

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Maşallah Ermaya¹

Özet

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urinary Disease; MSUD) lösin, izölösün ile valin metabolizmalarındaki bozukluğun neticesinde meydana gelen, idrarda akçağaç şurubu kokusuyla karakterizelendirilmiş otozomal resesif geçişli bir rahatsızlıktır. Söz konusu rahatsızlığın ülkemizdeki karşılaşılma yoğunluğu 1/200.000'dir. Bu hastalığa yakalanmış bireyler tarafından, sunulmuş olan temelde kliniksel özelliklerin arasında ketoasidoz, büyüme ve gelişmede gerilik, beslenmenin yeterli olmayışı, apne, ataksi, nöbetler, koma, psikomortarda geciklik, hiperaktivite ilaveten zihinsel gerileme gözlenmektedir. Bu hastalığın klasik, aralıklı, orta seviye, tiamine karşı hassas, E3 noksanlığı olması suretiyle beş çeşidi mevcuttur. Genellikle yenidoğan bebeklerde karşılaşılan klasik MSUD, yetersiz beslenmeden dolayı komayla ayrıca tedavi edilmemesi durumunda ölümle neticelenebilir. Belirtilerin çıkmaya başlaması, protein alımı ölçüsüne dayalı farklılık gösterir. Belirtilerin ortaya çıkmasının ardından birkaç gün içerisinde tedavi edilmiş olan hastaların geneli hayati tehlikeyi atlattır ayrıca hiçbir nörolojik tahribat geliştirmeyebilmektedir. Krizi akut olan atakların düzeltilmesinin ardından Dalı Zincirli Amino Asit'leri sınırlamaya doğru uzunca müddetli beslenme tedavisine geçilip söz konusu tedavinin hayatı boyunca devam edilmesi gerekir. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar, beslenme tedavisine erkenden başlanması durumunda meydana gelebilecek beyin tahribatlarının asgari düzeye indirildiği teyit edilmiştir. Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki herhangi bir dengesizlik, proteinlerin, yağların, nükleik asitlerin ilaveten karbonhidratların oksidatif tahribatına sebep olmaktadır. Böylesi bir durum oksidatif stres diye nitelendirilir. Günümüz koşullarında oksidatif stresle alakalı yapılmış ve yapılan araştırmalar, bilim insanlarının çokça ilgisini çeken bir durum olmuştur. Atomik orbital üstünde serbest elektronu olan moleküller diye belirtilen serbest radikaller, oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada akçağaç şurubu idrar hastalığının oksidatif stresle ilişkisindeki ehemmiyetin vurgulanması gaye edilmiştir.

1 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye
masallahermaya65@gmail.com, Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131

1. GİRİŞ

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD); valin, lösin ile izolösin dekarboksilasyonunda gerekli rolü bulunan Dallı Zincirli Alfa- Ketoasit Dehidrogenaz (BCKAD) enzimdeki tahribatlar neticesinde meydana gelmiş, doğuştan gelmiş metabolik rahatsızlıktır. Valin, lösin, izolösin ile toksik metabolitlerinin kan ile idrarda birikmesiyle karakterize edilmesiyle, idrarda akçağaç şurubu kokusunun varlığına rastlanır (Köksal ve Gökmen, 2019; Blackburn vd., 2017). Otozomal resesif geçiş özelliğine sahip metabolik rahatsızlık olan MSUD'nin karşılaşılma yaygınlığı dünya çapında 1:185.000 doğumun canlı gerçekleştiği açıklanmış olsa bile, söz konusu oranın çokça yüksek olabilme ihtimali mevcuttur (Karahan vd., 2014). ABD'de Mennonitesler'de karşılaşılma yaygınlığı 1/176, Gürcistan'da 1/84.000, İspanya'da 1/50.000 ilaveten Türkiye'de de bahsi geçen oranın 1/200.000 olduğu belirtilmiştir. MSUD patogenezi için genetik etken diye E1- alfa subunit gen (BCKDHA), E1-beta subunit gen (BCKDHB) ilaveten E2 subunit gen (DBT) diye üç tane gen sorumludur. Bahsi geçen genlerin allellerinde meydana gelen patojenik varyantların, fonksiyon yitimine sebep olması ile rahatsızlık meydana gelir (Maden vd., 2021). MSUD' de Alfa-Ketoasit Dehidrojenaz Kompleksi (BCKD)' ne ait 4 tane alt birim bileşeni mevcuttur. Söz konusu bileşenlerin; E1a, E1b, E2 ile E3 olduğu açıklanmıştır. Her allele ait alt birimi kodlayan patojenik varyantlar enzim kompleksinin etkinliğinin düşmesine ayrıca DZAA'ların doku ilaveten plazmada karşılık gelen BCKA'nın birikimine sebep olabilirliliği de söz konusudur (Maden vd., 2021).

2. Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akçağaç şurubu idrar rahatsızlığı, dallı zincirli α -ketoasit dehidrojenaz (DZKD) enzim kompleksine ait olan E1 α , E1 β ile E2'nin alt birimleri programlayan 3 genin (BCKDHA, BCKDHB ile DBT) patojenik çeşitlilikleri sebebiyle lösin, izolösin ilaveten valinin metabolize edilmesinin mümkün olmadığı otozomal resesif geçiş özellikli ender rahatsızlıktır (Blackburn vd., 2017). Dallı zincirli amino asitler (lösin, izolösin, valin) protein yönüyle zengin besinlerde bulunmakta olup gerekli olan amino asitlerin arasında bulunmaktadır. Hücrel sinyalin mekanizması ile glikozun metabolizmasında protein sentezi, mühim rolleri bulunmaktadır. Dallı zincirli amino asit metabolizmasının birinci adımı; lösin, izolösin ile valinin mitokondri içerisindeki dal zinciri aminotransferazla alakalı α -ketoasitlere dönüştürme işlemini içermektedir. Öteki pek çok amino asit metabolizmasının tersine, söz konusu zaman ritüelinin geneli iskeletin kaslarında gerçekleşmektedir (Burrage vd., 2014; Lynch CJ ve Adams,

2.1. Risk Faktörleri

Kalıtımsal metabolik rahatsızlıkların prenatal teşhisi, bilhassa akraba evliliği fazla bulunan ülkelerde mevcuttur (Chapman, 2014). Ülkemizde nüfus ve sağlık araştırması istatistik verileri göz önüne alındığında; ülkemizde akraba evlilikleri oranının %22- %24 görüldüğü saptanmıştır (Koç ve Eryurt, 2017). Akraba evliliklerinin çokça bulunmasından kaynaklı olarak, kalıtsal metabolizma rahatsızlıklarının Türkiye açısından mühim sağlık problemidir (Tanacan ve vd., 2019). MSUD de otozomal resesif özellikli kalıtımsal bir rahatsızlıktır ayrıca adı geçen rahatsızlıktan etkilenen bir bireyin, kardeşlerinden her birinin etkilenmesi olasılığı %25, etkilenmeme olasılığı %50 ayrıca taşıyıcı olma olasılığı da %25'tir. MSUD' lu aile bireyinde patojenik varyantlar saptanmışsa, risk taşıyan akrabalar açısından taşıyıcı testi ile riski yüksek olan hamilelikler açısından prenatal teşhis uygulanması uygun olur (Strauss vd., 2020).

2.2. Belirti ve Bulgular

MSUD hasta bireyleri tarafınca sunulmuş olan bazı klinik nitelikler içerisinde ketoasidoz, büyüme ile gelişmede gerilik, beslenmenin yeterli olmayışı, apne, ataksi, nöbetler, koma, psikomotorda geciklik, hiperaktivite ile zihinsel gerilik gözlenmektedir (Muelly vd., 2013). MSUD' lu 17 yetişkin (ortalama 27,5 yaş) üstü yapılmış olan çalışmada 12 kişide (%70,6) kliniksel muayenelerinde hareket bozukluğu (esasen titreme, distoni ya da her ikisinin bir kombinasyonu) açıklanmıştır (Carecchio vd., 2011). Ayıryeten çalışmalardan, oksidatif stresin MSUD nöropatolojisinde rol oynayabildiği gözlenmiştir (Mescka vd., 2014). Lösin, izolösin ile valinin normal olmayan birikimi, beslenme sıkıntıları, kusma, uyuşukluk, sinirlilik ile idrarın karakteristik akçağaç şurubu kokusu misali farklı belirtilerle neticelenir. Dallı Zincirli Alfa-Ketoasitler (DZAA'ler) den bilhassa lösin beyin hücrelerine sitotoksiktir ayrıca miyelinli beyaz maddeye etki eden sitotoksik, beyin ödemeine sebep olmaktadır. Yükselmiş plazma izolösin de idrarda akçağaç şurubunun karakteristik kokusuyla alakalıdır. Alfa-ketoizokaproik asit ile öteki BCKA' ler, kas ile beyindeki transaminasyon tepkimelerine müdahale edip toksisite gösterebilmektedir. Yapılmış olan olgu araştırmasında MSUD'lu bebekler 5 günlükken letarji, emme güçlüğü ile idrarlarında yanmış şeker kokusu misali belirtiler saptanmıştır (Kale ve Karaoğlu, 2017). Belirtilerin çıkmaya başlaması, beslenmelerindeki protein ölçüsüne dayalı olarak değişebilmektedir. Belirtilerin başlamasının ardından birkaç gün içerisinde tedavisi yapılan hasta bebeklerin geneli sağ kalırlar ayrıca herhangi bir nörolojik tahribat geliştirmeyebildiği açıklanmıştır (Kathait vd., 2018).

2.3. MSUD'nin Çeşitleri

MSUD klinik semptomlar ile tiamine cevap vermesi açısından 5 çeşide ayrılmaktadır.

2.3.1. Klasik (Neonatal) MSUD

Klasik MSUD, maksimum sıklıkla karşılaşılan ayrıca en şiddetli biçimidir. Bebekler doğdukları zaman genellikle normal olurlar fakat genelde birkaç gün sağlıklı kalmaktadırlar. Doğumun gerçekleşmesinin ardından 12 ile 24 saat içinde dallı zincirli amino asitlerin (DZAA'lar; lösin, izölösin ile valin) ile alloizölösin konsantrasyonları yükselir ayrıca akçaağaç şurubunun kokusu idrarda saptanabilir. 2-3 gün içinde metabolik zehirlenme semptomlarına ilaveten idrarda dallı zincirli alfa-ketoasitler, asetoasetat ile beta-hidroksibutiratın var oluşu eşlik etmektedir. 4-6 gün içinde ensefalopati kötüye gider ve idrarda akçaağaç şurubunun kokusu belirginleşir. 7-10 gün içinde vahim bir şekilde serebral ödem, koma ile merkezi solunum yetmezliğinde çok güçlü zehirlenme meydana gelir (Blackburn vd., 2017). Klasik MSUD' lu hastalar üstünde yapılmış araştırmada duygusal rahatsızlık (depresyon, anksiyete ile panik bozukluğu) ihtimali %83 -%100 arasında tespit edilmiştir (Muelly vd., 2013). Yapılmış olan başka araştırmaya bakıldığında; 1964 ile 2013 seneleri arası tedavi edilmiş yenidoğan MSUD'lu hasta çocuklarda dışsallaştırma ilaveten anksiyete bozukluğu sıklıkla görülmüş olup %56'sında psikolojik ile psikiyatrik bakıma gereksinim duyulduğu görülmüştür (Abi-Wardé vd., 2017).

2.3.2. Aralıklı (İntermittent) MSUD

MSUD' un öteki çeşitleri Klasik MSUD'e nazaran daha hafif olduğu açıklanmıştır. Bahsi geçenlerden birincisi ayrıca Klasik MSUD'dun ardından maksimum yaygın karşılaşılan aralıklı dallı zincirli ketoasidüridir. Bu türden hastalar, enfeksiyon ya da ameliyat misali vakaların mevcudiyeti haricinde herhangi bir sıkıntı yaşamayabilmektedirler. Fakat söz konusu hastalığın bir takım durumlarda ölümcül olabildiği belirtilmiştir (Nyhan WL vd., 2006). Seneler boyunca herhangi bir belirtiye karşılaşmamış hasta bireylerde, hafiften enfeksiyonla birlikte koma, konvülsiyonlar ile ölüm gelişebilmektedir (Goedde HW vd., 1970). Aralıklı MSUD hastalığında sıklıkla karşılaşılan klinik semptomlar içerisinde; normal erkenden büyüme ve gelişmeyle birlikte şiddetli olabilme durumu olan epizodik dekompanasyonlar görülebildiği belirtilmiştir (Blackburn vd., 2017). İntermittent MSUD hastalığında biyokimyasal semptomlar, klasik profile benzemekte olup DZAA'lar normaldir. Normal BCKD aktivitesi de %5 ile %20 arası bir oranında görülür.

2.3.3. Orta Düzeyde (İntermediate) MSUD

3. biçim olan İntermediate MSUD' lu hasta bireyler genelde zekâ geriliğiyle başvurmakta olup ayrıca öteki iki biçime nazaran minimum sıklıkta karşılaşılır. Bahsi geçen çeşitte gözlenen semptom ile belirtiler aralarında; akçaağaç şurubu kulak kirinin kokusu, beslenmenin yetersizliği, büyümenin yetersizliği, gelişimsellikte gecikme durumları, sinirlilik ile rahatsızlık esnasında ensefalopati mevcuttur. İntermediate MSUD durumunda da biyokimyasal testler klasik fenotipe benzer biçimde görülmektedir fakat kantitatif yönden şiddetli durumu minimumdur ayrıca BCKD aktivitesi %3 ile %30 arasındadır (Strauss vd., 2020).

2.3.4. Tiamine Duyarlı MSUD

Tiamine karşı hassas MSUD ya da öteki ismiyle tiamine karşı hassas dallı zincirli oksoasidüri, başta günlük 10 mg gibi düşüklükte tiamine cevap veren nispeten hafiften klinik bulgulara sahip bir hasta bireyde tanımlanmıştır (Scriver CR vd., 1971). Bu çeşit hasta bireylerde tiamin takviyesinin iyileştirdiği gözlenmiştir. Normal BCKD etkinliği %2- %40 'tır ayrıca tiamin tedavisiyle lösin toleransının ayrıca biyokimyasal profilin iyileştirilmesi amaçlanır (Strauss vd., 2020).

2.3.5. E3 noksanlığına dayalı MSUD

Ender rastlanan bir tip olup E3 noksanlığına dayalı meydana gelir. E3 noksanlığına dayalı MSUD rahatsızlığı gözlenen bir vakada birinci haftada beslenmenin zorlukları, kusması, büyümesi ilaveten gelişmede gerilik şikayetleriyle başvuruda bulunmuştur (Nyhan WL vd., 2005).

3. OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki herhangi bir dengesizlik, proteinlerin, yağların, nükleik asitlerin ilaveten karbonhidratların oksidatif tahribatına sebep olmaktadır. Böylesi bir durum oksidatif stres diye nitelendirilir. Günümüz koşullarında oksidatif stresle alakalı yapılmış ve yapılan araştırmalar, bilim insanlarının çokça ilgisini çeken bir durum olmuştur. Atomik orbital üstünde serbest elektronu olan moleküller diye belirtilen serbest radikaller, oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Prior ve Cao, 1999: 255; Azab vd., 2017: 235). Vücudu serbest radikallerin tehlikeli tesirlerinden muhafaza eden antioksidanlar, oksidatif stresin meydana gelmesini önlemektedirler (Robinson vd., 1997: 291; Azab vd., 2017: 235). Asgari seviyede meydana gelen oksidatif stres, hücreler tarafınca etkisiz duruma getirilse dahi genellikle antioksidan enzim

sisteminin aktif duruma geçmesine engel olmaya çalışır. Hücre içi savunma sistemi pasifleşmesi durumunda reaktif oksijen molekülleri ile antioksidanlar arasındaki ilişki zarar görür. Bu vaziyet lipid, protein, DNA misali yapıların tahribatıyla neticelenir (Gutteridge, 1994: 133; Berger, 2005: 172; Zádák vd., 2009:13; Wildburger, 2009:189; Yıldız, 2025). Reaktif oksijen türlerine karşı endojen antioksidan savunması, onları güçlendiren ve ROT’u nötralize ederek optimum dengeyi yeniden sağlayan doğal antioksidanlarla güçlendirilir (Al-Mamary vd. 2002: 1041; Azab vd. 2017: 235; Azab ve Albasha 2018:8). Serbest oksijen radikalleri, organizmada enerjetik, reaktif ilaveten metabolik olması suretiyle 3 temel mekanizma ile meydana gelmekte olup metabolik tepkimeler, en mühim serbest oksijen radikalleri kaynağı diye karşımıza çıkıp, meydana gelen serbest oksijen radikalleri yüksek derecede reaktif oldukları için de hücrelerde toksik etkilerin oluşmasına sebep olurlar (Pellegrini vd., 2009). Bütün hücre açısından intrinsik oksidasyon ile antioksidanlar aralarındaki dengenin fizyolojik seviyelerde tutulması organ-dokular yönünden mühimdir (Pellegrini vd., 2009; Cemeli vd., 2009; Hassimotto vd., 2008). Singlet oksijenin eliminasyonunda (süpürülüp temizlenmesinde) β -karoten ile diğer karotenoidler miktarınca A vitamini ile öteki retinoidler etkin olurken, hidrojen peroksit Se ihtiva eden GSH-Px tarafınca, süperoksit anyon radikali de bakır (Cu) ile çinko (Zn) İhtiva eden sitoplazmik enzimler veya mangenez (Mn) ihtiva eden mitokondriyal SOD tarafınca etkin şekilde elimine edildiği belirtilmiştir (Hassimotto vd., 2008). Oksidatif strese dayalı kalınarak lipidler, proteinler, enzimler, karbonhidratlar ile DNA zarar görebilmekte, membranlardaki tahribatın sonucunda DNA zincirlerinde gelişigüzel kırılmalar ilaveten bağlanmalar oluşmakta, enzim ilaveten yapısal proteinlerin zarar görmesi hücrenin ölümüyle sonlanabildiği tarzda bu vakalar kanser, nörodejeneratif, kardiyovasküler rahatsızlıklar, diyabet ve otoimmün bozuklukların gelişmesinde moleküler temeli meydana getirmektedir (Pellegrini vd., 2009; Ratnam vd., 2006; Cemeli vd., 2009). Nörodejeneratif rahatsızlıkların bazılarında mühim oranında kan-beyin bariyerini aşabilirliği olan antioksidanlara gereksinim mevcuttur (Pellegrini vd., 2009; Cemeli vd., 2009; Kusano ve Ferrari, 2008). Serbest oksijen radikalleri eliminasyonunda, endojen olan antioksidan enzimler (GSH-Px, SOD, CAT) ile bir takım vitaminler (vitamin A, C ile E) fonksiyonlu olabildiği tarzda eksojen olan antioksidanlar (likopen, resveretrol) ve antioksidan özellikli ön maddelere (benzoik, gallik, vanillik asit) de ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Cornelli, 2009; Pellegrini vd., 2009; Kusano ve Ferrari, 2008). Hücre metabolizmasında önemli rollere sahip olan B vitamini, kimyasal yönden farklı bir vitamin sınıfını meydana getirmektedir. Sigara, alkol ile ihtiyarlanmanın zararlı tesirlerine karşın antioksidan misali

vazifeyi üstlenmiş tiamin (vit B1) B sınıfı vitamini iken, ona benzer vitaminler tarzda antioksidanlar aralarında gruplandırılmamakta, fakat bunların rollerine besinsel etkenler diye vurgulanır. Bu anlamda, folik asit (vit B9), kobalamin (vit B12) ile çinko (Zn) hücrelerde DNA'nın tamirinde ayrıca metabolizmasında önemli olan başka besin öğeleridir. Folik asit, bilhassa pürin ile primidin nükleotidlerinden timidinin sentezinde rol oynadığı şekilde, serbest oksijen radikalleri ya da genotoksik bileşiklerin DNA'ya erişmesinin önlenmesi ayrıca DNA'nın stabilitesinin sağlanması için de önemlidir (Cemeli vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009; Moller ve Loft, 2006). Kanserin başlangıç zamanlarında; radyasyon, tetraklorodibenzodiyoksin (TCDD), benzen türevleri, poliaromatik hidrokarbonlar (PAH) ile aroklor misali bir takım kimyasallar ile antioksidanın yeterli tüketilmemesi önemlidir. Yeterli seviyede ve devamlı bitkisel antioksidan (karotenoid, vitamin C, folik asit, retinol) tüketimi oksidatif stresin DNA tahribatını önlerken, gelişim göstermiş tahribatlı hücrelerin büyümelerini, tümöral yapı kazanmalarını ilaveten metastazını da önlemektedirler (Kapoor vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009). Amerika Birleşik Devletleri Milli Kanser Araştırmaları Enstitüsü, kimyasal engellemeyi; “İlaç, vitamin ya da öteki ajanları kullanıp kanser gelişiminin tehlikesini geciktirebilmek, önlemek veya yok etmek” şeklinde tanımlı yapmıştır. Bu ön kimyasal önleyiciler aralarında karotenoidler, indoller ayrıca sebze ile meyvelerle alınmış antioksidanlar en önde gelir (Davidson ve Decker, 2009;). Bilhassa kanser tedavilerinde uygulanan ilaçlardan beklenen en mühim öteki fayda da hasarsız doku ile hücrelerin muhafaza edilmesidir üstelik bu etkiyi azami düzeyde en iyi sağlama imkanı olan ajanların başında ise meyve antioksidanları gelir. Doğal antioksidanların mühim kaynağı olan bitkiler, 8000 gibi çeşitli yapıdaki bitki fenolikleri literatürlerde anılmaktadır (Davidson ve Decker, 2009). Havanın kirliliği, sigara, kötü beslenme alışkanlıkları (alkol, yetersiz ayrıca kaliteli olmayan beslenme) ile stres eksojen ayrıca endojen şeklinde serbest oksijen radikalleri meydana gelişini yükseltmektedir. Organizmanın antioksidan kapasitesinin yeterli olmaması halinde, metabolik tepkimeler hücreler açısından zararlı olmakta ayrıca engellenemeyen bu zararlı tepkimeler sonucunda deride akne ile kırışıklık, prematüre yaşlanma, koroner damar rahatsızlıkları, diyabet, alzheimer, parkinson ayrıca farklı kanser çeşitlerinin meydana gelmesine zemin hazırladığı belirtilmiştir (Cornelli,2009; Kapoor vd., 2009; Davidson ve Decker, 2009;). Yeni araştırmalar, oksidatif stresle atriyal fibrilasyonun ayrıca yangısal vakaların endotel disfonksiyonla alakalı olduğu, miyofibriller proteinlerin oksidatif modifikasyonu teşvik ettiği, miyofibrillerdeki C vitamini seviyesindeki azalışın protein nitrasyonunda (NO meydana gelmesi ilaveten biyoyararlanımı) yükselişte ayrıca hücrelere Ca^{+} yüklenmesinde

mühim uyarlayıcı mekanizma misali rol üstlendiğini, miyofibrillerdeki oksidatif tahribatın hidroksil radikalleri ilaveten peroksinitrit ile miyofibriler kreatin kinaz aktivitesinin uyarılması ile alakalı olduğunu açıklamaktadırlar (Tousoulis vd., 2009).

4. SONUÇ

Sonuç olarak, oksidatif stresin akçağaç şurubu idrar hastalığı üzerinde etkilerinin bulunduğu mevcut literatürlerde gözlenmektedir. Dolayısıyla bu hastalık için özellikle antioksidan enzimlerin düzeylerinin çok dikkat edilmesi ve azami düzeyde takip edilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

- Abi-Wardé, M. T., Roda, C., Arnoux, J. B., Servais, A., Habarou, F., Brassier, A., Pontoizeau, C., Barbier, V., Bayart, M., Leboeuf, V., Chadeaux-Vekemans, B., Dubois, S., Assoun, M., Belloche, C., Alili, J. M., Husson, M. C., Lesage, F., Dupic, L., Theuil, B., Ottolenghi, C., ... de Lonlay, P. (2017). Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 40(6), 783–792. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0083-x>
- Al-Mamary, M., Al-Meer, A., Al-Habori, M. (2002). “Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey”. *Nutrition research*, 22(9), 1041-1047.
- Azab, A.E., Albasha, M.O., Elsayed, A. (2017). “Prevention of nephropathy by some natural sources of antioxidants”. *Yangtze Medicine*, 1 (4), 235-266.
- Azab, A.E., Albasha, M.O. (2018). “Hepatoprotective effect of some medicinal plants and herbs against hepatic disorders induced by hepatotoxic agents”. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, 2(1), 8-23.
- Berger, M.M. (2005). “Can oxidative damage be treated nutritionally?”. *Clinical Nutrition*, 24 (2), 172-183.
- Blackburn, PR., Gass, JM., Vairo, FP., Farnham, KM., Atwal, HK., Macklin, S., Klee, EW., Atwal, PS. (2017). Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of clinical genetics* 10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962.
- Burrage, LC., Nagamani, SCS., Campeau, PM., Lee, BH. (2014) Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*, 23(R1):R1-R8. doi: 10.1093/hmg/ddu123.
- Carecchio, M., Schneider, SA., Chan, H., Lachmann, R., Lee, PJ., Murphy, E., Bhatia, KP. (2011). Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Movement disorders*, 26(7):1324-1328. doi: 10.1002/mds.23629.
- Cemeli, E., Baumgartner, A., Anderson, D. (2009). Antioxidants and the Comet assay. *Mutat Res* ; 681: 51–67.
- Chapman, KA. (2014) Systemic organic acidemias: Identification, diagnosis, management and long term complications. *J Pediatr Biochem*.4(4):193–200.
- Cornelli, U. (2009). Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol*. 27: 175–94.
- Davidson, GP., Decker, TR. (2009). Chemopreventive Role of Fruits and Vegetables in Oropharyngeal Cancer. *Nutr Clin Pract*; 24: 250–60.

- Gutteridge, JMC. (1994). "Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection". *Chemico-Biological Interactions*, 91(2-3), 133-140.
- Goedde, HW., Langenbeck, U., Brackertz, D., Keller, W., Rokkones, T., Halvorsen, S., Kiil, R., Merton, B. (1970). Clinical and biochemical-genetic aspects of intermittent branched-chain ketoaciduria. Report of two Scandinavian families. *Acta paediatrica Scandinavica*, 59(1), 83-87. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1970.tb15519.x>
- Hassimotto, NMA., Pinto, MDS., Lajolo, FM. (2008). Antioxidant status in humans after consumption of blackberry (*Rubus fruticosus* L.) juices with and without defatted milk. *J Agric Food Chem*; 56:11727-33.
- Herber, S., Schwartz, IVD., Nalin, T., Netto, CBO., Junior, JSC., Santos, ML., Ribeiro, EM., Schüler-Faccini, L., Souza, CFM. (2015). Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *Jornal de pediatria*, 91(3):292-298. doi: 10.1016/j.jped.2014.08.010.
- Kale, Y., Karaoğlu, E. (2017). Kraniyal görüntüleme bulguları ile akçağaç şurubu idrar hastalığı. *Ege Tıp Dergisi*, 56 (2), 99-101. DOI: 10.19161/etd.344253
- Karahan, MA., Sert, H., Havlioğlu, İ.,Yüce, HH. (2014). The Anaesthetic Management of a Patient with Maple Syrup Urine Disease. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 42(6), 355-357. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.07830>
- Kathait, AS., Puac, P.,Castillo, M. (2018). Imaging Findings in Maple Syrup Urine Disease: A Case Report. *Journal of pediatric neurosciences*, 13(1), 103-105. https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_38_17
- Kapoor,VK., Dureja-Chadha., R. (2009). Herbs in the control of ageing. *Drug Discov Today* 2009; 14(19-20): 992-8.
- Khanna, A., Hart, M., Nyhan, W L., Hassanein, T., Panyard-Davis, J., Barshop, BA. (2006). Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 12(5), 876-882. <https://doi.org/10.1002/lt.20744>
- Klee, D., Thimm, E., Wittsack, HJ., Schubert, D., Primke, R., Pentang, G., Schaper, J., Mödder, U., Antoch, A., Wende, IU., Cohnen, U. (2013). Structural white matter changes in adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 36(6):945-953. doi: 10.1007/s10545-012-9582-y.
- Koç, İ., Eryurt, M A. (2017). The Causal Relationship Between Consanguineous Marriages And Infant Mortality In Turkey. *Journal Of Biosocial Science*, 49(4), 536-555. <https://doi.org/10.1017/S002193201600033X>

- Köksal, G., Gökmen, H. (2019) Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hapitoğlu Yayınları:124. Sertifika No:13777. Sayfa numarası: 446-450.
- Kumru, B., Hismi, BO. (2019). Investigation of L-carnitine concentrations in treated patients with maple syrup urine disease. *J Pediatr Genet*, 8(03):133-136. doi: 10.1055/s-0039-1691789.
- Kusano, C., Ferrari, B. (2008). Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Haliç University J Cell Mol Biol*; 7: (1) 1-15.
- Lynch, CJ., Adams, SH. (2014) Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 10(12):723. doi: 10.1038/nrendo.2014.171.
- Maden, E., Uçak, S., Yılmaz, Y. (2021). Akçağaç Şurubu Hastalığının Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *European Journal of Science and Technology No. 25, pp. 145-151*,
- Mescka, CP., Wayhs, C.A., Guerreiro, G., Manfredini, V., Dutra-Filho, C.S., Vargas, CR. (2014). Prevention of DNA damage by L-carnitine induced by metabolites accumulated in maple syrup urine disease in human peripheral leukocytes in vitro. *Gene*, 548(2), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.07.051>
- Moller, P., Loft, S. (2006). Dietary antioxidants and beneficial effect on oxidatively damaged DNA. *Free Radic Biol Med*; 41: 388–415.
- Muelly, ER., Moore, GJ., Bunce, SC., Mack, J., Bigler, D.C., Morton, DH., Strauss, K A. (2013). Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *The Journal of clinical investigation*, 123(4), 1809–1820. <https://doi.org/10.1172/JCI67217>
- Özel, HG. (2014). Diyet tedavisi. In: Coşkun, T., Yurdakök, M. (ed). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 348-350.
- Pellegrini, N., Miglio, C., Del Rio, D., et al.(2009). Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables.*Int J Food Sci Nutr*; 60 (Suppl 2): 12–22.
- Plöckinger, U. (2017). Adolescence, Emerging Adulthood, And Problems Of Transition. In: Hoffmann, GE, Nyhan, WL., Zschocke, J. (ed). *Inherited Metabolic Diseases*: Springer, pp 49-60.
- Prior, RL., Cao, G. (1999). “Antioxidant Capacity And Polyphenols Components Of Teas: Implications For Altering In Vivo Antioxidant Status”. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 220 (4), 255-261.
- Ratnam, DV., Ankola, DD., Bhardwaj, V., et al.(2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*;113: 189–207

- Robinson, EE., Maxwell, SR., Thorpe, GH. (1997). "Investigation Of The Antioxidant Activity Of Black Tea Using Enhanced Chemiluminescence". *Free Radical Research*, 26(3), 291-302.
- Scriver, CR., Mackenzie, S., Clow, CL., Delvin, E. (1971). Thiamine-Responsive Maple-Syrup-Urine Disease. *Lancet (London, England)*, 1(7694), 310-312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91041-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91041-5)
- Strauss, K.A., Carson, V J., Soltys, K., Young, M.E., Bowser, LE., Puffenberger, EG., Brigatti, KW., Williams, KB., Robinson, DL., Hendrickson, C., Beiler, K., Taylor, CM., Haas-Givler, B., Chopko, S., Hailey, J., Muelly, ER., Shellmer, DA., Radcliff, Z., Rodrigues, A., Loeven, K., Morton, DH. (2020). Branched-Chain α -Ketoacid Dehydrogenase Deficiency (Maple Syrup Urine Disease): Treatment, Biomarkers, And Outcomes. *Molecular Genetics And Metabolism*, 129(3), 193-206. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006>
- Tanacan, A., Gurbuz, BB., Aydin, E., Erden, M., Coskun, T., Beksac, MS. (2019). Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias at a Tertiary Center. *Balkan Journal Of Medical Genetics: BJMG*, 22(1), 29-34. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2019-0003>
- Tousoulis, D., Zisimos, K., Antoniadis, C. et al. (2009). Oxidative Stress and Inflammatory Process In Patients With Atrial Fibrillation: The Role Of Left Atrium Distension. *Int J Cardiol*; 136: 258-62.
- Uaariyapanichkul, J., Saengpanit, P., Damrongphol, P., Suphapeetiporn, K., Chomtho, S. (2017). Skin Lesions Associated With Nutritional Management Of Maple Syrup Urine Disease. *Case Reports in Dermatological Medicine*, 1-4. doi: 10.1155/2017/3905658.
- Wildburger, R., Mrakovcic, L., Stroser, M., Andrisic, L., Borovic Sunjic, S., Zarkovic, K., Zarkovic, N. (2009). "Lipid Peroxidation and Age-Associated Diseases-Cause Or Consequence?". Review Citation. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29 (1), 189-193.
- Yıldız, H. E. (2025). Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- Zadák, Z., Hyspler, R., Tichá, A., Hronek, M., Fikrová, P., Rathouská, J., Hrnčiariková, D., Stetina, R. (2009). "Antioxidants and Vitamins In Clinical Conditions". *Physiological Research*, 58 (Suppl 1), 13-17.