

“KRİTİK HASTALIK” DURUMUNDA GELİŞEN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Mahmut ÇOKER

Sağlığın korunmasında temel olayın, organizmadaki iç dengelerin korunması yani homeostaz ile ilgili olduğu bilinmektedir. Metabolik etkileşimlere örnek olarak; büyümeye-apoptoz, hücresel immünite-humoral immünite, monositik (makrofaj) immün sistem-lenfositik immün sistem, T helper 1 immün yanıt-T helper 2 immün yanıt, proinflamatuar sitokinler-antiinflamatuar sitokinler, prokaşektik sitokinler-anti-kaşektik sitokinler, enerji eldesi-enerji harcanması, doymuş yağ asitleri-doymamış yağ asitleri verilebilir. Kritik hastalık durumunda; immün fonksiyon ve doku bütünlüğünün bozulması, multipl organ yetmezliği, hastanede kalış süresinin uzaması sonucu gelişen metabolik bulguların kontrolü ve beslenme desteği, hasta izlemindeki iki önemli başlıktır. Oluşan metabolik yanıt, enerji gereksinimindeki artışın sonucudur; sitokin (TNF, IL-1, IL-6) ve hormonlarda (katekolamin, glukagon, kortizol, insülin) artış, hipermetabolizm, protein turn-over’ında artış-proteolizis-nitrojen kaybı-kasta amino asit tutulumunda azalma, glukoneogenezde artış-glukoz turnover’ında artış-kasta glukoz tutulumunda azalma, yağ katabolizması-yağ asit kullanımında/non esterifiye yağ asit üretiminde artış gelişir. Akut ve kronik fazdaki metabolik olaylarda interleukin-6 (IL-6)’nın rolü büyütür. Abartılı IL-6 artışı, akut solunum zorluğuna, multipl organ yetmezliğine, polymorfonükleer hücrelerin endotel adezyonunda artışa, intraselüler adezyon molekül 1’de artışa, proinflamatuar PAF artışına yol açar. Ayrıca IL-6 ve PAI-tip 1, subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokudan daha çok salındığı için obezitede risk artar (1,10).

Kritik hastalığa örnek olarak infeksiyon ele alınırsa metabolik yanıt etkileyen faktörler olarak infeksiyonun şiddet ve süresi, yaş ve cinsiyet, immünite, birlikte olan hastalık veya travma, önceki beslenme durumu dikkati çeker. Infeksiyonda hipermetabolizm ve hiperkatabolizm olur. Örneğin 1°C ateş yükselmesi ile bazal oksijen tüketiminde % 13'lük artış, hücre enerji gereksiniminde ve harcamasında artış gerçekleşir. Ayrıca A, C, pridoksin, B12, folat, E, riboflavin gibi vitaminler daha çok kullanılır, depoları azalır (5).

I. Enerji metabolizması ve vücut kitlesindeki değişiklikler

Kritik durumda enerji gereksinimindeki artış; depoların tüketilmesi, kritik hastalığın süresi ve önceki beslenme durumu ile yakından ilişkilidir. Total enerji gereksinimini etkileyen faktörler bazal metabolizma, aktivite ve hastalıkların oluşturduğu strestir (3). Enerji eksikliği sonucu vücut yağları, kitlesi ve suyu azaldığı için sayılan parametrelerin kontrollü, metabolik olaylar konusunda bilgi verir. Vücut kompozis-

yonunun belirlenmesinde yararlanılan yöntemler: Vücut kitle indeksi, Deri katı kalınlığı (vücut yağını belirlemeye kullanılan kolay, ucuz tekniktir, ancak kısa süreli klinik değerlendirmede kullanılmaz), Vücut dansite ölçümü (yağ dansitesinin diğer vücut bölgelerinden düşük olması temeline dayanır, yağ artımı ile vücut dansitesi azalır, pahali donanım gerektirdiğinden ve hastanın işleme uyumu güç olduğundan rutinde kullanılmaz, ayrıca deri katı kalınlığından da hesaplanabilir), Dilüsyon teknikleri (ağızdan alınan döterium oksit dilüsyonu veya tritium dilüsyonunun vücut sıvalarında dağılımı ile total vücut suyunu ölçerek vücut kompozisyonu belirlenir), İzotop çalışmaları (^{40}K analizleri gamma sayıcı yardımı ile yapılarak vücut yağı - yağısız vücut ağırlığı hesaplanır), Bioelektrik direnç (diz ve dirseğe verilen zayıf akımın yağsız vücut doku tarafından iletim farklılığı temeline dayanır). Bir kritik durum örneği olan nötropeni-ates-sepsiste vücut su dağılımı değişir: Ateş yükselsece intraselülerden ekstrasellüler su geçiş olur (bioelektrik direnç çalışmaları ile monitorize edilebilir). Sepsiste bu durum daha şiddetlidir, ancak infeksiyonun diğer semptomlarından daha yavaş geliştiğinden sepsis göstergesi değildir.

Hastalık durumundaki enerji dengesini belirlemek, metabolik dengeyi kontrol etme ve düzeltme aşamasında gerekli olabilir. Enerji (oksijen) tüketimi sırasında oluşan ısının kalorimetrik ölçümü yardımcıdır. Yöntem olarak basit ve nispeten ucuz olan indirekt kalorimetri kullanılır. Enerji gereksinimi bazal metabolizmaya ek olarak aktivite ve hastalık stresine bağlıdır (3). Bazal metabolizma; solunum, dolaşım, vücut ısısı ve diğer vital fonksiyonların idamesini sağlar. Yağsız vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyete göre hesaplanır. Hastalığın oluşturduğu strese organizma akut dönemde hipermetabolizma ile yanıt verir; yani katabolik süreç belirginleşir, daha sonra da adaptif dönem gelişir yani anabolik süreç başlar (3,10). Hipermetabolizmada hemodinamik (CO artar, SVR ve A- VO_2 azalır), hormonal (kortizol, glukagon, insülin, epinefrin artışı, büyümeye hormonu, T3 ve T4’de azalma) etkilenme yanı sıra protein (total sentezde azalma, katabolizma, karaciğerde sentez ve üre yapımında artma), karbonhidrat (glukoneogenezde ve laktatda artma) ve yağ (lipolizde artma, lipogenez ve ketozda azalma) metabolizmalarında değişiklikler olur. Total enerji harcaması (TEH) hesaplamasında çeşitli formüllerden yararlanılır [TEH = 4184 (5.5 $\text{V}_{\text{O}_2} + 1.76 \text{ V}_{\text{CO}_2}$) (TEH = kJ/g) ($\text{V}_{\text{O}_2} = \text{L/dk}$) ($\text{V}_{\text{CO}_2} = \text{L/dk}$)] (11). Ventilatördeki çocuklarda enerji dengesini belirlemeye ve buna göre beslenmeyi ayarlamada çok yararlı sonuçlar vermiştir (9,11).

Kritik durumdaki hastada yukarıda belirtildiği gibi vücut kompozisyonunda değişiklikler olur. Yeterli nutrisyonel destek yoksa ağırlık kaybı ve esansiyel vücut bölümlerinde erozyon, fiziksel performansta azalma ve sonuçta da morbidite ve mortalitede artma gerçekleşir. Olaylardan en çok yağsız vücut kitlesi etkilenir. Kas kaybına K, P, Mg ve Zn da eşlik eder (10). Kritik hastalığı olan çocukta magnezyum (Mg) üzerine çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi Mg, intrasellüler sıvının en önemli ikinci katyonudur. Fizyolojideki fonksiyonları; sellüler enerji üretimi-depolanması-ATP formunda kullanılması, protein sentezindeki enzimlerin yapısında yer olması, ATP hidrolizindeki enzimlerin Mg bağımlı olması, Zn ile birlikte parathormon regülasyonunda etkili olması, nöronal aktivite - nöromusküler aktivite-kardiak uyarım - kardiovasküler tonusta rol alması olarak özetlenebilir (14). Totalin % 1-2'sini oluşturan dolaşımındaki (ekstrasellüler) Mg; proteine bağlı, anyon kompleks halinde veya iyonize formdadır. İyonize form fizyolojik aktif olup intrasellüler durumu yansıtır (6). Kritik hastalığı olan çocukta hipomagnezemi ender değildir (14). Total Mg normal olduğu halde iyonize Mg düşük olabilir. İyonize Mg ile iyonize Ca, albümين veya pH arasında ilişki yoktur (6). Eksikliğe bağlı olarak psikiyatrik (apati, depresyon), nöromusküler (tremor, fasikülasyon, asteriksiz, myokloni, tetani, konvülzyon, aksiyal ve solunum kas zayıflığı), kardiovasküler (refrakter kardiak aritmi, digital duyarlılığında artış, koroner spazm, hipertansiyon), iyon değişikliği (hipopotasemi, hipokalsemi, PTH bozukluğu) semptomları görülebilir (14). Kritik hastalığı olan çocukta hipomagnezemi "multipl regresyon analizi" ile de belirlenebilir [$Mg = 0.72 - (\text{yaş} \times 0.00085) + (\text{albümin} \times 0.0825) + (\text{ağırlık} \times 0.000465)$] [$(Mg = \text{mmol/l})$ ($\text{yaş} = \text{ay}$) ($\text{albümin} = \text{g/dl}$) ($\text{ağırlık} = \text{kg}$)] (14).

II. Karbonhidrat metabolizma değişiklikleri

Hastalıkta karbonhidrat metabolizmasının değişiklikleri hiperglisemi olarak belirginleşir (4,5,10). Multipl travmali çocuklarda hiperglisemi ile incinme arasında yakın ilişki olduğu, 2 yaşın altındaki çocuklarda bu durumun çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (12).

Glukoz, hasarlı dokuların onarımı ve immünitede rol alan hücreler için en önemli kaynaktır. Kritik hastalığı olan çocukta polimorf nüveli lökositlerin fagositoz fonksiyonları, fibroblastların doku iyileşmesi, anaerobik ortamda hücrelerin enerji kaynağı olarak glukoz kullanılır (10). Glukoza bağımlı dokuların (santral sinir sistemi, eritrosit, böbrek medullası, kemik iliği, granülasyon dokusu) glukoz tüketimi günde yaklaşık 150 gramdır. Glikojen depolarının kullanımından sonra, oksijensiz ortamda yağların metabolize olamaması nedeniyle, ek enerji kaynağı olarak glukoneogenez belirginleşir. Glukoneogenez için glukagon, adreanal glukokortikoidler ve büyümeye hormonu artar. Katekolaminlerin de sınırlı etkisi olur. Glukagon; hepatik adenilat siklazı aktive eder, glukoz salınım ve üretimini hızlandırır. Glukoneogenez, ekonomik olmayan bir yoldur; örneğin 100 g proteininden 56 gram

kadar glukoz elde edilir. Enerji açısından da benzer durum söz konusudur. Anaerobik yolla glukoz yıkımı ve laktat oluşumu sırasında 2 mol ATP sentez edilirken, glukoneogenez kaynağı olarak laktatdan glukoz yapımı sırasında 4 mol ATP harcanır, yani 2 mol ATP zararı vardır (3). Laktat yüksekliği global doku anoksi derecesini gösterdiğinde, kritik hastalığı olan çocukların (septik ve non-septik) laktik asit yüksekliği ve bu yüksekliğin ısrarlı olması mortalite açısından önemlidir (8).

Yukarıda açıklanan mekanizmaların tersine bazen hastalık durumlarında hipoglisemi de görülebilir. Bu durum kötü прогноз göstergesidir. Hipoglisemi; hepatosellüler nekroz veya iskelet kasındaki "labil nitrojen" in yani substrat desteğinin yetersiz olduğunu gösterir. Hepatosellüler nekroz sonucu glukoz üretimi azalır. Endotoksinler, fosfoenol piruvat karboksikinaz enzimini bloke eder. Bu enzim kortizol bağımlıdır, piruvat, laktat, gliserol ve amino asitlerden glukoz üretir (4,5).

III. Protein metabolizma değişiklikleri

Hipoproteinemi malnürisyonun değil stres ağırlığının da bir göstergesidir. Fizyolojik stres sonucu gelişen katabolizmaya ve protein sentezindeki azalmaya bağlı olarak dolaşımındaki proteinler (albümin, transferrin gibi) azalır. Bu durum da komplikasyonlarda artmaya, yara iyileşmesinde gecikmeye,immün yanıtta azalmaya, gastrik boşalma zamanında uzamaya, intestinal mobilite ve absorbsiyonda azalmaya yol açar (10).

Proteinlerin en küçük birimi olan amino asitler, karbonhidrat ve lipidler gibi karbon, hidrojen ve oksijen, karbonhidrat ve lipidlerden farklı olarak da nitrojen içerirler (4). 1 gram proteinin metabolize edilmesi ile 4 kcal enerji elde edilir. Amino asitler; enzim, hormon, vitamin ve yapısal proteinlerin yapısında bulunurlar. Vücutta serbest amino asit rezervi geniş değildir, protein sentezinde kullanılmayanlar metabolize edilir. Hastalık durumlarında protein metabolizmasının etkilenmesi, proteinlerin rol aldığı fonksiyonların aksaması ile ilişkilidir (örneğin fagositik nötrofiller, monositler, makrofajlar, lenfosit subgrup üretim ve fonksiyonu/intrasellüler organeler, endoplazmik retikulum, hücre duvar yapıları ve reseptörlerin yapısındaki proteinler/akut infeksiyonda sentezlenen lenfokinler, monokinler ve interlökinler/infeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinde sentez edilen çeşitli enzimler ve metallotionein, homosiderin ve ferritin gibi intrasellüler proteinler). Hastalık durumlarında protein metabolizması incelenirken nitrojen dengesi (nitrojen alımı ile kaybı arasındaki fark) de önem kazanır. Amino asit yıkımı ile açığa çıkan nitrojen esas olarak idrarda üre formunda, az miktarda da fezes, ter, saç, deri ve tırnakla atılır (4). Proteinlerin çoğu % 16 oranında nitrojen içerir (bir gidanın nitrojen miktarı = protein içeriği/6.25). Bu nedenle nitrojen dengesi (mg/kg/g) = (protein alımı/6.25) - (idrar üre nitrojen x 1.25) olarak hesaplanabilir (9,11). Büyümeye, hamilelik, laktasyonda pozitif nitrojen dengesi görülürken, travma, yanık, cerrahi, incinme, malnüris-

yon, emosyonel stres, yüksek ateşde negatif nitrojen dengesi (= katabolizma = enerji üretimi için amino asitlerin kullanımı) vardır (4,5). Kısa süreli açlıkta hafif olan nitrojen kaybı, infeksiyonlarda daha belirgindir (5). Hastalığa bağlı stresin katabolik süreçindeki enerji harcanması ve nitrojen kaybı, infeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Bu dönemde verilecek protein miktarı enerji/nitrojen oranı 100 - 200 olacak şekilde belirlenir.

İnfeksiyonda protein katabolizması, çocuğun önceki beslenmesi ile ilişkilidir. Beslenme yetersiz ise proteolizide artmaya bağlı iskelet kasından serbest amino asit mobilizasyonu (interlökin 1 etkisi ile proteolitik enzimlerde artış, glukokortikoid etkisi ile iskelet kasından karaciğere amino asit hareketinde artış) ve olayın ağırlığı ile orantılı olarak idrar üre nitrojen atımında artış görülür. Iskelet kasında proteolize rağmen plazma serbest amino asit konsantrasyonu azalır. Bunun nedeni diyetle protein alımının azalması, intestinal吸收siyonun azalması veya interlökin 1 etkisi ile karaciğer ve diğer dokularda tutulumun artması olabilir. Sonuçta alanin glukoneogenez için kullanılır, bu sırada hepatik üre sentezi artar. Glutamin de böbreklere amonyak sentezi için nitrojenne katkıda bulunarak proteoliz ile oluşan asit yükü nötralize eder. Plazma serbest amino asit konsantrasyonlarında azalma yanında triptofan ve fenilalanin gibi toksik amino asitlerde artma görülür. Ayrıca hepatosit fonksiyonlarında bozulma sonucu Krebs siklus enzim fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak plazmada serbest prolin artar. Bazı amino asitlerde (histidin, lizin, arginin) metilasyon olur ve kullanılamadan idrarla atılırlar (5,10).

Kritik hastalığı olan çocukların 5 gün ara ile yapılan kas biopsi incelemelerinde, protein içeriğinin % 10 oranında azaldığı ve azalmanın hastalığın süresi ile ilişkili olduğu, dallı zincirli amino asitlerde-fenilalaninde ve yağ içeriğinde artış olduğu, düşük glutamin düzeyinin ve artmış ekstrasellüler su içeriğinin değişmediği görülmüştür (7).

KAYNAKLAR

- Bengmark S: Nutritional modulation of acute and chronic phase responses, *Nutrition* 17:489 (2001).
- Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH, Boldrini G, Castagneto M: The relationship between plasma taurine and other amino acid levels in human sepsis, *J Nutr* 130:2222 (2000).
- Escallon J: *Total Nutritional Therapy. Body Composition in Health and Disease*, Ch. 3.1, Felange and Abbott Laboratories, Chicago (1997).
- Escallon J: *Total Nutritional Therapy. Carbohydrates, Proteins and Lipids*, Ch. 4.1, Felange and Abbott Laboratories, Chicago (1997).
- Escallon J: *Total Nutritional Therapy. Metabolic Response to Starvation, Infection and Trauma*, Ch. 7.1, Felange and Abbott Laboratories, Chicago (1997).
- Fiser RT, Torres A, Butch AW, Valentine JL: Ionized magnesium concentrations in critically ill children, *Crit Care Med* 26:2048 (1998).
- Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essen P, Werner J: Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness, *Metabolism* 46:756 (1997).
- Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA: Early hyperlactatemia in critically ill children, *Intensive Care Med* 26:314 (2000).
- Hazelzet JA, Verhoeven JJ, van der Voort E, Joosten KFM: Comparison of measured and predicted energy expenditure in mechanically ventilated children, *Intensive Care Med* 24:464 (1998).

Kritik hastalık durumlarında araştırılan bir diğer amino asit de taurindir. Savunma sisteminde ve antienflamatuar konunmada görevleri vardır. Nötrofil ve lenfositlerde yüksek konsantrasyonda bulunmalarına rağmen kritik hastada plazmada taurin azalır. Sepsiste plazma taurin ile laktat, arterio-ovenöz oksijen konsantrasyon farkı ve solunumsal indeks arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (2).

IV. Lipid metabolizma değişiklikleri

Triaçil gliserol formunda adipositlerde depolanan yağlar, açlıkta mobilize olur. Böylelikle 3 molekül yağ asidi ve 1 molekül gliserol açığa çıkar. Yağ asitleri albüminkle kalp, iskelet kası, karaciğer ve böbreklere taşınarak enerji metabolizmasında kullanılır. Gliserol ise karaciğerde glikoz sentezinde yani glikoneogenezde substrat olarak kullanılır (5).

Endojen yağ depoları, akut infeksiyonda kalori kaynağıdır. Triglycerid depolarından yağ asit salınımı, artmış insülin nedeni ile inhibe edilebilir. Fakat sepsiste artan katekolaminer, bu durumu değiştirebilir. İnfeksiyonda karaciğerde yağ asit ve triglycerid üretimi artar. Eğer dışarıdan fazla karbonhidrat verilirse (glukoz oksidasyon kapasitesi aşılırsa yani $> 5 \text{ mg/kg/dk}$), fazla karbonhidrat lipogenezde kullanılır (5). Kan kolesterol düzeyleri düşük veya yüksek bildirilmiştir.

İnfeksiyonda artmış mitokondrial oksidasyon sonucu plazma serbest yağ asitleri azalabilir. Bu nedenle karnitin önem kazanır. Kritik hastalığı olan çocukların metabolik stresin göstergesi olarak karnitin gereksinimi artar. Ancak esterifiye ve serbest karnitin ile mortalite riski, kas yıkımı ve kalori alımı arasında ayrıca da idrar ve kan karnitin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (13).

İnfeksiyonda azalmış yağ asitlerinin diğer nedenleri ise karaciğerde tutulum ve kullanım artışı, septik hastalarda artmış gliserol turn-over'ı ve iskelet kası ve myokardiumda serbest yağ asit tutulum ve kullanımında azalma olarak açıklanabilir.

- 10- Heimbigner DC, Weinsier RL: *Handbook of Clinical Nutrition*, Third ed., s. 445, Mosby Co., St.Louis (1997).

11- Joosten KFM, Verhoeven JJ, Hazelzet JA: Energy expenditure and substrate utilization in mechanically ventilated children, *Nutrition* 15:444 (1999).

13- Proulx F, Lacroix J, Qureshi IA, Nadeau D, Gauthier M, Lambert M: Acquired carnitine abnormalities in critically ill children, *Eur J Pediatr* 156:864 (1997).

14- Verive MJ, Irazuzta J, Steinhart CM, Orlowski JP, Jaimovich DG: Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in criti-