolösün ve valin plazma değerleri farklılık göstermektedir (Tablo 2). Uzun dönem tedavisinde lösün:izölösün:valin oranının 1:2:2 olarak tutulması hedeflenmektedir (8). O'Reilly et al. (8), araştırmalarında (n=18), plazma izolösün konsantrasyonlarının, valin konsantrasyonlarına göre daha zor kontrol edilebildiği sonucuna varmıştır. İran'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise (19), izolösün ve valin desteği bulunmadığı için MSUD'ye özel BCAA içermeyen formüle ek olarak, lösün içermeyen ancak diğer BCAA'ları içeren formülasyonun belli miktarda kullanımı sonrasında anabolizmanın sağlandığı ve lösün plazma değerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Böylece hastalar serebral ödeme ve geri dönüşsüz beyin hasarına karşı korunabilmiştir (19). Frazier et al. (3), uzun dönem tedavisinde hedeflenen plazma izolösün ve valin değerlerinin 200-400 mcml/L arasında tutulmasını önermiştir. Goyanes et al. (18), üç boyutlu baskı teknolojisini kullanarak farklı aroma ve boyutlarda çiğnenebilir izolösün desteklerinin geleneksel desteklere kıyasla etkisini karşılaştırmış ve üç boyutlu formülasyonların daha tolere edilebilir olduğu, daha stabil ve istenilen aralıklarda plazma izolösün sonuçlarına yol açtığını göstermiştir.

MSUD'nin Beslenme Tedavisinde Akıllı Uygulamalar

Alrige et al. (15) çalışmalarında, MSUD hastalarının bakımında pratik, öğün bazlı kısıtlamalar yapmak ve BCAA içermeyen aminoasit karışımlarını öğünlere dağıtmada yaşanan zorluklara yönelik olarak çözüm sunmak amacıyla geliştirdikleri akıllı uygulamayı ve kullanımını anlatmaktadır. Bu uygulamada, MSUD hastalarının günlük protein ve BCAA alımının uygun şekilde düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Uygulamada 0-6 ay arasındaki MSUD hastası bebeklerde biyometrik verilere dayanan kişisel diyetler oluşturulabilmesi amaçlanmıştır (15).

Banjar et al. (16), MSUD hastalarının diyet yönetimini kendilerinin yapabileceği ve tıbbi beslenme tedavisine uyumu arttıracak bir akıllı telefon uygulaması ve uygulamaya bağlı üç boyutlu tabak modeli geliştirerek

uygulamanın kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Model, lösün alımını istenen şekilde yönetmek ve hedeflenen besinlerden alınabilecek miktarları belirlemek için bir telefon uygulamasına besinin fotoğrafının yüklenmesiyle, aminoasit içeriklerini belirten bir besin tanıma algoritmasına sahiptir. Üç boyutlu tabak modelinde ise hastanın öğündeki tüketiminin kolayca saptanmasına yönelik kamera ve tartı içeren bir aygıt sunulmaktadır. Böylece hastanın tabağa koyduğu besin saptanarak içeriği tespit edilebilmekte ve besin tüketiminin takibiyle beslenme önerileri kolay bir şekilde belirlenebilmektedir.

Gebelik ve Laktasyon Döneminde Beslenme Tedavisi

MSUD'de gebelik dönemi iki farklı kaynaktan ele alınmış olup genel olarak önerilen artan enerji ve protein gereksinimlerinin uygun bir şekilde karşılanması ve BCAA plazma seviyelerinin istenilen aralıkta tutulması için gebelikte ilişkili iştahsızlık, mide bulantısı, kusma gibi durumlarda agresif tedaviyle endojen protein katabolizma riskinin ortadan kaldırılmasıdır. Gebe MSUD hastasının yakın takibinin önemi de vurgulanmaktadır (3,10). Bu hastalarda protein gereksinimi, maternal dokuların proliferasyonu ve fetüsün büyümesini desteklemek için artmaktadır (10). Gebelik ve laktasyon döneminde lösün toleransında artış olduğu düşünülmektedir (3). İki kaynak da, yakın izlem ile doğum sonrası başarılı bir emzirmenin sağlanabileceğini belirtmektedir (3,10).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu makalede, son on yılda MSUD'de beslenme tedavisi ile ilgili yayımlanmış rehber, derleme, kohort çalışmaları ve deneylerin genel hatlarının bir incelemesi gerçekleştirilmiştir. Kaynakların bir kısmı Frazier et al. (3) tarafından yazılan MSUD beslenme tedavisi rehberini temel alırken bir kısmı da kendi yerel beslenme protokollerini uygulamaktadır (8,9).

Enerji alımı açısından atak durumunda yüksek enerji verilmesi ve uzun dönem tedavisinde sağlıklı bireyler

için önerilen enerji gereksinimine benzer önerilerde bulunulması ortak ilkeler olarak tespit edilmiştir (2,3,10).

Protein alımı açısından akut dönemde BCAA içermeyen aminoasit karışımından yüksek miktarda verilerek protein anabolizmasının sağlanması önerilmektedir. Uzun dönem tedavisinde ise BCAA içermeyen aminoasit alımı ve lösin toleransı veri aralıklarında farklar mevcuttur. Genelde yaşla birlikte vücut ağırlığı başına azalan bir lösin toleransı eğilimi olduğu ve BCAA içermeyen aminoasit karışımının tüm yaşlarda toplam protein alımının büyük kısmını oluşturduğu konusunda veriler benzer bulunmuştur (2,10,13,17). İzölösün ve valin desteğiyle ilgili farklı öneriler olsa da, eksikliklerinin önlenmesi ve merkez hedef değerleri arasında tutulması gerektiği ortak öneridir (2,3,10).

Literatürde son 10 yılda MSUD ile ilgili araştırmalar daha çok akut ataklardaki beslenme tedavisine odaklanmaktadır. Ancak bu çalışmaların da birçoğu retrospektif ve küçük kohortlar üzerinde gerçekleştirilmiş olup, daha büyük kohortlar üzerinde gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Sonuçta bu anlatı incelemesi, MSUD'de beslenme tedavisi üzerine yakın dönemdeki literatürlerin temel bulgularını ortaya koymuştur. Gelecekte hem retrospektif hem prospektif daha büyük kohortlarda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

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

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

KAYNAKLAR

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Maple Syrup Urine Disease: MSUD. Available at: <http://omim.org/entry248600> Accessed February 25, 2023.
2. Blackburn PR, Gass JM., e Vairo FP, Farnham KM., Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics*. 2017;10:57.
3. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014;112(3):210-7.
4. Servais A, Arnoux JB, Lamy C, Hummel A, Vitztoz N, Katerinis I, et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(6):939-44.
5. Alili JM, Berleur MP, Husson MC, Mention K, Schiff M, Arnoux JB, et al. Intravenous administration of a branched-chain amino-acid-free solution in children and adults with acute decompensation of maple syrup urine disease: a prospective multicentre observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):1-12.
6. Sánchez-Pintos P, Meavilla S, López-Ramos MG, García-Cazorla Á, Couce ML. Intravenous branched-chain amino-acid-free solution for the treatment of metabolic decompensation episodes in Spanish pediatric patients with maple syrup urine disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:969741.
7. de Lonlay P, Posset R, Mütze U, Mention K, Lamireau D, Schiff M, et al. Real-World management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid-free formulas in France and Germany: A retrospective observational study. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*. 2021;59(1):110-9.
8. O'Reilly D, Crushell E, Hughes J, Ryan S, Rogers Y, Borovickova I, et al. Maple syrup urine disease: Clinical outcomes, metabolic control, and genotypes in a screened population after four decades of newborn bloodspot screening in the Republic of Ireland. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021;44(3):639-55.
9. Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;15:22.

10. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger E, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;129(3):193-206.
11. Guilder L, Prada CE, Saenz S, Jain-Ghai S, Karp N, Mazariegos G, et al. Hyperleucinosis during infections in maple syrup urine disease post liver transplantation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2021;27:100763.
12. Vogel KR, Arning E, Wasek BL, McPherson S, Bottiglieri T, Gibson KM. Brain–blood amino acid correlates following protein restriction in murine maple syrup urine disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1):1-8.
13. Campo K, Castro G, Hamilton V, Cabello JF, Raimann E, Arias C, et al. Energy expenditure in Chilean children with maple syrup urine disease (MSUD). *JIMD Rep*. 2016;26:69-76.
14. Scott AI, Cusmano-Ozog K, Enns GM, Cowan TM. Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;122(4):156-9.
15. Alrige M, Banjar H, Shuaib T, Ahmed A, Gharbawi R. Knowledge-based dietary intake recommendations of nutrients for pediatric patients with maple syrup urine disease. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(3):301.
16. Banjar HR. A smart monitoring system for self-nutrition management in pediatric patients with inherited metabolic disorders: Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Healthcare (Basel)*. 2023;11(2):178.
17. Kozanoğlu T, Balcı MC, Karaca M, Gökçay GF. Leucine tolerance in children with MSUD is not correlated with plasma leucine levels at diagnosis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2023;36(2):167-73.
18. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Piñeiro GD, Montero JMG, Diaz MJL, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;567:118497.
19. 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*. 2022;63(6):555-62.
20. Food and Agriculture Organization (FAO/WHO/UNU Expert Consultation). Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. 2004;17–24 Oct 2001 (Vol. 1).
21. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutrition: Clinical Nutrition*. 1985;39(Suppl 1):5–41.
22. Marriage B. Nutrition management of patients with inherited disorders of branched-chain amino acid metabolism, in: Acosta P, Sudbury MA editors. *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Oxford: Jones and Bartlett; 2010. p. 175-236.