

KETON CİSİMLERİ

- Karaciğer mitokondrisinde yağ asitlerinin yıkımı sonucunda oluşan asetil-CoA'lar, sitrik asit döngüsüne girip enerji temini için metabolize edilebilecekleri gibi, keton cisimlerinin (asetoasetat, β -hidroksibütirat, aseton) sentezinde de kullanılabilirler.

- Sentezlenen keton cisimleri kan yoluyla karaciğer dışındaki dokulara gönderilirler, burada (aseton hariç) asetil-CoA'ya çevrilirler ve sitrik asit döngüsünde okside edilerek, dokuların enerji ihtiyacının karşılanmasında görev alırlar.
- Keton cisimleri suda çözünür oldukları için dolaşıma verildiklerinde herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymazlar.

- Keton cisimlerinin sentezindeki ilk basamakta 2 asetil-CoA molekülü tiyolaz enziminin katalizlediği reaksiyonla birleşerek asetasetil-CoA'yı oluşturur.
- Bu reaksiyon aynı zamanda beta-oksidasyonun son reaksiyonunun ters yönde gerçekleşmesidir.

- Bundan sonra, üçüncü bir asetil-CoA, asetoasetil-CoA ile reaksiyona girer ve β -hidroksi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) meydana gelir.
- Reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-CoA sentaz'dır.
- Sonraki reaksiyonda HMG-CoA'dan asetil-CoA ayrılır ve asetoasetat oluşur.

- Reaksiyon dizisinde ilk oluşan keton cismi olan asetoasetat direkt olarak kana verilebilir, ya da β -hidroksibütirat dehidrogenaz enziminin yardımıyla diğer bir keton cismi olan β -hidroksibütirat'a indirgenir.
- Geri dönüşümlü olan bu indirgenme reaksiyonunda NADH kullanılır ve reaksiyonun hangi yönde ilerleyeceği mitokondrideki NADH/NAD⁺ oranı tarafından belirlenir.

- Asetoasetat'dan oluşabilecek diğer bir ürün de üçüncü keton cismi olan uçucu (buharlaştırılabilir) özellikteki aseton'dur.
- Spontan olarak gerçekleşebilen bu reaksiyonda asetoasetat dekarboksilasyona uğrar.
- Aseton, normalde çok az miktarda oluşur ve uçucu olduğu için ekspirasyon havasının içinde vücuttan atılır, toksiktir ve enerji ihtiyacı için kullanılamaz.

- Karaciğerde sentezlenen keton cisimleri kana verilir ve karaciğer dışındaki dokular tarafından kandan alınarak (aseton hariç) yakıt olarak kullanılırlar.
- Kandan alınarak mitokondriye iletilen β -hidroksibütirat, β -hidroksibütirat dehidrogenaz enziminin yardımıyla asetoasetat'a çevrilir.

- Reaksiyon sonucunda oluşan veya kandan direkt olarak gelen asetoasetat'lara, bir sitrik asit döngüsü ara ürünü olan süksinil-CoA'dan CoA transfer edilerek asetoasetil-CoA'lar sentezlenir.
- Reaksiyon süksinil-CoA: asetoasetat CoA transferaz veya diğer adıyla tiyoforaz enzimi tarafından katalizlenir.

- Sentezlenen asetoasetil-CoA'lar, tiyolaz enziminin yardımıyla iki molekül asetil-CoA'ya parçalanır ve oluşan bu asetil-CoA molekülleri de sitrik asit döngüsüne girerek enerji temininde kullanılır.

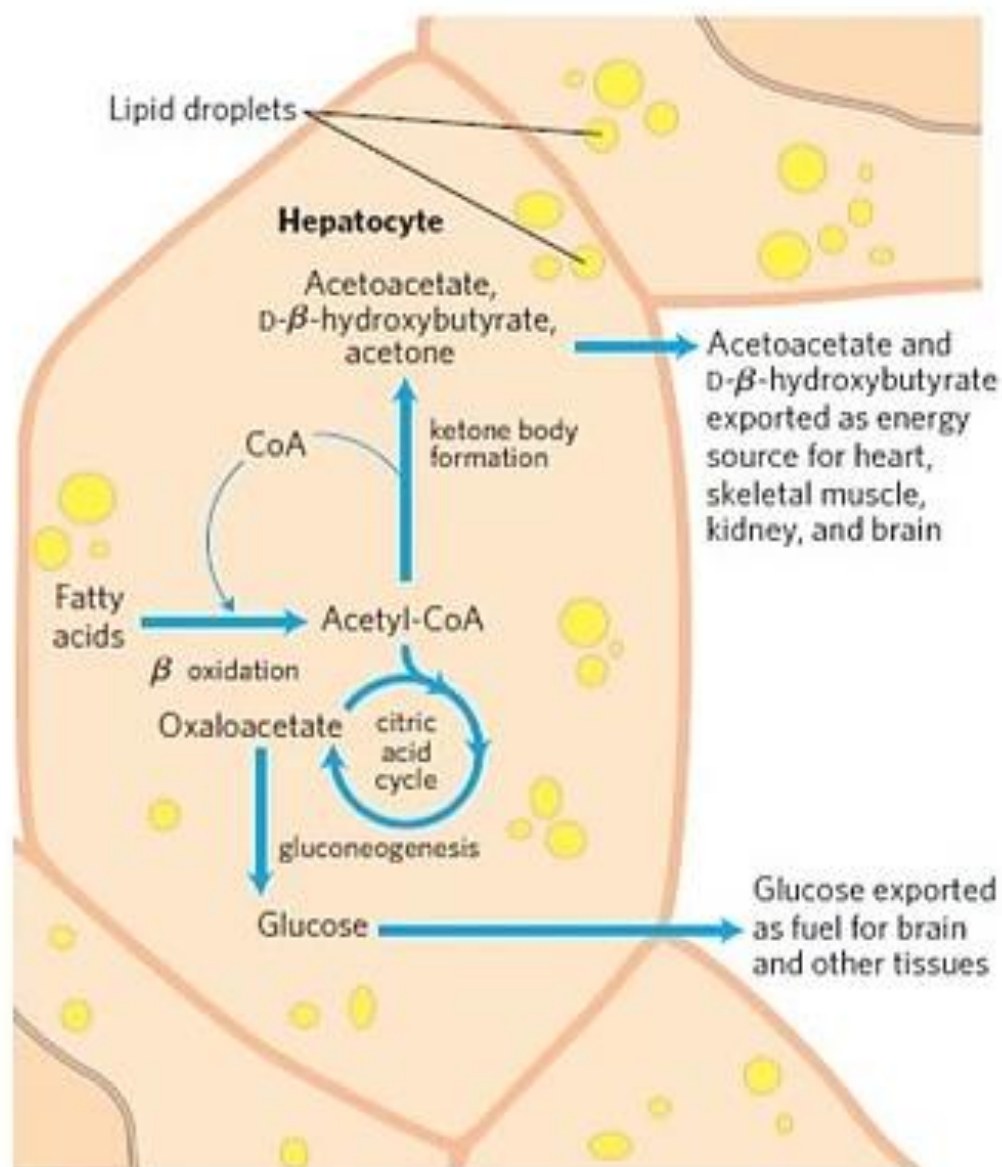
- Karaciğerde tiyoforaz enzimi bulunmaz, bu nedenle karaciğer keton cisimlerini metabolize edemez.
- Mitokondrileri olmadığı için eritrositler de keton cisimlerini kullanamazlar.
- Açlıkta beyin ve yağ dokusu enerji temini için yağ asitlerini kullanamazlar, fakat keton cisimlerini kullanabilirler.

- Açlıkta dokuların enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için yağ dokusundan triaçilgliserollerin yıkımı sonucunda kana verilen yağ asitleri dokular tarafından kandan alınarak kullanılır.
- Bunun için mitokondride önce beta oksidasyonla asetil-CoA'lara parçalanırlar, sonra da sitrik asit döngüsünde CO₂ ve suya yıkılırlar.

- Açlıkta ya da tedavi edilmeyen diabetes mellitus'taki azalmış insülin/glukagon oranı asetil-CoA karboksilaz enziminini inhibe eder.
- Böylece malonil-CoA (yağ asidi biyosentezindeki ilk ürün) seviyesi azalır ve bu bileşiğin karnitin açıl transferaz I enzimi üzerindeki inhibe edici etkisi ortadan kalkar.
- Bu durumda yağ asitlerinin mitokondriye girerek asetil-CoA'ya okside olmaları kolaylaşır.

- Karaciğerde durum farklıdır, adipoz dokudan gelen bol miktardaki yağ asidinin oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA'ların hepsi sitrik asit döngüsüne giremez.
- Çünkü asetil-CoA miktarının artmasıyla pirüvat dehidrogenaz enzimi inhibe olur ve pirüvat karboksilaz enzimi aktive olur.

- Böylece pirüvattan oluşan oksaloasetat'lar, sitrik asit döngüsünden çok glukoneogenez'de kullanılırlar.
- Bu durumda sitrik asit döngüsü (ara ürünlerinin glukoneogenezde kullanılması nedeniyle) yavaşlayacağından, asetil-CoA'lar birikir ve bunlar da keton cisimleri sentezine yönlenirler.
- Sonuçta sentezlenen keton cisimlerinin miktarı, karaciğer dışı dokuların tüketebileceği miktarın üzerine çıkar.



- Sitrik asit döngüsünün yavaşlaması ve glukoneogenezin indüklenmesinde yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda artan NADH/NAD⁺ oranı düzenleyici rol oynar.
- Asetil-CoA'ların keton cisimlerinin sentezinde kullanılması aynı zamanda CoA'ların serbest kalmasını sağlar.
- Böylece serbest kalan CoA'lar, artmış yağ asidi oksidasyonundaki ihtiyaç için kullanılırlar.

- Tedavi edilmeyen tip I diabetes mellitusta karaciğerde üretilen, kana ve oradan da idrara verilen keton cisimlerinin miktarı çok yüksek seviyelere çıkabilir.
- Keton cisimlerinin kanda görülmesine ketonemi, idrarda görülmesine ketonüri ve bu tabloya ketozis adı verilir.
- Keton cisimleri asidik yapılardır ve kanda seviyeleri yükseldiği zaman asidoza (ketoasidoz) neden olurlar.

- Ketoasidozdaki hastalar keton cisimlerinden uçucu özellikteki asetonu solunum yoluyla çıkardıkları için nefeslerinde karakteristik bir koku vardır.
- Keton cisimlerinin kandaki normal seviyesi $<3\text{mg/dL}$ ve idrarla normal atılma hızı $\leq 125\text{mg/24 saattir}$.

- Diyabetik ketoasidozlu kimi hastalarda keton cisimlerinin kandaki seviyelerinin normalin 30 katına, idrardaki seviyelerinin normalin 40 katına kadar çıkması mümkündür.
- Keton cisimlerinin kanda çok yüksek seviyelere çıkması koma ve ölüm nedeni olabilir.

- **Ketojenik diyet**, karbonhidrat ve protein kaynaklarının oldukça kısıtlı olduğu ve diyet içeriğinin çok büyük bir kısmının yağlardan oluştuğu diyetler olarak tanımlanabilir. Normal sağlıklı beslenme planlarında kaçınılan pek çok besin türü, bu diyetlerde temel enerji kaynağı olarak tercih edilir. Yüksek yağ içeriği, düşük karbonhidrat ve protein içeriği nedeniyle bu diyetlerin uygulanması zor olup uzun süre devam ettirilmesi hem zorlayıcı hem de sağlık açısından riskli olabilmektedir. Özellikle karbonhidratlar konusunda oldukça katı olan bu beslenme tarzında ekmek, tahıllar, undan üretilen her türlü besin ve şeker gibi karbonhidrat kaynakları katı yasaklar arasındadır

- . Diyetin büyük bir kısmı yağ kaynakları olan kaymak, krema, mayonez benzeri besinlerden meydana gelir. Epilepsi hastalarında sara nöbetlerinin azaltılmasında etkili olması nedeniyle bu hastalarda nöbetlerin yoğunlaştığı dönemlerde ketojenik diyet uygulamaları yapılabilir. Buna ek olarak ketojenik diyetler bazı metabolizma hastalıkları, Parkinson, Alzheimer, beyin ve sinir sistemi hastalıkları, otizm, bazı ruhsal ve mitokondriyal hastalıklarda da tedavi sürecine yardımcı olması amacıyla uygulanabilir.

- Ketojenik diyetlerin zayıflama amacıyla tercih edilmeye başlaması, geçtiğimiz birkaç yıl içerisinde popülerleşmesine bağlı olarak ortaya çıkmış ve ketojenik beslenmenin zayıflama ve sağlık üzerindeki etkileri pek çok araştırma konu olmuştur. Sağlık yönünden oluşturduğu riskler nedeniyle bu diyetin zayıflama amacıyla tercih edilmesinin güvenilir olup olmadığı hakkında henüz kanıtlanmış sonuçlara ulaşılamamıştır.

- Bu nedenle ketojenik diyet, mutlaka hekim tarafından önerildiği durumlarda, sağlık kontrollerinin sürekli ve düzenli olarak yaptırılması şartı ile kısa süreli olarak uygulanmalıdır. Diyetin temel amacı; düşük karbonhidrat alımı ile vücudun ketozis moduna geçirilmesi ve vücut depolarında yer alan yağların yakılmaya başlamasının sağlanmasıdır. Diyetin karbonhidratlar yönünden oldukça kısıtlı olması yalnızca en çok bilinen karbonhidrat kaynakları olan ekmek, tahıllar, hamur işleri gibi besinleri değil meyveler, sebzeler, süt ve süt ürünleri, yağlı tohumlar, kuru baklagiller gibi birçok besin türünün tüketilememesine neden olur.

- **Ketojenik Diyetin Yan Etkileri Nelerdir**

- Ketojenik diyet tamamen faydalı, ya da bütünüyle doğal bir yöntem değildir. Öncelikle bir tıbbi sorunun tedavisi için ortaya çıkarılmıştır ve birçok tedavi yöntemi gibi çeşitli yan etkileri mevcuttur. Her ne kadar normal şartlarda sağlıklı bireyler için güvenli olsa da, metabolizmayı değiştirmesi nedeniyle vücutta önemli değişikliklere yol açabilir ve bundan dolayı bir takım tıbbi sorunlara neden olabilir.
- Bu diyetin uzun süre uygulanmasının vücut üzerindeki yan etkileri hakkında tıbbi çalışmalar devam etmektedir. Özellikle çocuklarda bu diyetin uzun süre devam ettirilmesi büyümede yavaşlamaya neden olabilir. Ketojenik diyet sürecinde normalde 1 / 1000 olan böbrek taşı riskinin 1 / 20'ye yükseldiği de gözlemlenmiştir. Karbonik anhidraz inhibitörleri veya potasyum sitrat alımının bu riski belirli bir seviyede sınırlaması mümkündür.

- Bunun yanı sıra vücudun diyetle uyum sağlaması esnasında başlangıçta belirli bir takım yan etkiler görülebilir. Bu yan etkilerin bütününe halk arasında **keto gribi** adı verilmektedir. Vücut ketojenik olarak enerji tüketimine yani ketoza alışırken geçirdiği metabolizmada gerçekleşen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu yan etkiler normal şartlar altında iki ila yedi gün arasında devam eder.

- Ketojenik diyetin yan etkileri arasında bireyin kendisini enerjisiz, yorgun ve zayıf hissetmesi, zihinsel işlevlerinde yavaşlama, artan açlık hissi, çeşitli uyku sorunları ve sürekli uyuma ihtiyacı, mide bulantısı, sindirim rahatsızlıkları ve egzersiz esnasında performans düşüklüğü bulunmaktadır.

- Ketojenik diyeti sürdürürken idrarda veya nefeste kokma görülebilir. Bu vücudun ketoz esnasında ürettiği ve atıklardan kaynaklanmaktadır.
- Ketojenik bir diyet aynı zamanda vücuttaki su ve mineral dengesini de değiştirecektir. Bu nedenle bireylerin diyetisyene başvurarak en azından başlangıçta fazladan ne kadar tuz, sodyum, potasyum ve magnezyum gibi mineralleri almaları gerektiğini öğrenmeleri tavsiye edilmektedir.

- Bu mineralleri normal beslenme sürecinde, bir takviyeden faydalanmadan almak önemlidir. **Ketojenik diyet** sürecinde kaçınılan gıdalar tarafından normalde vücuda sağlanan mikrobelerin eksikliğini gidermek için bunları içeren takviyelerin alınması gereklidir.

- Bu yan etkileri en aza indirmek için ketojenik diyetle başlamadan önce karbonhidrat tüketimini birkaç hafta boyunca kademeli olarak azaltmak mümkündür. Bu bireyin vücuduna karbonhidratları kullanmayı tamamen ortadan kaldırmadan önce vücudunuza daha fazla yağ yakmayı öğretebilir. Ketojenik diyetle ilk başlanılan dönemde, vücut adapte olana kadar kalori hesabı yapmamak ve doyana kadar yemekten kaçınmamak önemlidir.

