



Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Beslenme

Maple Syrup Urine Disease and Nutrition

Zeynep KAYA¹, Hande ÖNGÜN YILMAZ²

¹Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Zeynep KAYA

Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Diyetisyen,
İstanbul, Türkiye

E-posta:
zeynepkaya48@windowslive.com

Geliş tarihi \ Received : 27.12.2018
Kabul tarihi \ Accepted : 15.10.2019
Elektronik yayın tarihi : 30.09.2020
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:

Kaya Z, Öngün Yılmaz H. Akçaağaç
şurubu idrar hastalığı ve beslenme.
Akd Tıp D 2020;3:317-23.

Zeynep KAYA
ORCID ID: 0000-0002-6151-0800
Hande ÖNGÜN YILMAZ
ORCID ID: 0000-0002-3497-567X

ÖZ

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) dallı zincirli amino asitler (BCAA) olan valin, izolösin ve lösin metabolizmasındaki bozuklukla karakterize bir metabolizma hastalığıdır. İdrar ve plazmada dallı zincirli amino asit artışı gözlenmektedir. İdrarda hastalığın adını aldığı akçaağacı kokusu bulunmaktadır. Otozomal resesif geçişli nadir görülen hastalık, klinik seyir ve tiamine verilen yanıtı göre beş tipte incelenmektedir. Hastalığın tıbbi beslenme tedavisi ise akut atak dönem ve uzun süreli diyet uygulaması olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Akut dönemde beslenme hedefi vücut sıvıları ve dokularında dallı zincirli amino asitleri ve artık ürünlerini uzaklaştırmaktır. Anne sütüyle beslenen bebeklerde sütün lösin içeriği nedeniyle emzirme sonlandırılabilir. Uzun süreli MSUD beslenme planlamasında ise metabolik kontrolün sağlanması, hastalığın erken tespiti, hastalıkla gelişen nörolojik bozuklukların ve zekâ puanındaki düşüşlerin azaltılması amaçlanmaktadır. Beslenmede dallı zincirli amino asit düzeyini gösteren besin değişim listelerinin kullanılması önerilmektedir. Hastalara dallı zincirli amino asit içermeyen formülalar ile destek sağlanabilir. Bireylerde klinik durumun ve diyetin takibi önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Dallı Zincirli Amino Asit (BCAA), Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD), Tıbbi Beslenme Tedavisi

ABSTRACT

Maple syrup urine disease (MSUD) is a metabolic disease characterized by a defect in the metabolism of valine, isoleucine, and leucine, which are branched-chain amino acids (BCAA). An increase in branched-chain amino acids is observed in the urine and plasma. In the urine, there is a maple smell that the disease takes its name from. This rare autosomal recessive disorder is studied in five types according to the clinical course and response to thiamine. Medical nutrition therapy has two stages. Dietary treatments are applied during the acute attack period and over the long-term. The aim of nutrition in the acute period is to remove branched-chain amino acids and residual products in the body fluids and tissues. Breastfeeding might need to be terminated due to the leucine content of the milk. The aim of long-term MSUD nutrition planning is providing metabolic control, early detection of the disease, and reduction of neurological disorders. Nutrient exchange lists showing the level of branched-chain amino acids within the diet are recommended. Support might be provided with formulas that do not contain branched-chain amino acids. The follow-up of the clinical condition and diet is important in these patients.

Key Words: Branched Chain Amino Acid (BCAA), Maple Syrup Urine Disease (MSUD), Medical Nutrition Therapy

GİRİŞ

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (Maple syrup urine disease; MSUD) alfa-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksindeki eksiklik nedeniyle dallı zincirli esansiyel amino asitler olan lösin, izölösün ve valinin idrarda ve plazmada birikmesiyle karakterize olan bir hastalıktır (1).

Hastalık adını, bebeklerin idrarlarındaki tipik akça ağacı şurubuna benzeyen yanmış şeker kokusundan almaktadır. Menkes, Hurst ve Craig ölen dört bebeğin idrarlarında akçaağaç kokusu almış ve 1954 yılında hastalığın ilk tanımını yapmışlardır (2). Westall ve ark. dallı zincirli amino asitlerin miktarının yükseldiğini bulurken; amino asitlerden türeyen okso asitlerin izole edilmesi ve tanımlanmasını Menkes yapmıştır. Dancis, Hutzler ve Levitz lökositlerde hatalı C14-okso asitte karboksilasyonu göstermiştir (2).

MSUD nadir görülen bir hastalıktır. Dünyada ortalama görülme sıklığı 1/185 000 olarak bildirilmiştir. Buna karşın hastalığın görülme sıklığı toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Örneğin, kapalı bir toplum olan Mennonites'lerde hastalığın sıklığı 1/176'dır (3). Gürcistan'da yapılan bir çalışmada hastalık sıklığı 1/84 000 olarak bulunurken, İspanya'da 1/12 000-50 000 arasındadır (4). Ülkemizde MSUD'nin sıklığını bildiren geniş çaplı bir çalışma olmamakla birlikte Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan bir araştırmada taranan çocuklar arasında MSUD, fenilketonüriden sonra ikinci en sık amino asit metabolizması bozukluğu olarak bildirilmiştir (5).

MSUD'da 2-okso-asit dehidrogenaz kompleksi üç bileşikten meydana gelmektedir. Bunlar koenzim olarak tiamin pirofosfat gerektiren E1 α ve β alt birimleri olan dekarboksilaz, E2 dihidrolipoil asiltransferaz ve E3 dihidrolipoamid dehidrogenazdır. E3 alt birim eksikliğinde doğumsal laktik asidoz gelişmekte olup dallanmış zincirli 2-okso asidüri ve 2-okso-glutarik asidüriye neden olan seyrek rastlanan bir sendroma sebep olmaktadır (6).

Hastalığa ait tüm fenotipler otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Enzim aktivitesi lökosit ve fibroblast kültüründen bakılmaktadır. Enzim kompleksinin üç önemli bileşiğinin kodlandığı genler farklı kromozomlar üzerindedir. 19. kromozomun uzun kolunda E1 α geni, 6. kromozomun kısa kolunda E1 β , 1. kromozomun kısa kolunda E2, 7. kromozomun uzun kolunda ise E3 vardır. Hastalıkla ilişkilendirilen mutasyon sayısı 20'den fazladır. Farklı genotiplerden aynı fenotip oluşabilmektedir (7). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı klinik seyir ve tiamine verilen yanıtla değerlendirilir; klasik tip, hafif tip, intermittan, tiamine yanıt veren ve E3 alt ünitesinin eksikliğinden kaynaklanan tip olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (8).

Klinik tablo hastalığın tipine göre değişkenlik göstermektedir (8).

1. Klasik MSUD

Klasik MSUD en sık görülen ve klinik bulguları en ağır olan tiptir. Doğumu takiben 1- 2 hafta içerisinde yetersiz beslenme, kasılma nöbetleri ile birlikte seyreden ilerleyici tiptir (6). Klasik tipte tedavi edilemeyen hastalarda birkaç günde letarji ve koma gelişebilir. Fiziksel bulgularda hipertoni, kas rijiditesi ve ağır opustotonus görülebilir. Hastalığın nörolojik bulguları ağır sepsis ve menenjitte benzerlik gösterdiğinden bunlarla karıştırılabilir (9). Bu hastalarda görülen hipoglisemi tedavi edilse bile diğer hastalıklardan farklı olarak klinik tablonun düzelmesini sağlayamaz. Tedavisi yapılamayan klasik MSUD hastaları yaşamlarının ilk haftası veya ilk aylarında hayatlarını kaybetmektedir (9).

2. Hafif tip MSUD

Olgularda başvuru çoğunlukla hafif bulgularla yenidoğan döneminden sonradır. Bulgular sinsi seyir göstermekle birlikte merkezi sinir sistemiyle sınırlıdır. Hastalığı olan bebekler çoğunlukla beş ay civarında hafif veya orta düzey zihinsel yetersizliklerle kliniğe başvuru yapar ve bu bebeklerde nöbet görülebilir (10). Plazmada piruvat ve laktat normal seviyededir. Dallı zincirli amino asitler (valin, lösin, izölösün) idrarda ve plazmada orta düzeyde artmıştır. Dehidrogenaz normale göre %3-40 civarında aktivite göstermektedir. İdrarda keto asit varlığı orta düzeydedir ve idrar kokusunda akçaağaç şurubu hissedilmektedir (10,11).

3. Aralıklı (İntermitant) MSUD

Ataklar dışında hasta normaldir. Hasta, cerrahi girişim veya enfeksiyonlar gibi katabolizmada artışa neden olan durumların sonrasında kusma, ataksi, letarji ve koma ile başvurabilir. İdrarda akçaağaç şurubu kokusu vardır. Ataklar esnasında hastanın klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları klasik tip MSUD'dakine benzerdir. İntermitant tipte hastanın atakları ciddi ve hayatidir. Tedavi protokolü klasik tip MSUD ile aynıdır. Atak dışı zamanlarda olgular normal diyeti tolere ederken önerilen diyetle valin, lösin ve izölösinden kısıtlama yapılmaktadır (10). Bu tip MSUD'da klasik tipten daha yüksek enzim düzeyi saptanmaktadır (%40'a kadar) (10,11).

4. Tiamine Yanıt Veren MSUD

Tiamin, dallı zincirli 2- keto asit dehidrogenaz tepkimesinde kofaktördür. Hastalarda vitamin takviyesi tedaviye yanıt verebilmektedir (1). Bazı hastalarda 10 mg/gün, bazılarında ise en az üç hafta olmak kaydıyla 200 mg/gün tiamin tedavisiyle bulgularda düzelme sağlanmaktadır (10,11). Tiamin desteğiyle tedavi alan bu tip MSUD hastalarında klasik tip kadar katı diyet uygulamaları bulunmamaktadır. Proteini kısıtlanmış diyetlere ek olarak dallı zincirli amino asit supleman takviyesi yararlı olabilmekle birlikte bazı

hastalarda gereklidir (1). Hastaların enzim aktivitesi normal değerlerin %30-40'ına karşılık gelmektedir (6).

5. Enzim Kompleksinin E3 Bileşiği Eksikliğine Bağlı MSUD

Dihidroliipoil dehidrogenaz olarak bilinen E3 bileşiği eksikliğine çok nadiren rastlanmaktadır. MSUD'daki bulgulara ek olarak laktik asidoz gelişmektedir. Ayrıca E3, alfa- keto asit dehidrogenaz ve pirüvat dekarboksilaz komplekslerinin de bir bileşiğidir. Bu olgularda üç bozukluğun klinik ve biyokimyasal bulguları gözlenmektedir. Yeni doğan döneminde olgularda sadece laktik asidemi gözlenmekte, ilerleyen zamanlarda dallı zincirli amino asitler artmaktadır. Bu olgularda çoğunlukla tedavi etkin değildir (6).

Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Hastalıkta tanı, dallı zincirli amino asitlerin plazma düzeylerindeki artışın saptanması ile konulmaktadır (12). Hastalığın incelemesinde α -ketoasitlerin artışı gözlenmektedir. Ayrıca idrarda keton varlığı pozitifdir. Tanıda idrarda bakılan 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) spot testi ile izolosin α -ketoasidi olan α -keto- β -metilvalerik asitlerin artışının gösterimi önemlidir. Altın standart deri fibroplastları ve lökositlerde dallı zincirli α -ketoasitdehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçümüdür. Hastalığın akut döneminde radyolojik incelemelerde serebellum, dorsal beyin sapında, serebral pedinkülde ve internal kapsülde ödem vardır. Kronik dönemde ve hastalığın akut döneminin sonrasında hipomyelinizasyon ve serebral atrofi gözlenmektedir (13).

Tıbbi Tedavi

MSUD'nin tedavisinin yapılmaması durumunda hastalarda asidozis, nörolojik bozukluklar, nöbetler, koma gelişebilir ve ilerleyen tablo ölümlerle sonuçlanabilir. Hastalığın akut dönemindeki olgulara sıklıkla periton diyalizi yapılır ve hastaya sıvı desteği sağlanır. Hastalarda iyi prognoz için erken müdahale ve özenli bir biyokimyasal takip önemlidir. Zihinsel gelişimin ve büyümenin normal veya normale yakın seyrinde erken teşhis (özellikle yaşamın ilk 7 günü içerisinde) ve metabolik kontrolün rolü büyüktür. Amino asit metabolizmasındaki etkileri ve akut dönem beyin dejenerasyonundaki diğer bileşenlerin metabolik kontroldeki rolü nedeniyle karaciğer transplantasyonu bu hastalarda tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (14).

Ortotopik karaciğer transplantasyonu hastalarda lösin toleransını artırmaktadır. Transplantasyonla hastaların plazmadaki dallı zincirli amino asit düzeyi ve diğer amino asitlerle olan oranları normale dönmektedir. Mevcut nörolojik ve psikiyatrik aksaklıklar geri dönüşümsüzdür fakat hastalığın ilerlemesini önleyicidir (15, 16). Nakille bu hastalarda, serbest diyete geçilebilmekle birlikte akut strese bağlı meydana gelebilecek metabolik atak tablosunun da önlenileceği bildirilmektedir (16).

Diyet Tedavisi

Kalıtısal metabolik bozukluklarda teşhisten itibaren yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalıdır. Bu hasta gruplarında tıbbi beslenme tedavisinin genel amacı metabolik düzensizlikleri kontrol etmek ve normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak adına bireylere beslenme desteği vermektir (17).

Kalıtısal metabolik hastalıklarda diyetler kişiye özel olarak planlanmaktadır. Diyet planlanırken hastanın klinik durumu, hastalık hikayesi, seyri, metabolik stabilite, hasta yaşı, cinsiyeti ve tedaviye hastanın verdiği yanıt dikkate alınmalıdır. Metabolik kontrolü sağlama açısından erken başlangıçlı tedavi ve düzenli biyokimyasal parametrelerin izlemi ile beslenme takibi kalıtısal metabolik hastalıklarda önem taşımaktadır (17). Bu hastalarda diyet kısıtlamasına ve genel tedaviye uyum hem hastalara hem de bakıcılarına bağlıdır. İlerleyen yaşla birlikte beslenme kısıtlamasına uyumsuzluk başlamaktadır. Çoğunlukla okul çağı (5-6 yaş) ile başlayan bu durum çocuklar büyüdükçe (10-15 yaş arası) diyete uyum kapasitesini daha da düşürmektedir (18).

Kalıtısal metabolik hastalıklardan biri olan MSUD'nin tıbbi beslenme tedavisi akut evre ve uzun dönem olarak iki aşamalıdır:

1. Akut evre diyet tedavisi

Akut dönemde tedavinin hedefi vücut sıvılarından ve dokularından dallı zincirli amino asitlerin ve bu amino asitlerin artık ürünlerinin uzaklaştırılmasıdır. Bunda en etkili yöntem periton diyalizi olup kısa sürede bu olgularda uygulanmalıdır. Plazmadaki dallı zincirli amino asit düzeyleri diyalizi takiben 24 saatlik süre içerisinde azalmaya başlar. Anabolizmanın sağlanabilmesi için intravenöz glukoz infüzyonu (5-8 mg/kg/dk) günlük olarak yapılmalı ve hidrasyon sağlanmalıdır. Diyette dallı zincirli amino asitler sonlandırılmalı, dallı zincirli amino asit içermeyen amino asit karışımları ile hastanın yaşına ve ağırlığına uygun şekilde protein desteği sağlanmalıdır. 2-3 saatlik periyotlarla beslenme sürdürülmeli, katabolizmanın önlenmesi açısından yeterli enerji sağlanmalıdır. Metabolik asidozun tedavisi yapılmalı, atakların oluşumuna etki eden enfeksiyonlara dikkat edilerek kontrol sağlanmalıdır (19).

Bu dönemde plazmada lösin düzeyi 800 mmol/L'ye düşene kadar lösin kısıtlaması yapılmaya devam edilmesi önerilmektedir. Diyalize giren bebeklerde lösin düzeyindeki düşüş daha hızlıdır, bu olgularda lösin kısıtlaması daha erken dönemlerde kesilebilir. Plazma dallı zincirli amino asit düzeyi günlük olarak izlenmelidir. Önerilen referansın altında olan izolösin ve valin (100-150 μ mol/L) değerleri için takviye (50-300 mg/gün) önerilmektedir (1). Bu olgularda tiamin elzemdir. Akut atak sonrasında en az 3 hafta süreyle 10 mg/kg/gün tiamin alımı sağlanmalıdır (6).

2. Uzun Süreli Diyet Tedavisi

MSUD'lu hastalarda nörolojik bozuklukların ve zeka puanındaki düşüşlerin azaltılması açısından hastalığın erken tespiti ve yaşam boyu metabolik kontrolün sağlanması gereklidir. Uzun süreli tıbbi beslenme tedavisinin hedefi diyetle valin, lösin ve izolösinin alımını azaltmaktır. Plazmada lösin düzeylerinin yükselmesinin zeka düzeyinde gerilemeye neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle plazma lösin değerlerinin en alt referans değere indirilmesi gereklidir. MSUD hastalarında dallı zincirli amino asitler için önerilen plazma referans aralıkları Tablo I'de verilmiştir (20).

Çoğunlukla MSUD hastalarında tıbbi beslenme tedavisinin temeli lösin kısıtlaması ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeni ise plazmada dallı zincirli amino asitler arasındaki en yüksek artışın lösinde olmasıdır. Diyetle plazma seviyesine uygun lösin alımı önerilmektedir (20). Lösin kısıtlamalarından sonra, plazmada lösin değeri yeterli azalma gösterdiğinde dallı zincirli amino asitler diyetle yavaş yavaş eklenebilir (21, 22). MSUD hastalarında enerji, protein, dallı zincirli amino asit ve sıvı alımı yaşa veya bulunduğu aya göre değerlendirilmelidir. Önerilen referans değerleri Tablo II'de gösterilmiştir (20,22).

Lösünün diyetle alımında değişim listeleri kullanılmaktadır. Bir lösin değişimi 50 mg lösin içermektedir. İyi kalite protein kaynakları (et ve süt ürünler, yumurta vb) yüksek lösin içerdiği için, MSUD hastalarında lösin gereksinimi biyoyararlılığı daha düşük olan bitkisel proteinli besinlerden karşılanmalıdır. Diyetle alınacak toplam lösin miktarı, gün içerisinde 3-4 defa eşit oranda olacak şekilde plan-

lanarak plazma dallı zincirli amino asit düzeylerindeki dalgalanmaların önüne geçilmelidir. Kanda düşen valin ve izolösün düzeyleri desteklenmelidir (50-100 mg/gün). Hastaların protein ihtiyacını karşılamada doğal kaynaklar ve dallı zincirli amino asit içermeyen karışımlar kullanılmaktadır (20).

Bu hasta grubunda uzun süreli açlıklar tavsiye edilmektedir. Günlük enerji ihtiyacı, düşük miktarda lösin içeren ticari formülalar (≤ 0.5 gr protein/ 100 gr), meyveler ($< 0.3-1$ gr protein / 100 gr ve < 30 mg lösin / 100 gr) ve sebzelerden (< 100 mg lösin/100 gr) sağlanmalıdır. Düşük lösin içeren özel ürünler, şeker, nişasta ve sıvı yağlar enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Ayrıca glukoz polimerleri ve yağ emülsiyonları gibi enerji modülleri diyetle eklenebilir (20). Metabolik ataklar hariç, MSUD hastalarının uzun süreli tıbbi beslenme tedavisi için beslenme önerileri Tablo III'te verilmiştir (22, 23).

Anne Sütü ve Tamamlayıcı Besinler

Akut dönemdeki atak sırasında MSUD hastalarında diyetle lösin verilmemektedir. Bu dönemde anne sütünün lösin içeriği nedeniyle emzirme önerilmez. Plazmada lösin değerlerindeki azalma ile yeniden anne sütü kullanımı başlayabilir. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde plazmada dallı zincirli amino asitlerin takip sıklığı artırılmalıdır. Emzirmenin durdurulduğu dönemlerde adapte formülalar önerilmektedir (19).

Tamamlayıcı beslenmeye sağlıklı bebeklerde olduğu gibi altıncı ayda başlanır. Tamamlayıcı beslenmede düşük lösin içeren besinler (meyve, sebze ve düşük proteinli tahıllar)

Tablo I: Akçağaç şurubu idrar hastalığında tavsiye edilen plazma dallı zincirli amino asit düzeyleri (20).

	Valin	Lösin	İzolösün
Hedeflenen Değer Aralığı (Mmol/L)	100-300	200-500	100-200
Normal Referans Aralığı (Mmol/L)	90-300	65-220	26-100

Tablo II: Akçağaç şurubu idrar hastalığı olan hastaların enerji, protein, sıvı ve dallı zincirli amino asit ihtiyaçları (20, 22).

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

tercih edilmelidir. Beslenmenin başlangıcında dalı zincirli amino asit içermeyen karışımlar tüketilmeli, daha sonra lösini düşük miktarda içeren besinlere geçilmelidir (1,19).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı olanlarda plazma amino asit düzeylerini izlem sıklığı yaşa ve hastanın diyet uyumluluğuna göre değişmektedir. Süt çocukluğu döneminde haftada bir izlem önerilmektedir (24).

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon varlığında plazma lösini hızla artış gözlemlenebilir. Oral alımında azalma olan hastalarda nazogastrik beslenme kullanılabilir. Hastalarda karbonhidrat içeriği zengin sıvılar kullanılmalıdır. Sıvıların karbonhidrat yoğunluğu %10-25 arasında tercih edilmeli, gün içerisinde 2-3 saat aralıklarla beslenme yapılmalıdır. Tolere edemeyen bebeklerde %10'luk dekstroz IV olarak verilmelidir. Bu durumlarda lösine beslenme azaltılır ya da tamamen kesilerek boşaltma diyeti uygulanır. Hastalara lösine, valin ve izölösine içermeyen aminosit karışımları ile 0,5 gr/kg protein eşdeğerine karşılık gelecek biçimde takviye sağlanmalıdır (1,19).

Diyetin İzlenmesi

Plazma lösini düzeyinin 100-200 mmol/L olduğu durumlarda diyetle lösini alımı 50-100 mg/gün artırılmalıdır. Plazma lösini düzeyinin yüksek olduğu durumlarda (600-700 mmol/L) ise lösini alımı aynı miktarda kısıtlanmalıdır. Plazma lösiniindeki düşmeler yetersiz lösini alımı, büyüme gelişme çağında olunması ve buna bağlı artışlardan veya hastalıktan hemen sonra artmış gereksinimden kaynaklanabilmektedir. Lösiniindeki yüksek değerlerden, günlük enerjinin yetersiz alımı, geçirilmiş bir enfeksiyon durumu, büyüme gelişmedeki gerilemeler ve öneri düzeyinden fazla lösini alımı sorumludur. Plazmada izölösine (<100 mmol/L) ve valinde düşüş gözlenirse, bu amino asitler 50-100 mg/gün artırılmalıdır. Plazma düzeyi 1-2 haftada bir olacak şekilde izlenmelidir (1,20).

MSUD'da Beslenme Durumun Değerlendirilmesi

MSUD'da beslenme durumu değerlendirmesi diğer bireylerden farklılık göstermemektedir. Tek başına beslenme

Tablo III: MSUD hastalarının kronik diyet tedavisinde önerilen besin ögesi alımları ve kaynakları (22,23).

Besin ögesi	Öneri	Kaynak
Lösini	<ul style="list-style-type: none"> Büyüme, doku onarımı ve sağlık bakımı için yeterli protein sentezine olanak sağlamak ve önerilen tedavi aralığında Lösini konsantrasyonlarını elde etmek için yeterli alım. MSUD'li bireyin lösini toleransı, dalı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz aktivitesi, yaş, kilo, cinsiyet, yaşam evresi ve bireyin sağlığına da bağlıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> Tam (bozulmamış) protein Bebeklerde: Anne sütü veya bilinen Lösini içeriği olan formüle Çocuklarda ve yetişkinlerde: meyve / sebze gibi yiyecekler ve Tipik olarak düşük proteinli ve lösini içeriği bilinen bazı tahıllar / kahvaltılık gevrekler
Protein	<p>Diyet Referans Değerleri</p> <p>Amino asit bazlı tıbbi besin kullanılıyorsa ek %20-40</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tam (bozulmamış) protein (yukarıdaki gibi) Dalı zincirli amino asit içermeyen tıbbi besinler
Valin, İzölösine	<p>Valin ve izölösine esansiyel amino asitlerdir ve dalı zincirli amino asitler sınırlandırıldığında uygun kan lösini konsantrasyonlarını elde etmek için desteklenmesi gerekebilir.</p> <p>Kan lösini konsantrasyonları yüksek olduğunda, lösini anabolizmasını düzenlemek için sıklıkla valin ve izölösine takviyesi gerekir.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tam (bozulmamış) protein Valin, izölösine takviyesi
Enerji	Diyet Referans Değerleri	<ul style="list-style-type: none"> Tam (bozulmamış) protein Dalı zincirli amino asit içermeyen tıbbi besinler Serbest besinler Değiştirilmiş düşük proteinli besinler
Diğer besinler, vitamin ve mineraller	Diyet Referans Değerleri	<ul style="list-style-type: none"> Tam (bozulmamış) protein Dalı zincirli amino asit içermeyen tıbbi besinler Takviye besinler, vitaminler ve mineraller

durumunu gösteren bir belirteç bulunmamaktadır. Antropometrik ölçümler, fiziki bulgular ve laboratuvar incelemelerine ek olarak hastadan alınan beslenme öyküsü ile birlikte durum değerlendirmesi yapılmaktadır (25).

Sıklıkla kullanılan antropometrik ölçümler boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, deri kıvrım kalınlığı, üst orta kol çevresi ve göğüs çevresidir. Ölçümü yapılan hastaların yaşa ve cinsiyete göre değerlendirmeleri normal yaşlardaki bireylerin persentilleri ile kıyaslanmaktadır. Beden kütle indeksi (BKI) ve BKI- Z skoru hesaplanarak değerlendirme yapılmaktadır (25).

Fiziksel bulgularda ise beslenme yetersizliğini gösteren belirteçler aranır. Bunlar; saçlarda canlılığın azalması, ekimoz, deride ve gözde kuruluk, dış eti kanamaları, dudak rengi solukluğu ve dudaklarda çatlamalar, huzursuzluk davranışları, apati, ödem, hepatomegali varlığıdır (25).

Biyokimyasal parametreler ile beslenme durumu değerlendirmesinde sıklıkla kullanılanlar albümin, prealbümin, transferrin ve retinol bağlayıcı proteindir (26). Bunlara ek olarak fibronektin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, C-reaktif protein ve total lenfosit sayısı da beslenme durumu değerlendirmesinde kullanılmaktadır (27).

İştah, besin tercihi ve tolerasyon düzeyi ve öğündeki içerik beslenme öyküsünde değerlendirilmelidir. Ayrıca beslenme esnasında davranış problemlerinin varlığı da göz önüne alınmalıdır. MSUD'da hastanın aldığı protein miktarına sayısal ve gözlemsel olarak bakılmaktadır. Hasta kontrollerinde diyetle uyumluluğu, tükettiği doğal kaynaklar ile dalı zincirli amino asit içermeyen karışımların alımı öğrenilmelidir. Alımında sorun olan dönemler tespit edilmeli ve uyumu engelleyici sebepler araştırılmalıdır (25).

SONUÇ

MSUD ömür boyu tıbbi beslenme tedavisi gerektiren bir hastalıktır. Erken teşhisle beslenme tedavisi dalı zincirli amino asitlerin neden olduğu toksik etkilerin azalmasına katkı sağlayacaktır. Teşhis sonrası sıkı kontrollerin sağlanması önemlidir. Hastaların ve yakınlarının tıbbi beslenme tedavisine ilişkin bilgilendirilmesi büyüme ve gelişmenin sağlanması ve hastalığın seyri açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. MacDonald A, Dixon M, White F. Disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defects. Shaw V, Lawson M (eds). Clinical Paediatric Dietetics 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007; 309-80.
2. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Maple Syrup Urine Disease. In: Arnold H ed. Atlas of Metabolic Disease 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005:159-68.
3. Marshal L, Digeoerge A. Maple syrup urine disease in old order Mennonites. Am J Human Genet 1981; 33:139A.
4. Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 1995:1239-77.
5. Coskun T. Dalı zincirli amino asitler. In: Coskun T. Amino asit metabolizması ve bozuklukları. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2003: 124-35.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, Cilt 1. 4th ed. içinde Demirkol M, ed. Organik asidemiler. İstanbul: Nobel, 2010; 820-3.
7. Fingerhut R, Simon E, Maier EM, et al: Maple syrup urine disease: Newborn screening fails to discriminate between classic and variant forms. Clin Chem 2008; 54(10):1739-41.
8. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). New York: McGraw-Hill, 2001: 1971-2005.
9. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL et al. Diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: A study of 36 patients. Pediatrics 2002; 109:999-1008.
10. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Kliegman R; Stanton B; Behrman RE; St Geme JW, Schor NF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier, 2016: 649-58.
11. Çamur S. 199 Organik Asidemili Hastanın Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 1996.
12. Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Significance of Lalloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. Clin Chem 1999; 45:1734-40.
13. Ong LC, Khoo TB, Zulfiqar A, Zarida H, Ruzana A. Computed tomography findings in maple syrup urine disease. Singapore Med J 1998; 39:370-2.

14. Gökmen Özel H. Genetik Metabolik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi, Akbulut G. Besin & Beslenme Bakım Süreci. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, 2019, 901-2.
15. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term followup in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *The Journal of Pediatrics* 2012; 160(1):116-21.e1.
16. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006; 6(3):557-64.
17. MacDonald A. Principles of Dietary Management. In: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan W. (eds). *Inherited Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2017.
18. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi D, Al Mesned M, Hawary R, Al-Nufiee S, Al-Hassnan Z, Alsayed MD, Eldali A. The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2018; 5(2):60-8.
19. Özel GH. Diyet tedavisi. İçinde: Çoşkun T, Yurdakök M. *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014; 348-57.
20. Çoşkun T, Yurdakök M. *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014; 29-81.
21. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease (branched- chain ketoaciduria). In: Valle D, et al. (eds). *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, McGraw Hill, 2010.
22. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014; 112(3):210-7.
23. Zubarioglu T. Nutritional Treatment in Maple Syrup Urine Disease: General Information, International Inborn Errors of Metabolism and Nutrition Congress, İstanbul 2019, 45-47. http://metabolizma2019.org/International_Inborn_Errors%20of_Metabolism_and_Nutrition_Congress_1014_April_2019_Istanbul.pdf Erişim: 22.07.19
24. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 99(4):333-45.
25. Coskun T. Çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. Çocuklarda enteral ve parenteral beslenme. Ankara: Sinem Ofset, 1997, S:28-38.
26. Lo C. Laboratory assessment of nutritional status. In: *Nutrition in Pediatrics. Basic science and clinical application*, WA Walker and JB Watkins (eds). Toronto, BC Decker, 1997, 29-43.
27. Clemmons DR, Seek MM, Underwood LE. Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/ insulin-like growth factor I response to refeeding after fasting. *Metabolism* 1985; 34:391-5.