

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

**ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ HASTALARA
UYGULANAN İMMÜNONUTRİSYON DESTEKLİ BESLENMENİN
MORTALİTE VE MORBİDİTE YÖNÜNDEN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**A RETROSPECTIVE EVALUATION OF IMMUNONUTRITION
ASSISTED NUTRITION IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT
PATIENTS FOR MORTALITY AND MORBIDITY**

Uzmanlık Tezi

Dr. Evrim KARATEPE AKGÜN

TRABZON - 2016
T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ HASTALARA
UYGULANAN İMMÜNONUTRİSYON DESTEKLİ BESLENMENİN
MORTALİTE VE MORBİDİTE YÖNÜNDEN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF IMMUNONUTRITION
ASSISTED NUTRITION IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT
PATIENTS FOR MORTALITY AND MORBIDITY

Uzmanlık Tezi

Dr. Evrim KARATEPE AKGÜN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet EROĞLU

TRABZON – 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoş görüyle, bilgi ve becerisini benimle paylaşan ve her türlü konuda yardımını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet EROĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle donanımlı bir anestezi uzmanı olmam için gayret sarfeden Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın çok kıymetli öğretim üyelerine, yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına; Bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan ve beni destekleyen Annem'e ve Babam'a; İhtisasım süresince sabır ve sevgiyle hep yanımda olup bana destek olan eşim Egemen AKGÜN'e ve beni özlemle bekleyen ve gülüşüyle bana destek olan güzel kızım ELA'ya

Teşekkür ederim

ÖZET

Yoğun bakım hastalarında nutrisyonel müdahaleler tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. İmmün sistem modülasyonu yapması amacıyla spesifik besin öğelerinin, normal diyetle verildiğinden daha yüksek miktarlarda verildiği beslenme şekli immünonütrisyon olarak adlandırılır. Yoğun bakım hastalarında immünonütrisyon destekli beslenmenin yararları sonuçlanacağını ileri süren çalışmaların yanı sıra yarar sağlamayacağını belirten çalışmalar da mevcuttur.

Bu çalışmada amaç, kritik hastalarda immünonütrisyon destekli beslenmenin yoğun bakım ünitesinde, mekanik ventilatörde kalış süresi, enfeksiyon gelişme oranı, mortalite ve morbidite gelişimi üzerine etkilerinin neler olabileceğinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

Yoğun bakım ünitemizde takip ve tedavi edilen 163 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Verilen nutrisyon ürünlerine göre standart nütrisyon (100 hasta) ve immünonütrisyon (63 hasta) şeklinde iki grup oluşturuldu. Yoğun bakım ünitesinden taburcu edilinceye veya exitus oluncaya kadar hastaların verileri toplandı. Yatış sebepleri, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mortalite varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, kaydedildi. Hastaların yoğun bakımda kaldıkları toplam izlem süresince enfeksiyon gelişip gelişmediği incelendi.

Bulgular olarak, mortalite açısından immün destekli beslenme ve standart beslenme grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak immünonütrisyon grubunda mekanik ventilatörde kalış süresi, hastaların entübe halde takip edildiği süre, trakeotomi oranı ve süresi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ayrıca nazokomiyal enfeksiyon, sepsis, cerrahi alan enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu oranı immünonütrisyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Bu çalışmada immünonütrisyon desteği uyguladığımız hastalarda incelediğimiz yoğun bakım kriterlerinde olumlu sonuçlar bulamadık. İmmün destekli

beslenmenin standart beslenmeye göre genel durumu daha bozuk, çoklu organ yetmezliđi olan hastalarda tercih edilmiř olmasının bu sonucun çıkmasında etkin olabileceđi dűřüncesindeyiz.



SUMMARY
A RETROSPECTIVE EVALUATION OF IMMUNONUTRITION ASSISTED
NUTRITION IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS FOR
MORTALITY AND MORBIDITY

Nutritional interventions for Intensive Care Unit (ICU) patients are an integral part of the treatment. The diet where specific nutrients are given in higher amounts than the regular diets in order to achieve immune system modulation is called Immunonutrition. Some studies assert that the immunonutritional diets will bring benefits for ICU patients, but at the same time, there are studies claiming the opposite.

This study aims to make a retrospective analysis of the potential effects of immunonutritional diets on critically ill patients' length of stay in the intensive care unit and mechanical ventilation, the rate of infection, mortality and morbidity development.

In the framework of this study, the files of 163 patients followed-up and treated in our ICU have been studied retrospectively. Two groups have been formed according to the nutrition items they have been given; one being standard diet group (100 patients) and the other immunonutritional diet group (63 patients).

The data on the patients have been collected until their discharge from ICU or exitus. The reasons for their hospitalization, length of stay in hospital and ICU, mortality presence, implementation of mechanical ventilation and its duration have been recorded. It has been analysed whether infection have been developed or not during the total observation period of the patients' stay in the ICU.

Heuristically, there were no statistically significant differences between the immunonutritional diet group and standard nutrition group in terms of mortality. However, according to the statistics, the length of stay in mechanical ventilation, ICU and hospital has been found significantly high for the patients in the immunonutritional diet group. In addition, nosocomial infections, sepsis, surgical site infection, urinary tract infection rate were significantly higher in the immunonutritional diet group in comparison to the standard diet group.

In this study we examined in patients who supported immunonutrition treatment could not observe positive results in intensive care criteria. We believe the fact that immunonutritional diets are basically preferable than the standard diets in

the cases where the overall condition of the patients is relatively worse and they suffer from multiple organ failure may be a conducive factor for these results.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Malnütrisyon	3
2.1.1. Enerji Gereksinimi	4
2.1.1.1. Karbonhidrat	6
2.1.1.2. Lipit	6
2.1.1.3. Aminoasitler	7
2.1.2. Nütrisyon Uygulama Yolları	7
2.1.2.1. Enteral Nütrisyon	7
2.1.2.2 Parenteral Nütrisyon	10
2.2. İmmünonütrisyon	10
2.2.1. Glutamin	14
2.2.2. Arjinin	15
2.2.3. Yağlar	17
2.2.4. Nükleotidler	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. İstatistiksel İncelemeler	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AA	Araşidonik Asit
ACCP	American College of Chest Physicians
AEE	Aktiviteye Bağlı Enerji Tüketimi
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ATP	Adenozin Trifosfat
BEE	Bazal Enerji Tüketimi
BMI	(<i>Body Mass Index</i>) <i>Vücut Kitle İndeksi</i>
BMR	Bazal Metabolik Hız
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DM	Diabetes Mellitus
EYA	Esansiyel Yağ Asitleri
EB	Enteral Beslenme
EPA	Eikosapentaenoik asit
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FiO2	(Fraction of inspired oxygen) Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi
GALT	(Gut Associated Lymphoid Tissues) Barsağın lenfoid dokuları.
HT	Hipertansiyon
IL-1	İnterlökin-1
IV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LTB4	Lökotrien B4
LTB5	Lökotiren B5
MOF	(Multipl Organ Failure)Çoklu Organ Yetmezliği
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz

PaO2	Parsiyel Arterial Oksijen Basıncı
PB	Parenteral Beslenme
PEJ	Perkütan Endoskopik Jejunostomi
PGE2	Prostaglandin E2
PGE3	Prostaglandin E3
REE	İstirahat Enerji Tüketimi
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SIMV	Senkronize Aralıklı Ventilasyon
TEE	Toplam Enerji Tüketimi
TxA2	Tromboksan A2
TxA3	Tromboksan A3
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1.	Yaş, Ağırlık, Boy, BMI'ye Göre İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Grupların Değerlendirilmesi	21
Tablo 2.	İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Gruplarının Cinsiyete Göre	21

	Dağılımı	
Tablo 3.	Hastaneye Giriş Tanısına Göre İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Gruplarının Değerlendirilmesi	22
Tablo 4.	İmmünonütrisyon İle Beslenme Bakımı Yapılan Hastalar ve Nütrisyon ile Beslenme Bakımı Yapılan Hastalara Eşlik Eden Hastalıklar	22
Tablo 5.	Yoğun Bakımda Enfeksiyon Varlığına Göre İmmünonütrisyon ile Beslenme Bakımı Yapılan Hastalar ve Nütrisyon İle Beslenme Bakımı Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi	23
Tablo 6.	Mekanik Ventilasyon Uygulama Şekillerine Göre Grupların Değerlendirilmesi	24
Tablo 7.	İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanış Yoluna Göre Grupların Değerlendirilmesi	24
Tablo 8.	İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanış Süresine Göre Grupların Değerlendirilmesi	24
Tablo 9.	Solunum Modlarının Süresine Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	25
Tablo 10.	İmmün Modülasyon Yapan Özel Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi	25
Tablo 11.	Nütrisyon ve İmmünonütrisyon Uygulanış Yoluna Göre Grupların Değerlendirilmesi	26
Tablo 12.	Nütrisyon ve İmmünonütrisyon Uygulanış Süresine Göre Grupların Değerlendirilmesi	26
Tablo 13.	Yoğun Bakım (Gün) ve Hastanede Kalış Süresine (Gün) İlişkin Değerlendirilmeler	27
Tablo 14.	Gruplar Arasında Mortalite Oranları	28

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1.	Hastanede Kalış Süresine Göre Grupların Değerlendirmesi 27
Grafik 2.	Yoğun Bakımda Kalış Süresine Göre Grupların Değerlendirmesi 27



1. GİRİŞ

Günümüzde n trisy n desteği yoğun bakım hastalarının tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bazı elektif hastalarda sadece bir destek tedavisi iken yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastada doğru şekilde ve zamanında uygulandığında yaşama şansını arttırabilmektedir [1].

Yoğun bakım hastalarında malnutrisyon %43-%88 oranında görülen sık klinik bir durumdur. Daha önceden var olan ya da yoğun bakım ünitesinde takip esnasında gelişen malnutrisyon kritik bir hastada bozulmuş immün fonksiyona, azalmış solunum dürtüsüne ve solunum kas disfonksiyonuna ve buna bağlı olarak uzamış ventilatör bağımlılığına, yara iyileşmesinde gecikmeye ve fonksiyonel iyileşme süresinin uzamasına ya da klinik sonucun kötüleşmesine yol açmaktadır. Bununla birlikte sıklıkla septik şok ve çoklu organ yetmezliği (MOF: Multiple Organ Failure) ile sonuçlanan ve yoğun bakım hastalarında mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan nazokomiyal enfeksiyonlara yatkınlık riskinde artış da söz konusudur. N trisy n desteği sitokinlere bağlı olarak oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak metabolik anormalliklerin boyutunu sınırlandırır ve kritik hastalığa bağlı doku yıkımını azaltır. Böylece kritik hastada hiperkatabolizmayı baskılar, sistemlerin fonksiyonlarını ve bütünlüğünü korur, prognozu iyileştirir, komplikasyonları azaltır ve böylece yoğun bakım kalış süresini azaltır [2, 3].

Erken dönemde enteral n trisy n ile bağırsaklarda yerleşik immün sistemin (GALT) uyarılması sonucunda enfeksiyon komplikasyonları önlenmektedir. Gastrointestinal sistemin, immün sistemin en önemli bileşenlerden biri olması nedeniyle kritik bakımda da immün sistemin n trisy n aracılığı ile etkilenebileceği düşünülmüştür [4].

Bu amaçla immün düzenleyici etkileri olan çok sayıda özel substratlar tek başına veya kombine halde standart diyetle eklenerek standart n trisy n solüsyonlarının immün yanıtla etkisinin arttırılması gündeme gelmiştir.

 mm n ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesini içeren bu yaklaşım imm non trisy n olarak bilinir. Bir başka deyişle, n trisy n genellikle kalori gereksinimini ve temel besin öğelerini v coda vermeyi hedeflerken, imm non trisy n ile bundan farklı olarak immün sistemi hastalıklarla savaşda daha etkin kılmayı hedeflemektedir.  mm n düzenleyici ajanlar olarak adlandırılan bu anahtar besinlerin sayısı gittikçe artmaktadır. Özellikle glutamin, arjinin, nükleotid ve omega-3 yağ asitleri kritik hastaların immün ve inflamatuvar yanıtlarının düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır [5].

Son yıllarda yapılan çalışmalar imm non trisyonu bir adım daha ileriye taşı mış, farmakon trisy n ve farmakon triyent kavramlarını gündeme getirmiştir.

Bu çalışmada ki amaç, kritik hastalarda immunon trisy n destekli beslenmenin hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilatörde kalış süresi, enfeksiyon gelişme oranı, mortalite ve morbidite gelişimine etkisinin bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malnütrisyon:

Malnütrisyon yoğun bakım hastalarında sık görülen, artmış mortaliteye ve morbiditeye neden olan klinik bir durumdur. Malnütrisyonun azaltılması veya önlenmesi iyi bir nütrisyon destek tedavisi ile mümkündür. Bu nedenle yoğun bakım hastaları için nütrisyon destek tedavisi başlanması gereken en önemli tedavilerden biridir [2].

Nütrisyon vücut doku ve organ fonksiyonunun sürekliliğinin sağlanması için gerekli makro (protein, karbonhidrat ve lipit) ve mikro (vitaminler ve mineraller) besinlerin temin edilmesidir. Malnütrisyon ise protein, enerji ve diğer nutrientlerin azalma veya artması ile ortaya çıkan, doku ve vücut formunda (vücut şekli, büyüklüğü ve kompozisyonu) ve fonksiyonunda klinikte ölçülebilen etkiler ortaya çıkaran kompleks bir durumdur [6].

Son yıllarda yoğun bakım hastalarının hemodinamik olarak daha iyi yönetilmesi, ileri mekanik ventilasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve enfeksiyonların daha iyi kontrol altına alınabilmesi gibi medikal teknolojilerdeki ilerlemeler sayesinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde kritik hastaların kalış süreleri uzamıştır. Yapılan çalışmalarda hastanın hastanede kalış süresiyle, malnütrisyon gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir [7]. Bu nedenle yoğun bakım hastalarında malnütrisyon yaygın olarak görülür (%43-88). Hastanın ya yoğun bakıma ilk geldiğinde altta yatan kronik hastalıkları nedeniyle malnütrisyonu mevcuttur ya da kritik hastalığa bağlı oluşan metabolik yanıt sürecinde hızla malnütrisyon geliştirir [2].

Bu yanıt, substrat metabolizmasında bozukluklara yol açarak vücut kompozisyonunda değişikliklere ve nütriye eksikliklerinin belirgin hale gelmesini sağlar. Vücudumuzda karbonhidrat depoları çok az olduğundan, starvasyon ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişen malnütrisyon enerji kaynağı olarak yağ ve kas proteinleri kullanılır. Bunun amacı vücudun visseral proteinlerini korumaktır. Çünkü visseral proteinler vücudun vital fonksiyonları için gereklidirler. Enerji için yağların mobilizasyonu yaşam çabası için önemli bir adaptasyondur. Bununla birlikte iskelet kas kitlesi de giderek azalır [8].

Yoğun bakım hastalarında Nütrisyon desteğinin yeterince sağlanamadığı durumlarda ortaya çıkan ve hastanın prognozunda önemli rol oynayan sonuçlar şunlardır [9]:

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

American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yoğun bakımda nutrisyon desteği sağlanmasındaki hedefler tespit edilmiştir [10]:

1. Nutrisyon desteği içerik ve veriliş yolu açısından hastanın klinik durumu ile uyumlu olmalıdır,
2. Hem makro hem de mikronütrientlerin eksikliklerinden kaçınılmalı ve tedavi edilmelidir,
3. Besin öğeleri hastanın mevcut metabolizması ile uyumlu dozda olmalıdır,
4. Nutrisyonun veriliş şekillerinde gelişebilecek komplikasyonlar önlenmelidir,
5. Hastalığın morbiditesini azaltan, kaynakların optimal kullanımını hedef alan bir yol izlenmelidir.

2.1.1. Enerji Gereksinimi

Beslenme ile alınan substansların okside olmaları sonucu açığa çıkan enerjinin kullanımından yaşam için gerekli enerji elde edilir. Bu enerjinin %40-50'si ısıya dönüşerek kayba uğrarken diğer kısmı enerji gerektiren hücresel reaksiyonlar, vital organların çalışması gibi internal iş ya da fiziksel aktivite gibi eksternal iş için gereklidir. Tüm bu olaylarda harcanan enerjiye toplam enerji tüketimi (TEE) adı verilir. Normal durumlarda bazal metabolik hız enerji gereksiniminin büyük bölümünü oluşturur. Bazal enerji tüketimi (BEE) veya bazal metabolik hız (BMR) ise yaklaşık 12 saat gıda almayan, optimal koşullarda, fiziksel ve psişik aktivitede bulunmayan kişinin tükettiği enerji olarak tanımlanır. Yatak istirahatindeki bir kişinin harcadığı enerji miktarı ise istirahat enerji tüketimidir (REE) ki bunun bazal enerji tüketiminin yaklaşık %10 fazlası olduğu ve toplam enerji tüketiminin yaklaşık %60 ı kadar olduğu kabul edilir. Sağlıklı bireylerde TEE esas olarak REE ve aktiviteye bağlı enerji tüketiminden (AEE) meydana gelir. Aktiviteye bağlı enerji tüketimi toplam enerji tüketiminin yaklaşık %30 u kadardır. AEE fiziksel kapasiteye bağlı olup fiziksel aktivitenin düzeyiyle değişkenlik gösterir. REE asıl olarak yağsız vücut kitlesinin

metabolizmasının bir ürünü olduğu için vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, yaş gibi yağsız vücut kitlesi ile ilişkili değişkenlere bağlıdır [11, 12].

Kritik hastalarda enerji tüketimini arttıran iki neden vardır. Birincisi; altta yatan hastalık sempatik sinir sistemini uyararak katekolamin salınımını artırır ve bu artış dokularda daha fazla oksijen tüketilmesini ve vücut ısısında artışa neden olur. Sonuçta bu olaylar total enerji tüketimi artırır. İkincisi; hastalık indirekt olarak karşıt etkili hormonların artışıyla etkisiz metabolik olayların aktifleşmesine ve eşleşmeyen birçok etkinin gelişmesine yol açar. Etkisiz metabolik yolların aktifleşmesi, yararsız sübstrat oluşumu ve artmış enerji gereksinimine rağmen daha az miktarda ATP üretimi sağlayan döngülerin ön planda çalışmasına neden olur. Tüm bu mekanizmalar hastada enerji açığına yol açar.

Hesaplanan total enerji miktarında hastalığın kendisinden, hastanın vücut ısısındaki değişikliklerden ve hastanın fiziksel aktivitesinden kaynaklanan artışlar dikkate alınmalıdır. Çünkü artan her 1 °C vücut ısısının total enerji tüketimini %13, fiziksel aktivitenin ise derecesine göre %20'ye varan artışa neden olabileceği belirtilmiştir [13].

Bazal metabolik hız veya istirahat enerji tüketimi ise daha çok vücudun homeostazının korunması için tüketilen enerji miktarını gösterir. Büyük cerrahi girişim geçirmiş veya kritik hastalarda enerji gereksiniminin artmış olduğu hatırlanmalıdır. Günümüzde hastaların enerji gereksinimlerini belirlemenin en kesin yolu solunum gazlarının değişimi sırasında oksijen tüketimi ve CO₂ üretiminin ölçülmesine dayanan indirek kalorimetridir. Ancak bu yöntemin kullanımını kısıtlayan faktörler mevcut olup rutin kullanımı mümkün olmadığı için bazı formüller kullanılarak enerji gereksinimleri ön görülmeye çalışılmaktadır. Bu formüller içinde en çok kullanılan Harris Benedict formülüdür. Bu formülle bazal enerji ihtiyacı hesaplanır ve hastanın metabolik durumuna uygun düzeltme faktörleri ile gerçek enerji ihtiyacı hesaplanabilir [10].

Enerji tüketimi, 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 değişkenlik gösterir. Normal sağlıklı bir kişinin günlük enerji tüketimi 25-30 kcal/kg'dır. Ancak hastalık durumlarında bu değerden büyük sapmalar olabilir [8].

Beslenme desteğinde ise hastanın enerji ve tüm besin gereksinimlerinin sağlanması amaçlanır. Bu besin gereksinimleri karbonhidrat, protein, lipid, elektrolit, mikro besinler ve sudur [10].

2.1.1.1. Karbonhidrat

Vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde kullanılabilen glukoz ana enerji kaynağıdır. Beslenme desteğinde enerjinin %50-70'i glukoz ile sağlanır. Diğer karbonhidratlar ve glukoz türevleri hücrenin yapısal bileşenleri olarak önemli rol oynarken, glukoz ise dolaşımdaki major karbonhidrat yakıtıdır. İstirahat durumundaki hastalarda beyin glukoz tüketimi, enerji tüketiminin (TEE'nin yaklaşık %20'si) önemli bir komponentini oluşturmaktadır.

Metabolik stress durumunda glukoz oksidasyonunun maksimal hızı azalır (3-4 g/kg/gün). Bu miktarın üzerinde glukoz verilmesi lipogenezi arttırıp karaciğer steatozuna neden olabilir. Bununla birlikte vücutta yaşamı glukozla bağımlı hücreler (santral sinir sistemi, böbrekler, kan hücreleri, lenfoid doku, kemik iliği ve hasarlı dokular) mevcut olduğundan erişkin kritik yoğun bakım hastalarında günlük glukoz alımı 150-180 gramın altında olmamalıdır [14].

2.1.1.2. Lipit

Enerji açısından çok etkin bileşikler olmakla birlikte, vücutta üretilemeyen esansiyel yağ asitlerinin (EYA) sağlanması için de önemli bir kaynak olduğu için hastaya verilecek enerjinin bir bölümü yağlardan karşılanmalıdır. Günlük total kaloringin %15-30' u yağlardan elde edilir.

Lipitlerin esas görevleri, hücrelerde fosfolipidler gibi membran komponenti olması ve enerji kaynağı olarak kullanılabilmesidir. Lipitler 9,3 kcal/gr enerji sağlarlar.

Lipitler, çift bağlarının numarası, çift bağlarının pozisyonu ve karbon atomu sayısına göre farklılık göstermekte olup bu yapısal farklılıklar, lipitlerin fizyolojik özelliklerine de yansır. Bunlar: Kısa zincirli yağ asitleri (2 - 4 C atomu içerenler), orta zincirli yağ asitleri (6 – 10 C atomu içerenler), Uzun zincirli yağ asitleri (12 – 28 C atomu içerenler).

Diyetteki lipitlerin immün fonksiyon üzerine önemli etkileri vardır. Lipitler, sitokin salınımı, eikosanoid sentezi, membran reseptör bağları, yağda eriyen vitaminler, hücre membran sınırları, esansiyel yağ asidi oluşumu ve enerji oluşumuna gösterdikleri etkilerle immün fonksiyonu değiştirirler [15].

2.1.1.3. Aminoasitler

Günlük total kaloringin %15-20'si protein veya aminoasit kaynaklıdır. Aminoasitler azot kaynağı olarak kullanılır. Aminoasit solüsyonları çoğunlukla hem esansiyel hem de esansiyel olmayan aminoasitleri içeren dengeli solüsyonlardır. Tedaviye 1,2-1,5 g/kg/gün

şeklinde başlanır. Metabolik stres altındaki hastalarda protein metabolizmasında farklılıklar gözlenir. Bu nedenle kritik hastalarda günlük protein gereksinimi 1,5-2 g/kg düzeylerindedir. Kan üre azotu 100 mg/dL düzeyinin üzerindeyse veya klinik ensefalopati oluşturan kan amonyak düzeyi oluşursa protein dozu azaltılmalıdır [16].

2.1.2 Nütrisyon Uygulama Yolları

2.1.2.1. Enteral Nütrisyon

En sık tercih edilen nütrisyon uygulama yoludur. Enteral yolun etkinliğini araştıran çalışmalarda, enteral nütrisyonun vücuda, enerji ve protein sağlamakla beraber bağırsak bütünlüğünün korunması, bariyer ve immün fonksiyonların sürdürülmesi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Mevcut bilgiler hastanın durumu stabil ve bağırsaklar fonksiyonel olduğunda, mümkün olduğunca erken durumda enteral nütrisyona başlanması gerektiğini göstermektedir [17].

Genel olarak enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre; daha ucuz, daha güvenli, gastrointestinal sistem fonksiyonu ve morfolojisi açısından daha avantajlı olduğu, bakteri translokasyonunu engellediği ve klinik sonucu iyileştirdiği kabul edilmektedir.

Enteral ve parenteral beslenmeyi karşılaştıran çalışmaların değerlendirildiği sistematik derlemede enteral beslenme ile komplikasyonların, parenteral beslenmeye oranla belirgin düzeyde düşük olduğu fakat mortalite, hastanede yatış süresi veya ventilatör tedavi süresi gibi parametreler açısından iki besleme yöntemi arasında bir fark bulunmadığı gözlenmiştir [3].

Nütrisyon sırasında bağırsakların bypass edilmesine bağlı olarak mukozal bariyerde yapısal ve fonksiyonel olumsuz değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler enteral nütrisyon uygulanması ile düzeltilebilir. Enteral nütrisyonun yararlı etkileri; epitel hücrelerinin besin öğeleri ile direkt teması sonucu hücre metabolizmalarının stimüle olması, mukozal kan akımında Ig A sekresyonunda, gastrin ve enteroglukagon gibi enterotrofik hormonların salınımında artış gibi faktörlere bağlıdır [18].

Deneyisel çalışmalar bağırsak permeabilitesindeki artışın bakteri ve toksinlerin bağırsak lümeninden kan dolaşımına geçişine neden olduğunu gösterdiğinden, yoğun bakım hastalarında bağırsaklarda mukozal atrofiyi önlemek oldukça önemlidir [19].

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) tarafından 2006 yılında enteral beslenme rehberi sunulmuştur. Enteral beslenme (EB) 3 gün içinde

ağızdan tam doz beslenmeye başlaması beklenmeyen tüm hastalara verilmelidir. Ek parenteral beslenme (PB) rezervde tutulmalı ve yalnızca EB ile hedeflenen besin alımına ulaşamayan hastalarda uygulanmalıdır. Buna karşın hemodinamik olarak stabil olan ve çalışan bir gastrointestinal sisteme sahip kritik hastaların mümkün olduğunca, yeterli düzeyde erken (<24 saat) nütrisyonunu önermektedir (Sınıf C) [20].

Enteral nütrisyon nazoenterik yol ve perkütan yol olmak üzere 2 yolla verilebilir. 4 haftadan kısa sürecek gastrik motilitenin yeterli olduğu durumlarda kullanılan teknik nazoenterik yoldur. Perkütan endoskopik gastrostomi ise 4-6 haftadan daha uzun süre enteral nütrisyon uygulanan hastalarda tercih edilmesi gereken yöntemdir. Eğer aspirasyon riski yüksek ise ve postpilorik beslenme gerekli ise perkütan endoskopik jejunostomi (PEJ) uygulanabilir [21]. Kritik hastalarda jejunal beslenme ile gastrik beslenmenin etkinliği açısından anlamlı farklılık yoktur.

Enteral nütrisyonun endikasyon ve kontraendikasyonları [22]

Enteral Nütrisyonun Kanıta Dayalı Endikasyonlar

1. Etiyolojisi ne olursa olsun yemek yemeyen bir hastada gelişen gerçek malnütrisyon
2. Yedi günden daha uzun süre oral alımı mümkün olmayan hastalar
3. Yedi günden daha uzun süre yetersiz gıda alımı

Enteral Nütrisyonun Aktüel Endikasyonlar

1. Şiddetli metabolik stres altında olan ve 5-7 gün veya daha uzun süre gıda alımı mümkün olmayan hastalar
2. Şiddetli travma ve yanıklar
3. Bağırsak mukozasının desteklenmesi, atrofinin önlenmesi, incebağırsak rezeksiyonu sonrası kompensatuar hipertrofinin stimülasyonu
4. Sindirim kanalını açık tutarak oral alıma hazırlık yapmak

Enteral Nütrisyonun Kesin Kontrendikasyonlar

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

Enteral Nütrisyonun Rölatif Kontrendikasyonlar

1. Kritik hastalar dışında beklenen açlık süresinin kısa olması

2. Enteral n trisy n sırasında bütün distansiyonu gelişimi
3. Lokalize peritonit, intraabdominal apse, şiddetli pankreatit varlığı
4. Terminal dönemdeki hastalar
5. Gastrik yol kullanıldığında aspirasyon riski olan komadaki hastalar
6. Kısa bağırsak sendromu (30 cm'den daha kısa) olan hastalar

2.1.2.2 Parenteral N trisy n

Besin maddelerinin intravenöz olarak uygulanmasıdır. Enteral yola ulaşılamadığında veya kullanılamadığında, ayrıca tek başına enteral yol ile n trisy nel gereksinimler tam olarak karşılanamadığında destek amacıyla parenteral n trisy n uygulanır. Parenteral n trisy n ya periferik venler ya da santral venler yolu ile uygulanır. Verilecek solüsyonun ozmolaritesi 800 mOsm/L'den fazla ise mutlaka santral ven yoluyla uygulanmalıdır [23].

Enteral n trisy nu tolere edebilen ve beslenmedeki hedef değere yaklaşabilen hastalarda parenteral n trisy ndan kaçınılmalıdır. Ağır n trisy n yetmezliği olan hastalar 25-30 kcal/kg/gün kadar EN almalıdır. Bu hedef değerlere ulaşılamayan ve enteral n trisy nla yeterince beslenemeyen hastalarda ek parenteral n trisy n kullanılmalıdır.

Enteral n trisy nu tolere edemeyen hastalarda parenteral n trisy n uygulamasında dikkatli olunmalıdır. PN, EN'ye eşit olmalı ancak hastanın beslenme ihtiya ını aşmamalıdır [20].

2.2. İmm non trisy n

Yoğun bakım  nitesinde (YB ) yatan hastaların primer hastalıkları çok geniş bir yelpazede olmasına rağmen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) geliştikten sonraki süreç benzerdir. Hastaneye yatan tüm hastaların %30 kadarı, tüm yoğun bakım hastalarının %50'si ve cerrahi YB  hastalarının %80'den fazlasında SIRS gelişebilir. Aslında SIRS, travmatik olaya karşı bir bağışıklık aktivasyonunu gösterir ve buna bağlı olarak konak için yararlı olduğu kabul edilebilir. Bu yanıt abartılı olduğunda veya süreklilik kazandığında ortalama %80 ölümle seyreden çoklu organ yetmezliği (MOF) gelişebilmektedir. Bu bilgilerin ışığında, YB  hastasında, başlıca hastalık nedenini tedavi etmeye çalışmanın yanı sıra SIRS'ı engelleyici veya SIRS geliştikten sonra modüle edici ve hatta tedavi edici yöntemler arasında n trisy n desteğinin yeri kesinlik kazanırken besin ögelerinin immün sisteme etkileri daha derin tartışılmaya başlanmıştır [24, 25].

Hospitalize edilen hastaların önemli bir bölümünde malnütrisyon bulunduğu ya da takip sürecinde geliştiği, malnütrisyonun da immün fonksiyonları negatif yönde etkilediği kesin olarak ortaya konulmuştur. İmmünonutrisyon terimi bağışıklık fonksiyonunu bozan malnütrisyon terimine dayalı olarak gelişmiştir [26].

Besin öğelerinin immün sistem modülasyonu yapması amacıyla yapılan nütrisyonu “immünonütrisyon” denilir. İmmünonütrisyon “normal diyetle olduğundan daha yüksek miktarlarda verilen spesifik besin öğeleri ile immün sistem aktivasyonlarının modülasyonu ve bu aktivasyonun hasta üzerindeki sonuçları” şeklinde de tanımlanabilir [27].

Kritik hastalık terimi travma ameliyat, sepsis, şok, ağır yanıkları içerip bunlarla sınırlı kalmayan YBÜ de bakım gerektiren hayatı tehdit eden medikal ve cerrahi durum olarak tanımlanabilir. Ancak kritik hastalarda immün durum homojen değildir ve bu hastalarda altta yatan bağışıklık durumunda farklılıklar mevcuttur. Bu da her grup için uygun immün besin profil değişikliklerini desteklemektedir [28].

İmmün modülasyon yapıcı etkilere sahip besin öğelerinin sayısı arttıkça, nütrisyon ve immün sistem arasındaki ilişkide giderek daha dikkat çekici olmaktadır. Glutamin, arjinin, sistein ve taurin gibi amino asitler ve nükleotidler immün modülasyon yapıcı etkiye sahip önemli maddelerdir. Lipitler içinde monoansatüre ve poliansatüre yağ asitleri, ayrıca kısa zincirli yağ asitleri de bu gruba eklenebilir. İmmün sistem ile etkileşen sayısız besin öğelerinden bazıları A, C ve E vitaminleri ile çinko ve selenyum gibi eser elementlerdir. İmmünonütrisyon kavramının ardındaki mantık hastanın immün durumunu güçlendirmek ve enfeksiyonlara direnci arttırmaktır. Fakat her spesifik komponent inflamatuvar yanıtın karmaşık yollarıyla ilişkili çeşitli basamaklarda görev alır. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri antiinflamatuvar ajanlar olarak görev yapar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını antiinflamatuvar sitokin salınımı yönünde değiştirebilirler. Glutasyon prekürsörü olan Glutamin immün hücreler için besin maddesidir, barsak mukoza bariyerini güçlendirir. Arjinin nitrikoksit sentezinde kullanılır, büyüme hormon sentezini stimüle eder ve T-helper hücre sayısının artışı sağlar. Nükleotidler de ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) prekürsörü olarak kullanılırlar, ayrıca T hücre fonksiyonlarını güçlendirici etkisi vardır. Bu komponentlerin oynadığı çeşitli roller ve yer aldıkları yolların birbirleri ile sayısız etkileşimine bağlı olarak hangi mekanizmalar ile hastanın immün sistemini olumlu yönde etkiledikleri kesin değildir. Birden fazla immünonütrient içeren nütrisyon solüsyonu kullanıldığı zaman ise bu analizi yapmak daha da zorlaşmaktadır [29].

İmmün savunma sistemi spesifik besin öğelerinin potansiyel hedefleri, mukozal bariyer fonksiyonu, hücrel savunma fonksiyonları, lokal veya sistemik inflamasyon olmak üzere 3 alt bölüme ayrılabilir.

Bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonunun korunması 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 korunarak bağırsak atrofisi gelişimine bağlı bakteri ve endotoksinlere karşı barsak permeabilitesindeki artış engellenir. Böylece enteral nütrisyon enfeksiyon riski ve sistemik metabolik anormalliklerin azaltılmasında özellikle önem taşır.

Atrofik bir bağırsağın çoklu organ yetmezliği gelişmesinde motor rol oynadığı şeklindeki görüşler, immüniteyi artırıcı spesifik besinler ile bağırsağın erken bir zamanlama ile beslenmesinin önemini belirtmektedir.

Hücrel savunma mekanizmaları spesifik ve non-spesifik hücrel immün yanıtı içerir. Patojenlerin invazyonunu takiben burada granülositler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri görev aldığı ikinci savunma hattı meydana gelir. Bu efektör hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler sitokinler ve diğer mediyatörlerin salınımı ile düzenlenir. Besin öğeleri mediyatör oluşumunu modifiye ederek ya da sinyal transdüksiyonu ile etkileşerek hücrel ve humoral immünitede modülasyon yapabilirler [30, 31].

İnflamatuar immün yanıtın önemli komponentleri koagülasyon veya kompleman sistemleri gibi bazı kaskadların aktivasyonu ile oluşur. Dahası, sitokinler, eikozonoidler, trombosit aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit, bazı vazoaktif aminler ve kininler gibi maddeler de bu olayda görev alır. Sistemik inflamatuvar yanıt endotelde, damar ile bronş düz kaslarında ve trombosit agregasyonunda gözlenir. Bu yanıtla bağlı olarak mikrosirkülasyon, pulmoner gaz değişimi, vasküler permeabilite, koagülasyon bozulur. Ayrıca substrat kullanımı engellenir. Böylece organ fonksiyonlarında olumsuz etkiler oluşur. Bu nedenle mediyatör prekürsörü olarak kullanılabilecek bazı besin öğelerinin kantitatif veya kalitatif yönleri açısından seçimleri inflamatuvar immün yanıtın şiddetini ayarlayabilir [31].

İmmün modüle edici formül almış bir hasta ile standart enteral beslenme solüsyonu almış bir hasta karşılaştırıldığında, immün formül alan hastalarda enfeksiyon komplikasyonlarında azalma ve lenfosit mitogenezinde hızlı bir gelişme gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda immünonütrisyonun enfektif komplikasyonlarda azalma, ventilatör zamanını, hastane ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltma ve de mortaliteyi azaltma gibi

pozitif etkileri belirtilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalar sepsisli hastada zararlı olabileceğini belirtmiştir [28]. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) tarafınca 2006 yılında yayınlanan enteral beslenme rehberinde [32] immünmodüle edici formüllerin (arjinin, nükleotid ve omega 3 yağ asidinden zengin formül) standart enteral beslenmeye üstün olduğu durumlar tanımlanmıştır. Bunlar:

- Elektif üst gastrointestinal cerrahi hastaları
- Hafif sepsis hastaları (APACHE II 15 den küçük olan hastaları)
- Ağır sepsis hastaları (bununla birlikte immünmodüle edici formüller zararlı olabilir bu nedenle tavsiye edilmez)
- Travma hastaları,
- ARDS'li hastalar (omega 3 ve antioksidan içeren formüller)

Yanık hastalarında immünmodüle edici formüllerin kullanılmasına dair yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir. Yanık hastalarında (Cu, Se, Zn) gibi elementlerin standart dozda tamamlanması gerekir.

Glutamin, yanık ve travma hastalarında standart enteral beslenmeye eklenmelidir. Cerrahi ya da heterojen kritik hastalarda glutamin takviyesini destekleyecek yeterli veri yoktur [32].

Günde 700 ml enteral formülü tolere edemeyen çok ciddi sepsisli yoğun bakım hastaları, hedef infüzyon oranlarına ulaşamayacak Gİ intoleransı olan hastalar arjinin, nükleotid, omega 3 yağ asidi ile zenginleştirilmiş immünmodüle formül almamalıdır. Bu durum immünonütrientlerden ayrı olarak protein ve kalori ihtiyacını karşılayan farmakonütrisyon kavramını gündeme getirmiştir [28, 32].

2.2.1. Glutamin

Glutamin insan vücudunda en fazla bulunan serbest amino asittir. İskelet kası glutamini, serbest amino asit havuzunun %50 sinden fazlasını oluşturur. Non esansiyel bir amino asit olmasına rağmen ancak kastaki glutamin katabolik stres durumunda (travma, sepsis, stres gibi) hızla tükenir ve glutamin hücre içi düzeyleri düşer. Bu koşullar altında glutamin esansiyel bir amino asit haline gelir [26, 28]. Glutamin immun sistem hücreleri gibi hızla bölünen hücreler için önemli bir yakıt kaynağıdır ve T hücre fonksiyonlarını stimüle eder, hücre proliferasyonunu korur [33].

Protein sentezinde bir prekürsör olan glutamin aynı zamanda arjinin, pürin, pirimidin, nükleotid sentezi ve ısı şok proteilerinin üretimini uyarır. Endojen antioksidan olan glutatyon

sentezinde nitrojen kaynağıdır. Bu nedenle özellikle hızla yenilenen enterosit, kolonosit gibi gastrointestinal sistem hücreleri ile lenfosit, makrofaj gibi immün sistem hücreleri glutamine bağımlıdır. Glutamin takviyesi inflamatuvar hastalıkların semptomlarını hafifletmek için faydalı olabilir ve oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden koruyabilir [26, 34, 35].

Renal amonyak için substrat görevi gören glutamin vücutta azot taşınmasında önemli bir role sahiptir. Hücre farklılaşmasını düzenleyen ekstrasellüler sinyal düzenleyici protein kinaz glutamin tarafından aktive edilir. Glutamin, hücre aracılı immünitede ve barsak mukozal bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir role sahiptir. N-asetil-glukozamin ve n-asetil-galaktozaminin sentezine aracılık ederek barsak yüzey bütünlüğüne ve mün üretimine katkıda bulunur [26, 36].

Glutamin eksikliğinin başlıca etkisi gastrointestinal ve immün hücrelerin proliferasyonu için substrat eksikliğine neden olması, gastrointestinal bariyer ve immün sistem fonksiyonlarının zayıflamasıdır. Oudemans-van Straaten ve meslektaşları yaptıkları çalışmada kritik hastalarda glutamin eksikliğinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir [37].

Artmış glutaminin çok sayıda yararı mevcuttur. Glutaminle zenginleştirilmiş bir enteral formülün, kritik hastalarda pnömoni, sepsis, bakteriyemi, hastanede kalma süresi ve hastane masraflarını azalttığı gözlenmiştir [38].

Glutaminin, yararlı etkilerini, asıl olarak endojen antioksidan olan glutatyon seviyesini arttırarak sağladığına inanılmaktadır [26]. Glutatyon eksojen veya endojen sitotoksik maddelerin ve serbest oksijen radikallerinin hücreye zarar vermesini önleyen antioksidan bir tripeptittir [33]. Glutamin, glutatyon tükenmesini önleyerek ve böylece şok sırasında oluşan ölü hücre sayısını azaltarak septik şoka karşı korur [26]. Enfeksiyonlarda ve cerrahi sonrasında glutatyon konsantrasyonları dokularda farklı oranlarda azalır [33]. İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, siroz, Tip 2 diyabet, ülseratif kolit ve miyokard enfarktüsü gibi klinik durumlar için glutatyon konsantrasyonları suboptimaldir [26]. Glutamin eksikliği ve glutatyon üretimini sınırlandırarak ortaya çıkan sonuca bağlı klinik durum, yüksek oksidan hasar potansiyeli nedeniyle önemlidir.

Glisin, glutamik asit ve sistein glutatyon sentezi için gerekli üç aminoasittir. Glutamin, kolayca glutamik aside dönüştürülebilir [26]. Hücreler, sistein ve metiyonini hücre içine kolayca alamazlar ama N-asetil sistein gibi sistein prekürsörleri verilebilir [39]. Glutaminin yararlı olduğu diğer bir mekanizma da stresle indüklenebilen, birçok stres ve hasar türüne

karsı hücrel korunmada temel görev yapan ve yokluğunda hücrel apoptoziste artışa neden olan ısı şok proteinlerinin sentezini arttırmaktır [326, 40,41].

Parenteral nutrisyonda glutamin, solüsyon stabilitesi sorunu nedeniyle yer almaz. Sulu bir ortamda glutaminin düşük stabilitesinin üstesinden gelebilmek için glutamin, alanin ya da glisinle birleştirilerek daha az parçalanabilen dipeptidler oluşturulmuştur. Bazı ülkelerde bu glutamin dipeptidlerinin parenteral nutrisyon için klinik kullanımına onay verilmiştir. Enteral nütrisyonunda standart formüller protein kaynağının içerdiği kadar glutamin içerirken immün formülalar da daha fazla miktarda bulunabilir [26].

2.2.2. Arjinin

Normal koşullar altında arjinin non-esansiyel bir amino asit olarak sınıflandırılır. Gıdalar (günlük 5-6 gr civarında), protein yıkımı ve böbreklerde sitrüllinden denovo sentezi arjinin kaynaklarıdır [42]. Sitrüllin, asıl olarak midede glutaminden elde edilir ve sonuç olarak glutamin arjinine dönüştürülebilir [43].

Kritik olgularda büyüme hormonu, prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü, glukagon, somatostatin, noradrenalin salınımını arttırmak, bağışıklık destekleyici etki (özellikle T hücre fonksiyonu), amonyak detoksifikasyonu, poliamin ve prolin metabolizması yoluyla yara iyileşmesinin artırılması arjinin takviyesinin yararlı etkileridir [44-46].

Arjininin en önemli görevlerinden biri, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimiyle nitrik oksit sentezindeki rolüdür. Nitrik oksit sentezi aracılığıyla arginin çeşitli fizyolojik yanıtlara katkıda bulunabilir. Suplementasyona bağlı olarak ekstrasellüler arjinin miktarında artış olursa, artmış nitrik oksit üretimi ortaya çıkarak patolojik durumlara yol açabilir [47].

Kritik hastalarda arjininin esansiyel olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda arjinin metabolizması değişmiştir. Denovo arjinin sentezinde azalma mevcuttur [48]. Bu azalma, diyetle alımdaki azalmayla birleştiğinde arjinin düzeyinde ciddi yetersizliğe neden olur. Diğer yandan, kritik hastada arginaz aktivitesi ve nitrik oksit üretimindeki artışla birlikte arjinin ihtiyacı artmaktadır [49]. Bu, plazma arjinin düzeyinde azalmayla sonuçlanır [50]. Arjinin eksikliği T hücre reseptör anormallliği yoluyla kazanılmış bağışıklık yanıtını bozar. Bu da nazokomiyal enfeksiyon gelişiminde yatkınlığı arttırmaya ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olur. Bu durumda ilave arjinin, immünsüprese durumu tersine çevirmek için yardımcı olur [44, 46].

Enteral immün destekli beslenmenin, enfeksiyon oranını ve hastanede kalma süresini, çoğu kritik hastada azalttığı fakat mortaliteye çok az etkisi olduğu konusunda beslenme

uzmanlarının çoğunluğu fikir birliği içindedirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalardan sepsisli olan hastalarda arjinin içeren immün formülaların mortaliteyi arttırabileceği gösterilmiştir [51,52]

Ağır sepsiste, arjinin potansiyel zararlı etkilerinin mekanizması bilinmemekte fakat NOS Tip 2 izoformunu indükleyen bir sitokin içerebilir. Bu enzimin indüklediği nitrik oksit üretimi büyük ölçüde arjinine bağlıdır. Bu nedenle ağır sepsiste arjinin ilavesi, peroksinitrite metabolize olan nitrik oksitin büyük miktarda üretilmesine neden olabilir [53]. Bu molekül güçlü bir oksidandır ve oluşan nitrat mitokondriye zarar verir. Aynı zamanda bağırsak geçirgenliğini arttırmakta ve organ disfonksiyonu gelişimine neden olmaktadır [54, 55]

2.2.3. Yağlar

Metil terminalinden (metil veya omega karbonu 1 numaradır) sayıldığında açıl zincirinin birinci doymamış bağına göre Omega-3 ve omega-6 olmak üzere iki temel yağ asidi tipi vardır [56].

Soya, ayçiçeği yağı gibi bitkisel yağlarda bulunan ve linoleik asitten türeyen omega-6 yağ asitlerinin en önemlileri γ -linolenik asit ve araşidonik asittir (AA). Omega-3 yağ asitleri grubundaki linoleik asitin deriveleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) en çok balık yağında bulunur [57]

AA ve EPA eikosanoidlerin önemli prekürsörleri olup, hücre membranlarındaki fosfolipidlerden fosfolipaz-A2 enzimi aracılığıyla salınmaktadır. AA ve EPA arasındaki tek fark bir çift bağdır. Bu farka bağlı olarak her iki yağ asidi de aynı enzim sistemleri tarafından metabolizasyon açısından yarışma halindedir ve sahip oldukları özellikler yoluyla birbirlerinin yerine geçebilirler [58].

AA türevleri yapı ve biyolojik aktivite açısından EPA'dan oluşan türevlerden farklıdır. Araşidonik asit güçlü inflamatuvar etkileri olan tromboksan A2 (TxA2), prostoglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi eikosanoidlerin üretilmesini sağlar. PGE2 süperoksit oluşumuna yardım eder, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır. TxA2 trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır. LTB4 ise güçlü bir kimyasal uyarandır.

Omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların üretimini artırır ve vazokonstriksiyon yaparken aynı zamanda immün sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini de inhibe eder [59, 60]. PGE3, TXA3 ve LTB5 üretimi EPA'nın

prekürsör olarak kullanımıyla artar. Bu grup eikosanoidlerin, araşidonik asit ürünlerinden %90 daha az biyolojik aktiviteleri mevcuttur. Buna bağlı olarak artma eğilimindeki trombojenik ve inflamatuvar cevabı baskırlar. Sentezleri konakta vazodilatasyon yapar. Eikosanoid sentezinin erken döneminde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin birlikte kullanımı araşidonik asitten PGE2 ve LTB4 üretimini engellenir. Omega-3 alınımindaki artış sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. Diyetle omega-3 alınması tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) üretiminde azalmaya neden olur [61]. Omega-3 yağ asitleri nükleer faktör kB/IkB kompleksini stabilize ederek inflamatuvar süreçle ilişkili genlerin aktivasyonlarını baskırlar. Bu etkiler genel anlamda inflamatuvar yanıtta azalmaya, hücresel antioksidan defans mekanizmasında güçlenmeye ve yağın hücre içinde depolanması yerine oksidasyonunun artmasına neden olur [62].

Eksojen yolla alınan omega-3 yağ asitlerinin metabolik kinetiği açısından oral ve parenteral uygulama yolları arasındaki farklar tartışılmaya devam edilen bir konudur. Omega-3 yağ asitlerinin hızlı verilerek hücre membranına katılması akut hastalıkların önemli bir gereksinimidir. Omega-3 yağ asitleri oral yolla uygulandığında birkaç hafta süreli bir diyetten sonra hücre membranlarına dahil olurken, parenteral uygulama omega-3 yağ asitlerinin birkaç gün içinde hücre membranlarına katılması ve metabolize edilmesiyle sonuçlanır [63].

2.2.4. Nükleotidler

Nükleotidlerin vücutta sentezlenmesi enerji gerektiren ve oldukça karmaşık bir olaydır. Buna bağlı olarak hızlı büyüme ve stres durumlarında dışarıdan sağlanması önem kazanır. Nükleotidler uyarı iletimi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, glikojen ve fosfolipid sentezi, barsak mukoza bütünlüğünün devamı, doku onarımı ve hücre yenilenmesi gibi pek çok hayati fonksiyonda rol oynarlar. [64, 65]. Hayvan modellerinde RNA nükleotid içermeyen beslenmenin T hücre yanıtında ve interlökin II üretiminde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Candida ile deneysel sepsis oluşturulmuş modelde RNA nükleotidi eklenmesinin sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir [64, 66].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kapsamında klinik retrospektif (geriye dönük) bir araştırma olarak planlandı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2013/101) alındıktan sonra 2011 – 2014 yılları arasındaki dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavisi yapılan hastalar incelendi.

Çalışmada sadece standart beslenme ürünleri yerine immünonutrisyon destekli ürünlerin kullanımının hastaların morbiditesi (mekanik ventilasyon süresi, nazokomiyal enfeksiyon insidansı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi) ve mortalite ile ilişkisi incelendi.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri şunlardır:

- 18 yaş altı,
- Gebe,
- Diabetik ketoasidotik koma varlığı,
- İntoksikasyon,
- GKS 4'ün altında olan,
- 3 günden kısa yatış süresi,
- Enteral alımı engelleyici kalıcı sorun varlığı,
- Yatışta ağır malnütrisyon mevcudiyeti,
- Ağır hepatik yetmezlik varlığı,
- Kronik böbrek yetmezliği olması,
- Kardiyak arrest sonrası resüsite edilmiş hastalar.

Hastaların verileri yoğun bakım ünitesinden taburcu edildiği ya da ölümün gerçekleştiği zamana kadar toplandı. Verilen nutrisyon ürünlerine göre standart nutrisyon ve immünonutrisyon şeklinde iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi), yoğun bakım ünitesine giriş tanıları, ek hastalıkları, hastanede, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, mortalite varlığı kaydedildi.

Hastaların takip sürecinde entübasyon varlığı, entübe edildiği tarih, entübe halde takip edildiği süre, trakeotomi varlığı ve süresi, uygulanan mekanik ventilasyon tipi (noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon uygulaması) kaydedildi. Noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyonda uygulanan mekanik ventilasyon modları ve uygulama süreleri belirtildi.

Beslenme yöntemi (enteral, parenteral, enteral+parenteral) iki grup içinde ayrı ayrı belirtilip gün sayısı kaydedildi. Hastaların toplam beslenme, toplam enteral yolla beslenme, toplam paranteral yolla beslenme, toplam immünonutrisyon süresi ve immünonutrisyon grubunda verilen besinlerin mikronütrient katkıları (glutamin, arginin, omega 3/6 yağ asidi, nükleotid) belirtildi.

Hastaların yoğun bakımda kaldıkları toplam izlem süresince nazokomiyal enfeksiyon, sepsis, cerrahi alan enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu gelişip gelişmediği incelendi.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmada 163 hastaya ulaşılmıştır. Hastaların % 38,0'ı (n=62) kadın, % 62,0'ı (n=101) erkektir. Araştırmamıza katılan hastaların yaşları 18 ile 94 yaş arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 53,93 yıldır. Hastalar hastanede yoğun bakım sürecinde kalan immünonütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar “İmmünonütrisyon” (n=63) (Grup İ) ve standart nütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar “Nütrisyon” (n=100) (Grup N) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Hastaların Yaş, Ağırlık, Boy, BMI ortalama ($\pm$ standart sapma) olarak Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaş, Ağırlık, Boy, BMI’ye Göre İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63)	Grup N (n=100)	p
	Ort $\pm$ Std	Ort $\pm$ Std	
Yaş (yıl)	52,51 $\pm$ 22,87	54,82 $\pm$ 22,59	0,527
Ağırlık (kg)	76,89 $\pm$ 8,66	76,84 $\pm$ 8,80	0,972
Boy (cm)	168,35 $\pm$ 8,39	167,74 $\pm$ 8,59	0,656
BMI (kg/m²)	27,20 $\pm$ 3,18	27,50 $\pm$ 4,21	0,681

Mann Whitney U test kullanıldı (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık)

Hastanede yoğun bakım sürecinde kalan beslenme bakımı yapılan hasta grupları ile yaş ortalamaları (p>0.05), ağırlık ortalamaları (p>0.05), boy ortalamaları (p>0.05), BMI ortalamaları (p>0.05), cinsiyet dağılımı (p>0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilememiştir. Hastaların giriş APACHE II değeri immünonütrisyon grubunda 26 iken, nütrisyon grubunda 18 idi. Hastanede yoğun bakım sürecinde kalan immünonütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar (n=63) ve nütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Grup İ (n=63)	Grup N (n=100)	p
	n (%)	n (%)	
Kadın	23 (%36,5)	39 (%39,0)	0,878
Erkek	40 (%63,5)	61 (%61,0)	0,878

Ki-kare test (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık)

Hastaneye giriş tanısına göre immünonütrisyon ve nütrisyon gruplarının değerlendirilmesi Tablo 3’de gösterilmiştir. İmmünonütrisyon grubunda hastaların yoğun bakıma yatış sebepleri arasında en sık travma (%41,3), nütrisyon grubunda hastaların yoğun bakıma yatış sebepleri arasında en sık cerrahi (%43,0) kaynaklı nedenler görülmektedir. Hastaneye giriş tanısı ile hastanede yoğun bakım sürecinde kalan beslenme bakımı yapılan hasta immünonütrisyon ve nütrisyon grupları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmemektedir (p<0,05).

Tablo 3. Hastaneye Giriş Tanısına Göre İmmünonütrisyon ve Nütrisyon Gruplarının Değerlendirilmesi

Hastaneye Giriş Tanısı	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Cerrahi	19 (%30,2)	43 (%43,0)	0,281
Travma	26 (%41,3)	30 (%30)	0,281
Medikal	18 (%28,6)	27 (%27,0)	0,281

Ki-kare test ($p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

İmmünonütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar ve nütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalara eşlik eden hastalıklar Tablo 4’de gösterilmiştir. İmmünonütrisyon grubunda eşlik eden hastalıklarda % 23,8 (n=15) hipertansiyon; nütrisyon grubunda % 34,0(n=34) ile hipertansiyon ilk sırayı almaktadır (Tablo 4). Nütrisyon grubundaki olgularda konjestif kalp yetmezliği (%14) görülme oranı, immünonütrisyon grubundan (%3,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,05$). Bunun dışında kalan hastalıklarla immünonütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar ve nütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4. İmmünonütrisyon İle Beslenme Bakımı Yapılan Hastalar ve Nütrisyon ile Beslenme Bakımı Yapılan Hastalara Eşlik Eden Hastalıklar

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Hipertansiyon	15 (%23,8)	34 (%34,0)	0,228
DM	12 (%19,0)	15 (%15,0)	0,645
KAH	3 (%4,8)	11 (%11)	0,273
KKY	2 (3,2)	14 (%14,0)	0,046
KOAH	7 (%11,1)	11 (%11,0)	1,000
HEMATOLOJİK	1 (%1,6)	6 (%6,0)	0,250
SEPSİS	0 (%)	5 (%5,0)	0,157
NÖROLOJİK	8 (%12,7)	21 (%21,0)	0,255

Ki-kare test ($p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

HT: Hipertansiyon, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **DM:** Diabetes Mellitus, **KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Yoğun bakımda enfeksiyon varlığına göre immünonütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalar (Grup İ) ve nütrisyon ile beslenme bakımı yapılan hastalara (Grup N) eşlik eden hastalıklar Tablo 5’te gösterilmiştir. İmmünonütrisyon grubunda Yoğun bakımda eşlik eden enfeksiyon hastalıklarında en sık % 49,2(n=31) nazokomiyal pneumoni; nütrisyon grubunda ise en sık % 31,0(n=31) ile sepsis görülmektedir. (Tablo 5). Sepsis varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). İmmünonütrisyon grubunun %44,4’ünde, nütrisyon grubunun %31’inde sepsis mevcuttur.

immünonütrisyon grubundaki olgularda Nazokomiyal pneumoni (%49,2) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). İmmünonütrisyon grubundaki olgularda Üriner Sistem Enfeksiyonu (%27) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). İmmünonütrisyon grubundaki olgularda Cerrahi Alan Enfeksiyonu (%11,1) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 5. Yoğun Bakımda Enfeksiyon Varlığına Göre İmmünonütrisyon ile Beslenme Bakımı Yapılan Hastalar ve Nütrisyon İle Beslenme Bakımı Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Sepsis	28 (%44,4)	31 (%31)	0,082
Nazokomiyal pneumoni	31 (%49,2)	25 (%25)	0,02
Üriner Sistem Enfeksiyonu	17 (%27)	12 (%12)	0,026
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	7 (%11,1)	3 (%3)	0,047

Ki-kare test ($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

Mekanik ventilasyon uygulama şekillerine göre grupların değerlendirilmesi tablo 6'da gösterilmiştir. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanış yoluna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanış yoluna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6. Mekanik Ventilasyon Uygulama Şekillerine Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Noninvaziv MV	11 (%17,5)	19 (%19)	0,969
İnvaziv MV	52 (%82,5)	85 (%85)	0,843

Ki-kare test ($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanış yoluna göre grupların değerlendirilmesi tablo 7'de gösterilmiştir. Entübe edilen hasta sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İmmünonütrisyon grubundaki olguların %52,4 ünde trakeotomi açılmışken, nütrisyon grubundaki olguların %30' unda trakeotomi açılmış olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 7. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanış Yoluna Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Entübasyon	53 (%84,1)	83 (%83)	1,000
Trakeotomi	33 (%52,4)	30 (%30)	0,004

Ki-kare test ($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanış süresine göre grupların değerlendirilmesi tablo 8’de gösterilmiştir. Hastaların entübe halde takip edildiği süre İmmünonütrisyon grubunda $13,24 \pm 29,21$ iken Nütrisyon grubunda $5,95 \pm 5,7$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nütrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$). Hastaların trakeostomi süresi İmmünonütrisyon grubunda $23,24 \pm 46,15$ iken Nütrisyon grubunda $4,35 \pm 9,44$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nütrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$).

Tablo 8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanış Süresine Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) Ort $\pm$ Std	Grup N (n=100) Ort $\pm$ Std	p
Entübasyon Süresi (Gün)	$13,24 \pm 29,21$	$5,95 \pm 5,71$	0,004
Trakeostomi Süresi (Gün)	$23,24 \pm 46,15$	$4,35 \pm 9,44$	0,000

Mann Whitney U test kullanıldı ($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

Solunum modlarının süresine göre hasta gruplarının karşılaştırılması tablo 9’da gösterilmiştir. Yoğun bakımda senkronize aralıklı ventilasyon (SIMV) moduyla invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların süresi İmmünonütrisyon grubunda $22,13 \pm 37,57$ iken Nütrisyon grubunda $7,9 \pm 10,13$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nütrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$). Yoğun bakımda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) moduyla invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların süresi İmmünonütrisyon grubunda $6,46 \pm 11,6$ iken Nütrisyon grubunda $1,34 \pm 2,88$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nütrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$). Yoğun bakımda spontan solunumu mevcut olan hastaların süresi İmmünonütrisyon grubunda $7,41 \pm 12,38$ iken Nütrisyon grubunda $3,56 \pm 3,82$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 9. Solunum Modlarının Süresine Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

	Grup İ (n=63) Ort $\pm$ Std	Grup N (n=100) Ort $\pm$ Std	p
--	---	--	----------

SIMV(gün)	22,13 ± 37,57	7,9 ± 10,13	0,000
CPAP(gün)	6,46 ± 11,6	1,34 ± 2,88	0,001
Spontan solunum(gün)	7,41 ± 12,38	3,56 ± 3,82	0,110

Mann Whitney U test kullanıldı (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık)
Senkronize Aralıklı Ventilasyon (SIMV), Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP)

İmmün modülasyon yapan özel besin öğelerinin değerlendirilmesi tablo 10'da gösterilmiştir. Yoğun bakımdaki hastalarda immün modülasyon yapmak amacıyla en sık glutamin (%71,4), ikinci sırada omega 3 yağ asidi (%69,8), üçüncü olarak arginin (%34,9) kullanılmıştır. Nükleotidler kullanılmamıştır.

Tablo 10. İmmün Modülasyon Yapan Özel Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi

	Arjinin	Glutamin	Omega 3 Yağ Asidi	Nükleotidler
İmmünonütrisyon (n=63)	22 (%34,9)	45 (%71,4)	44 (%69,8)	-

Ki-kare test (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık)

Nütrisyon ve immünonütrisyon uygulanış yoluna göre grupların değerlendirilmesi tablo 11'de gösterilmiştir. Enteral uygulanış yoluna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Parenteral uygulanış yoluna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Enteral+Parenteral uygulanış yoluna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 11. Nütrisyon ve İmmünonütrisyon Uygulanış Yoluna Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
Enteral	39 (%61,9)	67 (%67)	0,620
Parenteral	27 (%42,9)	58 (%58)	0,059
Enteral + Parenteral	9 (%14,3)	14 (%14)	1,000

Ki-kare test p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık

Nütrisyon ve immünonütrisyon uygulanış süresine göre grupların değerlendirilmesi tablo 12'de gösterilmiştir. Enteral ve parenteral verilen gün sayısı açısından değerlendirildiğinde immünonütrisyon grubunda gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,05). Toplam parenteral beslenme süresi, toplam beslenme süresi açısından değerlendirildiğinde immünonütrisyon grubunda gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,05). Enteral+parenteral beslenme ve toplam enteral

beslenme süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

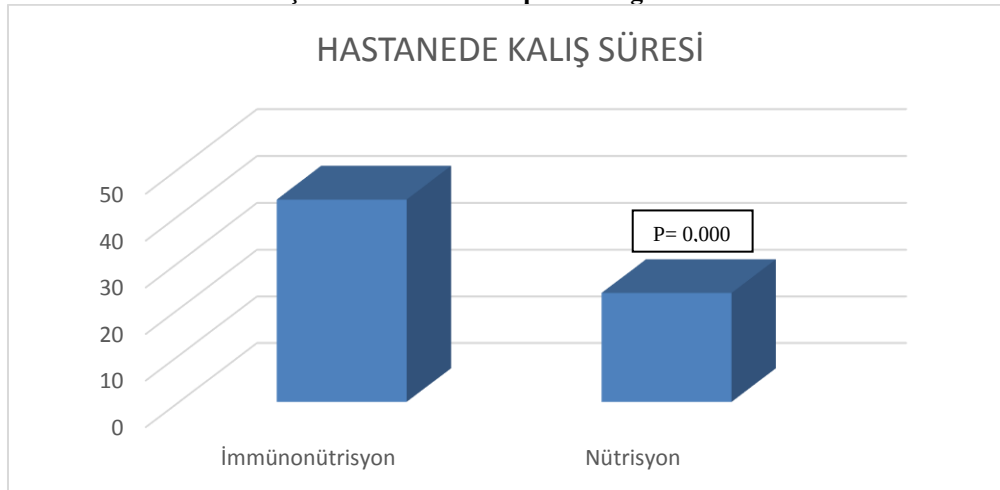
Tablo 12. Nutrisyon ve İmmünonutrisyon Uygulanış Süresine Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup İ (n=63) Ort ± Std	Grup N (n=100) Ort ± Std	p
Enteral (Gün)	9,89 ± 17,91	6 ± 9,11	0,000
Parenteral (Gün)	8,86 ± 18	3,01 ± 3,87	0,000
Enteral + Parenteral (Gün)	2,54 ± 19,16	0,97 ± 2,98	0,073
Toplam enteral süre(gün)	22,54 ± 35,25	6,44 ± 9,12	0,112
Toplam parenteral süre(gün)	11,56 ± 12,51	3,45 ± 4,17	0,014
Toplam beslenme süre(gün)	32,21 ± 43,28	9,55 ± 9,77	0,040

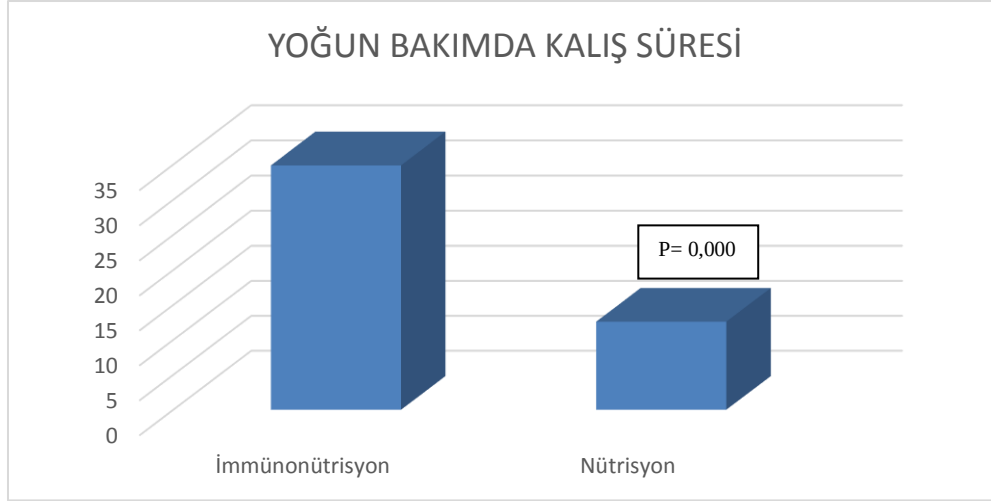
Mann Whitney U test kullanıldı ($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

Yoğun bakımda kalış süresi (gün) hastanede kalış süresine (gün) ilişkin değerlendirilmeler grafik 1, grafik 2 ve tablo 13'te gösterilmiştir. Yoğun bakımda kalış süresi İmmünonutrisyon grubunda $34,87 \pm 48,03$ iken Nutrisyon grubunda $12,60 \pm 11,07$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nutrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$). Hastanede kalış süresi İmmünonutrisyon grubunda $43,33 \pm 48,04$ iken Nutrisyon grubunda $23,38 \pm 17,71$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Nutrisyon grubunda kısa idi ($p<0,05$).

Grafik 1. Hastanede Kalış Süresine Göre Grupların Değerlendirmesi



Grafik 2. Yoğun Bakımda Kalış Süresine Göre Grupların Değerlendirmesi



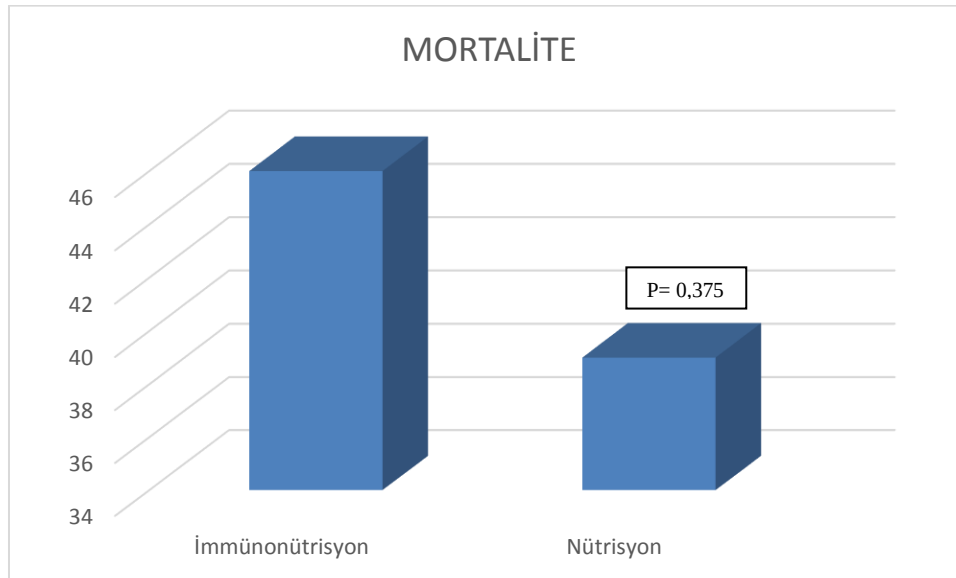
Tablo 13. Yoğun Bakım (Gün) ve Hastanede Kalış Süresine (Gün) İlişkin Değerlendirilmeler

	Grup İ (n=63) Ort ± Std	Grup N (n=100) Ort ± Std	p
Yoğun bakımda kalış süresi(gün)	34,87±48,03	12,60±11,07	0,000
Hastanede kalış süresi(gün)	43,33±48,04	23,38±17,71	0,000

Mann Whitney U test kullanıldı ($p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)

Gruplar arasında mortalite oranları grafik 3 ve tablo 14'te gösterilmiştir. Mortalite yüzdelerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Grafik 3. Mortalite Varlığına Göre Grupların Değerlendirmesi



Tablo 14: Gruplar Arasında Mortalite Oranları

	Grup İ (n=63) n (%)	Grup N (n=100) n (%)	p
--	------------------------	-------------------------	---

Mortalite	29 (%46,0)	39 (%39)	0,375
------------------	------------	----------	-------

Ki-kare test ($p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılık)



5. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastaları protein-enerji malnutrisyonuna girmeye oldukça yatkın bir hasta grubudur. Bu durum nazokomiyal enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açarak hastaların mekanik ventilasyonda takip, yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin uzamasına, bununla birlikte mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır. Bu nedenle nutrisyon desteği yoğun bakım tedavisinin rutin bir parçası olmuştur. Son yıllarda yoğun bakım hastalarına uygulanan nütisyonel müdahaleler destek rolünden aktif terapötik müdahale şekline evrimleşmiş ve immünonütisyon kavramı oluşmuştur.

İmmünonütisyon immün sistem modülasyonu yapması amacıyla spesifik besin öğelerinin, normal diyetle verildiğinden daha yüksek miktarlarda verildiği beslenme şeklidir. Son yıllarda kritik hastaların beslenmesi üzerine yapılan araştırmalar omega-3 yağ asitleri, arjinin, glutamin, nükleotidler gibi immünonütisyon ajanlarına odaklanmıştır. Klinik çalışmalar ve meta-analizler bu gıdaların bir ya da daha fazlasını içeren immüno gıda karışımlarının spesifik hasta gruplarında daha yararlı olabileceğini göstermektedir. Beslenme uzmanlarının çoğunluğu, enteral immünonütisyon ürünlerinin, enfeksiyon oranını ve hastanede kalma süresini çoğu kritik hastada azalttığı fakat mortaliteye çok az etkisi olduğu konusunda fikir birliği içindedirler. Ancak immünonütisyon özelliği taşıyan bu enteral beslenme solüsyonlarının hangi grup hastalarda etkin olduğu tartışmalıdır. İmmünonutrisyonun verilış yolu ve miktarı, altta yatan hastalık süreci, besleme zamanlaması ve süresi nedeniyle immünonutrisyon tüm hasta gruplarında yararlı klinik sonuçlar göstermemektedir.

İmmünonütisyon ile beslenmenin mekanik ventilatörde kalış süresine ve mortaliteye etkisini değerlendirmek için Atkinson ve ark. tarafından Londra Eğitim Hastanesindeki 13 yataklı erişkin yoğun bakım ünitesinde randomize, çift kör, prospektif kontrollü klinik bir çalışma yapılmıştır. Hastalar yoğun bakım ünitesine yatışlarının ardından 48 saat içinde immünonütisyon olarak arjinin, pürin nükleotidleri, omega 3 yağ asiti eklenmiş enteral besinle ya da isokalorik, isonitrojenik kontrol enteral besinle beslenmişlerdir. Çalışmaya alınan ve enteral beslenen 369 (immünonütisyon grubu:184, kontrol grubu:185) hastadan 101 (immünonütisyon grubu 50, kontrol grubu 51) hasta başarılı olarak beslenmiştir. Bu ikinci grup başarılı erken enteral beslenme grubu olarak belirlenmiştir. Her iki beslenme grubunda da mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemekle birlikte erken dönemde başlayan immünonütisyonun SIRS ölçütlerine uyan gün sayısını anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir. Erken enteral nütisyon grubu olan 101 hastanın immünonütisyon ile

beslenen grubunda, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede kalış süresinde belirgin azalma gözlenmiştir. Genel olarak erken enteral immünonutrisyon kritik hasta popülasyonunda mortaliteyi etkilememiş ancak morbiditede belirgin azalma gözlenmiştir [67].

Nelson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut akciğer hasarı veya akut respiratuar distres sendromlu 146 hasta, 4-7 gün süreyle ya ekzapentanoyik asit + gamma linoleik asit + antioksidanlarla zenginleştirilmiş immün destekli besinler ya da izonitrojenöz, izokalorik standart bir besinle beslenmişlerdir. Seri bronkoalveoler lavajlar, kontrol diyeti alanlara karşı immün destekli besin alan hastalarda mililitredeki total hücre sayısı ve nötrofillerde anlamlı bir düşüş (yaklaşık 2,5 kat) olduğunu ortaya çıkarmıştır. İmmünonutrition alan hastalarda, çalışma başlangıcından 4-7. günlere kadar ventilasyon desteği (FiO₂, pozitif ekspirasyon sonu basıncı ve dakika ventilasyonu) ihtiyacındaki daha hızlı düşmeyle birlikte oksijenasyonda anlamlı iyileşme (solunan O₂ konsantrasyonunun arteriyel O₂ basınç/fraksiyonu, PaO₂/FiO₂) görülmüştür [68].

İmmünonutrisyon destekli beslenmenin yoğun bakım hastalarının mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığını gösteren bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacının arttığı gözlemlendi. İmmünonutrisyon grubunda hastaların mekanik ventilasyonda takip edildiği süre standart nütrisyonu göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Buna bağlı olarak hastaların entübe halde takip edildiği süre, trakeotomili hasta sayısı ve trakeotomi süresi anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bunda hasta gruplarının farklı (travma, cerrahi, medikal nedenli farklı giriş tanıları olan hastaların) olmasının etkin olabileceği düşüncesindeyiz.

Axel R. Heller ve arkadaşları tarafından toplam 661 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada standart klinik beslenmeye ek olarak, değişik dozlarda omega-3 yağ asitlerinin eklenmesinin doza bağlı tanı ve organ yetmezliği üzerine etkilerin izlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmadaki 255 hastada major abdominal cerrahi, 27 hastada abdominal sepsis, 16 hastada nonabdominal sepsis, 59 hastada multiple travma, 18 hastada şiddetli kafa travması ve 37 hastada diğer tanımlar mevcuttur. Hastalara üç değişik dozda (<0,05, 0,15 ve 0,2 gr/kg/gün) omega-3 yağ asidi verilmiştir. 0,1 - 0,2 gr/kg/gün dozda total kalori ihtiyacına ek olarak verilen omega-3 yağ asitleri ile mortalite oranı, mekanik ventilasyon süresi ve hastanede kalış süresinin azaldığı bulunmuştur. Çalışmacılar, bu verilerin major abdominal cerrahi geçiren olgularda daha belirgin olduğunu bulmuşlardır [69].

Wilhelm ve ark tarafından yapılan meta-analizde 23 çalışma incelenmiş, arjinin ve omega 3 yağ asidi kullanımının kritik ve cerrahi hastalardaki klinik sonuçlarını araştırmak

amaçlanmıştır. Pre-operatif ve post-operatif hasta gruplarında enfeksiyon oranı ve hastanede kalış süresi omega 3 yağ asidi ve arjinin içeren immünonütrisyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kritik hasta grubunda ise bu farklılık gözlenmemiştir. Mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur [70].

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesine travma, cerrahi, medikal tanılarıyla yatırılan hastalara immünonütrisyon destekli beslenme ve standart nütrisyon uygulanmıştır. İmmünonütrisyon destekli beslenme en sık travma (%41,3), standart nütrisyon ise en sık cerrahi (%43) tanısıyla yatırılan hastalara uygulanmıştır. İmmünonütrisyonun cerrahi tanısıyla yatırılan hastalardaki yararlı etkilerini gösteren bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda cerrahi hastalara daha az uygulanmasına ve vaka sayısının az olmasına bağlı olarak immünonütrisyonun yararlı etkilerinin gözlenmemesi retrospektif yapılan çalışmamızın giriş tanısı yönünden eksikliğidir.

Heyland ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada immün düzenleyici besinlerle desteklenmiş enteral beslenmenin kritik hastalarda enfeksiyon komplikasyonları ve mortalite oranları ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. 2419 hastanın olduğu 22 çalışmada kritik ve cerrahi hastalarda enteral beslenme ile immünonütrisyon kullanımı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada immünonütrisyon düşük enfeksiyon komplikasyonları gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan alt grup analizinde yüksek arjinin içeren formüllerin diğer immün düzenleyici formüllere göre enfeksiyon komplikasyonlarında önemli bir azalma ve düşük ölüm oranlarıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Cerrahi hasta çalışmaları ile kritik hasta çalışmaları karşılaştırıldığında enfeksiyon komplikasyon oranlarında önemli bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Kritik hastalardaki çalışmalarda, yüksek kalite puanlı çalışmalar düşük kalite puanlı çalışmalara göre artmış mortalite ve enfektif komplikasyon oranlarında önemli bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada genel olarak immünonütrisyonun mortalite üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı ancak enfektif komplikasyon oranını düşürebildiği gösterilmiştir [24].

Montejo ve ark. tarafından 1988-2000 yılları arasında kritik hastalıkta immünonütrisyon kullanımı ile ilgili 26 randomize klinik çalışma gözden geçirilmiştir. Çalışmalar hastaların birincil tanılarına göre cerrahi, travma, yanık ve tıbbi olarak dört alt grup altında incelenmiştir. 26 randomize klinik çalışmanın 20'sinde standart diyet kullanılmış, 6 çalışmada da bu çalışmalar için özel olarak hazırlanmış diyetler kullanılmıştır (iki çalışmada glutaminle zenginleştirilmiş diyet, iki çalışmada balık yağı ile zenginleştirilmiş diyet, bir çalışmada arjinin ile zenginleştirilmiş diyet ve bir diğer çalışmada ise arjinin ve omega 3 yağ

asitleri ile zenginleştirilmiş diyet kullanılmıştır). Küresel sonuçlar karın içi apse (OR:0.26), nazokomiyal pnömoni (OR:0.54), bakteriemi (OR:0.45) deki düşük oranları göz önüne alındığında farmakonütrient grubunda enfeksiyon oranında azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca farmakonütrientlerle tedavi edilen hastaların mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri azalmıştır. Her bir alt grup için yapılan analiz raporları her hasta popülasyonu için yararlı etkilerin aynı olmadığını göstermektedir. Bu konsensus grubu, alt grup farklılıkları ve tespit edilen sorunlara rağmen yoğun bakım ünitesindeki hastalarda immünonütrisyona kullanımı için seviye B (tavsiyeyi destekleyecek doğru kanıt) derecesinde tavsiyede bulunmuştur [5].

Galban ve ark. tarafından yapılan İspanya'daki 6 hastanenin yoğun bakım ünitesinde sadece tıbbi septik hastaların dahil edildiği bir çalışmada, erken enteral beslenmede arjinin, omega 3 yağ asidi, mRNA ile desteklenmiş formüllerin kullanımı ile nütrientler olmadan yüksek proteinli enteral beslenmenin klinik sonuçlara etkisini karşılaştırmak amaçlanmıştır. 176 hasta çalışmaya alınmış ve immünonütrisyona mortalite üzerine etkisinin sepsis şiddetiyle değiştiği gösterilmiştir. İmmünonütrisyona kullanımının APACHE II 10-15 aralığında olan hastalarda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (immünonütrisyona grubu %3.8, kontrol grubu %27.6 p:0.02). APACHE II 15-26 olan hastalarda mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamışken APACHE II 25 üzerinde olan hastalarda ise mortalitede artma eğilimi tespit edilmiştir. İmmünonütrisyona grubunda yoğun bakımda yatış süreci açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. İmmünonütrisyona grubunda birden fazla nazokomiyal enfeksiyon olan hasta sayısında önemli azalmalar gözlenmiştir [71].

Van Zanten ve arkadaşları tarafından Fransa, Belçika, Hollanda'daki 14 farklı yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada immün modüle besinler ile zenginleştirilmiş yüksek proteinli enteral beslenmenin kritik hastalarda enfeksiyon insidansına etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Mekanik ventilasyon desteği alan 301 yoğun bakım hastası çalışmaya dahil edilmiş ve yeni enfeksiyon gelişim insidansı olarak iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Mortalite, ventilatörde kalış süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada daha şaşırtıcı olarak 6 aylık takip sürecinde medikal yoğun bakım ünitesindeki hasta grubunda immünonütrisyona ile mortalitenin arttığı bulunmuştur (immünonütrisyona grubunda %54, standart nütrisyona grubunda %35 olup anlamlı farklılık tespit edilmiştir) (p:0.04) [72].

Conejero ve ark. , SIRS gelişmiş 84 yoğun bakım hastasında, glutaminden zengin enteral nütrisyona 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 [73].

İmmünonütrisyon uygulanmasına bağlı olarak enfeksiyon gelişim oranında düşüşle seyreden bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda immünonutrisyon grubunda enfeksiyon görülme oranı nütrisyon grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yoğun bakım süreci, morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyen en önemli faktör yoğun bakım kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlardır. Çalışmamızdaki immünonütrisyon grubunda yoğun bakımda eşlik eden enfeksiyon hastalıklarında en sık % 49,2 (n=31) ile nazokomiyal enfeksiyon (pneumoni), nütrisyon grubunda ise en sık % 31,0 (n=31) ile sepsis görülmektedir (Tablo 5). Sepsis varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). immünonütrisyon grubunun %44,4'ünde, nütrisyon grubunun ise %31'inde sepsis görülmüştür. İmmünonütrisyon grubundaki olgularda pneumoni (%49,2) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). İmmünonütrisyon grubundaki olgularda üriner sistem enfeksiyonu (%27) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%12) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). İmmünonütrisyon grubundaki olgularda cerrahi alan enfeksiyonu (%11,1) görülme oranı, nütrisyon grubundan (%3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Enfeksiyon oranların azaldığını gösteren bu çalışmalarda hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacının ve mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda enfeksiyon oranındaki artışla beraber mortalitede fark gözlenmemiş, mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakımda kalış süreleri uzamıştır.

Bower ve ark. tarafından sekiz farklı hastanenin yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada yoğun bakım hastalarında arjinin, nükleotid, omega 3 yağ asidi eklenmiş formüllerle erken enteral beslenmeye başlanmasının etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Travma, ameliyat ve sepsis tanılarıyla yoğun bakım ünitesine kabul edilen 296 hastanın yoğun bakım ünitesine yatışlarından sonraki 48 saat içinde enteral beslenmeye başlanmış ve beslenme 7 gün sürdürülmüştür. Hastalar yaş (60 yaş altı veya üstü) veya hastalıklarına göre (septik ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) sınıflandırılmıştır. Hastaların beslenme süresi ve beslenme miktarına göre dört alt gruba ayrılmıştır. Mortalite oranları açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte başarılı beslenen hastalara daha düşük mortalite oranlarına doğru bir eğilim vardır. Mortalite oranları başarısız beslenen hastalarda %20,3, başarılı beslenenlerde %8,5, alt grup 4 hastalarda %5,9 olarak tespit edildi.

APACHE II skorları açısından her iki grup arasında fark yoktur. Deneysel formülü en az 821 ml/gün almış hastalarda hastanede kalış uzunluğu ortalama 8 gün azalmıştır. İmmünonütrient formüllerle beslenen septik olarak sınıflandırılmış hastaların, edinilen enfeksiyon sıklığında önemli bir azalma ile birlikte hastanede kalış süreleri de 10 gün azalmıştır. Bu çalışmayla deneysel formüllü erken enteral beslenmenin yoğun bakım hastalarında güvenli ve tolere edilebilir olduğu gözlenmiştir. İmmünonutrisyon kullanan ve hastaneye kabulde septik tablosu mevcut olan hastalarda hastanede yatış sürecinde ve enfeksiyon sıklığında önemli bir azalma gözlenmiştir [74].

Baele ve ark. tarafından yapılan meta-analizde kritik hastalarda immün destekli enteral beslenmenin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. İki bağımsız yorumcu (Dr. Baele ve Dr. Bryg) tarafından standart enteral nütrisyona beslenen hastalarla, glutamin, nükleotid, omega 3 yağ asidi ile beraber ya da tek başına arjinin içeren immün modüle formüllerin karşılaştırıldığı 12 prospektif, randomize immünonutrisyon çalışması incelemiştir. Bu meta-analizde immünonutrisyonun zararlı bir etkisine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Mortalite açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hastanede kalış süresi (2,9 gün), ventilatörde kalış süresi (2,6 gün), enfeksiyon oranında immünonutrisyon grubunda önemli azalmalar gözlenmiştir (p:0,006) [75].

Tao ve ark. tarafından yapılan bir derlemede, major cerrahi sonrası erişkin hastalarda ve kritik hastalarda enfeksiyon gelişimi, mortalite ve diğer klinik sonuçlar üzerine glutaminin etkilerini değerlendirilmiştir. 4871 hastanın olduğu 53 çalışmada yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Glutamin takviyesinin enfeksiyon komplikasyon oranını azalttığı öne sürülmüştür. Kritik hasta grubu ve major cerrahi geçiren hastalarda glutamin destekli beslenmenin enfeksiyon oranı, mekanik ventilasyon süresini azalttığı ve düşük kaliteli kanıt olarak da hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir [76].

İmmünonutrisyonun yararlı etkilerini gösteren bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış süresi immünonutrisyon grubunda nutrisyon grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Baele tarafından yapılan meta-analizinden elde edilen sonuçla benzer şekilde çalışmamızda da mortalite açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Kritik hastalarda immünonutrisyon uygulamasının mortalite üzerine etkisini araştırmak amacıyla Bertolini ve ark. tarafından İtalya’da 33 genel yoğun bakım ünitesinde kontrol klinik çalışma yapılmıştır. 237 hastadan 39 hasta sepsis ve septik şokla takip edilmekte olup bu

hastalardan 21'ine parenteral beslenme uygulanmıştır. Enteral immünonütrisyon verilen ağır sepsisli hastalarda yoğun bakım mortalitesi (%44,4), parenteral nutrisyon (%14,3) verilen hastalardan daha yüksek gözlenmiştir (p:0,039). Bu nedenle ağır sepsisli hastaların beslenme destekleri durdurularak çalışma yarıda kesilmiştir. Bu çalışmada enteral immünonütrisyon parenteral nütrisyon ile karşılaştırıldığında ağır sepsisli hastalarda aşırı mortalite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [52].

Heyland ve Novak tarafından yapılan meta-analizde enteral immünonutrisyonun kritik hastalardaki etkilerini araştırmak amaçlanmış, 22 klinik çalışmanın meta-analizi içinde yapılan alt grup analizi enteral immünonutrisyonun sepsisli hastalarda mortaliteyi arttırabileceğini göstermiştir [51].

Alison ve arkadaşlarının 185 travmaya bağlı yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada, glutamin destekli enteral nütrisyon uygulamasının mortaliteye etkisi araştırılmıştır. (Standart nütrisyon grup 1 (n=64), standart nütrisyona glutamin desteği yapılan grup 2 (n=59), immünmodüle edilmiş nütrisyona glutamin desteği yapılan grup 3 (n=62)) Gruplar arasında mortalitede farklılık görülmemiştir [77].

Son çalışmada gözleendiği gibi bizim çalışmamızda da immünonütrisyon destekli beslenmenin mortalite üzerine etkili olmadığı görülmektedir. İmmünonütrisyon destekli beslenme ile standart nütrisyon grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p: 0,375).

Immunonutritionun antioksidan etkisini belirlemek için Eroğlu tarafından yapılan çalışmada, enteral beslenme alan ciddi travma hastalarında IV alanil-glutamin takviyesinin güçlü bir antioksidan olan plazma glutatyon düzeylerine etkisini araştırılmıştır. Ağır travmalı kırk yetişkin yoğun bakım hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yedi gün boyunca IV alanil-glutamin dipeptid takviyesi uygulanan grup ve sadece standart enteral beslenme uygulanan kontrol grubu olmak üzere 20 şer hastadan oluşan iki grup karşılaştırılmıştır. Glutatyon düzeyini tespit etmek için kan örnekleri beslenme öncesi ve beslenme sonrasının 3, 7 ve 10. günlerinde alınmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada 7 gün boyunca alanil-glutamin desteği alan travma hastalarında toplam plazma glutatyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak iki grup arasında nazokomiyal enfeksiyon gelişim oranında, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde ve organ yetmezliği gelişimi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir [78].

Heyland ve ark. tarafından Kanada, ABD ve Avrupa içinde 40 yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada glutamin ve antioksidan takviyesinin terapötik faydalarını belirlemek

amaçlanmış, çoklu organ yetmezliği ve mekanik ventilasyon desteği alan 1223 kritik hasta çalışmaya alınmıştır. Glutamin ve antioksidan takviyesi yoğun bakıma yatışın 24. saatinde intravenöz ve enteral olarak başlanmıştır. Glutamin ve antioksidan takviyesi klinik sonuçları iyileştirmemiştir. Glutamin verilen hastalarda verilmeyen hastalara göre 28 günlük mortalitede artış gözlenmiştir (%32,4-%27,2,OR:1,28). Glutamin almış olan hasta grubunda almamış gruba göre hastanede ölüm oranı ve 6 aylık mortalite oranlarında anlamlı artış gözlenmiştir. Ağır sepsisli ve çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalarda yüksek doz glutaminin düşük sağ kalımı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Antioksidanların 28 günlük mortalite, organ yetmezliği, enfektif komplikasyonlara etkisi olmayıp hiçbir terapötik yararı olmadığı gösterilmiştir [79].

İmmün destekli beslenmenin alt gruplarının kritik hastalardaki etkilerini araştırmak amacıyla Marik ve ark. tarafından 24 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizinde yoğun bakım, travma, yanık hastaları incelenmiştir. Genel olarak immün destekli beslenmenin mortalite ve hastanede kalış süresine etkisi yoktur ama enfeksiyon oranını azaltmıştır. Mortalite, enfeksiyon ve hastanede kalış süresi sadece balık yağı ile desteklenmiş immün formül ile beslenen yoğun bakım hastalarında anlamlı derecede düşük gözlenmiştir. Balık yağı ile desteklenmiş immün formüller sepsis, ARDS, SIRS ile seyreden medikal yoğun bakım hastalarının sonuçlarını iyileştirmiştir. Glutamin ya da balık yağı ilaveli yada ilavesiz arjinin destekli immün formüllerin travma, yanık, yoğun bakım hastalarında standart enteral formüller üzerinde bir avantajı yoktur [80].

Peterik ve ark. yaptığı meta-analizde immünonütrisyon alt sınıflarının kritik hastalarda mortalite, hastanede kalış süresi, enfeksiyon gelişimi üzerine etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. İncelenen çalışmalarda SIRS, ARDS, sepsis tanıları olan ve balık yağı ile desteklenmiş formüllerle beslenen kritik hastaların mortalite, hastanede kalış süresi, enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir [81].

Heyland ve Samis kritik hastalarda yüksek ve düşük argininli immünonütrisyon uygulamasını analiz etmişlerdir. Yüksek arjininli diyet alan hastalarda mortalitede değişiklik olmaksızın enfeksiyöz komplikasyonlar ve hastanede kalma süresinde düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. İlginç bir biçimde, düşük arjininli formüllerin, yüksek mortalite ve sepsisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alt grup analizlerinin kullanılmasına bağlı sınırlamalara karşın, bu doz-yanıt ilişkisi, arjininin yeterli miktarda verildiğinde yararlı olduğunu göstermektedir [82].

Griffiths ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada, 84 kritik hastaya uygulanan parenteral glutamin desteğinin klinik sonuçlarını araştırmak amaçlanmıştır.

Glutamin uygulanan hasta grubunda altı aylık sağ kalım (%57'e karşı %33), hastanede kalma süresi ve hastane maliyetinde azalma (%50) saptanmıştır [83].

Houdijk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 72 travma hastasına glutamin destekli enteral nütrisyon (35 glutamin, 37 kontrol) uygulamış, metabolik fonksiyonlarda iyileşme, düşük enfeksiyöz morbidite bildirilmiştir. Glutamin destekli grupta bakteriyemi 2 hastada (%7) görülmesine karşın, kontrol grubunda 13 hastada (%42) görülmüştür. Glutamin destekli grupta 1 hastada sepsis gelişmesine karşı kontrol grubunda 8 hastada (%26) gelişmiştir [84].

Chen ve ark. tarafından yapılan meta-analizde 18 randomize kontrollü çalışma incelenerek glutamin destekli beslenmenin kritik hastalardaki klinik sonuçlara etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yüksek doz glutamin uygulanan alt grupta ise glutamin grubunda kontrol grubuna göre mortalite oranında anlamlı yükseklik gösterilmiştir (p:0,03). Glutamin grubunda nazokomiyal enfeksiyon sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür (p:0,02). Glutamin destekli beslenmenin hastanede kalış süresi üzerine etkisi bulunamamıştır [85].

Çalışmamızda 63 yoğun bakım takip hastasında immün modülasyon yapmak amacıyla kullanılan immünonütrisyonun alt grupları incelendiğinde en sık glutamin (%71,4), ikinci sırada omega 3 yağ asidi (%69,8), üçüncü olarak arjinin (%34,9) kullanımı tespit edilmiş olup kombine halde enteral ve/veya parenteral olarak kullanılmıştır. Genel olarak immünonütrisyon uygulanan grupta enfeksiyon oranı, hastanede kalış, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde ve mekanik ventilasyon ihtiyacında artış saptanmıştır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve kombine halde immünonütrientlerin kullanımı hangi alt grubunun bu sonuçlarda etkili olduğunu saptamamızı zorlaştırmıştır. Bu sonuca bağlı olarak alt grupların antioksidan etkileri değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamız demografik özellikleri benzer olan yoğun bakım hastalarında immün destekli beslenmeyi standart beslenme ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmadır. Ana bulgu olan mortalite açısından, immün destekli beslenme ve standart beslenme grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat mekanik ventilatörde kalış, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi immünonutrisyon grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Nazokomiyal enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu gelişiminin immünonutrisyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması, immün destekli beslenmenin standart beslenmeye göre bazı olumsuz sonuçlarının olabileceği şeklinde bir yorum yapılabilir. Ancak bu sonuçlarda hasta gruplarının farklı olmasının (örneğin travma ve cerrahi) ve immün destekli beslenmenin çoklu organ yetmezliği olan hastalarda tercih edilmiş olmasının etkin olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gündoğdu H. Yoğun Bakım Hastasında Nutrisyon Destek Tedavisinin İlkeleri. Yoğun Bakım Dergisi. 2008; 8(1): 5-21.
2. Balaban H., Aygencel G et al. Bir Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Nutrisyon Destek Tedavi Uygulamaları. Yoğun Bakım Dergisi. 2014; 5: 30-35.
3. Gramlich L, Kichian K et al. Does Enteral Nutrition Compared to Parenteral Nutrition Result in Better Outcomes in Critically Ill Adult Patients? A Systematic Review of The Literature. Nutrition. 2004 Oct; 20(10): 843-848.
4. Çoker A. İmmünonütrisyon. Yoğun Bakım Dergisi. 2006; 4(1): 40-44.
5. Montejo JC, Zarazaga A et al. Immunonutrition in The Intensive Care Unit. A Systematic Review and Consensus Statement. Clin Nutr. 2003 Jun; 22(3): 221-233.
6. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related Malnutrition: An Evidence Based Approach to Treatment. Wallingford Oxon: CABI Publishing, 2003: 3-4.
7. Demirel U, Aygün C. Yatan Hastanın Beslenme Durumunun Önemi ve Kalori İhtiyacının Belirlenmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2012; 17(2): 63-70.
8. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri. 2003; 2: 251-280.
9. Burnham WR. The Role of Nutrition Support Team. Payne-James J, Grimble G, Silk D. (eds). Artificial Nutrition Support In Clinical Practice. 1995; 175-186.
10. Cerra FB, Blackburn GL et al. Applied nutrition in ICU patients: A Consensus Statement of the American College of Chest Physicians. CHEST 1997; 111: 769-778.
11. 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.
12. Millward DJ. The Hormonal Control of Protein Turnover. Clin Nutr 1990; 9: 115.
13. Malone AM. Methods of Assessing Energy Expenditure in the Intensive Care Unit. Nutr Clin Pract 2002; 17: 21-28.
14. Van Den Berghe G, Bouillon R. Optimal Control of Glycemia Among Critically ill Patients. JAMA. 2004; 291: 1198-1199
15. Robert PR, Zaloga GP. Enteral Nutrition, In: Textbook of Critical Care. Ed. Shoemaker WC. 4th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 875-897.

16. 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.
17. Jolliet P, Pichard C et al. Enteral Nutrition in Intensive Care Patients: A Practical Approach. *Intensive Care Med* 1998; 24: 848-859.
18. Lew JL, Rombeau JL. Effects of enteral nutrients on the critically ill gut. In: Wilmore D, Carpentier Y (ed) *Metabolic support of the critically ill patient*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1993, pp 175–197.
19. Deitch EA, Ma L et al. Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice. *J Clin Invest*. 1989 Jul; 84(1): 36-42.
20. Kreymann KG, Berger MM et al. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 177-360.
21. Patrick PG, Marulendra S et al. Endoscopic nasogastric-jejunal feeding tube placement in critically ill patients. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 72-76.
22. Heyland D, Cook DJ, Winder B, et al. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23: 1055-1060.
23. Kudsk KA, Teasley-strausburg K. Enteral and Parenteral Nutrition. In: *Intensive Care Medicine*, Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (Eds), 4th ed, Lippincott-Raven 1999; 2243-2261.
24. Heyland DK, Novak F et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? *JAMA* 2001; 286: 944-953.
25. Oltermann MH, Rassas TN. Immunonutrition in a multidisciplinary ICU population: a review of the literature. *JPEN* 2001; 25(S): S30-35.
26. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J*. 2011 Nov; 52(6): 892-897.
27. Stonden J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Crit Care*. 2000; 3: 149-157.
28. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition*. 2010; 26(7-8): 701-707.
29. Van Ruecker A, Schmidt-Wolf GH. Strategies to evaluate metabolic stress and catabolism by means of immunological variables. *Clinical Nutrition* 2000; 19(3): 147-156.
30. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The specific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc*. 2000; 59: 553-563.

31. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 389-397.
32. Kreymann KG, Berger MM et al. ESPEN Guideliness on adult enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 177-360.
33. Grimble RF. Immunonutrition Current Opinion Gastroenterology. Lippincott Williams & Wilkins, 9th Edition Baltimore: 2005; 21: 216-222.
34. Ziegler TR, Bazargan N et al. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 355-362.
35. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism importantto cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001; 131 (9 Suppl): 2515S-2522S
36. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, *et al.* Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 69-74.
37. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M,*et al.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84-90.
38. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, *et al.* Randomised trial of glutamine enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352:772-776.
39. Wessner B, Strasser EM, Spittler A, Roth E. Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, Nacetylcysteine, and R,S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr* 2003; 22: 515-522.
40. Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, *et al.* Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inducible HSP70. *Am J Physiol* 1997; 272: G879-G884.
41. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, *et al.* Glutamineinduces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2403-2410.
42. Heys SD, Gardner E. Nutrients and the surgical patient: current and potential therapeutic applications to clinical practice. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 283-293.
43. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336:1-17.
44. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007; 137(suppl):1681S-6.

45. Ochoa JB, Makarenkova V, Bansal V. A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation. *Nutr Clin Pract* 2004;19: 216–225.
46. Munder M, Schneider H, Luckner C et al. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood* 2006;108:1627–1634.
47. Norrby K. Constitutively synthesized nitric oxide is a physiological negative regulator of mammalian angiogenesis mediated by basic fibroblast growth factor. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 423-427.
48. Luiking YC, Steens L, Poeze M, *et al.* Low plasma arginine concentration in septic patient is related to diminished de novo arginine production from citrulline. *Clin Nutr* 2003; 22 (Suppl):S26.
49. Bansal V, Ochoa JB. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 223-228.
50. Garcia-Martinez C, Llovera M, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. The effects of endotoxin administration on blood amino acid concentrations: similarities with sepsis. *Cell Mol Biol Noisy-le-grand* 1993; 39: 537-542.
51. Heyland DK, Novak F. Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25 (2 Suppl):S51-S55 (discussion S55-56).
52. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-840.
53. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87: 315–424.
54. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at a cellular level. *Crit Care Clin* 2005;21: 177–196.
55. Bistrain BR, McCowen KC. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies. *Crit Care Med* 2006;34: 1525–1531.
56. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 423-427.
57. Carpentier YA. Omega-3 fatty acids: from nutrition to pharmacological properties. *Clin Nutr* 2001; 20: 5-6.

58. Fischer S, Weber PC. Prostaglandins formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 1984; 307: 165-168.
59. Alexander JW, Saito H, Tracki O et al. The Importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg* 1986; 204: 1-8.
60. Alexander JW. Nutrition and infection: new perspectives for an old problem. *Arch Surg* 1986; 121: 966-672.
61. Endres S, Ghorban R, Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of IL-1 and TNF by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-271.
62. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 71-78.
63. Grimminger F, Walmarth D, Seeger W et al. Parenterale omega-3 lipidbehandlung bei inflammatorischen systemerkrankungen. *Med Welt* 1993; 44: 207-221.
64. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-132.
65. Alvarez W. Finding a place for immunonutrition. *Nutrition Reviews* 2003; 61: 214.
66. Sacks GS, Genton L, Kudok KA. Controversy of immunonutrition for surgical critical illness patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 300-305.
67. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26: 1164-1172.
68. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK, Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 98-104.
69. Heller AR, Rössler S, Rainer J et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34(4): 972-978.
70. [Wilhelm SM](#), [Kale-Pradhan PB](#) et al. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis. [Expert Rev Clin Pharmacol](#). 2010 Jul;3(4):459-469

71. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immuneenhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643-648
72. Van Zanten, AR, Sztark et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 514–524
73. Conejero R, Bonet A, Grau T 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.
74. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al. Early enteral administration of a Formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23: 436-449.
75. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27: 2799-2805.
76. Tao KM, Li XQ, Yang LQ et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Sep 9;9
77. Alison SS, Willcutts KF, Jeffrey A et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med* 2005; 33: 2501–2506.
78. Eroğlu A. The effect of intravenous alanyl-glutamine supplementation on plasma glutathione levels in intensive care unit trauma patients receiving enteral nutrition: the results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2009, 109:502-505.
79. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1489-1497.
80. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008, 34: 1980-1990.
81. Peterik A,, Milbrandt E., Darby J. Immunonutrition in critical illness: still fishing for the truth *Critical Care* 2009, 13:305 (DOI: 10.1186/cc7899)
82. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 2003; 29: 669-671.
83. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*. 1977; 13: 295-302.

84. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple traumas. *Lancet* 1998; 352: 772-776.
85. [Chen QH](#), [Yang Y](#), et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. [Crit Care](#). 2014 Jan 9;18(1):R8.

