



DERS -1
AÇLIĞIN
PATO FİZYOLOJİSİ

Doç. Dr. N. Defne Altıntaş

AÜTF İç Hastalıkları AD, Yoğun Bakım BD

Şubat 2018

Açlığa Yanıt

- Gelişimsel süreçte organizmalar, mevcut besin miktarına göre adapte olabilecek mekanizmalar geliştirmişlerdir.
- Besin miktarında azalma hücresel enerji düzeylerini koruyacak mekanizmaların ve selüler yanıtların devreye girmesine yol açar.
- Kanda azalan glukoz ve amino asit düzeylerine yanıt olarak ortaya çıkan hormonal değişim bu karmaşık yanıtları yönetir.

Açlığa Yanıt

- Basit açlığa yanıt kişinin yağ depolarının miktarına ve sıvı, sodyum, vitamin ve sukroz alımına devam edip etmediğine göre değişkenlik gösterir.
- Erken açlık döneminde proteolitik yolaklar aktive olarak enerji ve hayati yapılar için kullanılacak amino asitlerin ortaya çıkarılmasını sağlar.

Açlığa Yanıt

- Uzamış açlık durumunda fizyolojik yanıtın amacı yapı taşları olan proteinin korunmasıdır.
- Yağların yıkımı, iskelet kasları tarafından doğrudan kullanılabilen ya da asetil koenzim A'ya dönüşerek Krebs siklusuna girebilen yağ asitlerinin oluşumunu sağlar.

İnsan Vücudunda Depolanmış Besinlerin Kompozisyonu ve Miktarları

- Hepimizde dolaşımda 20-25gr kadar enerji kaynağı (çoğunluğu glukoz olarak) mevcuttur.
- Bu yaklaşık olarak 114 kalori kadardır.
- Dolaşımdaki besin hacmi devamlı olarak tüketilmekte ve yenilenmektedir.
- 20 yaşında, 70 kg ağırlığında ve 170 cm boyunda bir kişide bazal metabolik hızı 1800kcal/gün olarak hesaplanabilir.

Vücudumuzdaki Enerji Depoları

- **Glikojen** depoları ilk kullanılan yakıttır.
- Toplam glikojenin üçte ikisi kaslarda, üçte biri karaciğerde depolanmıştır.
- Toplam 900 kalori kadardır, sürekli tüketilmekte ve yenilenmektedir..
 - Yemeklerden sonra yenilir (insülin glukozy hücre içerisine sokar ve glikoneogenezi tetikler)
 - Yemek aralarında tüketilir (glukagon glikojenolizi aktive eder, glukoz hücrelerden dışarı salınır).
- Beyin normalde glukozy tek enerji kaynağı olarak kullanmaktadır.
- Ancak enerji depolamak için glikojen kısıtlı bir yoldur. Gram başına 4 kcal içerir.

Vücutumuzdaki Enerji Depoları


- Yağ ise su içermeyen globüller olarak depolanmaktadır. Çok etkin bir enerji depolama sistemidir. Vücuttaki yağın büyük çoğunluğu metabolik yakıt olarak kullanılabilir. Enerji yoğunluğu çok daha yüksek olup gramında 9.4 kcal vardır.
- Protein yakıt depolama formunda değildir. Gramında 4.4 kcal vardır. Yapısal olarak önemlidir. Tüm proteinlerin fonksiyonları vardır ve yakıt olarak tüketilmesi son çaredir. Proteinini yakıt olarak kullanan organizma yaşam savaşı vermektedir. Vücutta toplamda 6kg kadar protein mevcuttur.

Kısa Süreli Açlığa Metabolik Yanıt/ Uyum

- En önemli yanıt miyokard ve kas isket kaslarının glukoz kullanımını bırakmasıdır.
- Yerine serbest yağ asitleri ve keton metabolizmasına dönerler.
- Beyin erken dönemde tek enerji kaynağı olarak glukoz kullanmaya devam eder.
- İnsanlarda glikojen depoları hiçbir zaman tamamen tükenmez. Acil durumlar için hepatik rezerv korunur.

Kısa Süreli Açlığa Metabolik Yanıt/ Uyum

- Ayrıca Cori döngüsü önemli bir yere sahiptir.
- Günlük glukozun 36g kadarı laktat olarak karaciğere geri döner.
- Karaciğer serbest yağ asitlerini glukoneogenezi sağlamak için kullanır.
- Dolayısıyla, glukozu dönüşen laktat, serbest yağ asidinin glukozu dönmesini de sağlamaktadır.

- 
- Özetle, tüm Cori-siklusu gerçekleşen, anaerobik glikoliz yapmakta olan dokular serbest yağ asit enerjisi üzerinden çalışmaktadır.
 - Glukoz ve laktat bu enerjiyi taşıyan araçlar olarak davranmaktadır.

AÇLIĞA METABOLİK ADAPTASYONDA SORUMLU HORMONLAR

Hormon	Açlık sırasında düzeyi	Dokular üzerinde etkisi
İnsülin	Azalıır	Kan glukozunu arttırır, protein ve lipid katabolizması artar, protein sentezi azalıır.
Glukagon	Artar	Glukoneogenezi ve glikojenolizi uyarır, karaciğerde protein yıkımını arttırır.
Büyüme hormonu (GH)	Artar	Lipolizi uyarır.
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1)	Azalıır	Protein sentezini azaltır ve protein yıkımını indükler.
Glukokortikoidler	Artar	Protein yıkımını, lipolizi ve glukoneogenezi arttırır.
Epinefrin	Artar	Proteolizi azaltır ve lipolizi arttırır.
T3 ve T4	Azalıır	Bazal metabolik hız azalıır, lipoliz ve proteoliz ihtiyacı azalıır.

Açlık Durumunda Lipoliz

- Adaptasyonda en önemli hormonal olaylardan biri insülin eksikliğidir.
- İnsülin lipolizin primer inhibitörüdür. İnsülinin intraselüler domaininin tirozinaz kinaz aktivitesi bir fosfodiesterazı aktive ederek intraselüler cAMP düzeylerini düşük tutar.

Açlık Durumunda Lipoliz

- Açlıkta sırasında düzenli glukoz piklerinin kaybı ile insülin düzeyleri düşer.
- İnsülin düzeylerinin düşmesi ile, mevcut sempatik aktiviteyi dengeleyecek sistem kalmadığından, hormon duyarlı lipaz trigliserid depolarını yıkmaya başlar. Dolaşıma yağ asitleri salınır.
- Noradrenalinse lipoliz hızını arttırır(beta-3 reseptörleri üzerinden), insülinse lipoliz hızını azaltır.

Açlık Durumunda Proteoliz

- Açlık sırasında proteoliz lipoliz kadar çalışılmamıştır, ancak insülin eksikliği proteolitik yolları aktive etmektedir. (çünkü verilen düşük miktarlardaki iv dekstrozun bile proteolizi inhibe ettiği bilinmektedir)

Açlık Durumunda Proteoliz

- Yoğun bakımda ne olur ?

Aç hastalara eğer günlük 150g (600kcal) kadar basit karbohidrat verilebilirse (3 litre %5 Dx, ya da 600 ml kadar standart beslenme ürünü), proteolitik yolaklar devre dışı kalır. Lipoliz devam eder, ancak ekzojen glukoz ketogenezi önleyecek düzeyde insülin salınımını sağlar.

- YBÜ'deki hastaya az miktarda karbohidrat verilmesi bile ketoz ve protein katabolizmasını önleyecektir.
- Aynı etki, insulin-dekstroz infüzyonu şeklinde insülin verilmesi ile de sağlanabilecektir. Daha az dekstroz ve sıvı ile ekzojen insulin ketogenez ve proteolizi durdurabilir.

Uzamiş Açlığa Adaptasyon

- Proteolizis 75 gram/gün hızında sürekli devam edemez, aksi takdirde tüm protein kısa sürede tükenir.
- Uzamiş açlıkta, zaman içinde ketonların ön plana çıkması ile protein katabolizması azalır. Deneylerde de azalmış üriner nitrojen (üre) atılımı hızı ile de bu gözlenmektedir. Az miktar glukoz desteği ile nitrojen atılımı yarıya kadar da düşürülebilir. Kas kütlelerinin korunması sağlanabilir.

Uzamış Açlığa Adaptasyon

- Üre üretim hızının düşmesi ile idrar üretim hızı da düşer.
- Aç bir kişinin ihtiyaç duyduğu sıvı miktarı da bu nedenle bir miktar azalmaktadır.
- Eğer açlık sırasında kişi insensible ve buharlaşma ile kayıplarını minimize ederse; günlük 250ml kadar endojen su üretimi bile dehidratasyonu geciktirebilir.

Uzamiş Açlığa Adaptasyon

- Uzamiş açlığa yanıt, esas olarak keton kullanımında değişimdir.
 - Asetoasetat, beta-hidroksibutirat
- Beyin glukoz kullanımını azaltır ve ketonları enerji kaynağı olarak kullanmaya başlar.
- Bu aşamada vücuttaki tüm dokular ya serbest yağ asitlerini ya ketonları yakmakta ya da Cori siklusunu kullanmaktadır.
- Glukoz ihtiyacında azalma nedeniyle, glukoneogenez azalmıştır, ve böylece protein katabolizmasına ihtiyaç da azalmıştır.

Uzamiş Açlığa Adaptasyon

- Beynin yağları enerji kaynağı olarak kullanmaya başlaması ile, kişi gıda alımı olmadan aylarca yaşayabilir.
- Aynı zamanda metabolik hız düşmüştür; enerji tüketimi azalmıştır.
- Normal kilodakiler birkaç ay; obezler bir yıla kadar gıda alımı olmadan yaşayabilirler.

Uzamiş Açlığa Adaptasyon

- Sıfır kalori alımı ile, 41 y sağlıklı bir kişi ilk günlerde 0.9kg/gün kaybetmiş, 3.hafta sonuna doğru da kilo kaybı hızı 0.3kg/güne düşmüştür.
- Deneysel olarak aç bırakılan deneklerde de çoğunluğunun kilolarının %20'si kadarını ilk 30 günde kaybettiği gözlenmiştir.
- Ancak bu açlık durumu yoğun bakım hastalarını temsil edemez.
 - Nadiren normal VKİ ve yeterli beslenme durumuna sahiptirler.
 - Metabolik hızları artmıştır.
 - Özellikle yanık, travma ya da sepsis söz konusu olduğunda çok hızlı kilo kaybı gerçekleşir.

Uzamiş Açlıkta Elektrolit Değişimleri

- Bahsedilen kişi açlığın başında günde 0.9 kg kaybetmişti. Bu ilk hızlı kilo kaybı tamamen kuru besin kütesinin kaybına bağlı değildir. Öyle olsa 0.9 kg yağ, protein, ve karbohidratın bir günde enerji kaynağı olarak kullanılması toplamda 3150 kcal'ye denk gelirdi (ki bazal metabolik hız günde 1800 kcal/gün civarında kabul edilebilir).
- Bu ekstra ağırlık kaybı aslında diürez ve natriüreze bağlıdır. Sodyumun üriner kaybı zorunlu bir kayıptır. Keton anyonları idrarla atıldıkça, yanlarına eşlik edecek katyon gerekir. Başta bu sodyumdur, ileri aşamada ammonyum olur.

Uzamiş Açlıkta Elektrolit Değişimleri

- **Potasyum başta azalır,** sonrasında 3.0 mmol/L civarında stabil kalır. Yağsız dokunun yıkımına bağlı olarak sabit hızda üriner potasyum kaybı olmaktadır. Proteoliz hızına paralel seyretmektedir ve yağsız vücut kitlesine bağlıdır.
- **Magnezyum, kalsiyum, fosfat görece stabil kalır.**
- **Urik asit düzeyleri artar,** protein katabolizmasının ürünü olarak olabileceği gibi, aynı zamanda ürik asit renal tubular transport bölgelerinde ketoasidler ile yarışmaktadır.

Açlığın Farklı Organlar Üzerine Etkileri

- Yüksek glikolitik hızlara sahip, enerji ihtiyacı yüksek dokular, beyin, kemik iliği, renal medulla
- Daha az oranda çizgili kaslar ve kalp kası malnutrisyon etkilerine daha açıktır.
- Bazı durumlar geri dönüşlü olmakla beraber, diğerleri yeterli beslenme desteği başladıktan sonra da kalıcı olacaktır.

Psikolojik Etkiler

- Kalorik alımın kısıtlanması ile erken dönemden itibaren ciddi psikolojik etkiler gözlenir.
- Başlangıçtaki ketoz, öfori ve pozitif düşünceleri tetikler.
- Megalomanik ve persekütasyon içeren delüzyon, işitsel halüsinasyonlar, somatizasyon, disosiyasyon, suicidal düşünceler, konfüzyon görülebilir.
- Frontal serotonin reseptörlerinin ekspresyonunda azalma ile dürtüsel davranışlar artabilir.
- İleri aşamalarda amnezi ve konfabulasyon olabilir.

Genel Bulgular

- Çoğu zayıf, güçsüz, soluk ve kronik hastalıklı görünümündedir.
- Hafif dehidratasyon olabilir.
- Baş dönmesi ve bayılacakmış hissi nedeniyle yavaş hareket etmektedirler.
- Nonspesifik karın ağrısı, soğuk intoleransı, ve depresyon sık görülür.

Nörolojik Etkiler

- Hem santral hem periferik sinir sistemi etkilenir.
- 41 olguluk çalışmada:
 - Dikkatli değerlendirme, görüntüleme ve nörofizyolojik çalışma ile hemen tüm hastalarda bulgular saptanmış.
 - Wernicke-korsakoff sendromu tümünde görülmekte ve tiamin önleyememekte.
 - Bilinç durumunda değişiklik, ataksi, nistagmus tüm hastalarda gözlenmiş.
 - Açıklanamayan serebral ödem ile biri kaybedilmiş.
 - 1 yıl sonunda hastaların yarısında ataksi ve nistagmus devam etmekteymiş.
- Kuru beri-beri - tiamin eksikliğine bağlı
 - Distal motor ve duysal nöropatiye yol açabilmektedir.
 - Kalp yetmezliği eklenirse yaş beri beri olarak adlandırılmaktadır.

Uzamiş Açlığın Kardiyovasküler Etkileri

- Kalp hızı azalır, sağlıklı aç gönüllüler 35/dk'ya kadar bradikardik olabilirler. 4.haftadan sonra kalp hızı hafif artar.
- Kan basıncı düşer, postural hipotansiyon günlük aktivitelere engel olur.
- EKG değişiklikleri olur: en sık, sağ eksen deviasyonu ve T dalgası ve QRS yüksekliğinde azalma görülür. Uzamiş açlık ve malnutrisyon (ör. savaş esirleri) QT'de uzama, T inversiyonu ve ST depresyonuna yol açabilir.
- Uzamiş QT ölümcül aritmilerin bir ön işareti olabileceğinden önemli bir bulgudur.

Tiamin Eksikliğine Bağlı Yaş Beri-beri

- Tiamin eksikliği oksidatif fosforilasyonu bozar, piruvat düzeylerini arttırır, kalp-eritrositler-hepatositlerde transketolaz aktivitesini düşürür.
- Yüksek outputlu kalp yetmezliği
- Periferik vazodilatasyon
- Sodyum ve su tutulumu
- 14.gün kadar erken dönemde ortaya çıkabilir
- Fark edilip tedavi edilmezse ölümcül olabilir.
- Kalp yetmezliğine yönelik diürez tiamin kaybını arttıracaktır !

Kardiyak Etkiler

- Akut açlık sonrası yapılan otopsilerde
 - Perikardiyal yağ dokusunda atrofi
 - Kardiyak kasta kahverengi atrofi
 - Seröz perikardiyal effüzyon
 - İnterstisyel ödem sık gözlenmektedir.

Pulmoner Etkiler

- Pulmoner siliyer fonksiyonlar ve humoral immün yanıt etkilenir.
- Solunum yolu enfeksiyonlarına yatkındırlar.
- Wernicke hastalığı ya da metabolik duruma bağlı bilinç değişiklikleri nedeniyle aspire edebilirler.
- Pnömoni ve pulmoner ödem bu kişilerin otopsilerinde sık görülen bulgulardır.

Gastrointestinal Etkiler

- Besin alımı barsaklar üzerine trofik ve uyarıcı etkiye sahiptir.
- Açlık nedeniyle GIS'te ciddi etkilenim olur.
- GIS duvarları incelir ve geçirgenliği artar.
- Mukoza düz, yumuşak, atrofik ve hemorajik olmaya meyillidir.
- Bakteriyel translokasyon ve buna bağlı bakteremi ve sepsise yatkınlık artmıştır.
- Safra kesesi distandü ve safra ile dolu, karaciğerde yağlanmaya bağlı değişiklikler vardır.
- Otopsi serilerinde hemorajik kolit (psödo dizanteri) tanımlanmaktadır.

Hematolojik Etkiler ve Laboratuvar Bulguları

- Anemi sık görülür.
 - Mikrositik, hipokromik demir eksikliği anemisi ile uyumludur.
- Lökositoz, yükselmiş karaciğer enzimleri, hipo veya hiperkolesterolemi, yükselmiş kreatin kinaz, hipokalemi ve hafif hipoglisemi sık bulgulardır.
- Açlığa bağlı ketonüri de erken bir bulgudur.

Uzamış Açlıkta Seyir

- Ancak uzamış açlık, vücuttaki koruyucu yanıtlara rağmen ciddi protein kaybı ve ölüm ile sonuçlanır.
- Protein kaybının iskelet kasları dışında kalp gibi hayati organlarda da gerçekleştiği unutulmaması gereken bir noktadır.
- Ölüm nedenleri genellikle eklenen enfeksiyon, sepsis, ciddi dehidratasyon, ventriküler fibrilasyon, kalp yetmezliği, ciddi nörolojik disfonksiyon (tiamin eksikliği) ve aspirasyon, ciddi elektrolit bozuklukları, ve psödodizanteriye bağlı gastrointestinal kanama olmaktadır.

ÖZET

Açlık durumunda fizyolojik yanıtlar

- Açlığa metabolik yanıt karbohidrat metabolizmasından yağ metabolizmasına geçişle karakterizedir.
- Önce glikojen depoları tüketilir.
- İlk 24-48 saatte amino asitler ve gliserolden artmış glukoneogenez görülür.
- Sonrasında ketogenez ön plana çıkar, metabolik ihtiyaçların çoğunluğu keton cisimcikler ve serbest yağ asitleri ile karşılanır.
- Hormon düzeylerindeki (insülin, katekolaminler ..) değişiklikler bu süreci regüle eder.
- Uzamış açlıkta, protein katabolizması sonucu yapısal olarak önemli proteinlerin yıkımı ile organ sistem bozuklukları görülür.