

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ERKEN ENTERAL
İMMÜNÖNÜTRİSYON UYGULAMASININ İNFLAMATUVAR
YANITA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, bilimsel bakış açısının, ilke ve kuralların önemini vurgulayan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren, her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık görev sürem boyunca desteklerini gördüğüm, yetişmemizde büyük emekleri olan Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Prof. Dr. M. Akif YAŞAR'a, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar aşamasında, yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik çalışmaları sırasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalında görevli Yrd. Doç. Dr. Selçuk İLHAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Anestezi Yoğun Bakım ve Algoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleşmesinde maddi kaynaklarından yararlanan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan kıymetli annem ve babama, her zaman olduğu gibi zorlu asistanlık süresince de hep yanımda olan sevgili eşim Süleyman'a ve canım oğlum Zahid Talha'ya sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Erken enteral immünonütrisyona, sitokinlere bağlı oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak, SIRS'tan sepsise doğru dinamik süreçte optimal bir inflamatuvar ve immün yanıt oluşturup, sağkalımı arttırmada etkilidir.

Çalışmamızda, kritik hastalarda standart ve glutamin içeren ürünlerin erken ve geç enteral beslenme rejiminde inflamatuvar yanıt etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda ventilatör desteği gereksinimi olan 30-60 yaş arası, 40 hasta randomize edilip dört gruba ayrıldı. Grup SE; standart erken enteral, SG; standart geç enteral İE; erken enteral immünonütrisyona, İG; geç enteral immünonütrisyona grubu olarak belirlendi. Erken enteral gruplara 24 saat içinde nütrisyona başlanırken, geç gruplara 72 saat sonra başlandı. Hasta yatışlarının 1. 5. ve 7. günlerinde, prealbümin, albümin, CRP, IL-6, IL-10, APACHE-II skorları ve mortalite oranları değerlendirildi.

Grupların demografik özellikleri, VKİ ve günlük kalori alımları arasında fark yoktu. SE grubunda, prealbümin değerlerinde azalma saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında albümin değerleri bakımından fark saptanmadı. İE ile İG'de, SG'ye göre CRP değerlerinde azalma saptanmasına rağmen, SE'ye göre fark olmadığı görüldü. SE'de ise 5.ve 7. günlerde artış gözlemlendi ($p<0,05$).

IL-6 düzeylerinin SG'de, SE'ye göre 5. ve 7. günlerde arttığı saptandı. İE ile İG'de, SG'ye göre 5. günde azalma saptandı. İE'de ise 7. günde SE ve SG'ye göre azalma saptandı. Bununla birlikte İG'de, SG'ye göre azalma, İE'ye göre artma saptandı.

IL- 10 düzeylerinin İG'de, 5. ve 7. günlerde arttığı saptandı. İG'de, SG'ye göre, APACHE-II skorlarında 5. günde artma saptandı. Mortalite oranları açısından fark saptanmadı.

Yoğun bakım hastalarında glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyona uygulamasının, biyokimyasal parametreleri ve mortaliteyi etkilememesine rağmen SIRS'ı belirgin derecede baskıladığı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Glutamin, erken enteral nütrisyona, immünonütrisyona

ABSTRACT

INFLAMMATORY RESPONSE OF THE APPLICATION OF EARLY ENTERAL IMMUNONUTRITION EFFECT INTENSIVE CARE PATIENTS

Early enteral immunonutrition makes differences in stress response that depend on cytokines, make an optimal inflammatory and immune response at dynamic process of SIRS through sepsis, effective in increasing survival.

In our study, we research effect of standard and contained glutamine products on early and late nutrition regimen in inflammatory response at critical patients.

Between 30-60 years old, 40 patients that need ventilation support, with randomisation divided into 4 groups. Group SE: standard early enteral, group SG standard late enteral, IE: early enteral immunonutrition, IG determined as late enteral immunonutrition. In early enteral nutrition group, nutrition started within first 24 hours of treatment, late groups nutrition started after 72 hours. Prealbumin, albumin CRP, IL-6, IL-10, APACHE-II scores and mortality were calculated for 1. 5. and 7. days of admission.

There was no difference in demographic values, BMI and daily calories intake between groups. Group SE decreases detected at prealbumin levels ($p < 0,05$). For albumin levels there were no difference between groups. Although there was decrease detected in group IE and group IG than group SG, there was no difference in SE. In SE there was increase at 5. and 7. days ($p < 0,05$).

In SG, there were increases in IL-6 levels at 5. and 7. days than SE. In IE and IG there was decrease detected than SG at 5. day. In SG group there were decrease in IL-6 levels at 7. day than SE. In IG, there was decrease detected than SG, and increased than SG.

In IG there were increase detected at IL-10 levels at 5. and 7. days. In IG, there were increases detected at APACHE-II detected than SG at 5. day. There was no difference detected for mortality.

It's concluded that glutamine rich early enteral immunonutrition assessment efficiently suppress systemic inflammatory response, without effecting to mortality and biochemical parameters.

Key words: Glutamine, early enteral nutrition, immunonutrition.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Strese Karşı Metabolik Yanıt	2
1.1.1.1. Nöroendokrin Yanıt	2
1.1.1.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	4
1.1.2. Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi	6
1.1.2.1. Andropometrik Ölçümler	6
1.1.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	6
1.1.2.2.1. Albümin	6
1.1.2.2.2. Transferin	7
1.1.2.2.3. Transtretin (Prealbümin)	7
1.1.2.2.4. Retinal Bağlayan Protein	8
1.1.2.3. Nitrojen Dengesi	8
1.1.3. Enerji Metabolizması ve Gereksinimi	9
1.1.3.1. Enerji Tüketimi	9
1.1.3.2. Enerji Tüketimi Hesaplanması	10
1.1.4. Malnütrisyon	11
1.1.4.1. Yetersiz Beslenmenin Sonuçları	12
1.1.5. Enteral Nütrisyonda Kullanılan Substratlar	12
1.1.5.1. Enerji	12
1.1.5.2. Enerji İhtiyacının Karşılmasında Kalori Kaynakları	13
1.1.5.2.1. Karbonhidrat	13

1.1.5.2.2. Lipid	13
1.1.5.2.3. Protein	14
1.1.6. Enteral Nütrisyon	14
1.1.6.1. Enteral Nütrisyonun Parenteral Nütrisyonu Göre Avantajları	14
1.1.6.2. Enteral Nütrisyon Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Zamanlama	15
1.1.6.2.1. Kanıta Dayalı Endikasyonlar	15
1.1.6.2.2. Aktüel Endikasyonlar	16
1.1.6.2.3. Kesin Kontrendikasyonlar	16
1.1.6.2.4. Rölatif Kontrendikasyonlar	16
1.1.6.2.5. Zamanlama	16
1.1.6.3. Enteral Nütrisyonun Yolları	17
1.1.6.4. Enteral Nütrisyonun Komplikasyonları	17
1.1.6.4.1. Mekanik komplikasyonlar	17
1.1.6.4.2. Gastrointestinal Komplikasyonlar	18
1.1.6.4.3. Metabolik Komplikasyonlar	18
1.1.7. İmmünonütrisyon	19
1.1.8. Glutamin	20
1.1.8.1. Glutamat	21
1.1.8.2. Glutamin	21
1.1.8.3. Alanin ve Aspartat	22
1.1.8.4. γ -Aminobütirat (GABA)	22
1.1.8.5. Üre siklusu, Prolin	23
1.1.8.6. Oksidanların sitokin üretimi üzerine etkileri ve glutaminin antioksidan özelliği	25
1.1.9. C-Reaktif Protein	25
1.1.10. APACHE-II Skorlama Sistemi	26
1.1.11. Sitokinler	26
1.1.11.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri	27
1.1.11.2. Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması	28
1.1.12. İnterlökin-6	29
1.1.13. İnterlökin-10	31

2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. Biyokimyasal Analiz	34
2.2. İstatistiksel Değerlendirme	34
3. BULGULAR	36
3.1. Günlük kalori alımı düzeylerine ilişkin değerlendirme	36
3.2. Biyokimyasal parametreler	36
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	62

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler	4
Tablo 2. Plazma TTR seviyesi değişiminin CRP değişimi ile birlikte yorumlanması	7
Tablo 3. Biyokimya testleri	8
Tablo 4. Günlük azot kaybının saptanması	9
Tablo 5. Hastaların patolojilerine göre aktivite, ısı ve stress faktörlerinin değerlendirilmesi	11
Tablo 6. Enteral nütrisyon komplikasyonları	18
Tablo 7. Kullanılan beslenme solüsyonlarının içerikleri	33
Tablo 8. APACHE-II skoru	35
Tablo 9. Olguların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı (Ort ±SS).	36
Tablo 10. Olguların günlük kalori alım düzeyleri (Ort ±SS).	36
Tablo 11. Olguların prealbümin düzeyleri (Ort ±SS).	37
Tablo 12. Olguların albümin düzeyleri (Ort ±SS).	37
Tablo 13. Olguların CRP düzeyleri (Ort ±SS).	38
Tablo 14. Olguların IL- 6 düzeyleri (Ort ±SS).	39
Tablo 15. Olguların IL- 10 düzeyleri (Ort ±SS).	40
Tablo 16. Olguların APACHE-II skorları (Ort ±SS).	41
Tablo 17. Olguların mortalite oranları (%) (Ort ±SS).	42

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Stres ve inflamasyon sırasında, metabolik yanıt ile hiperglisemi mekanizması	3
Şekil 2. SIRS ve CARS arasındaki ilişki	5
Şekil 3. Albüminin helikal yapısı	7
Şekil 4. Prealbüminin helikal yapısı	8
Şekil 5. Kritik hastalık ve bağırsak fonksiyonları	15
Şekil 6. Enteral nütrisyon erişim yolları	17
Şekil 7. Glutaminin kimyasal yapısı	21
Şekil 8. Glutamat dehidrogenaz reaksiyonu	21
Şekil 9. Glutamin sentaz reaksiyonu	22
Şekil 10. Glutamin metabolizması	22
Şekil 11. Glutaminin iskelet kası, immün sistem, bağırsak mukozası, karaciğer, böbrek ve üre üzerine iyileştirici etkileri	24
Şekil 12. CRP'nin helikal yapısı	26
Şekil 13. İnterlökin- 6'nın helikal yapısı	30
Şekil 14. İnterlökin- 10'un helikal yapısı	32
Şekil 15. Olguların prealbümin düzeyleri	37
Şekil 16. Olguların CRP düzeyleri	38
Şekil 17. Olguların IL- 6 düzeyleri	40
Şekil 18. Olguların IL- 10 düzeyleri	41
Şekil 19. Olguların APACHE-II Skorları	42

KISALTMALAR LİSTESİ

aa	: Aminoasit
AEE	: Aktiviteye Bağlı Enerji Tüketimi
AF	: Aktivite Faktörü
AP-1	: Aktivatör Protein-1
APACHE-II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATP	: Adenozin Trifosfat
BEE	: Bazal Enerji Tüketimi
CARS	: Kompensatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu
CO₂	: Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C- Reaktif Protein
DEE	: Diyete Bağlı Enerji Tüketimi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ESPEN	: The European Society for Clinical Nutrition on Metabolism
GABA	: Gamma- Aminobütirat
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülatör Faktör
GKA	: Günlük Kalori Alımı
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GMCSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülatör Faktör
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Lökosit Antijen
IFN-γ	: Interferon-gamma
IFN-g	: İnterferon g
Ig	: İmmünglobulin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin 1-Beta
IL-Ira	: İnterlökün-1 Reseptör Antagonisti
INOS	: İndüklenebilir Nitröz Oksit Sentetaz
İκB	: İnhibitör Kappa B
İE	: Glutaminden Zengin Erken Enteral İmmünonütrisyon Grubu

İG	: Glutaminden Zengin Geç Enteral İmmünonütrisyon Grubu
kD	: Kilodalton
LT	: Lenfotoksin
M-CSF	: Monosit- Makrofaj Koloni Stimülatör Faktör
MHC	: Major Histokompatibilite
MOF	: Multiple Organ Failure
mRNA	: Mitokondriyal Ribonükleik Asit
NF-B	: Nükleer Faktör Kappa B
NF-IL-6	: Nükleer Faktör İnterlökin-6
NK	: Naturel Killer
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
RNA	: Ribonükleik Asit
SE	: Standart Erken Enteral Nütrisyon Grubu
SF	: Stres Faktörü
SG	: Standart Geç Enteral Nütrisyon Grubu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
sTNFRI	: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor I
TEE	: Toplam Enerji Tüketimi
TF	: Isı Faktörü
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
TTR	: Transtretin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında nütrisyon desteği, günümüzde tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Kritik hastalarda daha önceden var olan veya yatış süresince gelişen malnütrisyon, bağışıklık sisteminin baskılanmasına, inflamatuvar cevabın artmasına, organ fonksiyonlarının bozulmasına, yara iyileşmesinde gecikme ve fonksiyonel iyileşme süresinin uzamasına ya da klinik sonucun kötüleşmesine neden olur.

Kritik hastalarda endojen protein depolarının kaybı, kaslarda ve iç organlarda doku kitle kaybı ve immün yanıtta depresyon ile sonuçlanan şiddetli bir protein yıkımı ile beraber ağır bir katabolizma bulunur. Tüm bu faktörlerin birlikte olması daha uzun süre mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresi ile sonuçlanır. Bunun yanısıra sıklıkla septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MOF: Multiple Organ Failure) ile sonuçlanan ve yoğun bakım hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olan nozokomiyal enfeksiyonlara yatkınlık riskinde artış da söz konusudur (1-3).

Nütrisyon, bazı elektif hastalarda sadece bir destek tedavisi iken, yoğun bakım ünitesindeki hastada zamanında ve doğru uygulandığında yaşam şansını arttırır. Bu nedenle son yıllarda, araştırmacılar tarafından yoğun bakım hastalarında erken enteral nütrisyon önemle vurgulanmaktadır (4).

Enteral nütrisyon; fizyolojik bir yol olması, bağırsak fonksiyon ve bütünlüğünü koruması, invaziv enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını desteklemesi, sistemik dolaşıma enterik patojen translokasyonunu engellemesi, daha az komplikasyonların görülmesi ve maliyetinin düşük olması gibi nedenlerle tercih edilmekte ve önerilmektedir (5-7).

Nütrisyon desteğine erken başlanması sitokinlere bağlı olarak oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak metabolik anormalliklerin boyutunu sınırlandırır ve kritik hastalığa bağlı doku yıkımını azaltır. Bu amaçla standart nütrisyon solüsyonlarının özel besin öğeleri ile zenginleştirilip kritik hastaların immün yanıtlarının arttırılması gündeme gelmiştir. İmmün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini içeren bu yaklaşım immünonütrisyon olarak bilinir (8, 9).

İmmünonütrisyondan beklediğimiz ilk amaç başlangıçtaki inflamatuvar yanıtı ve ilişkili olduğu doku hasarını azaltmak ve enfeksiyonları önlemektir. Diğer bir amaç ise gelişmiş olan enfeksiyonlarda iyileşme ve derlenmeyi sağlayabilecek

optimal bir immün ve inflamatuvar yanıt oluşturabilmek, ile sağ kalımı arttırmaktır (10). Bu amaçları sağlayabileceği düşünülen glutamin, arginin, nükleotid ve omega-3 yağ asitleri tek veya karışım şeklinde beslenme ürünlerine ilave edilmiştir.

Bu çalışmada amaç, kritik hastalarda standart ve glutamin içeren enteral beslenme ürünlerinin erken ve geç enteral beslenme rejiminde inflamatuvar yanıt etkileri, mortalite oranı, APACHE-II skoru [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Uzun Süreli Sağlık Durum Değerlendirmesi)], prealbümin, albümin ve CRP (C-Reaktif Protein) serum düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Strese Karşı Metabolik Yanıt

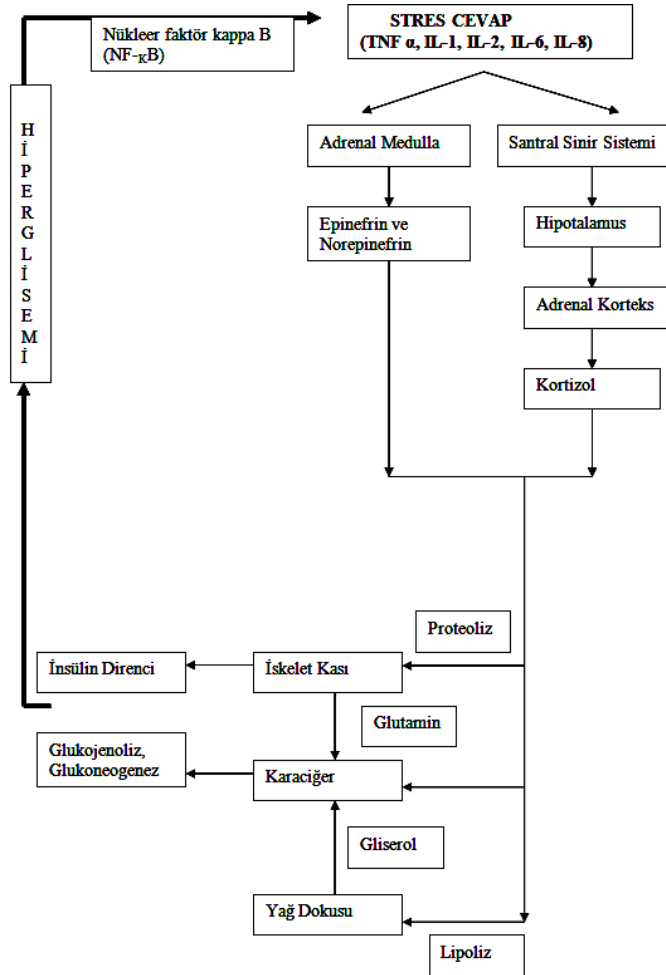
1.1.1.1. Nöroendokrin Yanıt

Travma, enfeksiyon veya cerrahi gibi etkenlerin neden olduğu hasarlar sonucunda birçok metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Travmayı takiben ilk saatlerde hipotalamo hipofizer aksın uyarılması ile sempatik aktivite oluşur. Yaralanmayı takip eden ve metabolik hızda azalma ile karakterize “*Ebb*” fazı ve onun arkasından gelişen, metabolik hızda belirgin artış ve katabolizma ile belirlenen “*flow*” fazı gelişir. Yaralanma sonrası daha ileri dönemde ise anabolik yanıt baskın hale gelir (11-14).

Katabolik faz ya da “*flow*” fazında, enerji harcamasında artış ve vücut proteinlerinin hızla kaybı söz konusudur. Bu fazda, glukokortikoidler, glukagon, büyüme hormonu, aldesteron, tiroid stimulan hormon ve antidiüretik hormon artar. İnsülin düzeyinin artmasına rağmen etkinliğinin azalması ile glukozun hücre içinde ütilizasyonu bozulur. Artmış katekolamin, glukagon gibi stres hormon düzeyleri ve insülin etkinliğinin düşmesi ile hiperglisemi oluşmakla beraber protein parçalanması, lipoliz ve glukoneogenez artar (Şekil 1) (11-14).

Ağır metabolik stres sürecinde vücutta bulunan glikojen depoları bir kaç saat içinde tükenir, iskelet kası yapısındaki proteinlerin parçalanması ile glukoneogenez ve karaciğerde artmış olan akut faz proteinlerinin yapımı için substrat oluşturulur. Protein parçalanması sonucu negatif azot dengesi oluşur. Bu reaksiyonun amacı, sepsis ve kritik hastalık sırasında vital organ perfüzyonunun sağlanması ve enerji metabolizmasının korunmasıdır (11-14).

Bu katabolik yanıt, uzun süreli açlık durumlarında görülenden oldukça farklıdır. Açlık durumunda metabolik hız düşerek vücut proteinleri korunmaya çalışılır. Protein yıkımının önüne geçmek için yağların enerji üretiminde kullanımı baskındır ve zamanla glukoz yerine karaciğerde üretilen keton cisimlerinin kullanımı ön plana geçer. Açlık durumunda, beslenme desteğinin başlaması ile vücut yapısındaki değişiklikler engellenebilir, ancak katabolik hastalarda beslenme desteği tek başına vücut proteinlerinin yıkımını engelleyemez, sadece azaltabilir. Akut hasarlanması olan kritik hastanın kanında IL-1 (İnterlökin-1), IL-6 (İnterlökin-6), ve TNF- α (Tümör Nekrotizan Faktör- α) gibi pek çok farklı sitokin açığa çıkar. Bu sitokinler anoreksi, ateş, lökositoz, plazma eser elementleri ve minerallerinin redistribüsyonu, hipoalbuminemi ve akut faz protein yapımına neden olurlar (Şekil 1) (11-14).



Şekil 1. Stres ve inflamasyon sırasında, metabolik yanıt ile hiperglisemi mekanizması

1.1.1.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Strese karşı metabolik yanıt oluşumunda, nöroendokrin değişikliklerle beraber birçok sitokin salınımıyla karakterize sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS=Systemic inflammatory response) gelişir. Gerçekleştirilen Konsensus Toplantısında (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992) SIRS, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir nedenle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır. SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. SIRS oluşumuna neden olan nonenfeksiyöz hastalıklar arasında, pankreatit, iskemi, travma, hemorajik şok, yanık ve TNF uygulanması gibi etkenler yer almaktadır. Tanıda yer alan kriterler aşağıda sıralanmıştır. Bunlardan en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulmaktadır;

- 1- Vücut ısısının 38 °C den yüksek veya 36 °C' den düşük olması,
- 2- Kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması,
- 3- Solunum sayısının 20/dk'dan daha fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg' dan daha düşük olması,
- 4- Lökosit sayısının 12000/ mm³den yüksek veya 4000/ mm³'den daha düşük sayıda olması veya genç hücre formunun %10'dan fazla bulunması (15).

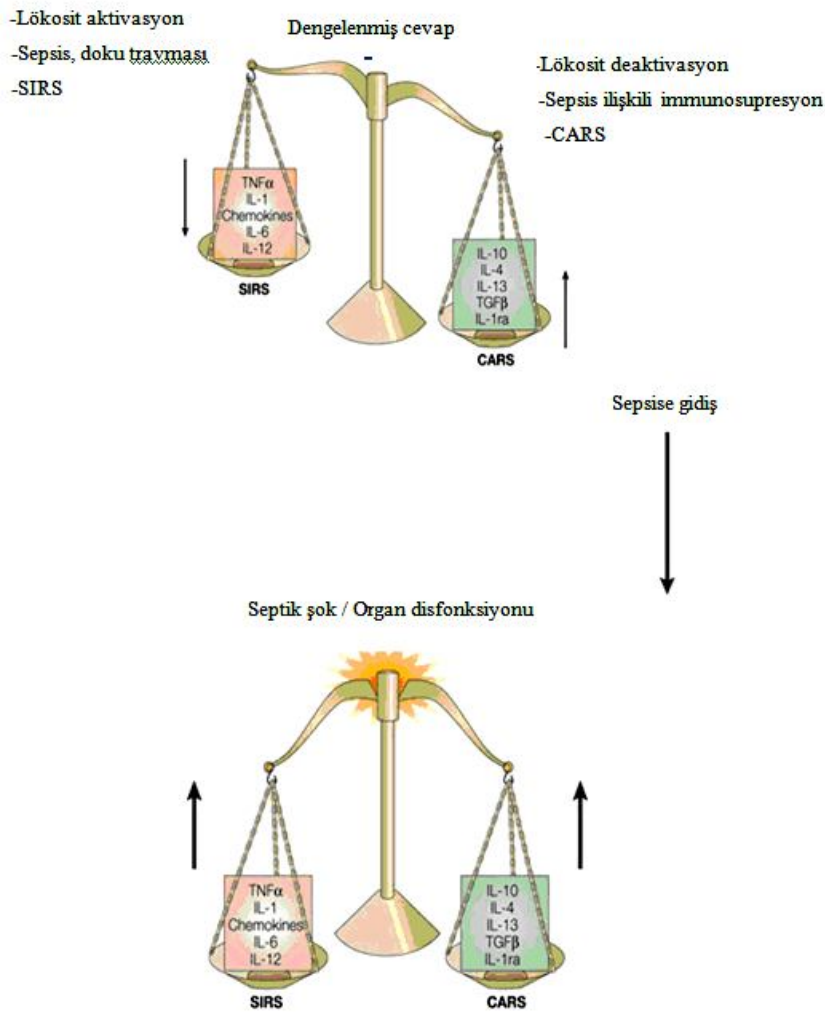
Enfeksiyona sistemik cevapta, birçok mediyatör salınır. Bu mediyatörlerin bazıları proinflamatuvar (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) bazıları ise antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) özelliğe sahip olup Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler

Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antiinflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF
Nötrofil	İntegrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfosit	IFN- γ , TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, Doku faktörü		
Trombosit	Serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	Koagulasyon kaskadı, Kompleman aktivasyonu, Bradikinin	CRP, LBP	

Proinflamatuvar sitokinler hasarlanma ve enfeksiyona karşı gelişen konak yanıtını modüle eder. Sistemik antiinflamatuvar yanıt sendromu ile kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu (CARS) denge halindedir. Proinflamatuvar sitokinler ile başlayan fazla miktardaki inflamasyon, kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyonlarla immunosupresif etkiye neden olur. Proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak IL-10 ve IL-4 üretilir ve bu sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar. Sepsise gidiş sürecinde bu denge bozulur. Şekil 2’de Septik şok ve organ disfonksiyonu gelişimi görülmektedir (16, 17).

IL-6 ve IL-10, TNF- α sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immünglobülinlerin etkisini artırır, T lenfositlerinin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder. Bu sitokinler, bu özellikleri ile sepsiste inflamasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar rol oynarlar (16,18).



Şekil 2. SIRS ve CARS arasındaki ilişki

1.1.2.Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi

Yoğun bakım hastalarında hastanın nütrisyonel durumunun belirlenmesi ve uygulanan nütrisyon desteğinin etkinliğinin saptanabilmesi için bazı ölçüm ve laboratuvar tetkiklerinden yararlanır.

1.1.2.1. Andropometrik Ölçümler

Bu tip ölçümler kaba kriterlerdir, standart değerlerle karşılaştırılma veya aynı hastanın gelişen ölçüm değişikliklerinin değerlendirilmesinde kullanılır.

1) Vücut Ağırlığı

Hastanın vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığı ile (kabul edilmiş standart değerlerle) karşılaştırılır. 3 aylık bir süredeki istemsiz kilo kaybı % 5'den az ise hafif, % 10'dan fazla ise şiddetli bir nütrisyonel değişimin göstergesi olarak değerlendirilir (19,20).

2)Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Aşağıdaki formüle göre ifade edilir.

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

$$\text{VKİ} = 20-25 \text{ Normal}$$

$$\text{VKİ} >30 \text{ Obez}$$

$$\text{VKİ} = 18-20 \text{ Malnütrisyon olabilir}$$

$$\text{VKİ} <18 \text{ Malnütrisyon}$$

VKİ' nin 22'den düşük olması malnütrisyonu işaret etmektedir (19,20).

3) Triseps Cilt Kalınlığı

Dominant olmayan kolda olekranon ile akromiyon arasındaki mesafenin orta noktasında özel bir aygıt olan kaliper ile ölçüm yapılır (19,20). Amaç, cilt altı yağ dokusunun kalınlığını değerlendirmektir. Erkeklerde 10 mm'den kadınlarda 13 mm'den az olması beslenme yetersizliğini gösterir.

4) Üst Kol Çevresi

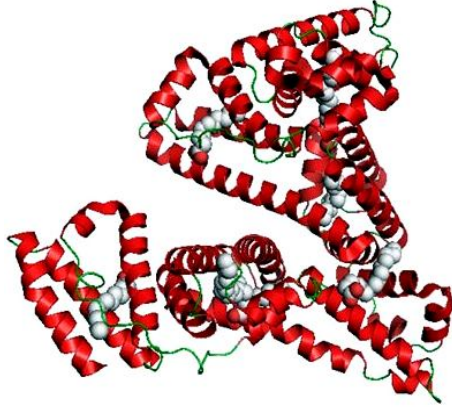
Olekranon ile akromiyon arasındaki mesafenin orta noktasındaki kol çevresinin ölçümüdür. Hem adele hem yağ dokusu hakkında bilgi verir. Kadınlarda 18 cm erkek 20 cm altı patolojik kabul edilir (19).

1.1.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

1.1.2.2.1. Albümin

İnsan plazmasının ana proteindir. Normal kan düzeyi 3,5-5,5 g/dl olan albüminin yarılanma ömrü 18 gündür. 3 gr/dL' den az olan serum albümin düzeyi,

hastanede yatan hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile uyumludur. Aynı zamanda malnütrisyon dışında düşük bulunabilmesi, bütün vücut sıvılarına geçip geniş bir dağılım sergilemesi nedeniyle ancak kronik malnütrisyon halinde bilgi verici bir ölçümdür. Hassas bir kriter değildir (Şekil 3) (21).



Şekil 3. Albüminin helikal yapısı

1.1.2.2.2. Transferin

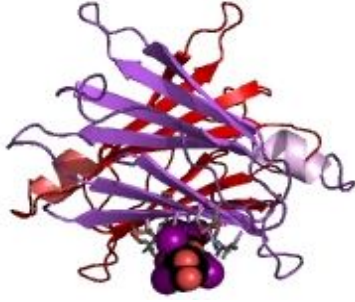
Yarılanma ömrü 3 gündür. Extravasküler değeri çok küçük olması nedeniyle değerlendirmede hassas bir kriter olarak kabul edilmektedir. Normal değeri 180-200 mg/ml'dir. Demir metabolizmasında temel rol oynayan bu protein glikoprotein yapısında beta globulindir ve vücudun total demir bağlama kapasitesini yansıtmaya açısından önemlidir (21).

1.1.2.2.3. Transtretin (Prealbümin)

Yarılanma ömrü 2 gündür. Karaciğer hastalığı ve dilusyondan etkilenir. Bu proteinlerin sentezi, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından baskı altında kalır. Bu nedenle inflamatuvar durumdan da etkilendiği için CRP'nin plazmada düzeyini transtretin (TTR) ile beraber ölçmek zorunludur. CRP sabit kaldığı zaman TTR plazma konsantrasyonlarının düşmesi, nütrisyonel durumdaki bozulma ile ilgilidir (Tablo 2) (Şekil 4) (21,22).

Tablo 2. Plazma TTR seviyesi değişiminin CRP değişimi ile birlikte yorumlanması

Protein C-reaktif	Transtretin	Yorum
-	↓	Nütrisyonel durumun bozulması
-	↑	Nütrisyonel durumun düzelmesi
↓	↑	İnflamasyonun azalması (beslenme durumunu düzelmesi veya düzelmemesi ile)
↑	↓	İnflamatuvar yanıt



Şekil 4. Prealbüminin helikal yapısı

1.1.2.2.4. Retinal Bağlayan Protein

Yarılanma ömrü 12 saat kadar olduğu için vücutta olan değişiklikleri kısa sürede yansıtır. Fakat retinol bağlayıcı protein (RBP) ölçümü çok pahalıdır. Normal düzeyi 2.6-7.2 mg/ml'dir. Ancak glomerüllerden filtre olabilmesi böbrekte metabolize edilmesi ya da böbrek yetmezliklerinde akümüle olması nedeniyle yüksek bulunması yanıltıcı olabilir (Tablo 3) (21).

Tablo 3. Biyokimya testleri

	Normal sınırlar	Malnütrisyon	Yarı ömür (gün)	Moleküler ağırlık (Da)	İnflamasyonun etkisi
Albümin	35-50 g/L	< 30 g/L	20	66.000	++
Transtretin	45-70 mg/L	NA	2	55.000	+++
Transferrin	2.0-3.5 g/L	NA	8.8	80.000	++

1.1.2.3. Nitrojen Dengesi

Günlük protein gereksiniminin belirlenmesinde en önemli gösterge nitrojen dengesidir. İdrar, dışkı, cilt ve diğer (ter, sekresyonlar vb.) yollarla kaybedilen nitrojenin toplanması ve bu kayıpların alınan proteinin içindeki nitrojenden çıkarılması ile ölçülür. Bunun için idrarla 24 saatte atılan üre azotu Kjeldahl tekniği ile saptanır ve üzerine saptanamayan kayıpları temsilen "4" standardı eklenerek günlük nitrojen kaybı bulunur (Tablo 4). Normal şartlarda üre, idrar nitrojeninin 4/5'ini içermekte fakat bu malnütrisyon ve hastalık ile değişmektedir. Yine de idrardaki üre atılımındaki büyük değişiklikler, net protein katabolizmasındaki değişimleri göstermede uygundur ve yoğun bakımda uygulaması basit bir yöntemdir. Açlık ve azalmış protein döngüsü, düşük serum üre konsantrasyonu ile karakterizedir (14).

Tablo 4. Günlük azot kaybının saptanması

$$\text{Nçıkan} = \text{UUN} + 4 + [(\text{BUNe} - \text{BUNs} / 100) \times \text{VA} \times \text{F}]$$

UUN: Üriner üre azotu, BUN: Kan üre azotu (mg/dl), s: 24 saatin başında, e: 24 saatin sonunda, VA: Vücut ağırlığı (kg), F: Vücut suyu faktörü, Erkek = 0.60 Kadın = 0.55

1.1.3. Enerji Metabolizması ve Gereksinimi

Yaşamın sürdürülebilmesi, beslenme ile alınan substansların okside olmaları sonucu açığa çıkan enerjinin kullanımından sağlanır. Bu enerjinin % 40-50'si ısıya dönüşerek kayba uğrarken diğer kısmı enerji gerektiren hücrel reaksiyonlar, vital organların çalışması gibi internal iş veya fiziksel aktivite gibi eksternal iş için değerlendirilir. Tüm bu işlemlerde harcanan enerjiye toplam enerji tüketimi (TEE: Total Energy Expenditure) adı verilir. Bazal enerji tüketimi (BEE: Bazal Energy Expenditure), yaklaşık 12 saat gıda almayan, optimal koşullarda, fiziksel ve psişik aktivitede bulunmayan bireyin harcadığı enerji olarak tanımlanır. Yatak istirahatindeki bir kişinin harcadığı enerji miktarı ise istirahat enerji tüketimidir (REE: Resting Energy Expenditure) ve bazal enerji tüketiminin yaklaşık %10 fazlası olarak kabul edilir. Sağlıklı bireylerde TEE esas olarak REE ve aktiviteye bağlı enerji tüketiminden (AEE: Activity of its Energy Expenditure) oluşur. REE, TEE'nin yaklaşık % 60'ı, AEE, TEE'nin yaklaşık % 30'u kadardır. Ayrıca diyeteye bağlı enerji tüketimi (DEE: Diet its Energy Expenditure), TEE'nin % 10'udur (23,24).

REE asıl olarak yağsız vücut kitle metabolizmasının bir ürünüdür, bu nedenle vücut ağırlığı, boy, cinsiyet ve yaş gibi yağsız vücut kitlesi ile ilişkili değişkenlere bağımlıdır. Yaralanma ve enfeksiyon REE'ni, hipotalamusa nöral ve sitokin uyarılar yoluyla, katekolamin ve nörotransmitter salınımında yol açtığı değişikliklerle artırır. Olguların çoğunda bu artış ılımlıdır ve hareketsizlikle büyük oranda dengelenir. AEE, fiziksel aktivitenin düzeyine bağlı olarak hayli değişkendir. Ayrıca, fiziksel kapasiteye de bağımlıdır (23, 24).

1.1.3.1. Enerji Tüketimi

- 1- İstirahat enerji tüketimi
- 2- Fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi
- 3- Nütriyentlerin oluşturduğu termogenezis
- 4- Stres faktörlerine bağlı enerji tüketimi

Enerji tüketimi, direkt olarak metabolik aktivite ile paralellik gösterir. Metabolik aktivite; yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi, vücut ağırlığı, boy, ırk, çevresel faktörler, uyku ve uyanıklık, fiziksel aktivite, besinler, hormonal ve psişik faktörlerin etkisi ile değişir. Normal bir kişinin günlük enerji tüketimi 25-30 kcal/kg'dır. Ancak hastalık durumlarında bu değerden büyük sapmalar ortaya çıkar (25).

Vücudun ihtiyacı olan enerji makronütriyentlerin okside olması ile açığa çıkan enerjiden sağlanır. Nütriyentlerden açığa çıkan enerji, hücresele düzeyde yüksek enerji fosfatların (ATP) yapımına harcanır. ATP şeklinde depolanan enerji daha sonra internal iş için kullanılır. Nütriyentlerin sunumu ile birlikte metabolize olmaları ve ATP sentezine katılmaları da enerji harcamasını gerektirir. Bu harcama, nütriyentlere bağlı termogenezis kavramı ile ifade edilir ve total enerji gereksiniminin saptanmasında göz önüne alınmalıdır. Bolus enteral nütrisyon uygulamalarında diyete bağlı termogenezis sonucu TEE % 8-10 oranında artmakta ve 3-6 saat devam etmektedir. Sürekli uygulamalarda ise artış oranı % 4-8 ile sınırlı kalmaktadır. Enerji gereksinimine uygun kaloride sürekli parenteral nütrisyonunda TEE'nde anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle sürekli nütrisyon tekniklerinin, nütriyentlerin daha fazla yakıt olarak kullanılması, daha az depolanması, depolanma için ayrılan enerji miktarını azaltması nedeniyle daha etkili olduğu belirtilmektedir. Enerji gereksiniminden daha fazla miktarda nütriyent sunumu ise lipogenezin hızlanması ile TEE'nde % 25'lere varan artışlara yol açmaktadır (26).

1.1.3.2. Enerji Tüketimi Hesaplanması

Harris-Benedict Eşitliği ile bazal enerji tüketimi hesaplanır. Cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve yaş parametreleri gereklidir. Bunun % 10 fazlası REE olarak kabul edilir (25).

Harris - Benedict Eşitliği:

$$BEE \text{ (Erkek)} = 66.5 + [13.7 \times VA \text{ (kg)}] + [5 \times \text{boy (cm)}] - [6.8 \times \text{yaş (yıl)}]$$

$$BEE \text{ (Bayan)} = 65.5 + [9.6 \times VA \text{ (kg)}] + [1.8 \times \text{boy (cm)}] - [4.7 \times \text{yaş (yıl)}]$$

Hastanın patolojisine göre değişik oranlarda aktivite, ısı ve stres faktörleri eklenerek aktüel enerji tüketimi hesaplanır (Tablo 5) (27).

$$TEE: BEE \times AF \times SF \times TF$$

Tablo 5. Hastaların patolojilerine göre aktivite, ısı ve stress faktörlerinin değerlendirilmesi

Aktivite Faktörü (AF)	Isı faktörü (TF)	Stress faktörü (SF)
Yatakta hareketsiz 1.2	38 °C 1.1	Kırık 1.2
Yatakta hareketli 1.25	39 °C 1.2	Peritonit 1.4
Ayakta 1.3	40 °C 1.3	Postoperatif hasta 1.1
		Sepsis 1.3
		Multitravma 1.5
		Travma+Sepsis 1.6
		Hafif yanık 1.7
		Ağır yanık 2.0

Temel besin maddelerinin oksidasyonları sonucu sağladıkları enerjiye kalorik değerleri adı verilir. Kalorik değerler yaklaşık olarak karbonhidratlar ve proteinlerde 4, yağlarda ise 9 kcal/gr'dır (26).

Kritik hastaların toplam enerji alımları dinlenme halindeki enerji tüketimlerinin 1.2 katı olduğu zaman, hastaların beslenme durumları normal şartlarda tutulur. Malnütrisyonlu hastalara REE'nin 1.5 katı enerji alımı sağlanarak malnütrisyon durumu tersine çevrilir (28).

1.1.4. Malnütrisyon

Malnütrisyon; enerji, protein ve diğer nutrientlerin azalma veya artması (yani imbalansı) ile ortaya çıkan, doku / vücut formunda (vücut şekli, büyüklüğü ve kompozisyonu) ve fonksiyonunda klinikte ölçülebilen etkiler ortaya çıkaran bir nütrisyon halidir (29).

Hasta ya yoğun bakıma ilk geldiğinde malnütrisyonludur veya kritik hastalığa karşı oluşan metabolik yanıt sonucu malnütrisyon gelişebilir (30). Malnütrisyonlu veya bu riski taşıyan hastalarda nütrisyonel desteğin uygun kullanılması komplikasyonların artmasını önleyebilir, klinik, fonksiyonel, ekonomik yararlar sağlayabilir ve bazı durumlarda hayat kurtarıcı olabilir (31).

1.1.4.1. Yetersiz Beslenmenin Sonuçları

Nütrisyon desteğinin yeterince sağlanmadığı durumlarda ortaya çıkan sonuçlar, hastanın prognozunda da önemli rol oynarlar. Bunlar (32):

- 1- Yağ ve kas dokusu kitlesinin azalması ile ağırlık kaybı
- 2- İmmün cevapta bozulma, enfeksiyon riskinin artması
- 3- Hipoalbuminemi, kan onkotik basıncının azalması sonucu ödemler
- 4- Yara iyileşmesinde gecikme
- 5- Cerrahi insizyon, sütür ve anastomozlarda komplikasyonlar
- 6- Gastrointestinal bozukluklar
- 7- Kas güçsüzlüğü
- 8- Kardiyak debi, miyokardiyal kontraktilite ve kompliyans azalması
- 9- Metabolik asidoz
- 10- Respiratuar fonksiyon bozuklukları
- 11- Ventilatör desteğindeki hastalarda spontan solunuma geçişte güçlükler
- 12- İyileşme ve hastanede kalış süresinin uzaması

1.1.5. Enteral Nütrisyonunda Kullanılan Substratlar

1.1.5.1. Enerji

Hastalara enerji sağlanmasına ilişkin iki önemli konu alınan total enerji miktarı ve bu enerjiyi sağlayan değişik substratların birbirlerine oranlarıdır. Majör enerji açığının önlenmesi için bir hastaya verilecek olan total kalori miktarı tüketilen enerji ile orantılı olarak belirlenmelidir. Enerji tüketimi en hassas olarak direkt veya indirekt kalorimetre ile ölçülebilir. Sağlıklı bireylerde enerji ihtiyacı yaş, cins, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite gibi faktörler tarafından belirlenir. Hastalarda ise malnütrisyonun derecesi ve immobilizasyon enerji tüketimini azaltarak, travma veya sepsis ile artmış olan enerji tüketimini dengeler (33).

Nütrisyon desteği; vücut fonksiyonlarının korunması ve geliştirilmesi, kayıpların önlenmesi (özellikle bazı vücut kompartımanlarında) veya kaybı olan kişilerde normal vücut ağırlığının ve bileşiminin düzeltilmesi için yapılır. Enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre bağırsak mukozası ve burada bulunan lenfoid dokuyu beslemenin yanı sıra, sınırlı kalori alımı ve besin öğelerinin tam ve daha dengeli sağlanması gibi avantajları vardır (34).

1.1.5.2. Enerji İhtiyacının Karşılanmasında Kalori Kaynakları

1.1.5.2.1. Karbonhidrat

Vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde kullanılabilen glukoz evrensel bir enerji kaynağıdır. Diğer karbonhidratlar ve glukoz türevleri hücrenin yapısal bileşenleri olarak önemli rol oynarken, glukoz dolaşımdaki major karbonhidrat yakıtını oluşturur. Glukoz, santral ve periferik sinir sistemi, kan hücreleri ve iyileşmekte olan dokuların temel maddesi dahil vücudun birçok hücresi tarafından kullanılabilir. İstirahat durumundaki hastalarda beyin glukoz tüketimi, enerji tüketiminin önemli bir komponentini oluşturur (TEE'nin yaklaşık %20'si) (35).

Kan glukoz düzeyi kristalize insülin kullanılarak regüle edilmelidir. Metabolik stress durumunda glukoz oksidasyonunun maksimal hızı azalır (3-4 g/kg/gün). Bu miktarın üzerinde glukoz verilmesi lipogenezi arttırıp karaciğer steatozuna yol açar. Bununla birlikte vücutta yaşamı glukozla bağımlı olan hücreler olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Santral sinir sistemi günde 120-150 g glukoz gereksinim duyar. (TEE'nin % 25'i). Ayrıca böbrekler, kan hücreleri, lenfoid doku, kemik iliği ve hasarlı dokular da günde 40 g glukoz tüketir. Bu nedenle erişkin bir kritik yoğun bakım hastasında, günlük glukoz alımı 150–180 gramın altında olmamalıdır (35).

1.1.5.2.2. Lipid

Günlük total kalorisinin % 15-30'u yağlardan sağlanır. Yağ oksidasyonunun maksimum hızı 1.2-1.7 mg/kg/dk kadar olur (36). Enerji alımını karbonhidrat ve lipidler arasında dengelemenin yanında, alınan yağ bileşiminin yağ asidi modeli ve antioksidan içeriğine göre düşünülmesi de önemlidir (37). Lipidlerin primer görevleri, hücrelerde fosfolipidler gibi membran komponenti olması ve enerji kaynağı olarak kullanılabilmesidir. Lipidler 9,3 kcal/gr enerji sağlarlar (38).

Lipidler, çift bağlarının numarası, çift bağlarının pozisyonu ve karbon atomu sayısına göre farklılık gösterirler. Yapısal farklılıklar, lipidlerin fizyolojik özelliklerine de yansır (38).

2 - 4 C atomu içerenler → Kısa zincirli yağ asitleri

6 – 10 C atomu içerenler → Orta zincirli yağ asitleri

12 – 28 C atomu içerenler → Uzun zincirli yağ asitleridir.

Diyetteki lipidlerin immün fonksiyonda önemli etkileri vardır. Lipidler, sitokin salınımı, eikosanoid sentezi, membran reseptör bağları, yağda eriyen vitaminler, hücre membran sıvıları, esansiyel yağ asidi oluşumu ve enerji oluşumunu etkileyerek immün fonksiyonu değiştirirler (38).

1.1.5.2.3. Protein

Günlük total kaloringin % 15-20'si protein veya aminoasitlerden sağlanır. Tedaviye günde 1.2-1.5 g/kg/gün dozunda başlanır. Metabolik stress altındaki hastalarda protein metabolizması çeşitli farklılıklar gösterir. Bu hastalarda protein dozu 1.5-2 g/kg/gün kadar verilebilir. Kan üre azotu 100 mg/dL düzeyini aşarsa veya klinik ensefalopati oluşturan kan amonyak düzeyi oluşursa protein dozu azaltılır (39).

1.1.6. Enteral Nütrisyon

En sık tercih edilen yoldur. Enteral yolun etkinliğini araştıran çalışmalarda, enteral nütrisyonun vücuda, enerji ve protein sağlamanın yanısıra; bağırsak bütünlüğünün korunması, bariyer ve immün fonksiyonların sürdürülmesi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Mevcut bilgiler bağırsakların fonksiyonel olduğu ve hastanın durumu stabil olduğunda mümkün olduğunca erken dönemde enteral nütrisyonla başlanması gerektiğini göstermektedir (25,40).

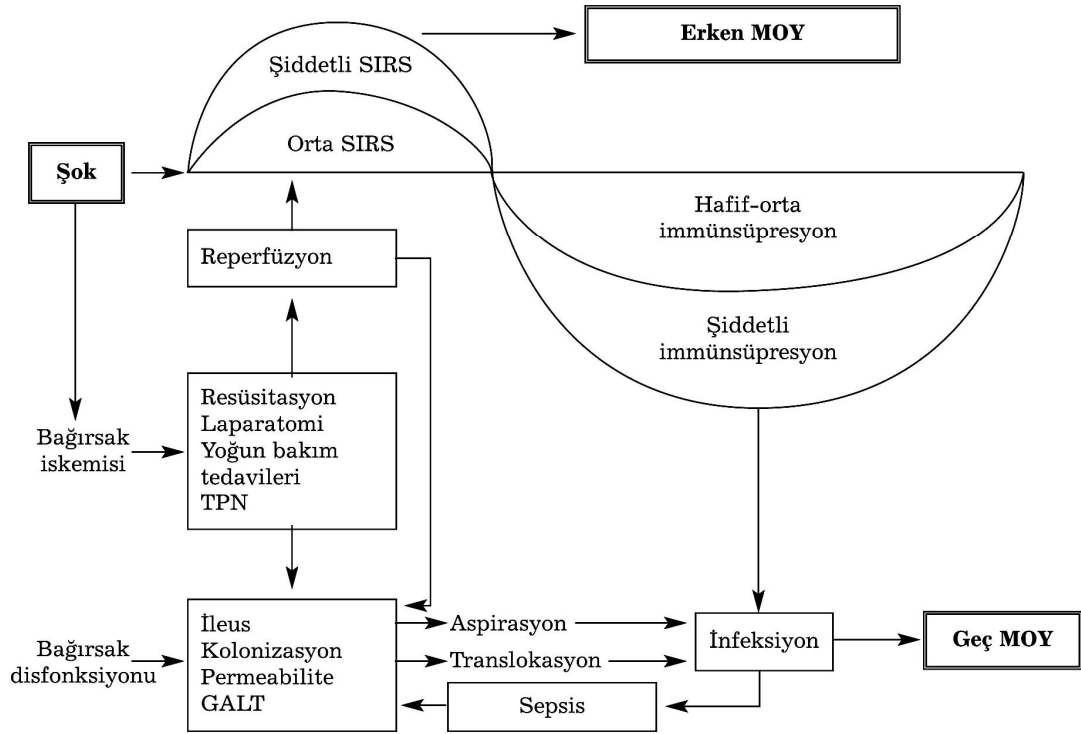
1.1.6.1. Enteral Nütrisyonun Parenteral Nütrisyonla Göre Avantajları

- 1- Bağırsak villuslarında trofik etki oluşturur.
- 2- Bağırsak motilitesini koruyarak oral beslenmeye geçişi kolaylaştırır.
- 3- Bağırsaklardan bakteriyel translokasyonu önler.
- 4- Parenteral nütrisyon ile oluşan enfeksiyöz komplikasyonlardan kaçınılmasını sağlar.
- 5- Parenteral nütrisyonla göre daha ekonomiktir (5, 6, 41).

Nütrisyon sırasında bağırsakların bypass edilmesi sonucu mukozal bariyerde yapısal ve fonksiyonel olumsuz değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler enteral nütrisyon ile düzeltilir. Enteral nütrisyonun yararlı etkileri; epitel hücrelerinin besin öğeleri ile direkt teması sonucu hücre metabolizmalarının stimüle olması, mukozal kan akımında artma, Ig A sekresyonunda artma, gastrin ve enteroglukagon gibi enterotrofik hormonların salınımında artma gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır (5, 6, 41). Deneysel çalışmalar bağırsak permeabilitesindeki artışın bakteri ve

toksinlerin bağırsak lümeninden kan dolaşımına geçtiğini gösterdiğinden, bağırsaklarda mukozal atrofiyi önlemek yoğun bakım hastalarında oldukça önemlidir (5, 6, 41).

Kritik hastalık durumunda şiddetli SIRS varlığı, hastayı erken dönemde çoklu organ yetmezliğine götürebilir. SIRS'a karşı gelişen CARS reaksiyonları ile yeterli düzeyde immün cevap geliştirilemezse; şiddetli immün süpresyonla birlikte, geç dönemde çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Şekil 5'te görüldüğü gibi bağırsak disfonksiyonu ile bu süreç daha da hızlanır, enfeksiyon ve sepsis gelişimi kaçınılmaz olur. Yoğun bakım hastasında bağırsak, çoklu organ yetmezliği için hem tetikleyicidir hem de çoklu organ yetmezlik sonuçlarının nedenidir (41).



Şekil 5. Kritik hastalık ve bağırsak fonksiyonları

1.1.6.2. Enteral Nutrisyon Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Zamanlama (42)

1.1.6.2.1. Kanıta Dayalı Endikasyonlar

- 1- Etiyolojisi ne olursa olsun yemek yemeyen bir hastada gerçek malnütrisyon
- 2- Önceden iyi beslenmiş ama 7 günden daha uzun süre oral alımı mümkün olmayan hasta
- 3- Yedi günden daha uzun süre yetersiz gıda alımı

1.1.6.2.2. Aktüel Endikasyonlar

- 1- Şiddetli metabolik stres altında olan ve 5-7 gün veya daha uzun süre gıda alımı mümkün olmayan hasta
- 2- Şiddetli travma ve yanıklar; bu grupta erken enteral nütrisyonun faydalı olduğuna dair yayınlar artmaktadır
- 3- Bağırsak mukozasının desteklenmesi, atrofinin önlenmesi, incebağırsak rezeksiyonu sonrası kompensatuar hipertrofinin stimülasyonu
- 4- Sindirim kanalını açık tutarak oral alıma hazırlık yapmak

1.1.6.2.3. Kesin Kontrendikasyonlar

- 1- Non-fonksiyone bağırsak: anatomik bütünlüğün bozulması, obstrüksiyon, bağırsak iskemisi
- 2-Jeneralize peritonit
- 3- Ağır şok

1.1.6.2.4. Rölatif Kontrendikasyonlar

- 1- Kısa süreli açlık (kritik hastalar dışında)
- 2- Enteral nütrisyon sırasında batın distansiyonu
- 3- Lokalize peritonit, intraabdominal apse, şiddetli pankreatit
- 4- Terminal dönemdeki hastalar
- 5- Aspirasyon riski olan komadaki hastalar (gastrik yol kullanıldığında)
- 6- Kısa bağırsak sendromu (30 cm'den daha kısa)

1.1.6.2.5. Zamanlama

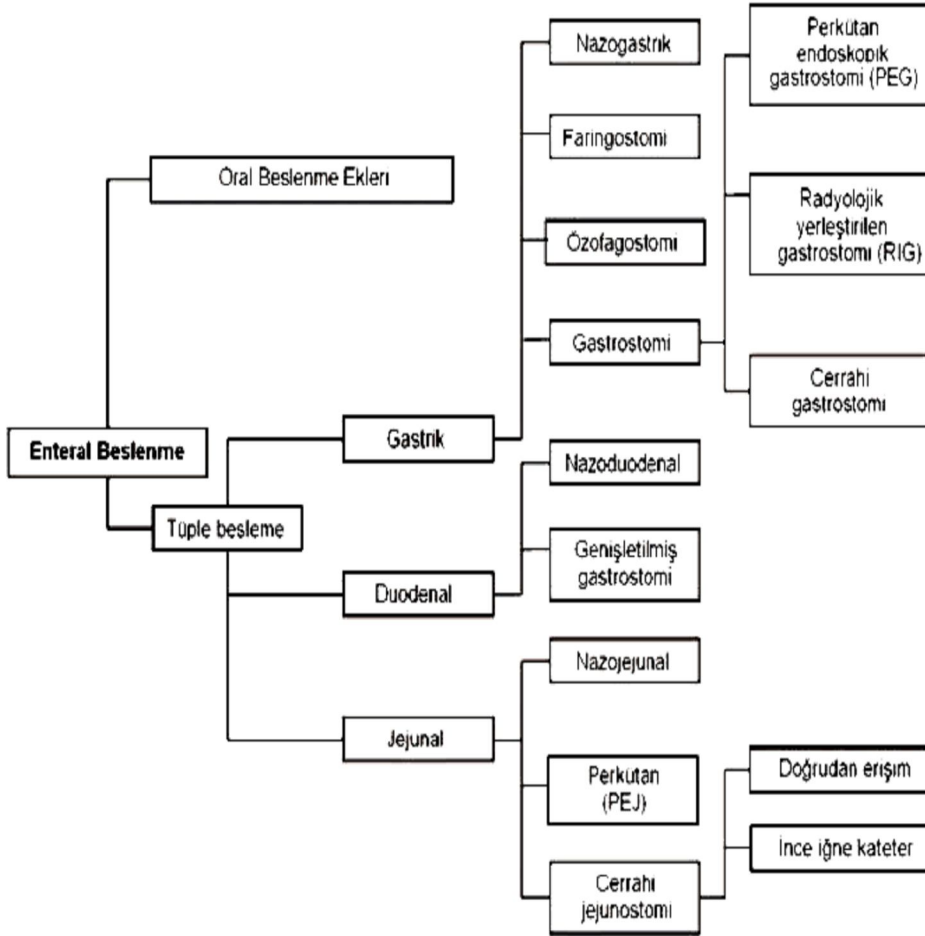
- 1- Standart enteral nütrisyon (7 gün sonra): Gıda alımı olmayan orta derecedeki metabolik stresli hastalar
- 2- Erken enteral nütrisyon (24-48 saat içinde): Şiddetli travma, yanık ve hiperkatabolizma bulunan hastalar (42)

Enteral nütrisyona başlama zamanı, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) tarafınca 2006 yılında enteral beslenme rehberinde, tanımlanmıştır. Enteral nütrisyon, 3 gün içinde ağızdan tam doz beslenmeye başlaması beklenmeyen tüm yoğun bakım hastalarına verilmelidir. Ek parenteral beslenme rezervde tutulmalı ve yalnızca enteral nütrisyon ile hedeflenen besin alımına ulaşamayan hastalarda uygulanmalıdır. Buna karşın hemodinamik olarak dengeli ve gastrointestinal sistemi çalışan kritik hastaların mümkün

olduğunca, yeterli düzeyde erken (<24 saat) nütrisyonunu önermektedir (sınıf C). (43).

1.1.6.3. Enteral Nütrisyonun Yolları

Nazoenterik beslenme şekilleri genellikle kısa dönemli (4 haftadan az) nütrisyon için uygulanır. Mide için nazogastrik, nazoduodenal tüp, nazojejunal tüp, özefagostomi ve gastrostomi uygulamaları yapılabilir. Şekil 6'da enteral nütrisyon yolları görülmektedir (44).



Şekil 6. Enteral nütrisyon erişim yolları

1.1.6.4. Enteral Nütrisyonun Komplikeşyonları

Mekanik, gastrointestinal, metabolik komplikeşyonlar olarak 3 gruba ayrılabilir.

1.1.6.4.1. Mekanik komplikeşyonlar

Mekanik komplikeşyonlardan en önemlisi gastrik içeriğın aspirasyonudur ve insidansı % 1-4 arasındadır. Özellikle bilinci kapalı olan, öğürme refleksinin azaldığı, alt özefagus sfinkter tonusu yetersiz olan, supin pozisyon verilen ve mide

boşalmasının geciktiği hastalar aspirasyon açısından yüksek risk taşırlar. Bu riskin azaltılmasında en önemli yöntem sık aralıklarla gastrik rezidünün ölçülmesi ve buna göre nütrisyon hızının belirlenmesidir. Diğer önlemler ise başın 45° yükseltilmesi, tüpün yerinin kontrol edilmesi ve endikasyon alan hastalarda postpilorik erişim yollarının kullanılmasıdır. Tüp ile ilişkili komplikasyonlar ise tüpe bağlı irritasyon, rinit ,otit, sinüzit, tüpün yer değiştirmesine bağlı aspirasyon riskinde artış ve tüpün tıkanmasıdır. Tüp tıkanmasını önlemek için sık aralıklarla yıkanması önerilir (45).

1.1.6.4.2. Gastrointestinal Komplikasyonlar

En sık görülen diyaredir. Sıklığı, tanımlanmasındaki farklılıklara bağlı olarak % 2-63 arasında değişir. Enteral nütrisyon solüsyonunun kontamine olması, ozmolaritesinin yüksek olması, veriliş hızının yüksek olması gibi solüsyona bağlı nedenlerin yanı sıra antibiyotikler, prokinetikler, Mg ve sorbitol içeren ilaçlar, hipoalbünemiye bağlı bağırsak duvarında gelişen ödem ve emilim bozukluğu, primer bağırsak hastalıkları yer almaktadır. Komplikasyonların önlenmesinde steriliteye dikkat edilmesi, kapalı sistemlerin kullanılması, hipertonic formül kullanılacaksa, veriliş hızının yavaş artırılması ve lif içeren ürünlerin kullanılması önemlidir (Tablo 6) (45).

Tablo 6. Enteral nütrisyon komplikasyonları

Gastrointestinal(%30-38)	Mekanik(%2-10)
Abdominal kramp	Rinit, otit, parotit
Abdominal distansiyon	Farenjit, özefajit
Bulantı ve kusma	Pulmoner aspirasyon
Özefajiyal reflü	Özefajiyal erozyon
Diyare	Tüpün yer değiştirmesi
Malabsorbsiyon	Tüp tıkanması
GI kanama	Perforasyon
İleus	

1.1.6.4.3. Metabolik Komplikasyonlar

Dehidratasyon veya aşırı hidrasyon, elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipofosfatemi, hiperfosfatemi) ve hiperglisemi yer alır (45).

1.1.7. İmmünonütrisyon

Besin öğelerinin immün sistem modülasyonu yapması amacıyla yapılan nütrisyonla “immünonütrisyon” adı verilir. İmmünonütrisyon’un tanımı “normal diyetle olduğundan daha yüksek miktarlarda verilen özellikli besin öğeleri ile immün sistem aktivasyonlarının modülasyonu ve bu aktivasyonun hasta üzerindeki sonuçları” şeklinde de yapılabilir (8).

İmmün modülasyon yapıcı etkilere sahip besin öğelerinin sayısı arttıkça, nütrisyon ve immün sistem arasındaki ilişki de giderek daha dikkat çekici bir hale gelmektedir. İmmün modülasyon yapan besin ögesi makronütrient veya mikronütrient olabilir. Glutamin, arginin, sistein ve taurin gibi amino asitler ve nükleotidler immün modülasyon yapan önemli maddelerdir. Lipidler içinde monoansatüre ve poliansatüre yağ asitleri, ayrıca kısa zincirli yağ asitleri de bu gruba dahil edilebilir. A, C ve E vitaminleri ile çinko ve selenyum gibi eser elementler de immün sistem ile etkileşen sayısız besin öğelerinden bazılarıdır. İmmünonütrisyon kavramının ardındaki mantık hastanın immün durumunu güçlendirmek ve enfeksiyonlara direncini arttırmaktır. Fakat her özellikli komponent inflamatuvar yanıtın karmaşık yollarıyla ilişkili çeşitli basamaklarda yer alır. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri antiinflamatuvar ajanlar olarak görev yapar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını antiinflamatuvar sitokin salınımına doğru değiştirebilirler. Glutamin immün hücreler için besin maddesidir, bağırsak mukoza bariyerini güçlendirir ve glutatyonun öncül maddesidir. Arginin nitrik oksit sentezinde kullanılır, growth hormon sentezini stimüle eder ve T-helper hücrelerinin sayısını artırır. Nükleotidler de ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) prekürsörü olarak kullanılırlar, ayrıca T hücrelerinin fonksiyonlarını güçlendirirler. Bu komponentlerin oynadığı çeşitli roller ve yer aldıkları yolların birbirleri ile sayısız etkileşimi sonucu hangi mekanizmalar ile hastanın immün sistemini olumlu yönde etkiledikleri kesin değildir. Nütrisyon solüsyonu birden fazla immünonütrient içerdiği zaman ise bu analizi yapmak daha da zordur (1).

İmmün savunma sistemi özellikli besin öğelerinin potansiyel hedeflerini gösterecek şekilde 3 alt bölüme ayrılabilir. Bu hedefler:

- 1- Mukozal bariyer fonksiyonu
- 2-Hücrel savunma fonksiyonları

3-Lokal veya sistemik inflamasyon'dur.

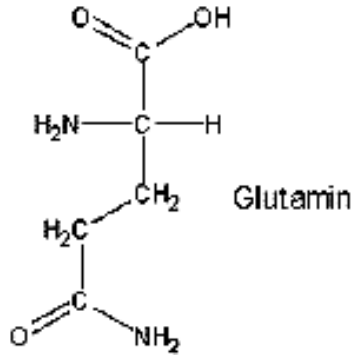
Bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonu patojenlerin translokasyonunu önlemede ilk savunma hattını oluşturur. Birçok besin ögesi mukoza bariyerinin yapısını ve fonksiyonunu sağlamada önemli maddeler olarak tanımlanmıştır. Enteral nütrisyon ile bağırsağın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü korunur. Bu nokta enteral nütrisyon yokluğunda gelişen bağırsak atrofisinin önlenerek bakteri ve endotoksinlere karşı bağırsak permeabilitesinde artış olmaması, böylece enfeksiyon riski ve sistemik metabolik anormalliklerin azaltılmasında özellikle önem taşır. Atrofik bir bağırsağın multipl organ yetmezliği gelişmesinde motor rol oynadığı şeklindeki görüşler, immüneyi arttırıcı özellikli besinler ile bağırsağın erken bir zamanlama ile beslenmesinin önemini ortaya koymaktadır (2,3,5,6).

Hüresel savunma mekanizmaları özellikli ve özellikli olmayan hüresel immün yanıtı içerir. Patojenlerin invazyonunu takiben ikinci savunma hattını oluşturur, burada granüositler makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri görev alır. Bu efektör hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler sitokinler ve diğer mediyatörlerin salınımı ile düzenlenir. Besin öğeleri ya mediyatör oluşumunu modifiye ederek ya da sinyal transdüksiyonu ile etkileşimde bulunarak hüresel ve humoral immünitede modülasyon yapabilirler (2,3,5,6).

İnflamatuvar immün yanıtın önemli komponentleri koagülasyon veya kompleman sistemleri gibi bazı kaskadların aktivasyonu ile ortaya çıkar. Dahası, sitokinler, eikozonoidler, trombosit aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit, bazı vazoaktif aminler ve kininler gibi maddeler de olaya katılır. Sistemik inflamatuvar yanıt kendini endotelde, damar ile bronş düz kaslarında ve trombosit agregasyonunda gösterir. Bu yanıt mikrosirkülasyonu, pulmoner gaz değişimini, vasküler permeabiliteyi, koagülasyonu bozar, ayrıca substrat kullanımını engeller, böylece organ fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bu nedenle mediyatör prekürsörü olarak kullanılabilir bazı besin öğelerinin kantitatif veya kalitatif yönleri açısından seçimleri inflamatuvar immün yanıtın şiddetini modüle edebilir (3).

1.1.8. Glutamin

Molekül formülü $C_5H_{10}N_2O_3$ 'dür ve molekül ağırlığı 146.15 g/mol'dür. Sistemik adı (2S)-2-amino-4-carbamoyil-butanoik asittir (Şekil 7) (46).



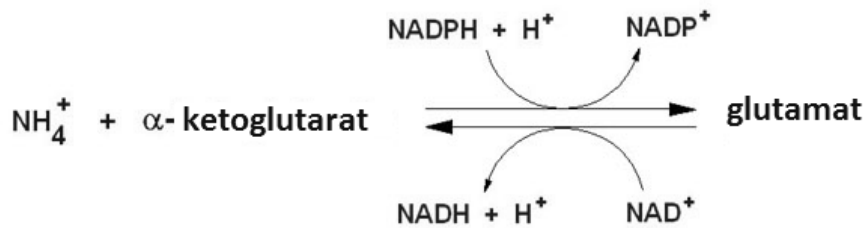
Şekil 7. Glutaminin kimyasal yapısı

Glutamin, bir α -amino grup bir de terminal amid grup olmak üzere 2 amin grubu içeren bir aminoasittir. Terminal amid grubunun hidrolizi ile glutamat ve amonyak oluşur. Bu reaksiyon amonyak oluşumunda, asid-baz hemostazında ve pürin-pirimidin sentezinde önemli bir basamaktır. (46)

Glutamat dehidrogenaz, glutamin sentaz ve transaminazlar, amino asit biyosentezinde merkezi öneme sahiptirler. Bunların birleşik etkileri, inorganik amonyum iyonunun, çeşitli amino asitlerdeki organik α -amino azotuna dönüşümünü katalizler (46).

1.1.8.1. Glutamat

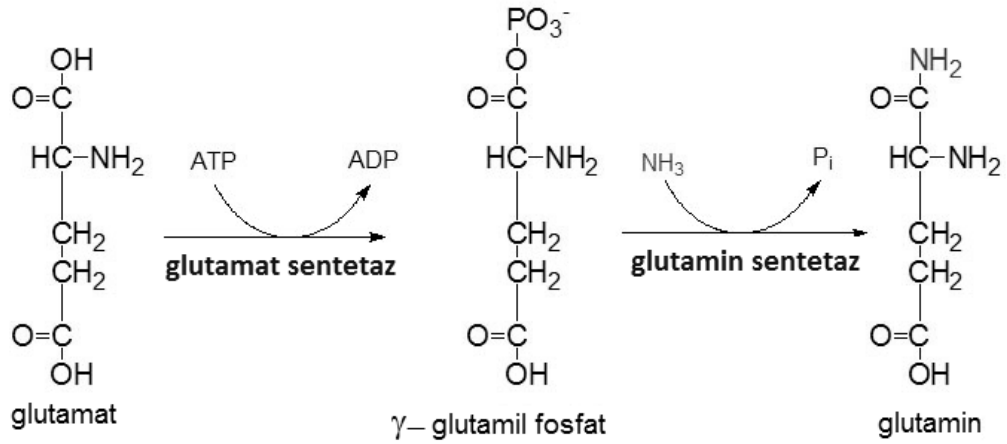
α -ketoglutaratın, redüktif olarak aminleşmesi glutamat dehidrogenaz tarafından katalizlenir (Şekil 8, 10). Bir amfibolik ara-ürün olan α -ketoglutarat'tan glutamatın oluşumuna ek olarak bu reaksiyon, birçok amino asit biyosentezinde anahtar konumundaki ilk basamağı meydana getirir (46).



Şekil 8. Glutamat dehidrogenaz reaksiyonu

1.1.8.2. Glutamin

Glutamattan glutamin biyosentezi, glutamin sentetaz ile katalizlenir (Şekil 9,10). Bu reaksiyonun, glutamat dehidrogenaz reaksiyonu ile hem benzerliği hem de farkı bulunur. Her ikisi de inorganik azotun sabitleştirilmesinde etkilidir. İnorganik azot birinde bir amino grubu içinde, diğerinde bir amid bağında sabitleşmiştir (Şekil 9, 10) (46).



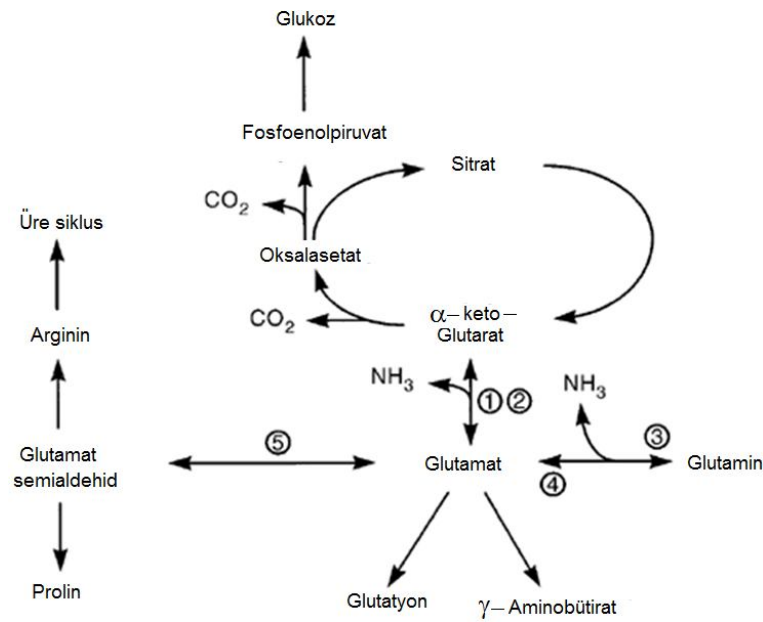
Şekil 9. Glutamin sentaz reaksiyonu

1.1.8.3. Alanin ve Aspartat

Transaminasyon olaylarına giren piruvat'tan alanin, okzaloasetat'tan ise aspartat meydana gelir (Şekil 10). Glutamatın α -amino grubunun, adı geçen bu amfibolik ara ürünlere aktarılması; Transaminazın, amonyum iyonunu glutamat üzerinden amino asitlerin α -amino azotu içine kanalize etmesi ile oluşur (46).

1.1.8.4. γ -Aminobütirat (GABA)

Glutamin'den Şekil 10'da görüldüğü gibi glutaminaz enzimi katalizörlüğü ile glutamat meydana gelir. L-glutamat'tan, glutamat dekarboksilaz reaksiyonu ile GABA meydana gelir (Şekil 10) (46).



Şekil 10. Glutamin metabolizması

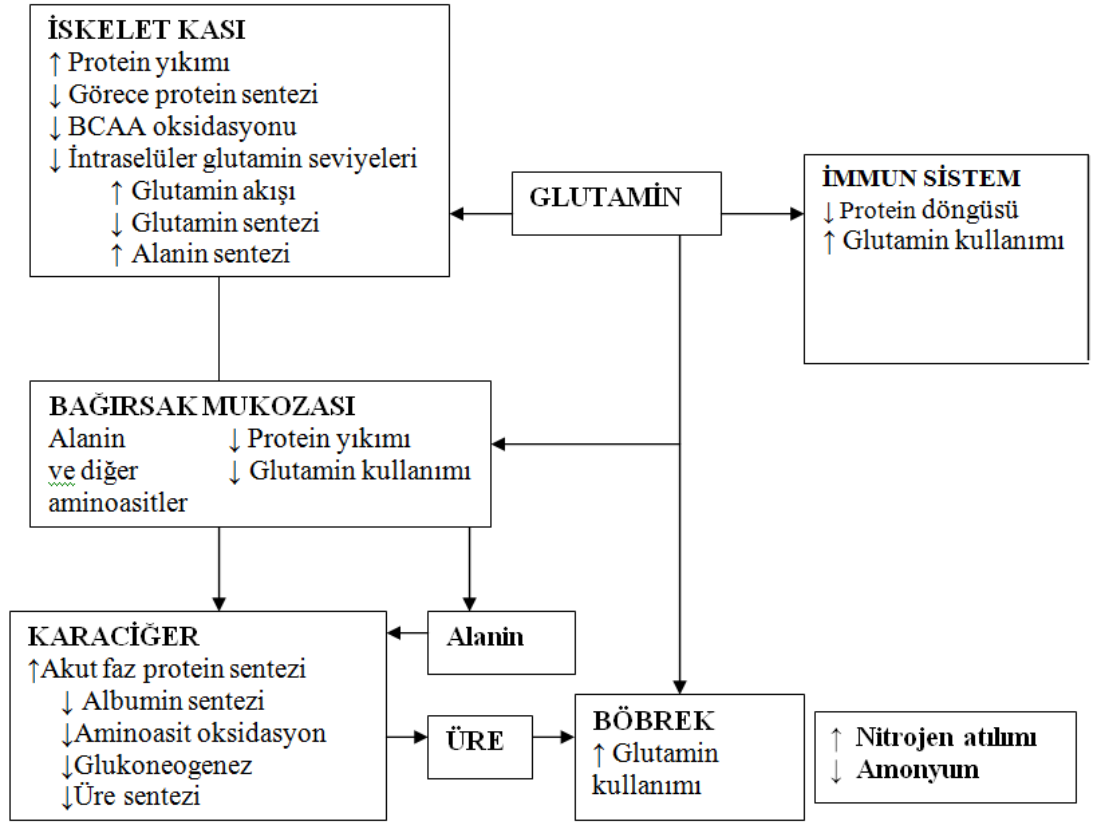
- (1) glutamat dehidrogenaz (2) glutamat oksalasetat transaminaz (3) glutamin sentetaz (4) glutaminaz (5) glutamatsemialdehid dehidrogenaz

1.1.8.5. Üre siklusu, Prolin

Glutamin'den Şekil 10'da görüldüğü gibi glutaminaz enzimi katalizörlüğü ile glutamat meydana gelir. Glutamat, glutamatsemialdehid dehidrogenaz enzim katalizörü ile arginine dönüşüp, üre siklusuna katılabilir veya prolin yolağına girebilir (46)

Non-esansiyel aminoasit olan glutamin gastrointestinal sistemde mukozal koruma ve immün fonksiyondaki rolü nedeniyle son zamanlarda oldukça önemli hale gelmiştir. Glutamin sistemik dolaşıma büyük oranda iskelet kasından sentez edilip salınır. İntrasellüler glutamat organlar arası nitrojen ve karbon taşıyıcısı olarak rol alır. Önemli bir enerji kaynağıdır ve protein sentezi ve hücrel koruyucu sistemler için gereklidir (Şekil 11) (9,13).

Glutamat enterositler ve bağırsaktaki lenfoid dokular tarafından primer besin ögesi olarak kullanılır. Yoğun bakım hastalarında sentezin ihtiyacı karşılayamadığı göreceli bir yetmezlik gösterilmiştir (9). Sepsis, travma, cerrahi girişimler ve benzeri katabolik stres faktörlerinin etkisiyle iskelet kaslarından fazla miktarda glutamin salınmakta, bunun sonucu olarak kas kütlesi ve kan glutamin düzeyinde azalma ortaya çıkar. Stres sonrasında gastrointestinal sistem gibi glutamin kullanan dokularda da glutamin metabolizması artar (Şekil 11) (9).



Şekil 11. Glutaminin iskelet kası, immün sistem, bağırsak mukozası, karaciğer, böbrek ve üre üzerine iyileştirici etkileri

Glutamin immün sistem hücreleri gibi hızla bölünen hücreler için önemli bir yakıt kaynağıdır ve T hücre fonksiyonlarını stimüle eder, hücre proliferasyonunu korur (47).

Glutasyon eksojen veya endojen sitotoksik maddelerin ve serbest oksijen radikallerinin hücreye zarar vermesini önleyen antioksidan bir tripeptittir. Enfeksiyonlarda ve cerrahi sonrasında glutasyon konsantrasyonları dokularda farklı oranlarda azalır. HIV enfeksiyonu, hepatit C, siroz, tip II diyabet, ülseratif kolit ve miyokard infarktüsünde glutasyon konsantrasyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Travmaya ve her tür enfeksiyona karşı yanıt olarak antioksidan savunmada zaafiyet olduğu görülmektedir. Glutamin, major antioksidan olan glutasyon sentezi için öncü maddedir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz / redüktaz gibi enzimler oksidan molekülleri zararsız hale dönüştürürler. Böylece glutaminin antinflamatuar etki mekanizmasında bağırsağı ve immün sistemi desteklemesi yanında, vücudun glutasyon durumunu korunması da oldukça önemlidir (47,48)

1.1.8.6. Oksidanların sitokin üretimi üzerine etkileri ve glutaminin antioksidan özelliği

Glutamin glutatyon üretimini artırarak antioksidan mekanizmanın güçlenmesini sağlar. İnflamatuvar yanıt sırasında üretilen oksidan moleküller nükleer faktör kappa B (NF- κ B), nükleer faktör IL-6 (NF-IL-6) ve aktivatör protein-1(AP-1) gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive ederek sitokin salınımını artırır (47).

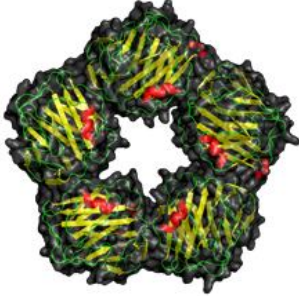
Transkripsiyon faktörü NF- κ B hücre sitoplazması içinde inhibitör kappa B ($I_{\kappa}B$) denilen alt üniteye bağlanmış olarak inaktif halde bulunur. Hücrel sinyaller $I_{\kappa}B$ 'yi dissosiyasyon ederek ve nükleer bir tanıma bölgesi yaratarak bir seri fosforilasyon basamağından sonra NF- κ B alt ünitesinin hücre nükleusu içine doğru hareketine yol açarak sonunda gen transkripsiyonuna neden olur. NF- κ B tarafından regüle edilen çok sayıda gen bulunur. Bunların üretimi ile sitokinler, adhezyon molekülleri, enzimler ve diğer inflamatuvar mediatörler oluşur. Dissosiyasyon ve fosforilasyon işlemi redoksa duyarlı bir basamağa sahiptir, bu durum oksidan moleküllerin NF- κ B aktivasyonunu kolaylaştırdığını ve antioksidanların onu inhibe ettiği anlamına gelir. NF- κ B enfeksiyon ve hasarlanma esnasında görülen inflamatuvar yanıt ile ilişkili bir çok sitokini kontrol eder. Glutamin inflamasyon sırasında salınan oksidanların NF- κ B'yi direkt olarak aktive etmesini engeller. Böylelikle enfeksiyon ve hasarlanmaya karşı sitokinlerin oluşturduğu yanıtın patolojik özelliklerini sınırlar (47).

1.1.9. C-Reaktif Protein

C reaktif protein, inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan bir akut faz proteindir (Şekil 12). Yapılan çalışmalar mononükleer fagositik hücrelerden salınan bir polipeptid olan IL-1'in hepatositlerden sentezlenen akut faz reaktantlarının büyük bir kısmının temel uyarıcısı olduğunu göstermektedir. IL-6 gibi diğer sitokinlerde bu olay ile ilgilidir ve bunlarda IL-1 gibi yine transkripsiyon düzeyinde etkilidirler (49).

Çoğunlukla inflamasyon, enfeksiyon, sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımı yapmakta da etkili olduğu gösterilmiştir (49). Ancak özgüllüğü düşüktür, plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilir. Lokal enfeksiyonlarda da artış görülebilmekte ve bazen sepsis şiddetini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyon tablosu gerilese de düzeyi günlerce yüksek kalabilir ve enfeksiyon dışı

inflamatuvar olaylarda da (otoimmün, romatizmal hastalıklar, miyokard infarktüsü, malignansiler, cerrahi sonrası dönem) yükselebilmektedir. CRP düzeyinin 50 mg/l olmasının sepsis tanısında %99 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (49,50).



Şekil 12. CRP'nin helikal yapısı

1.1.10. APACHE-II Skorlama Sistemi

APACHE-II skorlaması yoğun bakım ünitelerinde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde 1985 yılından beri APACHE sisteminin bir versiyonu olan APACHE-II kullanılmaktadır (51, 52). Bu skorlama sistemi, kısa zamanda yoğun bakıma kabulde, planlamada, kaliteyi değerlendirmede ve üniteler arası karşılaştırmada kullanılan skorlama sistemi haline gelmiştir (52).

Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemleriyle hastaların durumunu ve hastalığın şiddetini objektif olarak değerlendirerek hayatta kalmayı önceden belirlemek giderek önem kazanmaktadır. APACHE-II skorunun hesaplanmasında, 12 fizyolojik değişkenin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri ile yaş ve önceki sağlık durumuna ait kronik sağlık değerlendirmesi bilgileri kullanılır. Fizyolojik değişkenler; ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı, vücut ısısı, serum sodyum, potasyum ve kreatinin konsantrasyonları, arter pH'sı, alveoler arteriyel oksijen gradyenti, hematokrit, lökosit sayısı ve Glaskow koma skorudur. APACHE-II için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır (51,53).

1.1.11. Sitokinler

Çeşitli hücreler tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (54, 55).

Sitokinlere başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır (54, 55).

1.1.11.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır (54, 55).

1) Sitokinler doğal ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden salınan sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2) Sitokin salınımı kısa ve kendini sınırlayan bir durumdur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

3) Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

4) Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe pleiotropizm denir.

5) Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

6) Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7) Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.

8) Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9) Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar.

Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (endokrin etki). Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10^{-10} - 10^{-12} M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

10) Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11) Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirir.

12) Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik oluşumu ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynarlar. Sitokinler immün ve inflamatuvar cevabın etkin mekanizmalarının çoğuna katılırlar. IL-2 ve IFN- γ gibi yardımcı T lenfosit T helper-1 grubundan salınan sitokinler hücre immünitede, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi T helper-2 tip sitokinler humoral immün cevaplarda etkilidirler (56).

1.1.11.2. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar (54,55).

1) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler

a- Tip I interferonlar (IFN)

b- Tümör nekrotizan faktör (TNF)

c- İnterlökin-1 (IL-1)

d- İnterlökin-6 (IL-6)

e- Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiyasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanıma yanıtını temin eden sitokinler

a- İnterlökin-2 (IL-2) (T hücre büyüme faktörü)

b- İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)

c- Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)

3) Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler

Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4 + ve CD8 + T lenfositler tarafından uyarılırlar ve inflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.

a- İnterferon g (IFN-g) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)

b- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)

c- İnterlökin -10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)

d- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)

e- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler

a- C-kit-ligand

b- İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)

c- Granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF)

d- Monosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (M-CSF)

e- Granülosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)

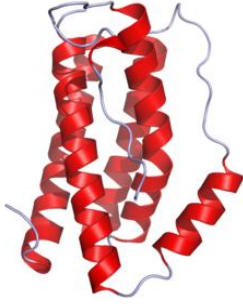
f- İnterlökin-7 (IL-7)

g- İnterlökin-9 (IL-9)

h- İnterlökin-11 (IL-11)

1.1.12.İnterlökin- 6

İnsanda IL-6 ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının aminoasid dizisi ortaya konmuştur. IL-6 dört α -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleitropik bir sitokindir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, immünglobulin sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları, hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır (Şekil 13) (57,58).



Şekil 13. İnterlökin- 6'nın helikal yapısı

IL-6 ve reseptörünün kromozomal yerleşimi 7p21 -14 (IL-6) genleriyle kodlanmaktadır. IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (57,58).

IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. Sistemik inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan akut faz reaktanları arasında IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve TNF- α ile IL-1'in üretimi sonucunda salınan bir sitokindir (57,58).

Travma nedeniyle yoğun bakım desteğine gereksinim duyan hastalarda ateş, taşikardi, hiperventilasyon ve lökositoz gibi bulguların travmaya mı, yoksa enfeksiyona mı bağlı olduğunu ortaya koyabilmek, antibiyotik kullanılacak hastaların ayırt edilebilmesi için son derece önemlidir (57,58).

Endotoksinler, IL-1, TNF- α ve IL-6 sekresyonunu başlatırlar. *Tip 3 Grup B Streptokok*'un komponentleri IL-6 düzeyini güçlü bir şekilde arttırlar ve *Grup B Streptokok* enfeksiyonu süresince doku inflamasyonunun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedirler. Komplemanı aktive eden C5a'nın periferik kan mononükleer hücreleri tarafından sentezlenen IL-6'yı arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum gram negatif bakteriyemide IL-6 sentezinin düzenlenmesinde önemlidir, çünkü lipopolisakkaridin IL-6 salınımını uyardığı bilinmektedir (57,59).

IL-6, B hücrelerinin farklılaşması ve immünglobulin sentezinin uyarılmasında etkilidir. IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimülatörüdür. T

lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-10 üretimi, insan T hücreleri içinde IL-6 ve IL-12 tarafından arttırılmaktadır. IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki gösterir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu da kanıtlanmıştır (57).

Dendritik hücrelerin ve epidermal langerhans hücrelerinin IL -6'nın önemli bir kaynağı olduğunu gösteren çalışmalar kütanöz immüninflatuvar yanıtların oluşumunu açıklar. IL-1 ve TNF- α ile birlikte, IL-6; ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar. Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlardan sonra dolaşımdaki düzeyleri artmış bulunmuştur. Son çalışmalar IL -6'nın ölümcül enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye de kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir. Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden birisidir (59).

IL-6, akut faz yanıtının temel kaynağıdır ve bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen ve proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. CRP enfeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum düzeyi artan bir akut faz proteindir. Karaciğerde IL -6'nın kontrolü altında sentezlenir. Diyabetes mellitusun akut faz yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette sialik asid, α -1 asid glikoprotein, CRP, serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının ve sitokin IL -6'nın artmış olduğu gösterilmiştir (60,61).

IL-6 aynı zamanda kas kasılmasına yanıt olarak kastan salınır ve miyokin olarak da adlandırılır. İskelet kasında protein yıkımı da IL-6 varlığında gelişir. İnflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün bir hastalıkta serum IL-6 artışı, TNF- α veya IL-1 β artışından daha önemlidir. Serum IL-6 düzeyi, hasarlanmanın şiddetini yansıtır. Bütün sitokinler arasında ve kısmen sepsiste en güvenilir prognostik göstergedir (55).

1.1.13. İnterlökin- 10

Sitokin sentezini inhibe eden en güçlü sitokindir. Bu özelliğinden dolayı sitokin sentezini inhibe edici faktör, mast hücre büyüme faktörü 3 ve B hücreden derive T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılmaktadır. Bu sitokinin geni birinci kromozomda lokalizedir, 18 kD molekül ağırlığında ve yaklaşık olarak 178 aa

içermektedir. Monosit ve nötrofillerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder (Şekil 14) (62, 63).



Şekil 14. İnterlökin- 10'un helikal yapısı

İnflamasyon sırasında gerek inflamasyonun kendisi ve gerekse salınan mediyatörler konak organizmanın sağlam dokularına da zarar verebilir. İnflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinlerin de salınması, inflamasyonun sınırlanmasına yöneliktir. IL-10, inflamasyon ve immün yanıtın potent inhibitörüdür. Monositlerdeki interselüler adezyon moleküllerinin belirginleşmesini inhibe ederek lökositlerin endotel yüzeye yapışmalarına engel olur. TGF- β ile sinerjik etkilidir. İmmüoglobulinlerin sentezinde ve IgA dönüşümünde rolleri vardır. En önemli antiinflamatuvar sitokin olarak kabul edilen IL-10; TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. IFN- α ve lenfotoksin salınımını azaltarak antiviral aktivite gösterir. Aynı zamanda monositlerin prokoagülan aktivitesini ve intraselüler mikroorganizmaları öldürme yeteneklerini baskılar. IL-10, Human Lökosit Antijen (HLA) DR4, Major Histokompatibilite (MHC)-II ve NF- κ B ekspresyonunu inhibe eder (64, 65).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Değerlendirme Komisyonluğu Başkanlığından Etik Kurul onayı alınarak, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde, bilgilendirilmiş yazılı onam formları doldurulan, ventilatör desteği gereksinimi olan, 30-60 yaş arası, 40 hasta alındı. Anamnezinde hepatik ve renal yetersizlik, hipermetabolik hastalık (hipertiroidizm) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Abdominal distansiyon, diyare, gastrik reflünün 1000 ml/gün'den fazla olması, hesaplanan bazal enerji ihtiyacının %75'ine ulaşamaması durumunda enteral nütrisyon sonlandırıldı. Beslenme dönemi sırasında sepsis gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 6 kafa travması, 12 multitravma, 1 menenjit, 14 serebrovasküler hastalık, 7 postoperatif abdominal cerrahi geçirmiş hasta kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yoğun bakıma alındıklarında demografik verileri kaydedilerek randomize olarak dört gruba ayrıldı:

Hasta Grupları:

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu (n=10)

Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu (n=10)

Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu (n=10)

Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu (n=10)

Hastaların gereksinimi olan bazal kalori miktarı Harris- Benedict eşitliği ile hesaplandı. Tüm hastalara nazogastrik sonda takıldı. Erken enteral nütrisyon grubundaki hastalara ilk 24 saat içinde beslenme başlanmış olup, geç enteral nütrisyon grubu 72 saat sonra beslenmeye başlandı. Hastalar saat 08:00-24:00 saatleri arasında 16 saat enteral beslendikten sonra, saat 24:00-08:00 saatleri arasında 8 saat beslenmeleri kesildi (Tablo 7).

Tablo 7. Kullanılan beslenme solüsyonlarının içerikleri

	Standart (Nutrison Energy)	Glutaminden Zengin İmmünonütrisyon (Impact Glutamine)
Protein	%16	%23
Karbonhidrat	%49	%52
Yağ	%35	%25
kcal/ml	1,5kcal/ml 500ml=750kcal	1,1 kcal/ml 500ml = 550 kcal
Özel içerik		Arjinin(6,9g/500ml), Omega-3 yağ asitleri (1,5 g/500ml), RNA (0,5gr/500ml), Lifler (7g/500ml), Glutamin (5g/500ml)

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının 1. 5. ve 7. günlerinde olmak üzere, 08.00-10.00 saatleri arasında alınan, 3 dönem 10ml venöz kan örneklerinde, inflamatuvar yanıtta etkilerini karşılaştırmak amacıyla IL-6, IL-10 ile prealbümin, albümin ve CRP serum düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların aynı dönem içinde, 08.00-10.00 saatleri arasında APACHE-II skorları ve mortalite oranları hesaplandı (Tablo 8).

2.1. Biyokimyasal Analiz

IL-6 ve IL-10 düzeyleri için alınacak kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilip, serumları ayrıldı. Sitokin analizleri yapılana kadar -80°C ısıda derin dondurucuda (New Brunswick Scientific, -80°C Ultra Low Freezer, U-57085, USA) saklandı. Serum sitokin düzeyleri ölçümü (Triturus-Grifols, İspanya) cihazında uygun ELISA kitleri kullanılarak yapıldı ve sonuçlar pg/ml olarak belirlendi.

Serum CRP düzeyi CardioPhase hsCRP kiti kullanılarak (Dade-Behring BN II, Germany) cihazında nefelometrik yöntemle değerlendirildi.

Serum prealbümin düzeyi Beckman coulter prealbümin kiti kullanılarak (Olympus AU-600 Autoanalyzer Olympus Corporation, Japan) cihazında spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi.

Serum albümin düzeyi Beckman coulter albümin kiti kullanılarak (Olympus AU-2700 Autoanalyzer Olympus Corporation, Japan) cihazında spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi.

Tüm ölçümler Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 istatistik programında belirlendi. Elde edilen veriler ortalama \pm Standart Sapma (SS) olarak alındı. Gruplar arası karşılaştırmada varians analizi Posthoc- Tukey HSD testi ile grup içi tekrarlanan ölçümlerde Wilcoxin testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 8. APACHE-II skoru

Isi (°C)	OAB (mmHg)	KAH (/dk)	Solumun Sayısı (/dk)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	PaO ₂ (FiO ₂ <50) (mmHg)	pH		
30-31-→3 puan	<49→4 puan	<49→4 puan	<5→4 puan	>52→4 puan	<55→4 puan	>7.7→4 puan		
32-33-→2 puan	50-59→2 puan	40-54→3 puan	6-9→2 puan	41-51.9→3 puan	55-60→3 puan	7.6-7.69→3 puan		
34-35.5→1 puan	70-109→0 puan	55-69→2 puan	10-11→1 puan	32-40.9→1 puan	61-70→1 puan	7.5-7.59→1 puan		
36-38.4→0 puan	110-129→2 puan	70-109→0 puan	12-24→0 puan	22-31.9→0 puan	>70→0 puan	7.33-7.49→0 puan		
38.5-38.9→1 puan	130-159→3 puan	110-139→2 puan	25-34→1 puan	18-21.9→2 puan		7.25-7.32→2 puan		
39-40.9→3 puan	>160→4 puan	140-179→3 puan	35-49→3 puan	15-17.9→3 puan		7.15-7.24→3 puan		
>41→4 puan		>180→4 puan	>50→4 puan	<15→4 puan		<7.15→4 puan		
Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Hematokrit (%)	Lökosit (10 ³ /mm ³)	GKS	Yaş	Kreatinin (mg/dl)	Hastalığın Sınıflaması	
>180→4 puan	>7→4 puan	<20→4 puan	<1→4 puan	15→0 puan	8→7 puan	<44→0 puan	<6→ 2 puan	Elektif cerrahi geçiren→2 puan
160-179→3 puan	6-6.9→3 puan	20-29→2 puan	1-2.9→2 puan	14→1 puan	7→8 puan	45-54→2 puan	6-14→ 0 puan	Acil cerrahi geçiren→5 puan
155-159→2 puan	5.5-5.9→1 puan	30-45.9→0 puan	3-14.9→0 puan	13→2 puan	6→9 puan	55-64→3 puan	15-19→2 puan	Kronik Hastalık→5 puan
150-154→1 puan	3.5-5.4→0 puan	46-49.9→1 puan	15-19.9→1 puan	12→3 puan	5→10 puan	65-74→5 puan	20-34→3 puan	
130-149→0 puan	3-3.4→1 puan	50-59.9→2 puan	20-39.9→2 puan	11→4 puan	4→11 puan	>75→6 puan	>35→ 4 puan	
120-129→2 puan	2.5-2.9→2 puan	>60→4 puan	>40→4 puan	10→5 puan	3→12 puan			
111-119→3 puan	<2.5→4 puan			9→6 puan				
<110→4 puan								

3. BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastalara ait demografik veriler Tablo 9’de gösterilmiştir. Yaş, cins, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Olguların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı (Ort \pm SS).

	YAŞ (yıl)	CİNS (E/K)	BOY (cm)	KİLO(kg)	VKİ (kg/m ²)
Grup SE	52,70 \pm 10,26	4/6	168,93 \pm 9,33	72,11 \pm 13,36	25,58 \pm 3,51
Grup SG	50,90 \pm 13,19	4/6	167,40 \pm 9,54	70,23 \pm 15,81	23,95 \pm 3,69
Grup İE	58,20 \pm 2,74	4/6	166,72 \pm 9, 55	74,24 \pm 10,36	24,60 \pm 3,58
Grup İG	53,30 \pm 11,94	4/6	167,30 \pm 9,53	72,11 \pm 13,36	23,40 \pm 3,74

3.1. Günlük Kalori Alımı Düzeylerine İlişkin Değerlendirme

Günlük kalori alım [GKA (kcal/gün)] düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların günlük kalori alım düzeyleri (Ort \pm SS).

	GKA (kcal/gün)
Grup SE	1843,33 \pm 351,46
Grup SG	1700 \pm 353,05
Grup İE	1680,27 \pm 420,35
Grup İG	1750,13 \pm 350,82

3.2. Biyokimyasal Parametreler

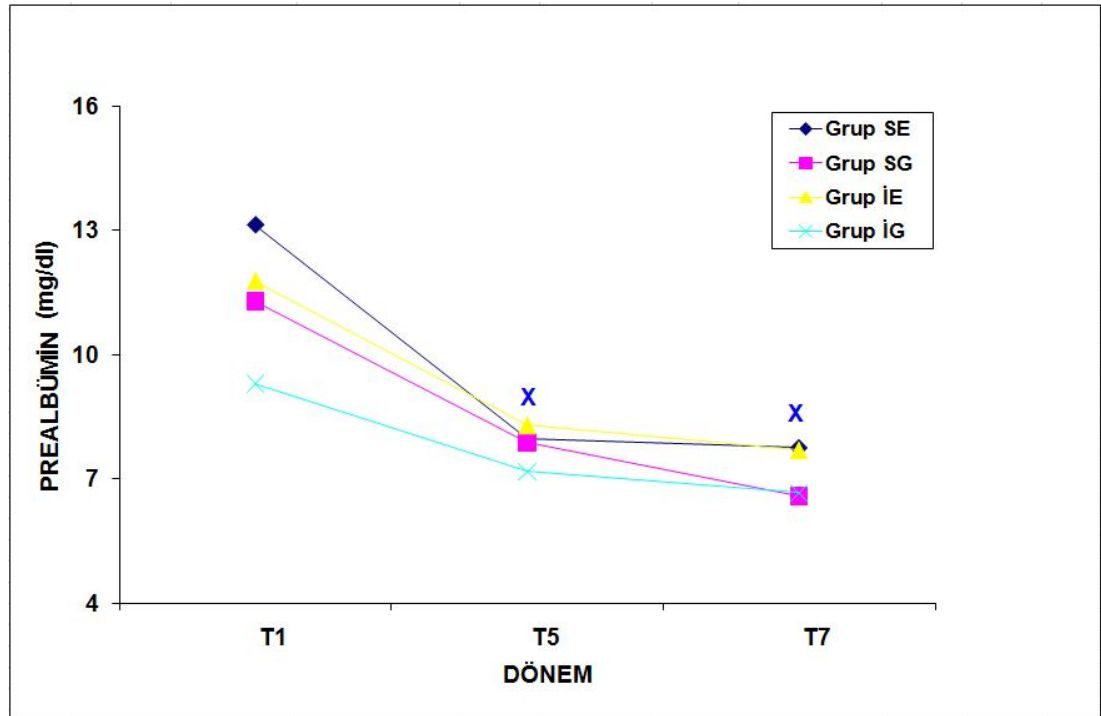
Olguların prealbümin düzeyleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre azaldığı, gruplar arası karşılaştırmada aynı dönem içinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte grup içi karşılaştırmada standart erken enteral nütrisyon grubunda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 11) (Şekil 15).

Tablo 11. Olguların prealbümin düzeyleri (Ort ±SS).

PREALBÜMİN (mg/dl)			
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	13,13±4,58	7,97±4,00 ^x	7,74±5,70 ^x
Grup SG	11,28±5,78	7,87±3,50	6,58±3,60
Grup İE	11,76±5,72	8,29±3,19	7,69±2,42
Grup İG	9,29±5,78	7,17±1,94	6,66±1,73

T1:1.gün, T5: 5.gün, T7: 7.gün

x, p<0,05 T1 ile karşılaştırıldığında



Şekil 15. Olguların prealbümin düzeyleri

x, p<0,05 T1 ile karşılaştırıldığında

Olguların albümin düzeyleri incelendiğinde tüm dönemlerde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların albümin düzeyleri (Ort ±SS).

ALBÜMİN (g/dl)			
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	3,28±0,60	2,41±0,53	2,59±0,69
Grup SG	2,66±0,61	2,31±0,61	2,67±1,61
Grup İE	3,24±0,61	2,80±0,56	2,45±0,52
Grup İG	5,70±3,87	2,80±0,50	2,29±0,46

Çalışmaya alınan olguların CRP düzeyleri incelendiğinde, tüm gruplarda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre arttığı gözlemlendi. Bu artışların glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu ile glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda, standart geç enteral nütrisyon grubuna göre tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu gözlemlendi. Buna karşın standart erken enteral nütrisyon grubuna göre farklı olmadığı görüldü.

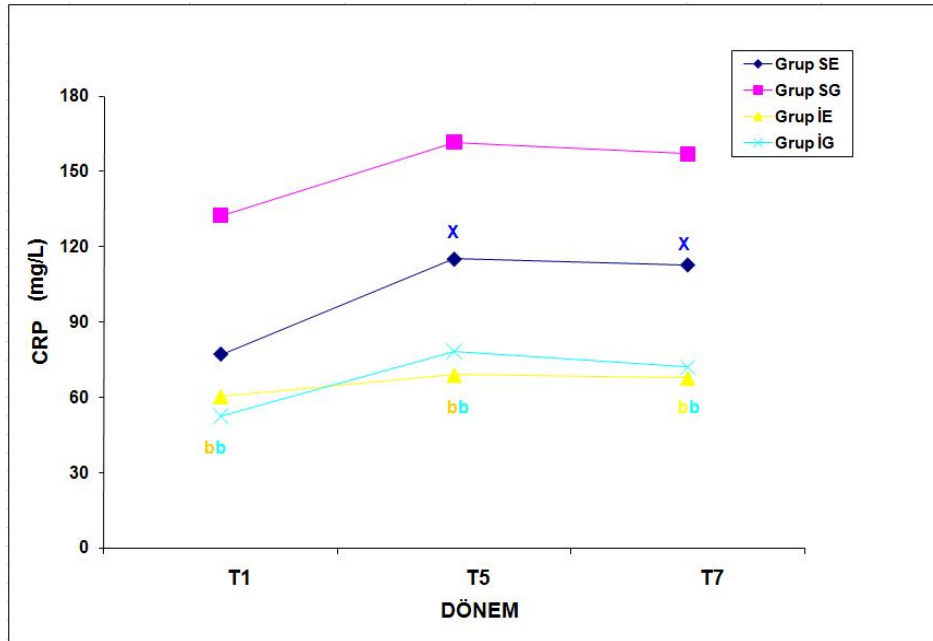
Standart erken enteral nütrisyon grubunda CRP düzeylerinin T1 dönemine göre T5 ve T7 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$) diğer gruplarda grup içi değerlendirmede belirgin bir fark gözlemlenmedi (Tablo 13) (Şekil 16).

Tablo 13. Olguların CRP düzeyleri (Ort \pm SS).

	CRP (mg/L)		
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	77,03 \pm 55,13	115,07 \pm 63,92 ^x	112,77 \pm 64,34 ^x
Grup SG	86,47 \pm 69,56	141,68 \pm 67,63	136,96 \pm 72,12
Grup İE	60,38 \pm 56,06 ^b	68,90 \pm 58,33 ^b	67,66 \pm 51,82 ^b
Grup İG	52,46 \pm 26,38 ^b	78,23 \pm 44,86 ^b	71,95 \pm 51,20 ^b

b, $p<0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında.

x, $p<0,05$ T1 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 16. Olguların CRP düzeyleri

b, $p<0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında.

x, $p<0,05$ T1 ile karşılaştırıldığında.

Olguların IL-6 düzeyleri bakımından gruplar arası T1 döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Standart geç enteral nütrisyon grubunda; standart erken enteral nütrisyon grubuna göre T5 ve T7 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$). Bunun yanı sıra glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu ile glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda, standart geç enteral nütrisyon grubuna göre T5 döneminde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Ama standart erken enteral nütrisyon grubuna göre bu azalmanın anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubunda ise T7 döneminde standart erken enteral nütrisyon grubuna ve standart geç enteral nütrisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Bunun yanı sıra glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda, standart geç enteral nütrisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma, glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubuna göre anlamlı artma saptandı ($p<0,05$) (Tablo 14) (Şekil 17).

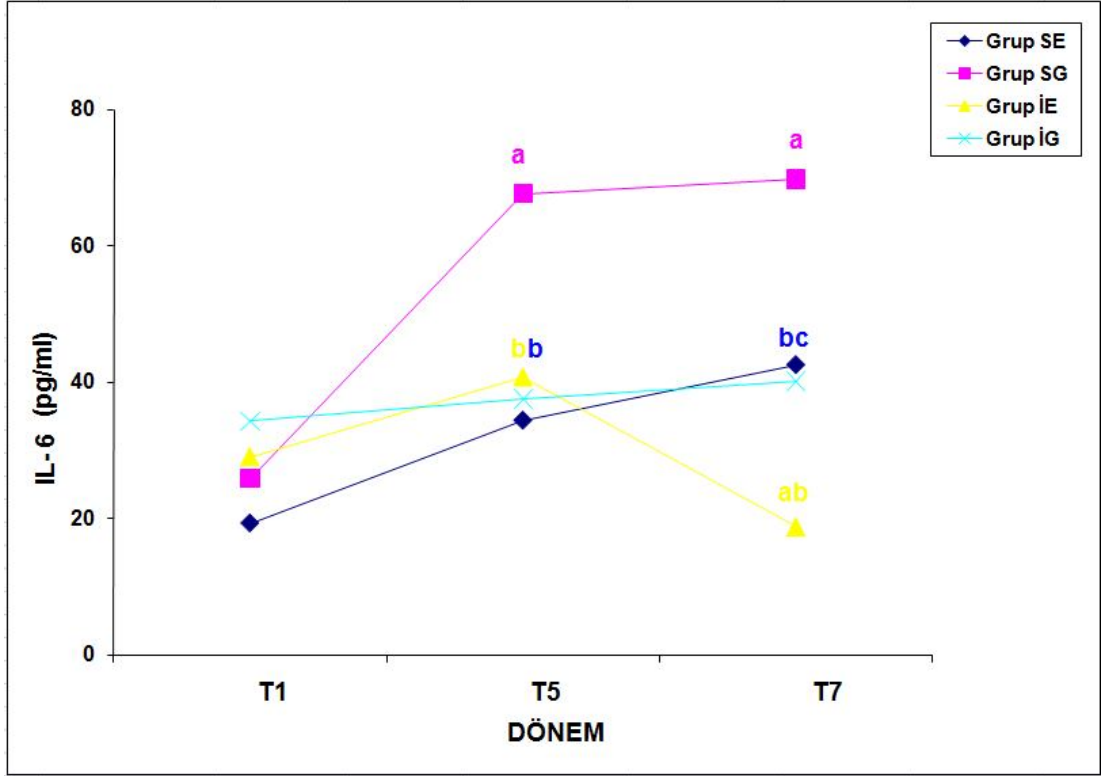
Tablo 14. Olguların IL- 6 düzeyleri (Ort \pm SS).

	IL- 6 (pg/ml)		
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	19,24 \pm 11,85	34,34 \pm 21,34	42,51 \pm 20,04
Grup SG	25,8640 \pm 11,79	67,64 \pm 23,08 ^a	69,77 \pm 21,35 ^a
Grup İE	29,04 \pm 13,27	40,72 \pm 18,94 ^b	18,72 \pm 9,91 ^{ab}
Grup İG	34,29 \pm 17,25	37,54 \pm 20,31 ^b	40,07 \pm 15,26 ^{bc}

a, $p<0,05$ SE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında

b, $p<0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında

c, $p<0,05$ İE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında



Şekil 17. Olguların IL- 6 düzeyleri

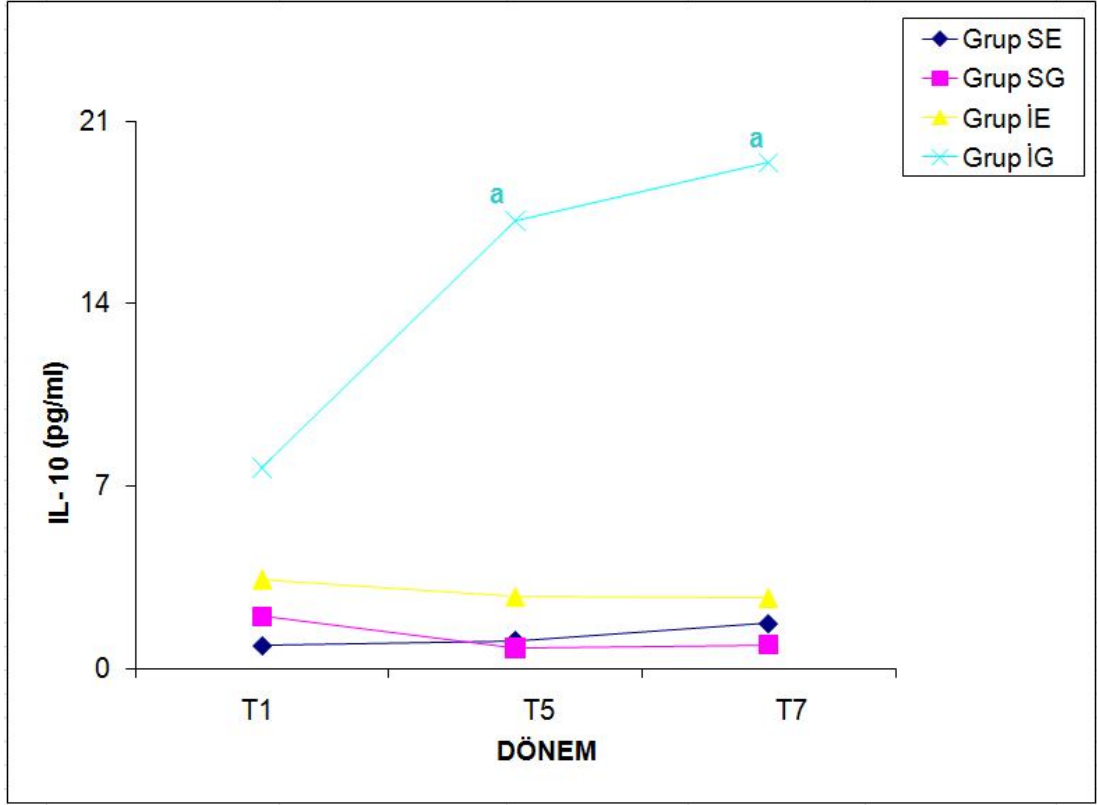
- a, $p < 0,05$ SE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında
b, $p < 0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında
c, $p < 0,05$ İE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında

Olguların IL- 10 düzeyleri değerlendirildiğinde T1 döneminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda IL- 10 düzeylerinde, T5 ve T7 dönemlerinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 15) (Şekil 18).

Tablo 15. Olguların IL- 10 düzeyleri (Ort \pm SS).

	IL- 10 (pg/ml)		
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	0,86 \pm 0,24	1,07 \pm 0,43	1,72 \pm 1,60
Grup SG	1,99 \pm 3,19	0,77 \pm 0,16	0,90 \pm 0,38
Grup İE	3,40 \pm 5,06	2,74 \pm 0,16	2,70 \pm 5,07
Grup İG	7,69 \pm 3,90	17,17 \pm 0,16 ^a	19,40 \pm 5,63 ^a

a, $p < 0,05$ aynı dönem içinde SE, SG ve İE ile karşılaştırıldığında



Şekil 18. Olguların IL- 10 düzeyleri

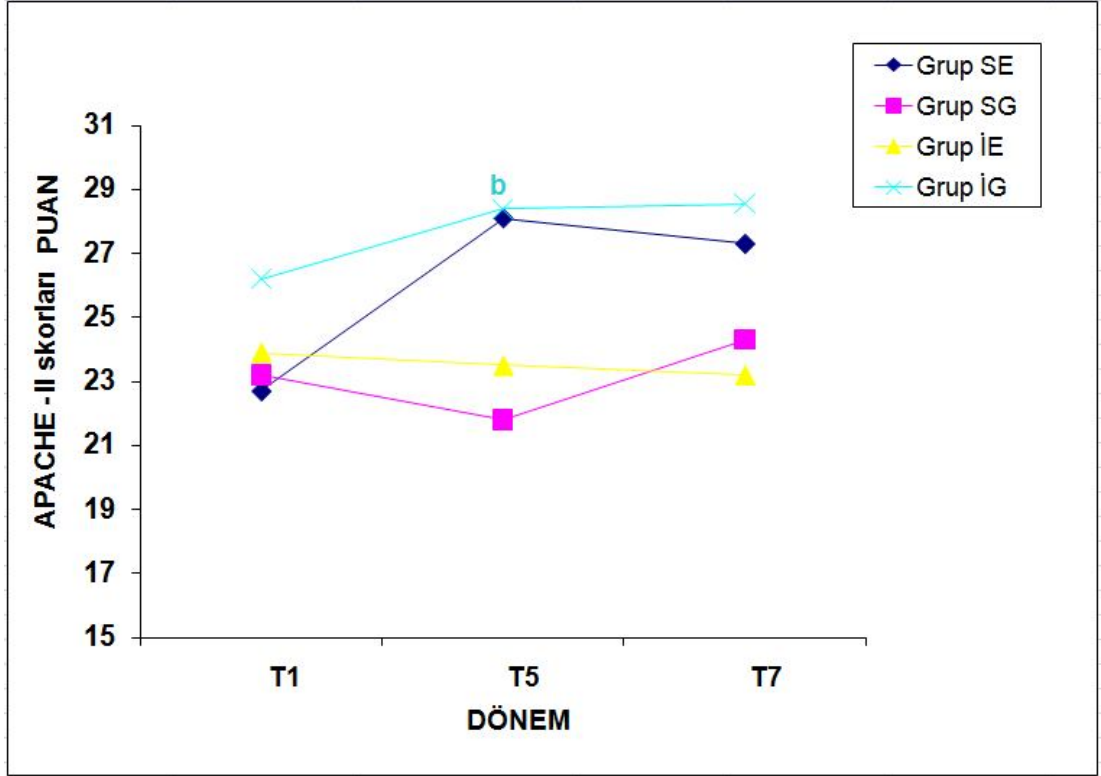
a, $p<0,05$ aynı dönem içinde SE, SG ve İE ile karşılaştırıldığında

Olguların APACHE-II skorlarının değerlendirilmesinde; Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda standart geç enteral nütrisyon grubuna göre, T5 döneminde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 16) (Şekil 19).

Tablo 16. Olguların APACHE-II skorları (Ort \pm SS).

	APACHE-II		
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	22,70 \pm 3,80	28,10 \pm 4,84	27,30 \pm 7,07
Grup SG	23,20 \pm 3,26	21,80 \pm 4,66	24,30 \pm 5,72
Grup İE	23,90 \pm 6,77	23,50 \pm 5,32	23,20 \pm 4,98
Grup İG	26,20 \pm 5,16	28,38 \pm 6,73 ^b	28,55 \pm 7,63

b, $p<0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında



Şekil 19. Olguların APACHE-II Skorları

b, $p < 0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında

Hastaların mortalite oranlarının değerlendirilmesinde; gruplar arasında mortaliteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların mortalite oranları (%) (Ort \pm SS).

	MORTALİTE (%)		
	T1	T5	T7 Dönem
Grup SE	54,80 \pm 15,82	65,66 \pm 18,53	62,44 \pm 23,59
Grup SG	55,48 \pm 11,92	53,14 \pm 20,03	60,25 \pm 22,36
Grup İE	57,48 \pm 16,97	59,37 \pm 21,75	57,44 \pm 22,17
Grup İG	61,16 \pm 15,77	68,15 \pm 12,00	68,97 \pm 12,74

4. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastaları çok çeşitli tanılara ve farklı hastalık prognozlarına sahiptir. Hastaların yaşları, önceki sağlık ve nütrisyon durumları da farklılık gösterir. Bununla birlikte hastalar SIRS riski altında olup, SIRS geliştikten sonraki süreç de benzerdir. Geçmişte yoğun bakımda nütrisyon desteğinin temel hedefleri, stres yanıtı destek olunması, vücuttaki enerji depolarının korunması ve malnütrisyonun komplikasyonlarından kaçınmak olarak değerlendirilirdi. Günümüzde ise erken nütrisyon desteği ile SIRS gelişiminin engellenmesi, hastalığın şiddetinin azaltılması, immün yanıtın modülasyonu, komplikasyonların azaltılması ve sağkalımın artırılması konusunda bir tedavi yaklaşımı benimsenmekte ve temel resüsitasyonun bir ögesi olarak kabul edilmektedir.

Enteral nütrisyon; fizyolojik bir yol olması, bağırsak fonksiyon ve bütünlüğünü koruması, invaziv enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını desteklemesi, sistemik dolaşıma enterik patojen translokasyonunu engellemesi, daha az komplikasyonların görülmesi ve maliyetinin düşük olması gibi nedenlerle tercih edilen bir yöntem olarak yer alır (5-7).

Nütrisyon yoğun bakım ünitesindeki hastalara zamanında ve doğru uygulandığında sağkalım oranını artırır. Bu nedenle son yıllarda, araştırmacılar tarafından yoğun bakım hastalarında erken enteral nütrisyon önemle vurgulanmaktadır (4).

Yakın zamanda yayınlanan, yoğun bakım hastalarının nütrisyonları için üç adet kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuzlardan birincisi Kanada ikincisi Avustralya-Yeni Zelanda'dan yayınlanmıştır (66,67). 2006 yılında yayınlanan ve en yeni kılavuz olan üçüncüsü ise ESPEN'e aittir (43). Bu üç kılavuzun tümünde ortak olan nokta: "Major bağırsak fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda nazogastrik tüp aracılığıyla ilk 24-48 saatte standart ürünler kullanılarak erken enteral nütrisyon başlanması parenteral nütrisyonu tercih edilmelidir." şeklinde bildirilmiştir. ESPEN'in 2006 yılında yayınlanan yoğun bakımda enteral nütrisyon kılavuzundaki birkaç öneri dikkat çekicidir (43). "Üç gün içinde tüm enerji gereksinimini oral yolla sağlanması beklenmeyen yoğun bakım hastalarında enteral nütrisyon desteği uygulanmalıdır.", "Yoğun bakım hastalarında erken enteral nütrisyon uygulanmasıyla ilgili yeterli kanıt oluşturan veri olmamakla birlikte, hemodinamik

açıdan dengeli ve gastrointestinal sistemi fonksiyonel olan yoğun bakım hastalarında ilk 24 saatte nütrisyon desteğine başlanmalıdır (Sınıf C).”, “Yanık ve travma hastalarında glutamin desteği sağlanmalıdır (Sınıf A).”

Bu kılavuzların bilgisi ışığında biz de, yoğun bakım ünitesinde yer alan kritik hastalarda; SIRS'tan sepsise doğru ilerleyen gelişim sürecinde erken dönemde glutaminden zengin enteral immünonütrisyon uygulamasının inflamatuvar yanıt etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Kritik hastalarda erken enteral nütrisyonu araştıran, İbrahim ve ark. (68) yaptığı çalışmada, mekanik ventilasyon uygulanan 150 hastada erken ve geç (birinci gün ve beşinci gün) standart enteral nütrisyonun etkilerini araştırmışlardır. Her iki gruptaki total kalori alımları (2370+/-2000 kcal karşın 629+/-575 kcal; $p<0,001$ ve protein 93.6+/-77.2g karşın 26.7+/-26.6 $p<0,001$) erken enteral grupta daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Erken enteral nütrisyon grubundaki hastalarda ventilatör ile ilişkili pnömoni sıklığı geç enteral grubuna göre belirgin derecede yüksek (%49.3 ve %30.7; $p=0,020$), Clostridium difficile enfeksiyonu (%13.3 karşın %4; $p=0,042$), yoğun bakımda kalma süresi (13.6'ya 9.8 gün $p=0,043$) ve hastanede kalış süresi daha uzun (22.9'a 16.7 gün $p=0,023$) bulunmuştur. Ancak, pnömoninin daha fazla olmasının ve geç enteral nütrisyon grubundaki hastaların ilk dört gün gereksinimlerinin %20 kadarını almalarının sonuçları etkilemiş olabileceğini gözlemişlerdir. İki grup arasında hastane mortaliteleri arasında fark gözlenmemiştir (%20'ye karşın % 26.7; $p=0,334$).

Marik ve ark. (4) tarafından On beş randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, cerrahi veya travma sonrası, kafa travması, yanıklı veya tıbbi akut sorunları olan erişkin hastalarda erken enteral nütrisyonun etkisi değerlendirilmiştir. Erken enteral nütrisyon ile enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinde belirgin azalma olduğunu gözlemişlerdir.

Zaloga ve ark. (69), 19 standart erken enteral nütrisyon çalışmasının sistematik derlemesinde, 1 çalışmada erken enteral nütrisyonun sağ kalım oranına olumlu etkisini gözlemlemiştir. On beş çalışmada, tedavi süresi, sepsik veya başka komplikasyonlar üzerine olumlu etki gösterilebilmiştir. Erken enteral nütrisyonu destekleyen 1. dereceden kanıt olduğu sonucuna varmışlardır.

Graham ve ark. (70), 32 kafa travmasını da içeren, çoklu travma hastalarını erken jejunal veya geç gastrik standart nütrisyon uygulanacak şekilde randomize olarak ayırarak değerlendirmişlerdir. Erken enteral nütrisyon ile günlük kalori alımı artmış (1100 kcal/gün'e karşı 2102 kcal/gün), bakteri enfeksiyonlarının sıklığı ile yoğun bakım ünitesinde yatış süresi belirgin olarak azalmıştır. Mortalite ile ilgili veri çalışmada yer almamaktadır.

Eyer ve ark. (71) yaptıkları randomize klinik çalışmada, künt travmalı 52 hastayı, erken ve geç standart enteral nütrisyon olarak gruplara ayırmışlardır. Erken enteral nütrisyon grubunda olaydan sonraki 24 saat içinde nütrisyona başlarken, kontrol grubuna 3 gün sonra nütrisyon başlanmıştır. Bu 52 hastanın, 14'ü ya ilk 48 saat içinde öldükleri, ya da hedeflenen protein miktarı olan 1,5 g/kgVA/gün düzeyine hiç ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmışlardır. Araştırmacılar erken enteral nütrisyonun yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, ventilatörde geçirilen günler, organ yetersizlikleri ve mortalite üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır; hatta toplam enfeksiyon sayısı (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları) bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Eyer ve ark. (71) çalışmasındaki olumsuz sonuçlar, erken enteral nütrisyonu destekleyenler tarafından, nütrisyon desteğine geç başlanması (>24 saat) ve daha erken nütrisyon sağlayacak jejunostomi uygulamaması gibi nedenlerle eleştirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda çalışma grubunda belirgin olarak daha fazla göğüs travması ve belirgin daha kötü akciğer fonksiyonu (düşük Horowitz oranı) olan hastalar bulunduğu için de eleştirilmiştir; bu nedenler özellikle pnömoni gibi enfeksiyonların bu grupta artmasında etken olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Eyer ve ark. (71) çalışması gibi erken enteral gruplarına 24 saat içinde nütrisyona başlarken, geç enteral gruplarına 3 gün sonra başlandı. Günlük kalori alım düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı. Yine benzer olarak hastalarımızın yoğun bakım ünitesine kabulden itibaren APACHE-II skorlarının >20 olması nedeniyle, CRP düzeylerinde erken nütrisyon ile belirgin azalma elde etmemize rağmen mortalite üzerine olumlu bir etki gözlenmedi.

Hasse ve ark. (72), karaciğer transplantasyonu uygulanan 50 hastada standart erken enteral nütrisyonun ventilatör destek süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastane yatış süreleri, tekrar yatışların sayısı, enfeksiyonlar veya transplantasyon sonrası ilk

21 günde rejeksiyonlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hastalar, ya transplantasyon sonrası 12 saat içinde standart enteral nütrisyon ya da ikinci günde ağızdan alım başlayana kadar idame intravenöz sıvıları almak üzere randomize olarak ayırmışlardır. Transplantasyon sonrası 3-4 günlerde erken enteral nütrisyon alan grupta kalori alımı 3-4 kat daha fazla bulunmuş ve gerçek enerji gereksinimi de daha erken karşılanabilmiştir. Erken enteral nütrisyon grubunda kalori alımının daha yüksek olması sağlanabilmişse de, ventilatör desteğinin süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastane yatış süreleri, tekrar yatışların sayısı, enfeksiyonlar veya transplantasyon sonrası ilk 21 günde rejeksiyonlar açısından belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak, bu grupta viral enfeksiyonlar ile daha az karşılaşıldığı bildirilmiştir.

Chiarelli ve ark. (73) geniş yanıklı (yanık alanları vücudun %25-75'ini kaplayan) 20 hastaya standart enteral nütrisyona 4. saat ve kontrol grubunda 57 saat sonra başlamışlar. Erken enteral nütrisyonun yatış süresini kısaltmamakla beraber, pozitif kan kültürlerinin sıklığını azaltmakta ve hastaların endokrin durumlarını düzelttiği gözlenmiştir.

Koltka ve ark. (74) major ortopedik cerrahi uygulanacak ve oral beslenebilen hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların yarısında oral beslenmeye standart enteral nütrisyon ürünü ilave edilmiş ve perioperatif dönemde biyokimyasal veriler değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda 5. ve 10. günde albümin düzeyleri başlangıca göre anlamlı derecede azalmıştır. Prealbümin ve transferrin düzeyleri ise 5. günde tüm hastalarda belirgin derecede azalmış olup, 10.günde bu azalmanın ek nütrisyonel destek alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda 1-2 haftalık kısa süreli izlemlerde yarı ömrü kısa olan prealbüminin nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu kanaatine varılmıştır.

Kyle ve ark. (75) standart enteral nütrisyon uygulanan 183 olguda yaptıkları çalışmada; enteral nütrisyonun ilk 5 günde enerji ve protein ihtiyaına yanıtı ve bu yanıtın serum albümin, prealbümin, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve CRP ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalara göre daha fazla enerji (%71 - %48) ve protein (%96 - %65) ihtiyaı duyduğu, düşük protein verilmesiyle albümin,

prealbümin, IGF-1 azalması ve CRP düzeylerinin artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, prealbümin değerlerinin tüm gruplarda 1.güne göre 5. ve 7. günlerde azalma eğiliminde olduğu, bu azalmanın standart erken enteral nütrisyon grubunda daha anlamlı olduğu görüldü. Albümin düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İmmünonütrisyon ve erken enteral nütrisyon uygulaması ile prealbümin ve albümin değerlerinde belirgin bir iyileşme görülmemesine rağmen Koltka ve ark. (74) çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da nütrisyon durumunu değerlendirmede prealbüminin daha etkili bir gösterge olduğu kanaatine varıldı. CRP düzeyleri incelendiğinde, Kyle ve ark. (75) çalışması ile korele şekilde nütrisyona glutamin ve protein içeriği fazla olan immünonütrisyon gruplarında erken veya geç başlanmasından bağımsız olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

Van Zwol ve ark. (76), çok düşük doğum ağırlıklı, 1 yaşına kadar olan atopik dermatitli 102 bebekte yaptıkları çalışmada, enteral glutamin desteğinin; enfeksiyon insidansı, sitokin profili üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile glutamin desteği verilen grup arasında Thelper-1 (IFN-c, TNF-a ve IL-2) ve Thelper-2 (IL-5, IL-4 ve IL-10) sitokin profili arasında fark gözlenmemişken, enfeksiyon insidansında azalma saptamışlardır.

Coeffier ve ark. (77), 10 sağlıklı gönüllü (20-24 yaş) üzerinde yaptıkları enteral glutamin ile nütrisyonda, duodenal biopsi kültür örneklemelerinden IL-8, IL-6, PGE2, COX-2 ve iNOS mRNA düzeyleri değerlendirilmiştir. Glutamin ile IL-8 ve IL-6 in-vitro üretimi, IL-8 mRNA düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Nitritler ve PGE2 konsantrasyon düzeylerinde önemli bir etki gözlenmemiştir. Glutaminin, intestinal inflamatuvar modelde pro-inflamatuvar sitokin üretimi üzerine spesifik inhibitör etkileri olduğunu saptamışlardır.

Coeffier ve ark. (78) 9 sağlıklı gönüllü (18-28 yaş) üzerinde yaptıkları enterokolitis modelinde, enteral glutaminli nütrisyon uygulaması ile glutaminin bağırsak mukozasında in-vivo ve in-vitro etkilerini değerlendirmişlerdir. Duodenal biopsi kültür örneklemelerinden IL-6 ve IL-8 üretiminin önemli ölçüde in-vivo ve in-vitro olarak azalmış olduğu ancak IL-4 üretiminin etkilenmediği saptanmıştır. Duodenal kültürlerde IL-1 β , IL-10 ve TNF α saptanamamıştır. Glutaminin, sitokinin

mRNA'sını kesin olarak etkilemediği, glutaminin intestinal mukozada olası posttranskripsiyonal yolda proinflamatuvar sitokin üretimini azalttığını saptamışlardır. Glutaminin, inflamatuvar olaylarda sitokin üretiminin dengelenmesini modüle ettiği ve yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Marcel ve ark. (79), 23 akut servikal spinal kord travmalı hastada prospektif randomize yaptıkları çalışmada, standart erken ve geç enteral nütrisyonun, nütrisyonel durum, nütrisyonel tolerans, ventilatöre bağlı kaldığı süre, hastanede kalış süresi açısından derlendirilmiştir. Erken grupta (n=7), travma sonrası 72 saat sonra nütrisyona başlanırken, geç grupta (n=10), 120 saatten daha sonra başlanmıştır. Her iki grupta da septik komplikasyonlar eşit oranda görülmüştür. Major septik komplikasyon pulmoner enfeksiyon olarak gözlenmiştir. Transferrin düzeyleri bakımından 5. gün ve 14. gün değerleri arasında fark görülmemiştir. Çalışma sonunda erken ve geç enteral nütrisyon rejimleri karşılaştırıldığında, enfeksiyon insidansı, nütrisyonel durum, nütrisyonel tolerans, ventilatöre bağlı kaldığı süre ve hastanede kalış süresi açısından fark saptanmamıştır.

Houdijk ve ark. (80), randomize çift kör 72 travma hastasında glutamin destekli enteral nütrisyon (35 glutamin, 37 kontrol) uygulamışlardır. Metabolik fonksiyonlarda iyileşme düşük enfeksiyöz morbidite bildirilmiştir. Glutamin destekli grupta bakteriyemi 2 hastada (%7) görülmesine karşı, kontrol grubunda 13 hastada (%42) görülmüştür. Glutamin destekli grupta 1 hastada sepsis gelişmesine karşı kontrol grubunda 8 hastada (%26) gelişmiştir.

Chen ve ark. (81), major elektif cerrahi girişim geçiren gastrik karsinomlu 40 hastaya standart ve immünonütrisyon (glutamin, arginin, omega-3 yağ asitleri) formüllü enteral nütrisyon uygulanmış postoperatif immün ve nütrisyonel parametreleri değerlendirilmiştir. Plazma albümin, prealbümin ve transferrin düzeylerinin 0. 5. ve 9. günlerde değerlendirilmiştir. 0. 1. ve 9.günlerde; IgA, IgG, IgM, CD4 and CD8 hücre sayısı, CD4/CD8 oranı, IL-2, IL-6 and TNF α düzeylerine bakılmıştır. Preoperatif iki grup arasında protein ve immün parametreler açısından fark görülmemiştir. Prealbümin ve transferrin serum düzeyleri 9. günde immünonütrisyon grubunda, standart gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bununla beraber 9.günde immünonütrisyon grubunda, Ig A, IgG, IgM, CD4 hücre

sayısı, CD4/CD8 oranı ve IL-2 düzeyleri daha yüksek saptanmasına rağmen; IL-6 ve TNF α düzeyleri önemli oranda düşük olarak saptanmıştır.

Slotwinski ve ark. (82) prospektif randomize yaptıkları çalışmada, pankreatikoduodenektomi operasyonu sonrası malnütrisyonlu hastalarda erken enteral immünonütrisyon uygulamasının proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Standart nütrisyon (n=22) ve enteral immünonütrisyon (n=19) olarak 41 hasta kabul edilmiştir. IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-1ra (Interleukin-1 Receptor Antagonist) ve sTNFRI) preoperatif, postoperatif 1, 3, 7, 10 ve 14. günlerde ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Preoperatif IL-1 β , IL-8, IL-10 ve IL-1ra immünonütrisyon alan grupta, TNF α ve IL-6 standart nütrisyon grubunda önemli düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Postoperatif dönemde IL-6 (10. ve 14. gün), IL-8 (1 - 14 günler), IL-10 (3.ve10 gün) ve IL-1ra (7 - 14 günler) erken enteral immünonütrisyon grubunda artmış olarak saptanmıştır. Postoperatif IL-1 β (7.ve 14.günler) ve TNF- α (3.ve 7.günler) standart nütrisyon grubunda anlamlı oranda artma bulunmuştur. Total lenfosit sayısı immünonütrisyonlu grupta artmış olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda, IL-6 değerlendirildiğinde, standart erken enteral nütrisyon grubunda; standart geç enteral nütrisyon grubuna göre 5. günde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bunun yanı sıra erken ve geç immünonütrisyon gruplarında, standart geç enteral nütrisyon grubuna göre 5. günde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Standart geç enteral nütrisyon grubunda; standart erken enteral nütrisyon grubuna göre, 7. günde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı. Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubunda ise 7. günde standart erken enteral nütrisyon grubuna ve standart geç enteral nütrisyon grubu göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bunun yanı sıra glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda, standart geç enteral nütrisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma, glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı.

Bizim çalışmamızda da Coffier ve ark. (77, 78) yaptığı her iki çalışmadakine benzer şekilde IL-6 düzeyleri anlamlı düzeyde azalmış olarak gözlenmiştir. Her iki çalışmanın ve bizim çalışmamızın eksik yönü aldığımız hasta sayılarının az olması

olabilir. Bizim çalışmamızda hastalar mekanik ventilatöre bağlı olduğu için stres faktörlerinin daha şiddetli olduğu düşünüldüğünde 24 saat içinde nütrisyon başlanması, geç gruba göre IL-6 değerlerindeki azalmanın daha önemli sonuçlar verdiğini düşündürmektedir. Chen ve ark. (81) yaptığı çalışmada, prealbümin ve transferrin serum düzeyleri 9. günde immünonütrisyon grubunda, standart gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki prealbümin değerleri 7. günde dahi azalmıştı. Çalışmamız 7 günden sonra değerlendirilmediği için belkide bu fark gözlenmemiştir. Bunun yanı sıra çalışmaya alınan olguların ventilatöre bağlı, APACHE-II skorları yüksek olmasının erken dönemdeki etkilerinin gözlenmesinin daha belirgin ve önemli olduğunu düşündük. Bununla birlikte Chen ve ark (81) 9.günde sadece immünonütrisyon grubunda, IL-6 ve TNF α düzeylerini önemli ölçüde düşük bulmuşken, bizim çalışmamızda IL-6 düzeyleri glutaminden zengin İmmünonütrisyon ile nütrisyonla ister erken ister geç başlansın 5. günde standart erken enteral nütrisyon grubuna göre fark gözlenmezken standart geç nütrisyon grubuna göre anlamlı azalma olduğu, 7. günde ise standart nütrisyonun her iki grubunda da azaldığı görüldü.

Slotwinski ve ark. (82) çalışmasında postoperatif dönemde IL-6 (10. ve 14. gün), IL-10 (3.ve10 gün) erken enteral immünonütrisyon grubunda yüksek gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da IL-10 düzeylerinde, immünonütrisyon gruplarında genel olarak artış gözlenirken, glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda, 5. ve 7. günlerde diğer gruplara göre daha fazla artış saptandı. Glutaminden zengin immünonütrisyon uygulaması ile enfeksiyonun sınırlandırılabilceği düşünüldü. SIRS'ın dinamik sürecinde glutaminden zengin erken enteral nütrisyon uygulamasının, IL-6 düzeylerinde azalma ile birlikte IL-10 düzeylerinde artma gözlenmesinin enfeksiyon üzerine iyileştirici etkisinin olduğu düşünüldü. İmmünonütrisyonun yanı sıra 24 saat içinde nütrisyon başlanmasının etkileşimi ile bu etkinin güçlendiği kanatına varıldı.

Jones ve ark. (83), APACHE-II skoru ≥ 11 olan 50 yoğun bakım hastasında glutamin destekli enteral nütrisyon uygulanmış (26 glutamin, 24 kontrol), yoğun bakım ünitesi kalış süresinde azalma, her sağkalımda % 30 düşük hastane maliyeti bildirilmiştir; buna karşın gruplar arası mortalitede fark görülmemiştir.

Griffiths ve ark. (84), 84 kritik hastada prospektif randomize çalışmada, parenteral beslenmede glutamin desteği ile altı ay sağkalım (%57'e karşı %33), hastanede kalma süresi ve hastane maliyetinde azalma (%50) saptamışlardır.

Alison ve ark. (85), 185 travmaya bağlı yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada, glutamin destekli enteral nütrisyon uygulamasının mortaliteye etkisi araştırılmıştır. [Standart nütrisyon grup 1 (n=64), standart nütrisyonu glutamin desteği yapılan grup 2 (n=59), immün modüle edilmiş nütrisyonu glutamin desteği yapılan grup 3 (n=62)] Gruplar arasında mortalitede farklılık görülmemiştir.

Conejero ve ark. (86), SIRS gelişmiş 84 yoğun bakım hastasında, glutaminden zengin enteral nütrisyonun enfeksiyöz morbidite ve bağırsak permeabilitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Glutamin alan grupta kontrol grubuna göre enfeksiyonun rölatif olarak daha az görüldüğünü belirtmişlerdir. Nozokomiyal pnömoni kontrol grubunda 11 (%33) iken glutamin grubunda 6 (%14) olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da diğer enfeksiyonlar, mortalite, yoğun bakımda kalış süresi, bağırsak geçirgenliğini değerlendirmekte kullanılan laktuloz-mannitol testi açısından bir fark gözlenmemiştir.

Doig ve ark. (87), 525 kritik hastada yaptıkları kontrollü randomize meta-analiz çalışmasında standart erken enteral nütrisyon uygulaması ile pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve mortalitede belirgin oranda azalma gözlemlemişlerdir.

Hastaların APACHE-II skorlarının değerlendirilmesinde; Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda standart geç enteral nütrisyon grubuna göre, 5.günde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı. Hastaların yoğun bakıma kabullerinden itibaren APACHE-II >20 iken bu değer glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda en yüksek APACHE-II >26 olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki 5. gündeki artmanın yoğun bakıma kabullerinden itibaren yüksek APACHE-II skorlarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmaya alınan hastalarımız 7 gün içinde değerlendirilmiş olup hiçbir grupta mortalite gözlenmedi.

Sonuç olarak yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, enteral immünonütrisyon uygulamasının özellikle ilk 24 saat içinde başlanmasının yanı sıra, geç başlanmasının dahi mortalite üzerine belirgin etkisinin tespit edilmemesine rağmen enfeksiyon üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve

antiinflamatuvar etki gösterdiği kanaatine varıldı. Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda, immünonütrisyonlu veya standart enteral nütrisyon rejimlerinin hastaların tolere edebildiği sürece mümkün olan en kısa zamanda başlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve spesifik hasta grubunda çalışılmaması bizi kısıtladığı için daha fazla sayıda spesifik yoğun bakım hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Von Ruecker A, Schmidt-Wolf GH. Strategies to evaluate metabolic stress and catabolism by means of immunological variables. *Clinical Nutr* 2000; 19: 147-156.
2. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The specific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 553-563.
3. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 389-397.
4. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-2270.
5. Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr* 2002; 5: 679-683.
6. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia: role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 205: 681-692.
7. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003; 31: 598-607.
8. Stonden J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Crit Care* 2000; 3: 149-157.
9. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-132.
10. Griffiths RD. Specialized nutrition support in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 249-259.
11. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 3-5.

12. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630-638.
13. Biols G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, et al. Metabolic response to injury and sepsis: Changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997; 13: 52S-57S.
14. Gündoğdu H. Travma hastalarında beslenme desteği. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R (Editörler), *Travma*, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005: 318–342.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
16. Lin E, Kotani JG, Lowry SF. Nutritional modulation of immunity and the inflammatory response. *Nutrition* 1998; 14: 545-550.
17. Jon A, Buras, Holzmann B. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nature* 2005; 4: 854-865.
18. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999; 340: 207-214.
19. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970; 28: 221-222.
20. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-416.
21. Shenkin A, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assesment of protein-energy status. *Clin Chim Acta* 1996; 253: 5-6.

22. Sobotka L, Allison S, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P. Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar. Korfalı G. (Çeviren). 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 280-281.
23. Rand WM, Pellet PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 109-127.
24. Millward DJ. The hormonal control of protein turnover. *Clin Nutr* 1990; 9: 115-117.
25. Şahinoğlu, AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri, 2003; 251-280.
26. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research direction. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 13-15.
27. Özatamer O, Batislam Y, Özgencil E, Aklaya F. Anesteziye Güncel Konular-II Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 480-481.
28. Ren J, Li J, Liu F. Role of energy metabolism in nutrition management of critically ill patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1995; 75: 346-383.
29. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related Malnutrition: An Evidence Based Approach to Treatment. Wallingford Oxon: CABI Publishing, 2003: 3-4
30. Elia M. Guidelines for detection and management of malnutrition. Malnutrition Advisory Group (MAG), Standing Committee of BAPEN. Maidenhead: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, *Advancing Clin Nutr* 2000: 1-32. (www.bapen.org.uk/pdfsmust_explan.pdf)
31. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gast Hepato* 2007; 19: 353-358.

32. Burnham WR. The role of Nutrition Support Team. Payne-James J, Grimble G, Silk D. (eds). London: Artificial Nutrition Support In Clinical Practice, 1995; 175-186.
33. Elia M. Energy expenditure in the whole body. Kinney JM, Tucker HN (eds) Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries, 2th. Ed. New York: Raven Press, 1992:120-121.
34. Prentice AM. Energy requirements and energy Storage. Kinney JM, Tucker HN (eds), Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries. 4th Edition, New York: Raven Press, 1992: 46-48.
35. Van den Berghe G, Bouillon R. Optimal control of glycemia among critically ill patients. JAMA 2004; 291: 1198-1199.
36. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V. Recent development in lipid emulsion: Relevance to intensive care. Nutrition 1997; 13: 73S-78S.
37. Dupont IE, Carpentier YA. Clinical use of lipid emulsions. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 139-145.
38. Robert PR, Zaloga GP. Enteral Nutrition, In: Textbook of Critical Care. Ed. Shoemaker WC. 4th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 875-897.
39. Matthews D. Proteins and amino acids. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds), Modern Nutrition in Health and Disease. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999: 11- 48.
40. Jolliet P, Pichard C, Biolo G, Chiolerio R, Grimble G, Leverve X, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. Intensive Care Med 1998; 24: 848-859.
41. Moore FA, Moore EE. The post ischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. J Trauma 1994; 37: 881-887.

42. Heyland D, Cook DJ, Winder B. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23: 1055-1060.
43. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jollinet P, Nilenberg G, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-223.
44. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Odlund-Olin A, et al. Managing the patient journey through enteral nutrition care. *Clin Nutr* 2006; 25: 187-195.
45. Bodoky G, Kent-smith L. Complications of enteral nutrition. In: Sobotka L, (ed). *Basics in Clinical Nutrition*. 3th edition. Prague, Galen, 2004: 228-231.
46. Murray Robert K, Granner Darly K. Harper's illustrated biochemistry. Lange medical book, 1993: 334-394.
47. Grimble RF. Immunonutrition *Current Opinion Gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, 9th edition Baltimore: 2005; 21: 216-222.
48. Jean-Charles P, René C, Pierre S. Nutritional support in intensive care unit (ICU) patients. *Textbook in critical care. ESPEN*, 2005: 90-105.
49. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.
50. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI, Depuydt PO, Peleman RA, Decruyenaere JM. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infec Dis* 2007; 7: 106-107.
51. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
52. Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: Results of a prospective, multicenter Portuguese study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 177-186.

53. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann Intern Med* 1986; 104: 410-418.
54. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler: Cytokines. *T Klin J Med Sci* 1997; 4: 17-18.
55. Stitet DP. Cytokines. *Medical immunology*. 9th (ed). Maidenhead: Lange Medical Books, 1997: 146-167.
56. Beutler B, Cerami A. The Biology of cachectin/ TNF - α primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1998; 7: 625 -655.
57. Woodrofe MN, Cuzner ML. Cytokine mRNA expression in inflammatory MS lesions, detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine* 1993; 5: 583-588.
58. Licinio L, Kling M, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance of interferon - α induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998; 25: 30 - 38.
59. Bethea JR, Chung IY, Sparacio SM, Gillespie GY, Beneveniste EN. Interleukin -1s induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells. *J Neuroimmunol* 1992; 36: 179-191.
60. Tweardy D, Mott P, Glazer E. Monokine modulation of human astroglial cell production of granulocyte colony -stimulating factor and granulocyte – macrophage colony stimulating factor: effects of IL-1 α and IL-1s. *J Immunol* 1990; 144: 2233-2241.
61. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA. Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stres and interleukin -1. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 43-53.
62. Van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphism in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26: 98-102.

63. Bojorquez L, Gustavo D, Gustavo T. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res* 2004; 35: 465-479.
64. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117.
65. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 61-73.
66. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 355-373.
67. Doig GS, Simpson F. The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Evidence-based guidelines for nutritional support of the critically ill: results of a binational guideline development conference. Carlton: Australian and New Zealand Intensive Care Society; 2005.

(www.nutritioncare.org/WorkArea/linkit.aspx?LinkIdentifier=id&ItemID)
68. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, Kollef MH. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 182-183.
69. Zaloga GP. Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit Care Med* 1999; 27: 259–261.
70. Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T. The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989; 25; 729–735.
71. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34: 639–643.
72. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 437–443.

73. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Clin Nutr* 1990; 51: 1035–1039.
74. Koltka EN, Çelik M, Öztekin F, Sağıroğlu AE, Ömür D. Major ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda ek besleme desteğinin etkileri. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006; 19: 26-30
75. Kyle UG, Genton L, Heidegger CP, Maisonneuve N, Karsegard VL, Huber O, et al. Hospitalized mechanically ventilated patients are at higher risk of enteral underfeeding than non-ventilated patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 727-735.
76. Van Zwol A, van den Berg A, Nieuwenhuis EES, Twisk JWR, Fetter WPF, van Elburg RM. Cytokine profiles in 1-yr-old very low-birth-weight infants after enteral glutamine supplementation in the neonatal period. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 467–470.
77. Coeffier M, Marion R, Leplingard A, Lerebours E, Ducrotte P, Dechelotte P. Glutamine decreases interleukin-8 and interleukin-6 but not nitric oxide and prostaglandins E2 production by human gut in-vitro. *Cytokine* 2002; 18: 92–97.
78. Coeffier M, Miralles-Barrachina O, Le Pessot F, Lalaude O, Daveau M, Lovainne A, et al. Influence of glutamine on cytokine production by human gut in vitro cytokine. *Elsevier* 2001; 13: 148–154.
79. Marcel F, Dvorak MD, Vanessa K, Noonan MSC, Belanger L, Bruun B, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury *Spine* 2008; 29: 175–180.
80. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RC, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple traumas. *Lancet* 1998; 352: 772-776.
81. Chen DW, Fei ZW, Zhang YC, Ou MJ, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J of Surg.* 2005; 28: 124-126.

82. Slotwinski R, Olszewski WL, Slotkowski M, Lech G, Zaleska M, Slotwinska SM, Krasnodebski WI. Can the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) be a marker of anti-inflammatory response to enteral immunonutrition in malnourished patients after pancreaticoduodenectomy? *Journal of the Pancreas* - <http://www.joplink.net> - Erişim tarihi 2007; 8: 4-5.
83. Jones C, Palmer A, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108 –115.
84. Griffiths RD, Jones C, Palmer TA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine supplemental enteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295-302.
85. Alison SS, Willcutts KF, Jeffrey A, Claridge MD, Heather L, Evans MD, et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med* 2005; 33: 2501–2506.
86. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: A Randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18; 9: 716 –721.
87. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Swetman EA. Early enteral nutrition reduced mortality in trauma patients requiring intensive care: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011; 42: 50-56

6. ÖZGEÇMİŞ

20 Kasım 1973 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1991 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1997 yılında mezun oldum. Elazığ'da İzzet Paşa Sağlık Ocağı, Sarahatun Kadın Doğum Hastanesi, Harput Devlet Hastanesi, Elazığ İl Emniyet Amirliği Sağlık Birimi, Elazığ 112 Acil Servisinde olmak üzere toplam 10 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Evliyim ve iki çocuk annesiyim.