

© Fatma Çelik,
© İpek Saadet Edipoğlu

Yoğun Bakım Hastalarında Erken Enteral İmmünonütrisyon Uygulamasının İnflamatuvar Yanıt Etkisi

The Effect of Early Enteral Immunonutrition on Inflammatory Response in Intensive Care Patients

Geliş Tarihi/Received : 13.08.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 21.09.2018

Fatma Çelik
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

İpek Saadet Edipoğlu
İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Fatma Çelik (✉),
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

E-posta : dripeks@yahoo.com
Tel. : +90 212 498 61 61

ÖZ Amaç: Erken enteral immünonütrisyon, sitokinlere bağlı oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak, sistemik inflamatuvar yanıtın, sepsise doğru gelişen 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.

Gereç ve Yöntem: Ventilator desteği gereksinimi olan 30-60 yaş arası, 40 hasta randomize edilip dört gruba ayrıldı. Grup SE; standart erken enteral, SG; standart geç enteral IE; erken enteral immünonütrisyon, İG; geç enteral immünonütrisyon grubu olarak belirlendi. Erken enteral gruplara 24 saat içinde nütrisyon 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.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri ve günlük kalori alımları arasında fark bulunmadı. SE grubunda, prealbümin değerlerinde azalma saptandı ($p<0,05$). CRP değerlendirildiğinde, IE ile İG gruplarında, SG grubuna göre azalma saptanmasına rağmen, SE grubuna göre fark olmadığı görüldü. Bununla birlikte SE grubunda ise 5.ve 7. günlerde artış gözlemlendi ($p<0,05$). IL-6 düzeyleri açısından, IE, SE ve İG gruplarının SG'ye göre 5 ve 7.günlerde anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptandı. IE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi ($p<0,05$). IL-10 düzeylerinin İG grubunda, 5. ve 7. günlerde arttığı saptandı ve yine İG grubunda SG'ye göre, APACHE-II skorlarında 5. günde artma saptandı. Mortalite oranları açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Yoğun bakım hastalarında glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon uygulamasının, biyokimyasal parametreleri ve mortaliteyi etkilememesine rağmen sistemik inflamatuvar yanıtı belirgin derecede baskıladığı kanaatine varıldı

Anahtar Kelimeler: Glutamin, erken enteral nütrisyon, immünonütrisyon

ABSTRACT Objective: Early enteral immunonutrition is effective in enhancing survival by modulating the response to stress caused by cytokines and by creating an optimal inflammatory and immune response in the dynamic process from systemic inflammatory response to sepsis. In our study, we examined the effects of standard and glutamine-containing products on inflammatory response in early and late enteral nutrition regimens in critically ill patients.

Materials and Methods: Forty patients aged 30-60 years who required ventilation support were randomized into four groups: Group SE (standard early enteral), Group SG (standard late enteral), Group IE (early enteral immunonutrition) and Group IG (late enteral immunonutrition). Nutrition was started within 24 hours in early enteral groups and after 72 hours in late groups. Prealbumin, albumin, CRP, IL-6, IL-10, APACHE-II scores and mortality were calculated on the 1st, 5th and 7th days of the hospitalization.

Results: There was no difference between the demographic characteristics and daily caloric intake of the groups. Prealbumin values were decreased in the SE group ($p<0.05$). There was a decrease in CRP levels in the IE group and IG group compared to SG group. However, an increase was observed in the SE group on the 5th and 7th days ($p<0.05$). In terms of IL-6 levels, it was determined that IE, SE and IG groups showed a significant decrease on the 5th and 7th days compared to SG group. In the IE group, IL-6 values were lower than the IG and SE groups on the 7th day ($p<0.05$). It was found that IL-10 levels increased in the IG group on the 5th and 7th days, and there was an increase in the APACHE-II scores on the 5th day compared to SG group. There was no difference in mortality rates.

Conclusion: It was concluded that glutamine-rich early enteral immunonutrition in ICU patients significantly suppressed systemic inflammatory response despite not affecting biochemical parameters and mortality.

Keywords: Early enteral nutrition, glutamine, immunonutrition

Giriş

Yoğun bakım hastalarında nütrisyon desteği, günümüzde tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Kritik hastalarda malnütrisyon, bağışıklık sisteminin baskılanmasına, inflamatuvar cevabın artmasına, organ fonksiyonlarının bozulmasına, yara iyileşmesinde gecikme 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 bakım kalış süresi ile sonuçlanır. Bununla birlikte sıklıkla septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan ve yoğun bakım hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olan nozokomiyal enfeksiyonlara da yatkınlık riskinde artış da söz konusudur (1-3).

Nütrisyon, yoğun bakım ünitesindeki hastada zamanında ve doğru uygulandığında yaşam şansını arttırabilir (4). Enteral nütrisyon; fizyolojik bir yol olması, bağırsak fonksiyon ve bütünlüğünü koruması, enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını desteklemesi, sistemik dolaşıma enterik patojen translokasyonunu engellemesi, daha az komplikasyonların görülmesi ve maliyetinin düşük olması gibi nedenlerle 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 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, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) skoru, prealbümin, albümin ve CRP (C-Reaktif Protein) serum düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

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 dahil edildi. Anamnezinde, hepatik ve renal yetersizlik, 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 da 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:

- 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 1). T1, 1.gün, T5, 5.gün ve T7, 7.gün olarak tanımlandı. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının 1. 5. ve 7. günlerinde olmak üzere, 08.00-10.00 saatleri arasında alınan, 3 dönem 10 ml. venöz kan örneklerinde, inflamatuvar yanıt etkilerini karşılaştırmak amacıyla IL-6, IL-10 ile prealbümin, albümin ve CRP serum düzeyleri değerlendirildi ve APACHE-II skorları ve mortalite oranları hesaplandı.

Biyokimyasal Analiz

İnterlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri için alınacak kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilip, serumları ayrıldı. Sitokin analizleri yapılmaya 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 albümin ve prealbümin düzeyleri Beckman coulter albümin ve prealbümin kitleri kullanılarak (Olympus Autoanalyzer Olympus Corporation, Japan) cihazında spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

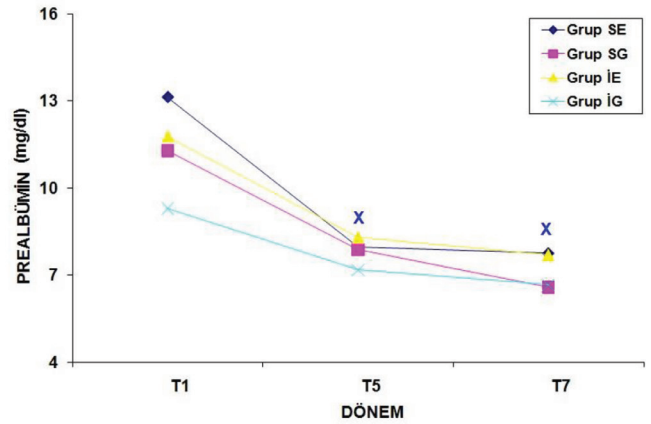
Elde edilen veriler SPSS (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programında belirlendi. Elde edilen veriler ortalama ± Standart Sapma (SS) ve yüzde (%) olarak alındı. Gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi Posthoc- Tukey HSD testi ile grup içi tekrarlanan ölçümlerde Wilcoxin testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza alınan hastalara ait demografik veriler Tablo 2’de gösterildi. Yaş, cins, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri ve günlük kalori alım [GKA (kcal gün⁻¹)] düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). 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 olarak azaldığı gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil-1). Olguların albümin düzeyleri incelendiğinde tüm dönemlerde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-3).

Çalışmaya alınan olguların CRP düzeyleri incelendiğinde, tüm gruplarda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre arttığı gözlemlendi. Bu artışların glutaminden zengin erken enteral immünoütrisyon grubu (İE) ile glutaminden zengin



Şekil 1.

Tablo 1. Kullanılan beslenme solüsyonlarının içerikleri

	Standart (Nutrison Energy)	Glutaminden Zengin İmmünoütrisyon (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)

Tablo 2. Olguların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı (Ort ±SS)

	YAŞ (yıl)	CİNS (E/K)	BOY (cm)	KİLO(kg)	VKİ (kg/m ²)	GKA (kcal/gün)
Grup SE	52,70±10,26	4/6	168,93±9,33	72,11±13,36	25,58±3,51	1843,33±351,46
Grup SG	50,90±13,19	4/6	167,40±9,54	70,23±15,81	23,9 ±3,69	1700±353,05
Grup İE	58,20±2,74	4/6	166,72±9,55	74,24±10,36	24,60±3,58	1680,27±420,35
Grup İG	53,30±11,94	4/6	167,30±9,53	72,11±13,36	23,40±3,74	1750,13±350,82
p değeri	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünoütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünoütrisyon grubu.

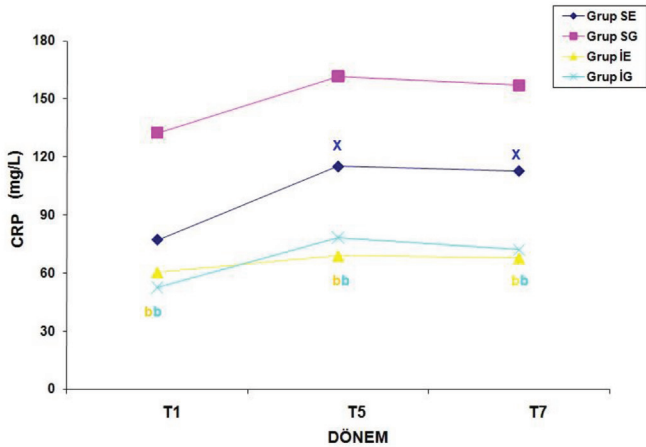
geç enteral immünonütrisyon (İG) grubunda, standart geç enteral nütrisyon (SG) grubuna göre tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu gözlemlendi. Buna karşın standart erken enteral nütrisyon (SE) grubuna göre farklı olmadığı görüldü. Standart erken enteral nütrisyon grubunda CRP düzeylerinin T1 dönemine göre T5 ve T7 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$) diğer gruplarda grup içi değerlendirmede belirgin bir fark gözlenmedi (Şekil-2).

Olguların IL-6 düzeyleri bakımından, IE, SE ve IG gruplarının SG grubuna göre 5. ve 7.günlerde anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0,05$). IE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil-3). Olguların IL- 10 düzeyleri değerlendirildiğinde T1 döneminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubunda IL- 10 düzeylerinde, 5. Ve 7. günlerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil-4).

Olguların APACHE-II skorlarının değerlendirilmesinde; İG grubunda, SG grubuna göre, 5. günde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p<0,05$) (Tablo-4). Hastaların mortalite oranlarının değerlendirilmesinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-5).

Tartışma

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastaları çok çeşitli tanılara ve prognozlarına sahiptir. Hastaların yaşları, yandaş morbiditeleri ve nütrisyon durumları da farklılık gösterir. Bununla birlikte



Şekil 2.

hastalar SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) riski altında olup, 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

Tablo 3. 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
p değeri	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

b, $p<0,05$ SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında.
x, $p<0,05$ T1 ile karşılaştırıldığında.

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

Tablo 4. Olguların APACHE-II skorları (Ort ±SS)

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

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

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

Tablo 5. Olguların mortalite oranları (%) (Ort ±SS)

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

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

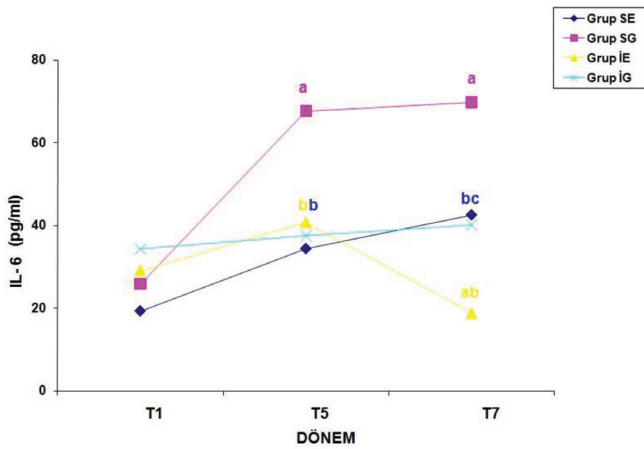
azaltılması ve sağ kalımın artırılması konusunda bir tedavi yaklaşımı benimsenmektedir.

Yoğun bakım hastalarının nütrisyonları için Kanada ve Avustralya-Yeni Zelanda kaynaklı kılavuzlar mevcuttur (11,12). Bir diğeri de The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)'e aittir (13). Bu üç kılavuzun tümünde ortak olan nokta; majör bağırsak fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda nazogastrik tüp aracılığıyla ilk 24-48 saatte standart ürünler kullanılarak erken enteral nütrisyon başlanmasının, parenteral nütrisyonu tercih edilmesini önermişlerdir. ESPEN'in yayınlanan yoğun bakımda enteral nütrisyon kılavuzunda, üç gün içinde tüm enerji gereksinimini oral yolla sağlanması beklenmeyen yoğun bakım hastalarında, enteral nütrisyon desteği uygulanmasını, yanık ve travma

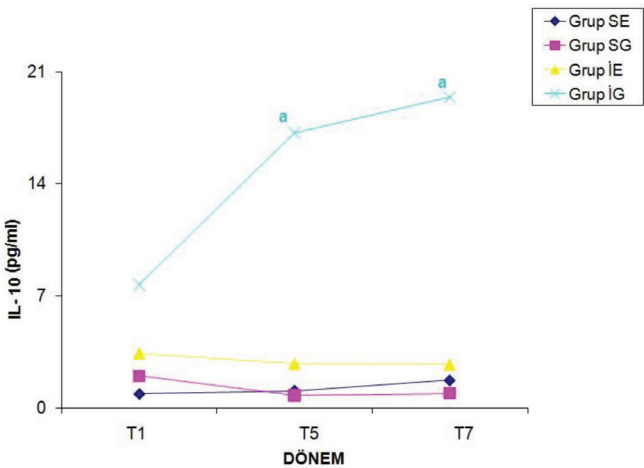
hastalarında glutamin desteği sağlanmasını ve erken enteral nütrisyon için hemodinamik açıdan dengeli ve gastrointestinal sistemi fonksiyonel olan yoğun bakım hastalarında ilk 24 saatte nütrisyon desteğine başlanması önerilmiştir (13).

Marik ve ark. tarafından 15 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, 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 (4). Yakın zamanda, sarkopenik hastalarda erken enteral nütrisyonu araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir (14). Erken enteral nütrisyon başlanan sarkopenik hastalarda, hastane içi mortalitenin azaldığını saptamışlardır ve bu hasta grubunda erken enteral nütrisyonun faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (14). Tian ve arkadaşları, yakın zamanlı bir meta-analiz de yoğun bakım hastalarının sağ kalım sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Randomize kontrollü çalışmaların taranması sonucunda, erken enteral nütrisyonla azalmış pnömonik komplikasyonlar rapor etmişlerdir (15). Akut pankreatitli hastalarda erken nütrisyonun etkilerini araştıran bir meta-analiz 10 çalışmayı araştırmıştır ve bunun sonucu olarak multi-organ yetmezliği, sistemik enfeksiyonlar ve septik komplikasyonların görülme oranlarında azalma saptamışlardır (16). Yakın zamanlı yapılan yumuşak doku enfeksiyonları mevcut olan kritik hastalarda yapılan ve 82 hastayı kapsayan bir çalışmada, erken enteral nütrisyon uygulanan hastalarda azalmış hastane içi enfeksiyon oranları, azalmış ventilatörde kalma gün sayısı ve azalmış hastane yatış süreleri saptanmıştır (17).

Koltka ve ark. 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 (18). Tüm hastalarda 5. ve 10. günde albümin düzeyleri başlangıça 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 (18). Çalışmamızda, benzer şekilde, prealbümin değerlerinin tüm gruplarda 1.güne göre 5. ve 7. günlerde azalma eğiliminde olduğu, bu azalmanın SE grubunda daha



Şekil 3.



Şekil 4.

anlamli olduğu görüldü. Albümin düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı. İmmünonütrisyon ve erken enteral nütrisyon uygulaması ile prealbümin ve albümin değerlerinde belirgin bir iyileşme görülmemesine rağmen Koltka ve ark. çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da nütrisyon durumunu değerlendirmede prealbüminin daha etkili bir gösterge olduğu kanaatine varıldı.

Standart enteral nütrisyon uygulanan 183 olguda yapılan bir çalışmada; enteral nütrisyonun ilk 5 günde enerji ve protein ihtiyacına yanıtı ve bu yanıtın serum albümin, prealbümin, IGF-1 ve CRP ile ilişkisini değerlendirmişlerdir (19). Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalara göre daha fazla enerji ve protein ihtiyacı duyduğu, düşük protein verilmesiyle albümin, prealbümin, IGF-1 azalması ve CRP düzeylerinin artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (19). CRP düzeyleri incelendiğinde, bizim çalışmamızda, bu sonuçlara benzer şekilde, glutamin ve protein içeriği fazla olan immünonütrisyon gruplarında, nütrisyona erken veya geç başlanmasından bağımsız olarak, anlamli azalma gözlemlendi.

Coeffier ve ark. (20), sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları enteral glutamin ile nütrisyonda, duodenal biopsi 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 anlamli 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 (20). Çalışmamızda, benzer şekilde, IL-6 değerlendirildiğinde, İE, SE ve İG gruplarının, SG grubuna göre 5. ve 7.günlerde daha düşük düzeyler gösterdiği saptandı. İE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda hastalar mekanik ventilatöre bağlı olduğu için stres faktörlerinin daha şiddetli olduğu düşünöldüğünde 24 saat içinde nütrisyona başlanması, geç gruba göre IL-6 değerlerindeki azalmanın daha önemli sonuçlar verdiğini düşündürmektedir.

23 akut servikal spinal kord travmalı hastada prospektif randomize yapılan bir çalışmada, standart erken ve geç enteral nütrisyonun, etkileri değerlendirilmiştir (21). Erken grupta, travma sonrası 72 saat sonra nütrisyona başlanırken, geç grupta 120 saatten daha sonra başlanmıştır. Her iki grupta da septik komplikasyonlar, enfeksiyon insidansı, nütrisyonel durum, nütrisyonel tolerans, ventilatöre bağlı kaldığı süre ve

hastanede kalış süresi açısından fark saptanmamıştır (21). Houdijk ve ark., randomize çift kör 72 travma hastasında glutamin destekli enteral nütrisyon uygulamışlardır (22). Metabolik fonksiyonlarda iyileşme ve düşük enfeksiyöz morbidite bildirilmiştir. Glutamin destekli grupta, bakteriyemi hastaların %7'sinde görölmemesine karşı, kontrol grubunda hastaların %42'sinde görölmüştür ve aynı zamanda glutamin grubunda sepsis gelişme oranı da azalmıştır (22).

Chen ve ark. (23), major cerrahi geçiren gastrik karsinomalı 40 hastaya standart ve immünonütrisyon formüllü enteral nütrisyon uygulamış ve postoperatif immün, nütrisyonel parametreleri değerlendirilmiştir. Plazma albümin, prealbümin ve transferin düzeyleri ve immün parametreler 0.,1., 5. ve 9. günlerde değerlendirilmiştir. Preoperatif iki grup arasında protein ve immün parametreler açısından fark görölmemiştir. Prealbümin ve transferin serum düzeyleri 9. günde immünonütrisyon grubunda, standart gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bununla beraber 9.günde immünonütrisyon grubunda, immün parametrelerinin daha yüksek saptanmasına rağmen; IL-6 ve TNF α düzeyleri önemli oranda düşük olarak saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda onlarınkinden farklı olarak prealbümin değerlerini 5. ve 7. günde azalmış olarak saptandı. Çalışmamız 7 günden sonra değerlendirilmediği için bu fark gözlenmiş olabilir. Bunun yanı sıra çalışmaya alınan olguların ventilatöre bağlı ve APACHE-II skorları yüksek olmasının, erken dönemdeki farklı immün yanıtların gözlenmesine neden olmuş olabileceğini düşündük.

Slotwinski ve ark., yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada, pankreatiko-duodenektomi operasyonu sonrası malnütrisyonlu hastalarda erken enteral immünonütrisyon uygulamasının pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerine etkisini değerlendirmişlerdir (24). 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 (10ve14. gün), IL-8 (1-14 günler), IL-10 (3.ve10 gün) ve IL-1ra (7-14 günler) erken enteral immünonütrisyon grubunda artmış olarak saptanmıştır. Post-operatif IL-1 β (7.ve 14.günler) ve TNF- α (3.ve7.günler) değerlerinde standart nütrisyon grubunda anlamli oranda artma bulunmuştur (24). Total lenfosit sayısı immünonütrisyonlu grupta artmış olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde IL-10 düzeylerinde, immünonütrisyon gruplarında genel olarak artış gözlenirken, İG grubunda, 5. ve 7. günlerde diğer gruplara göre daha fazla artış saptandı. Glutaminin zengin immünonütrisyon uygulaması ile enfeksiyonun sınırlandırılabilceği düşünöldü.

SIRS'in 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 nütrisyona başlanmasının etkileşimi ile bu etkinin güçlendiği kanaatine varıldı.

Yapılan bir çalışmada, APACHE-II skoru ≥ 11 olan 50 yoğun bakım hastasında glutamin destekli enteral nütrisyon uygulanmış ve yoğun bakım ünitesi kalış süresinde azalma, sağ kalan hastalarda daha düşük hastane maliyeti bildirilmiştir; buna karşın gruplar arası mortalite de fark görülmemiştir (25). Çalışmamızda benzer şekilde gruplar arası kıyaslamalarda mortalite açısından farklılık gözlenmedi. 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. Hastaların APACHE-II skorlarının değerlendirilmesinde; İG grubunda, SG grubuna göre, 5.günde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı. Hastaların yoğun bakıma kabullerinden itibaren APACHE-II >20 iken bu değer İG grubunda en yüksek APACHE-II >26 olarak değerlendirilmiştir. 185 travmaya bağlı yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada, glutamin destekli enteral nütrisyon uygulamasının mortaliteye etkisi araştırılmıştır. Standart nütrisyon, standart nütrisyona glutamin desteği yapılan grup ve immün modüle edilmiş nütrisyona glutamin desteği yapılan gruplar araştırılmıştır ve gruplar arasında mortalitede farklılık görülmemiştir (26). Conejero ve ark., SIRS gelişmiş 84 yoğun bakım hastasında, glutaminden zengin enteral nütrisyonun enfeksiyöz morbidite ve bağırsak permeabilitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (27). Glutamin alan grupta (%14), kontrol grubuna (%33) göre nozokomiyal pnömoninin daha az görüldüğünü belirtmişlerdir. Her iki grupta da diğer enfeksiyonlar, mortalite, yoğun bakımda kalış süresi, bağırsak geçirgenliğini değerlendirmekte kullanılan laktuloz-mannitol testi açısından bir fark gözlenmemiştir (27). 525 kritik hastada yapılan kontrollü randomize meta-analiz çalışmasında standart erken enteral nütrisyon uygulaması ile pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve

mortalitede belirgin oranda azalma gözlemlemişlerdir (28).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın zayıf tarafı, hasta sayısının az olması ve spesifik hasta grubunda çalışılmamasıdır. Daha fazla sayıda spesifik yoğun bakım hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

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 anti-inflamatuvar 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.

Etik

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Değerlendirme Komisyonluğu Başkanlığından Etik Kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Bütün hastalardan yazılı onam alınmıştır

Yazarlık Katkıları

Konsept: Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR, Dizayn: Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR; Veri Toplama veya İşleme: FÇ, İSE, Analiz veya Yorumlama: İSE, Literatür Arama: İSE, FÇ Yazan: İSE, FÇ

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Teşekkür

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalından Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR'a çalışmanın oluşturulmasında verdiği destekten dolayı çok teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Von Ruecker A, Schmidt-Wolf GH. Strategies to evaluate metabolic stress and catabolism by means of immunological variables. *Clinical Nutr* 2000; 19: 147-56.
- Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The specific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 553-63.
- Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 389-97.
- Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-70.
- Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr* 2002; 5: 679-83.
- 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: 681-92.
- 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.
- Stonden J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Crit Care* 2000; 3: 149-57.
- Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-32.
- Griffiths RD. Specialized nutrition support in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 249-59.
- 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: 355-73.
- 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)
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jollinet P, Nilenber G, et al. ESPEN Guideline on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-23.
- Koga Y, Fujita M, Yagi T, Todani M, Nakahara T, Kawamura Y, Kaneda K, Oda Y, Tsuruta R. Early enteral nutrition is associated with reduced in-hospital mortality from sepsis in patients with sarcopenia. *J Crit Care*. 2018 Jun 30;47:153-8
- Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, Doig GS. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):1049-56
- Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, Liu J, Yang Y, Pei L. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(34):e11871. doi: 10.1097/MD.00000000000011871.
- Haac B, Henry S, Diaz J, Scalea T, Stein D. Early Enteral Nutrition Is Associated with Reduced Morbidity in Critically Ill Soft Tissue Patients. *Am Surg*. 2018 Jun 1;84(6):1003-9.
- Koltka EN, Çelik M, Öztekin F, Sağiroğlu AE, Ömür D. Major ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda ek besleme desteğinin etkileri. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006; 19: 26-30
- 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: 727-35
- 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: 92-7.
- 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: 175-80.
- 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: 772-6.
- 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: 124-6.
- Slotwinski R, Olszewski WL, Slotkowska M, Lech G, Zaleska M, Slotwinska SM, Krasnodebski W. 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.
- Jones C, Palmer A, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108-15.
- 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: 2501-6.
- 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: 716-21.
- 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: 50-5.