

İMMÜNONÜTRİSYON

Ayşegül TOKATLI

Kritik hastalıklar önemli derecede protein yıkımı ve endojen protein depolarının kaybı, kas ve organlarda ağırlık azalması, immun cevapta bozulma ile sonuçlanan ağır bir katabolizma ile birliktedir. Bu değişiklikler klinik olarak hastanın daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalmasına, belki de daha uzun süre solunum destегine gereksinim duymasına, tüm bunların sonucunda nazokomiyal infeksiyonlarla karşılaşmasına yol açacaktır. Nazokomiyal infeksiyonlar yarattıkları septik şok ve çoklu organ yetmezlikleri nedeni ile yoğun bakım ünitelerinin en önemli mortalite nedenleridir.

Kritik durumdaki hasta bireye yapılacak erken nütrisyon desteği ile stres, infeksiyon ve primer hastalığın yapacağı hasara karşı gelişen sitokin cevabını değiştirerek hastalık sırasında oluşan metabolik değişiklikleri kontrol etmenin mümkün olabileceğinin anlaşılmıştır. Hatta kritik hastalıklarda hastanın parenteral yoldan çok enteral yoldan beslenerek barsağın yapısal ve işlevsel bütünlüğünün korunmasına çalışılması gereği, enteral beslenmenin kesilmesi halinde gelişecek olan barsak atrofisinin bakteri ve endotoksinlere olan geçirgenliğin artmasına yol açarak infeksiyon ve sistemik metabolik değişiklikler için risk oluşturacağı kabul edilmektedir.

Özellikle son on yılda gelişen ve kabul gören yaklaşım-la standart beslenmenin ötesinde çeşitli nutrientlerle zenginleştirilerek uygulanan beslenme ile hastanın immün durumunun güçlendirilmesine çalışılmakta ve bu yaklaşım "immünonütrisyon" olarak adlandırılmaktadır. Yapılan pek çok çalışma immün yönden desteklenmenin hiç olmazsa hastaların bir kısmında akut faz inflamatuvar cevabin süresini ve büyülüüğünü kontrol edebileceğini göstermiştir.

Organizmanın her türlü stresse cevabı aynıdır. Vücut için stres oluşturan olay mikrobiyal invazyondan allerjik reaksiyona, cerrahi operasyondan yanığa, travmaya, doku iskemi-sinden doku infarktüne kadar çok farklı olabilir. Bütün bu streslere cevap genel semptomlar ile birlikte lokalize akut inflamasyondur ve buna "Akut Faz Cevabı-AFC" denir. Akut faz cevabının yaygın klinik belirtileri ateş, üşüme hissi, somnolans, anoreksidir. Bu olaylar plazmada protein, lipit, mineral, hormon, sitokin ve kanın hücresel komponentlerindeki değişiklik ile birliktedir. Aslında subklinik ya da kronik hastalıklarda da benzer inflamatuvar reaksiyonlar izlenir. Akut faz proteinleri, sitokinler, diğer sinyal molekülleri hastalık klinik olarak belirmeden haftalar, aylar önce artar. "Kronik Faz Cevabı- KFC" olarak adlandırılan anoreksi, asteni, anemi, gıda almısında azalma, yorgunluk, kas dokusu kaybı, depresif ruh hali, mental depresyon gibi belirgin klinik bulgular akut faz cevabından farklıdır.

Akut ve kronik faz cevabında olan ortak önemli bir değişiklik istirahatte harcanan enerji artışı ile birlikte olan genel hipermetabolik durumdur. Bu artmış metabolizma, artmış hepatik glukoneogenezis, artmış glukoz kullanımını, azalmış kas glukoz alımı, adipoz dokuda artmış lipoliz, hiperlipide-mi, non-esterifiye yağ asitlerinin artmış yapımı, tüm vücutta protein "turnover"ında artış, artmış hepatik protein sentezi, azalmış kan amino asit "uptake"ı, insülin rezistansı, sitokinlerin artmış yapımı, kanda endotoksin konsantrasyonunun artması, katekolamin, kortizol ve glukagon konsantrasyonlarının artması ile birliktedir.

Akut ve kronik faz cevabında gelişen hipermetabolizma, hormonal değişiklikler, insülin rezistansı, karbohidrat, lipit ve protein metabolizması değişikliklerinin benzerleri, sitokinler özellikle de tümör nekrosis faktör- α , interlökin-6, interlökin-1, interferon- γ , lösemi inhibitör faktör verilerek deneysel olarak oluşturulmuştur. Akut ve kronik faz cevabında interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonundaki artış belirgindir. Yorgunluk, somnolans, mental depresyon, anoreksi, gündüz uykusu hali gibi durumlarda IL-6 konsantrasyonu yüksek bulunduğu için IL-6'nın akut ve kronik faz cevabında özel bir rolü olduğu görüşü giderek kuvvetlenmektedir.

Akut ve kronik faz cevaplarında izlenen değişikliklerin çoğu deneysel olarak IL-6 verilmesi ile yaratılabilmektedir. Bu sitokinin IL-1 ve TNF- α 'dan sonra sekrete edildiği ve bu sitokinlerden farklı olarak plazmada serbest dolaştığı düşünlür. IL-6 subkutanöz yağ dokusundan çok daha fazla miktarlarda visseral yağ dokusundan sekrete edilir. Visseral obezitesi olan kişilerin daha fazla hastalık riski taşımalarının nedeni budur. IL-6'nın kronik olarak yüksekliği özellikle insülin rezistansı ile birliktedir. Nükleer faktör-KB'nin de bu olayda önemli rolü vardır. Nükleer faktör-KB inflamatuvar cevapta önemli olan pek çok geni özellikle de B ve T hücreler ile monositlerdeki IL-6 genini aktive eder. Tüm bu bilgiler IL-6'nın patolojik inflamatuvar olaylarda anahtar mediyatör olduğunu delilidir. Klinikte yanık ya da travmali hastalarda, akut solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği olan hastalarda dolaşımında uzun süre devam eden ya da çok yüksek düzeylerde IL-6 bulunduğu yani abartılı IL-6 cevabı izlenir. Abartılı IL-6 cevabı olduğunda intraselüler adhezyon molekülü-1 üretimi dolayısı ile PNL endoteliyal adhezyon artar,

Akut ve kronik faz cevabında oluşan metabolik değişikliklerden biri de fibrinojen sentezinin artışıdır. Bunun klinik sonucu trombosis gelişimi olabilir. Dolaşımındaki yağ asitlerinin artışının fibrinojen sentezini artırdığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi lipitler etkin enerji depolamalarının yanında

peçok organ ve organelin membran yapısına girer. Satüre yağ asitleri membranlara inkorpere olduğunda hücre membranlarının akışkanlığı azalır, bu olay besin ögelerinin hücre içine girişini, hücrede oluşan atık maddelerin hücre dışına çıkışını bozar. Sonuçta satüre yağ asitleri metabolik hızı etkiler, hatta hücrenin açlığını veya intoksikasyonuna yol açar. Bu olumsuz değişiklikler bir ölçüde diyetteki satüre yağ asitlerinin kısıtlanması, diyetteki omega-3-yağ asitlerinin artırılması ile önlenebilir. Bilindiği gibi diyetin yağ asiti kompozisyonu serum lipit esterlerinin kompozisyonuna haftalar sonra, adipoz doku triglycerol kompozisyonunu aylar sonra yansır.

Sağlığın korunmasında makrofajlar, mikroorganizmalar, defektif hücreleri, toksinleri, diğer zararlı maddeleri vücuttan elimine etmesi çok önemlidir. Satüre yağ asitlerinin enteral ya da parenteral verilmesinin akut, hatta kronik faz cevabını önemli ölçüde etkilediği ve immun fonksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir.

Satüre yağ asitlerinin yüksek yoğunlukta olduğu "batı tipi beslenme"nin sağlığı olumsuz etkilediği, bazı hastalıklara özellikle de infeksiyonlara karşı direnci azalttığı düşünülmesine karşın "düşük glisemik indeksli" gıdaların alımı hinde pek çok önemli nutrientin, antioksidanların serum konstantrasyonlarının artacağı, bu artışın glukoz metabolizmasını, insülin duyarlığını etkileneceği düşünülmektedir. Düşük glisemik indeksli gıdaların çoğu sindirimlemyen, ancak bakteriler tarafından ferment edilen gıdalardır. Bu besinler gastrointestinal sistem enzimleri tarafından yıkılamaz ve ince barsaklardan emilemez. Kolonda bakteriler tarafından ferment edilerek çok sayıda nutrient, mikronutrient, vitamin, antioksidan maddeler, koagülasyon faktörleri, büyümeye faktörleri, sitokin benzeri moleküller (bakteriokinler) aşağı çıkar ve absorbe edilir. Bu nedenle bu tür gıdalar giderek "kolonik besinler" diye anılmaya başlanmıştır.

Diyetin sağlığı etkilediğinin diğer bir delili de diyetteki liflerin seluloz, pektin, nişasta ve oligofruktanların artışının kısa zincirli yağ asitlerinin artmasına, doymuş yağ asitlerinin azalmasına, insüline duyarlığın artmasına yol açmasıdır. Buna bağlı bir gözlem de diyetteki liflerin artışının klinikte tromboz olaylarını önlediğidir.

Bazı çoklu doymamış yağ asitleri, bazı aminoasitler, mineral ve vitaminler ile antioksidanların akut ve kronik faz cevabının düzenlenmesinde kritik bir önemi vardır. Örneğin günde 3 g fibrinojen yapımı için gerek duyulan triptofan 8 g kas proteininden, bu miktar protein ise 36 g kas dokusundan sağlanabilir. Eğer günlük gerek duyulan triptofan diyetten sağlanamazsa kas dokusu yıkımı olacak, bir ayda bir kg kas dokusu kaybedilecektir. Örneğin akut faz cevabının izlendiği kanser hastalarında triptofan, serin ve tirozin gibi amino asitlerin düzeylerinin farkedilecek kadar düşük olduğu gösterilmiştir.

Arjinin, glutamin, pürin nükleotidleri, omega-3-yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri gibi besin ögelerinin inflamatuar cevabın oldukça karmaşık yapısı içinde önemli basamaklarda rolleri olduğu bilinmektedir ve artık immun sistemi desteklediği bilinen arjinin, pürin nükleotidleri, ome-

ga-3-yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri gibi besin ögelerini bulunduran enteral, glutamin içeren parenteral ürünler ticari olarak bulunabilmekte, hastaların bu ürünlerle desteklenmesi ile hiç olmazsa bir kısmında akut faz inflamatuar cevabin süresi ve şiddeti azaltılabilmektedir.

Arjinin

Non-esansiyel bir amino asit olan arjinin büyümeye hormonu, glukagon, prolaktin ve insülin salınımında potent bir stimulandır, nitrik oksit prekürsörü olarak kullanılır. Oluşumda rol oynadığı nitrik oksitin vazodilatasyon sağladığı, hepatik protein sentezini düzenlediği, inflamatuar mediyatör salınımını azaltarak antienflamatuar etki yarattığı, zararlı ve ekzajere inflamatuvardan yanıt baskıladığı bilinir. Arjinin nitrik oksit yolu ile bakteri öldürme fonksiyonlarını da düzenlediği bilinmektedir. Arjinin desteğinin kollajen sentezini artıracak yara iyileşmesine katkısı çok belirgindir.

Glutamin

Diger bir non-esansiyel amino asit olan glutaminin bazı şartlarda esansiyel olduğu kabul edilir. Glutaminin en önemli rollerinden biri hızlı yenilenen hücrelere enterosit, kolonosit gibi sindirim sistemi hücrelerine, lenfosit, makrofaj gibi immun sistem hücrelerine oksidatif yakıt olmasıdır. Bazı klinik şartlarda gastrointestinal sisteme koruyucu ya da yenileyici olarak gereklidir. Glutamin nitrojen taşınamasında önemli olduğu gibi antioksidan olan glutatyonun öncül maddelerindendir. Sağlıklı kişilerde glutamin özellikle kas dokusunda çokca bulunur, karaciğerde visseral proteinlerin sentezinde, böbrekte renal amonyak oluşumunda öncül madde olarak kullanılır. Vücut için stres oluşturan durumlarda gereksinim duyulan glutamin miktarı artar, dışardan glutamin desteği yapılmazsa plazmadaki glutamin miktarı dramatik olarak azalır, ardından kas dokusu yıkılmaya başlar, diğer taraftan vücut Krebs döngüsünde oluşan α -ketoglutaratı önce glutamat, sonra glutamine çevirerek glutamini temin yoluna gider. Bu dönemde dışardan glutamin sağlanması bu katabolik etkiye en aza indirir. Glutamin verilmesi parenteral beslenme uygulamasında gelişen intestinal mukoza atrofisi, radyasyon ve kemoterapi uygulamasında olacak intestinal mukoza harabiyetini en aza indirecektir. Glutamin desteği yapılan hastalarda çoklu organ yetmezliğinin en önemli nedeni olan sepsisin daha az izlentiği bilinir. Glutaminin enterositler için önemli yakıt olduğu bilgisinden yola çıkılarak barsak fonksiyonlarını düzelttiği ya da koruduğu, bu işlevin sepsis gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu düşünülür. Bir proteine bağlı olmadığı takdirde solusyonlardaki yapısı dayanıksız olan glutaminin enteral verilmesi çoğu kez mümkün olmamakta, enteral yoldan verilmesi halinde toz olarak kullanılmalıdır.

Pürin nükleotidleri

Pürin nükleotidleri DNA ve RNA'nın yapı taşıdır. Hücresel düzeyde kataliz, enerji transferi, hormonal sinyallerin koordinasyonu gibi pek çok olayda nükleotidlere gereksinim vardır. Gereksinim duyulan nükleotidler ölmüş hücrelerden ve dışardan diyetle sağlanır.

Nükleotidlerin vücutta sentezlenmesi oldukça karmaşık ve enerji gerektiren bir olaydır. Bu nedenle hızlı büyümeye stres durumlarında dışardan sağlanması önem kazanır. Nükleotidlerin yetersizliği hızla yenilenen GIS mukoza hücrelerinde, lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerin yenilenmesinde yetersizliğe yol açacaktır. Günlük diyetteki hayvansal proteinler, maya, süt ve baklagillerle günde 1-2 gram nükleotid sağlanır, anne sütünde litrede 70 mg nükleotid vardır. Pek çok infant formülasyonu nükleotid bakımından zenginleştirilmiştir.

Esansiyel yağ asitleri

Yağ asitleri hücre membranının önemli komponentleridir, dilatasyon, kontraksiyon, pihtlaşma ve inhibisyon, hücre bölünmesi ve büyümeye gibi çok sayıda olayı katalizleyen yapılardır. İmmünonütrisyonda kullanılan yağ asitleri L-arjinin, glutamin, nükleotidlerden farklı olarakimmün sistemi stimüle etmez. Omega-6-yağ asiti olan araşidonik asit yüksek düzeylerde immün fonksiyonları baskılara, inflamasyonu indükler. Balık yağında yüksek miktarda bulunan eikosapentanoik asit (EPA) ve dokosahexanoik asit (DHA) gibi omega-3-yağ asitleri hücre membranında siklooksijenaz metabolizması için araşidonik asit ile kompetisyonu girer. Omega-3-yağ asidi ile omega-6-yağ asitlerinin birbirine oranı immün fonksiyonların optimize edilmesinde önemlidir. Hücre membranındaki omega-6 içeriğinin omega-3'e modifiye olması T hücre proliferasyonu, hücrenin hücreye adezyonu, plazma membran akışkanlığı ve sitokin salınımını etkiler. Diyetteki yağ asiti tipi ve miktarına bağlı olarak hücre membranındaki yağ asiti tipi ve miktarı hızla değişir. Kritik hasta kişilerde omega-3-yağ asiti destegine başlandıktan 7 gün sonra eritrosit membranındaki omega-6/omega-3 oranının azaldığı gösterilmiştir. Diyetteki değişiklikle AA/EPA oranının değişmesi eikosanoidlerin üretimini değiştirdiği bilinir. Eikosanoidler prostaglandin ve lökotrienlerden oluşan lokalize doku hormonlarıdır. Araşidonik asit artlığında oluşan eikosanoidler immunoüspresyon ve inflamasyonu artırırken, EPA ve DHA'nın artttırduğu eikosanoidler daha az inflamatuvar cevap yaratır, immün fonksiyonları da süprese etmez.

Diğer immünonütrentler

Selenyum

Esansiyel bir element olan selenyumun glutatyon peroksidaz enziminin yapısına girdiği için önemli bir antioksidandır. Ayrıca yapısında yer aldığı bazı diğer enzimler de hidrojen peroksit ve diğer bazı organik hidroperoksitlerin daha az toksik olan bileşiklere indirgenmesinde rol alır. Sistemik inflamatuvar cevapta ortaya çıkan serbest radikaller sadece mikroorganizmaların değil konakçının da hücre membranlarına ve hücresel yapılara zarar verirler. Önemli bir serbest radikal yakalayıcısı olan selenyumun bu özelliği ile inflamatuvar olaylarda düzenleyici rolü olduğu kabul edilir. Selenyum desteginin fagositer ve "natural killer" aktivite, T hücre çoğalması, immünglobulin sentezini artttırığı gösterilmiştir.

Çinko

Çinkonun bir mitojen olduğu, eksikliğinde mitojen sitimasyonuna yanıt olan T hücre proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir. Gerçekten de çinko eksikliğinde timus dokusunun atrofiye uğradığı, her türlü etkenle oluşan infeksiyonların sıklığının arttığı bilinir. Ancak sepsisli hastalarda parenteral çinko verilmesinin akut faz cevabında artıa yol açtığı, sepsis hayvan modellerinde ise önceden çinko verilmesinin inflamatuvar cevabı azalttığı şeklinde birbiri ile çelişkili sonuçlar vardır.

Demir

Demir eksikliğinde hücresel immünitenin etkilendiği, nötrofillerin bakterisidal kapasitesinde azalma olduğu, demir desteği ile bu bozuklukların düzelttiği bilinir. Demir eksikliğinde nadiren immünglobulin düzeylerinde artma izlenmiştir. Ancak saptanan immün fonksiyon bozukluklarının hangisinden spesifik olarak demirin sorumlu olduğu tam olarak bilinemez. Ancak demir içeren ve demire bağımlı enzimlerin fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır.

Bakır

Bakır eksikliği olgularının bir kısmında T ve B lenfositlerin sayısı normalin alt sınırında, lenfositlerin mitojenlere proliferasyon yanımı azalmış olarak bulunmuştur. Hayvan deneyleri ile de bakırın hücresel immüniteyi etkilediği gösterilmiştir, ancak ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca bakır süperoksit dismutazın yapısında bulunmakta, oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol almaktadır.

Vitamin A

Vitamin A eksikliği ile infeksiyon hastalıklarının birlikte, vitamin A eksikliğinde infeksiyon hastalıklarının mortalite ve morbiditesindeki artış, vitamin A eksikliğinde bazı immün fonksiyonlarda değişiklik olması, T ve B lenfositlerin olgunlaşması için vitamin A'ya gereksinim duymaları vitamin A'nın immünitedeki rolünün göstergeleri kabul edilir. Vitamin A eksikliği olan olgulara vitamin A verildiğinde düşük olan lenfosit sayısındaki hızlı artış, vitamin A'nın lenfosit öncülerinin çoğalma ve farklılaşmasını sağladığının kanıtıdır. Vitamin A'nın hücre aracılık immün yanıtlarında rolü olduğu gösterilmiştir. Vitamin A non immünojik immüniteyi de uyarmaktadır. Deri, sindirim sistemi, solunum sistemi ve genitoüriner sistem epitel bütünlüğünü ve müküs sekresyonunun devamlılığını sağlayarak bakteri invazyonunu önlemektedir.

Vitamin E

Hücre membranlarının yapı ve devamlılığını sağlayan kuvvetli bir antioksidan olan vitamin E'nin lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 sentezini artttırığı gösterilmiştir. Vitamin E eksikliğinde gözlenen "natural killer" aktivitesindeki artışın oluşan serbest radikaller nedeni ile olduğu düşünülür.

Vitamin B₆ (Piridoksin)

Piridoksin eksikliğinde deneysel olarak immün sisteme lenfosit sayısında azalma, nötrofil sayısında artma şeklinde değişiklikler gösterilmiştir.

Vitamin C (Askorbik asit)

Vitamin C'nin fagositer seri hücrelerine etkisi olduğu bilinir. C vitamini eksikliğinde muhtemelen fagositer hücrelerin biçim değiştirmeleri ve hareketleri için gerekli bir protein olan tubulinin yapımında bir yetersizlik olduğu, bu nedenle hücrelerin infeksiyon bölgesine ulaşmasının mümkün olmadığı düşünülür.

Folik asit

Folik asit eksikliğinde lenfosit proliferasyonunda azalma, sitotoksik T hücresi aktivitesinde azalma saptanmıştır.

Glisin

Glisin desteğinin hücreleri iskemi-reperfüzyon zararından, hipoksiden koruduğu, serbest radikalleri inhibe ettiği, TNF yapımını engellediği, dolayısı ile çoklu organ yetmezliğinden organizmayı koruduğu gösterilmiştir.

İmmünonütrisyonun riskli hastalarda infeksiyon riskini azalttığı, ancak ağır sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmiş hastalarda yararı olmadığı, hatta zararlı olduğu söylenebilir. Uygun hastaya uygulandığında infeksiyöz komplikasyonların azalması nedeni ile hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, mekanik solunum cihazına bağlı kalma süresi kısalacak, çoklu organ yetmezliği gelişme riski azalacaktır. Mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir.

İmmünonütrisyonun en az 5 gün, en çok 10 gün süre ile kullanılması önerilir. Ancak karaciğer ve böbrek hastaları gibi azot yükünü taşıyamayan, gastrointestinal intoleransı olan hastalarda daha kısa süre kullanılması önerilir. Ancak immünonütrisyonla son vermenin objektif kriterleri C-reaktif protein ve fibronektin gibi inflamatuvar proteinlerde azalma, pre-albumin düzeyinde artmadır.

İmmünonütrisyonun uygulanmasında kolay, güvenilir ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği için intragastrik beslenme tercih edilmelidir. Bolus beslenme yerine devamlı beslenme, verilen miktar giderek arttırılarak verilmek istenen miktarla erişilmelidir. İmmünonütrisyon uygulanan dönemde gastrik boşalmayı geciktirecek ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.

Elektif gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastalar, majör üst ve alt gastrointestinal cerrahi uygulanacak ağır malnütrisyonlu hastalar, künt ve delici gövde yaralanması olan hastalar, çok sayıda intraabdominal organ yaralanması olan olgular immünonütrisyon uygulaması için uygun olurlardır. Ayrıca ciddi yanık olguları, ciddi kafa travmasına uğramış hastalar, infeksiyöz mortalitesi yüksek ve ventilatöre bağımlı nonseptik hastalarda immünonütrisyonun faydası olacağına inanılır.

İmmünonütrisyon uygulanacak cerrahi hastalarda girişimden önce başlanması, operasyon öncesi başlamak mümkün olmayan olgularda ise hastanın durumu beslenmeye elverişli hale geldiğinde başlanması önerilir.

İmmünonütrisyon uygulanan hastalarda verilen miktarlar yavaş artırılarak hastanın gereksiniminin % 50-60 kadarı karşılanılmalıdır. Hastalarda gaz, bulantı, abdominal distansiyon, kramplar, ishal gibi spesifik olmayan intolerans belirtileri gelişebilir.

İmmünonütrisyon uygulana hastalar gelebilecek olumsuzluklar yönünden yakın izlenmelidir. Teorik olarak gelebilecek olumsuzluklardan söz edilebilir. Örneğin yüksek dozlarında L-arjinin ve L-glutaminin meme kanser hücrelerinde çoğalmaya yol açabileceği, deneysel çalışmalarında nitrik oksit yoluyla oluşacak vazodilatasyon sonucu septik şok gelişiminin kolaylaşacağı öne sürülmüş, ancak insanlarda uygulanan miktarların çok yüksek dozlar olmadığı, pratikte böyle bir zararın olmayacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Alexander JW, Ogle CK, Nelson JL: Diets and infection: composition and consequences, *World J Surg* 22:209 (1998).
- 2- Angstwurm MWA, Schottorf J, Schopohl J, Gaertner R: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome, *Crit Care Med* 27:1807 (1999).
- 3- Beale RJ, Bryg DJ, Bihari D: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome, *Crit Care Med* 27:2799 (1999).
- 4- Beisel WR: Nutrition and immune function: overview, *J Nutr* 126:2611S (1996).
- 5- Bengmark S: Nutritional modulation of acute- and "chronic"-phase responses, *Nutrition* 17:460 (2001).
- 6- Bihari D: Immunonutrition in the critically ill, *J Parenter Enteral Nutr* 26:67 (2002).
- 7- Bower RH: Nutrition and immune function, *Nutr Clin Pract* 5:189 (1990).
- 8- Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V: Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet, *Crit Care Med* 26:24 (1998).
- 9- Carver JD: Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects, *J Nutr* 124 (Suppl 1):144S (1994).
- 10- Cerra FB: Nutrient modulation of inflammatory and immune function, *Am J Surg* 161:230 (1991).

- 11- Cerra FB, Holman RT, Bankey PE, Mazuski JE, LiCari JJ: ω 3 polyunsaturated fatty acids as modulators of cellular function in the critically ill, *Pharmacotherapy* 11:71 (1991).
- 12- Chandra RK: 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future, *Am J Clin Nutr* 53:1087 (1991).
- 13- Consensus Recommendations From the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy: *J Parenter Enteral Nutr* 25:S61 (2001).
- 14- Coşkun T: İmmünonütrisyon, *Hacettepe Tip Derg* 32:313 (2001).
- 15- Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome, *Surgery* 112:56 (1992).
- 16- DeWitt RC, Kudsk KA: The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology, *Infect Dis Clin North Am* 13:465 (1999).
- 17- Efron DT, Barbul A: Arginine and immunonutrition: a reevaluation, *Nutrition* 16:73 (2000).
- 18- Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chapuis P: Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients, *Crit Care Med* 26:1536 (1998).
- 19- Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients, *Crit Care Med* 28:643 (2000).
- 20- Griffiths RD, Andrews F: Glutamine: a life-threatening deficiency in the critically ill? *Intensive Care Med* 27:12 (2001).
- 21- Heys SD, Wahle KWJ: Targeted nutrition in the critically ill: a therapeutic modality for the new millennium? *Nutrition* 17:57 (2001).
- 22- Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with clinical illness: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Ann Surg* 229:467 (1999).
- 23- Jian ZM, Cao JD, Zhu XG, et al: The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patient, *J Parenter Enteral Nutr* 23 (5 Suppl):S62 (1999).
- 24- Jollivet P, Pichard C: Immunonutrition in the critically ill, *Intensive Care Med* 25:631 (1999).
- 25- Kelley D: Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids, *Nutrition* 17:669 (2001).
- 26- Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT: The role dietary sources of nucleotides in immune function: a review, *J Nutr* 124:1442S (1994).
- 27- Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al: Effects of nutrient substrates on immune function, *Nutrition* 6:88 (1990).
- 28- Manhart N, Vierlinger K, Akomeah R, Bergmeister H, Spittler A, Roth E: Influence of enteral diets supplemented with key nutrients on lymphocyte subpopulations in Peyer's patches of endotoxin-boosted mice, *Clin Nutr* 19:265 (2000).
- 29- McClave SA, Lowen CC, Snider HL: Immunonutrition and enteral hyperalimentation of critically ill patients, *Dig Dis Sci* 37:1153 (1992).
- 30- O'Leary MJ, Coakley JH: Nutrition and immunonutrition, *Br J Anaesth* 77:118 (1996).
- 31- Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al: Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides, *Pediatrics* 101:242 (1998).
- 32- Poulin E: Prophylactic nutrition, *Can J Surg* 34:555 (1991).
- 33- Preiser J-C, Gossum AV, Berre J, Vincent J-L, Carpentier Y: Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress, *Crit Care Med* 28:3828 (2000).
- 34- Ross AC: The relationship between immunocompetence and vitamin A status, "Sommer A, West KP Jr (eds): *Vitamin A Deficiency: Health, Survival, and Vision*" kitabında s. 251, Oxford University Press, New York (1996).
- 35- Roth E: Oral glutamine: does it make sense? *Nutrition* 17:52 (2001).
- 36- Schears GJ, Deutschman CS: Common nutritional issues in pediatric and adult critical care medicine, *Crit Care Clin* 13:669 (1997).
- 37- Schloerb PR: Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales, *J Pediatr Enteral Nutr* 25:S3 (2001).
- 38- Semba RD: Vitamin A, immunity, and infection, *Clin Infect Dis* 19:489 (1994).
- 39- Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients, *Crit Care Med* 25:1489 (1997).
- 40- Sorensen RU, Leiva LE, Kuvibidila S: Malnutrition and the immune response, "Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds): *Textbook of Pediatric Nutrition*, 2. ed." kitabında s. 141, Raven Press Ltd, New York (1993).
- 41- Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI: Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons, *Am J Clin Nutr* 46:659 (1987).
- 42- Taylor RM, Baker A, Cheeseman P, Preedy V, Bartlett, Grimes G: Can adult enteral formulae be given to critically ill paediatric patients, *J Intensive Care Med* 23 (Suppl 1):140 (1997).
- 43- The Nordic Symposium on Immunonutrition, Stockholm (1999). (<http://www.novartismedicalnutrition.com/newsletter/pdfs/immunonutrition-newsletter.pdf>)
- 44- Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L: The immunobiology of zinc, *Immunol Today* 18:519 (1997).
- 45- Yamashita N, Maruyama M, Yamazaki K, Hamazaki T, Yano S: Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocytes, *Clin Immunol Immunopathol* 59:335 (1991).
- 46- Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW: Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study, *Am J Med Sci* 315:4 (1998).