

İmmünonütrisyon dan farmakonütrisyon a

Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Coşkun T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). From immunonutrition to pharmaconutrition. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 164-181.

Immune response is compromised, to varying extent, in patients who have surgery, trauma, burns, and injury. Massive activation of the inflammatory cascade, with alterations in both innate and adaptive immune functions, contributes significantly to increased susceptibility to infections. The resulting septic syndromes are associated with development of multiple organ failure and significant morbidity and mortality in most of the cases. Since nutrition and immunity are interrelated, the use of enteral feedings enriched with immune-enhancing ingredients was proposed for restoration of immune functions and reducing infection rates in critically ill patients. Several nutrients like arginine, glutamine, omega-3-fatty acids, and nucleotides (immunonutrients) have been added to standard nutritional support solutions, and the use of these formulations is known as "immunonutrition." Immunonutrients, apart from being dietary components, influence immunologic response mechanisms. These immunonutrients may simply be acting as pharmacologic agents, much like a drug, when consumed in amounts above the accepted daily requirements. A new field in nutrition science has thus emerged, and a shift from immunonutrition to pharmaconutrition has occurred. Pharmaconutrition is expected to make a disease-state-specific nutrition therapy possible. In light of the contemporary scientific research, we will be able to answer the questions of how to administer the right nutrients, in the right amounts, at the right time to critically ill patients. However, whether giving immunonutrients to critically ill patients is beneficial remains controversial. Recent meta-analyses have yielded encouraging results in terms of reducing infection rates, fewer days on a ventilator and reduced length of intensive care unit and hospital stay. Although controversy exists regarding the use of immunonutrients, either alone or in the form of a mixture, in critically ill patients, they can be administered safely with minimal risk of adverse outcome on condition that the patients are selected properly. In patients suffering from systemic inflammatory response syndrome, great caution should be exercised when immune-enhancing substrates are involved, as they may aggravate systemic inflammation.

Key words: immunonutrition, pharmaconutrition, glutamine, arginine, nucleotides, omega-3 fatty acids, antioxidants.

ÖZET: Cerrahi girişim uygulanmış, yanık ve travmalı hastalarda immün yanıt değişik derecelerde etkilenir. Enflamatuvar zincirleme reaksiyonların yoğun aktivasyonu, doğal ve edinsel immün işlevlerin değişikliği bu hastalarda enfeksiyona yatkınlığı arttırır. Sonuçta ortaya çıkan septik tablo vakaların çoğunda çoklu organ yetmezliği, morbidite ve mortalite artışına neden olur. Beslenme ve immünite arasında karşılıklı bir etkileşim olduğundan kritik şekilde hasta olanlarda immün güçlendirici besinlerin bozulmuş immün işlevleri düzeltebileceği ve enfeksiyon sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir. Arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler gibi çeşitli besin bileşenleri (immünonütrientler) kullanılarak uygulanan beslenmeye "immünonütrisyon" denilmektedir. İmmünonütrientler temel işlevleri olan besleyici özellikleri dışında günlük önerilen miktarların üzerinde alındığında bir farmakolojik ajan, bir ilaç gibi davranır. Besin öğelerinin farmakolojik bir ajan gibi davranabildiğinin anlaşılmasından sonra yeni bir beslenme bilimi alanı olarak farmakonütrisyon ortaya çıkmış ve immünonütrisyon dan farmakonütrisyon a

bir geçiş olmuştur. Farmakonütrisyonun hastalık durumuna özgü beslenme uygulama olanağı vermesi beklenmektedir. Güncel bilimsel ilerlemelerin verilerine dayanarak besin öğelerinden uygun olanlarını, uygun miktarda ve uygun zamanda verebilmemiz mümkün olacaktır. Ancak kritik şekilde hasta olan bireylere immünonütrient verilmesinin yararlarının olup olmadığı konusu henüz tartışmalıdır. Son zamanlardaki meta-analiz çalışmaları immünonütrient desteğinin enfeksiyon sıklığını azalttığı, ventilatörde, yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalma süresini kısalttığına işaret etmektedir. Kritik şekilde hasta olanlarda immünonütrientlerin tek tek veya karışım halinde kullanılmasının yararları tartışılrsa da hastalar uygun seçildiğinde herhangi bir önemli zararlı etkisi olmaksızın güvenle kullanılabilir. Sistemik enflamatuar yanıt geliştirmiş hastalarda sistemik enflamasyonu alevlendirebileceğinden immün güçlendirici besin öğeleri kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: immünonütrisyon, farmakonütrisyon, glutamin, arjinin, nükleotidler, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar.

Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda çoklu organ yetmezlik sendromuna (ÇOYS) yol açan enfeksiyon ve sepsis başlıca ölüm nedenidir. ÇOYS’de olduğu gibi sepsisin yol açtığı organ yetmezliğinin enfeksiyon ile ilişkili ve doku ve hücre metabolizmasının bozulması sonucu olduğu düşünülmektedir. Halen sepsis başladıktan sonra ÇOYS gelişimi ve mortaliteyi önleyebilecek bir tedavi yaklaşımı yoktur. Gelecekte kullanılacak ümit verici yaklaşım; vücudun kendi koruyucu mekanizmalarını ve endojen stres bileşiklerini güçlendirmek olabilir¹.

Respiratuar distres sendromu geliştirme riski olan hastalara ketokonazol verilmesiyle bu risk azaltılabilmektedir. Bu gözleme dayanarak respiratuar distres sendromunun fungal enfeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülebilirse de gerçek böyle değildir. Bir farmakolojik ajan, bilinen bir özelliği için kullanılabilir fakat bu, o ajanın biyolojik sistemdeki tek etkisi olmayabilir. Örneğin antifungal özelliği yanısıra ketokonazol, proenflamatuar sitokinlerden biri olan tromboksanın sentezi için gerekli tromboksan sentetazı inhibe etmektedir. Ketokonazolun respiratuar distres sendromu riskini azaltıcı etkisi büyük olasılıkla antifungal etkisine değil, sitokin zincirleme reaksiyonlarındaki düzenleyici etkisine bağlıdır. Ketokonazol örneğinde olduğu gibi çeşitli besin bileşenlerinin de primer etkileri yanında beslenmeyle doğrudan ilgili olmayan (non-nütrisyonel) etkileri olabilir. İmmünonütrisyon, bileşiminde bulundurduğu bazı bileşenlerle immün yanıtı çeşitli yönleri ile etkileyebilen

bir beslenme desteği şeklidir.² Diğer bir deyişle, özel olarak immün sistemi güçlendirme amaçlı düzenlenmiş diyetlerle yapılan beslenme desteğine “immünonütrisyon” denilmektedir.³

İmmünonütrientler, bir besin bileşeni olmaları yanısıra immünolojik mekanizmaları da etkileyebilen bileşiklerdir. Bu bileşiklerin bazılarının hem immüniteyi güçlendirici ve hem de zayıflatıcı etkilerinin saptanmış olması etkilerinin hastalığa özgü olduğuna işaret etmektedir.² Beslenme ile immün sistem arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidler gibi çeşitli besin öğelerinin hücrel immüniteyi güçlendirdiği, tümör hücresi metabolizmasını düzenlediği ve stres durumlarında klinik gidişi etkilediği gösterilmiştir.³

Travmalı, cerrahi girişim uygulanmış ve kritik şekilde hasta olan bireylerde “stres yanıtı” olarak değerlendirilen birtakım hormonal, metabolik ve enflamatuar değişiklikler olur. Metabolik stres sonucu glikoliz, lipoliz ve proteoliz gelişir ve hipermetabolik bir döneme girilir (otokannibalizm). Bütün bu değişiklikler proenflamatuar zinciri harekete geçirir, spesifik ve spesifik olmayan immün potansiyeli olan hücrelerin yetersizliği ve immün baskılanma gelişir.³

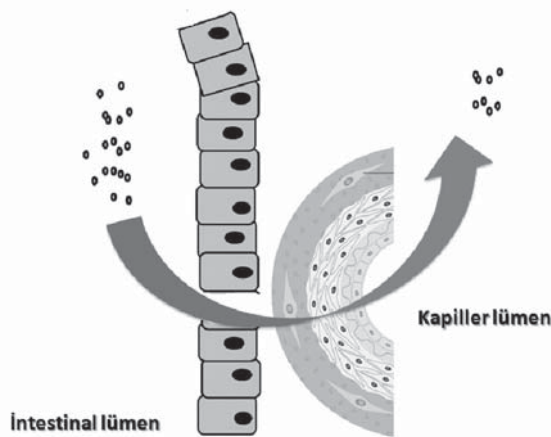
Enflamatuar immün yanıtta koagülasyon ve kompleman zinciri aktive olur. Ayrıca sitokinler, eikosanoidler, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit (NO), vazoaaktif amin ve kininler de rol alır. Sistemik enflamatuar yanıt endotelde, vasküler ve bronkial düz kaslarda ve trombosit

agregasyonunda etkili olur. Mikrosirkülasyon, akciğerlerde gaz değişimi, damar geçirgenliği, koagülasyon ve substrat kullanımı ile organ işlevleri etkilenir. Niteliksel ve niceliksel olarak iyi seçilecek besin bileşenleri, aracı moleküllerin öncüsü olarak hareket edip enflamatuar immün yanıtın şiddetini düzenleyebilir.⁴

Normal koşullarda bağırsak duvarı patojen mikroorganizmalara ve bunların ürünlerine karşı yeterli bir engel oluşturur. Bağırsaklardaki iskemi mukozada lezyonlar oluşturur ve bağırsak geçirgenliği artar. Bakteriler ve ürünleri (endotoksin, peptidoglikanlar) bağırsak duvarından sistemik dolaşıma geçer (translokasyon) (Şekil 1), ÇOYS'ye götüren yerel ve/veya sistemik enflamatuar yanıt başlar. Erken enteral beslenme ÇOYS gelişme riskini azaltır.³

Akut hastalık sırasında değişik derecelerde hiperenflamasyon, hücresel immünite, oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu görülür. Bu değişikliklerin şiddet ve süresine de bağlı olarak ÇOYS ve ölüm meydana gelir. Stres yanıtı ve normal oral alımın sağlanamaması sonucu hastalarda besin ögesi eksiklikleri hızla gelişir. Besinsel eksiklikler ile immün işlevlerdeki değişiklikler arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Hastanede yatan hastalarda bu tür değişiklikler sık görülür ve infeksiyöz komplikasyonlar, organ yetmezliği ve ölüme ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların standart bakımında enteral ya da parenteral yolla yapay beslenme desteği verilmesi gündeme gelmiştir.⁵

Kritik şekilde hasta olan bireylerde karmaşık ve değişken immün ve enflamatuar değişiklikler olur. Erken evrede hücresel müdafaa sistemi



Şekil 1. Bakteriye translokasyon.

[hem innate (nonspesifik), hem de edinsel (spesifik) immünite] ve sistemik enflamatuar yanıt aktive edilir. Bu nedenle, kritik şekilde hasta olan bireylerde hücresel immüniteyi güçlendiren, oksidatif stresle mücadele eden ve enflamatuar yanıtı baskılayan besin ögesi desteğinin yararlı olması beklenmektedir. Ancak, standart karışım immünonütrisyon sıvılarının herkeste aynı etkiyi yapması beklenmemelidir.⁵

Son 25 yılı aşkın süredir 30'dan fazla randomize kontrollü çalışmada 2000'in üzerinde kritik hastalığı olan kişiyi içeren çalışma olmasına karşın immünonütrisyonun etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalarda immünonütrisyonun değişik kombinasyonları kullanılmıştır. Metodolojik kalitelerinin iyi olmaması ve örnek sayısının küçük olması nedeni ile sağlıklı bir yorum yapılması mümkün olamamaktadır.

Farklı sonuçlar alınmasında rolü olan faktörler; zaman içinde aynı hastada veya farklı popülasyonlarda bağırsak yetmezliğinin, bakteriyel translokasyonun ve hücresel immün sistem değişikliklerinin derecesi, enflamasyon/anti-enflamasyon dengesi ve yerel ve sistemik reaktif oksijen radikallerinin üretiminin farklı oluşudur. Çalışmaların yürütüldüğü hasta popülasyonlarının, nütrisyonel destek yaklaşımlarının, uygulama sürelerinin ve desteğin uygulanma döneminin (pre-, peri- ve post-operatif) farklı oluşu da bu nedenler arasında sayılabilir. Örneğin cerrahi uygulamalar sonrası hastalar bir immün baskılanma dönemi yaşar bu da akiz infeksiyöz morbidite ve mortaliteyi arttırır. Bu hastalarda hücresel immüniteyi güçlendiren arjinin desteği infeksiyöz komplikasyonları azaltabilir.⁵

İmmünonütrisyonun klinik uygulamalardaki yeri konusunda yanıtlanması gerekli çok sayıda soru vardır:⁶

- Hangi kombinasyon optimaldir ve bileşenler ne dozda katılmalıdır?
- Bu bileşenlerin biribiri ile olan etkileşimlerini biliyor muyuz?
- Hastanın beslenme durumunun etkisi nedir?
- Ne zaman ve ne süreyle immünonütrisyon uygulanmalıdır?
- Altta yatan hastalığın etkisi nedir ve verilen immünonütrisyonla etkileşimi nasıldır?

Vücut ağırlığı kaybı olan hastalarda immün işlevler ve organ işlevlerinin bozulduğu yıllardır bilinmektedir. Vücut ağırlık kaybı olan ve cerrahi girişim uygulanan hastalarda bu kayıpla mortalite ve morbiditenin de ilişkili olduğu önceden ortaya konulmuştur.⁶

Son yirmi yıl içerisinde immünoloji alanında büyük gelişmeler olmuş ve immünoloji tıbbın birçok alanında etkinliğini göstermeye başlamıştır. Klinik nütrisyon da bu bağlamda etkilenen alanlardan biri olmuştur. Kritik şekilde hasta olan bireylerin karmaşık immün tablosu üzerinde beslenmenin etkisi daha iyi anlaşılmıştır. Enfeksiyonlara ve organ yetmezliklerine yatkın olan bu hastalarda immüniteyi güçlendirici diyetlerle enfeksiyöz komplikasyon oranı azaltılabilmiş, hastanede ve ventilatöre bağlı kalma süresi kısaltılabilmştir. Sadece kalori sağlama amaçlı besleme anlayışı yıkılmış, beslenmenin ne şekilde immüniteyi koruyup güçlendirdiği daha iyi anlaşılmasına çalışılmaktadır.⁷

Beslenme, normal metabolizma, büyüme ve doku onarımı için fizyolojik besin alımı işlemidir. Temel fizyolojik özellikleri yanısıra bazı besin öğeleri terapötik dozlarda alındığında farmakolojik ajanlar gibi hareket etmektedir. Farmakonütrisyon diğer farmakolojik ajanlarda olduğu gibi klinik gidüş üzerinde olumlu ve olumsuz etkilere sahiptir.⁸

Bazı iyi bilinen besin bileşenlerinin normal günlük gereksinimlerinin çok üzerindeki dozlarda verilmesiyle immün, enflamatuar ve metabolik yollarda düzenlemeler yapılabilir. Bu yaklaşıma “nütrisyonel farmakoloji” veya “farmakonütrisyon” adı verilmektedir. Besin desteği sadece immüniteyi güçlendirme amaçlı veriliyorsa “immünonütrisyon” terimi kullanılabilir.⁶ Son 20-30 yıldır hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar bazı besin öğelerinin immünite ve enflamatuar yanıtı düzenlediğini ortaya koymuştur. Bu besin bileşenleri temel besleyici işlevleri dışında hareket ettiklerinden ve besinsel eksiklik giderici dozlarının çok üzerindeki dozlarda kullanıldığından besin elemanı olmaktan çok ilaç gibi davranmaktadır. Nütrisyonel farmakoloji veya farmakonütrisyon denilmesi daha doğru olacaktır.⁹

Planlama aşamasındaki tutarsızlıklar nedeni ile birçok immünonütrisyon çalışması sonuçlarına dayalı yorum yapılması olanaksızdır. Bu nedenle,

adım adım bir yaklaşımla hastalığa göre beslenme tedavisi demek olan “farmakonütrisyon” a geçiş önerilmektedir. Besin öğeleri farmakolojik özelliklerine göre seçilmeli ve karışım içindeki biyolojik etkileşimleri iyice araştırıldıktan sonra kullanıma geçilmelidir. İyi kurgulanmış çalışmalar sonunda optimum kullanım şekli (doz, veriliş yolu, zamanı ve süresi) ortaya konulmalıdır.¹⁰

Geçen son iki on yılda klinik nütrisyonun hastanın besinsel gereksinimlerini kapsayan bir beslenme desteği anlayışından hastanın hastalığına göre seçilmiş beslenme tedavisine geçiş olmuştur. Bu yaklaşım değişikliğinde hastanın sağlık durumunun sadece niceliksel değil niteliksel besin ögesi alımı ile de ilişkili olduğunu anlamamızın da rolü olmuştur. Hastanede yatmakta olan hastalarda yetersiz beslenme, enfeksiyöz ve enflamatuar komplikasyonların ortaya çıkışı, immün işlevlerdeki değişiklik ve beslenme durumunun daha da bozulması şeklindeki kısır döngüye sıklıkla rastlanır. Enteral veya parenteral yolla bazı besin öğelerinin normalin çok üzerindeki dozlarda verilmesiyle yetersiz besin ögesi alımının önüne geçilebileceği ve bu kısır döngünün durdurulabileceği düşünülmüştür.¹⁰

İmmünonütrisyonun potansiyel hedefleri; mukozal engel, hücrel direnç ve sistemik enflamasyondur (Şekil 2). Bu amaçla arjinin, glutamin, dallı-zincirli amino asitler, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidlerden yararlanılmaktadır.¹¹



Şekil 2. İmmünonütrisyonun etkileyebileceği üç immün savunma alanı.

Bağırsaklar iç ortamı dışarıdan besinlerle gelen antijenlere ve enfeksiyöz ajanlara karşı bir engel oluşturarak koruyan oldukça büyük immün organdır. Bağırsaklar patojen mikroorganizmaları, çeşitli antijenleri ve normal flora bakterilerini ayırt eder ve tanır. Bu engelde rolü olan epitel hücreleri, immünolojik luminal ve mukozal faktörler vardır. Kritik şekilde hasta olan bireylerde stres, ağızdan besin alımının olmaması ve iskemi-reperfüzyon zedelenmesi nedeni ile bağırsakların engel işlevi bozulur. Arjinin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler ve probiyotiklerin immün işlevleri düzenlediği, metabolik ve nütrisyonel göstergeleri düzelttiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu besin öğelerine “immünonütrientler” veya “immün düzenleyiciler” adı verilmiştir.¹² Mukozal engel transloke olabilecek patojenlere karşı ilk müdafaa sistemidir. Uygun substrat desteği ile mukozal engeli yapısal ve işlevsel olarak korumak önemlidir.⁴

Hücrel direnç işlevleri içerisinde spesifik ve nonspesifik immün yanıtlar vardır. Patojen invazyonundan sonra ikinci defans sistemi; granülositler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinde oluşan bu hücrel immün sistemdir. Bu mekanizmaların eşgüdüm içerisinde çalışması sitokinler ve çeşitli aracı moleküller ile gerçekleşir. Nütrisyonel substratlar hücrel ve humoral immün sistemini aracı molekül oluşumunu düzenleyerek veya sinyal iletimini etkileyerek etkili olur (Şekil 3).⁴

Gelecekte YBÜ’de beslenme uygulamalarının; erken beslenme (ilk 48 saat içerisinde, tercihan parenteral destekli enteral beslenme), herhangi bir antibiyotik gibi hastalığa özgü besin öğeleri ekleme şeklinde (farmakonütrisyon) olması beklenmektedir.¹³

Farmakonütrientler

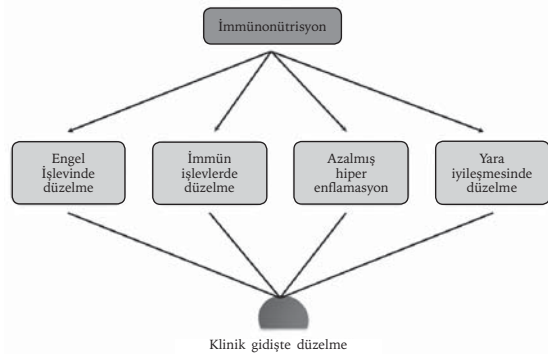
Glutamin

Glutamin vücuttaki en önemli enerji kaynağıdır ve plazma amino asit havuzunun %20’sini, iskelet kası amino asit havuzunun da %60’ını glutamin oluşturur. Başlıca endojen glutamin sentez kaynağı kaslardır. Glutamin vücutta sentez edilebildiğinden non-esansiyel bir amino asit olarak bilinmesine karşın katabolik durumlarda olduğu gibi belli koşullarda esansiyel özellik kazanabilen bir amino asittir. Kritik şekilde hasta

olanlarda glutamin metabolizması hızlanmıştır. Katabolik evredeki hastalarda strese bir yanıt olarak kas dokusundan yüksek miktarlarda glutamin salınımı olur. Önceleri, stres durumlarında glutamin salınımının artması; hızla çoğalan hücrelerin yakıt gereksiniminin karşılanması, nükleik asit sentezinde prekürsör olması ve böbreklerdeki tamponlama işlevi ile ilişkilendirilmiştir. Kaslardan yüksek miktarlarda salınmasına karşın kritik şekilde hasta olan bireylerde kan glutamin düzeylerinin düşük ve bu düşüşün artmış mortalite ile birlikte olduğu anlaşılmıştır. İnsanlar travma sonrası glutamin depolarını kullanarak serum glutamin düzeylerini ancak 24-48 saat devam ettirebilmektedir.¹

Son veriler kritik hastalık ve travma sonrası glutaminin hücrel koruyucu mekanizmaları harekete geçirmede, enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde ve organ zedelenmesinin önlenmesinde yaşamsal rol oynadığına işaret etmektedir. Glutamin, hücre içi sinyal yollarını uyarmakta, hücre içi sinyal iletimi ile ilgili genlerin ekspresyonunu, apoptoz ve metabolizmayı düzenlemektedir. Bir başka deyişle, kaslardan glutamin salınımının organizmada hücre koruyucu mekanizmaların harekete geçirilmesi ve immün düzenleme ilişkili genlerin aktivasyonu için bir stres sinyali olduğunu söyleyebiliriz.¹

Glutaminin en önemli etkisi “heat shock protein” (HSP), özellikle de HSP-70 yapımını arttırmasıdır. HSP-70 yapımı hücre ölümünü arttıracak ve iyileşmeyi kötü yönde etkileyebilecek olan, devamlı zedelenme yapan mekanizmalara karşı koruyucudur ve stres toleransını arttırır. HSP-70’in yarattığı stres toleransı hücre zedelenmesi, akciğer



Şekil 3. İmmünonütrisyon kavramı.

zedelenmesi, iskemi-reperfüzyon sonucu zedelenme ve septik şoka karşı koruyucudur. HSP-70 ekspresyonu için ortamda yeterli miktarda glutamin bulunmalıdır. Gutamin düzeyleri düşük, kritik şekilde hasta bireyler yeterli miktarda HSP-70 üretemez.¹

Glutamin başlıca bağırsaklar, karaciğer, böbrekler ve lenfoid doku tarafından alınır. Hipermetabolik stres durumlarında endojen glutamin sentezi artmış gereksinimleri karşılayamaz ve immün sistem işlevleri bozulur. Lenfosit proliferasyonu için glutamin gereklidir. Glutamin enerji sağlaması yanısıra nitrojen ve karbon da sağlamaktadır. Makrofajların fagositik aktiviteleri için de glutamin gereklidir. Glutaminin makrofaj antijen ekspresyonu ve doğal öldürücü hücre işlevlerinde de rolü vardır (Tablo I, Şekil 4).¹

Glutamin, kritik hastalık ve travma sonrası proenflamatuar sitokin salınımını baskılar. Enfeksiyonlu hastalarda sistemik enflamatuar yanıt sendromunun baskılanmış olması iyi bir klinik gidiş ile ilişkili bulunmuştur. Deneysel hayvan modellerinde cerrahi sonrası enfeksiyon geliştirildiğinde erken glutamin desteğinin hiperenflamatuar yanıtı ve yoğun sitokin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Özellikle IL-6, TNF- α yanıtı baskılanmaktadır. Hiperenflamatuar yanıtın glutamin desteği ile baskılanması NF- κ B'nin bağlanma/aktivasyonunun glutaminle baskılanması sonucu olduğu anlaşılmıştır. Deneysel sepsis modellerinde 0.75 gr/kg glutamin, NF- κ B yi baskılayabilmektedir. Glutaminin bu etkilerinin de HSP-70 üzerinden olduğu düşünülmektedir. HSP-70 "knock-out" farelerde (HSP-70 geninde



Şekil 4. Glutaminin etkileri.

delesyon bulunan fareler) glutamin desteği sonrası NK- κ B, IL-6 ve TNF- α 'da baskılanma yaratılamamaktadır.¹

Glutamin, immün hücre düzenlenmesinde de etkilidir. Lenfosit ve makrofajlar glutamini yüksek bir hızda metabolize eder. Lenfosit ve makrofajlar aktive olduğunda yapıtaşı olan pürin ve pirimidinlerin sentezi için glutamine gereksinim vardır. CD25 (IL-2 reseptör alfa zinciri), CD45RO (lökosit "common" antijeni) ve CD71 (transferring reseptör) gibi hücre yüzeyi aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonu için de glutamin gereklidir. Glutamin eksikliği bulunan bir ortamda monosit işlevleri bozulmaktadır.¹

Glutamin çok sayıda esansiyel metabolik işlevleri olan bir amino asittir. Pürin, pirimidin, nükleotid, amino şeker ve glutasyon sentezinde nitrojen donörüdür. Asit-baz dengesi açısından önem taşıyan renal amonyagenezin substratıdır. Dokular arasında nitrojen taşınmasında rol oynar.

Tablo I. Bazı immünoütisyon entlerin etki mekanizmaları.¹³

İmmünoütisyon ent	Etki mekanizması
Omega-3 yağ asitleri	Proenflamatuar sitokin yapımını baskılayarak anti-enflamatuar; immünoösüpresyonu geriye çevirme
EPA ve DHA	Varolan glutasyonu koruyarak ve glutasyon sentezi yolu ile anti-oksidan savunmayı artırma
Sülfürlü amino asitler	İmmün hücreler için yakıt; bağırsakların engel işlevini devam ettirme; glutasyon için öncül
öncülleri ve diğer tiyol bileşikleri	Nitrik oksit öncülü; T lenfosit sayısını artırır, işlevlerini güçlendirir; prolin öncülü; büyüme hormonu yapımını uyarır
Glutamin	RNA ve DNA öncülü; T lenfosit işlevlerini düzenler
Arjinin	
Nükleotidler	

Hiperglisemi ve insülin direnci, kritik hastalığı olan bireylerde mortaliteye katkısı olan faktörlerden biridir. En azından bir çalışmada yoğun bakım koşullarında glutamin desteğinin hiperglisemik parametreleri düzelttiği ve insüline gereksinimi olan hasta sayısını azalttığını göstermiştir.¹

Sepsis, şok ve iskemi-reperfüzyon durumlarında glutaminin doku düzeyinde metabolik işlevleri (ATP, ADP ve NAD düzeyleri) koruduğunu göstermiştir. Stres ve travma sonrası apoptozu da önlemektedir.¹

Glutamin bağırsak mukoza hücreleri için esansiyel bir amino asittir. Glutamin bağırsak mukozasının yapısal ve işlevsel bütünlüğünü sağlamada önemli hücrel immün işlevleri güçlendirir. Bağırsak mukozası atrofiye uğradığında bakterilerin sistemik dolaşıma geçişi (translokasyon) kolaylaşır ve sepsis gelişir. Parenteral beslenme sırasında bağırsak mukozası atrofiye uğrar. Glutamin bağırsak epitel hücreleri için yakıttır. Nükleotid ve heksozamin sentezinde kritik öneme sahiptir. Heksozaminler bağırsakların engel işlevinin devam ettirilmesinde müsin yapımı ve epitel hücreleri arasındaki "tight junction"lar açısından önemlidir. Hayvan modellerinde hücre ölümünü azaltarak ve *de novo* epidermal büyüme faktörü sentezini artırarak mukoza atrofisini azalttığı gösterilmiştir. Hücre içi düzeyde ise hücre farklılaşmasında rolü olan glutamin sinyallerle düzenlenen hücre dışı protein kinazları aktive etmektedir. Glutamin desteği total parenteral nütrisyona bağlı bağırsak mukoza atrofisi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı bağırsak mukoza zedelenmesini önler.¹²

Büyük cerrahi girişimler sonrası dönemdeki hastalar ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde negatif azot dengesini düzenler, kas kütesini korur ve bağırsak bütünlüğünü sağlar. Glutaminle desteklenmiş total parenteral beslenme uygulanan kemik iliği nakli yapılmış hastalarda azot dengesinin olumlu etkilendiği, üçüncü boşlukta sıvı toplanmasının azaldığı ve hastanede kalış süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Zeigler ve arkadaşlarının¹⁴ kemik iliği nakli yapılmış 45 hastada yapmış olduğu çalışmada glutamin desteğinin enfeksiyon oranının ve hastanede kalma süresinin glutamin desteği ile düşürülebileceği gösterilmiştir.⁷

Glutaminle zenginleştirilmiş enteral beslenmenin çoklu travması olan hastalarda pnömoni, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis oranını azalttığı saptanmıştır.¹⁵ Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde kritik şekilde hasta olan veya cerrahi girişim uygulanan hastalara glutamin desteği verilmesi ile olumlu etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Glutamin desteği verilen hastalarda enfeksiyöz komplikasyon oranında ve hastanede kalış sürelerinde kısalma olduğu görülmüştür.⁶

Son bir meta-analizde glutamin desteğinin (enteral veya intravenöz) mortaliteyi (RR 0.79; %95 CI, 0.61-0.93; p= (0.008), enfeksiyöz morbiditeyi (RR 0.79; %95 CI, 0.68-0.93; p= (0.005) azalttığı gösterilmiştir. Glutamin desteği YBÜ de kalış süresini de kısaltmıştır (2.6 gün; %95 CI, -4.39'dan -0.74'e; p= (0.006). Bu meta-analiz sonuçları yüksek dozlarda glutamin (0.3 g/kg/gün) verilmesi gerektiğini ve glutaminin parenteral kullanımının daha etkin olduğunu ortaya koymuştur. Glutamin dozu 0.35-0.5 gr/kg gibi yüksek tutulmalıdır.^{1,16}

Arjinin

Arjinin fetüs ve yenidoğan için esansiyel, erişkinler için belirli koşullarda esansiyel olabilen bir amino asittir. Nitrik oksit, kreatin, poliaminler, üre, ornitin, prolin, glutamat sentezinde prekürsör; büyüme hormonu salınımı için uyarıcı olması dolayısı ile arjinin beslenme ve metabolizmanın önemli bir bileşenidir (Tablo I, Şekil 5 ve 6). Normal koşullarda endojen olarak L-sitrülininden sentezlenir. Büyüme, hastalık, ve metabolik stres gibi dönemlerde endojen sentez gereksinimleri karşılayamaz ve dışarıdan destek verilmesi gerekir.¹²



Şekil 5. Arjinin işlevleri.



Şekil 6. Arjininin etkileri.

Bir dibazik amino asit olan arjininin metabolizması glutamin ile yakından ilgilidir (Şekil 7). Glutamin bağırsaklarda sitriline dönüştürüldükten sonra portal dolaşıma verilir, böbreklerde üre döngüsünün ana bileşenlerinden birisi olan arjinine dönüşüm olur. Deaminasyon ile NO oluşur. İmmünite, enflamasyon ve damarsal tonus nitrik oksit tarafından düzenlenir. Arjininin kendisi immün yanıtı, fagositozu düzenler ve T hücre işlevlerini güçlendirir. Pankreas ve hipofizi doğrudan etkiler. Arjinaz yolağı adı verilen metabolizma sonucu poliaminler oluşur. Poliaminler birçok farklı işlevleri yanı sıra lenfosit mitogenezini, makrofaj aracılıklı tümör hücresi sitotoksitesini düzenler.¹²

Arjinin plazma düzeylerinin düşük olması, her zaman arjinin eksikliği olduğu anlamına gelmez. Ancak arjinine bağlı işlevlerde bozulma olduğunda arjinin eksikliğinden söz edilebilir. Arjinine bağımlı başlıca iki mekanizma: nitrik oksit yapımı ve T hücre işlevleridir. Fizik travmalar sonrası her iki mekanizmanın da etkilendiği gösterilmiştir.¹⁷

Cerrahi girişim ve travmalar sonrası T hücre aracılıklı immünite baskılanmasının arjinin desteği ile geriye dönüşü kolaylaşmaktadır. Çeşitli mekanizmalar ile yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır. İnsulin salınımı ve insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinin artışı, yara iyileşmesinde rol oynar. Arjinin yüksek miktarlarda nitrojen içeren amino asitlerden biridir ve nitrojen dengesinin sağlanmasında rol oynar.^{12,17}

Arjinin büyüme hormonu, prolaktin ve insülin salgılanmasını, T hücre sayısını artırmakta ve işlevlerini güçlendirmektedir. Katabolizma döneminde diyetle alınımının azalması ve endotel, karaciğer ve bağırsaklarca alınımının ve metabolizmanın artmasına bağlı olarak arjinin düzeyleri azalır. Travmatik olayın başlangıcından sepsis gelişene kadar geçen

sürede arjinin düzeyleri artmaya başlar. Altta yatan patofizyolojiye göre arjinin farklı şekillerde metabolize olur. Nitrik oksit sentezi yönünde metabolize olabilir veya arjinaz yolağı ile üre ve ornitine metabolize olur. Arjinaz aktivitesi arttığında arjinin düzeyleri ve T hücre aktivitesi azalır, enfeksiyon riski artar. Arjinin desteğinin arjinazı inhibe edeceği ve bu olumsuz durumu düzeltebileceği düşünülmektedir. Arjininin immün işlevler üzerindeki olumlu etkilerinin NO üzerinden olduğu düşünülmektedir. Monosit ve lenfosit proliferasyonunu, makrofajlar, doğal öldürücü hücre ve nötrofillerin aktivitesini artırır.^{12,17}

Günlük alımı yaklaşık olarak 3-5 gr olan büyüme için gerekli bir amino asittir. Fiziksel travma sonrası plazma arjinin düzeylerinde %50 düşme olur ve günlerce, haftalarca böyle kalabilir. Bu düşüş bazen suprafizyolojik dozlarda arjinin desteğine karşın devam edebilir. Travma sonrası arjininin timik involüsyonu önlediği ve T hücre işlevlerini koruduğu saptanmıştır. Arjinin yeterli yara iyileşmesi için de gereklidir. Arjinin belirli koşullarda esansiyel özellik kazandığından, cerrahi girişim, travma ve büyüme gibi stres dönemlerinde organizmanın arjininle desteklenmesi gerekir.¹⁷ Nekrotizan enterokolit (NEC) geliştiren prematüre bebeklerin serum arjinin düzeyleri NEC geliştirmeyenlere göre düşük bulunmuştur. Cerrahi girişim sonrası yedi gün süreyle arjinin desteği dolaşımdaki CD4+ hücre sayısını artırmış ve yedinci gün dolaylarında periferik lenfositlerin mitojenlere yanıtı artmıştır. Nitrojen dengesi de düzelmiştir.¹¹ Doku büyümesi ve normal fizyolojik işlevler için arjinin konsantrasyonu yeterli düzeylerde olmalıdır.

Yanıklı ve kalp hastalığı bulunan hastalarda arjinin kollajen yapımı ve skar dokusu mekanik



Şekil 7. Arjininin metabolizması.

direncini arttırarak, hemodinamik basıncı ve aterosklerotik lezyonları azaltarak etkili olmaktadır. Özellikle endojen arjinin ve nitrik oksit yapımının azaldığı hastalarda arjinin desteği yararlı olmaktadır.

Arjinin travmalı, cerrahi girişim geçirmiş, malnütrisyon ve sepsisli hastalarda baskılanmış immün yanıtı güçlendirir. Ancak, ciddi sepsis ve sistemik enflamatuar yanıt sendromu olan hastalarda arjinin desteğinin NO üzerinden sistemik enflamatuar yanıtı güçlendirebileceği bildirilmiştir.⁴ *E. coli* peritonitli köpeklere parenteral arjinin verildiğinde şok gelişme oranı ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kullanılan doz fizyolojik dozların çok üzerinde idi ve arjinin parenteral verilmekle metabolizmasının düzenlenmesi için önemli bir organ olan bağırsaklar “bypass” edilmişti.⁵ Arjinin desteğinin bazı durumlarda klinik gidişin kötüleşmesine ve ölüm riskinin artmasına neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁸

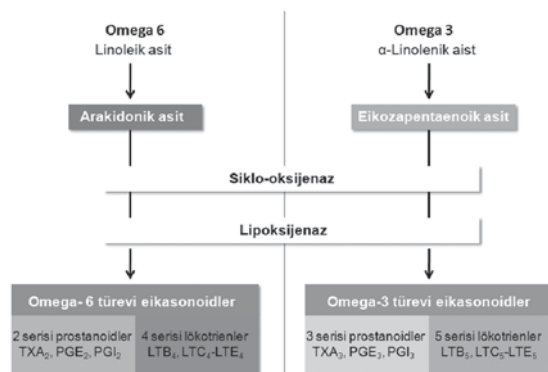
Arjinin 30 gr/gün dozlarında kullanılabilir. Yüksek dozlarda bulantı, hafif ishal ve karında guruldama gaz birikimi ve ishale neden olabilir.¹⁷ 0.09-0.2 gr/kg/gün dozlarında arjinin iyi tolere edilmektedir.¹⁰

Omega-3 yağ asitleri

Lipidlerin enerji sağlama ve hücre membran bileşeni olma dışında da önemli farmakolojik görevlerinin olduğunu anlamaya başlamış bulunuyoruz. Yağ asitleri, karbon atomu ve çift bağ sayısı ve metil ucundan itibaren ilk çift bağın bulunduğu karbon atomu numarasına göre adlandırılır. Buna göre 18:2n-6, arakidonik asit gibi omega-6 serisi yağ asitlerinin öncülü olan linoleik asidi temsil eder, kimyasal olarak 18:3n-3 şeklinde ifade edilen α -linolenik asit, ilk çift bağı metil ucundan itibaren üçüncü karbon atomunda bulunan omega-3 yağ asitlerinin ana molekülüdür. Başlıca omega-3 yağ asitleri; eikozapentaenoik asit (EPA, 20:5n-3) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA, 22:6n-3) (Şekil 8).¹⁹ Omega-3 yağ asitleri en az üç mekanizma ile antienflamatuar etkide bulunur: Birincisi, membran fosfolipid yapısını değiştirir ve omega-6'dan türeyenlere göre biyoaktivitesi daha düşük aracı moleküller üretir, en önemlisi PGE₂ yapımının azaltılmasıdır. İkinci olarak, EPA peroksizomal proliferatör aktive reseptörler için agonist olarak hareket eder, bu reseptörlerin

aktivasyonu ise antienflamatuar etkide bulunur. Üçüncü olarak, omega-3 yağ asitleri NF- κ B/I κ B kompleksini stabilize eder, böylece enflamatuar reaksiyonda rolü olan genlerin aktivasyonunu baskılanmış olur.¹³ Omega-3 yağ asidi eksikliğinde büyüme geriliği, nörobiyolojik semptomlar, deri lezyonları, görme keskinliğinde azalma, elektoretinogramlarda anormallik, öğrenme yeteneğinde azalma görülmektedir.

İnsanlar tüm gerekli yağ asitlerini sentez edebilirken omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini sentez edemez. Linoleik asit (18:2n-6) ve α -linolenik asit (18:3n-3) esansiyel kabul edilir ve besinlerle alınması gerekir. Linoleik asitten arakidonik asit, α -linolenik asitten de EPA ve DHA sentezlenir. Omega-3 yağ asidi alımı ile immün ve enflamatuar yanıtların düzenlendiği gösterilmiştir. Sonuçlar kullanılan uzun zincirli yağ asidi tipine, hedef dokuya ve konakçının immün durumuna göre değişir.¹² Son 25 yıl içerisinde bu yağ asitlerinin insan sağlığı üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Enflamatuar yanıt aktive olduğunda kontrolsüz bir şekilde proenflamatuar sitokinler ve eikosanoid denilen enflamatuar aracı moleküller salınır. Omega-3 yağ asitlerinin bu yanıtı düzenleyerek klinik gidiş üzerinde olumlu etkilerinin olup olmayacağı araştırılmaktadır.²⁰ Bu yağ asitleri membran yapısına girerek reseptör ve sinyal iletimi işlevlerini etkiler. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri sitoplazmada ikincil mesaj iletiliciler gibi davranır. Bu yağ asitleri eikosanoid ve lökotrienlere dönüştürülebilir. Genel olarak omega-3 yağ asitleri enflamatuar sitokinleri ve adhezyon moleküllerini azaltır, böylece enflamatuar ve vasküler yanıtları baskılar (Tablo I).⁹

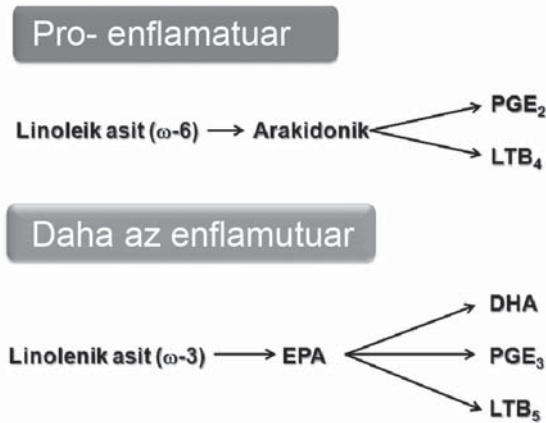


Şekil 8. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinden eikosanoid sentezi.

Lipidler; lökosit aktivitesi, lipid aracı oluşumu ve sitokin salınmasını düzenler. Lipid aracı moleküller siklooksijenaz, lipoksijenaz ve sitokrom P-450 yollarında sentezlenir. Eikosanoitler denen bu aracı moleküller enflamasyon ve enfeksiyonda enflamatuar ve anti enflamatuar olayları düzenler. Prostaglandinler ve tromboksanlar vazomotor tonus ve kan akımını düzenler. Omega-3 yağ asitlerinin enflamatuar yanıtı düzenleyici etkisi arakidonik asidin metabolize olduğu yollarda EPA ve DHA'nın metabolize olmasıyla gerçekleşmektedir. EPA'dan türeyen 5 serisi lökotrienler, tromboksan A₃, 3 serisi prostaglandinlerin proenflamatuar etkileri azaltılmıştır (Şekil 9). Son zamanlarda nötrofillerdeki omega-3 ürünleri ile endotel arasında etkileşim olduğu bulunmuştur. Rezolvin ve nöroprotektinler enflamasyonu azaltmakta EPA ve DHA'dan dioksijenizasyon sonucu oluşmaktadır.²¹

Eskimolar'daki yararlı kardiyovasküler etkileri dikkatlerin omega-3 yağ asitlerine çevrilmesine neden olmuştur. Üzerinde en çok çalışma yapılan omega-3 yağ asitleri EPA ve DHA'dır. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri prostaglandin (PG), lökotrienler (LT) ve tromboksanların öncülüdür.^{18,19}

Omega-3 yağ asitlerinin romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), astım, kistik fibrozis, lupus, diyabet, alerji, psöriazis, multipl skleroz, ateroskleroz, akut kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, aritmiler, hipertansiyon, ve organ rejeksiyonu gibi immün



Şekil 9. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin etki mekanizmaları.

aracılıklı olaylarda, nörodejeneratif hastalıklar, IgA nefropatisi, obesite, akut respiratuar distres sendromu ve kanser kaşeksisi gibi hastalıklarda immüniteyi düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. İmmün sistemin düzenlenmesinde proenflamatuar ve baskılayıcı araçların karmaşık etkileşimi söz konusudur. Proenflamatuar eikosanoitlerin (prostaglandin E₂, lökotrien B₄) ve sitokinler (interlökin-1 ve tümör nekroze edici faktör-α) azalması klinik gidiş üzerinde etkilidir.^{18,19} Omega-3 yağ asidi desteği otoimmün hastalıkları baskılamakta ve T lenfositlerden IL-2 yapımını azaltmaktadır.⁴ Farmakolojik etkilerinin görülebilmesi için 1-2 gr/kg/gün (5-15 mg/kg/gün) dozlarında alınması önerilse de parenteral solüsyonlarla bu dozlara çıkılması olası değildir.¹⁰

Arjinin, glutamin ve nükleotidlerden farklı olarak omega-3 yağ asitleri immün sistemi doğrudan stimüle etmez. Lipidler biyokimyasal yolları ve sinyal iletimini etkileyerek immün sistem üzerinde etkili olur. Omega-3 yağ asitleri, EPA ve DHA hücre düzeyinde arakidonik asitle yarışarak immün sisteme yardımcı olur. Diyete omega-3 eklenmesi omega-6 yağ asitlerinin immün sistem ve vasküler tonus üzerindeki etkilerini antagonize eder. Omega-3 yağ asitlerinden türeyen resolvin enflamasyonun gerilemesinde rol oynar. Omega-3 desteğinin cerrahi girişim uygulanmış hastalar ve akut respiratuar distres sendromlu hastalarda olumlu etkileri gösterilmiştir. Septik hastalarda da cesaret verici sonuçlar alınmıştır.²¹

Hastalığın gidişinde omega-3 yağ asitlerinin etkileri enflamatuar hücre membran yapısına girişleri ile gerçekleşir. Böylece omega-6 yağ asitlerinden kaynaklanabilecek proenflamatuar eikosanoitleri (lökotrien B₄, tromboksan A₂, prostaglandin B₂) antogonize eder, daha az proenflamatuar olan eikosanoitler (tromboksan A₃, prostaglandin A₃, lökotrien B₅) için öncül olup anti-enflamatuar etkide bulunur. Omega-3 desteğinin YBÜ'de kalış süresi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Son bir meta-analizde omega-3 yağ asidi desteğinin mortaliteyi önemli ölçüde düşürdüğü (RR 0.63, %95 CI 0.48, 0.84, p=0.002), ventilatörde kalma süresini kısalttığı (gün olarak standart ortalama fark -1.61, %95 CI -3.20, -0.02, p=0.05) ve YBÜ'de kalış süresini azaltma eğilimi olduğu (gün olarak

standart ortalama fark -1.65, %95 CI -3.41, 0.10, p= 0.06) bulunmuştur. Bu nedenle, akut respiratuar distresli hastalara omega-3 desteği verilmesi önerilmektedir.⁵

Nükleotidler

Nükleotidler DNA ve RNA'nın yapı taşlarıdır. Nükleotidler, nükleozidler ve nükleobazlar sütün nonprotein nitrojen fraksiyonunda bulunur. Yeterli miktarda nükleotid sentezi için pürin ve pirimidinler gereklidir. Normal bireylerde bağırsaklardan etkin bir şekilde emilir (1-2 gr/gün). Pürin ve pirimidinler ya *de novo* sentez yolu ile ya da ölen hücrelerden ayrıştırılarak elde edilir. Protein alımı yeterli ise *de novo* sentez başlıca nükleotid kaynağıdır ve glutamin de başlıca nitrojen (N) donörüdür. Stres durumlarında (enfeksiyon, travma, bağırsak rezeksiyonları sonrası) nükleotidlerin esansiyel hale geldiği bildirilmektedir. Bu gibi durumlarda endojen yapım artmış gereksinimleri karşılayamaz ve ekzojen alım önem kazanır.⁴ Besinlerle yeterince nükleotid alınamazsa gastrointestinal sistem mukoza hücreleri, lenfositler ve makrofajlar gibi çabuk çoğalan hücrelerin çoğalma hızı düşer. Diyetle alınan nükleotid miktarı 1-2 gr/gün dolayındadır. Anne sütünde 70 mg/L nükleotid vardır ve günümüzde birçok çocuk mamasına nükleotid eklenmektedir. Bebek mamalarına nükleotid katılması büyümeyi olumlu yönde etkiler ve enfeksiyonlara yatkınlığı azaltır. Nükleotid desteği antikor yanıtını artırır, zedelenmiş bağırsak mukozasının onarımına ve bağırsaklardan demir emilimine yardımcı olur. Nükleotid desteği ishal sıklığını da azaltır.^{7,12}

Hücre düzeyinde aralarında kataliz, enerji transferi ve hormonal sinyal koordinasyonunun da olduğu çok sayıda aktivitede rol oynar. Nükleotidler immünite ve T lenfosit işlevleri için gereklidir. Nükleotidlerin azalması T hücre ve makrofaj işlevlerini inhibe eder ve hayvan modellerinde *S. aureus* ve *C. albicans* sepsislerine yatkınlığı artırır. RNA desteği ise bu bozuklukları düzeltir.²² Cerrahi girişimde bulunan kanserli hastalara poliadenilik ve poliüridilik asit şeklinde nükleotid desteğinin doğal öldürücü hücre sitotoksitesini ve hastaliksız olarak geçirilen dönemi arttırdığı gösterilmiştir (Tablo I).³

Nükleotid desteğinin yenidoğanlarda intestinal enfeksiyonu ve kimyasal ve cerrahi travmaya

ikincil karaciğer zedelenmesini kontrol ettiği gösterilmiştir. Gerçek mekanizması bilinmemekle beraber bu olumlu etki pürinerjik sinyal ve tümör nekroze edici faktör yapımının azalması ile ilişkili olabilir.²³ Nükleotidler ince bağırsakların matürasyonunda ve çeşitli nedenlerle zarar gördüğünde düzelmesinde olumlu etkide bulunur. Parenteral nütrisyona eklendiğinde bağırsaklar ve bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) üzerindeki etkileri glutamininkine benzerdir. Bazı çalışmalarda nükleotid desteği ile prematürelde yakalama büyümesi ve immün parametrelerin düzeldiği gösterilmiştir.⁹

Parenteral solüsyonlar ve enteral diyetlerin çoğunda nükleotid bulunmaz. Klinik nütrisyonunda bağırsak işlevlerinin düzenlenmesi ve immün durumun düzenlenmesi için nükleotid desteği kritik öneme sahiptir. Yetersiz nükleotid desteği T hücre işlevlerini bozar, doğal öldürücü hücre işlevleri bozulur, allojenik graft atılımı gecikir, graft versus host hastalığına bağlı kayıplar azalır, lenfosit proliferasyonu baskılanır, IL-2 yapımı azalır. Diyetten nükleotidler çıkarıldığında fagositozun azaldığı, deneysel olarak verilen mikroorganizmaların temizlenemediği de gözlemlenmiştir. Bu etkilerin çoğu nükleotid desteğinin yeniden sağlanması ile geri döndürülebilmştir.⁴

Taurin

Taurin, stres dönemlerinde glutamin ve arjinin ile birlikte gastrointestinal sistem için koruyucu rol oynar. Membran stabilizasyonu, antioksidasyon, kalsiyum homeostazi, apoptoz ve osmoregülasyon için gereklidir.³

Çinko

Çinko, DNA polimeraz ve hücre çoğalması ve farklılaşmasında rolü olan birçok enzimin bileşenidir. İmmün sistem işlevleri ile de yakından ilgilidir. CD4+ öldürücü hücre işlevlerini düzenleyen timulin aktivitesi için çinko gereklidir. Çinko eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bilinmektedir. Burada mukozal bütünlüğün bozulması yanısıra immün işlevlerin bozulmasının da rolü vardır. Çinko transport ve absorpsiyonunun doğuştan bozuk olduğu akrodermatitis enteropatikada kronik ishal, büyüme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar ve alopesi vardır. İmmün sistem için esansiyel bir eser element olduğundan

çinko eksikliğinin klinik semptomları arasında timus atrofisi ve bakteri, virus ve fungus enfeksiyonlarının artması sayılabilir. Bütün bu bulguların ortak patogeneğinde hücre ve dokuların çoğalmasının etkilenmesinin vardır. Çinko ile tedavi semptomları geri döndürür.¹⁸

Çinko “substimülatif” dozlarda bile gram negatif bakterilerin lipopolikkaritleri (LPS) ile sinerjistik etkide bulunabilir. Özellikle gram negatif ajan patojenlerle sepsis gelişmesinde LPS'nin önemli rolü olduğundan farmakolojik dozlarda çinko verilmesi sonucu olumsuz etkiler görülebilir. Bu görüşü destekler şekilde sepsisli hastalara parenteral çinko verildiğinde akut faz yanıtında artış saptanmıştır. Tersine, sepsis hayvan modellerinde proflaktik çinko verilmesinin stres proteinlerini arttırdığı ve enflamatuar yanıtı azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle, çinko desteği sepsis riski olan çocuklarda yararlı olabilecekken, sepsis geliştirmiş çocuklarda uygun olmayabilir.²⁴⁻²⁸

Antioksidanlar

Antioksidanlar karmaşık endojen koruyucu mekanizmaların bir parçası olarak organizmayı reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden korur. Oksidatif stresin kritik hastalık patofizyolojisinde ve organ yetmezliği tablosunun gelişiminde rol oynadığı artık bilinmektedir. Kritik şekilde hasta bireylerde antioksidanların miktarı azalmış, serbest radikal üretimi ve miktarı artmış, sistemik enflamatuar yanıt artmış ve bunların sonucu olarak da hücre zedelenmesi ve organ yetmezliği gelişmiş olup mortalite artmıştır.

Çinko, bakır, selenyum, vitamin E, C ve N-asetil sisteinin değişik kombinasyonları mortaliteyi azaltmakta fakat enfeksiyöz komplikasyonları etkilememektedir. Enfeksiyöz komplikasyonları azaltmaması etkilerinin immün düzenleme yoluyla olmadığını düşündürmektedir.¹¹ Çeşitli besin öğelerinin antioksidan kapasitesi vardır. Vitamin C, E ve beta karoten bunlar arasında sayılabilir.²³ Antioksidanlar ile yapılan çalışmalar (selenyum, çinko, vitamin A, C, E) birlikte değerlendirildiğinde antioksidan desteğinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı (RR 0.69, %95 CI 0.59, 0.82, $p \leq 0.0001$) fakat enfeksiyöz komplikasyonlar (RR 0.90, %95 CI 0.65, 1.24, $p = 0.51$) ve YBÜ'de kalış süresi (gün olarak standart ortalama fark -0.10, %95

CI -0.46, 0.26, $p = 0.56$) üzerinde etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.⁵

Selenyum

Selenyum, glutatyon peroksidazın (SeGSH-Px) aktif bölgesinin bir bileşeni olmakla önemli bir antioksidandır. Selenoenzimler, hidrojen peroksit ve diğer bazı hidroperoksitlerin daha az toksik bileşenlere indirgendiği reaksiyonları katalizler. Ayrıca enflamatuar olaylarda doğrudan düzenleyici görevi vardır.²⁹⁻³¹

Sistemik enflamatuar yanıtta ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini yakalamada selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz önemli bir rol oynar. Selenyum desteği fagosit ve doğal öldürücü hücre aktivitesini, T hücre çoğalmasını ve immünoglobülin sentezini artırır.²⁹⁻³¹

Vitamin A

Vitamin A'nın tüm şekilleri (retinoik asit, retinol, ve retinal) immün mekanizmalar ve mukozal bütünlüğün devamında rol oynar. Bu nedenle, vitamin A eksikliğinde klasik oküler ve dermatolojik semptom ve bulgularının dışında da belirtiler olması beklenir. Deneysel çalışmalarda vitamin A eksikliğinin; bozulmuş B hücre aracılıklı immünite, interferon yapımının baskılanması, antijen prezentasyonunda, immünoglobülin yanıtında ve nötrofil fagositozunda bozulma ile birlikte olduğu görülmüştür.¹⁸

Vitamin A'nın immün işlevler üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İmmün işlevler üzerinde etkileri olabileceğini destekleyen verileri şöylece sıralayabiliriz: (1) Enfeksiyon hastalıklarının vitamin A eksikliği ile birlikteliği, (2) enfeksiyon hastalıklarından artmış morbidite ve mortalite ile vitamin A ilişkisi, (3) vitamin A eksikliğinde spesifik immün fonksiyonlarda değişiklik olması, (4) vitamin A ve metabolitlerinin T ve B hücrelerin büyümesi için gerekliliği, (5) vitamin A desteğinin immüniteyi güçlendirmesi, (6) vitamin A desteğinin enfeksiyon hastalıklarından morbidite ve mortaliteyi azaltması.

Sıçanlarda vitamin A eksikliği ile timus korteksinde timositler, dalakta germinal merkezler azalmaktadır. Bu sıçanların dalak lenfositlerinin konkanavalin A ve fitohemaglutinine yanıları zayıf bulunmuştur. Vitamin A eksikliği olanlarda lenfosit sayıları

düşükken, vitamin A eksikliği olan insan ve hayvanlara veya retinolu düşük olanlara retinoik asit verildiğinde dolaşım ve dalakta lenfosit sayı ve/veya yüzdesi artmaktadır. Bu değişikliklerin birkaç gün içerisinde meydana gelmesi, vitamin A'nın lenfositik seri öncülerinin çoğalma ve farklılaşmasını etkilediğini düşündürmektedir. Retinoik asit verilen hayvanlarda B ve T lenfositleri ile CD4+ ve CD8+ alt grupları eş zamanlı olarak artmaktadır. Vitamin A eksikliği nedeni ile azalmış olan doğal öldürücü hücre sayısı retinoid verilmesi ile normal değerlere ulaşmaktadır.³²⁻³⁵

Vitamin A eksikliğinde hücrel immün yanıtta azalma, T hücre aracılıklı veya T hücreleri tarafından yönetilen antijenlere karşı antikor yanıtında azalma saptanmıştır. Vitamin A desteği ile bu işlevler yeniden kazanılmaktadır. Vitamin A'nın immünoglobulin yapımı ve sekresyonu için gerekli olduğuna işaret eden veriler vardır. Vitamin A eksikliği olan hayvanlarda uygun stimülasyonla sitokin yanıtının alınması, yanıt mekanizmalarının tümüyle bozulmadığını göstermektedir. T hücresi aracılıklı antijen spesifik yanıtlardaki azalma muhtemelen antijen spesifik hücrelerin proliferasyon ve klonal genişlemesi ile ilişkili antijen spesifik yanıtların aktive edilmesinde vitamin A'nın sinyal verici rol oynadığını düşündürmektedir.³²⁻³⁵

Vitamin A, makrofaj aktivasyonu gibi mekanizması henüz anlaşılamamış bir yoldan nonspesifik immüniteyi de uyarılmaktadır. Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ürogenital sistemde epitel bütünlüğü ve müküs sekresyonunun devamlılığını sağlayarak da bakteri invazyonunu önlemektedir.³²⁻³⁵

Vitamin E

Hücre membranı yapı ve devamlılığını sağlayan bir antioksidandır. Altmış yaş üzeri bireylere günde tek doz halinde 800 IU vitamin E, 30 gün süreyle verildiğinde bir dizi antijene deri yanıtında, fitohemaglutinine lenfosit proliferatif yanıtında ve IL-2 yapımında artma olduğu gösterilmiştir. T helper hücre sayısı, immünoglobülin düzeyleri ve IL-1 yapımında değişiklik olmamıştır.²⁴

Sıçanlarda vitamin E eksikliği yaratıldığında konkanavalin A'ya dalak hücrelerinin proliferatif yanıtında ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma saptanmıştır. Farelere yüksek dozda

vitamin E verildiğinde koyun kırmızı küreleri, tetanoz toksoidine karşı antikor yanıtı ve enfeksiyonlara dirençte artma olmaktadır.²⁴

Vitamin B₆ (pidoksin)

Vitamin B₆ eksikliği olan deney hayvanların immün sisteminde önemli değişiklikler saptanmıştır. Vitamin B₆ eksikliği yaratılan kobaylarda lenfosit sayısı azalırken, nötrofil sayısında artma olmaktadır. Sıçanlarda vitamin B₆ eksikliği timus ve dalakta atrofiye, fitohemaglutinine yanıt olarak lenfosit proliferasyonunda, koyun eritrositlerine karşı antikor yanıtında azalmaya neden olmaktadır.^{24,25,36}

Vitamin C (askorbik asit)

Ağır vitamin C eksikliğinin insanlarda lenfosit sayısı ve proliferatif yanıtlar üzerinde olumsuz etkileri saptanmamıştır. Yüksek dozlarda (1-3 gr/gün) vitamin C alındığında ise fitohemaglutinin ile uyarı verildiğinde vitamin C verilmeden önceki döneme göre lenfosit proliferasyonunda iki-üç kat artma olmaktadır.^{24,25}

Kobaylarda vitamin C eksikliği sonucu deri graft'leri daha uzun süre kalıcı olmakta ve hücrel sitotoksik bozulmaktadır. Vitamin C'nin esas etkisi fagositler hücreler üzerindedir. Klinik ve deneysel skorbütte muhtemelen tubulin yapımının gerçekleşmemesi sonucu lökositlerin lökomozyonu bozulmaktadır. Tübülün hücrelerin biçim değiştirmesi ve hareketi için gereklidir. Tübülün yokluğunda fagositler hücreler enfeksiyonun bulunduğu bölgeye hareket edemez. Hümmoral immünitede herhangi bir değişiklik olmamaktadır.^{24,25}

Folik asit

Folik asit eksikliği olan gebelerde dinitroklorobenzene deri yanıtında ve lenfosit proliferasyonunda azalma olduğu ve her iki bozukluğun da folat tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. İnsanlarda folik asit eksikliği nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal kapasitesini etkilememektedir. Sıçanlarda folik asit eksikliği oluşturulduğunda dalak ağırlığı, periferik kan ve timusta hücre sayısı, dalak lenfositlerinin fitohemaglutinine yanı ve sitotoksik T hücre aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır.²⁴

Bakır

Bakır eksikliği olan bireylerde T ve B hücre sayıları ya normal ya da normalin alt sınırında bulunmuştur. Mitojenlere lenfositlerin proliferatif yanıtı normal veya azalmıştır. İmmünoglobülin düzeyleri, *S. typhi*'ye antikor yanıtı, C3 ve C4 düzeyleri normaldir.^{24,25}

Hayvan deneylerinden elde olunan veriler bakırın immün sistem üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Farelerde bakır eksikliği sonucu timusta atrofi ve splenomegali gelişmektedir. Lenfosit farklılaşması için gerekli olan timulinin serum düzeyleri azalmaktadır. Total lenfosit yüzdesi, T helper hücreler, daha az olmak üzere süpresör T hücrelerinde azalma olmaktadır. Dalak hücrelerinin fitohemaglutinin ve konkanavalin A'ya proliferatif yanıtı azalmaktadır. Bakır yetersizliği bulunan sıçan ve farelerde doğal öldürücü hücre sitotoksitesi, T hücre aracılıklı antikor yanıtı ve fagositer hücrelerin mikrobisidal aktivitesi belirgin şekilde düşmektedir. Bakırın hücrel immüniteyi ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bakır süperoksit dismutaz yapısında bulunmakta ve oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır.^{24,25}

Demir

Demir eksikliği bulunan çocuklarda periferik kan absölü veya relatif lenfosit sayısı, mitojen ve çeşitli antijenlere proliferatif yanıtta azalma olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada demir eksikliğinden başlıca hücrel immünitenin etkilendiği österilmiştir. Nötrofillerin bakterisidal kapasitesi azalmaktadır. Diğer besin öğelerinin alımında bir düzenleme yapmadan sadece demir desteği ile bütün bu bozukluklar üç ay içerisinde düzelmektedir.^{24,25}

Dolaşımdaki B lenfositleri, immünoglobülin düzeyleri, tetanoz ve difteri toksinlerine yanıt ve C3 düzeylerinde değişiklik olmamaktadır. Demir eksikliği olan hastalarda ender olarak immünoglobülin düzeylerinde artma da tanımlanmıştır. Demir eksikliği olan çocukların çoğunda diğer besin öğelerinin eksikliği de eşlik ettiğinden saptanan immün işlev bozukluklarının hangisinden spesifik olarak demirin sorumlu olduğunu söylemek güçtür.^{24,25}

Hayvanlarda izole demir eksikliği oluşturulduğunda hücrel immünitenin

bozulduğu gösterilmiştir. Bozulan immün işlevleri şöylece sıralayabiliriz: dinitroklorobenzene deri yanıtı, fitohemaglutinin, konkanavalin A ve bakteri lipopolisakkaritlerine dalak hücreleri proliferatif yanıtı, doğal öldürücü hücre aktivitesi, allogeneik tümör hücrelerine karşı T hücresi sitotoksitesi, IL-1 ve IL-2 yapımı, tetanoz toksoidine, koyun eritrositlerine karşı antikor yapımı, makrofaj işlevleri, lökosit miyeloperoksidaz ve bakterisidal kapasitesi. Demir eksikliğine bağlı immün işlev bozuklukları, demir içeren ve demire bağımlı enzimlerin işlevsel bozukluğu ile açıklanmaktadır.^{24,25}

Probiyotik ve prebiyotikler

Probiyotikler sağlığımız üzerinde yararlı etkileri olan canlı mikroorganizma desteğidir. Bakteriyal ve viral enfeksiyonlara bağlı morbiditeyi azalttığı yolunda veriler vardır.^{18,37}

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar başlıca *laktobasil* ve *bifidobakteri* grubundandır. İnsan vücudunda 500'ü aşkın mikroorganizma türü bir denge içerisinde yaşamaktadır. Zararlı mikroorganizmaları ortadan kaldıran bileşikler salgılar, reseptörlere tutunmada patojen bakteriler ile yarışır, vitamin ve immün düzenleyici maddeler salgılar. Prebiyotikler ise probiyotik özellik taşıyan mikroorganizmaların sayısını artırır.^{18,37}

Probiyotikler bağırsaklarda mikroorganizma dengesini sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyebilen canlı mikroorganizma destekleridir. Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak nitelenebilmesi için; yararlı etkileri kanıtlanmış, insan kaynaklı, insanlarda kullanım için güvenilir, asit ve safraya dayanıklı olmalı ve bağırsak mukozasına tutunabilmelidir. Genellikle *laktobasil* ve *bifidobakteri* grubu mikroorganizmalar bu kriterleri karşılar.^{12,37}

Probiyotiklerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çeşitli mekanizmalar ile olur: patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını doğrudan etkileyen antibiyotik özelliğinde maddeler salgılar, epitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanmada patojen mikroorganizmalar ile yarışır, besin öğelerini uçucu yağ asitlerine metabolize ederler, safra asitlerini kimyasal olarak modifiye ederek patojen mikroorganizmaların yaşamasına elverişli olmayan bir ortam yaratır. Bağırsak duvarına tutunmaları ile sekretuar antikor yanıtını,

mikroorganizma translokasyonuna karşı bağırsak direncini arttırarak ve T helper hücre dengesini sağlayarak konakçının mukozal savunmasını güçlendirir (Şekil 10).^{12,37}

Prebiyotikler ise seçici olarak yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını arttıran ve sindirilmeyen çoğunlukla olisakkarit yapısında bileşiklerdir. İnülin, enginar, pırasa, soğan, sarımsak başlıca prebiyotik kaynaklarıdır.^{18,37}

Prebiyotikler seçici olarak bazı kolonik mikroorganizmaları çoğalma ve/veya aktivitelerini arttıran ve sindirilmeyen besin bileşenleridir. Böylece sağlık üzerinde olumlu etkileri görülür. İnülin, fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler ve laktuloz prebiyotik özellikte bileşiklerdir.

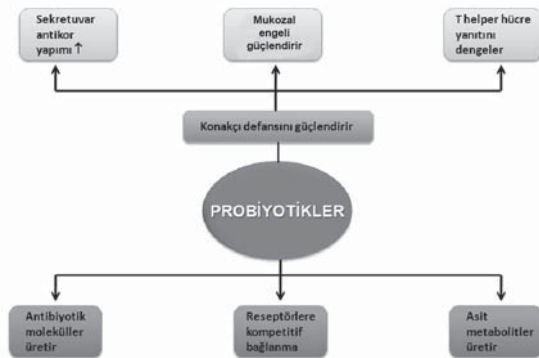
Probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran besinlere de sinbiyotik denilmektedir. Probiyotik özellikli mikroorganizmaların yaşam süresini uzatacağı için tek başına probiyotik kullanımına göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.^{18,37}

Dallı-zincirli amino asitler (lösin, izolösin ve valin)

Stres ve sepsis sırasında dallı- zincirli amino asitler kaslar için yakıt görevi görür.²²

N-asetil sistein

Sepsisli hastalara N-asetil sistein infüzyonu yapıldığında kan glutatyon konsantrasyonu artmakta, IL-8 ve solubl TNF reseptörleri azalmakta, solunum fonksiyonları düzelmekte ve YBÜ'de geçen gün sayısı azalmaktadır. Mortalite oranını azaltmamakla birlikte N-asetil sistein hastanede kalış süresini kısaltmaktadır.¹¹



Şekil 10. Probiyotiklerin etkileri.

İmmünonütrisyondan riskli hastalarda enfeksiyon riskini azalttığı iyi bilinmesine karşın ağır sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmiş hastalarda böyle bir yararlı etkisi olmadığı gibi zararlı da olabilir.²⁷

Uygulamalar

İmmünonütrisyona ilişkin bazı sorulara halen yanıt aranmaktadır.^{38,39}

- İmmün destekli enteral beslenme yoğun bakımda yatmakta ve kritik derecede hasta olan hastaların hepsinin tedavilerinin bir parçası olmalı mıdır?
- İmmün sistemin uyarılmasının uygun olmadığı ve istenmediği durumlar var mıdır? Örneğin, septik ve enflamatuvar patolojileri bulunan ve hastalığı ciddi olan bir bireyde immün ve enflamatuvar yanıtlar bir karmaşa içerisinde çalışmakta iken immün yanıtı daha da güçlendirmek yerinde ve gerekli midir ve böyle bir yaklaşım bu hastalara zararlı olabilir mi?
- Hastanın hastalık öncesi beslenme durumu ve eğer malnütrisyonu varsa bunun derecesi immünonütrisyondan için bir kriter olabilir mi?
- Kullandığımız diyetin örüntüsü optimal mi? Hangi bileşenin ne oranda etkili olduğu konusunda güvenilir bilgilere sahip miyiz?
- Bütün hastalara immünonütrisyondan uygulamasının getireceği ekonomik yük, enfeksiyon riskinin azaltılması ve hastanede kalma süresinin kısaltılmasına karşı değerlendiriliyor mu?
- İmmünonütrisyondan desteği ne zaman ve ne süreyle verilmelidir?
- İmmünonütrisyondan desteği için hangi yol kullanılmalıdır?

Bu soruların bazıları son bir “konsensus” raporunda yanıtlanmıştır.⁴⁰

İmmünonütrisyondan beklentiler nelerdir?

Enfeksiyöz komplikasyonların azalması ve bunun sonucu olarak hastanede kalma, antibiyotik kullanım ve ventilatöre bağlı kalma süresi ve çoklu organ yetmezliği gelişme riskinin azalması beklenmektedir. Mortalite üzerine bir etkisi gösterilememiştir.

İmmünonütrisyon ne süreyle uygulanmalıdır?

Bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Genelde bu sürenin en az beş, en fazla on gün olması gerektiği belirtilmektedir. Azot yükünü kaldıramayan karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve gastrointestinal intoleransı olan hastalarda süre kısa tutulmalıdır. Bazı otörler de immünonütrisyonun hastanın yoğun bakım ünitesinde kaldığı sürece veya enfeksiyon riski azalana kadar devam etmesi görüşündedir. İmmünonütrisyonu son verebilmek için objektif kriterler: enflamatuar proteinlerde (C-reaktif protein ve fibronektin) azalma ve prealbumin düzeylerinde artmadır.

İmmünonütrisyon ne şekilde uygulanmalıdır?

- Kolay ve güvenilir olması ve hastalarca daha iyi tolere edilmesi dolayısı ile intragastrik beslenme yeğlenmelidir.
- Hastanın başı yatakla 30-45° açı yapacak şekilde yukarıda tutulmalı ve mama sulandırılmadan verilmelidir.
- Mümkünse mide boşalmasını geciktiren ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.
- Gerekiyorsa prokinetik ajanlar erken dönemde ve agresif bir şekilde kullanılmalıdır.
- Bolus yerine devamlı beslenme yeğlenmelidir.
- Verilen formül miktarı sekiz veya 12 saatte bir 25 ml artırılarak hedeflenen miktarlara ulaşılmalıdır.
- Gastrik rezidü 200 ml veya daha çok ise mamanın verilme hızı azaltılmalı veya beslenme kesilmelidir.

Gastroparezisi olan hastalarda Treitz ligamentinin ötesine yerleştirilen bir tüple, tercihan çapı küçük bir jejunostomi tüpü ile beslenme uygulanmalıdır.

İmmünonütrisyon hangi hastalara uygulanmalıdır?

- Elektif gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastalar.
- Majör üst gastrointestinal cerrahi (ösefagus, mide, duodenum ile birlikte veya birlikte olmaksızın pankreas ve hepatobilier sistem cerrahisi) uygulanacak orta ve ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin düzeyi <3.5 gr/dl).

- Alt gastrointestinal sisteme cerrahi uygulanacak ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin düzeyi <2.8 gr/dl).
- Künt ve delici torso travması olan hastalar.
- Travma skoru ≥ 18 olan hastalar. Biri ciddi olmak üzere iki veya daha çok vücut sisteminde travma bulunları (karın, göğüs, kafa, spinal kord, ekstremiteler veya temel vücut bölgelerinin yumuşak doku travması).
- Abdominal travma indeksi ≥ 20 olan hastalar, kolon travmaları (grade 4 veya 5), pankreas ve duodenum travmaları (grade 4-5), karaciğer travmaları (grade 4-5) ve gastrik içeriğin üst abdominal kesime yaygın kontaminasyonu ile birlikte mide travmaları (grade 4-5).
- Çok sayıda intraabdominal organın ciddi olan veya olmayan kombine travmaları.

İmmünonütrisyonun yararlı olabileceği hastalar

- Elektif cerrahi girişimler.
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve ventilatörde uzun süreli kalacağı tahmin edilen aortik rekonstrüksiyon ameliyatı uygulanacak hastalar.
- Malnütrisyonu olan ve baş-boyun bölgesine major ameliyat uygulanacak hastalar.
- Ciddi kafa travması olan hastalar (Glasgow koma skalası <8 ve kranial beyin tomografisi bulguları normal olmayan hastalar).
- Yanıklar ≥ 30 (üçüncü derece).
- Enfeksiyöz mortalitesi yüksek ve ventilatöre bağımlı nonseptik cerrahi veya cerrahi olmayan hastalar.
- İmmünonütrisyon öncesi sepsisi olan hastalarda immünonütrisyon uygulama sonuçları çelişkilidir. İki çalışmada mortaliteyi arttırdığı, bir çalışmada da azalttığı bulunmuştur.

İmmünonütrisyonun yararlı olmayacağı düşünülen hastalar

- Beş gün içerisinde iştahı ölçüsünde ağız yolu ile beslenmesi olası hastalar.
- YBÜ'de sadece monitörizasyon için tutulan hastalar.

- Kateterin distalinde intestinal obstrüksiyonu bulunan hastalar.
- Resüsitasyonu tam yapılmamış veya splanknik hipoperfüzyonu olan hastalar.
- Endoskopik olarak görünür damarı olan peptik ülser veya varis kanaması olan hastalar.

İmmünonütrisyon ne zaman başlanmalıdır?

İmmünonütrisyon girişimlerden önce başlatılmalıdır. Örneğin, major bir elektif cerrahi girişimden 5-7 gün önce başlatılan immünonütrisyonun daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Preoperatif başlanması mümkün olamadı ise ve gastroparezi gelişebileceği tahmin ediliyorsa hastanın durumu elverişli hale geldiğinde ince bağırsaklara ulaşan bir tüple (nazoenterik tüp, transgastrik jejunostomi gibi) beslenme başlatılmalıdır.

İmmünonütrisyonun dozu ne olmalıdır?

Yavaş yavaş arttırılarak hasta için hesaplanan besin gereksinimlerinin %50-60'ı karşılanabilmelidir.

İmmünonütrisyonu tolerans nasıl değerlendirilmelidir?

- Sıklıkla karşılaşılan intolerans belirtiler (gaz, bulantı, abdominal distansiyon, kramplar ve ishal) nonspesifiktir.
- Doku perfüzyonu sınırda olan hastalarda (oligüri ve vazokonstrüksiyon) başlangıç doz ve arttırmalar küçük hacimler şeklinde olmalıdır.
- Enteral beslenme uygulanırken asidozu gelişen ve intravenöz sıvı verilmesi ve ince bağırsaklara infüzyonun kesilmesi gereken hastalarda devam edilmemelidir.
- Kateter ucu Treitz ligamentinin ötesinde olduğu halde mideye geri kaçışı olan hastalarda beslenme sonlandırılmalı.

İmmünonütrisyonun yan etkisi olabilir mi?

İmmün sistem üzerinde etkisi olan besin öğelerinin bu etkileri dikkatle izlenmelidir. Teorik olarak bazı yan etkiler beklenebilir. Örneğin yüksek dozlarda L-arjinin ve L-glutamin bazı meme kanser hücrelerinin çoğalmasını hızlandırabilir. Nitrik oksit yoluyla yaratacağı

vazodilatasyon sonucu septik şok gelişimini kolaylaştırabileceği de düşünülmüş ve septik koyun modelinde böyle bir etki gösterilmiştir. Ancak bu deneyde kullanılan dozlar insanlar için çok yüksek dozlar olmadığından pratikte böyle bir zararlı etkisine rastlanmamıştır.⁷

KAYNAKLAR

1. Weitzel LR, Wischmeyer PE. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. Crit Care Clin 2010; 26: 515-525.
2. Koretz RL. Immunonutrition: fact, fantasy, and future. Curr Gastroenterol Rep 2002; 4: 332-337.
3. Singh R, Gopalan S, Sibal A. Immunonutrition. Indian J Pediatr 2002; 69: 417-419.
4. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. Proc Nutr Soc 2000; 59: 553-563.
5. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 215-222.
6. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? Nutr Hosp 2004; 19: 325-332.
7. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2001; 25: S3-S7.
8. Wischmeyer PE, Heyland DK. The future of critical care nutrition therapy. Crit Care Clin 2010; 26: 433-441.
9. Alvarez W. Finding a place for immunonutrition. Nutr Rev 2003; 61: 214-218.
10. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 398-403.
11. Calder PC. Immunonutrition. BMJ 2003; 327: 117-118.
12. Huang Y, Shao XM, Neu J. Immunonutrients and neonates. Eur J Pediatr 2003; 162: 122-128.
13. Grimble RF. Immunonutrition. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 216-222.
14. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990; 14(4 Suppl): 137S-146S.
15. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition--supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. Langenbecks Arch Surg 2001; 386: 369-376.
16. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Crit Care Med 2002; 30: 2022-2029.
17. Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. Crit Care Clin 2010; 26: 491-500.

18. Levy J, Turkish A. Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 717-722.
19. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30-35.
20. Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin* 2010; 26: 501-514.
21. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 121-127.
22. Kudsk KA. Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 463-479.
23. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-132.
24. Sorensen RU, Leiva LE, Kuvibidilla S. Malnutrition and the immune response. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds). *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed). New York: Raven Press Ltd., 1993: 141-160.
25. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1087-1101.
26. O'Leary MJ, Coakley JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996; 77: 118-127.
27. Alexander JW. Immunoenhancement via enteral nutrition. *Arch Surg* 1993; 128: 1242-1245.
28. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunol Today* 1997; 18: 519-521.
29. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1536-1544.
30. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1807-1813.
31. Coşkun T. İmmünonütrisyon. *Clinic Pediatri* 2008; 3 (Beslenme özel sayısı): 1-18.
32. Cerra FB. Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *Am J Surg* 1991; 161: 230-234.
33. Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al. Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1990; 6: 88-91.
34. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 489-499.
35. Ross AC. The relationship between immunocompetence and vitamin A status. In: Sommer A, West KP Jr (eds). *Vitamin A Deficiency, Health, Survival, and Vision*. New York: Oxford University Press, 1996: 251-273.
36. Talbott M, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 659-664.
37. Coşkun T. Pro-, pre- ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 128-148.
38. Heys SD, Wahle KW. Targeted nutrition in the critically ill: a therapeutic modality for the new millennium? *Nutrition* 2001; 17: 57-58.
39. Heys SD, Gardner E. Nutrients and the surgical patient: current and potential therapeutic applications to clinical practice. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 283-293.
40. [No authors listed]. Consensus Recommendations from the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: S61-S63.