



# KRİTİK HASTALARDA AMİNOASİTLER VE KAS PROTEİN METABOLİZMASI

Dr Öğr Üyesi Tuba Kayan Tapan  
İstanbul Bilim Üniversitesi



# ÖZET



- Kritik hasta kimdir?
- Malnutrisyon
- Protein metabolizması
- Protein döngüsü
- Kritik hastada protein metabolizması
- Kas kaybı
- Amino asit metabolizması
- Azot ve nitrojen dengesi



# KRİTİK HASTA

**Kritik hastalık**, medikal tedavi verilmediğinde mortalite ve morbidite ile giden hayatı tehdit eden bir süreçtir.

**Kritik hasta**, genel olarak yaşamsal fonksiyonları stabil olmayan (bir veya daha fazla organ/sistem yetersizliği veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle), destek tedavisi altında stabil tutulan veya genel durumunun kötüleşmesi muhtemel olan hastalar için kullanılmaktadır.

Tedavisinin dikkat ve hızla verilmesi gereken hasta grubudur.

Robertson, L.C. and M. Al-Haddad, Recognizing the critically ill patient. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2013. 14(1): p. 11-14.  
Aslaner M. ACİL SERVİSE KRİTİK HASTA BAŞVURUSU VE YOĞUN BAKIM YATIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ , uzmanlık tezi, 2014



# KRİTİK HASTA

Kritik hastalıkta, nutrisyon desteği ile amaçlanan yeterli kaloringin ve besin gereksinimlerinin karşılanması, yara iyileşmesi ve hücrel savunma mekanizmalarının sentezi için gerekli **protein üretimine substrat sağlanması, katabolizmanın engellenmesidir.**



# MALNUTRİSYON

- Kritik hastalığa karşı oluşan metabolik yanıt sonucu malnütrisyon gelişebilir ya da malnütrisyon hasta yoğun bakıma alındığında var olabilir.
- Kritik hastalık veya metabolik stres oluşturacak sorun olmadığında vücut nutrisyon eksikliğine uyum sağlar.



# MALNUTRİSYON

- Ancak; *hipermetabolizma* ile seyreden kritik hastalıklarda enerji sağlamak ve artan protein sentezini desteklemek için **protein katabolizması artar.**
- Yetersiz kalori alımı, enerji eksikliğine yol açar ve gereken enerji **aşırı protein yıkımı** ve **glükoneogenez** yoluyla sağlanır.
- Enerji ve metabolik substrat gereksiniminin temin edilmesi için kas ve visseral protein depoları harcanır.

# KRİTİK HASTA = FİZYOLOJİK DEĞİŞİM

Dolaşım, endokrin, metabolik ve immün  
sistem

Doku infl

## ***Yanıtı tetikleyen faktörler;***

- Mental ve psikolojik stres
- Egzersiz
- İmmobilizasyon
- Ağrı
- Doku hasarı
- Hipovolemi
- Hipotermi
- Hipoglisemi
- Enfeksiyon
- Ciddi metabolik ve elektrolit bozukluklarıdır.

inden kaynaklı



# KRİTİK HASTALIKTA METABOLİZMA

- Kritik hastalıkta;
  - birçok sitokin (interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa)
  - hormonların (katekolaminler, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu)
    - artmış üretim ve salınması vücut enerji depolarının hızlı kaybına neden olan hiperkatabolizmaya sonuçlanır.



KRİTİK HASTA



STRES

hipermetabolik/hiperkatabolik

inflamatuvar yanıt

IL-1, TNF, IL-6, IL-2, IL-4, IL-10

# PROTEİN METABOLİZMASI



- En fazla protein metabolizması etkilenir.
- Proteinin yapıtaşı aminoasitlerdir.
  - Aminoasitler, büyüme ve doku iyileşmesinde temel rol oynarlar.
  - Organizmada aminoasitlerin çoğu proteinlerin içinde, az kısmı serbest aminoasit havuzunda bulunurlar.
  - Proteinler, devamlı aminoasitlere parçalanıp, büyük oranda bu aminoasitlerden yeniden sentezlenirler; **protein döngüsü** süregelir.

# PROTEİN DÖNGÜSÜ



- Her gün sentezlenen protein miktarı;
  - Büyüme
  - Sindirim enzimleri
  - Diğer enzimlerin yapımı
  - Çeşitli doku hücrelerinde yıkılan proteinlerin yerine konması

# PROTEİN DÖNGÜSÜ



- Enflamatuvar (stres) durumunda
  - %50'si----ekstraselüler ve intraselüler protein sentezinde rol alır
    - Kas, kemik ve derideki periferik proteinlerden daha yüksek döngüye sahip
  - Tüm proteinler sürekli ve eş zamanlı yıkılır ve sentezlenir.
    - ***Sürekli sentez ve degradasyon(protein kaybı);***
      - ***oksidatif stresin hasarını tamir eder.***
      - ***Açlık ve strese hızlı adaptasyon sağlar***

# PROTEİN DÖNGÜSÜ



- Proteinin günlük tüm vücut sentez ve yıkım miktarı ~  
300 gr

- Büyüme ve idame
- Enzimler
- Hormonlar
- Antikorlar
- Sıvı-elektrolit dengesi
- Asit-baz dengesi
- Taşıma
- Kontraksiyon
- Enerji
- Enflamatuar ve iyileşme süreci



Munro, H.N. and Crim, M.C. **The proteins and amino acids.** in: M.E. Shils, V.R. Young (Eds.) **Modern nutrition in health and disease.** 7th ed. Lea & Febiger, ; 1988: 1

# PROTEİN DÖNGÜSÜNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER



- Beslenme sırasında ve hemen sonrasında, protein yıkımı azalırken, protein sentezi çok hafif değişiklik gösterir.
  - Net protein kazancı
- Post-absorptif fazda(gece boyunca), protein yıkımı galip gelir.
  - Net protein kaybı---24 sa sonra sıfır denge

# NUTRİSYONUN ETKİLERİ



- Dengeli bir yemek sonrası net protein birikimi;
  - Düşük/yüksek kaliteli protein
    - Sindirilen proteine cho veya lipit eklenmesi net protein sentezi üzerinde etkilidir.
  - Yavaş/hızlı protein
    - **Yavaş protein---** örn: kazein
      - Barsakta daha uzun süreli protein retansiyonuna ve portal vene aa'lerin azalan salınımına dair kanıtlar
      - Daha az üre oluşumu ve yemek sonrası protein birikiminin artmasına yol açar
    - Aksine;
    - **Hızlı protein---**örn: whey
      - Yaşlılıkta daha iyi nitrojen retansiyonu sağlar.

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



- Şokun ilk evresinden sonra metabolik hız artar.
- Katabolik yanıt hızlı nitrojen kaybını içerir.
- Katabolize edilen maddelerin kaynağı kaslardır.
- Besin yokluğunda, kas katabolizması iyileşme için gerekli amino asitlerin kaynağıdır.
- Katabolik süreç boyunca, protein ve kaloriden zengin diyetle rağmen negatif nitrojen dengesi devam eder.

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



Kritik hastalıkta proteoliz ve glukoneogenez erişkin ve çocuk hastada da artar.

Protein döngüsü büyük oranda akut hasar sonrası kas proteinlerinden açığa çıkan aminoasitler yoluyla sağlanır.

Aminoasitler,

- glukoneogenez
- protein sentezi
- immun sistem için substrat oluşturmak üzere splanknik(karın içi) alandaki vital organlara nakledilirler.

Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. Proc Nutr Soc 1989; 48: 347-354

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



- Kritik erişkin hastada yapılan kas biyopsilerinde, YBÜ'e yatışın 3-15. gününe kadar ilerleyen protein kaybı gösterilmiştir.
- Hastalığın devam ettiği her gün için kasların **protein içeriği % 24 oranında** azalmaktadır.
- Kas hücreesindeki protein kaybı ile hastanın yoğun bakımda yatış süresi ve protein sentezinde artış arasında ciddi korelasyon olduğu gösterilmiştir.

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



Ek olarak strese bağlı hasarın, negatif akut faz proteinlerinin (**albumin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein, transferrin, vs.**) sentezini baskılamadığı, aksine uyardığı gösterilmiştir .



Negatif akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarının düşük bulunmasının nedeni artan transkapiller kaçak ve artmış katabolik hız ile açıklanabilir.

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



Kastan salınan aminoasitler yara iyileşmesi ve immünite ile ilgili hücrelerin enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Böylece inflamatuvar yanıt ve doku tamiri için gerekli proteinlerin sentezi sağlanır.

Özellikle glutamin, lenfosit ve fibroblast için temel enerji kaynağıdır.

# KRİTİK HASTADA PROTEİN METABOLİZMASI



Esansiyel amino asitler (EAA) vücutta üretilemediğinden, emilim sonrasında protein sentezinin devam edebilmesi için

- **protein yıkım hızı > protein sentezinin üzerinde olmalı**

Ancak yıkım sırasında bir kısım EAA oksidize olur ve protein sentezinde kullanılamaz.

- **Dolayısıyla protein dengesi negatiftir.**

Katabolik durumdaki protein yıkımındaki artış nedeniyle, vücut protein havuzunu korumak için, yeterli besinsel desteğin sağlanması önemlidir.



Kritik hastalıkta protein döngüsü çok artar.

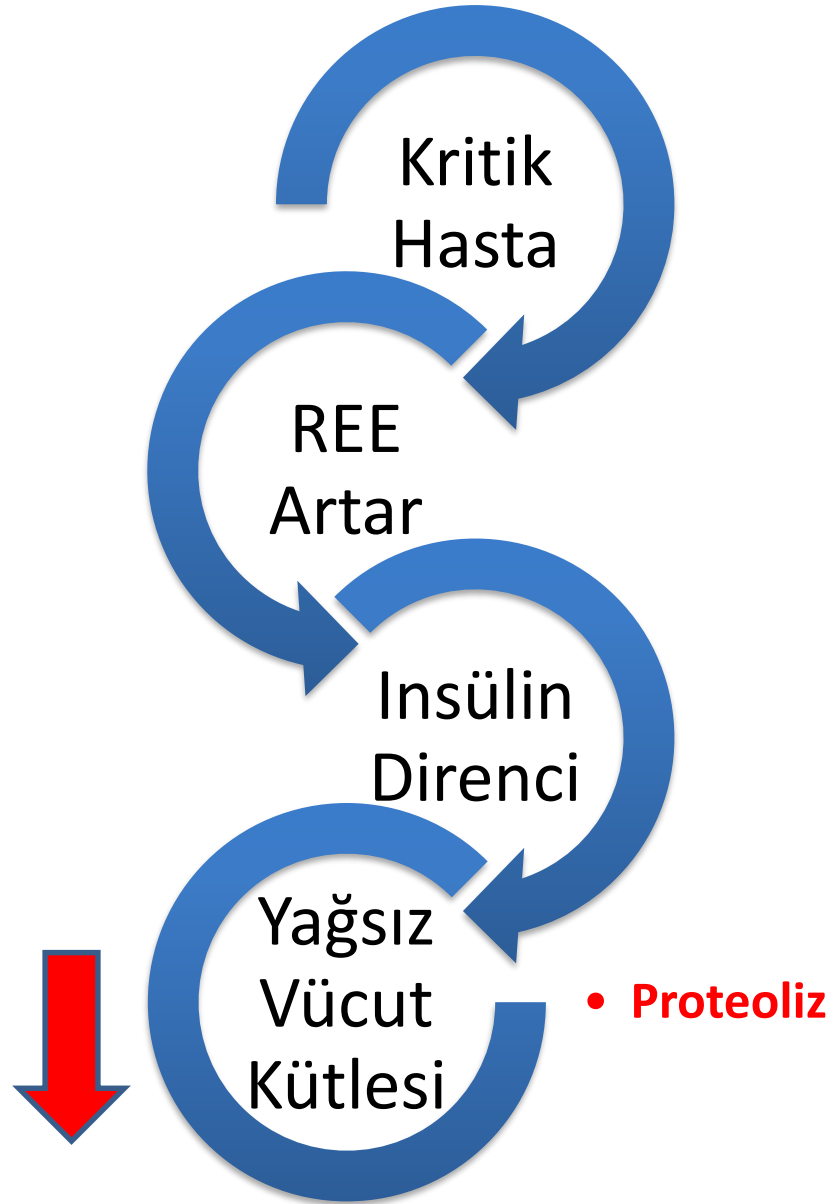
- Kritik hastada protein döngüsü negatiftir, protein yıkımı ön plandadır.

**Kilo kaybı ve vücut kas kitlesinde azalma görülür.**

Diyafragmatik, interkostal ve kardiyak kasların kaybı **kardiyorespiratuvar yetersizliğe** neden olur.

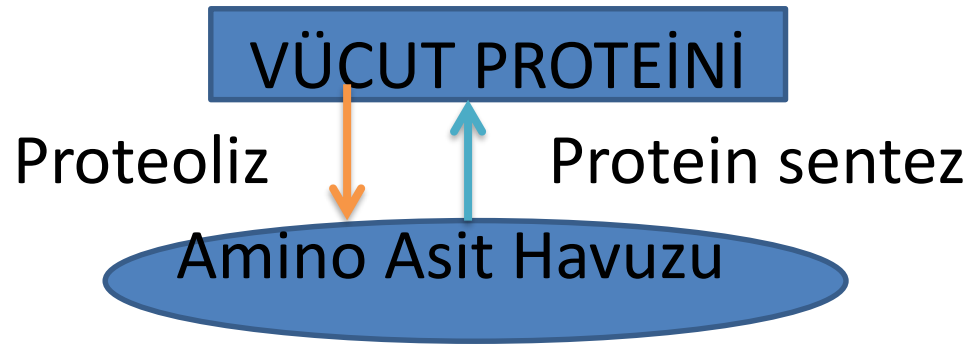
Hayati organlarda kas kaybını engellemek için **yeterli nutrisyonel aminoasit desteği** sağlanmalıdır.

**Böylece protein dengesi düzelir.**



**pozitif:** sentez > yıkım (örneğin, büyüme, vücut gelişmesi)

**negatif:** sentez < yıkım (örneğin, açlık, travma, kanser zayıflık)



- insulin sentezi arttırır; yıkımı düşürür
- glikokortikoidler insulinin etkilerine zıt
- insulin/glikokortikoid oranı önemli
- lizozom ve sitoplazma büyük yıkım yerleridir

# HORMONAL REGÜLASYON



- İnsülin hormonu, **protein ve aa metabolizması üzerinde stimulatör** bir etkiye sahiptir.
- Yemek yendiğinde;
  - Yemekteki cho ve proteinler, net protein sentezini stimule eden; **insülin üretimi ve salınımını stimule edecektir.**
  - Yüksek cho içeren yemeklerde, insülin sekresyonu stimule olur
  - Ne kadar fazla protein, o kadar fazla; **glukagon sekresyonu, artan insülin sekresyonuna** eşlik eder.

# HORMONAL REGÜLASYON





- Kritik hasta
  - Glukokortikoidler
  - Katekolaminler
  - Glukagon
  - GH
    - Plazma konsantrasyonu ↑



# KAS KAYBI

- Ciddi katabolik durumlarda kas kaybı gözle bile fark edilebilir.
- Katabolik yanıtta önemli noktalar:
  - Protein sentezi ve yıkımı hızları belirleyici
  - Amino asitlerin intraselüler boşluk ve kan dolaşımı arasındaki geçiş hızları



# KAS KAYBI

- Besin yokluğunda, **kas katabolizması** iyileşme için gerekli amino asitlerin kaynağıdır.
  - post prandial X post absorptif dönemler
    - yemek sonrasında EAA Emilimi ile protein yıkımı azalır.
- Kritik hastalarda kas kütlelerinin kaybı olumsuz sonlanım ile ilişkilidir.
  - Ancak bu yanıt adaptif bir yanıttır.
  - Besin olmadığında kritik proteinlerin sentezi için kaslar yıkılır.
    - Ancak besinsizlik uzadığında sonucu katastrofiktir.

# AMİNOASİT METABOLİZMASI



Nutrisyonel Fizyoloji ve Biyokimya, Klinik Nutrisyonun Temelleri, ESPEN, 2013

Protein yıkımından elde edilen aa'lerin bir kısmı **protein sentezinde yeniden** kullanılır.

Önemli bir bölümü, **geri dönüşümsüz** yıkılır

Onarılan N içerikleri üreye metabolize edilir, idrarla atılır

DZAA, amino grubu glutamat oluşturur, C iskeletleri; pruvat ve asetil-CoA ya servis edilir

**Kas dokusu, hepatosit, adipoz doku ve beyinde glutamat** dolaşıma salınan ve krç'de kupfer hücreleri ile dalakta ve böbrekte lenfositleri içeren lenfoid dokuya alınarak **glutamini** oluşturur.

DZAA---amin grubu---transaminasyon rek.--pruvat

DZAA---C iskeleti---asetil Co ve asetoasetat---yağ asidi sentezi için

Aa, toplam enerji gereksinimi hesaplamasına dahil edilmeli ve kritik hastalarda genellikle **aa alımı arttırılmalıdır.**

**Protein 1,5g/kg/gün**

Bu, nutrisyon desteği sırasında enerji/azot oranının azaltılması ile sonuçlanır.



|                       | Basit açlık | Stres açlığı-(kritik hasta) |
|-----------------------|-------------|-----------------------------|
| Metabolizma hızı      | ↓           | ↑                           |
| Protein Katabolizması | ↓           | ↑                           |
| Protein Sentezi       | ↓           | ↓                           |
| Protein döngüsü       | ↓           | ↓                           |
| Azot Dengesi          | ↓           | ↓↓                          |
| Glukoneogenez         | ↓           | ↑                           |
| Ketozis               | ↑↑          | ---                         |



- Daha yeni klinik çalışmalarda;
- Glutaminin özellikle **parenteral** (dipeptid olarak infüze edilen) verildiğinde, kritik hastalarda **pozitif etki**
- Bu nedenle **YBÜ'de, PN başlandığında; aa solüsyonu 0,2-0,4 g/kg/gün L-glutamin (0,3-0,6 g/kg/gün alanil-glutamin dipeptid)** içermelidir.

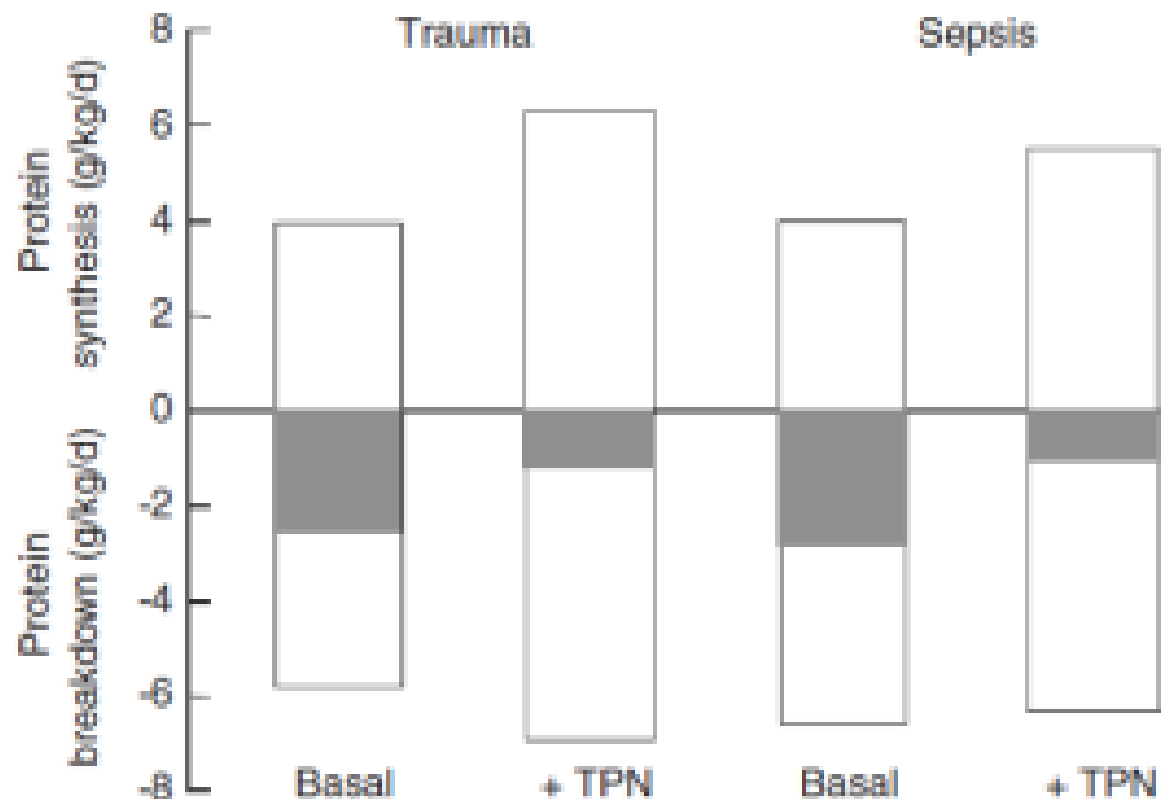


Figure 1. Rates of whole-body protein synthesis, whole-body protein breakdown and net protein catabolism (shaded bars) in trauma and septic patients in the basal state and during total PN. Data from Shaw *et al.*<sup>1</sup> and Shaw and Wolfe.<sup>2</sup>

*LD Plank. Eur J Clin Nutr 2013; 67:565.*



# AZOT DENGESİ

Amino asit metabolizması, azot metabolizması olarak da adlandırılır.

Total azot alınımı ile azot kaybı arasındaki fark, **azot dengesi** olarak tanımlanır

Yetişkin bir insanda azot alınımı ile idrar ve feçesle olan azot atılımı birbirine eşittir.

Bunlarda tipik olarak **azot denge halindedir**

# AZOT DENGESİ



Azot alınımı >  
atılan azotlu  
bileşiklerden  
fazla olduğunda  
**pozitif azot**  
**dengesi** ortaya  
çıkar.

**Bebeklerin**  
büyümesi  
sırasında ve  
**hamile**  
kadınlarda tipik  
olarak **pozitif**  
**azot dengesi**  
gözlenir.

# AZOT DENGESİ

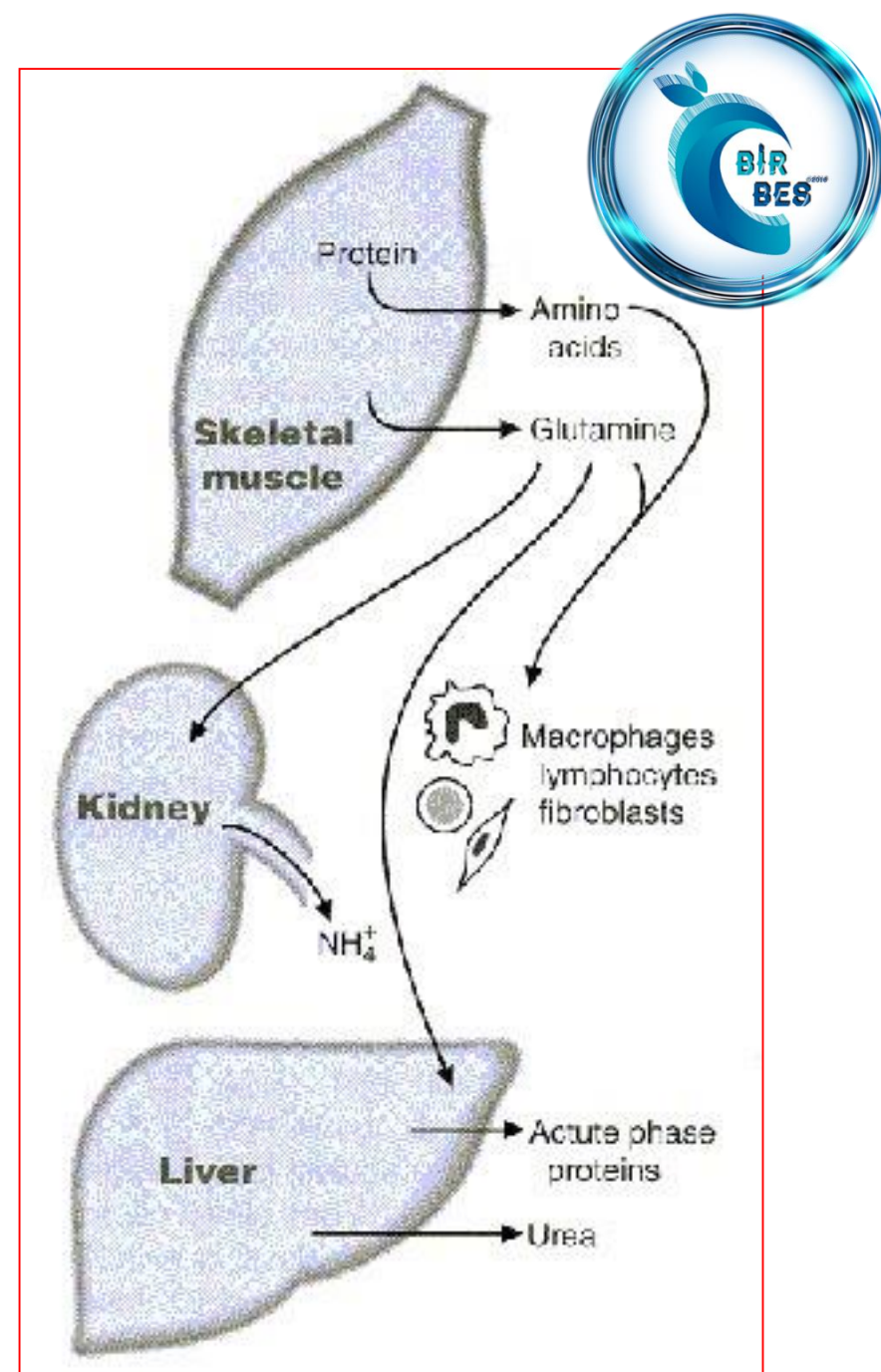


Azot atılımı,  
alınımını aştığında  
**negatif azot  
dengesi** ortaya  
çıkar.

Bazı ameliyat  
sonrası hastalarda,  
ilerlemiş kanserli  
hastalarda, yetersiz  
azot alan veya  
düşük kaliteli diyet  
proteini alan  
bireylerde **negatif  
azot dengesi**  
görülür.

Sepsis ve travmatik hasar durumlarında iskelet kaslarından glutamin ve diğer amino asitler saliverilirler.

Sonunda üre ve Amonyum ( $\text{NH}_4^+$ ) biçiminde azot kaybı ile negatif azot dengesi ortaya çıkar.



# NİTROJEN DENGESİ (ND)



- Vücutta protein **nitrojen** şeklinde bulunur.
- **Nitrojen dengesi protein metabolizmasını yansıtır.**
- Hastaya sunulan ile hasta tarafından kullanılan protein miktarının proteinin yapısındaki **nitrojen yardımı** ile karşılaştırılmasını sağlar.

Vücuttaki nitrojenin büyük bölümü idrarla, az kısmı dışkı ve ter ile atılır.

$$\text{Nitrojen dengesi (mg/kg/g)} = [(\text{protein alımı (mg)} / 6.25) - [24 \text{ saatlik idrar üre nitrojeni (mg)} \times 1.25]$$

- Bu formül nitrojen dengesinin kabaca hesaplanmasını sağlar.
- İdrar dışı kayıplar 4 g/gün (**2 g dışkı ile, 2 g ter ile**) kabul edilir ve formüle eklenebilir.



| İdrar Üre Nitrojeni<br>(g/gün) | Klinik Tablo           |
|--------------------------------|------------------------|
| 0-5                            | Normal metabolizma     |
| 5-10                           | Hafif hipermetabolizma |
| 10-15                          | Orta hipermetabolizma  |
| >15                            | Ağır hipermetabolizma  |

# NİTROJEN DENGESİ (ND)



Vücuttaki genel protein metabolizması ND ile özetlenir.

N dengesi = N alımı – N kaybı  
= 13-16 g/gün

ND: (Diet proteini X 0,16) – (İÜN + 2g dışkı + 2 g deri)

**1 g N= 6,25 g protein= 30 g kas kütlesi**

**(Nonprotein kalori / 100 - 150) x 6.25**

**(24 saatlik idrar azotu + 4 g) x 6.25**

# PROTEİN GEREKSENİMİ



**Sağlıklı erişkin: 0,8 g/kg**

- **FAO / WHO 1985**
- **European Food Safety Authority (EFSA)**

**ESPEN rehberi: 1,3-1,5 g/kg**

- **Singer et al. Clin Nutr 2009**

**ASPEN rehberi: 1,2-2,0 g/kg**

- **McClave et al. JPEN 2016**

# KRİTİK HASTALARDA BESLEMeye BAŞLAMA ZAMANI

- Kritik hastada, hastaneye başvurunun ilk 24 saatinde enteral beslenmeye başlanması hastanede yatış süresini ve ventilatöre bağlı geçirilen zamanı kısaltmakta ve hastane enfeksiyonu sıklığını azaltmaktadır.
- Erken EN'un
  - nitrojen dengesi
  - yara iyileşmesi
  - immun fonksiyonlar
  - hücresel antioksidan sistemler üzerine olumlu etkileri vardır.





- Doku hasarına karşı **hipermetabolik yanıtı azaltır ve intestinal mukozayı korur.**
- Bu faydalar özellikle beslenme hedefine **ilk 24-48 saat** içinde ulaşıldığında görülür.
- Bu sürenin **72 saat ve sonrasında** uzamasının organizmaya yararı **yoktur.**



Sabrınız için teşekkürler..