

— Derleme —

BEYNİN ENERJİ METABOLİZMASI

Dr. Gülten TUNALI*

Metabolik enerji tüketerek iş ürettikleri için, vücuttaki bütün dokuların bir enerji metabolizması vardır. Santral sinir sistemindeki hücreler tarafından üretilen iş, dokunun mekanik görevi ve dış salgı faaliyeti olmadığından, vücudun diğer dokularındaki hücreler kadar belirgin değildir. Buna rağmen beyinin enerji ihtiyacı çok fazladır. Bunun neticesi olarak, beyin hücrelerinin, enerji kaynaklarının (yani oksijen ve glikozun) sağlanmasında bozukluk yapan durumlara karşı aşırı bir hassasiyeti vardır. Bunun yanı sıra, sinir hücrelerinin regenerasyon kabiliyeti çok zayıf olduğundan, beyin enerji yetersizliği, hem organın fonksiyonlarını ve hem de bir bütün olarak organizmanın hayatını tehdit eder (7). Bu nedenle, beyinin enerji metabolizması, yalnızca enerji üretimi ve tüketimi ile ilgilenen biyokimyacıları değil, klinisyenleri de ilgilendirmelidir.

Serebral enerji metabolizması ile ilgili çalışmalara duyulan ilgi giderek artmaktadır. Çünkü serebral kan akımı ölçümleri, tek başına beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Çeşitli durumlarda beyin metabolizması ve fonksiyonları yavaşladığı halde, beyin kan akımı normal kalabilir. Diğer taraftan kan akımındaki azalma ile birlikte beyin enerji metabolizmasında da orantılı şekilde azalma var ise, kan akımı önemli derecede azalma gösterdiği halde, beyin normal fonksiyonlarını devam ettirebilir. Buna bir örnek olarak hipotermideki metabolizma yavaşlaması verilebilir. Metaboliz-

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Doçenti.

madaki yavaşlama ile birlikte serebral kan akımı da düşer. Buna rağmen beyin normal fonksiyonlarını devam ettirir (3). Bu örnekler, beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, serebral kan akımı ölçümlerinin tek başına yeterli olmadığını, beynin glukoz metabolizmasının da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (3).

Beyin, metabolik yönden vücudun en aktif organlarından biridir. Oksijen tüketimindeki büyük değerler bunu doğrulamaktadır. Normal, uyanık ve genç bir insanın serebral oksijen tüketimi 3.5 ml/100 gm/dak. dir. Bütün beyin dokusunun (1400 gm) oksijen tüketimi 49 ml O₂ / dakikadır. Erişkin bir erkekte vücut ağırlığı 70 kg olup, bazal durumda bütün vücudun oksijen kullanımı 250 ml O₂ / dakikadır. Yani vücut ağırlığının ancak % 2 sini temsil eden beyin dokusu, istirahat sırasında bütün vücut tarafından kullanılan oksijenin % 20 sini sarfetmektedir (9).

Beyinde oksijenin hemen tamamı glukozun oksidasyonunda kullanılır. Beynin enerji ihtiyacı devamlıdır. Uyku esnasında bile metabolizma hızında yavaşlama olmaz (9).

Beyin, normal fonksiyonlarını devam ettirebilmek için glukoz ve oksijene muhtaçtır. Bunların eksikliğinde, epilepsi, koma ve neticede ölüm meydana gelir. Glukoz, glukojen ve yüksek enerji fosfat bileşimlerinin beyindeki deposu öylesine düşüktür ki, beyin bu depo ile ancak birkaç dakika fonksiyonunu devam ettirebilir. Bundan dolayı, oksijen ve glukozun sürekli olarak, kan dolaşımı ile beyin dokusuna taşınması gerekir (11).

Beyin dokusunun, ne kalp ve iskelet kası gibi mekanik ne böbrek dokusu gibi ozmotik işi ve ne de karaciğer dokusu gibi kompleks metabolik fonksiyonu vardır. Biyosentetik aktivitesi bazı hormon ve nörotransmitterlerin sentezinden ibarettir (11).

Sinir sisteminin esas fonksiyonu, uyarılma (excitation) ve uyarıların iletilmesi (conduction) dir. Beyin dokusu tarafından harcanan enerjinin önemli bir kısmı, uyarılma ve uyarıların iletilmesi işlevi sırasında, gerekli aktif iyon transportunda kullanılır (11).

Sarfedilen oksijenin tamamı enerji metabolizmasında kullanılmaz. Çeşitli nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizmasında fonksiyon gören oksidazlar ve hidrosilazlar, katalize ettikleri reaksiyonlarda oksijen kullanırlar (11).

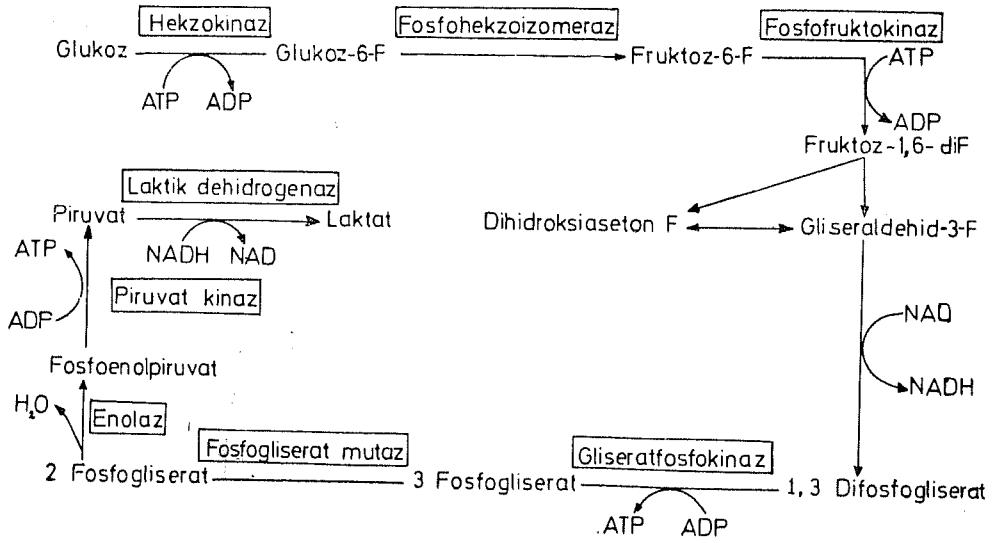
Fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün korunması için beyin, devamlı ve kesintisiz oksidatif metabolizmaya muhtaçtır. Aneorobik

glikolizis ile elde edilen enerji, beynin enerji ihtiyacını karşılamaya yetmez. Beynin oksijen deposu, tüketimi ile kıyaslandığında çok küçüktür. Bu nedenle, oksijenin kan akımı vasıtasıyla sürekli olarak beyin dokusuna taşınması gerekir (11).

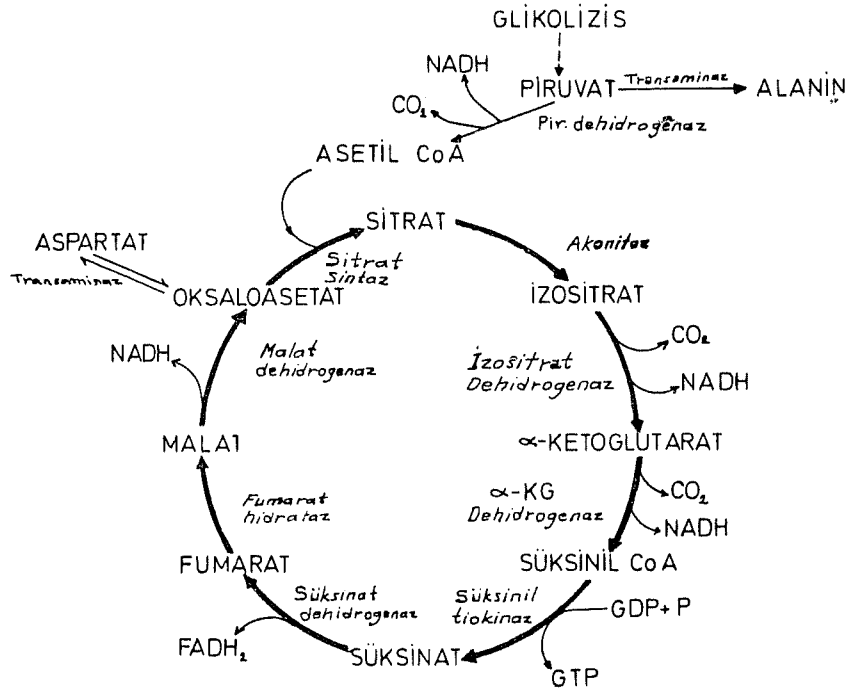
Serebral kan akımının ortalama hızı, 57 ml/100 gm/dak. dır. Beynin tamamının kan akımı hızı, 800 ml/dak. olup, bu değer total kalp debisinin % 15 dir (5). Arteriel kan basıncı düşse bile, serebral kan akımını yeterli düzeyde tutmaya çalışan, çeşitli mekanizmalar vardır. Serebral kan akımının regülasyonu, serebral damarların genişlemesi veya daralması ile sağlanır. Damar tonusu ise pCO_2 , pO_2 ve pH gibi lokal kimyasal faktörlere bağlıdır (4, 8). Yüksek pCO_2 , düşük pO_2 ve düşük pH seviyeleri, kan damarlarını genişleterek serebral kan akımını artırır. Ters yöndeki değişiklikler ise damarları daraltarak kan akımını azaltır (10).

Beyin enerji metabolizmasının substratları : Beynin enerji metabolizması, bütünüyle glukozun oksidasyonundan sağlanır. Normal ve bilinçli insan beyni, dakikada 156 $\mu\text{mol}/100\text{ gm}$ oksijen tüketir. CO_2 üretimi de aynı miktarlardadır. Oksijen tüketimine eşdeğer olan glukoz kullanımı ise, 26 $\mu\text{mol}/100\text{ gm}/\text{dak.}$ dır. Yani her μmol glukozun oksidasyonu için 6 μmol oksijen sarfedilir. Bununla beraber, gerçekte ölçülen glukozun kullanımı, 31 $\mu\text{mol}/100\text{ gm}/\text{dak.}$ dır. Böylece oksijen kullanımının, glukoz kullanımına oranı 5.5 tir. Sarfedilen fazla glukozun kaderi bilinmiyor. Fakat muhtemelen, laktat ve pirüvat ile karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerine dağılır ve beyin dokusundan kana salgılanır (9).

Beyin enerji metabolizması glukozun oksidasyonu ile sağlanır. Glukoz önce Embden - Mayerhoff yolunda 2 mol pirüvat'a dönüşür. Aneorobik şartlarda pirüvat laktat'a çevrilir. Aerobik şartlarda pirüvattan önce asetil - CoA sentez edilir. Meydana gelen asetil CoA ise, Krebs siklusunda kullanılır. Emdenmayerhoff yolu (glikolizis) Şekil I de, Krebs siklusu (trikarboksiilk asit siklusu) ise Şekil II'de gösterilmiştir. (1, 11).



Şekil 1 : Beyin Dokusunda Embden-Mayerhoff Yolu



Şekil 2 : Beyin Dokusunda Krebs Siklusu

Glukozun büyük kısmı, CO₂ ve suya okside olduğu hâlde, küçük bir kısmı laktik aside çevrilir. Glukoz metabolizmasında aerobik ve aneorobik yollar arasında bir denge vardır. Glukozun % 91-92 kadarı karbondioksit ve suya dönüştüğü halde, % 5 ila 8 kadarı laktik aside çevrilir. Yeterli oksijenin temin edilemediği aneorobik şartlarda ise laktik asit üretimi artar (7).

Tablo I : Krebs siklusunda ATP üretimini göstermektedir (12).

Reaksiyon	Koenzim	ATP üretimi
İzositrat → α ketoglutarat + CO ₂	NAD	3
α ketoglutarat → Süksinil CoA + CO ₂	NAD	3
Süksinil CoA + ADP → Süksinat + ATP	GDP	1
Süksinat → Fumarat	FAD	2
Malat → oksaloasetat	NAD	3
TOPLAM		12

Tablo II : Glikolitik yol ve Krebs siklusunda üretilen ATP miktarları ile üretildikleri reaksiyonları toplu halde göstermektedir (12). Glikolitik yolda, 1 mol glukozdan iki mol piruvat meydana gelir ve asetil CoA ya dönüşür. Yukarıdak tablodan anlaşılacağı gibi 1 mol asetil CoA'nın Krebs siklusundaki ATP üretimi 12 mol, 2 mol asetil CoA'nın metabolizması sonucu ATP üretimi bunun iki misli yani 24 mol'dür.

Reaksiyon	ATP üretimi veya tüketimi
Glukoz → glukoz 6 fosfat	— 1
Fruktoz 6 — fosfat → Fruktoz 1,6 difosfat	— 1
2 Gliseraldehid 3 fosfat → 2 1,3 - difosfogliserat reaksiyonunda 2 NAD ⁺ → 2 NADH → 2 NAD ⁺	+ 6
2 1,3 - difosfogliserat → 2 3 - fosfogliserat	+ 2
2 fosfoenol pirüvik asit → 2 pirüvik asit	+ 2
2 pirüvik asit → 2 asetil CoA + CO ₂ 2 NAD ⁺ → 2 NADH → 2 NAD ⁺	+ 6
2 Asetil CoA → 4 CO ₂ (Krebs siklusunda)	+ 24
Net ATP kazancı : Glukoz + 6 O₂ → 6 CO₂ + 6 C₂O	38

Kısaltmalar : GDP : Guanozin difosfat, FAD : Flavin adenin dinukleotid, NAD : Nikotinamid adenin dinukleotid.

Enerji, ATP molekülü içinde yüksek enerjili fosfat bağında, kimyasal enerji olarak depolanmıştır. Beynin fonksiyonel aktivitesi için gerekli olan serbest enerji ATP nin ADP ve Pi (inorganik fosfat) a hidroliz olması ile açığa çıkar. 1 mol ATP nin hidrolizi ile elde edilen serbest enerji yaklaşık olarak 7 KCal dir. Beynin 1 dakikalık enerji tüketiminin temini için 4×10^{21} mol ATP nin hidrolizine gerek vardır (11).

Beynin enerji metabolizması ile ilgili çalışmalar :

Beynin enerji metabolizmasını konu alan invivo çalışma sonuçları ile invitro çalışma sonuçları arasında büyük uyumsuzluklar vardır. Bu nedenle invitro deney sonuçlarına dayanarak beynin invivo metabolik fonksiyonları hakkında sonuçlar çıkarmak doğru değildir. Bunun içindir ki beyin enerji metabolizması ile ilgili güvenilir ve doğru bilgiler yalnızca hayvan deneylerinden elde edilebilmektedir (11).

Beynin enerji metabolizmasını konu alan metodlar çok çeşitlidir. Bazıları hayvanlarda hiçbir anesteziye ihtiyaç göstermeyecek kadar küçük cerrahi müdahaleyi gerektirir. Bazı teknikler ise daha travmatiktir ya hayvanın öldürülmesini ya da büyük cerrahi işlemi gerektirir. Bazıları insana da uygulanabildiği halde, diğerleri yalnızca hayvanlarda uygulanabilir.

Aşağıda kısaca bu tekniklerin bazılarında söz edilecektir.

Dokunun biyokimyasal analizine dayanan kimyasal teknikler, karbonhidrat ara metabolizmasının araştırılmasında yararlı olmuştur. Bu metotta hayvanların öldürülmesi ve doku örneklerinin analizi gereklidir. Sakıncalarından biri beyinde meydana gelen postmortem değişikliklerin, hızlı dondurma tekniklerine rağmen bütünüyle engellenememesi ve sonuçları etkilemesidir (11).

Diğer bir metod da radyoaktif işaretli öncü (precussor) moleküllerin verilmesi ve sonra radyoaktif işaretli ürünlerin araştırılmasıdır. Radyoaktif işaretli öncü molekül verildikten sonra beyin çıkarılır, öncü molekül ve çeşitli ürünleri izole edilir. Bu metod nörotransmitter sentezi ve metabolizması, lipid ve aminoasit metabolizmasının araştırılmasında yararlı bir metoddur (11).

Arteriovenöz fanktan yararlanılarak o dokunun metabolizması hakkında bilgi edinmek mümkündür. Dolaşımın esas fonksiyonu, doku tarafından kullanılan besin maddelerini taşımak ve metabolizma ürünlerini dokudan uzaklaştırmaktır. Bu nedenle, doku tarafından kandan alınan maddeler dokuyu besleyen arteriyel kanda dokunun

drenajını sağlayan venöz kandan daha yüksektir. Bunun tersi doku tarafından dolaşıma salınan maddeler için doğrudur. O maddeye ait doku konsantrasyonunun sabit olduğu durumlarda pozitif arteriovenöz fark dokudaki tüketimi, negatif arteriovenöz fark ise dokudaki üretimi gösterir. Arteriyel kan, bileşim yönünden aynı olduğundan kan örneği herhangi bir arterden alınabilir. Fakat venöz kan her doku için spesifik olduğundan doğru ve geçerli bir arteriovenöz fark elde etmek için örneğin dokunun drenajını sağlayan ve diğer dokulardan gelen venöz kan ile kirlenmemiş venden alınması gerekir. İnsanda serebral ven drenajı, anatomik yönden bu teknik için uygundur. İnternal jugular venin üst bulbusundan elde edilen kan % 3 den daha fazla ekstraserebral kan ihtiva etmez. Ven fonksiyonu lokal anestezi altında yapılabilir (11).

Maymunlar da bu teknik için uygundur. Fakat diğer labaratuvar hayvanlarında durum farklıdır. Metodun esas avantajı basit ve bilinçli insanda uygulanabilir oluşudur. Fakat bu metod ara metabolizmanın araştırılmasında kullanılamaz. Çünkü ara metabolizma ürünleri tamamıyla beyin dokusunda üretilir ve tüketilir. Kan ile beyin dokusu arasında geçiş yoktur. Bunun yanısıra bu metodla metabolizma hızı hakkında kantitatif değerler elde etmek mümkün değildir. Çünkü arter ile ven arasındaki fark yalnızca üretim ve tüketim hızına değil, kan akımına da bağlıdır (11).

Serebral kan akımı ve arteriovenöz fark değerlerinden metabolizma hızı tayini :

Stabil durumlarda beyin tarafından kullanılan veya üretilen maddenin doku konsantrasyonu sabit olarak kabul edilir. Bir madde kan ile beyin arasında alınıp veriliyorsa, arteriyel kan ile beyine taşınma hızı ile, venöz kan ile beyinden uzaklaştırılma hızı arasındaki fark, beyinin o maddeyi kullanma hızına eşittir. Bu ilişki aşağıdaki formül ile ifade edilebilir :

$$CMR = CBF (A - V)$$

CMR : Serebral metabolizma hızını, CBF : Serebral kan akımını, A — V : Arteriyel kan ile venöz kan arasındaki konsantrasyon farkını ifade eder. Böylece eğer serebral kan akımı ve arteriovenöz konsantrasyon farkı biliniyorsa, serebral metabolizma hızını hesaplamak mümkün olur (11).

Serebral kan akımını tayin eden birçok metodlar vardır. En güvenilir teknik Kety ve Schmidt (2) tarafından geliştirilmiş olan inert

gaz metodudur. Orijinal olarak insanlara uygulanır şekilde geliştirilmiş, sonradan hayvanlara uygulanabilir şekilde değişiklik yapılmıştır (6). Metod Fick prensibine dayanır. Serbestçe yayılabilen ve kimyasal olarak inert olan gaz, izlenebilir miktarlarda verilir. Hava içinde % 15 lik nitrozoksit inhalasyonu sırasında arteriyel ve venöz kan örnekleri alınır ve nitroz oksit konsantrasyonları tayin edilir. Serebral kan akımı (CBF) ml/100 gm/dak. olarak ve aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanır.

$$CBF = 100 \lambda V_{10} / \int_0^{10} (A-V) dt$$

A ve V : Nitroz oksidin arteriyel ve serebral venöz kandaki konsantrasyonlarını, V_{10} : nitrozoksitin 10. dakikada venöz kandaki konsantrasyonunu, λ nitrozoksit için beyin dokusu ve kan arasındaki partition coefficienti, t : dakika olarak inhalasyon zamanını, $\int_0^{10} (A-V) dt$: 10 dakikalık inhalasyon süresince nitrozoksitin arteriovenöz fark integrasyonunu ifade eder (11).

Nitroz oksit için kan ile beyin dokusu arasında denge kurulduğunda partition coefficient yaklaşık olarak "bir" dir. Bu zaman süresinin sonunda beyin dokusundaki N_2O konsantrasyonu, aşağı yukarı serebral venöz kandaki N_2O konsantrasyonuna eşittir. Bu metod ve modifiye şekilleri ile invivo beyin metabolizması hakkında çok değerli bilgiler elde edilmiştir (11).

Beyin kan akımının önemi :

Fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün korunması için beyin devamlı ve kesintisiz oksidatif metabolizmaya muhtaçtır. Anaerobik glikolizis, beynin ihtiyacı olan enerjiyi karşılamaya yetmez. Beynin oksijen deposu, tüketimi ile kıyaslandığında son derece küçüktür. Bu nedenle kandolaşımı aracılığı ile oksijenin beyine taşınması gereklidir. Serebral kan akımı tamamen durduğunda 10 saniyeden daha kısa zaman içinde bilinç kaybolur. Anoksi veya asfiksi sonucu ortaya çıkan anoksemide bilinç kaybının meydana gelişi daha uzun zaman alır. Çünkü dolaşan kanda az da olsa oksijen vardır.

Serebral kan akımının durmasını izleyen birkaç dakika içinde beyinde geriye dönmez (irreversibl) değişiklikler meydana gelir.

Beyin enerji metabolizmasının yaş ile ilişkisi :

Hayvan çalışmaları, serebral oksijen tüketiminin doğumda çok düşük olduğunu, büyüme ve gelişme işlevi ile birlikte arttığını göstermiştir. Serebral kan akımı ve oksijen tüketimi 6 yaşlarında en yük-

sek seviyeye çıkar. Daha sonra normal erişkin insanda saptanan seviyelere iner. 5-6 yaşlarında serebral O_2 kullanımı 5,2 ml/100 gm/dakikadır. Bütün beynin harcadığı O_2 miktarı 60 ml/dakika olup bu miktar vücudun oksijen tüketiminin % 50'sidir. Hiçbir vasküler yetmezlik belirtisi göstermeyen yaşlı hastalarda oksijen tüketimi ve kan akımı normal erişkin bir insanınkinden farklı olmamakla birlikte hafif arteriosklerotik değişiklik gösteren kişilerin kan akımında ve oksijen kullanımında önemli düşme görülür (11).

Ketozisde ketonların beyin dokusu tarafından kullanılışı :

Özel durumlarda beyin, enerji metabolizmasını devam ettirmek için glukoz dışında başka substratlar da kullanır. Normal koşullarda D- β hidroksibütirat ve asetoasetat gibi yağ katabolizması sırasında meydana gelen keton cisimleri yönünden arteriyel kan ile venöz kan arasında önemli fark yoktur. Buna rağmen şiddetli obesite nedeniyle birkaç hafta süreyle aç bırakılan hastalarda her iki madde de beyin dokusu tarafından alınır. Metabolizmalarından sorumlu enzimler (D- β hidroksibutirik dehidrogenaz, asetoasetat - suksinil CoA transferaz ve asetoasetil tiolaz) bunları asetil CoA ya çevirir (11).

Normal şartlarda glukoz seviyesi yüksek olduğunda kandaki keton cisimlerinin seviyesi çok düşüktür. Beyin bu cisimleri kullanmaz. Fakat uzun süreli açlık hallerinde karbonhidrat depoları tükenir. Glukoneogenesis beynin enerji ihtiyacını karşılamaya yetmez. Hızlı yağ katabolizması nedeniyle kanda keton cisimleri yükselir ve keton cisimleri enerji metabolizmasında kullanılır.

Açlık, yağ veya ketojen diyet ile beslenme, diyabet ve yağ katabolizmasını artıran durumlarda ketonların beyin dokusu tarafından kullanılması, ketozisin derecesi ile orantılı olarak artar.

Keton cisimleri hernekadar glukozun yerini alırsada glukoz tüketiminin tamamen durduğu hallerde enerji ihtiyacını karşılamaya yetmez.

KAYNAKLAR

1. Bachelard, H. S. : Handbook of Clinical Neurology, North Holland Pub. Comp, American Elsevier Pub. Comp Amsterdam, New-York, Vol. 27, pp. 1-26, 1976.
2. Ketty, S. S., Schmidt, C. F. : The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man, Theory, procedure and normal values, J. Clin. Invest, 27 : 476 - 483, 1948.
3. Langfitt, T. W. : Cerebral circulation and metabolism. Summary of International symposium, J. Neurosurg., 40 : 561 - 578, 1974.
4. Lassen, N. A. : Brain extracellular pH: The main factor controlling cerebral blood flow, Scand, J. Clin. Lab. Invest. 22 : 247 - 251, 1968.
5. Lassen, N. A. : Cerebral Blood flow and oxygen consumption in man, Physiol. Rev., 39 : 183, 1959.
6. Page, W. F., German, W. J. and Nims, L. F. : The nitrous oxide method for measurement of cerebral blood flow and cerebral gaseous metabolism in dogs, Yale J. Biol. Med., 23 : 462, 1951.
7. Siesjö, B. K. : Brain Energy Metabolism, John Wiley and Sons Pub. Chichester, New - York, Bristane, Toronto, 1978, pp. 101 - 130.
8. Sokoloff, L. : The action of drugs on the cerebral circulation, Pharmacol. Rev., 11 : 1, 1959.
9. Sokoloff, L. : Handbook of Physiology - Neurophysiology, American Physiological Society, Washington, 1960, pp. 1243 - 54.
10. Sokoloff, L. and Kety S. S. : Regulation of cerebral circulation, Physiol. Rev. 40 (Supp. 4) : 38, 1960.
11. Sokoloff, L. : Basic Neurochemistry, Second edition, Little Brown Co., 1976, pp. 388 - 413.
12. White, A., Handler, P., Smith, E. L. : (Eds) Principles of Biochemistry, Fourth edition, Mc Graw Hill, 1959, pp. 345 - 407.