ANKEM Derg 15 (No. 3): 564-566 (2001)

İMMUNONÜTRİSYON

Figen ESEN

Ciddi protein yıkımı, endojen protein kaynaklarının harcanmasına neden olan ağır katabolizma, kas ve viserlerde kitle azalması ve neticede immun cevapta azalma veya değişiklikler yoğun bakımda yatan kritik hastalıkta görülen hadiselerdir. Tüm bu faktörler neticede daha uzun destek tedavi, daha uzun yoğun bakımda kalış ve daha yüksek oranda nozokomiyal infeksiyon gelişimine neden olur. Nozokomiyal infeksiyonlar, septik şok ve multi organ yetersizliklerine yol açarak, yoğun bakım hastasında majör mortalite nedeni olmaktadır. Günümüzde kabul edilen konsept, inflamatuar cevabın kendisinin organ disfonksiyonlarının gelişiminde patolojik mekanizmayı oluşturarak, morbidite ve mortaliteye olduğu gibi, maliyete de majör katkı faktörü olduğudur. Bu nedenle tedaviler yoğun olarak inflamatuar cevabı modüle etmeye yönlenmişlerdir. İmmun fonksiyonları desteklemeye yönelik önemli bir terapötik modalite genel olarak yeterli nütrisyonel desteğin temin edilmesidir. Son yıllarda çalışmalar kritik hastalıkta besin veriminin zamanı ve yolu üzerine odaklaşmış ve tedavi özellikle barsak bariyer fonksiyonunu korumaya ve bu yolla nozokomiyal infeksiyon riskini azaltmaya yönelik olmuştur. Bu konuda son on yılı içeren yeni bir yaklaşım standart beslenme solüsyonlarının, konağın immün statüsünü arttırıcı ürünlerle zenginleştirilmesi olmuştur. Birçok besin metabolik cevabı değiştirdiği gibi, mikrobiyal invazyona sellüler cevabı geliştirebilirler. Ne var ki ancak bazı özel ürünlerin in-vivo ve in-vitro olarak infeksiyona hücresel immün cevabı arttırdığı ve septik hayvanlarda sürviyi olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım 'immünonütrisyon' olarak terimlendirilmiştir. Potansiyel immunonütrisyon komponentine haiz ürünler; arginin, nukleotidler, ω -3 poliansatüre yağ asitleri (PUFA) kombinasyonunda enteral ve glutamine olarak parenteral kullanımda mevcut olan ürünlerdir. Birçok çalışma bu ürünlerle yapılan nütrisyonun potansiyel klinik yararlılığını göstermiştir.

Son 10 yılda, infeksiyona ve hasara metabolik cevabı etkileyen ve immün statünün düzelmesine neden olan besinleri içeren enteral formüller kullanılabilir hale gelmiştir. Ülkemizde bu özelliklere sahip enteral ürünler içerikleri itibarıyla tabloda özetlenmiştir. Bu formüllerin birçoğu, klinik sonuç, infeksiyon komplikasyonları, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi gibi parametreler üzerine etkileri açısından değerlendirilmiştir.Atkinson ve ark. ları 398 medikal ve cerrahi yoğun bakım hastasında immünonütrisyonun etkilerini araştırmışlardır (1). Arginin, nükleotidler ve ω-3 PUFA içeren (Impact, Novartis) enteral kombinasyonun, standart formül ile karşılaştırıldığı bu klinik araştırmada, immünonütrisyonun mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakımda kalış ve genel hastanede kalış süresini anlamlı olarak kısalttığını tespit etmişlerdir. Buna ek olarak yine immünonütrisyonun uygulandığı grupta, inflamatuar yanıtın SIRS kriterlerine göre konduğu gün sayısı da daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, bu tip beslenme rejiminin yoğun bakım hasta popülasyonunda mortalite üzerine etkisi olmamakla birlikte morbiditeyi anlamlı ölçüde azaltabileceği sonucuna varmışlardır. 32 ağır travma olgusunun değerlendirildiği diğer bir klinik çalışmada ise yine aynı immünonütrisyon ürünü, birincil sonuç noktası olarak SIRS ve multi organ yetersizliklerinin gelişme insidansı, ikincil olarak akut faz ve immün cevap parametreleri, infeksiyon oranı, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkileri açısından araştırılmıştır (4). Çalışma bulguları immünonütrisyon grubunda SIRS tanı kriterlerine uyan günlerin anlamlı olarak daha az ve MOF skorlarının anlamlı olarak daha düşük dü-

İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Tablo. İmmünonütrisyon amaçlı ülkemizde mevcut enteral ürünler ve içerikleri.

	Perative	Alitraq	Impact
Kcal/m	1.3	1.0	1.0
CHO	177.2	164	132
G/1000 kcal			
% kcal	54.5	66	53
Protein	66	52.6	56
G/1000 kcal			
% kcal	20.5	21	22
Arginin	7.9 (% 2)	4.5 (% 2)	12.5 (% 6)
G/1000 kcal			
Glutamin	0	14.2	0
G/1000 kcal			
Nükleik asit	0	0	1.3
G/1000 kcal			
Yağ	37.4	15	28
G/1000 kcal			
% kcal	25	13	25
Kaynak	Kano, MCT Mısır	MCT, yalancı safran	Strüktüre lipid Menhaden yağı
MOsm/kg	425	575	375
% 100 RDA ml si	1155	1500	1500
NPC:N	97:1	120:1	71:1

zeylerde seyrettiğini göstermiştir. Serum C-reaktif proteinleri ve fibrinojen gibi akut faz cevabının da immünonütrisyon grubunda daha düşük düzeylerde seyrettiği görülmüştür. Buna karşın, infeksiyon oranları, hastanede kalış süresi ve mortalite oranlarında standart formüllerle beslenen grupla kıyaslandığında bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Lenfositler ve barsak hücreleri için gerekli bir besin kaynağı olan glutamin ile zenginleştirilmiş parenteral nütrisyon uygulaması non-glutamin standart formüllerle 84 yoğun bakım hastasında değerlendirilmiştir (2). Griffiths ve ark.larının yaptıkları bu klinik çalışmada, 6 aylık sürvi glutamin ile zenginleştirilmiş grupta anlamlı olarak artmıştır (24/42, 14/42 p = 0.049).

Bu destekleyici ve cesaret verici bulgularla birlikte, immünonütrisyonun etkinliği açısında açıklanması gereken birçok unsur mevcuttur. Her ne kadar immünonütrisyon konseptinin global rasyoneli hastanın immün statüsünü ve infeksiyon direncini arttırmak ise de, hangi anahtar mekanizmaların olaya karıştığı konusu netlik kazanmamıştır. Kullanılan her komponent inflamatuar yanıtın kompleks yolunun bir kaç önemli basamağında rol alır. Non-esansiyal bir amino asit olan arginin, güçlü bir büyüme hormonu, glukagon, prolaktin ve insülin stimülanıdır ve aynı zamanda NO sentez prekürsörüdür. NO'nun da vazodilatasyonu indüklediği, hepatik protein sentezini regüle ederek inflamatuar mediatör salınımını azaltarak antiinflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir. DNA, RNA, adenozin trifosfat ve nikotinamid adenin dinükleotidlerin esansiyal strüktürel ünitesi olan nükleotidler ise, sellüler bütünlük ve fonksiyonların idamesinde gerekli olup aynı zamanda natürel killer hücrelerin aktivasyonunu stimüle ederler. ω–6 yağ asitlerine kıyasla immünonütrisyonda yer alan ω-3 yağ asitleri ise proinflamatuar sitokin salınımını antiinflamatuar sitokinlere doğru kaydırarak, genel inflamatuar proçes üzerine daha yaralı bir kontrol oluşturur. Non esansiyal bir amino asit olan glutaminin ise multipl fonksiyonları mevcuttur: lenfositler, makrofajlar ve enterositlerin ana enerji kaynağıdır. Bir antioksidan olan glutatyonun pre-

kürsörü olup aynı zamanda asit baz dengesinin idamesine yardımcı olur. Tüm bu bilinen etkileşimlere rağmen immünonütrisyon başlığı altında uygulanan rejimlerin içerdiği ürünlerin, hastanın immün cevabına olan olumlu etkilerin ortaya çıkmasında rol oynadıkları kesin mekanizmaların araştırılma ihtiyacı vardır. Burada ihmal edilmemesi gereken ve değerlendirilmeye alınması mutlak olan husus barsağın kritik hastalıkta oynadığı roldür. Enteral immünonütrisyonun uygulandığı hasta grubunda, olumlu etkilerin görülmesi bir çok çalışmada nütrisyonun erken dönemde uygulanabilirliği ile koreledir. Barsak sisteminin lüminal ve sistemik beslenmesindeki defektler sonucu artan permeabiliteye bağlı bakteri ve endotoksin translokasyonunun multi organ yetersizliğindeki majör rolü artık günümüzde ihmal edilemeyecek bir unsurdur. Dolayısıyla immünite yükseltici ürünlerin özellikle barsak sistemine olabilecek olumlu etkileri olabilir. Aynı şekilde enterositlerin ana besin kaynağı olan glutaminin klinik sonuç üzerine istenen etkilerinin barsak fonksiyonlarında ortaya çıkardığı olumlu etki neticesinde gerçekleştiği düşünülmelidir.

İmmünonütrisyonla ilgili olumlu klinik ve deneysel araştırma sonuçları ve yan etkilerine ait herhangi bir dökümantasyonun bulunmaması, 'çok etkin olmasa bile, zararı yoktur' yaklaşımına neden olabilir. Ne var ki mekanizmada halen cevap bulmamış soruların mevcudiyeti ve kritik hastalıkta immun cevabın arttırılmasına ihtiyacın yanı sıra bazı hasta grubunda supresif etkinin daha olumlu sonuç doğurabileceği gerçeği konağın immün cevabını modüle eden ürünlerin kullanımında tedbirli olunması sonucunu doğurmaktadır.

KAYNAKLAR

1- Atkinson S, Sieffert E, Bihari D: A prospective, randomized, double blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill, *Crit Care Med 26:*1164 (1998).

2- Griffiths RD, Jones C, Allan Palmer TE: Six month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition, *Nutrition 13:*295 (1997).

3- Shronts EP, Beilman GJ, Cerra FB: The inflammatory response, immune dysfunction, and immunonutrition, "Irvin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds): *Intensive Care Medicine,* 4. baskı" kitabında, Lippincott-Raven, London (1998).

4- Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, et al: Influence of arginine, omega 3 fatty acids and nucleotide supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma, *Nutrition 14:*165 (1997).