KLİNİK NÜTRİSYONUN TEMELLERİ

Dördüncü Baskı

Baş Editör
Luboš Sobotka

Çeviri Editörü
R. Haldun Gündoğdu

Yardımcı Editörler
Simon P. Allison
Alastair Forbes
Olle Ljungqvist
Rémy F. Meier
Marek Pertkiewicz
Peter B. Soeters

GALÉN


GALEN



ESPEN

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

KLİNİK NÜTRİSYONUN TEMELLERİ

Dördüncü Baskı

ISBN: 978-605-86172-0-9

Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay, Ankara
Tel. 0312 431 3062

Baskı
Pelin Ofset-Tipo Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
İvedik Organize Sanayi Bölgesi, 1514. Sk. No. 28, Yenimahalle, Ankara
Tel. 0312 395 2580
Faks. 0312 395 2584
www.pelinofset.com.tr

Baskı Tarihi
Mart 2015

Baş Editör

Luboš Sobotka, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of Department of Metabolic Care and Gerontology
Medical Faculty
Charles University
Hradec Králové
Czech Republic

Yardımcı Editörler

Simon P. Allison, MD, FRCP
Professor in Clinical Nutrition
Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition
Queen's Medical Center
Nottingham
United Kingdom

Alastair Forbes, BSc, MD, FRCP, FHEA
Professor of Gastroenterology and Clinical Nutrition
University College London
London
United Kingdom

Olle Ljungqvist MD, PhD
Professor of Surgery
Dept of Surgery
Örebro University Hospital
Örebro
Sweden

Rémy F. Meier, MD
Professor of Medicine
Head of Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
University Hospital
Kantonsspital Liestal
Liestal
Switzerland

Marek Pertkiewicz, MD, PhD
Professor in Surgery
Department of General Surgery and Clinical Nutrition
Medical University of Warsaw
Warsaw
Poland

Peter B. Soeters, MD, PhD
Emeritus Professor of Surgery
Department of Surgery
University Hospital Maastricht
Maastricht
The Netherlands

Yazarların listesi

Simon P Allison, MD, FRCP
Professor in Clinical Nutrition
Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition
Queen's Medical Center
Nottingham
United Kingdom

Raffaella Antonione, MD,
Internal Medicine
Clinica Medica, Ospedale di Cattinara
Azienda Ospedaliero-Universitaria Trieste
Italy

Peter Austin
Senior Pharmacist
Southampton University NHS Hospitals Trust
Southampton
United Kingdom

Mette M Berger, MD, PhD
Professor of Intensive Care Medicine
Service of Intensive Care Medicine & Burns
Lausanne University Hospital (CHUV)
CH-1011 Lausanne
Switzerland

Gyorgy Bodoky, MD, PhD
Professor of Oncology
St. Laszlo Teaching Hospital
Department of Oncology
Budapest
Hungary

Yves Boirie, MD, PhD
Professor of Nutrition
University of Clermont-Ferrand
Clinical Nutrition Department of the University Hospital of Clermont-Ferrand
Human Nutrition Research Center
Clermont-Ferrand
France

Federico Bozzetti, MD
Surgeon Oncologist Faculty of Medicine
University of Milan
Milan
Italy

Marco Braga, MD
Profesor of Surgery
Department of Surgery
San Raffaele Vita Salute University
Milan
Italy

Fang Cai, MD
Physician Postdoc R&D
Unit of Nutrition
Geneva University Hospital
Geneva
Switzerland

Philip C Calder, PhD, DPhil
Professor of Nutritional Immunology
Institute of Human Nutrition and Human Development and Health Academic Unit
Faculty of Medicine
University of Southampton
Southampton
General Hospital Southampton
United Kingdom

Maria E Camilo, MD, PhD
Professor of Medicine and Nutrition
Head of the Research Unit of Nutrition and Metabolism
Institute of Molecular Medicine
Medical Faculty
Lisbon University
Lisbon
Portugal

Noël Cano, MD, PhD
Professor of Nutrition
Head, Human Nutrition Research Center of Auvergne (CRNH Auvergne)
Human Nutrition Unit, UMR 1019 INRA
Clermont Université Clinical Nutrition Unit
Clermont-Ferrand University Hospital
Clermont-Ferrand
France

Yvon A Carpentier, MD
Professor of Pathological Biochemistry and Nutrition
Director, L. Deloyers Laboratory for Experimental Surgery
Université Libre de Bruxelles
Brussels
Belgium

Luc Cynober, PharmD, PhD
Professor of Nutrition
Head of Departments
Department of Experimental, Metabolic and Clinical Biology
Pharmacy Faculty - Paris Descartes University
and Clinical Chemistry Department,
Cochin and Hôtel-Dieu Hospitals, APHP
Paris
France

Erno Dardai, MD, PhD
Head of Department of Anesthesiology and Intensive Therapy
St. Stephen's Hospital
Budapest
Hungary

Nicolaas E P Deutz, MD, PhD
Professor of Geriatrics, Professor of Pediatrics and Nutrition
Center for Translational Research in Aging & Longevity
Donald W. Reynolds Institute on Aging
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock
USA

David F Driscoll, PhD
Vice President
Stable Solutions LLC
Easton, MA
USA

Wilfred Druml, MD
Professor of Medicine
Medical Department III
Division of Nephrology
University of Vienna and Vienna General Hospital
Vienna
Austria

Stanley J Dudrick, MD, FACS
Professor of Surgery
Chairman, Department of Surgery
Director, Program in Surgery
St. Mary's Hospital
Waterbury, CT
Yale University School of Medicine
New Haven, CT
USA

Yves Dupertuis, PhD
Biologist
Responsible Investigator R&D
Unit of Nutrition
Geneva University Hospital
Geneva
Switzerland

Marinos Elia, MD, FRCP
Professor of Clinical Nutrition & Metabolism
Institute of Human Nutrition
University of Southampton
Southampton General Hospital
Southampton
United Kingdom

Joel Faintuch, MD, PhD
Associate Professor of Medicine
Department of Gastroenterology
Sao Paulo University Medical School
Chief of Nutrology Residency Program
Hospital das Clinicas
Sao Paulo
Brazil

Keneth C H Fearon, MD
Professor of Surgical Oncology
Edinburgh University
Edinburgh
United Kingdom

Eric Fontaine, MD, PhD
Professor of Medicine INSERM U1055 – LBEA
Joseph Fourier University
Grenoble
Cedex
France

Alastair Forbes, BSc, MD, FRCP, FHEA
Professor of Gastroenterology and Clinical Nutrition
University College London
London
United Kingdom

Konstantinos Fragkos, MD
Clinical Research Fellow in Gastroenterology and Clinical Nutrition
University College of London
London
United Kingdom

Peter Fürst, MD, PhD
Professor of Nutritional Biochemistry
Institute for Nutrition Science
Rheinische Friedrich-Wilhelms University
Bonn
Germany
Wim G. van Gemert MD, PhD
Colorectal, Gastrointestinal and Pediatric Surgeon
Academic Hospital Maastricht
Maastricht
The Netherlands

Laurence Genton, MD
Chief Resident
Clinical Nutrition
Geneva University Hospital
Geneva
Switzerland

M Cristina Gonzalez, MD, PhD
Adjunct Professor of Post-Graduation
Program in Health and Behaviour
Catholic University of Pelotas
Pelotas
Brazil

Olivier Goulet, MD, PhD
Professor of Paediatrics
Department of Gastroenterology
Hopital Necker Enfants-Malades
Paris
France

Robert F Grimble, BSc, PhD, Rnutr
Professor of Nutrition
Division of Developmental Origins of Health and Disease
School of Medicine
University of Southampton
Southampton
United Kingdom

Martin Haluzik, MD, PhD
Professor of Medicine
3rd Department of Internal Medicine
Medical Faculty 1
Charles University
Prague
Czech Republic

Folke Hammarqvist, MD, PhD
Professor in Emergency Surgery
Department of Surgical Gastrocenter
CLINTEC
Department of Clinical Science, Intervention and Technology
Karolinska University Hospital Huddinge
Stockholm
Sweden

Gil Hardy, PhD, FRSC
Professor of Pharmaceutical Nutrition
Faculty of Medical and Health Sciences
University of Auckland
Auckland
New Zealand

Laszlo Harsanyi, MD, PhD
Professor of Surgery
1st Surgical Department Faculty of Medicine
Semmelweis University
Budapest
Hungary

Reem Hawary, RD
King Faisal Specialist Hospital & Research Center
Riyadh
Saudi Arabia

Claudia-Paula Heidegger, MD
Deputy Head Physician
Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care
Division of Intensive Care
Geneva University Hospitals
Geneva
Switzerland

J Pat Howard, RD
Head of Nutrition and Dietetic Services
United Bristol Healthcare Trust
Bristol Royal Infirmary
Bristol
United Kingdom

Pao Ying Hsiao, MS, RD, LDN
Doctoral Candidate
Department of Nutritional Sciences
The Pennsylvania State University
University Park
USA

Gordon L Jensen, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of Department of Nutritional Sciences
Pennsylvania State University
University Park
USA

Philippe Jolliet, MD
Senior Lecturer
Medical Intensive Care
Geneva University Hospital
Geneva
Switzerland

Cora F Jonkers-Schuitema, Bc
Dietitian
Academic Medical Center
Amsterdam
The Netherlands

Luiza Kent-Smith, PhD, RD
Professional Leader Nutrition & Dietetics
Saskatoon Health Region
Saskatoon
Canada

Berthold Koletzko, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Division Metabolic and Nutritional Medicine
Dr. von Hauner Children's Hospital
Ludwig-Maximilians-University of Munich
Munich
Germany

Jens Kondrup, MD, Dr Med Sci
Professor in Clinical Nutrition
Clinical Nutrition Unit 5711
Rigshospitalet University Hospital
Copenhagen
Denmark

Marek Kunecki, MD
Specialist in General Surgery
Department of Clinical Nutrition
Department of General and Vascular Surgery
M. Pirogow Provincial Specialist Hospital
Lodz
Poland

Irma Kushta, MD
Resident in Internal Medicine Department
of Clinical Medicine Sapienza
University of Rome
Rome
Italy

Alessandro Laviano, MD
Associate Professor of Medicine Department
of Clinical Medicine Sapienza
University of Rome
Rome
Italy

Miguel Leon-Sanz, MD, PhD
Associate Professor Endocrinology and
Nutrition
Department of Medicine Medical School
University Hospital Doce de Octubre
Complutense University
Madrid
Spain

Xavier Leverve, MD PhD
Professor of Medicine INSERM U1055
LBFA Joseph Fourier University
Grenoble
Cedex
France

Olle Ljungqvist MD, PhD
Professor of Surgery
Department of Surgery
Orebro University Hospital
Orebro
Sweden

Dileep N Lobo, MS, DM, FRCS, FACS
Professor of Gastrointestinal Surgery
Nottingham University Hospitals Queen's
Medical Centre
Nottingham
United Kingdom

Herbert Lochs, MD
Professor of Medicine
Rector
Medical University Innsbruck
Austria

Jan Mañák, MD, PhD
Head of Medical ICU
Department of Metabolic Care and
Gerontology
Medical Faculty
Charles University
Hradec Králové
Czech Republic

Michael M Meguid, MD, PhD
Professor Emeritus of Surgery, Neuroscience and Physiology
Department of Surgery
Upstate Medical University
University Hospital Syracuse, NY
USA

Rémy F Meier, MD
Professor of Medicine
Head of Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
University Hospital
Kantonsspital Liestal
Liestal
Switzerland

Maarten F von Meyenfeldt, MD, PhD
Professor of Surgical Oncology
Department of Surgery
University Hospital Maastricht
Maastricht
The Netherlands

Maurizio Muscaritoli MD
Associate Professor of Medicine
Department of Clinical Medicine Sapienza
University of Rome
Rome
Italy

Stefan Mühlebach, PhD
Hospital Pharmacist FPH
Professor of Pharmacology and Hospital Pharmacy
Medical Faculty
Division of Clinical Pharmacology & Toxicology
University Hospital of Basel
Switzerland

Ton Naber, MD, PhD
Associate Professor of Clinical Nutrition
Department of Gastroenterology and Hepatology
Medical Faculty
University Medical Center Nijmegen
Nijmegen
The Netherlands

Luis Alberto Nin, MD
Professor in Nutrition and Director Magister in Nutrition
Catholic University
Montevideo
Uruguay

Ibolya Nyulasi, MSc
Department of Medicine
Alfred Hospital
Faculty of Medicine
Nursing and Health Sciences Clayton
Australia

Johann Ockenga, MD, PhD
Professor in Internal Medicine
Department of Gastroenterology, Endocrinology and Clinical Nutrition
Klinikum Bremen Mitte
Bremen
Germany

Ann Ödlund Olin, PhD, RN
Manager of Nursing Development
Department of Quality and Patient Safety
Karolinska University Hospital
Stockholm
Sweden

Marek Pertkiewicz, MD, PhD
Professor in Surgery
Department of General Surgery and Clinical Nutrition
Medical University of Warsaw
Warsaw
Poland

Claude Pichard, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of the Unit of Nutrition Geneva
University Hospital
1211 Geneva 14
Switzerland

Matthias Pirlich, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of Department of Internal Medicine
Evangelische Elisabeth Klinik
Berlin
Germany

Mathias Plauth, MD
Professor of Medicine
Head of Department of Internal Medicine
Community Hospital Dessau
Dessau
Germany

Jean-Charles Preiser, MD, PhD
Clinical Director
Department of Intensive Care
Erasme University Hospital
Brussels
Belgium

Isabella Preziosa, MD, PhD
Clinical Nutrition Unit
Umberto I Policlinico di Roma
Rome
Italy

John W L Puntis, BM (Hons), DM, FRCP, FRCPCH
Consultant
Paediatric Gastroenterologist
The General Infirmary at Leeds
Leeds, West Yorkshire
United Kingdom

Petronella L M Reijven, MSc, PhD
Nutritional Scientist
Department of Clinical Dietetics
Maastricht University Medical Centre
Maastricht
The Netherlands

Filippo Rossi-Fanelli, MD
Professor of Medicine
Head of Department of Clinical Medicine
Sapienza
University of Rome
Rome
Italy

Erich Roth, PhD, MgPhil
University Professor
Head of Surgical Research Laboratory
Department of Surgery Medical University
Vienna
Vienna
Austria

Hans P Sauerwein, MD
Emeritus Professor of Energy Metabolism
Academic Medical Center
Amsterdam
The Netherlands

Stephane M Schneider, MD, PhD, FEBGH
Professor of Nutrition
Nutritional Support Unit
Archet University Hospital
Nice
France

Annemie M W J Schols, PhD
Professor of Nutrition and Metabolism in Chronic Diseases
Department of Respiratory Medicine
University Hospital Maastricht
Maastricht
The Netherlands

Joseph M G A Schols MD, PhD
Professor of Chronic Care and Nursing Home Medicine
Department of General Practice
Maastricht University
Maastricht
The Netherlands

Alan Shenkin PhD, BSc, FRCP, FRC Path
Emeritus Professor
School of Clinical Sciences
University of Liverpool
Liverpool
United Kingdom

Pierre Singer, MD
Clinical Professor in Anaesthesia and Intensive Care
Department of General Intensive Care and Institute for Nutrition Research
Tel Aviv University
Rabin Medical Center
Beilinson Hospital
Petah
Tikva
Israel

Antonio Sitges-Serra, MD, FRCS
Professor of Surgery
Head of Department of Surgery
University Hospital del Mar
Barcelona University
Barcelona
Spain

Luboš Sobotka, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of Department of Metabolic Care and Gerontology
Medical Faculty Charles University
Hradec Králové
Czech Republic

Peter B. Soeters, MD, PhD
Emeritus Professor of Surgery
Department of Surgery
University Hospital Maastricht
Maastricht
The Netherlands

Zeno Stanga, MD
Professor in Internal Medicine and Clinical Nutrition
Division of Endocrinology, Diabetes and Clinical Nutrition
Division of General Internal Medicine
University Hospital
Bern
Switzerland

Rebecca J Stratton PhD, RD, Rnutr
Institute of Human Nutrition University of Southampton
Southampton
General Hospital
Southampton
United Kingdom

Štěpán Svačina, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of the 3rd Department of Internal Medicine
Medical Faculty I
Charles University
Prague
Czech Republic

Bruno Szczygiel, MD, PhD
Professor of Surgery
Department of Human Nutrition
Medical University of Warsaw
Warsaw
Poland

Luc Tappy, MD
Professor of Physiology
Chairman
Department of Physiology
School of Biology and Medicine
Lausanne University
Consulting Physician
Division of Endocrinology Diabetes and Metabolism
Lausanne University Hospital
Lausanne
Switzerland

Vladimir Teplan, MD, PhD
Professor of Medicine
Chair of Nephrology
Institute for Postgradual Education
Department of Nephrology
Institute for Clinical and Experimental Medicine
Prague
Czech Republic

Nachum Vaisman, MD
Professor of Pediatrics
Head of Clinical Nutrition Unit
Tel Aviv Sourasky Medical Center and
Tel Aviv Sourasky Medical School
Tel Aviv
Israel

Marian A E van Bokhorst - de van der Schueren, RD, PhD
Senior Nutrition Scientist
Department of Nutrition and Dietetics
VU University Medical Center
Amsterdam
The Netherlands

Andre Van Gossum, MD, PhD
Professor of Medicine
Head of the Clinic of Intestinal Diseases and Nutritional Support
Department of Gastroenterology Hopital Erasme
Universite Libre de Bruxelles
Brussels
Belgium

Maurits F J Vandewoude, MD, PhD
Professor of Medicine
Department of Geriatrics
Faculty of Medicine
University of Antwerp
Antwerp
Belgium

Geert Wanten, MD, PhD, MSc
Gastroenterologist
Head Nutrition Support Team
Intestinal Failure Unit
Department of Gastroenterology and Hepatology
Radboud University, Nijmegen Medical Centre
Nijmegen
The Netherlands

Jan Wernerman, MD, PhD
Professor in Anaesthesia
Department of Anaesthesia and Intensive Care
CLINTEC - Department of Clinical Science, Intervention and Technology
Karolinska University Hospital Huddinge
Stockholm
Sweden

Klaas R Westerterp, PhD
Professor of Human Energetics Department of Human Biology
Maastricht University
Maastricht
The Netherlands

Thomas Wild, MD
Medical Director
Academy of Wound Technology
Paris
France

Zdeněk Zadák, MD, PhD
Professor of Medicine
Department of Metabolic Care and Gerontology
Medical Faculty
Charles University
Hradec Králové
Czech Republic

Çevirenlerin listesi

Osman Abbasoğlu
Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara

Hale Akpınar
Gastroenteroloji BD Öğretim Üyesi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İzmir

Fatma Çelik
Halk Sağlığı AD Öğretim Üyesi
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Diyarbakır

Melek Çivi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Öğretim Üyesi
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Manisa

Kubilay Demirağ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Yoğun Bakım BD Öğretim Üyesi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İzmir

Rıza Haldun Gündoğdu
Genel Cerrahi Eğitim Görevlisi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara

Sadık Kılıçturgay
Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bursa

Gülsen Korfalı
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Öğretim
Üyesi
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bursa

Hülya Sungurtekin
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Öğretim
Üyesi
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Denizli

Hasan Özen
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD
Öğretim Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara

Mehmet Uyar
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun
Bakım BD Öğretim Üyesi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İzmir

İÇİNDEKİLER

1. TEMEL NÜTRİSYON KAVRAMLARI 1
1.1. Enerji ve protein dengesi 1
1.2. Vücut kompozisyonu 7
1.2.1. Vücut kompozisyonu ve ölçümü 7
1.2.1.1. Temel bilgiler 8
1.2.1.2. Densitometri 8
1.2.1.2. Total vücut suyu 9
1.2.1.4. Antropometri 10
1.2.1.5. Vücut kompozisyonu ölçümünün diğer yöntemleri 11
1.2.1.6. Vücut kompozisyonu tahminlerinin duyarlılığı 12
1.2.2. Biyoelektriksel impedans analizi 13
1.2.2.1. Yöntemin temel prensibi 14
1.2.2.2. BIA ölçümünü etkileyen faktörler 17
1.2.2.3. Doku sağlığı göstergesi olarak BIA 17
1.2.2.4. Klinik uygulamada kullanılan BIA yöntemleri 18
1.3. Malnütrisyonun tanısı – tarama ve değerlendirme 21
1.3.1. Malnütrisyon tanımı 21
1.3.2. Tarama 22
1.3.3. Nütrisyonel değerlendirme 23
1.3.4. Nütrisyonel değerlendirmede kullanılan teknikler 26
1.4. Malnütrisyonun fonksiyonlara etkisi 32
1.5. Aşırı beslenme – fonksiyonel ve klinik sonuçları 36
1.5.1. Yağ dokusunun fizyolojisi 37
1.5.2. Akut aşırı beslenme 39
1.5.3. Kronik aşırı beslenme 39
1.5.3.1. Obezite 39
1.5.3.2. Obezite ve metabolik komplikasyonları 41
1.5.3.3. Metabolik sendrom 43
1.5.4. Obezitenin tedavisi 43
1.5.5. Obez hastaların perioperatif nütrisyonel tedavisi 45
1.6. Malnütrisyon prevalansı 46
1.6.1. Yetersiz beslenme (hastalıkla ilişkili malnütrisyon) 47
1.6.3. Sebepler 50
1.6.4 Aşırı beslenme (fazla kilo/obezite) 50

1.7. Dinlenme ve egzersiz sırasında sağlık için nütrisyonel gereksinimler 53
1.7.1. Erişkin kişiler 53
1.7.1.1. Makrobesin ögeleri 53
1.7.1.2. Mikrobesin ögeleri 59
1.7.2. Bebek, çocuklar ve adölesanların nütrisyonel gereksinimleri 61
1.7.2.1. Büyüme ve gelişme için besin ögesi gereksinimi 62
1.7.2.2. Besin ögesi gereksinimleri 65

2. NÜTRİSYONEL FİZYOLOJİ VE BİYOKİMYA 77
2.1. İştah ve iştah kontrolü 77
2.1.1. Periferik sinyaller 78
2.1.2. Periferik sinyalleri entegre eden hipotalamik yollar 80
2.2. Besinlerin sindirimi ve absorpsiyonu 83
2.2.1. Sindirim ve absorpsiyonun temel bölgeleri 84
2.2.2. İnce bağırsak 85
2.2.2.1. Karbonhidratlar 85
2.2.2.2. Lipitler 88
2.2.2.3. Proteinler 90
2.2.2.4. Vitaminler 92
2.2.2.5. Su elektrolitleri ve eser elementler 93
2.2.3. Kolonun absorptif fonksiyonları 94
2.2.3.1. Su ve elektrolitler 94
2.2.3.2. Metabolik ve sindirim fonksiyonları 94
2.3. Enerji metabolizması 96
2.3.1. Enerji tüketimi ölçümü için kalorimetri 96
2.3.2. Enerji tüketimi, ölçümü ve belirleyicilerinin bileşenleri 99
2.3.3. Enerji tüketiminde hastalıkla ilişkili değişiklikler 100
2.3.4. Yoğun bakımda enerji tüketimi 101
2.4. Karbonhidrat metabolizması 103
2.4.1. Normal metabolizmada karbonhidratlar 103
2.4.2. Glukoz metabolizması regülasyonu 104
2.4.3. Glukoz metabolizmasında stresin etkileri 105
2.4.4. Kritik hastalıkta metabolik cevaplar 107
2.5. Lipit metabolizması 108
2.5.1. Lipit metabolizmasında temel yollaklar 109
2.5.2. Açlık durumunda lipit metabolizması 112
2.5.3. Cerrahi stres, sepsis ve organ yetersizliğinin etkisi 113
2.6. Protein ve amino asit metabolizması 115
2.6.1. Fizyoloji 116
2.6.2. Protein döngüsü 117
2.6.3. Amino asit metabolizması 119
2.6.4. Tüm vücut protein sentezi ve/veya yıkımı 119
2.6.5. Protein metabolizmasını ölçme yöntemleri[127–131] 122

2.7. Sağlıkta ve hastalıkta su ve elektrolitler 128
2.7.1. Su ve sıvı kompartmanları 128
2.7.2. Gastrointestinal kanal boyunca sıvı akışı 130
2.7.3. Böbreğin rolü 130
2.7.4. Eksternal sıvı dengesi 131
2.7.5. Açlık ve yaralanma etkileri 133
2.7.6. Elektrolitler 133
2.8. Eser elementlerin fizyolojik fonksiyonu ve eksiklik durumları 140
2.9. Vitaminlerin fizyolojik fonksiyonu ve eksiklik durumları 145
2.10. Sağlıkta ve hastalıkta antioksidanlar 153
2.10.1. Oksidatif stres 154
2.10.2. In vivo oksidasyon ve RNOS nötralizasyonu 155
2.10.3. Antioksidanlar için diyet önerileri 156
2.11. Diyet lifi: metabolizma ve fizyolojik etkiler 157
2.11.1. Lifin fizikokimyasal özellikleri ve metabolizması 158
2.11.2. Lifin bağırsaktaki fizyolojik etkileri ve klinik etkiler 162
2.12. Basit açlık ve stres açlığı 170
2.12.1. Enerji depoları 171
2.12.2. Basit açlık 171
2.12.3. Stres açlığı 173
2.12.4. Malnütrisyon ve hasarlanmaya yanıt 175
2.13. Enflamasyon ve metabolizma üzerine genotipin etkisi 178
2.13.1. Tek nükleotid polimorfizmi ve sitokinler 178
2.13.2. Cinsiyet geni etkileri 180
2.13.3. İnsülin sensitivitesi ve vücut yağ kütlesi ve dağılımı genotipi 180
2.13.4. Yaşam süresine genomik etkiler 181
2.13.5. Besinlere anti-enflamatuvar yanıt üzerine genotipin etkisi 182
2.14. Travma ve sepsis 185
2.14.1. Önemli sitokinler, bunların travma ve sepsis sırasındaki etkileri 185
2.14.1.1. İmmün sistem reaksiyonu 186
2.14.1.2. Enflamatuvar cevap sırasında endokrin değişiklikler 187
2.14.1.3. İmmün cevap vücut üzerinde yüksek metabolik ve nütrisyonel bedele neden olur 188
2.14.1.4. Sitokinlerin istenmeyen etkileri 190
2.14.1.5. Antioksidan savunma sistemleri enfeksiyon ve travmada tüketilir 190
2.14.1.6. Fenotipin sitokin cevabı üzerine etkisi 191
2.14.2. Nöroendokrin cevap 192
2.14.2.1. Sinir uyarıları ve sempatik sinir sistemi 193
2.14.2.2. Metabolizma üzerindeki endokrin etkiler 194
2.14.2.3. Tedavi seçenekleri 195
2.14.3. Travma ve sepsise metabolik yanıt 198
2.14.3.1. Stres cevabı 198
2.14.3.2. Substrat metabolizması 200

2.15. Hipoksiye metabolik cevap 203
2.15.1. Anoksi veya akut hipoksiye geçici cevap 204
2.15.2. Hipoksiye fonksiyonel adaptasyon 205
2.15.3. Hipoksiye karşı moleküler adaptasyon 207
2.15.4. Kronik hipoksinin nütrisyonel sonuçları 208
2.16. Kronik enflamatuvar hastalığın nütrisyonel yönleri 209
2.16.1. Kronik enflamasyon 210
2.16.2. Karakteristik hastalık süreçleri ve koşulları 212
2.16.3. Müdahaleler 213
2.17. Nörolojik hastalıkların metabolik özellikleri 216
2.17.1. Denervasyon atrofisi 217
2.17.2. Kas denervasyonunun metabolik sonuçları 217
2.17.3 Hormonal ve sistemik sonuçlar 219
2.17.4. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) 220

3. NÜTRİSYON DESTEĞİ ENDİKASYONLARI 223
3.1. Nütrisyon desteği endikasyonlarının ele alınmasındaki klinik çerçeve 224
3.2. Nütrisyon desteği endikasyonlarını ele alan pratik çerçeve 226
3.2.1. Malnütrisyonu veya malnütrisyon riskinde olanları belirle 226
3.2.2. Malnütrisyonu veya malnütrisyon riski altında olanları uygun nütrisyonel destek tipiyle tedavi et 227
3.3. Sağlık hizmeti ortamı ve hastalığa göre sık rastlanan nütrisyon desteği endikasyonları 228

4. ORGANİZASYON VE YASAL YÖNLER 231
4.1. Nütrisyon desteğinin organizasyonu 231
4.1.1. Politika, standartlar ve protokoller 231
4.1.2. Hastane yemeği ve katering 233
4.1.3. Eğitim 233
4.1.4. Diyetisyenler 234
4.1.5. Nütrisyon destek ekipleri 234
4.1.6. Alımlar ve ekipman 235
4.2. Etik ve yasal yönler 236
4.2.1. Yarar ve zararsızlık 236
4.2.2. Otonomi 239
4.2.3. Özel durumlar 240
4.2.4. Adalet 242

5. ENTERAL ve PARENTERAL NÜTRİSYONDA KULLANILAN SUBSTRATLAR ... 247
5.1. Enerji 247
5.1.1. Nütrisyon desteğinde enerji gereksinimi 248
5.1.2. Enerji alımı ve akut hastalık evresi 250
5.2. Karbonhidratlar 252
5.2.1. Nütrisyon desteğinde karbonhidrat metabolizması 252

5.2.2. Nütrisyon desteğinde kullanılan karbonhidratlar 253
5.2.3. Parenteral ve enteral nütrisyonda kullanılan karbonhidrat dozları 255
5.3. Lipitler 257
5.3.1. Enteral nütrisyon 258
5.3.2. Parenteral nütrisyon 258
5.4. Proteinler ve amino asitler 262
5.4.1. İnsanda protein ve amino asit gereksinimi 262
5.4.2. Hastalıkta protein ve amino asit gereksinimleri 263
5.4.3. Kaynaklar ve kimyasal yapı 264
5.4.4. Proteinlerin biyolojik kalitesinin değerlendirilmesi 264
5.4.5. Amino asitler: protein yapı taşları 265
5.5. Nütrisyon desteğinde su ve elektrolitler 268
5.5.1. Monitorizasyon 269
5.5.2. Normal gereksinimler 269
5.5.3. Anormal gereksinimler 269
5.5.4. Oral rehidrasyon solüsyonları 270
5.5.5. Enteral nütrisyon 271
5.5.6. Subkutan sıvılar 271
5.5.7. Parenteral sıvılar 272
5.6. Parenteral ve enteral nütrisyonda eser elementler ve vitaminler 273
5.6.1. Mikrobesinler ve eser elementler 273
5.6.1.1. Yetersizlik riski taşıyan hastalar 273
5.6.1.2. Klinik yetersizlik sendromları ve subklinik yetersizlik durumları 274
5.6.1.3. Mikrobesin ögelerinin sağlanmasının optimizasyonu 274
5.6.1.4. Avrupa Birliği kanunları ve enteral nütrisyon (EN) 276
5.6.2. Parenteral ve enteral nütrisyonda eser elementler 276
5.6.3. Enteral ve parenteral nütrisyonda vitaminler 278
5.7. Diyet fiberi: tanım ve sınıflandırma 281
5.7.1. Tanım 281
5.7.2. Sınıflandırmalar 282
5.8. Özel substratlar 287
5.8.1. Antioksidanlar ve fitokimyasallar 287
5.8.1.1. Antioksidan nedir? 288
5.8.1.2. Antioksidanların tükenmesiyle ilişkili hasar 288
5.8.1.3. Kimler antioksidan suplemanlarından fayda sağlar: oksidatif stres biyomarkırları 288
5.8.1.4. Antioksidan stratejilerine genel bakış 289
5.8.1.5. Diyetteki antioksidanlar 290
5.8.1.6. Antioksidan tedavisiyle ilgili geri kalan bazı sorular: 290
5.8.2. Enflamasyon ve immüniteyi etkileyen besinler: ω-3 yağ asitleri 292
5.8.2.1 ω-3 yağ asitleri 292
5.8.2.2. ω-3 yağ asitleri diyet kaynakları ve tipik alımları 293
5.8.2.3. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri suplementasyonu insanlarda plazma, hücreler ve dokulardaki yağ-asidi kompozisyonunu değiştirir ... 293
5.8.2.4. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin etki mekanizmaları 294

5.8.2.5. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri deneysel çalışmaları 295
5.8.2.6. Yapay beslenmede balık yağı 296
5.8.3. İmmüniteyi etkileyen besinler: deneysel ve klinik veriler 299
5.8.3.1. Glutamin 300
5.8.3.2. Arginin 301
5.8.3.3. Nükleotidler 303
5.8.3.4. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) 304
5.8.3.5. Mikrobesinler 305

6. NÜTRİSYON DESTEĞİ TEKNİKLERİ 309
6.1. Enteral nütrisyon 309
6.1.1. Nütrisyon endikasyonları ve uygulama 309
6.1.1.1. Enteral nütrisyonun endikasyonları 309
6.1.1.2. Enteral nütrisyonun kontrendikasyonları 309
6.1.1.3. Enteral tüple besleme yolları 310
6.1.1.4. Besleme solüsyonunun seçimi 310
6.1.2. Enteral nütrisyon uygulama yöntemleri 312
6.1.2.1. Oral nütrisyon desteği 312
6.1.2.2. Transnazal erişim 314
6.1.2.3. Endoskopik erişim (PEG, PEGJ ve D-PEJ) 316
6.1.2.4. Cerrahi erişim: gastrostomi, iğne kateter jejunostomi 323
6.1.2.5. Enteral tüple besinlerinin verilmesi 326
6.1.2.6. Enteral nütrisyon uygulama araçları 327
6.1.3. Enteral nütrisyon diyetleri 330
6.1.3.1. Ev yapımı enteral (tüp) nütrisyon 330
6.1.3.2. Enteral nütrisyon için ticari olarak hazırlanmış diyetler 333
6.1.4. Enteral nütrisyonun komplikasyonları 343
6.1.4.1. Gastrointestinal komplikasyonlar 344
6.1.4.2. Mekanik komplikasyonlar 345
6.1.4.3. Metabolik komplikasyonlar 347
6.2. Parenteral nütrisyon 348
6.2.1. Parenteral nütrisyon için erişim yolları 348
6.2.1.1 Periferik parenteral nütrisyon (PPN) 348
6.2.1.2. Santral parenteral nütrisyon 353
6.2.1.3. Santral kateter yerleştirmenin komplikasyonları ve bakım 363
6.2.2. Parenteral nütrisyon için farklı sistemler 370
6.2.2.1. Çoklu şişe sistemi (ÇŞ) 370
6.2.2.2. Hepsi bir arada sistemler 370
6.2.3. Parenteral nütrisyon desteğinin farmasötik yönleri
Parenteral nütrisyon (PN) karışımı nasıl hazırlanır, eczacının rolü ve işlevi nedir? 373
6.2.3.1. HBA karışımının hazırlanması ("compounding") 374
6.2.3.2. Parenteral nütrisyon (PN) karışımlarının stabilitesi ve geçimliliği 383
6.2.3.3. İlaçlar ve nütrisyonel karışımlar 392
6.2.4. Parenteral nütrisyonda kullanılan ürün ve karışımların bileşimi 400

6.2.4.1. Parenteral nütrisyon planlaması 401
6.2.4.2 PN ürünleri 405
6.2.4.3. Parenteral nütrisyona başlanılması 406
6.2.5. Parenteral nütrisyonun metabolik komplikasyonları 411
6.2.5.1. Akut metabolik komplikasyonlar 412
6.2.5.2. Uzun dönem metabolik komplikasyonlar 415

7. NÜTRİSYON DESTEĞİNİN İZLENMESİ 419
7.1. Klinik izlem 419
7.1.1. Amaçlar ve Hedefler 419
7.1.2. Birleşmiş nütrisyon 420
7.1.3. Parametreler 420
7.2. Bazı laboratuvar ölçümlerinin beslenmeye cevapları 421
7.2.1. Nitrojen dengesi 422
7.2.2. Nütrisyon durumunun göstergesi olan proteinler 423
7.2.3. Diğer laboratuvar belirteçleri 425
7.3. Yeniden beslenme sendromu *(Refeeding)* 427
7.3.1. Patofizyoloji 428
7.3.2. Klinik bulgular 428
7.3.3. Yeniden beslenme sendromu riski altındaki hastalar için önlem ve tedavi rehberi 429

8. FARKLI KLİNİK DURUMLARDA NÜTRİSYON DESTEĞİ 433
8.1. Ağır malnütrisyonda nütrisyon desteği 433
8.1.1. Nütrisyon desteği 433
8.1.2. Oral nütrisyon desteği 434
8.1.3. Enteral nütrisyon 435
8.1.4. Parenteral nütrisyon 435
8.1.5. İzlem 436
8.1.6. Rehabilitasyon 436
8.2. Perioperatif nütrisyon 437
8.2.1. Öncelikle bilinmesi gerekenler 437
8.2.2. Nütrisyon ile ilgili komplikasyon riski düşük hastalar 439
8.2.3. Malnütrisyonlu hastalar 440
8.2.4. Komplike cerrahi hastalar 442
8.2.5. Beslenme reçetesi 442
8.2.6. Entegrasyon 443
8.3. Kritik hastalar ve sepsisli hastalarda nütrisyon desteği 444
8.3.1. Parenterale karşı enteral nütrisyon 445
8.3.2. Enerji desteği 446
8.3.3. Glukoz 446
8.3.4. Lipitler 448
8.3.5. Amino asitler 448

8.3.6. Vitaminler ve eser elementler 449
8.4. Travmada nütrisyon desteği 451
8.4.1. Travmanın patofizyolojisi 451
8.4.2. Travma hastasında nütrisyon desteği 453
8.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında nütrisyonel destek 458
8.5.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının nütrisyonel durum ve metabolizma üzerindeki etkisi 458
8.5.2. Nütrisyonel destek endikasyonları 459
8.5.3. Preoperatif nütrisyon 464
8.5.4. Relapsın önlenmesi 464
8.5.5. İBH'nda farmakonütrisyon 465
8.5.6. Semptomatik tedavi 465
8.6. Karaciğer hastalığında nütrisyonel destek 466
8.6.1. Karaciğer hastalığında nütrisyon 467
8.6.1.1. Oral diyet 467
8.6.1.2. Diyet suplemanları 467
8.6.1.3. Enteral besleme 468
8.6.1.4. Parenteral nütrisyon 469
8.6.2. Nütrisyonel tedaviyle ilişkili tanı için yorumlar 470
8.7. Renal hastalıkta nütrisyonel destek 473
8.7.1. Patofizyoloji 474
8.7.2. Renal hastalığı olan hastaların nütrisyonel tedavisi 474
8.7.2.1. Stabil kronik böbrek hastalığı (KBH) olan non-katabolik hastalar 474
8.7.2.2. Kronik renal replasman tedavisindeki hastalar 475
8.7.2.3. Akut renal yetmezliği (ARY) olan hastalar ve akut katabolik hastalığı olan HD/KAPD hastaları 479
8.7.2.4. Nütrisyonel destek için kullanılan solüsyonlar 481
8.7.2.5. Nütrisyonel destek komplikasyonları ve izlemi 482
8.7.2.6. Renal transplantasyonun nütrisyonel tedavisi 482
8.8. Pulmoner ve kardiyak hastalıkta nütrisyon 485
8.8.1. Epidemiyoloji 485
8.8.2. Malnütrisyon patofizyolojisi ve sonuçları 487
8.8.3. Nütrisyon desteği ve müdahale 489
8.9. Akut ve kronik pankreatitte beslenme desteği 494
8.9.1. Akut pankreatit 495
8.9.1.1. Prognozun belirleyicileri 496
8.9.1.2. Sıvı ve besin resüsitasyonu dikkate alınarak fizyoloji ve patofizyoloji 497
8.9.1.3. Akut pankreatitin tedavisi 498
8.9.1.4. Beslenme desteği 499
8.9.2. Kronik pankreatit 505
8.9.2.1. Kronik pankreatitte beslenme tedavisi 506

8.10. Gastrointestinal fistüllerde nütrisyon desteği 510
8.10.1. Fistülün komplikasyonları 510
8.10.2. Tedavi prensipleri 511
8.11. Geniş bağırsak rezeksiyonunda nütrisyon desteği (kısa bağırsak sendromu) 514
8.11.1. Kısa bağırsak sendromunun etyolojisi 515
8.11.2. Patofizyoloji 515
8.11.3. KBS'nin komplikasyonları 517
8.11.4. İnce bağırsak adaptasyonu 519
8.11.5. KBS'nin yönetimi 519
8.11.6. KBS'de diyet tedavisi 521
8.11.7. KBS'de diyetisyenin rolü 525
8.12. Bariatrik cerrahinin nütrisyonla ilgili sonuçları 528
8.12.1. Temel bariatrik yöntemler 529
8.12.2. Perioperatif nütrisyon yönetimi 529
8.12.3. Beklenen ağırlık kaybı 531
8.12.4. Nütrisyonla ilgili erken komplikasyonlar 531
8.12.5. Stabilizasyon dönemi 532
8.12.6. Uzun süreli nütrisyonel komplikasyonlar 533
8.12.7. Ek gıdalarla nütrisyon desteğinde öncelikler 534
8.12.8. Gebelikte öneriler 537
8.12.9. Çocuk ve ergenlerdeki bakım 537
8.12.10. İyi beslenmemiş şişmanlık cerrahisi geçirmiş kişilerin yeniden beslenmesi 538
8.13. Yaşlılarda nütrisyon 540
8.13.1. Yaşlılarda PEM'in saptanması 542
8.13.1.1. Vücut yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler 542
8.13.1.2. Yaşlılarda iştah 545
8.13.1.3. İnce bağırsaklarda bakteri artış 547
8.13.1.4. Yaşlı bağışıklık sistemi 548
8.13.2. Yaşlılarda ilaç etkileşimleri 549
8.13.3. Yaşlılarda malnütrisyon ve sonuç 550
8.13.4. Yaşlılıkta yetersiz beslenmenin saptanması 550
8.13.5. Besin ögesi gereksinimlerinde değişiklikler 554
8.13.6. Nütrisyon uygulaması 557
8.13.7. Etik düşünceler 560
8.14. Yanık hastalarında beslenme desteği 563
8.14.1. Yanık hasarlarında patofizyoloji ve sıvı resüsitasyonu 564
8.14.1.1. Metabolik yanıt 564
8.14.2. Tedavi 565
8.14.2.1. Nütrisyonel olmayan önlemler 565
8.14.2.2. Nütrisyonel gereksinimler 566
8.14.2.3. Nütrisyonel uygulama yolları 570

8.15. Kanser hastalarında nütrisyon desteği.....573
8.15.1. Nütrisyon desteğinin genel özellikleri..... 573
8.15.2. Nütrisyon rejimleri..... 575
8.15.3. Endikasyonlar..... 576
8.15.4. Perioperatif nütrisyon..... 577
8.15.5. Cerrahi olmayan kanser hastaları..... 580
8.15.6. Evde nütrisyon desteği..... 580
8.16. Kanser kaşeksisi.....583
8.16.1. Tanımlama..... 583
8.16.2. Patogenez..... 584
8.16.3. Kilo kaybının klinik özelliklere ve sonuçlara etkisi..... 589
8.17. Radyasyon enteropatisi.....591
8.17.1. Parenteral nütrisyonun rolü..... 592
8.17.2. Uzun dönemli HPN'de sonuçlar..... 593
8.18. Kanserde antikaşektik ajanların etkileri.....594
8.18.1. İştahı uyaran ajanlar..... 595
8.18.2. Antikatabolik ajanlar..... 596
8.18.3. Anabolik ajanlar..... 596
8.18.4. Diğer ajanlar..... 597
8.19. AIDS'te nütrisyonel destek.....598
8.19.1. Tarihçe ve patofizyoloji..... 598
8.19.2. HIV enfeksiyonunun metabolik ve nütrisyonel sonuçları..... 599
8.19.3. İlaçların yan etkileri..... 600
8.19.4. Nütrisyonel desteğin hedefleri ve endikasyonları..... 600
8.19.5. Diyet danışmanlığı..... 603
8.20. Gebelikte beslenme desteği.....606
8.20.1. Patofizyoloji..... 606
8.20.2. Beslenme desteğinin amaçları ve endikasyonları..... 607
8.20.3. Gebelikte parenteral beslenme..... 608
8.21. Yenidoğanda nütrisyon desteği.....610
8.21.1. Enteral nütrisyon mu, parenteral nütrisyon mu?..... 610
8.21.2. Nütrisyon desteğinin hedefleri..... 611
8.21.3. Erken nütrisyonel yaklaşım..... 612
8.21.4. Parenteral nütrisyon..... 613
8.21.5. Enteral nütrisyon..... 622
8.22. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde nütrisyon desteği.....625
8.22.1. Tanısal yaklaşım..... 625
8.22.2. Nütrisyon desteği..... 627
8.22.2.1. Enteral nütrisyon..... 629
8.22.2.2. Parenteral nütrisyon..... 641
8.23. Yeme bozuklukları – anoreksiya nervoza veya bulimiya nervoza.....654
8.23.1. Patogenez..... 654
8.23.2. Fizyolojik değişiklikler..... 655
8.23.3. Klinik görünüm ve komplikasyonlar..... 655

8.23.4. Komplikasyonlar 657
8.23.5. Nütrisyonel değerlendirme 657
8.23.6. Tedavi 658
8.23.7. Uzun dönem etkileri 659
8.24. Nörolojik bozukluklarda nütrisyon tedavisi 660
8.24.1. Nütrisyonel değerlendirme 660
8.24.2. Nütrisyonel gereksinimler 662
8.24.3. Nütrisyonel destek 663
8.25. Beslenme ve yara iyileşmesi 666
8.25.1. Yara iyileşmesinin ana hatları 666
8.25.1.1. Yara iyileşmesinin fazları 667
8.25.1.2. İyileşmeyen kronik yaralar 669
8.25.1.3. Lokal yara kontrolü 670
8.25.1.4. Nütrisyon ve yara iyileşmesi 670
8.25.2. Nütrisyon ve bası ülserleri 675
8.25.2.1. Bası ülserlerin sınıflandırılması ve etiyolojisi 675
8.25.2.2. Nütrisyonel durum ve PU 676
8.25.2.3. Nütrisyonel müdahale ve PU – şu anda bilinen nedir? 676
8.26. Diyabetik hastada nütrisyonel destek 682
8.26.1. Diyabetes mellitusun diyet yönetimi 683
8.26.2. Diyabetiklere Beslenme Desteği 683
8.26.3. Perioperatif yönetim 686
8.27. Evde yapay nütrisyon 690
8.27.1. Evde parenteral nütrisyon (EPN) 691
8.27.2. Evde enteral nütrisyon (EEN) 694
8.27.3. Evde yapay nütrisyona nasıl başlanır 695
Dizin 697

SUNUM

ESPEN kapsamlı bir mesaj sağlamak çabasıyla, iyi tanınan kitabının dördüncü baskısını sunmaktan gurur duymaktadır: "Klinik Nütrisyonun Temelleri". ESPEN bilim kurulu okuyucuya, kitabın Baş Editörü Lubos Sobotka'nın yorulmak bilmez önderliği ve büyük gayretiyle, alanında en tanınmış uzmanlar tarafından yazılan, klinik nütrisyonun tüm konuları hakkında güncel bilgileri kapsayan, tamamıyla gözden geçirilmiş olan bu kitabı sunmaktadır. Bu mesajlar LLL (Yaşam Boyu Öğrenme Sanal Üniversitesi) öğretim araçları ve yakın zamanda yayımlanmış kılavuzlarda sunulan diğer ESPEN mesajları ile uyumludur. Klinisyenlere gerekli araçları sağlamak için ESPEN kadrosunun en üst düzeydeki bilgi ve deneyimi verilmektedir. Ayrıca klinisyen bilgisini, yararlılık ve pratiği birleştiren bu seçkin kitaba ek olarak, LLL öğretim sisteminin web sayfası veya kursları yoluyla, Clinical Nutrition ve eSPEN dergileri aracılığıyla uzman bir düzeye tamamlayabilir.

Bu kitapta sadece sayfa sayısı değil kalite de artmıştır. Tıp öğrencileri, diyetisyenler, hemşireler ve eczacılar yanında uygulayıcılar günlük yaşamdaki sorularına bu kitapta yanıt bulacaklar ve bu kitap nütrisyonla ilgili yanıtları arayan profesyonel sağlık çalışanlarının masalarında ve aynı zamanda kliniklerde bulunmalıdır. Bu kitabın önceki baskılarının birçok dile tercüme edilmiş olması sürpriz değildir ve Çin'den Güney Amerika'ya kadar tüm dünyada ESPEN'in mesajcısıdır.

Bu kitabın önceki baskılarında olduğu gibi sıcak karşılanacağına ve alanında en fazla satılanlardan biri olacağına eminim. Sizlere hoş bir ders diliyorum.

Pierre Singer
ESPEN Başkanı

KLİNİK NÜTRİSYONUN TEMELLERİ'NİN 4. BASKISI HAKKINDA YORUMLAR

Profesör Lubos Sobotka'nın, ESPEN Eğitim Komitesinin desteğiyle, "Klinik Nütrisyonun Temelleri"ni ortaya çıkarmak için baş editörlük gibi önemli bir sorumluluğu almasından bu yana yaklaşık 12 yıl geçti ve 4 baskı yapıldı. Hepimiz, nütrisyon desteğinin geniş ve yaşamsal alanında en son bilgiler, haberler ve veriler konusunda güncel kalmamızı sağlamak için kendisini adaması, yeteneği, liderliği, ısrarcılığı ve sıkı çalışması nedeniyle kendisine müteşekkiriz. Kişisel olarak ben, bu prestijli kalın kitabın üçüncü ve dördüncü baskılarına bir yazar olarak katılma daveti dahil, yıllar boyunca birçok projedeki ortak ilgimiz nedeniyle kendisinin dostluğunu, mesleki ve profesyonel işbirliğini ve soylu davranışını özellikle takdir ediyorum. Çok şanslıyız ki, O, başarılı bir şekilde uzman, deneyimli, değerli klinisyenler, bilim insanları, beslenmeciler, araştırmacılar, öncüler, öğretmenler, saygıdeğer meslekdaşlardan oluşan seçkin bir grubu çekerek yazarlar listesine aldı ve klinik nütrisyon ve metabolizmanın

bugünkü durumunu özetlemek ve güncellemek için sadakatle çalışan kendisine eşlik eden arkadaşlarına ve altı seçkin Yardımcı Editöre değer verdi. Aynı zamanda, tıbbın bu seçkin uygulama alanına bu çok övgüye değer ve paha biçilmez eğitici katkıyı tamamlamak için bilgi zenginliklerini, deneyimlerini, düşüncelerini ve bilgeliklerini değer biçilemez gayretleri, becerileri ve zamanlarıyla birlikte bizimle paylaşan dünyanın her tarafından yirmiüç ülkeden doksandokuz yazara minnettarız.

Geniş tıp bilim alanının geri kalanında olduğu gibi, nütrisyon desteği sanat ve bilimin bir karışımıdır. Her iki uğraş alanı da kökenini meraktan; deneysel gözlemlerden; fikirlerden; buluşlardan; deneyimden; felsefeden; ideallerden; ve yeni edinilmiş, birikmiş, değerlendirilmiş ve kıymeti takdir edilmiş bilgi ve/veya deneyimin klinik kullanıma uygulanmasından ve/veya çevrilmesinden alır. Binlerce yıldır bu tıp pratiğinin temelini oluşturdu ve buluş, yaratıcılık, bilim ve teknolojinin neredeyse patladığı ve şu ana kadar logaritmik olarak ilerlemeye devam ettiği son 19. yüzyıla ve 20. yüzyılın erken dönemlerine kadar yüzyıllar boyunca ilerlemeler artimetiksel olarak ve uzun ve yorucu bir şekilde yapıldı. Üstelik bilgideki, teknolojideki ve deneyimdeki bu inanılmaz artışın yakın gelecekte devam etmesi ve tıp pratiğinde sağlığın sürdürülmesinde ve en uygun klnik ve insan performası sonuçlarının elde edilmesinde nütrisyon destek uygulaması konusunda önemli bir etkisinin olacağı beklenmektedir. Bununla birlikte, geçmişte olduğu gibi gelecekte de, genel olarak sağlık bakımının ve özellikle nütrisyon desteğinin kalitesinin iyileştirilmesine ilişkin tüm yeni fikirlerin, düşüncelerin, önerilerin veya diğer şeylerin büyük ölçüde güvensizlik, şüphe, eleştiriler, ön yargılar, çelişkiler, itirazlar ve değişime dirençle birlikte olacağı beklenmektedir. Bu nedenle, en uygun değerlendirme, yorum ve yararlı uygulamaların sağlanması için devamlı, özenle ve sebat ederek, tarafsız, yansız, dürüst, ahlaklı, ve etik olarak sorunların, çözümlerin ve durumların mümkün olduğu kadar çok açıdan değerlendirilmesine izin veren bilimsel yöntem uygulanmalıdır. Enteral ve parenteral nütrisyon bilim ve sanatının geçerliliğini kanıtlamak, geliştirmek ve ilerletmek yanında yeni bilgileri, verileri, teknolojiyi, becerileri, ve deneyimi en iyi nütrisyon desteğini ve sağlığı elde etmek için dünyanın her tarafından klinisyenler, bilim insanları, mühendisler ve birçok diğer araştırmacılar ve empirik gözlemciler tarafından binlerce çalışma yapılmıştır. Bu süreç, sonunda nütrisyon desteğinin güvenilirliğini, yararlılığını, etkinliğini, uygulanabilirliğini ve harcamaları iyileştirecek kaçınılmaz ve temel değişiklikleri uyarır ve yaratırken, her seferinde daha yüksek bir düzeye yükselerek durmaksızın sürecektir ve kendisini yineleyecektir. Sonuç olarak, değişiklikleri sadece hastalarımıza ve meslektaşlarımıza değil aynı zamanda giderek büyüyen ve pahahlaşan sağlık bakım sistemlerinin sürekli artan sayıdaki paydaşlarına göstermeli, sonucu doğrulamak için risk-yarar, maliyet-yarar ve sonuç verileri ortaya konmalı, iyice incelenmeli ve analiz edilmelidir.

Bir kişi bu alanda kısa süreli bir çalışmadan sonra bile, çok geçmeden vücutta sürekli olarak olan ve sonucunu yaşam olarak yorumladığımız sayısız olağanüstü biyokimyasal etkileşimlerin karmaşıklığının, çetrefilliğinin ve duyarlılığının farkında olur. Bu işlemlerin kişinin en üst düzeyde yararına olacak şekilde modifiye etmenin teorik olasılığı çok sayıda temel ve klinik bilim insanı için çekici, büyüleyici ve motive

edici düşüncedir. Genetik kontrolün sınırları içinde, sadece ideal moleküler ve hücresel yapının değil aynı zamanda optimal hücresel ve sistemik fonksiyonun geliştirilmesi ve sürdürülmesi için en uygun substratların ne olabileceğini öğrenmeye çalışırken, kişi kısa zamanda bu kritik ilişkilerin insanlarda değişik yaş gruplarında farklı olduğunu anlar. Kişi sayılamayacak kadar çok besin substratlarının ve öngörülmüş kombinasyonların arasındaki ilişkileri anlamlı olarak değiştirebilen genetik, patofizyolojik işlemler, beslenme durumu, koruyucu ve tedavi edici işaretler, operasyonlar, travma, immün yeterlilik, sepsis ve sayısız eşlik eden hastalığı içeren apayrı faktörlerin çok sayıda kombinasyonları tarafından büyülenmiş, meydan okunmuş, tuzağa düşürülmüş duruma gelebilir. İdealistik, arzulu ve bazen bunaltıcı ve yıldırıcı olan, en uygun besini tüm hastalara sağlama amacı her koşulda ve her zaman elde edilebilseydi, hastalar optimal sağlık ve yaşam kalitesinden çok büyük olasılıkla hoşlanırlardı; ve belki kendilerinin maksimum performans potansiyellerini, başarılarını, doyumlarını, mutluluklarını ve üretkenlik sürelerini elde ederlerdi. Aksine olarak, bu düzeyde bir amaç elde edilemez, böylece hastanın vücut hücre kütlesini maksimum potansiyelde elde etme olanağı ve kapasitesini tehlikeye atarak sağlıksız, riskte, düzensiz, travmatize, tehlikeye atılmış, sakat, bastırılmış veya başka bir şekilde hasta veya zayıf olmasına neden olur. Yarım yüzyıldan daha fazla öncesinde benim merağımı kamçılayan şey kariyerim boyunca süren coşku, yaratıcılık, keşfetme ve başarılı sonuçlar dönemlerinin eşlik ettiği bir saplantı haline geldi. Bazen hüsranla, hayal kırıklığıyla ve komplikasyonlarla, suboptimal sonuçlar ve başarısızlıklarla noktalandı. Bu durum ne kadar hayal kırıcı görünse de, bir iş veya sadece geçinmek amacıyla çalışmaktan farklı olarak, tıp mesleğinin doğal yapısında olduğu gibi, tıbbın geniş bilgi alanında çalışmak gerçek bir meslek, ayrıcalık ve sorumluluk ise, tüm hastalarımıza, fakat özellikle yaşamları bizim ustalığımıza ve bu hizmetleri sağlamadaki tutarlılığımıza bağlı olanlara, nütrisyon desteği ve diğer gerekli hizmetleri sağlamada ısrarla, dirençle, temel değerlere bağlı olarak ve mükemmel olmasa bile üstün olmayı amaçlayarak devam etmelidir. Bu soylu bir çağrıdır; bu korkaklar için değildir; ve cesareti, adanmışlığı, gücü, ısrarcılığı ve zorlukları yenme gücü olmayanlar için değildir.

Hastalarına en uygun nütrisyon desteği sağlamakla ilgili herhangi biri, bir beslenme rejiminin en iyi besin bileşenlerini seçmede ve bu formülasyonların hemen hemen her durumdaki veya herhangi bir istenmeyen durumdaki hastanın maksimum yararı ve güvenliği için en iyi şekilde nasıl sağlanabileceğinin belirlenmesinde bilginin, sağduyunun, ustalık ve yeteneğin etkili olması gerektiğini bilir. Klinik araç kutumuzdaki her araçla ilgili bilgi, deneyim ve yeterliliğe sahip olmamak eğitim ve öğrenimimizin değerini; güvenilirliğimizi, yeterliğimizi ve profesyonelliğimizi; ve ahlaki ve etik değerlerimizi ve yükümlülüklerimizi azaltır. Hepsinden önemlisi, optimal nütrisyon desteği uygulaması kişisel hırs, kişisel ilgi, ön yargı, parasal kazanç, kişilik ve diğer dikkat dağıtıcı şeylerden olumsuz biçimde etkilenmemelidir. Hastalarını daima enteral nütrisyonla tedavi eden uygulayıcılar ve hastalarını daima parenteral nütrisyon ile tedavi edenlerin, her ikisinin de en uygun nütrisyon uygulaması yapmadıkları muhtemeldir. Her klinik durumda en uygun beslenme şeklinin akılıca kullanılması

engin beceri, deneyim, karar verme yeteneği, ustalık, akıllılık ve soğukkanlılık gerektirir. Nütrisyon desteği uygulayıcılarının belirli bir klinik durumu geniş bir şekilde değerlendirmek amacıyla hastanın tam kapsamlı yönetiminde nütrisyon desteğinin amaçlarını belirlemesi ve tanımlaması ve en uygun nütrisyon destek araçlarını kullanması iyiye işarettir. Hastalarımızın vücut hücre kütlesindeki maksimum sayıdaki hücreyi, yapmak için tasarlandıkları fonksiyonları en uygun şekilde yapmalarına izin ve destek vermek amacıyla, yeterli kalitede ve miktarda substratı sağlamak için en etkili yöntemleri ve teknikleri kullanarak beslememizi mümkün kılan noktaya kadar nütrisyon desteğini mükemmelleştirmek için gayretlerimizi, yeteneklerimizi ve kaynaklarımızı yöneltmek sağlık çalışanlarının tüm üyeleri için en saygın çaba olmalıdır. Böyle davranmak hastalarımıza borcumuzdur. "Klinik Nütrisyonun Temelleri" nin dördüncü baskısı olan bu seçkin kitapta sunulan informasyona, bilgiye, teknolojiye, verilere, beceriye, sağduyuya ve akıla hakim olmak bu yüce amacı edinmede şüphesiz değer biçilmez bir varlık olacaktır.

Stanley J. Dudrick, MD, FAC

EDİTÖRÜN GÖRÜŞLERİ

Geçmiş onyıllarda modern tıp bütüncül yaklaşımı engelleyen dar uzmanlıklara bölündü. Bununla birlikte, klinik nütrisyon ve metabolik bakım tıbbın hemen hemen tüm disiplinlerine katıldığından bütünleşme için büyük bir potansiyel taşımaktadır. Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) bu mücadeleyi kabul etti ve 30 yıldan fazla süredir, klinik ve metabolik konuları yoluyla çeşitli tıp alanlarını birleştirdi. Bu alandaki bilimsel ilerleme heyecan vericidir. En son bilgilerin aktarılması ve güvenilir eğitim, yeni bilimsel sonuçların dağıtılması ve klinik uygulamaya katılması için temeldir. Bunun için erken doksanlı yıllardan beri ESPEN, Temel ve İleri Kurslar ve ESPEN Life-Long-Learning (Yaşam Boyu Öğrenim-LLL) Programı gibi eğitim aktiviteleri düzenledi.

Arkadaşlarımla değerlendirdikten sonra, 1994 yılından beri düzenlenmiş olan ESPEN Temel Kursları el kitabını basmaya karar vermemden bu yana şimdiden oniki yıldan fazla zaman geçti. Bu Klinik Nütrisyonun Temelleri'nin ilk baskısı oldu ve tam olarak 12 yıl önce yayımlandı.

Okuyuculardan alınan yaratıcı eleştirilerle birlikte çok olumlu tepkiler doğal olarak 2000 ve 2004 yıllarında yeni baskılarına öncülük etti. Her basım editörler ve mükemmel yazarlar ekibince geliştirildi ve iyileştirildi. Fikirleri için teşekkürler, bu kitabın son kalitesi arttı ve daha yararlı hale geldi. Kitabın popülerliği ve kullanımı olağanüstü oldu ve son iki baskısı dokuzdan fazla dile çevrildi.

Bu yıl biten dördüncü baskısı üzerinde çalışmaya üç yıl önce başladık. Altı yardımcı editör ve 99 yazar bu kitaba katkıda bulundu. Çoğu bu alanda liderdir ve hep birlikte metabolik bakım ve nütrisyon konusunda dünyadaki uzmanların en iyilerini temsil etmektedirler.

Bilgi ve klinik deneyimlerini sunan tüm yazarlara bu vesileyle teşekkür ederim. Prof. Peter Furst ve Prof. Xavier Leverve'yi de şükranla anmalıyım; artık bizimle birlikte olmamalarına rağmen fikirleri ve bölümlerinin parçaları hala kitaptadır. Değerli yardımları için yardımcı editörlere de çok teşekkür ederim, ve tüm bölümlerin İngilizce düzeltmelerinden sorumlu olan Simon Allison ve Alastair Forbes'e özellikle teşekkür ederim.

Kitabın özgün şeklini korumaya çalıştık ve umarım başardık. Konulardaki örtüşmeleri ve belki ara sıra olan açık çelişkileri, kısmen tüm soruların kesin yanıtlarını bilmediğimizden, her zaman önleyemedik. Bununla birlikte, bu yeni baskının okuyucular için değerli olacağını umarım.

En son bilgilere göre ve klinik nütrisyonun yeni unsurlarını içerecek şekilde tekrar yazılmış gelecekteki baskılar, zamanı geldiğinde bu baskıyı izleyecektir. Bu nedenle, gelecek birkaç yıl içinde yayımlanacak sürümlerin planlanmasında sizlerin tüm yorum ve eleştirilerinizi tekrar değerlendireceğim.

Umarım bu kitap doktorlar, diyetisyenler, eczacılar, hemşireler ve öğrenciler için güncel bilgileri içeren yararlı bir kaynak olur ve klinik nütrisyon uygulamasını iyileştirmeye yardım eder.

Luboš Sobotka
Baş Editör

Hradec Králové, Ağustos 2011

ÇEVİRİ ÖNSÖZÜ

Klinik nütrisyon ve metabolizma alanındaki klasik bilgiler her geçen gün artarken, İngilizce literatüre baktığımızda yılda yaklaşık 250 yeni araştırma yayımlandığını görüyor ve bilginin arkasından koşmaya devam ediyoruz. Sanat ve bilimin güzel bir kombinasyonu olarak kabul edilen bu alanda Türkiye'deki en önemli sorun, ne yazık ki hala ayrı bir bilim dalı olarak çalışmamasıdır. Buna rağmen, pek çok bilim insanımızın etkin katkıları ile pek çok alanda farkındalık sağlanmış ve hatta uluslararası literatüre giren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

KEPAN kurulduğu günden beri Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) ile paralel çalışmış, bir taraftan onun etkinliklerine katkı sağlarken, diğer taraftan da Avrupa'da üretilen bilginin Türk kullanıcılara aktarılmasında önemli bir rol üstlenmiştir. Bunun en çarpıcı örnekleri olarak LLL kursları, nutritionDay çalışması, ESPEN enteral ve parenteral rehberlerinin ve "Klinik Nütrisyonun Temelleri" kitabının Türkçe'ye çevrilmesini sayabiliriz.

Avrupa'da "Blue Book", Türkiye'de "Mavi Kitap" olarak bilinen ve ilk yıllarda ESPEN kurslarındaki bilgilerin yer aldığı bu kitabın ikinci ve üçüncü baskıları da KEPAN tarafından Türkçe'ye çevrilmişti. Bu konuyu düşünerek gündeme alan eski KEPAN yöneticilerine ve emeği geçen bilim insanlarına şükranlarımı sunarım. Başından beri kitabın editörlüğünü yapan Luboš Sobotka'nın olağanüstü gayreti ile 2011 yılı Eylül ayında tamamlanan dördüncü baskı ise tamamen bir temel nütrisyon kitabı özelliğini almıştır. Bu dönemin yöneticileri olarak biz de hemen ESPEN ile temas kurarak, yeni baskıyı da çevirmek üzere gerekli işlemleri tamamladık. Yaklaşık dokuz ay süren bir çalışma ile tamamladığımız çeviri kitabı sizlere sunmanın gururunu yaşıyoruz. Aynı anda çeviriye başlayan pek çok ülke arasında sanıyorum ki ilk bitiren ve kullanıcıya ulaştıran Türkiye oldu. Çeviriyi yaparken aslına sadık kalmaya özen gösterildi, ancak yanlış olduğu konusunda şüphe duyulmayan yerlerde "editörün notu" şeklinde uyarı yapıldı. Bu süreçte son derece içten çalışan arkadaşlarıma ve özellikle redaksiyon aşamasında çok önemli katkısı olan Hasan Özen'e teşekkür ederim.

Tıp öğrencilerine, asistanlara, diyetisyenlere, hemşirelere, eczacılara ve uzman doktorlara çok değerli bilgiler ileteceğini umduğum bu kitabın çevirisini sizlere sunarken, klinik uygulamalara yol gösterecek bir kaynak olmasını dilerim.

Rıza Haldun Gündoğdu
KEPAN Derneği Başkanı

Ankara, Ağustos 2012

KEPAN Derneği 2011 – 2013 Dönemi Yönetim Kurulu

Rıza Haldun Gündoğdu

Hasan Özen

Mehmet Uyar

Hülya Sungurtekin

Osman Abbasoğlu

Hale Akpınar

Fatma Çelik

Kubilay Demirağ (ESPEN Council Üyesi)

1. TEMEL NÜTRİSYON KAVRAMLARI

1.1. Enerji ve protein dengesi

J Kondrup, M Elia
Çeviren: ***F Çelik***

Öğrenim hedefleri
- Sağlık ve hastalık sırasında enerji ve azot dengesindeki temel kavramları bilmek
- Homeostaz, homeorez, adaptasyon ve akomodasyon terimlerini tanımak

Temel kavramlar
- ***Homeostaz*** vücudun fizyolojik fonksiyonunu, enerjiyi ve diğer besin ögeleri depolarını sabit bir durumda tutmak üzere işlev gösteren metabolik düzenleyici mekanizmaları ifade eder.
- ***Homeorez*** çocukluk çağındaki büyüme veya laktasyonun başlaması gibi vücudun homeostatik, stabil bir durumdan bir diğer duruma düzenli bir şekilde değişmesine imkan veren düzenleyici mekanizmaları ifade etmektedir.

Bu kavram ağırlık kaybı döneminden sonraki ağırlık kazanımına ve belki aynı zamanda, planlanmış bir şekilde olduğunda, ağırlık kaybının kendisine kadar genişletilebilir. Homeostaz veya homeorezdeki daha ciddi bozukluklar, diğer daha yaşamsal fonksiyonları sürdürmek amacıyla ***akomodasyon***'a veya fonksiyon değişikliklerine (örneğin, uzamış yarı açlık durumunda fiziksel aktivitede azalma) neden olurken hafif bozukluklar fonksiyon kaybı olmaksızın, örneğin açlık durumunda istirahatteki eneri tüketiminin azalması gibi, ***adaptasyon***'a neden olur.

Homeoretik mekanizmalar hakkında daha az şey bilinmesine rağmen, açlık ve beslenme durumları arasındaki geçişi yöneten homeostatik düzenleyici mekanizmalar hakkında daha fazla şey bilinmektedir. Kısa süreli deneyimler veya uzamış hafif bozulmalar da esas olarak adaptasyona neden olmaktadır. Daha ciddi uyarıcılar bu mekanizmaların yıkılmasına ve akomodasyona neden olmakta ve fizyolojik fonksiyon kaybının sonucu olarak hastalık veya hastalığın ağırlaşması ile sonuçlanmaktadır.

Protein ve enerji dengeleri arasındaki önemli farklılık, artan alımın etkileriyle ilişkilidir. Protein alımı artışında (sürekli ve uygun enerji alımı olan vakalarda) protein vücutta biriktiğinden nitrojen dengesi daha pozitif hale gelir. Daha fazla artışla birlikte oluşacak protein retansiyonu azdır veya hiç yoktur: ekstra protein okside edilirken nitrojen dengesi korunur. Aksine, vücudun aşırı enerjiyi okside etme kapasitesi düşüktür, bu nedenle fazla enerji sunulduğunda bunun çoğu depolanır. Bu yüzden, sağlıkta N balansını sürdürmek için, gereken diyetteki protein miktarını belirlemede seçim yapılabilecek bir alım aralığı mevcuttur. Aksine, enerji dengesini sürdürmek için ne kadar enerji gerektiğine karar verilirken uygulanan esasen tek bir alım miktarı vardır; gruplar için bu değer enerji dengesinin sağlanmasında ortalama enerji alımıdır.

Enerji dengesinin bileşenleri

Sağlıklı bireylerde toplam enerji tüketimi (TET) esas olarak istirahatteki enerji tüketimi (İET; TET'nin yaklaşık %60'ı) ve aktiviteyle uyarılmış enerji tüketiminden (AET; TET'nin yaklaşık %30'u) oluşmaktadır. Buna ilaveten, diyetle uyarılmış enerji tüketimi (DET) TET'nin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (bakınız Bölüm 2.2.).

İET, hücre membranlarındaki iyon gradiyentinin sürdürülmesi gibi homeostatik reaksiyonlardan ve protein, glikojen, yağ dokusu ve glikoneogenez ara ürünlerinin sürekli sentezi ve yıkımı gibi substrat döngüsünden meydana gelir. Bu döngüler metabolizmanın alarm durumunun sürdürülmesi amacına hizmet ederek dışarıdan gelen uyarılara hızlı cevap verilmesini sağlarlar.

! Eğer bir reaksiyon 100 ünite hızında ileri doğru ve 99 ünite hızında geriye doğru eşzamanlı olarak işlev gösterirse, her yönde (yukarı ve aşağı regülasyon) %10'luk bir ayarlama, 1 ünite hızında ileri doğru çalışan tek bir reaksiyonun %10'luk uyarılmasından 210 kez daha büyük bir etkiye sahip olacaktır.

İET esas olarak, yağsız vücut kitlesi metabolizmasının ürünüdür ve bu nedenle vücut ağırlığı, boy, cinsiyet ve yaş gibi onunla ilişikili olan değişkenlere bağımlıdır. Yaralanma ve enfeksiyon hipotalamusa yönelik nöral ve sitokin uyarıcılar ile katekolamin ve nörotransmitter sekresyonundaki değişikliklere bağlı olarak İET'yi artırır. Birçok vakada hafif bir artış vardır ve büyük oranda hareketsizlikle dengelenmektedir. AET şüphesiz fiziksel aktivite miktarına, fakat aynı zamanda paraplejik ve sağlıklı bir kişide olduğu gibi kişiler arasında farklı olabilen fiziksel kapasiteye bağlı olarak oldukça değişkendir.

TET için 30 kkal/kg gibi sabit bir değer, başlangıçta tahmini olarak klinik amaçlar için kullanılabilir. Fakat yukarıdaki tartışmadan belli olduğu gibi, bu değerin şartlara göre değişiklik göstereceği açıkça görülmektedir. Bu nedenle enerji alımını, izlenen ölçütlere göre ayarlamak için, hazırlık yapılmalıdır.

Yenilen besinlerin enerji içeriği ya besinlerin bomba kalorimetrik analizi ile ya da gıdanın yağ, nitrojen (=protein), su ve kül içeriğinin ölçülmesi ve farka göre karbonhidrat içeriğinin elde edilmesiyle (eğer ölçülemezse) belirlenir. Ardından, tipik saf makrobesin örneklerinde yağ, nitrojen ve karbonhidratın kalorimetrik değerleri ölçülür. Yine bomba kalorimetri ile ölçülen fekal enerjinin çıkarılmasıyla gıdaların absorpsiyonundan sağlanan enerji bulunabilir; bu değer genellikle %95 civarındadır. Metabolize edilebilir enerji, absorpsiyon sonrası organizmanın gerçek enerji kazancını ifade etmektedir, fakat protein konusunda metabolizmanın nitrojen içeren son ürünleri ile idrarda kaybedilen enerji de dikkate alınır. Örneğin, yanıcı enerji değerleri sıfır olan CO_2 ve H_2O gibi metabolizma son ürünlerinin aksine, ürenin yanıcı enerji değeri vardır (5,5 kcal/gN). Yağ ve karbonhidrat metabolizması söz konusu olduğunda CO_2 ve H_2O metabolizmanın belli başlı son ürünleridir (ancak açlık sırasında idrarda ketonlar görülebilir ve diyabetiklerde idrarda hem şeker hem de ketonlar atılır).

Farklı enerji sistemlerini kullanan diyet enerjisinin hesaplanmasına dair prensiplerin detayları her yerde bulunabilir[1]. İstirahatteki enerji tüketiminin indirekt kalorimetre yoluyla ve total enerji tüketiminin radyoaktif ajan/izotop (tracer) yöntemleriyle hesaplaması da her yerde bulunabilir[2]. Bu hesaplamalar sağlıkta ortalama enerji ihtiyacı hesap sürecinin bir parçası olarak işlev gösterir[3, 4] ve hastalıkta enerji gereksinimi hesabının başlangıç noktası olarak kullanılır[5]. Hastalıkta enerji gereksinimi tahmininde hastalığın etkisinin (ve hastalığın evresinin) ve malnütrisyonun enerji döngüsüne olan etkisi dikkate alınmalıdır.

Azot dengesi bileşenleri

Sağlıklı bireyler için referans protein alım miktarı (veya önerilen diyetle alım miktarı – Recommended Dietary Allowance) (0,8 g/kg/gün veya 0,83 g/kg/gün)[6] uzun dönemli azot dengesi çalışmalarına dayanmaktadır[7] ve üç bileşeni vardır:

- azot dengesini sürdürmek için gerekli olan ortalama yüksek kaliteli protein miktarı (0,6 g/kg/gün)
- sağlıklı popülasyonun %95'inin kapsamı içinde olduğunu saptamak için güvenlik faktörü (0,15 g/kg/gün)
- tamamı yüksek kaliteli proteinden oluşmayan olağan protein alımı karşılığı (0,05 g/kg/gün)

Yeterli alım kriteri olarak azot dengesinin genel kabülü sadece daha spesifik bir testin eksikliğinde uygundur. Diğer birçok temel besin ögesinin yeterliliği spesifik hastalık durumlarının (örn. iskorbüt ve vitamin C) tedavisi veya önlenmesine bağlıdır, fakat yetersiz protein alımıyla ilişkili bu tür spesifik bir anormallik bilinmemektedir. Bununla birlikte sürekli negatif N dengesi vücudun yağsız doku kitlesinde, esas olarak kasta azalmaya neden olacaktır.

Azot dengesi, idrar, feçes ve derideki nitrojen kayıpları ve çeşitli kayıpların (ter, sekresyonlar, vb) toplanması ve bu kayıpların protein alımında ölçülen azot içeriğinden çıkarılmasıyla hesaplanır. Gereksinimi belirlemek için bu dengeler, belirlenen sıfır dengesine karşılık gelen tahmini yeterli miktarın oldukça üstündeki miktarlardan yetersiz miktarlara kadar değişik düzeylerde protein alımıyla ölçülür. Her alım düzeyi birkaç gün boyunca, sıklıkla o alım düzeyinde metabolik kararlı durumun oluştuğundan emin olmak için gereken bir adaptasyon döneminden sonra, test edilir. Teknik sorunlar nedeniyle bu şekilde tam analizlerin gerçekleştirildiği az sayıda çalışmanın var olmasını ve gerçekte hastalarda *özgün* çalışmaların yapılmamış olmasını anlamak mümkündür. Bununla birlikte çeşitli hasta grupları üzerinde gerçekleştirilen bir dizi modifiye işlemler, bu hasta gruplarında protein ihtiyacının hesaplanmasında temel oluşturan yararlı sonuçlar ortaya koymuştur.

Sağlıklı denekler üzerinde gerçekleştirilen N denge çalışmalarından aşağıdaki değerler sağlanabilir:

- 1 g protein/kg/gün alımında, idrardaki azot kaybı yaklaşık olarak 0,85 g/kg/gün'e karşılık gelir; feçesteki kayıp 0,1 g/kg/gün'e eşittir; deri ve çeşitli kaynaklardan kayıp yaklaşık 0,03 g/kg/gün'e eşittir.

Değişen alımlarda, ılıman iklimde olağan bir Batı diyetiyle idrardaki kayıp değişiklik gösterirken feçes ve deriyle kayıplar çok değişmez. Bununla birlikte, yüksek posa (fiber) içeriği kolonik bakteriyal florayı artırıp feçesin bakteriyal azot içeriğini artırdığından fekal kayıp diyetteki fiber içeriğine bağlıdır. Buna ilaveten sindirilebilirliği az olan besinlerdeki protein, fekal azot kayıplarını artıracaktır. Düşük biyolojik değere sahip protein de idrarda azot kaybını artıracaktır. Sindirilebilirlik ve biyolojik değer, spesifik diyet proteini alımındaki artışla birlikte vücutta depolanan proteinin bir fraksiyonu olan, Net Protein Kullanımında kombine edilmektedir.

Azot dengesini sürdürmek için gereken protein miktarı iki büyük bileşenden oluşmaktadır: esansiyel amino asitler (EAA) ve diğer azot formları (esas olarak non-esansiyel amino asitler tarafından sağlanan)[8]. Diğer azot formları aminasyon veya transaminasyon yoluyla amino asitlere katılan herhangi bir nitrojen formundan oluşmaktadır. Sağlıklı erişkin deneklerde gerekli olan esansiyel amino asit miktarı total protein ihtiyacının %27,7'sine karşılık gelirken, bu oran çocuklarda yaşa bağlı olarak biraz daha yüksektir (%28,6–33,5)[6]. Hasta kişilerde sentetik reaksiyonlar bir başka amino asit türünü gerektirmektedir; ör. kollajen sentezi için prolin, antikor ve akut-faz proteinleri sentezi için aromatik amino asitler ve hızla bölünen hücreler için ise glutamin. Bu tür durumlarda genellikle esansiyel olmayan amino asitler sınırlı sentetik kapasite nedeniyle şartlı esansiyel duruma gelebilir; ör. ağır hastalarda glutamin için öne sürülen durum. Benzer şekilde karaciğer fonksiyonu azalan hastalarda metioninden yeterli miktarda sistein üretilemeyebilir ve bu nedenle bu hastalarda sülfür içeren amino asit gereksinimi tek başına metioninden karşılanamayabilir. Ek olarak, ağırlık kaybı dönemi sonrası erişkin kişide, büyüyen bir çocuğa benzer şekilde, yeni doku yapımı gereksinimlerine bağlı olarak EAA gereksinimi olabilir.

Bu nedenle, hastalarda nitrojen dengesini sürdürmek için gereken protein miktarı ve kompozisyonu sağlıklı kişilerden çok farklı olabilir. Akut hastalık sırasında beslenmenin kısa süreli hedefleri, fonksiyonu yeniden oluşturmak ve sürdürmenin yanı sıra yağsız dokuda daha fazla kaybı önlemektir. İyileşmenin sürdüğü haftalar boyunca amaç yağsız kitle ile fonksiyonu yeniden oluşturmaktır. Azot dengesi vücut proteini kaybının veya kazancının göstergesi olabilir, fakat tek başına bir hedef değildir. Bununla birlikte, uzamış negatif nitrojen dengesi durumu yaşamla bağdaşmadığından, protein alımı yeterliliğine dair spesifik testlerin yokluğunda çeşitli klinik ortamlarda nitrojen dengesi ölçümü yararlıdır.

Enerji kaybı veya kazancı

Doygunluktan açlığa geçişte, örneğin gece boyu açlıkta, enerji ihtiyacı esas olarak glikojen yıkımından karşılanır. Bu durum plazma insülininin azalması (glikojen sentezinin azalması) ve glukagonun artmasıyla (glikojenolizi stimüle eder) regüle edilir. Daha uzun bir açlık döneminde (2–4 gün) glikojen depoları biter ve glikoneogenez artar. Bu durum iskelet kası, bağırsak ve deriden sağlanan amino asitlerden karaciğerde glukoz yapımıyla gerçekleştirilir. Bu süreç halen düşük insülin ve artmış glukagon tarafından yönetilmektedir (glikoneogenezi artırarak), fakat şimdi kortizol

(glikoneogenezi stimüle ederek ve protein yıkımını artırarak) ve büyüme hormonundaki (glikoneogenezi artırarak) artış sürece eşlik etmektedir.

Yetmiş iki saatten uzun süren açlık durumunda kan ketonlarının konsantrasyonunda belirgin artış meydana gelir ve beyin enerjisinin büyük bölümünü alışılmış glukoz yerine bu kaynaklardan elde etmeye adapte olur. Aynı anda istirahatteki enerji tüketimi düşmeye başlar. Bu değişiklikler sadece yukarıda açıklanan hormonal değişikliklerden değil, inaktif ters T_3 artışı ile ilişkili tri-iyodotironin (T_3) konsantrasyonundaki düşüşü içeren bir dizi diğer faktörden kaynaklanır. Buna ilaveten fiziksel aktivite azalır ve daha ileri durumlarda apati gelişir. Nöromuskuler fonksiyon testlerinde relaksasyon zamanı uzadığı için kas fonksiyonu bozulur. Bu bozulma mitokondiride elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonun azalmasıyla ilişkilidir.

Uzun süreli kilo alımında 1 kg vücut ağırlığı artışının bedeli yaklaşık olarak 7500 kkal iken 1 kg vücut dokusundan elde edilen enerji oldukça düşüktür. Aradaki fark yağsız vücut kitlesi ve adipoz doku oluşturulmasının bedelini yansıtır. Yağ kitlesine göre orantısal yağsız vücut kitlesi oluşumu başlangıçtaki nütrisyonel duruma bağlıdır. Erişkin bir birey aktif katabolik süreç olmaksızın zayıf ise, kazanılan dokunun esas bölümü yağsız dokudur. Birey normal sağlıklı kiloda veya aşırı kilolu ve obez olduğunda ağırlık kazancının esas bileşeni yağdır. Yağın enerji yoğunluğu yağsız dokunun enerji yoğunluğundan on kat fazla olduğundan, yağ dokusu kazanımının enerji maliyeti yağsız vücut kitlesi kazanımından çok daha fazladır. Bu nedenle 1 kg vücut ağırlığı kazanımının enerji maliyeti başlangıçtaki vücut ağırlığı ve kompozisyonuna ve yağsız vücut kitlesinin replesyonunu engelleyen katabolik sürecin varlığına veya yokluğuna bağlıdır.

Protein kaybı veya kazancı

Beslenme halinden post absorptif duruma geçildiğinde, protein havuzunda proteinin yıkımı artarken, protein sentezi büyük oranda etkilenmeden kalır. Olağan protein alımı ne kadar fazlaysa protein degradasyonundaki artış o kadar fazladır. Uzun süre protein verilmediğinde yetersiz alıma adapte olmak için sağlıklı bireyde nitrojen kaybı yaklaşık 1 g/kg/günden 0,4 g protein/kg/güne düşer. Bu durum kısmen yukarıda söz edilen yağ asidi oksidasyonuna dönülmesine, fakat aynı zamanda EAA'yı da içeren amino asitlerin hepatik yıkımının uyumsal olarak azalmasına bağlıdır. Kısa bir açlık periyodunun ardından, vücut protein degradasyonu tarafından serbestleştirilen EAA'ların yaklaşık %60'ını yeniden kullanır, fakat uzamış açlıkta yeniden kullanım yaklaşık %80'e kadar artar. Yoğun bakımdaki hastaya protein verilmediğinde bu kayıp 1–2 g/kg/güne kadar çıkabilir. Hareketsizliğin kendisi kas dokusunun tükenmesine neden olur. Uzun süreli immobilizasyonla ilgili deneysel çalışmalarda (intakt inervasyonla birlikte) vücutta azot kaybı sadece 0,05 g protein/kg/güne denk gelir ve bu nedenle diğer hasta kategorilerinde daha az olan ancak yoğun bakımdaki hastalarda masif olarak gözlenen azot kaybı esas olarak diğer hastalık süreçleriyle ilişkili metabolik bozukluklara bağlıdır.

Sonuç olarak, protein kaybı kas, bağırsak, deri, immün hücreler ve karaciğeri içeren bir dizi organın fonksiyonunu ciddi şekilde etkiler. Ancak, mevcut bilgilerle protein eksikliğinin etkisini tek başına enerji ve diğer eksikliklerin etkisinden kesin olarak ayırabilmek mümkün değildir. Mevcut verilere göre fiziksel aktivite/kas fonksiyonuyla karşılaştırıldığında immün fonksiyonun göreli olarak korunması, hastalık varlığında bu tip uyum mekanizmaları bozulsa da haklarında çok fazla şey bilinmeyen düzenleyici mekanizmaların sadece açlık durumunda programlanmış fonksiyon kaybından sorumlu olduğunu akla getirmektedir.

Uzun süreli ağırlık kazanımında, yetersiz beslenen, hastalığı olmayan bireylerde pozitif nitrojen dengesi 1,5 g protein/kg/gün alımın %40'ına karşılık gelebilir. Aynı veriler protein alımındaki artışın yaklaşık %75'inin vücutta kaldığını göstermektedir. Bu değer bebeklerdeki değerlerden çok uzak değildir ve yağsız vücut kitlesinin yeniden oluşturulmasındaki verimliliğin erken büyümedeki verimliliğe yakın olduğunu göstermektedir. Bu sürecin regülasyonu tam olarak anlaşılamamıştır, fakat plazma amino asitleri ve insülinin kahcı yüksek değerleri merkezi bir rol oynayabilir. İyileşme sırasında protein degradasyonunun yanı sıra protein sentezi de artış gösterdiğinden bu yeniden yapım süreci enerji gerektiren bir süreçtir ve yeniden yapılan dokuların sürekli yeniden şekillendirildiğini göstermektedir. Tükenmiş bireylerde anabolik potansiyelin diğer göstergesi, hem enerji hem de N dengesi açısından dikkate alınabilir. Sağlıklı erişkinin uzun süreli negatif enerji dengesi karşısında, uzun süreli pozitif N dengesine sahip olması olası değildir. Aksine bu durumun kötü beslenen bireyde ortaya çıkması mümkündür. Kötü beslenen bireylerin anabolik potansiyelinin klinik nütrisyonda hangi ölçüde kullanılması gerektiği üzerinde düşünülmelidir.

Klinik nütrisyonun sonuçları

Klinik nütrisyonun temel konusu, N ve enerji dengesini mi yoksa pozitif/negatif dengeleri mi (vücut kompozisyonunu değiştirir) hedef almak gerektiğini saptamaktır.

- Akut hastalığı olmayan aşırı kilolu/obez bireylerde uzun süreli negatif enerji dengesine ulaşılması arzu edilir. Bu durum hemen hemen kaçınılmaz olarak küçük negatif N dengesi ile ilişkilidir.
- Tükenmiş bireylerde uzun vadeli hedef, pozitif N ve enerji dengesinin oluştuğu anlamına gelen yağsız ve yağlı vücut kitlesinin tamamlanmasıyla vücut fonksiyonunu düzeltmektir.
- Akut durumlarda, özellikle kritik hastalığı olan hastalarda aşırı besleme tükenmiş bireylerde bile ters etkilere ve komplikasyonlara neden olabilir. Bu tür bireylerde ilk olarak iyi oksijenasyon, asit baz durumu ve metabolik stabiliteyi sağlamak önemlidir. Pozitif protein dengesinin kurulması akut fazın bitmesine kadar (yani iyileşme fazına kadar) beklemelidir. Sepsisli hayvan modelleri, aşırı beslemenin daha pozitif dengelere fakat aynı zamanda mortalite artışına neden olduğuna işaret etmektedir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yaralanma ve immobilitenin katabolik etkileri nedeniyle pozitif N dengesine ulaşmak genellikle zordur.

- Biyoaktif maddelerin verilmesi yağsız dokunun tam oluşturulmasıyla pozitif N dengesine neden olabilir fakat sadece bunların verilmesi sadece N dengesi üzerine olan etkilerinden çok klinik ve fonksiyonel etkileriyle izlenmelidir.

Özet

Bu başlangıç bölümü, enerji ve nitrojen dengesinin temel prensipleri ile organizmadaki homeostatik ve homeoretik değişikliklerin prensiplerini açıklamaktadır. Çeşitli hastalık durumlarında tavsiye edilen protein ve enerji alımlarını belirleme çabaları, sağlıklı bireylerde N ve enerji dengelerini sürdürmek suretiyle sağlıklı kiloyu koruma amacıyla gereksinimlerin saptanması çabalarından kaynaklanmıştır. Bununla birlikte, hastalık durumunda vücut kompozisyonunda istenen değişiklikleri (N ve enerji dengesindeki değişiklikler) ve bu değişikliklerin ortaya çıkması gereken hastalık fazını dikkate almak gereklidir. Farklı klinik durumlardaki özel metabolik ve nütrisyonel ihtiyaçlar bu kitabın spesifik bölümlerinde ele alınmaktadır.

Kaynaklar

1. Elia M, Cummings JH. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. Eur J Clin Nutr 2007; 61:40-74.
2. Elia M, Livesey G. Energy expenditure and fuel selection in biological systems: the theory and practice of calculations based on indirect calorimetry and tracer methods. World Rev Nutr Diet 1992; 70:68–131.
3. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, protein, and amino acids. Washington: The National Academies Press 2005.
4. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Human energy requirements. Food and Nutrition Technical Series 1. Rome: FAO, 2004.
5. Elia M. Insights into energy requirements in disease. Public Health Nutr 2005; 8:1037–1052.
6. WHO Technical report Series: no 935. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU Expert consultation. Geneva: WHO 2007; 265.
7. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. Am J Clin Nutr 2003; 77:109–127.
8. Furst P, Stehle P. What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans? J Nutr 2004; 134:1558–1565.

1.2. Vücut kompozisyonu

1.2.1. Vücut kompozisyonu ve ölçümü

KR Westerterp

*Çeviren: **F Çelik***

Öğrenim hedefleri

- Vücut kompozisyonu ölçümünde yer alan varsayımları ve uygulanan teknikleri bilmek
- Bu tekniklerin doğruluğu ve sınırlamaları hakkında bilgi sahibi olmak
- Vücut kompozisyonunun iki, üç ve dört bölümlü modelleri hakkında bilgilendirilmek

1.2.1.1. Temel bilgiler

Vücut kompozisyonu *in-vivo* olarak, farklı varsayımları ve sınırlamaları olan çeşitli yöntemlerle, sadece indirekt olarak ölçülebilir. Tüm bu varsayımlar, ölümüne kadar normal vücut şartlarına sahip olan sınırlı sayıdaki kadavranın, kimyasal analizinden kaynaklanmıştır. Genel vücut kompozisyonu modeli iki bölümlü modeldir, yağ kitlesi (FM) ve yağsız kitleyi (FFM) içerir. Vücut kompozisyonu ölçümünde kabul edilen yöntemler, aşağıda belirtildiği gibi dansitometri, total vücut sıvısı ve antropometridir. Daha ayrıntılı bilgiler insan vücut kompozisyonunun teorik[1] ve pratik[2] değerlendirilmesi ve hayvanlarda zararlı olmayan yöntemler[3] konusundaki el kitaplarında bulunabilir.

1.2.1.2. Dansitometri

Dansitometri, FM ve FFM'nin sabit kimyasal kompozisyonunun sırasıyla 0,90 ve 1,10 yoğunlukta olduğunu göstermektedir. Yöntem vücut ağırlığı ve vücut hacminin ölçümünü gerektirmektedir. Vücut hacminin ölçümünde en sık kullanılan teknik, suya batırılan nesnenin hacminin, yer değiştirdiği suyun hacmine eşit olduğunu bildiren Archimed prensibine dayanmaktadır. Havadaki ve su altındaki vücut ağırlıkları arasındaki fark, ölçme işleminin yapıldığı sıcaklıktaki su yoğunluğu için düzeltme yapıldıktan sonra, vücut hacmidir. Vücut hacmi akciğer volümüne göre düzeltilmeli, ideal olarak suya batma boyunca rezidüel akciğer volümü eş zamanlı olarak ölçülmelidir (Şekil 1.2.1.1.). Dansitometri yaygın bir kullanım kazanmıştır ve son zamanlara kadar diğer tekniklerle birlikte vücut kompozisyonu ölçümünde "altın standart" olmuştur.



Şekil 1.2.1.1. Suyun altına batırılan denekte ağırlık ölçümü. Denek, ağırlık ölçen aslı bir sedyede uzanırken helyumla dilue edilmiş spirometreden solunum sağlanıyor.

FFM dansitesi ve kimyasal kompozisyonundaki belirsizliğe bağlı olarak FM ve FFM'nin kestirilmesinde dansitometrinin teorik hatası %3–4'tür. Temel değişkenler su içeriği ve kemik dansitesidir. Uygulamada ek hata kaynakları gastrointestinal gaz hacmi ve rezidüel akciğer hacmi ile ilişkilidir. Akciğer hacmi ile ilişkili hata bu hacmin suya batırılma sırasında değil, öncesinde veya sonrasında ölçülmesinden kaynaklanmaktadır. İkisinden birinde 0,1 litre hata FM ve FFM'de kabaca %1 hataya eşittir. Hatalar genellikle toplama dahil edilmemektedir ve vücut kompozisyonu için dansitometrinin genel doğruluğu %1–2'dir *(Editörün notu: %98–99 olmalıdır).*

Suya batırma yöntemiyle vücut hacmi ölçümü erişkin vakalarda, örneğin hastalar ve yaşlılarda her zaman uygulanamaz. Son gelişme, vücut hacmini su yerine havada ölçmektir[4]. Bu yöntemin avantajı uygulanabilirliğinin yanı sıra, aynı zamanda gözlem için gereken zamandır. Su altında ağırlık ölçülmesi eğitilmiş bir kişinin yarım saatini alırken, vücut hacminin hava tankında ölçülmesi 5–10 dakika içinde yapılır.

Vücut yağı, vücut ağırlığı ve vücut hacmi kullanılarak iki denklemle hesaplanabilir: Vücut ağırlığı = FFM + FM; Hacim = FFV + FV, FFV = yağsız hacim ve FV = yağ hacmi. FFM için varsayılan dansite 1,1 ve FM için 0,9 iken vücut hacmi = FFM/1,1 + FM/0,9'dur. İki bilinmeyenli iki denklemi çözdüğümüzde Siri eşitliğini elde ederiz:

$\%\ FM = (4{,}95 / D_b - 4{,}50) \cdot 100$

D_b – vücut dansitesi = (vücut ağırlığı) / (vücut hacmi)

1.2.1.2. Total vücut suyu

Total vücut suyu (TBW) FFM su oranını sabit olarak, genellikle %73 olarak varsayan vücut kompozisyonu ölçümüdür. Vücut kitlesi (BM) ve TBW ölçümü, FFM'nin TBW/0,73 olarak ve FM'in BM-FFM olarak hesaplanmasını sağlar. TBW suyun izotoplarının, yani hidrojen ve oksijen izotoplarının (^2H, ^3H ve ^{18}O) dilüsyonuyla ölçülür. Altta yatan varsayım ise, bunların suyla aynı dağılım hacmine sahip olduğudur. Kişi doğru şekilde ölçülmüş işaretli su dozunu oral veya intravenöz olarak alır, bunu en az 2 saatlik dengeye ulaşma zamanı ve sonrasında vücut sıvısı örneğinin alınması izler[6]. Doz, dengeye ulaşma zamanı ve örnek alınan vücut sıvısı, izotopa, doz verme yoluna ve örnek analizi imkânlarına bağlıdır. Tritium veya ^3H sıvı sintilasyon sayacı ile ölçülen bir radyoizotoptur. Döteryum veya ^2H ve ^{18}O stabil izotoplardır, ^2H infrared absorpsiyonla daha yüksek konsantrasyonlarda ölçülebilir ve her iki izotop düşük konsantrasyonlarda izotop oranı kütle spektrometresi (IRMS) ile ölçülür. Örnek alınan vücut sıvıları tükürük, kan ve idrardır. İntravenöz verilme ve örnekleme olarak kan alınması ile birlikte dengeye ulaşma zamanı en az 2 saattir. En az invaziv olan oral dozlama ve idrar örneği alınması minimal 4–6 saat dengeye ulaşma zamanı gerektirir. TBW hesaplanması aşağıdaki ilişkiye dayanmaktadır:

$C_d \cdot V_d = (C_1 - C_b) \cdot TBW$

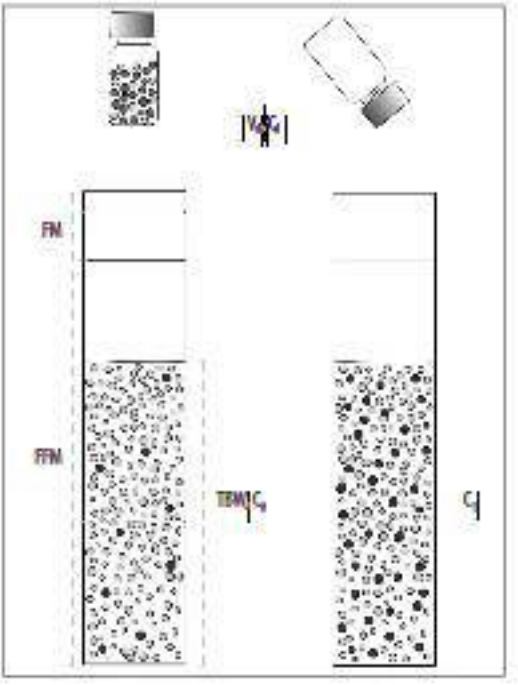
C_d – izotop konsantrasyonu

V_d – doz hacmi

C_b – bazal izotop konsantrasyonu

C_1 – doz tüketimi sonrasında izotop konsantrasyonları (Şekil 1.2.1.2.).

Pratik uygulamada, düşük konsantrasyonlarda stabil izotoplarla invaziv olmayan bir yöntem kullanarak, vakalar tükürük veya idrar gibi bazal örnekler alındıktan sonra post-absorptif durumda işaretli su dozunu alırlar. ^2H ve ^{18}O bazal seviyeleri sırasıyla 150 ve 2000 ppm civarındadır. Ulaşılması gereken en az artış 100 ppm civarındadır. Dört – 6 saat süren dengeye ulaşma sonrasında nihai tükürük veya idrar örneği alınır. İdrar örneği işaretli su dozunun verilmesinden sonra en az ikinci işeme örneği olmalıdır. ^{18}O dilüsyon hacmi TBW'ye çok yakın olduğundan ^{18}O izotop olarak ^3H ve ^2H'ye tercih edilir. Vücutta işaretin susuz maddelerle yer değiştirmesine bağlı olarak, hidrojen izotoplarının dilüsyon hacmi TBW'den ortalama %4 ve ^{18}O dilüsyon hacmi ortalama %1 daha büyüktür. Öte yandan ^{18}O maliyeti diğer işaretlerden 100 kez daha fazladır.



Şekil 1.2.1.2. Total vücut suyunun (TBW) ölçülmesi için izotop dilüsyonu ile vücut yağı (FM) ve yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçülmesinin şematik gösterimi. $C_1 * V_1 = (C_2 - C_1) * TBW$; C_1 ve V_1, sırasıyla, işaret izotopu konsantrasyonu ve dozunun hacmini ifade eder, C_2 ve C_1, işaretlemede kullanılan izotopun doz tüketiminden önceki ve sonraki vücut suyundaki konsantrasyonlarını gösterir.

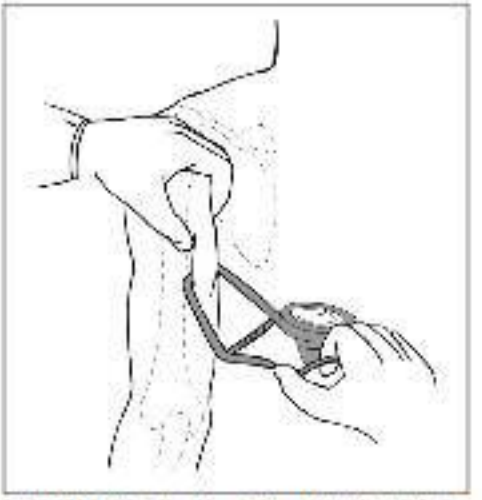
1.2.1.4. Antropometri

Vücut kompozisyonunun ölçülmesindeki en hızlı ve en ucuz yöntem deri kıvrım kalınlığıdır. Bu yöntemin temelini oluşturan varsayımlar şunlardır:

- Subkutan FM kalınlığı total FM'nin sabit bir oranını yansıtmaktadır.
- Seçilen bölgelerdeki deri kıvrımlarının ortalama kalınlığı subkutan FM'yi yansıtmaktadır.

Deri kıvrımları genellikle dört bölgede ölçülür: triseps, biseps, skapula altı ve iliak krest. Bu bölgeler en az üç kez ölçülür ve farklı ölçümlerin toplamının ortalaması alınır. Vücut yağı, deri kıvrım kalınlığı ve vakanın yaşı ve cinsiyeti ile doğrusal olarak ilişkili olmadığından deri kıvrımlarının toplamından vücut yağını tahmin etmeye yarayan denklemlerde deri kıvrım kalınlığının logaritmik dönüşümü kullanılmaktadır.

Ölçüm kaliperle yapılmakta, cilt başparmak ile işaret parmağı arasında sıkıştırılmakta, alttaki kası ayırmak için yavaşça sallanmakta ve kaliperin dişlerinin tutması için çekilmektedir (Şekil 1.2.1.3.). Kaliper, sabit basınç uygulayacak şekilde ayarlanır. Ölçüm, deriyi doğru bölgede doğru şekilde tutma becerisini gerektirir. Diğer farklılık nedenleri, subkutan dokunun sıkıştırılabilirliğindeki bireyler arası farklılıklardır. Bazı bireylerde subkutan doku sıkı iken diğerlerinde çok gevşek ve



Şekil 1.2.1.3. Kaliper ile triseps deri kıvrım kalınlığının ölçümü.

kolaylıkla deforme olabilir yapıdadır. Bu yöntem, subkutan yağ tabakasının, deri kıvrımının uygun şekilde kavranmasına izin vermeyecek kadar fazla olduğu aşırı obez vakalarda uygulanamaz.

BM ve deri kıvrımı kalınlığından FM ve FFM tahmininindeki hatalar daha önce bahsedilen yöntemlerden daha yüksektir ve bu hatanın, gözlemcinin deneyimine çok bağlı olarak, %3 ile %9 arasında olduğu bildirilmiştir. Öte yandan bu yöntem bazen vücut kompozisyonuyla ilgili bilgi elde etmeye yarayan az sayıda olanaktan birinin yerine geçer.

1.2.1.5. Vücut kompozisyonu ölçümünün diğer yöntemleri

Normal kişilerde vücut kompozisyonunu ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yeni teknik vücudun elektriksel iletkenliğidir. FFM vücuttaki suyun ve iletken elektrolitlerin hemen hemen tümünü içerdiğinden vücut iletkenliğinin FFM'nin yansıması olduğu kabul edilmektedir. Vücut kompozisyonunun belirlenmesinde elektriksel ileti ölçümü için kullanılan iki teknik total vücut elektriksel iletkenliği (TOBEC) ve vücut impedansıdır (BI). Bu teknikler hastalığın sıvı ve elektrolit dağılımı üzerindeki etkileri nedeniyle, hastalık sırasında daha az yararlıdırlar.

Total vücut elektrik iletkenliği (TOBEC)

Bir TOBEC aygıtı salınım alanı yaratan sarmal bir bobin halkadan oluşmakta ve bobin içine yerleştirilen herhangi bir materyalde bir elektrik akımı yaratmaktadır. Boş olduğunda ve birisi yerleştirildiğinde bobin impedansı arasındaki fark vücut kompozisyonunun bir ölçümüdür.

Vücut impedansı (BI)

BI aygıtı vücut boyunca akım yaratır ve eller ve ayaklara temas eden elektrotları ile impedansı ölçer. Bu yöntem bir sonraki bölümde açıklanmaktadır.

Hem TOBEC hem de BI'de iletici uzunluğu ve konumuyla ilgili düzeltmeler gereklidir. Bu amaçla TOBEC aygıtları genellikle kompozisyonu bilinen bir modelle (fantom) kalibre edilir. BI sonuçları izotop dilüsyonu kullanılarak yapılan eş zamanlı TBW ölçümleriyle doğrulanmıştır. Her iki tekniğin sonuçları iyidir ve çalışma popülasyonundan elde edilen vücut impedansından uygun denklemler kullanılarak vücut kompozisyonu hesaplanmaktadır. Birçok laboratuvar ekipman ve metodoloji farklılıkları nedeniyle kendi denklemlerini kullanmaktadır.

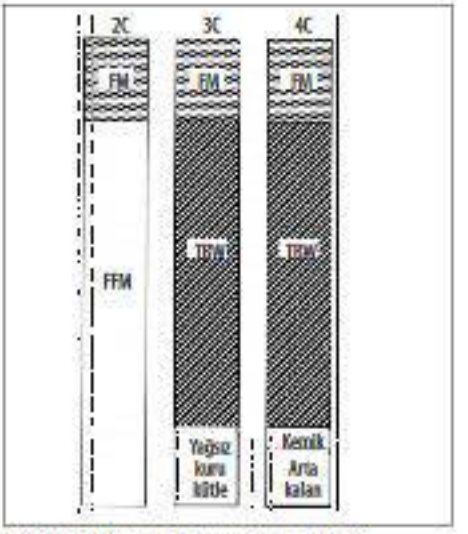
Buna ilaveten farklı vücut bölümlerini ölçmeye yarayan yeni yöntemler mevcuttur. Ne yazık ki yeni gelişmelerden hiçbiri vücut kompozisyonunun ölçümünde daha direkt *in-vivo* bir yöntemle sonuçlanmamıştır, çünkü her yöntemin kendi hipotezleri vardır ve genellikle pahalı teknoloji gerektirmektedir. Örnekler, nötron aktivasyon analizi ve manyetik rezonans görüntüleme ile total vücut nitrojeni ve total vücut kalsiyumu ölçümü, ve dual enerji X-ray absorpsiyometri ile mineral kitlesi ölçümüdür. Son yöntem FM ölçümü için de geliştirilmiştir fakat kesinlikle bir ölçüm yöntemi olarak kabul edilemez[7].

1.2.1.6. Vücut kompozisyonu tahminlerinin duyarlılığı

Her yöntem FM ve FFM'de en az 1,5 kg miktarında bir şüpheye sahiptir. Üç veya dört bölümlü model seçilerek, bağımsız yapılan ölçümlerin bir kombinasyonu bu ölçüm sapmasını azaltabilir (Şekil 1.2.1.4.). Vücut kitlesi, vücut hacmi ve total vücut suyu ölçümüne dayanan üç bölümlü modelde, iddia edilen duyarlılık FM için 1,0 kg ve FFM için 0,7 kg'dır. Ek hafif bir düzelme, FFM'i TBW, protein kitlesi ve kemik veya mineral kitlesi alt bölümlerine ayıran vücut kompoizsyonunun dört bölümlü modelinde sağlanır. Bu dört bölüm modeli, artık vücut kompozisyonu için "altın standart"tır ve dört değişkenin ölçümüne dayanmaktadır: "Geleneksel" yöntemlerle vücut kitlesi, vücut hacmi ve total vücut suyu ve dual enerji X-ray absorpsiyometri ile mineral kitlesi.

Elektronik terazilerin katılımıyla da BM hassasiyeti hiçbir zaman 0,001 kg seviyesine ulaşmayacaktır. Öte yandan BM ölçümünde, ortalama ev banyo terazisi hassasiyeti genellikle 1,0 kg'dan daha iyi değildir. Terazinin odanın başka bir köşesine konması genellikle 0,5–1,0 kg farkla sonuçlanacaktır. Herkes, farklı terazilerde vücut ağırlığı ölçümlerindeki farklılıklara alışkındır. Bu nedenle vücut kompozisyonu ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin ölçümünde temel başlangıç noktası uygun şekilde kalibre edilmiş tartılarla BM'nin doğru olarak ölçülmesidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda bireyler minimal giyim, minimal bağırsak içeriği (post-absorptif) ve boş mesaneyle ölçülmelidir.

Yaşlanma, açlık ve hastalık, densitometri ve total vücut suyu ölçümü



Şekil 1.2.1.4. İnsan vücut kompozisyonu modelleri:
2C, iki bölümlü model, vücut ağırlığı ve total vücut suyundan veya vücut hacmi ve vücut ağırlığından türetilmiş FM ve FFM.
3C, üç bölümlü model, FM ve FFM vücut ağırlığı, vücut hacmi ve total vücut suyundan türetilir.
Ve 4C, dört bölümlü modelde FM ve FFM; vucüt ağırlığı, vücut hacmi, total vücut suyu ve kemik kitlesinden elde edilir.

şeklinde belirlenen iki bölümlü modellerin genel varsayımlarını bozar. Örnekler yaşa bağlı kemik kaybıyla FFM dansitesindeki azalma ve hastalığın neden olduğu dehidrasyon veya ödemdir. Antropometri ile, erkek tipi obezitede veya Prader Willi sendromunda karın yağı, belirgin hata ile sonuçlanan deri kıvrım kalınlığı yöntemiyle ölçülmez. Bu durumda üç hatta dört bölümlü model kullanılmalıdır.

Özet

İn vivo vücut kompozisyonu ölçümleri her zaman indirekttir ve vücut bileşenlerinin, yani yağ kitlesi ve su, protein ve kemiği içeren yağsız kitlenin yapısına dair bir veya daha fazla varsayıma dayanmaktadır. Kadavra analizlerinden elde edilen varsayımlara dayalı indirekt yöntem örnekleri dansitometri ve total vücut suyu ölçümüdür. Diğer yöntemlerin hepsi çift indirekttir, indirekt yöntemlere karşı doğrulanmıştır ve bu nedenle daha fazla varsayıma dayalıdır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın başlangıç noktası kalibre tartıyla vücut kitlesi ölçümüdür. Özellikle bu varsayımların hastalık etkisiyle bozulduğu hastalarda vücut kitlesinin yağ kitlesi ve yağsız kitle bileşenleri alt gruplarına ayrılması 1 kg veya daha az doğruluğa sahiptir.

Kaynaklar

1. Heymsfield SB, Lohman TG, Wong Z, Going SB. Human body composition. Champaign: Human Kinetics 2005.
2. Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied body composition assessment. Champaign: Human Kinetics 1996.
3. Speakman JR. Body composition analysis of animals: a handbook of non-destructive methods. Cambridge: Cambridge University Press 2001.
4. Fields DA, Higgins PB, Radley D. Air-displacement plethysmography: here to stay. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:624–629.
5. Siri WE. The gross composition of the body. In: Tobias CA, Lawrence JH, eds. Advances in biological and medical physics. New York: Academic 1956:239–280.
6. Westerterp KR. Body composition, water turnover and energy turnover assessment with labelled water. Proc Nutr Soc 1999; 58:945–951.
7. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ et al. QDR 4500A dual-energy X-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. Am J Clin Nutr 2005; 81:1018–1025.

1.2.2. Biyoelektriksel impedans analizi

MC Gonzalez, LA Nin, PLM Reijven

Çeviren: ***F Çelik***

Öğrenim hedefleri

- Biyoelektriksel impedans analizinin temellerini bilmek
- Klinik uygulamada vücut kompozisyonunu saptama yöntemi olarak biyoelektriksel impedans analizinin endikasyonları ve kontrendikasyonlarını bilmek
- Biyoelektriksel impedans analizinin prognostik bir araç olarak nasıl kullanılabileceğini anlamak

Giriş

Vücut kompozisyonu ölçümü konusunda birçok yöntem geliştirilmiştir (bakınız Bölüm 1.2.1.). Bununla birlikte, bu yöntemlerin çoğu hemen hemen sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır, çünkü bunlar zaman alıcıdır ve genellikle pahalıdır. Son yirmi yıl içinde, vücut bileşenlerinin biyoelektriksel impedans analizi (BIA) konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu yöntem, vücut kompozisyonunun ölçümünde göreceli olarak kabul edilebilir bir yöntemdir ve klinik uygulamada giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu yöntemin prensipleri ve kısıtlamaları yanında bazı yeni bilgiler bu bölümün temel amaçlarıdır.

1.2.2.1. Yöntemin temel prensibi

BIA yöntemi, dalgalı (alternatif) elektrik akımına karşı direncin vücut kompozisyonuna bağlı olduğu gerçeğine dayanmaktadır (özellikle su ve elektrolit içeriği ve dağılımı) [1]. Sağlıklı organizmada, su içeriği yağsız kitlede (FFM) relatif olarak sabittir. Dahası, yağ kitlesi (FM) düşük miktarda su ve elektrolit içerir ve bu nedenle direnci yüksektir.

Elektrik akımı iletkenliği, dalgalı akımın frekansına bağlıdır. Düşük frekanslı dalgalı akımlar vücut içinden esas olarak ekstraselüler boşluk yoluyla, geçerken yüksek frekanslı akımlar, hem ekstraselüler hem de intraselüler su aracılığıyla vücuttan geçer[2]. Kemik veya akciğer ya da sindirim sisteminin içerdiği hava gibi diğer bileşenler zayıf iletkenlerdir ve dikkate alınmaları gerekmez[3]. Bununla birlikte, iletkenlik enflamasyon gibi klinik özelliklerden etkilenmektedir[4].

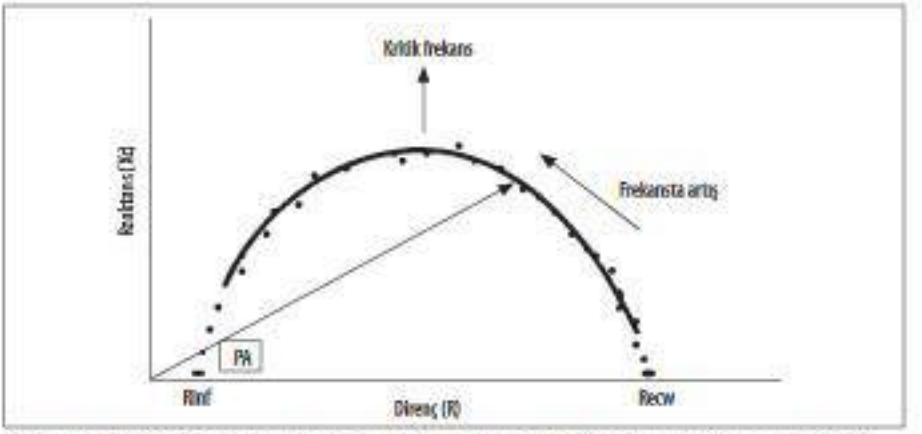
İmpedans (Z) iki bileşenden oluşmaktadır:

- ***Rezistans (direnç) (R)*** – elektrik akımının geçişine karşıdır ve temel olarak ekstraselüler suya dayanmaktadır.
- ***Reaktans (Xc)*** – elektrik yükünü alternatif şekilde alma yeteneği olan bir kondansatör gibi çalışan ve sonuçta akım geçişinde gecikme yaratarak, onu serbest bırakan hücre membranlarının di-elektriksel (yalıtkanlık) özellikleriyle belirlenir. Bu etki, kısmen vücut hücre kitlesine dayanmaktadır[5].

Düşük frekanslı akıma (50 kHz'e kadar) karşı rezistans (R) temel olarak, ekstraselüler suya göre orantılı iken, yüksek frekanslı akıma (100–200 kHz) karşı reaktans (Xc) yüksek frekanslı alternatif akımın geçişini kolaylaştıran "işlevsel" hücrelerin sayısıyla ilişkilidir. Akımın frekansı ne kadar yüksekse, rezistans o kadar düşük ve reaktans o kadar büyük olacaktır[6, 7].

Frekansın R ve Xc üzerindeki etkisi Şekil 1.2.2.1'de gösterilmektedir. Düşük frekanslarda R yüksek ve Xc neredeyse ihmal edilebilir boyuttadır. Bir diğer deyişle 50 kHz'e kadar olan frekanslarda impedans Z pratik olarak sadece R tarafından belirlenir ve Xc değeri totalin %10'unun altındadır. Daha yüksek frekanslarda (100–200 kHz) akım hücre membranları boyunca gider, reaktans artar ve rezistans düşer.

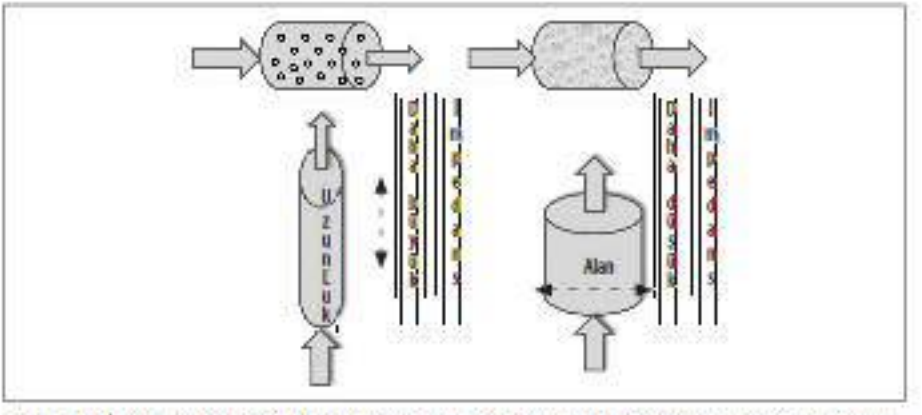
Faz açısı (PA) kolayca açıklanamaz veya anlaşılamaz fakat potansiyel klinik değeri yüksektir. Herhangi bir özel frekansta $PA = \arctan (Xc/R).(180/\pi)$.



Şekil 1.2.2.1. Kapasitif özellikleri olan biyolojik sistemlerde artan frekanslarla birlikte reaktans ve rezistans arasındaki ilişki. Rsıfır – sıfır frekansta rezistans, Rinf – sonsuz frekansta rezistans, PA spesifik frekansta faz açısı.

PA, vücut hücre kitlesiyle orantılıdır, fakat aynı zamanda membran potansiyeline etki eden hastalıklardan da büyük oranda etkilenir. Kritik frekansın (50 kHz) üzerindeki frekanslarda daha önce yükselen reaktans, rezistansla birlikte tekrar düşer. Ölçülen akım permeabilitesi hücre membranları üzerindeki iyonların bağımsız dalgalanmasına denk gelmektedir.

Su ve elektrolit solüsyonunu içeren klasik silindir örneğini dikkate alırsak, yöntemin altta yatan prensibi kolayca anlaşılır. İmpedans silindirin boyuyla, silindirin çapraz kesitsel alanıyla ve su içeriğiyle orantılı olacaktır. Eğer, su ve elektrolitlerin yarısı yerine, yağ konursa rezistans değeri yaklaşık iki katına çıkacaktır, çünkü yağ düşük iletkenliğe, yüksek impedansa sahip bir bileşendir (Şekil 1.2.2.2.)[8].



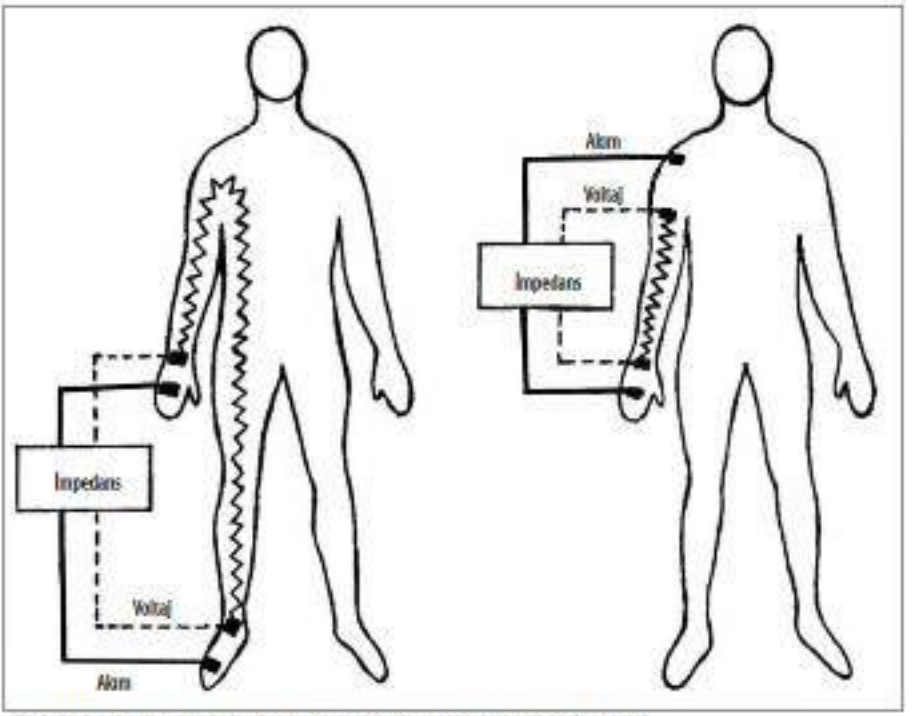
Şekil 1.2.2.2. İmpedans ölçülen objenin yapısına ve kompozisyonuna bağlıdır. Yüksek impedans (yağ hücreleri ve uzun boy ve küçük çap) – sol taraf, düşük impedans (su ve elektrolitler, kısa boy ve geniş çap) – sağ taraf.

İnsan uygulamalarında bireyin boyunun, akım yolunun uzunluğuna (L) eşit olduğu varsayılır. Akım her biri farklı selüler kompozisyona sahip, non-homojen (su ve elektrolit içeriği bakımından) farklı doku karışımları boyunca gitmek zorundadır.

İnsan vücudu 5 silindir olarak düşünülebilir (2 kol, 2 bacak ve gövdeye karşılık gelir). Bu silindirlerin her biri, tam olarak kendi hacmine karşılık gelmeyen bir yüzdeyle genel impedansa katkıda bulunur. Çünkü impedans aynı zamanda doku kompozisyonu ve geometriye de bağlıdır. Bu nedenle gövde total vücut ağırlığının %50'sini oluşturmakla birlikte ölçülen total vücut impedansının sadece %10'unu oluşturmaktadır.

Ticari olarak mevcut olan BIA aygıtları tek (genellikle 50 kHz) veya multipl frekanslarda (tipik olarak 4 veya daha fazla) işlev gösterir ve tüm vücutta veya segmental BIA şeklinde impedans analizi yapılabilir – Şekil 1.2.2.3.

BIA'nın vücut kompozisyonu değerlendirmesinde direkt bir yöntem olmadığını hatırlamak gerekir. Vücut kompartmanlarının yaklaşık değeri referans yöntemiyle BIA karşılaştırmasına dayanmaktadır. Tahmin denklemleri regresyon analizinin sonuçlarıdır. Böyle yüzlerce denklem yayımlanmıştır, ancak Avrupa ve ABD'de en yaygın kullanılan iki denklem Tablo 1.2.2.1'de görülmektedir.



Şekil 1.2.2.3. Tüm vücut impedans ölçümü (sol) ve kolun segmental impedans ölçümü (sağ).

Tablo 1.2.2.1. Yağsız kitle (FFM) hesaplamasında literatürde bildirilen ve sıklıkla kullanılan biyoelektriksel impedans analizi denklemleri. Cinsiyet: erkek=1, kadın=0

FFM kestirimi denklemi	BIA aygıtı	Kriter yöntemi	Ref.
−4,104+0,518 Ht²/R_{50}+0,231 ağırlık+0,130 Xc+4,229 cinsiyet	Xitron	DXA	9
Kadın: −9,529+0,696 Ht²/R_{50}+0,168 ağırlık+0,016 R_{50}			
Erkek: −10,678+0,652 Ht²/R_{50}+0,262 ağırlık+0,015 R_{50}	RJL-101	4 bölümlü model	10

1.2.2.2. BIA ölçümünü etkileyen faktörler

Ne yazık ki, tüm durumlarda kullanılabilecek tek bir evrensel denkleme sahip olmak imkansızdır[1]. Özel denklemlerin gerekli olduğu çeşitli durumlar vardır. En önemlisi farklı etnik gruplarda görüldüğü gibi, gövde ve bacak uzunluğu arasındaki farklı orandır. Obez vakalar ve birçok hastalık durumlarında görüldüğü gibi, yağsız kitle hidrasyonu seviyesinin normal olarak %73 olmadığı durumlar, genel tahmin denklemlerinin düzeltilmeden kullanılması için kontrendikedir – Tablo 1.2.2.2.

Ancak, optimal denklemlerle bile vücut kompozisyonu analizinde BIA'dan kaynaklanan hatalar bekleyebiliriz. Standart ölçümlerin eksikliği, denklemin standart hatası, validasyon için kullanılan referans yöntemlerinin kısıtlılıkları, denklem oluşturulmasında kullanılan vücut geometrisinde aykırılık ve muayene sırasında vakalarda gözlenen biyolojik çeşitlilik nedeniyle bu hatalar ortaya çıkmaktadır[59]. Toplum örneklemesinde 1,8 kg tahmini standart hata kabul edilebilir, fakat bireysel testlerde veya spesifik klinik durumların değerlendirilmesinde kabul edilemez[26].

1.2.2.3. Doku sağlığı göstergesi olarak BIA

BIA, vücut kompozisyon yöntemi olarak kullanılmasının yanında doku hidrasyonu ve hücre membran bütünlüğü hakkında bilgi edinmek için de kullanılabilir. BIA

Tablo 1.2.2.2. Demografik ve klinik durumların biyoelektriksel impedans analizi sonuçları üzerine etkileri[113]

	Etki	Öneriler
Demografik durum		
Irk	Gövde/bacak uzunluğu ve yağsız kitle hidrasyonu arasında farklı bağıntılar	Irka spesifik BIA denklemi kullanımı
Yaş	Çapraz-kesitsel alan ve doku hidrasyonunda farklılık	Yaşa spesifik BIA denklemi kullanımı
Klinik durum		
Anormal hidrasyon durumları (ödem, asit, dehidrasyon)	Değişen ölçüm doğruluğu	BIVA veya segmental BIA kullanımı
Obezite	Anormal hidrasyon, artmış yağ fraksiyonu ve değişmiş vücut şekli	BMI>35 kg.m² ise dikkatli olunmalıdır; segmental BIA dikkate alınmalıdır
Ağır malnütrisyon (BMI<16 kg.m²) veya anoreksiye nervoza	Değişen doku hidrasyonu (ECW:ICW oranı)	Daha büyük tahmin hataları nedeniyle dikkatli olunmalıdır
Nörolojik bozukluklar	Yağsız doku anormalliklerine bağlı olarak değişen fiziksellik	Uzun süreli takip için segmental BIA kullanımı

ölçümleri impedans, rezistans ve reaktansı ortaya koyar. Bu ham ölçümler, faz açısı (PA) ve biyoelektriksel impedans vektör analizi (BIVA)yapmak amacıyla kombine edilebilirler. Daha yakın tarihlerde $Z_{(200\ kHz)}$ ve $Z_{(5\ kHz)}$ oranıyla daha güçlü bir "hastalık göstergesi" elde edilebilir[12].

Özellikle PA şu anda doku sağlığının global göstergesi olarak kabul edilmektedir[7]. Oldukça iyi bir vücut hücre kitlesi göstergesidir, fakat aynı zamanda hücre membran bütünlüğü ve fonksiyonunun da belirtecidir[7,13]. Vücut hücre kitlesi değişmese bile, membran permeabilitesinde değişiklik olduğunda PA'nın değiştiğine dikkat edilmelidir[8]. Bu konudaki ilk makaleler, PA'nın sepsis, HIV enfeksiyonu, yoğun bakım tedavisi, akciğer kanseri ve kolorektal kanser, cerrahi, kemoterapi gibi çeşitli klinik durumlarda ve daha yakın zamanlarda kronik karaciğer hastalığı ve transplantasyonda güvenilir prognostik belirteç olduğunu doğrulamışlardır[9]. Diğer makaleler, PA'nın cerrahi hastalar ve yaşlı hastalarda nütrisyonel durumla ilişkili olduğunu ve nütrisyonel müdahaleler sonrası takipte duyarlı bir belirteç olduğunu göstermiştir[14–16]. Bu makaleler PA'nın prognostik rolünün, vücut hücre kitlesi miktarı ile tam olarak açıklanamayacağı, fakat PA'nın bağımsız bir tahmin belirteci olduğu konusunda görüş birliği içindedirler. Sağlıklı popülasyonlarda PA referans değerlerinin olmaması nedeniyle her popülasyon için farklı kesişme değerlerinin kullanılmış olması bu kararların genelde uygulanmasını engellemektedir.

2005 yılına kadar, sağlıklı topluluklarda gerçek PA dağılımını göstermek için yetersiz olan az sayıda kişiyi içeren çalışmalar vardı. Daha yeni çalışmalar diğer birçok biyolojik ölçümler gibi PA'nın da erkeklerde, kadınlardan daha büyük olduğunu ve yaşlanmayla azaldığını göstermiştir. Bu nedenle PA cinsiyete ve yaşa spesifik referans değerlerine sahiptir. Amerikan, İsveç ve Alman popülasyonlarında PA'yı karşılaştıran makalede gösterildiği şekilde, diğer biyolojik değişkenlerde olduğu gibi normal PA da ele alınan popülasyona göre değişiklik göstermektedir[17].

PA ölçümü, hastalarda potansiyel olarak yararlı bir fonksiyonel durum göstergesidir[18], fakat Piccoli[19, 20], BIA bilgisini değerlendirmek amacıyla farklı ve ilginç bir yol ortaya koymuştur. Bu yöntem biyoelektriksel impedans vektör analizi (BIVA) olarak adlandırılmaktadır. Hastanın boyu standardize edildikten sonra 50 kHz'de rezistans ve reaktans kullanılarak bivaryat vektör çizilmektedir. Ardından bireysel ölçümler, sağlıklı popülasyonda çizilen güven sınırları (elipsler) ile karşılaştırılmaktadır. Vektörün bu elips üzerinde yer değiştirmesi, vücut kompozisyonu (daha fazla veya daha az yumuşak doku) için semi-kantitatif bir kılavuz sağlamakta ve vektörün kısaltılması veya uzatılması hidrasyondaki değişikliklere (daha fazla veya daha az sıvı) işaret etmektedir.

1.2.2.4. Klinik uygulamada kullanılan BIA yöntemleri

Tek frekans BIA (SF-BIA)

SF-BIA genellikle 50 kHz'deki impedansı ölçer ve ampirik regresyon denklemlerine dayanarak TBW ve FFM hesaplamalarına imkan sağlar. Genellikle rezistans indeksi (L^2/R_{50}), boy ve ağırlık bu popülasyona spesifik denklemlerde yer alır.

Multifrekans BIA (MF-BIA)

MF-BIA, farklı frekanslarda impedansı ölçer. Kullanılan frekans sayısı BIA aygıtları arasında farklılık gösterir. Ekstraselüler su (ECW) hesaplamasında genellikle düşük frekansta (<50 kHz) rezistans kullanılır ve yüksek frekanslardaki (>100 kHz) (bu frekansta hücre membranları penetre olur) rezistans, SF-BIA'nın ampirik regresyon modellerini kullandığı gibi, TBW, MF-BIA hesaplamasında kullanılır. ECW tahmininde MF-BIA, özellikle kritik hastalığı olan vakalarda, SF-BIA'dan daha doğrudur[1].

Multifrekans aygıtı kullanarak hücre membran fonksiyonunu değerlendiren yeni bir yol, "hastalık belirteci" olarak adlandırılan gösterge aracılığıyla işlev göstermektedir. BIA düşük frekansta yapıldığında, akım hücre membranlarını geçemez ve impedans relatif olarak yüksektir. BIA, yüksek frekans kullandığında, akım hücre membranlarını geçebilir ve impedans daha düşüktür. Normal şartlarda 200 kHz ve 5 kHz'deki impedanslar arasındaki oran her zaman 1'in altındadır. Bununla birlikte hücre membran fonksiyonunda değişiklik/bozulma olduğunda, bu oran bire yaklaşırken "hasta" membran düşük frekanslarda dahi akıma daha az rezistans gösterir. YBÜ'deki hastalar üzerinde yapılan son çalışmalar bu hastalık belirtecinin, prognoz için güvenilir bir kılavuz olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. YBÜ'de veya hastanede yatarken ölen hastalarda hastalık belirteçleri sağ kalan hastalardan çok daha yüksektir[21].

Biyoelektriksel impedans spektroskopi (BIS)

Biyoelektriksel impedans spektroskopi (BIS), 50 veya daha yüksek frekanslar boyunca impedansı ölçmektedir. Farklı frekanslardaki reaktans ve rezistans arasındaki ilişki sıfır ve sonsuz frekansta rezistans değerinin tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Bu değerler ECW'nin ve intraselüler suyun (ICW) rezistansını hesaplamak için kullanılmaktadır. Ampirik olarak elde edilen prediktif denklemlerle veya Hanai karışım teorisine dayalı denklemlerle bu rezistans değerleri kullanılarak sıvı kompartmanlarının boyutu hesaplanabilir[6]. Bu karışım yaklaşımı, genel fiziksel kurallara dayandığından, popülasyona spesifik olma özelliği daha düşüktür. Bununla birlikte sonuçlar vücut geometrisindeki bireysel (ve ölçülemeyen) farklılıkların ve vücut sıvılarının spesifik direncinin bu varsayımı bozacak şekilde birleştiğini göstermektedir[20, 28].

Sonuç olarak, sağlıklı insanlarda SF-BIA kullanımı mantıklıdır, fakat uygulanan denklemler her zaman ırk, yaş ve cinsiyete göre özelleştirilmiş popülasyon çalışmalarında doğrulanmalıdır. Değişmiş veya potansiyel olarak değişmiş hidrasyon durumları olan vakalarda, MF-BIA veya BIS daha uygun görünmektedir.

Özet

Sonuç olarak, bazı temel kurallara saygı gösterildiği müddetçe, BIA vücut kompozisyonu değerlendirmesinde, uygun bir seçenek olarak kabul edilebilir. Bu kurallar, tercihen sıvı dengesizliği veya vücut şeklinde anormallikler olmaksızın ve 18–34 kg/m^2 aralığında BKİ ile birlikte, ilgilenilen spesifik popülasyon için geliştirilmiş denklem kullanımını içermelidir. Sıvı dağılımında değişiklik olan klinik durumlarda MF-BIA

ve BIS, SF-BIA'dan daha uygundur. Evrensel kabul gören BIA denkleminin oluşturulması henüz mümkün değildir.

Faz açısı, BIVA ve hastalık göstergesi ile direkt olarak rezistans, reaktans veya impedanstan elde edilir ve literatürdeki kanıtlar, bunların prognostik veya nütrisyonel markırlar olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bu göstergeler vücut kompozisyonu değerlendirmesinde regresyon denklemlerinin geçerli olmadığı klinik durumlarda, BIA verilerinin kullanılması için pratik yollar sunabilir.

Kaynaklar

1. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. Clin Nutr 2004; 23:1226-1243.
2. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. Am J Clin Nutr 1996; 64:436–448.
3. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. Nutr Rev 1994; 52:123–131.
4. GIBI Brazilian Group for Bioimpedance Study. Total body bioelectrical impedance measurement as a progressive outcome prediction and therapeutic index in the comparison between septic and non septic patients. A multicenter Brazilian study. R Metab Nutr 1995; 2:159–170.
5. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers R Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. J Appl Physiol 1997; 82:1542–1558.
6. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AE Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988; 48:16-23.
7. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. Eur J Appl Physiol 2002; 86: 509–516.
8. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr 1996; 64:397–404.
9. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. Nutrition 2001; 17:248–253.
10. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. Am J Clin Nutr 2003; 77:331–340.
11. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr 2004; 23: 1430–1453.
12. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perpective on its use beyond body composition equations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:311–317.
13. Kyle UG, Genton L, Karsegard VL et al. Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for phase angle (PhA), determined by bioelectrical impedance (BIA), in 2740 healthy adults aged 20–75 years. Clinical Nutrition 2004; 23:758.
14. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA et al. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? Nutrition 2003; 19:422–426.
15. Norman K, Smoliner C, Valentini L et al. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? Nutrition 2007; 23:564–569.
16. Norman K, Stubler D, Baier P et al. Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer – a double blind randomised controlled trial. Clin Nutr 2006; 25:596–605.
17. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:309–316.
18. Gunn SM, Halbert JA, Giles LC et al. Bioelectrical phase angle in a clinical sample of ambulatory rehabilitation patients. Dynamic Medicine 2008; 7: 14–21.
19. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. Nefrologia 2002; 12: 228–238.
20. Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. Am J Clin Nutr 1995; 61:269–270.
21. Gonzalez MC, Maslonek J, Ulisno GL et al. Illness marker as a prognostic tool in intensive care unit: a prospective study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:219.

22. Cox-Reijven PLM, van Kreel B, Soeters PB. Bioelectrical impedance measurements in patients with gastrointestinal disease. Validation of the spectrum approach and a comparison of different methods for screening nutritional depletion. Am J Clin Nutr 2003; 78:1111–1119.
23. Cox-Reijven PL, van Kreel B, Soeters PB. Accuracy of bioelectrical impedance spectroscopy in measuring changes in body composition during severe weight loss. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:120–127.

1.3. Malnütrisyonun tanısı – tarama ve değerlendirme

MAE van Bokhorst-de van der Schueren, PB Soeters, PLM Reijven, SP Allison, J Kondrup
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- Nütrisyonel tarama pratiği ve prensiplerini öğrenmek
- Nütrisyonun değerlendirilmesinin prensiplerini öğrenmek ve nütrisyon değerlendirilmesindeki teknikleri anlamak
- Nütrisyonun değerlendirilmesinde kullanılan farklı metotların sınırlarını bilmek

Nütrisyonel tarama hastanelerde giderek daha fazla yapılmaktadır, fakat çok sayıda malnütrisyon olgusu hala tanı almadan ve tedavi edilmeden kalmaya devam etmektedir. Bu durum esas olarak, tarama, değerlendirme ve tedavi protokollerinin eksikliğinden ve hastane personelindeki nütrisyon eğitimi ve farkındalığın yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Diğer bir problem de malnütrisyonun tanımı üzerinde bir uzlaşıya varılmamasıdır.

1.3.1. Malnütrisyon tanımı

Malnütrisyonun tanımı ve değerlendirme metotlarına ilişkin çok sayıda öneri mevcuttur. 'Malnütrisyon' terimi aşırı kilo durumunu da içeren bir anlama sahip olmasına rağmen, ESPEN esas olarak klinik olarak belirgin yetersiz beslenme durumunu önemsemektedir ve vücut kompozisyonundaki fiziksel değişikliklerin yanı sıra vücut fonksiyonları ve klinik sonuçları da ifade eden bir tanım önermektedir[1, 2]. Diğer bir deyişle, "yetersiz nütrisyon hangi noktada vücut fonksiyonlarını etkilemeye ve klinik sonucu kötüleştirmeye başlar", ve "nütrisyon desteği hangi düzeyde fark oluşturur" diye sorularak problemin çözümüne yönelik yaklaşımlar sağlanmaya başlanmıştır.

ESPEN yetersiz beslenme tanımı için aşağıdaki öneriyi yapmaktadır:
"Fiziksel ve mental fonksiyonların gerilemesi ve hastalıklardan iyileşmenin bozulmasına yol açan vücut kompozisyonundaki (yağsız vücut kitlesinin (FFM) ve vücut hücre kitlesinde (BCM) azalma) değişikliklerin oluşumuna neden olan yetersiz gıda alımından kaynaklanan durum". Böyle bir tanım, geriye dönüşümün mümkün olduğu durumlarda, nütrisyon desteğinin fark yaratabileceği olguların tanınmasına da yardımcı olabilir.

Fakat klinik pratikte, gıda temini malnütrisyona yol açan tek neden değildir. Travma ve enflamatuvar hastalıklarda artan katabolizma nedeniyle besin tüketiminin artması da önemli bir faktördür. Yetersiz gıda alımının oluşturduğu malnütrisyonun düzeltilebilmesi daha kolay iken, hastalıkların katabolik fazındaki negatif enerji ve nitrojen dengesi büyük miktarlarda besin alımıyla bile geriye döndürülemez. Kaybedilen dokuların yerine konulabilmesi ancak enflamasyonun kontrol altına alınabilmesi ile mümkün olabilmektedir[3, 4]. Beisel'in çalışmalarında[5], sağlıklı gönüllülerde deneysel enfeksiyonlar sırasında kaybedilen nitrojen miktarının 1/3'ünün ateşli hastalıkla ilişkili gıda alımında yetersizlik nedeniyle oluştuğu, geri kalan 2/3'ün ise enfeksiyonun kendisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Fakat bu sonuçlar nihilistik bir yaklaşıma neden olmamalıdır, nütrisyon desteği hastalık sırasındaki azalan gıda alımını dengeler, ayrıca fonksiyonların (örn; immün yanıt) korunmasına da yardımcı olur.

Bu nedenlerle, nütrisyon riskinin değerlendirilmesi sadece VKİ ve antropometri gibi statik ölçümlerle değil, hastalık şiddetini değerlendiren ve yanı sıra vücut fonksiyonlarının (örn; ruh halinin değerlendirilmesi, el sıkma dinamometresi ve ekspiratuar tepe akımın ölçümü) basit yatak başı ölçümlerle değerlendirilmesi gibi yöntemleri de kapsamalıdır[6–10].

Yakın geçmişte, bir Uluslararası Konsensüs Rehberi Komitesi klinik pratikte kullanım için "erişkin starvasyonunun etiyolojiye dayalı tanımı" ve "hastalık ilişkili malnütrisyon" tanımları üzerinde anlaşmaya varmıştır. Buna göre enflamasyon olmaksızın kronik starvasyon varlığında "starvasyon-ilişkili malnütrisyon" mevcuttur (örn; anoreksiya nervoza), enflamasyon kronik ise ve hafif-orta dereceli ise "kronik hastalık-ilişkili malnütrisyon mevcuttur (örn; organ yetmezliği, kanser, romatoid artrit, sarkopenik obezite), enflamasyon akut ve şiddetli ise "akut hastalık veya yaralanma (injury) ilişkili malnütrisyon mevcuttur (örn; majör enfeksiyon, yanık, travma, künt kafa travması)"[15].

Bunlara ilaveten, malnütrisyon terimi hem aşırı hem de yetersiz nütrisyonu tanımlamaktadır. Bu bilgilerin ışığında, malnütrisyonun yukarıdaki tanımı şu şekilde modifiye edilebilir:

"Malnütrisyon, değişen derecelerde aşırı veya yetersiz nütrisyon ve enflamatuvar aktivitenin bir kombinasyonu olup, vücut kompozisyonunda değişiklik ve fonksiyonlarda kayıp oluşturan subakut veya kronik bir beslenme bozukluğudur"[16].

Her iki tanım da geçerli kabul edilebilir ve muhtemelen beraberce kullanılmalıdır, çünkü bir tanımın klinisyeni nütrisyon tedavisinden fayda sağlayacak hastaları seçebilmesine yönlendirmek için bir terapötik özelliğe sahip olması önemlidir.

Nütrisyonel problemleri olan hastaların belirlenmesi süreci hızlı bir tarama ile başlar, taramada riskli bulunanların detaylı değerlendirilmesi ile devam eder.

1.3.2. Tarama

İyi bir tarama metodunun uygulayıcılar tarafından hızlı ve kolayca uygulanabilen basitlikte olmasının yanı sıra, prediktif geçerlilik, içerik geçerliliği ve güvenirliliği gibi

kriterlere sahip olmalıdır ve uygun ve açık davranışlara yönlendirmelidir[17]. Son dekat içinde birçok malnütrisyon tarama metodu geliştirilmiştir. Bunlar genellikle şimdiki ağırlık, yakın geçmişteki istemsiz ağırlık kaybı ve gıda alımını sorgulayan basit sorular içermektedirler. Ağırlık ve boy net ölçümleri ve VKİ hesaplaması da dahil olabilir. Hızlı ve kolay uygulanabilen tarama metotlarına[18] Malnütrisyon Tarama Aracı (*Malnutrition Screening Tool MST*)[19] ve Kısa Nütrisyon Değerlendirme Sorgulaması (*Short Nutritional Assessment Questionnaire SNAQ*)[20] örnek olarak verilebilir.

Bazı tarama metotları ise klinik durum, fizik muayene, hastalık şiddeti ve besin miktarı gibi sorgulamalar da içerdiğinden tarama değil değerlendirme metodu olarak kabul edilebilir, buna örnek olarak Subjektif Global Değerlendirme (*Subjective Global Assessment SGA*)[21] verilebilir. SGA 20 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır ve yeni metotların geliştirilmesi için sıklıkla referans olarak kullanılmaktadır.

ESPEN tarafından desteklenen Nütrisyon Risk Taraması (*Nutritional Risk Screening NRS-2002*)[13] ve BAPEN (*British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*) tarafından geliştirilen Malnütrisyon Üniversal Tarama Aracı (*Malnutrition Universal Screening Tool MUST*)[14] Avrupa'da yaygın olarak kullanılan metotlardır. SGA, NRS-2002 ve MUST kullanımı için basit bir eğitime gereksinim vardır.

Bazı tarama metotları ise farklı hasta kategorileri için uygundur. Hastanede yatan erişkin hastalar için NRS-2002 (Şekil 1.3.1) veya MUST, SNAQ veya MST uygundur. Toplum taramaları için MUST değerini kanıtlamıştır. Hastanedeki veya toplum içindeki yaşlılar için MNA[22] (Bölüm 8.13.) veya onun kısa formu MNA-SF[23] uygundur.

1.3.3. Nütrisyonel değerlendirme

Nütrisyonel değerlendirme, nütrisyon taramasında risk grubunda olduğu belirlenen hastaların klinik nütrisyonda deneyimli diyetisyen, hemşire veya doktorlar tarafından daha detaylı ve zaman alıcı bir şekilde değerlendirilmesi sürecidir. Böylece sürekli monitorizasyonu ve uygun tedavi yaklaşımını da içeren bir yaklaşım planı oluşturulabilir.

Nütrisyonel değerlendirme şu prensipleri içermelidir:

- Besin dengesi ölçümü
- Vücut kompozisyonu ölçümü
- Enflamatuvar aktivite ölçümü
- Vücut fonksiyonlarının ölçümü

Besin dengesi

Malnütrisyona neden olabilecek tüm potansiyel faktörler belirlenmeli ve hastanın durumundaki gidişat öngörülebilmelidir. Kilo kaybı, iştah durumu, diyet alımı, sıvı dengesi, gastrointestinal semptomlar, ateş, çeşitli besin kayıpları, medikal ve ilaç kullanım öyküsü değerlendirilmelidir.

Gıda alımıyla ilgili detaylı ve doğru bilgiler nütrisyon durumunun değerlendirilmesi için kritik önemdedir. Bir diyet öyküsü enerji, protein ve mikronütrient

Nütrisyonel Risk Taraması (NRS 2002)			
Tablo 1: Başlangıç taraması		Evet	Hayır
1	BMİ 20'den küçük mü?		
2	Son 3 ay içerisinde hasta kilo kaybetmiş mi?		
3	Son haftada hastanın besin alımı azalmış mı?		
4	Hastanın hastalığı çok şiddetli mi? (örneğin yoğun bakım tedavisinde)		

Evet: Herhangi bir sorunun yanıtı 'evet' ise, Tablo 2'deki tarama yöntemine geçiniz.
Hayır: Tüm soruların yanıtı 'hayır' ise, hasta her hafta tekrar taranmalıdır. Hasta majör bir ameliyat programındaysa, ameliyatla ilgili risklerden hastayı koruyacak nütrisyonel bakım planı yapılmalıdır.

Tablo 2: Final tarama			
Nütrisyon durumunda bozulma		**Hastalığın şiddeti (= gereksinimlerde artış)**	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal nütrisyonel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda %5'den fazla kilo kaybı ya da Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50–75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: sirüz*, KOAH*, *Kronik hemodiyaliz, diyabet, onkoloji*
Orta Skor 2	2 ayda %5'den fazla kilo kaybı ya da VKİ 18,5–20,5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25–50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme* *Şiddetli pnömoni, hematolojik maligniteler*
Şiddetli Skor 3	1ayda %5'den fazla kilo kaybı (3 ayda >%15) ya da VKİ <18,5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0–25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması* Kemik iliği transplantasyonu* *Yoğun Bakım Hastaları (APACHE >10)*
Skor:	+	Skor	= Toplam Skor:
Yaş	≥ 70 yaş ise toplam skora 1 ekle	= yaşa uyarlanmış toplam skor	

Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon destek planı başlatılır. **Skor <3:** Haftada bir taranmalı. Majör operasyon planı varsa ilişkili risk durumundan kaçınmak için önlem olarak nütrisyon destek planı düşünülmelidir.

NRS-2002 var olan randomize klinik çalışmalara dayanmaktadır. * İşareti bu tarası olan hastaların kategorizasyonunu doğrudan destekleyen bir çalışma olduğunu göstermektedir. İtalik gösterilen tanılar yanda verilen protiplere dayanmaktadır.
Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.
Nütrisyon destek planı şu hastalara endikedir:
(1) şiddetli malnütrisyonda (skor = 3) ya da
(2) ağır hasta (skor = 3) ya da
(3) orta derecede malnütrisyon+ hafif hasta (skor 2+1) ya da
(4) hafif malnütrisyon + orta derecede hasta (skor 1+2)

Hastalığın derecesine ilişkin protipler:
Skor =1: Kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta. Halsiz- düşkün durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir.
Skor = 2: Majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri oldukça artmış, fakat birçok hastada klinik beslenme yöntemleri gerekse de, karşılanabilir.
Skor = 3: Ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı önemli derecede azaltılabilir.

Şekil 1.3.1. Nütrisyonel Risk Taraması (NRS-2002)

alımını değerlendirmenin yanısıra tahmin edilen gereksinimler ile kıyaslanarak hastanın nütrisyonel durumunda iyileşmenin mi yoksa kötüleşmenin mi olası olduğunun kestirilmesi için niceliksel olduğu kadar niteliksel durumları da içermelidir. İyi kalitede bir değerlendirme yapmak zaman alıcıdır ve eğitimli personelin spesifik tecrübesini gerektirir. Son 24 saatteki diyetin değerlendirilmesi mevcut durumu ortaya koyarken, diyet geçmişinin sorgulanması daha uzun süreler için fikir verir. Gıda günlükleri bireysel alımın göstergesidir ama tam güvenilir olması için sorgulayan kişinin ek sorular sorması gerekir. Bu tip sorgulamalar ancak hedef popülasyon için kullanıldığında anlamlıdır.

Sıvı dengesi nütrisyonel değerlendirmenin interensek kısmıdır. Dehidrasyon ve ödem tespiti için fizik muayene yapılmalıdır. Günlük ağırlık ölçümleri sıvı dengesindeki değişmeler açısından tahmin verebilir. Bu amaçla sıvı dengesi kayıtları tutulmalı ve klinik endikasyon olduğunda kanda kreatinin, üre ve elektrolit düzeyleri ölçülmelidir.

Günlük pratikte çok yaygın olmamasına rağmen, enerji gereksinimi en iyi indirekt kalorimetre[24] ile belirlenebilir. Enerji gereksiniminin tahmininde birçok denklem mevcuttur, fakat bunların çoğu indirekt kalorimetre ile belirlenen gerçek değerlerden önemli sapmalar gösterir[24].

İzole eksiklikler laboratuvar testleri ile belirlenebilir. Bunlara örnek olarak mineraller (örn; K, Ca, Mg, P, Zn, Fe), vitaminler ve eser elementler verilebilir.

Vücut kompozisyonu

Vücut ağırlığı, boy ve hesaplanan VKİ daima belirlenmesi gereken temel ölçümlerdir. Kolay olmalarına rağmen diğer antropometrik ölçümler popüler olmamıştır. Vücut kompartmanlarını ölçen antropometrik teknikler (FFM, FM, deri kıvrım kalınlığı, MAMC) birçok çalışmada kullanılmıştır. Bunlar ağırlık tartımının güç olduğu koşullarda (örn; femuru kırık yaşlılar) yararlı olabilirler.

Hastalık durumu ve enflamatuvar aktivite

Hastalık durumu sadece anamnez, klinik muayene ve ateş, nabız ve kan basıncı gibi hasta başı ölçümlerle değil, ayrıca enflamasyonun şiddetini gösteren hemoglobin, tam kan sayımı, serum albümin ve C-reaktif protein gibi laboratuvar testleriyle de ortaya konmalıdır.

Fonksiyonel değerlendirme

Malnütrisyonla ilgili fiziksel fonksiyon bozuklukları hasta başında ilk durumu tanımlayabilen ve monitorizasyona imkan veren basit ölçümlerle yapılabilir. Kas kitlesindeki ve gıda alımındaki değişikliklere duyarlı olduğu için iskelet kası fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Kas gücündeki iyileşmeler nütrisyon desteğine başlanılmasından itibaren 2–3 gün içinde ortaya çıkar, ama kas kitlesindeki artış buna eşlik etmez. Tersine total starvasyon ile birkaç gün içinde kas gücünde azalmalar başlar. Kas fonksiyonları anamnez ve muayene ile ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde ve el sıkma gücünde azalmalar ile niteliksel olarak değerlendirilebilir.

En basit niceliksel ölçüm el dinamometresiyle yapılır, bu da cerrahi hastalardaki klinik sonuçlarla çok iyi korelasyon gösterir[25,26].

Solunum kası kuvvetindeki değişiklikler, şüphesiz bunun aynı zamanda havayolu direncindeki değişiklikleri de yansıttığı akılda tutularak, seri FEV1 ölçümleri ile değerlendirilebilir. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi yaygın değildir. Malnütrisyonlu hastalar kognitif fonksiyonlarda ve ruh halinde geriye dönüşümlü bir bozulma sergilerler. POMS[27] veya MMSE[28] gibi geçerli bir mental skorlama sistemi kullanılarak duygu durumu skorlanmalı ve tedavi ile olan değişimler kaydedilmelidir.

İmmün fonksiyon daha zor değerlendirilir. Klinik pratikteki immünolojik parametreler immün fonksiyonu ölçmek yerine aktif enflamatuvar aktivitenin var olup olmadığını ölçerler[18].

Çocuklarda değerlendirme

Büyüme hızı nütrisyonel duruma olduğu kadar araya giren hastalık ve enflamasyona çok duyarlı olduğundan, çocuklarda boy ve ağırlık büyüme kartları önemlidir.

Çocuklardaki epidemiyolojik malnütrisyon çalışmalarında üst kol çevresi kullanılmaktadır.

1.3.4. Nütrisyonel değerlendirmede kullanılan teknikler

Antropometri

Bu ölçüm nütrisyonel durumdaki değişimlerle ilgili anatomik değişiklikleri göstermektedir:

Vücut ağırlığı - Hastanede yatan veya ayaktan tedavi olan her hastanın kendi kilo kaydını tuttuğu ideal durumdan hala uzak olsak da, vücut ağırlığı klinik uygulamada en sık kullanılan ölçümdür. Tartı aletleri hastanenin her departmanında bulunmalı ve düzenli olarak kalibre edilmelidir.

Vücut ağırlığındaki kısa dönemde olan değişiklikler sıvı dengesini yansıtmakta ve sıvı dengesinin en önemli ölçütü olmaktadır. Vücut ağırlığındaki uzun dönemde olan değişimler ise gerçek doku kitlesindeki net değişimleri yansıtabilse de kompozisyonel değişimler hakkında fikir vermemektedir.

Son 3–6 aydaki istemsiz kilo kaybı %5'ten az ise hafif, %10–15'ten fazla ise şiddetli bir nütrisyonel değişimin göstergesi olarak değerlendirilir. Son bir yılda önemli vücut ağırlığı kaybedilse bile, kaybedilen vücut ağırlığı yakın geçmişte yeniden kazanılmışsa bu durum malnütrisyonu yansıtmaz. Fakat vücut ağırlığının kaybı devam ediyorsa klinisyen bunun nedenlerini araştırmalıdır.

Ölçülen vücut ağırlığı metabolik hız, beslenme gereksinimi ve ilaç dozlarını hesaplamada önemli bir değişkendir. İndirekt kalorimetre ile kıyaslandığında, denklemler ile elde edilen metabolik hız tahminleri %28'e varan sapmalar gösterse bile[24], aşırı kilolu veya aşırı zayıf kişilerde hesaplamalar için ideal vücut ağırlığının kullanılması daha doğrudur. İdeal ağırlığa bölünen ağırlık "ideal vücut ağırlığının yüzdesini"

verir. Aynı yaş ve cinsiyetteki bireyler için Kuzey Amerika popülasyonuna özgü ideal ağırlığı veren referans tabloları mevcuttur. İdeal ağırlıklar Amerikan sağlık sigortası şirketleri tarafından en az sağlık giderleri temelinde belirlenmiştir.

Ağırlık, özellikle bebeklerde büyüme kartlarında boy veya uzunluk ile birlikte kullanıldığında, pediatri uygulamasında büyümeyi değerlendirmek için en önemli araçtır.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Aşağıdaki formüle göre ifade edilir. Dar bir normal aralığı olmasına rağmen, her iki cinste ve yaş grubunda karşılaştırma yapmaya izin veren genişçe bir aralık sunar.

VKİ = Ağırlık (kg)/ Boy^2 (m^2)

VKİ [kg. m^{-2}]	
> 30	obez
25-30	fazla kilolu
20–25	normal
18,5–20	muhtemel malnütrisyon
< 18,5	malnütrisyon

VKİ erkeklerde 12, kadınlarda 10'dan düşükse sağkalım nadirdir. Vücut kitle indeksi 20'nin altında ise mortalite artmaktadır. Yaşlılarda osteoporoz sonucu boydaki azalmayla birlikte bu aralık yukarı çekilmekte ve VKİ'nin 22'den düşük olması malnütrisyona işaret etmektedir. Hasta yakın geçmişte istemsiz ağırlık kaybından şikayet ediyorsa, VKİ normal hatta obez aralıkta olsa bile, bu durum malnütrisyonla ilişkilidir.

Hasta, yaşlı ve çelimsiz kişilerde veya skolyoz veya kifoz sorunu olup boy ölçümü yapılamadığında, yaşa ve diz yüksekliği ölçümlerinin cinsiyete göre ayarlanmasıyla tahmini boy uzunluğu hesaplanabilir[29].

Üst orta kol çevresi (MAC), Triceps deri kıvrım kalınlığı (TSF): MAC bir mezura kullanılarak akromion ile olekranon çıkıntısının orta noktasından ölçülmektedir. Bu ölçüm işlemi oldukça kolaydır ve hata payı çok azdır. Ağırlık ölçümünün imkansız olduğu durumlarda, ağırlık ölçümü yerine geçen kullanışlı bir ölçüm metodudur. Düşük ölçüm değerleri mortalite, morbidite ve nütrisyonel desteğe verilen yanıtla iyi bir korelasyon gösterir.

Yaşlı popülasyonda MAC'ın mortalite tahmininde VKİ'ye göre daha iyi bir gösterge olduğu belirlenmiştir. Üst orta kol çevresi ölçümü sonucu elde edilen değer; doku, kemik, kas, sıvı ve yağ kitlesinin toplamını yansıtmaktadır. Fakat triseps deri kıvrım kalınlığının ölçümü ile beraber kullanıldığında kas ve yağ kitlesinin yararlı bağıntıları elde edilebilir.

Triseps deri kıvrım kalınlığının kaliperle ölçümü oldukça dikkat gerektiren bir işlemdir ve uygulayıcılar arasında %20'ye varan bir hata oranı bulunmaktadır. Bu fark ölçümü yapanların eğitimi ile azalabilmektedir. TSF temelde bir araştırma yöntemidir. Hem TSF hem de MAC sıvı dengesindeki değişimlerden

etkilenebilmektedir. Üst kol kas alanı (AMA) ve üst kol kemiksiz kas alanı (ABMA) Heymsfield tarafından düzenlenen aşağıdaki denklemle hesaplanabilmektedir[36]:

$AMA = (MAC - \pi\ TSF)^2 / 4\pi$

Erkekler için $ABMA = AMA - 10\ cm^2$

Kadınlar için $ABMA = AMA - 6{,}5\ cm^2$

- AMA – Kol kas alanı (cm^2)
- ABMA – Kemiksiz kol kas alanı (cm^2)
- MAC – Üst orta kol çevresi (cm)
- TSF – Triseps deri kıvrım kalınlığı (cm)

Hem MAC hem de TSF yaş ve cinsiyet için normal persantiller ile ilişkilidir:
- 5-15. persantil – orta dereceli malnütrisyon
- < 15. persantil – ağır malnütrisyon

İleri fonksiyonel testler

Direkt kas stimülasyonu adduktor pollicis kasının elektriksel stimülasyonu ile kontraksiyon, relaksasyon ve kuvvetin doğrudan ölçümü sonucunda kuvvet frekans eğrilerinin çizilmesini sağlar. Starvasyon ve yeniden beslenmeyle oluşan erken dönemdeki değişiklikleri saptayabilir. Jeejeebhoy ve ark. sinir sistemi kontrolünden bağımsız olarak kas gücünü ölçmeye yarayan, hasta başında uygulanabilen bu kullanışlı aracın tanınmasını sağlamıştır[38].

Solunum fonksiyonu: Havayolu direncini ölçmesinin yanı sıra, FEV_1 solunum kaslarının gücünü yansıtır (yukarıya bakınız). Dirence karşı gelişen ekspiratuar ve inspiratuar kuvvet de ölçülebilir. Hill, vücut proteinlerindeki %20'lik hızlı bir kaybın ardından, solunum fonksiyonları ile total vücut proteinleri arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu göstermiştir[37].

İmmün fonksiyon: Ağır protein enerji malnütrisyonu hücresel immünite, fagosit fonksiyonu, komplemen sistemi, sekretuvar IgA, antikor konsantrasyonları ve sitokin üretimi gibi faktörlerin tümünde bir bozulma oluşturur. Bazı nütrientlerin eksikliği de (örn; çinko, selenyum, demir ve A, C, E, B6 vitaminleri) immün yanıtı değiştirir[38].

Lenfosit sayısının milimetreküpte 900–1500 arasında olması orta düzeyde, 900 den az olması ise ciddi bir malnütrisyona işaret etmektedir. Kanda azalmış olan T lenfositlerin oran ve sayısı beslenmenin sağlanmasıyla normal düzeyine dönmüştür. Malnütrisyon varlığında lökosit fonksiyonları, antikor salınımı ve komplemen düzeyleri de bozulabilmektedir.

Laboratuvar testleri[39]

Serum albümin düzeyi cerrahi riskin iyi bir göstergesi ve hastalık şiddetinin iyi bir yansıması olsa da, yaygın inancın tersine malnütrisyonu yansıtmamaktadır. Akut hastalık sırasında serum albümininin normale dönmesindeki gecikmeler

enerji ve protein alımından etkilenebilir. Serum albümini esas olarak distribüsyon ve dilüsyondan etkilenir. Bu da hasarlanmaya (injury) sitokin yanıtı ile ilgili olarak dolaşımdan albümin kaçış hızının artmasına ve ekstravasküler volüm artışından kaynaklanan dilüsyona bağlıdır. Albümin 18 günlük uzun bir metabolik yarı ömre sahiptir, konsantrasyonu üzerindeki metabolik etkilerin ortaya çıkması zaman alır. Hatta albüminin dolaşımdan dışarı normal çıkışı ve lenfatikler yoluyla geri dönüşü sentez hızının yaklaşık 10 katıdır.

Daha kısa yarı ömürlü proteinler, transtiretin (2 gün) ve transferrin (7 gün) albümin gibi distribüsyon ve dilüsyondan etkilenmektedir. Transtiretin yakın dönemdeki besin alımını daha doğru olarak yansıtmaktadır, ama nütrisyon durumunun iyi bir göstergesi değildir. Bu nedenle bu parametreler tam bir nütrisyonel değerlendirmeye nadiren dahil edilirler.

Diğer testler: Karaciğer enzim testleri, kreatinin, üre ve elektrolit düzeyleri, kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri rutin olarak ölçülmeli ve kayıtlara düzenli olarak işlenmelidir. Gastrointestinal hastalıkların tanısında çinko, selenyum ve demir düzeylerinin bilinmesi faydalıdır. C-reaktif protein akut enflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde kullanışlıdır, ama kronik enflamasyon veya akut enflamasyondan iyileşme durumu için güvenilir değildir.

Kreatinin: Kreatinin üriner atılımı kas kitlesini yansıtır. Kas kitlesi fazla olan ağırlık çalışan kişilerde kreatinin üriner atılımı yüksek, malnütrisyonlu hastalarda ise düşüktür. 24 saatteki kreatinin atılımı kreatinin boy indeksinin (CHI) hesaplanmasında kullanılmaktadır.

$$\text{CHI (\%)} = \frac{\text{24 saatlik idrar kreatinini} \times 100}{\text{Boya göre olması gereken 24 saatlik idrar kreatinini*}}$$

*standart tablolardan bulunur.

Bu formül kas kitlesini yansıtmak için kullanılmaktadır. Kas kitlesindeki defisit %5–15 arasında ise hafif, %15–30 arasındaysa orta ve %30'dan fazla ise şiddetli bir nütrisyonel bozulmaya işaret etmektedir.

Nitrojen dengesi klinik uygulamalarda, alımı neredeyse daima olduğundan fazla gösteren, idrar, feçes, deri ve yaralardan olan kayıpları ise olduğundan az gösteren klinikte sık kullanılan araştırma metotlarından biridir. Total nitrojen için Kjeldahl tekniği idrar üresinden çıkarsama yapmaktan daha iyidir. Normal şartlarda üre, idrar nitrojeninin %80'ini içermekte fakat bu oran malnütrisyon ve hastalık ile değişmektedir. Yine de idrardaki üre atılımındaki büyük değişiklikler, net protein katabolizmasındaki değişimleri göstermede kullanışlıdır ve yoğun bakımda uygulaması basit bir metottur. Açlık ile azalmış protein döngüsü, eğer hastalar iyi hidrate edilmişler ise, düşük serum üre konsantrasyonu ile karakterizedir.

Biyoelektriksel impedans[40,41]

Farklı dokuların iletkenlik özelliklerindeki ayrıcalıkları temel almaktadır. Normal kişilerde vücut kompozisyonunun araştırılmasında değerli bir yöntemdir, fakat sıvı dengesi ve vücut kompozisyonunda önemli dalgalanmalar oluştuğunda klinik pratik için kısıtlı değere sahiptir (bakınız Bölüm 1.2.2.).

Kayıt

Nütrisyon desteğinin başlangıcında ve idamesinde monitorizasyon ile elde edilen verilerin dijital ortamda veya kağıt üzerinde düzenli olarak kaydedilmesi ve gereğinde kontrol için yeniden kolayca ulaşılabilir halde olması mutlak gereklidir. Böylece mutlak değerlerin veya eğilimlerin kolayca izlenebilmesi ve gereğinde hızlıca karar alınabilmesi mümkün olur. Klinik durumu daha iyi yansıtabilmek için çeşitli parametrelerin korelasyonu veya kombinasyonu daha etkin öngörülere ortam hazırlar.

Özet

Yetersiz beslenme sadece ağırlık kaybı ve vücut kompozisyonunda değişiklik oluşturmakla kalmaz, fizyolojik fonksiyonların bozulması, komplikasyon riskinin artması ve kötü klinik sonuçlar gibi istenmeyen durumları beraberinde getirir. Hastalıklar sadece kendi etkileriyle gıda alımındaki azalma sonucu değil, travma ve enflamatuvar hastalık durumlarında olduğu gibi metabolizmada ve protein katabolizmasında artış oluşturarak malnütrisyona zemin hazırlar. Tüm hastalar hastaneye başvuruları sırasında geçerli bir yöntem ile nütrisyonel yönden taranmalıdır. Risk altında olduğu saptananlar anamnez, muayene, fiziksel ve mental fonksiyonların yatak başı testlerini ve laboratuvar testlerini de kapsayan detaylı bir değerlendirmeden geçirilmelidir. Tüm veriler kolaylıkla ulaşılabilecek ve farklı parametrelerin trendleri kolaylıkla izlenebilecek şekilde dijital olarak veya hasta dosyalarına işlenmelidir. Tarama ve değerlendirme sonrasında bir nütrisyon tedavi planı geliştirilmeli ve sürekli monitorizasyon sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Cambridge: CABI Publishing 2003: 1–34.
2. Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006; 25:180–186.
3. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states. Am J Clin Nutr 2005; 82:792–800.
4. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr 2008; 27:5–15.
5. Powanda MC, Beisel WR. Metabolic effects of infection on protein and energy status. J Nutr 2003; 133:322–327.
6. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC et al. Prognostic Nutritional Index in gastrointestinal surgery. Americal Journal of Surgery 1980; 139:160–166.
7. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. Chest 2005; 127:886–891.
8. Rapp-Kesek D, Stahle E, Karlsson TT. Body mass index and albümin in the preoperative evaluation of cardiac surgery patients. Clin Nutr 2004; 23:1398–1404.

9. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG et al. Impact of body mass index and albümin on morbidity and mortality after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:866–873.
10. Reynolds TM, Stokes A, Russell L. Assessment of a prognostic biochemical indicator of nutrition and inflammation for identification of pressure ulcer risk. J Clin Pathol 2006; 59:308–310.
11. Terrier N, Senecal L, Dupuy AM et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. Hemodial Int 2005; 9:159–168.
12. De Jong PCM, Wesdorp RIC, Volovics A et al. The value of objective measurements to select patients who are malnourished. Clinical Nutrition 1985; 4:61–66.
13. Kondrup J, Rasmussen H, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on analysis of controlled clinical trials. Clinical Nutrition 2003; 22:321–336.
14. Elia M. The 'MUST' report. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Redditch: BAPEN 2003.
15. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. Clin Nutr 2010; 29:151–153.
16. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr 2008; 27: 706–716.
17. Kondrup J, Allison SP, vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for nutritional screening. Clinical Nutrition 2003; 22:415–421.
18. Van Venrooij LMW, De Vos R, Borgmeijer-Hoelen AMMJ et al. Quick-and-easy screening tool to detect disease-related undernutrition in a hospital in- and out-patient setting: a systematic review. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 2007; 2:21–37.
19. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition 1999; 15:458–464.
20. Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC et al. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). Clin Nutr 2005; 24:75–82.
21. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987; 11:8–13.
22. Vellas BJ, Guigoz Y, Garry PJ et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly people. Nutrition 1999; 14:116–122.
23. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C et al. Validation of the mini nutritional assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging 2009; 13:782–788.
24. Weijs PJ, Kruizenga HM, van Dijk AE et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in adult outpatients and inpatients. Clin Nutr 2008; 27:150–157.
25. Mahalakshmi VN, Ananthakrishnan N, Kate V et al. Handgrip strength and endurance as a predictor of postoperative morbidity in surgical patients: can it serve as a simple bedside test? Int Surg 2004; 89:115–121.
26. Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM et al. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. British Medical Journal 1980; 281:899–901.
27. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual Profile of Mood Status. San Diego: Education and Industrial Testing Service 1981.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189–198.
29. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. J Am Geriatr Soc 1985; 33:116–120.
30. Heymsfield SB. Anthropometric measurements: application in hospitalized patients. Infusions-therapie 1990; 17:48–51.
31. Wang AY, Sea MM, Ho ZS et al. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. Am J Clin Nutr 2005; 81:79–86.
32. Rantanen T, Harris T, Leveille SG et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55:168–173.
33. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L et al. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. J Am Geriatr Soc 2003; 51:636–641.
34. Di IA, Cherubini A, Volpato S et al. Markers of inflammation, vitamin E and peripheral nervous system function: the InCHIANTI study. Neurobiol Aging 2006; 27:1280–1288.
35. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. J Am Geriatr Soc 2002; 50:1947–1954.

36. Jeejeebhoy KN. Nutritional Assessment. Clinical Nutrition 1998; 27:347–369.
37. Hill GL, Jonathan E. Rhoads Lecture. Body composition research: implications for the practice of clinical nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1992; 16:197–218.
38. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. J Nutr 2003; 133:336–340.
39. Shnkin A, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein energy status. J Int Fed Clin Chem 1996; 9:58–61.
40. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. Clin Nutr 2004; 23:1226–1243.
41. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr 2004; 23: 1430–1453.

1.4. Malnütrisyonun fonksiyonlara etkisi

MAE van Bokhorst-de van der Schueren, PB Soeters, SP Allison
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Malnütrisyonun farklı organlar üzerine etkisinin öğrenilmesi
- Malnütrisyonun fonksiyonel sonuçlarının öğrenilmesi

Giriş

Açlığın organların fonksiyonu ve yapısı üzerine önemli etkisi olabilir. Çeşitli organların kayıp oranları Krieger'in malnütrisyondan ölen hastaların otopsi çalışmasında hesaplanmıştır[1]. Kalp ve karaciğer ağırlığının yaklaşık %30'unu kaybetmiş, iken dalak, böbrek ve pankreas da etkilenmiştir. Key'in çalışmasında, 24 hafta kısmi açlık uygulanan 32 sağlıklı erkekte her bir kişi başlangıç vücut ağırlığının %25'ini kaybetmiştir. Yağ kitlesi başlangıç değerinin %30'una ve yağsız kas kitlesi (FFM) başlangıcın %82'sine düşmüştür[2]. Klinik gözlemler FFM'deki kaybın en fazla iskelet kasında olduğunu göstermiştir. Strese yanıt olarak kas proteinleri hem glikoneogenezin prekürsörleri hem de immün yanıt için ve onarımda gereken protein sentezi için amino asit prekürsörüdürler. Bu kas kaybı, zayıf düşmüş insanlarda akut hastalık sırasında veya cerrahi sonrasında daha yüksek komplikasyon gelişme riski olmasının bir nedeni olabilir. Bu bölümde açlığın biyolojik sistemler ve organ fonksiyonları üzerine etkileri tartışılmıştır.

Mental fonksiyon

Erişkinlerde açlık, özgül mikro ve makro besin eksikliğine bağlı olabilen, anksiyete ve depresyona yol açar. Bu durum Keys, Brozek ve diğerleri[2] tarafından normal kişilerde, Hill[3] tarafından ise hastalarda açıkça gösterilmiştir. Çeşitli büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda diyetin kalitesi ve kognitif bozulmanın sıklığı arasında ilişki gösterilmiştir[4–10]. Vitamin C, E, B_{12}, B_6 ve folatın subklinik eksiklikleri ile kalsiyum, magnezyum ve fosfattaki değişiklikler beyin fonksiyonlarındaki bozulma için nütrisyon ilişkili risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Çocuklarda protein, enerji, demir ve iyot eksiklikleri kognitif bozulma ile birliktedir.

Kas fonksiyonu

Malnütrisyon kas gücü ve dayanıklılığında azalmaya neden olur. Kastaki histolojik değişikliklere ilave olarak (özellikle Tip 1 liflerde), malnütrisyon enerji kaynakları ve iskelet kasındaki glikojen, ATP ve kreatinin gibi ara elemanların azalması ile birliktedir.

Gıda azlığı ile kas kitlesinde herhangi bir değişiklik meydana gelmeden önce kas fonksiyonu azalır, daha sonra hücre miktarı azaldıkça kötüleşir[11]. Tersine hücre fonksiyonu üzerine etkileri aracılığı ile yeniden beslenmenin ilk birkaç gününde fonksiyon %10–20 iyileşir. Sonrasında haftalar süren bir dönem boyunca kas kitlesi onarılarak yavaş yavaş normale döner. Kas kaybına ilaveten, enflamatuvar aktivitenin tamamı kas gücü, dayanıklılığı ve hareketliliğini azaltır. Kas gücü kas kitlesi ve enflamatuvar aktivitenin birleşik bir ölçümüdür ve bu nedenle yaşam kalitesi ve travma ve hastalıkla başa çıkabilme kabiliyeti için yararlı bir risk faktörüdür. İstemli kas gücü ölçümü yapan el sıkma dinamometrisi nütrisyonel değerlendirme ve monitorizasyon için yararlı bir klinik araç olup, cerrahi sonuçlar ve klinik iyileşme ile korele bulunmuştur[12].

Araştırma ortamında, adduktor pollicis kasının direkt uyarılması ile istemsiz kasılmasının ölçümü değerli bilgiler vermiştir. Direkt uyarı ile ölçülen kas hücre fonksiyonu birkaç günlük açlıktan sonra azalır ve sonra hücre kitlesi azaldıkça kötüleşir[13].

Kardiyovasküler fonksiyon

Uzamış ve ağır malnütrisyon kardiyak 'output'ta azalma, bradikardi ve hipotansiyon ile kalp kası kaybına neden olur. Kalp hacmindeki azalma, ki %40'ı kalp kasındaki azalmaya bağlıdır, vücut ağırlığı kaybıyla orantılıdır[14]. Azalan ventriküler volüm kalan %60'ı açıklayabilir. Ağır tükenmiş hastalarda egzersiz toleransı bozulmuştur ve periferik dolaşım yetmezliği de gelişebilir.

Vitamin B_1 gibi spesifik eksiklikler kalp yetmezliğine (ıslak beriberi), mineral ve elektrolit bozuklukları kardiyak aritmilere yol açabilir[15].

Renal fonksiyonlar

Malnütrisyonun renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile renal hemodinamiklerde belirgin değişiklikler yaptığı, bunun yanında idrarı konsantre etme ve asit yükü atma kapasitesini azalttığı bildirilmiştir. Aşırı su ve tuz yükünü atabilme kapasitesi de azalmıştır ve ekstraselüler sıvı hacmi normalden daha fazla bir vücut bölümünü oluşturur[16]. Bunlar diğer malnütrisyon ilişkili değişikliklerle beraber 'açlık ödemi'ne yol açar.

Solunum fonksiyonu

%20'den fazla protein kaybı, solunum kaslarının yapı ve fonksiyonunu etkiler. Bu diyafragmatik kas kitlesinde, maksimal istemli ventilasyon ve solunum kas gücünde bir azalma ile beraberdir[17]. Bozulmuş nöral solunum gücüde ventilasyonu etkiler[18]. Tükenmiş kişiler hipoksi ve hiperkapniye bozulmuş yanıt, değişmiş solunum şekli,

pulmoner parankimde morfolojik değişikliklere sahiptirler. Ventilatörden ayırmak oldukça güçtür. Bu tür hastalarda bronkopnömoni sıktır ve bu hipoventilasyon, etkin öksürememe ve yayılan mikroplara karşı bozulmuş direnç ile sonuçlanır.

Gastrointestinal sistem

Enterositler ve kolonositler hızlı hücre döngüsüne sahiptirler. Lümende gıda mevcudiyeti bu işlem için ana uyarıcı faktördür[19]. İnce bağırsaklarda akut ve kronik gıda açlığının en belirgin etkisi emilim yüzey alanında azalmadır. Ağır derecede tükenmiş hastalarda lipitlerin, disakkaritlerin ve glikozun bozulmuş emilimi gösterilmiştir. Yine malabsorpsiyona katkıda bulunan gastrik, pankreatik ve biliyer sekresyonların üretiminde de azalma mevcuttur. Bu değişikliklerin sonucu olarak ciddi malnütrisyonlu hastalar sıklıkla malnütrisyona eklenen diareye maruz kalırlar ve kısır döngü başlar.

Bakteriyel floradaki değişiklikler veya belirgin intestinal enfeksiyonlar malabsorpsiyon ve diareye eklenirler. Malnütrisyon ile ilgili tüm gastrointestinal değişiklikler enflamasyon ve intestinal bariyer fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Kronik durumlarda bu karaciğer steatozu (NAFLD) veya daha kötüsü steatohepatitise (NASH) yol açar[11].

Termoregülasyon

Ciddi kilo kaybı açlık ve soğuğa termojenik yanıtı bozar ve 48 saatten fazla açlık vazokonstrüksiyon yanıtları azaltır. Bu değişiklikler önemli klinik sonuçları olan ılımlı hipotermiye yatkınlık oluşturur. Vücut çekirdek ısısında sadece 1–2 °C'lik bir azalma, özellikle yaşlılarda düşmeye eğilim yaratan bozulmuş kognitif fonksiyonlara, koordinasyon bozukluğuna, konfüzyona ve kas zayıflığına yol açar. Ağır kıtlık durumlarında ateş yanıtı kaybolmuştur ve hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında bile ateş olmayabilir[20, 21]. Yeniden beslenme sonrasında termoregülasyonun kaybı geri döner.

İmmün sistem

Malnütrisyonun kendisi neredeyse tüm immün yanıt sistemlerini etkiler fakat özellikle hücresel immünite ve enfeksiyona direnci bozar[22]. İmmün sistemde açlık sırasında gözlenen, esas bozukluk T lenfositler ve kompleman sistemindedir. Timustaki lenfositler tükenir ve timusta atrofi meydana gelir. Enflamasyondan kaynaklanan hipoalbüminemide sitokin metabolizmasındaki değişimler saptanmıştır. Sitokin yanıtlar (özellikle İnterlökin-1) baskılanmıştır ve lenfositlerin düşük proliferasyon hızına katkıda bulunabilir. Ayrıca, kompleman sisteminde bozuklukların sonucu olarak fagositoz, kemotaksis ve bakterilerin hücre içi yıkımı bozulur. Malnütrisyonla meydana gelen bu değişiklikler, immün duruma kendisinin de etkisi olan hastalığın varlığıyla şiddetlenir[23].

İmmünitedeki azalmanın sonucu olarak enfeksiyonlara yatkınlık artar ve travma ve enfeksiyonla başa çıkma kabiliyeti azalır. Yıllık olarak, BMI'i 18,5 kg/m^2'nin

altında olan kişiler BMI'i 18,5 kg/m²'nin üzerinde olan kişilerin çoğundan daha fazla gün hasta olmaya eğilimlidirler. Cerrahiden sonra iyileşme de daha sık olarak gecikir ve hastanede kalma süresi uzar.

Yara iyileşmesi

Malnütrisyon, ve özellikle son dönemde gıda alımında azlık, cerrahi hastalarda yara iyileşmesini geciktirir. Düşük vücut kitle indeksi, düşük vücut ağırlığı ve azalmış gıda alımı bası yarası gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Yeterli bir diyet yara iyileşmesini bir haftada düzeltir.

Nütrisyonel desteğin bası yarası gelişimi insidansını azalttığı ve yüksek protein desteği alan hastaların bası yaralarında daha iyi iyileşmeye eğilimi olduğuna ilişkin kanıtlar vardır[24]. İnfekte hastalarda yara iyileşmesi ağır olarak bozulmuştur.

Yaşam kalitesi

İyi beslenme yaşam kalitesini artırır, besin sadece kendisi duyusal ve psikolojik memnuniyet yapmaz, aynı zamanda mental ve fiziksel iyi hissetmede ona bağlıdır. Malnütrisyonun sonuçları ilerleyen fiziksel, mental ve sosyal yetersizlik ile hastalıklara ve bunların kötü sonuçlanmasına artmış eğilimi içerir[25].

Özet

Hem yapı, hem de fiziksel ve mental fonksiyonun her ikisinin de kaybı beslenme yetersizliğinin derecesi ve şiddeti ile orantılı olarak meydana gelir. İdrak etme ve ruh hali bozulmuştur. İskelet ve kalp kası, termoregülasyon, gastrointestinal, immün ve diğer organ fonksiyonlarında da değişiklikler görülebilir.

Kaynaklar

1. Pena G. Sobre la atrofia de los organos durante la inanimicion. Nutricion Hospitalaria 2007; 22:112–123.
2. Keys A BJHAMOTHL. The biology of human starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1950.
3. Hill G. Disorders of nutrition and metabolism in clinical surgery. Edingburgh: Churchill Livingstone, 1992.
4. Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. Toxicol Lett 1998; 102–103:5–18.
5. Correa Leite ML, Nicolosi A, Cristina S et al. Nutrition and cognitive deficit in the elderly: a population study. Eur J Clin Nutr 2001; 55:1053–1058.
6. Deschamps V, Astier X, Ferry M et al. Nutritional status of healthy elderly persons living in Dordogne, France, and relation with mortality and cognitive or functional decline. Eur J Clin Nutr 2002; 56:305–312.
7. Di IA, Cherubini A, Volpato S et al. Markers of inflammation, vitamin E and peripheral nervous system function: the InCHIANTI study. Neurobiol Aging 2006; 27:1280–1288.
8. Huijbregts PP, Feskens EJ, Rasanen L et al. Dietary patterns and cognitive function in elderly men in Finland, Italy and The Netherlands. Eur J Clin Nutr 1998; 52:826–831.
9. Irving GF, Olsson BA, Cederholm T. Nutritional and cognitive status in elderly subjects living in service flats, and the effect of nutrition education on personnel. Gerontology 1999; 45:187–194.
10. Isaacs E, Oates J. Nutrition and cognition: assessing cognitive abilities in children and young people. Eur J Nutr 2008; 47:4–24.

11. Jeejeebhoy KN. Rhoads lecture – 1988. Bulk or bounce – the object of nutritional support. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1988; 12:539–549.
12. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr 2008; 27:706–716.
13. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. Am J Clin Nutr 1982; 36: 602–610.
14. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD et al. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. Am Heart J 1978; 95:584–594.
15. Soukoulis V, Dihu JB, Sole M et al. Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1660–1673.
16. Benabe JE, Martinez-Maldonado M. The impact of malnutrition on kidney function. Miner Electrolyte Metab 1998; 24:20–26.
17. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. J Appl Physiol 1982; 52:64–70.
18. Doekel RC, Jr., Zwillich CW, Scoggin CH et al. Clinical semi-starvation: depression of hypoxic ventilatory response. N Engl J Med 1976; 295:358–361.
19. Tappenden KA. Mechanisms of enteral nutrient-enhanced intestinal adaptation. Gastroenterology 2006; 130:93–99.
20. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. Ann N Y Acad Sci 1997; 813:757–777.
21. Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth 2000; 84:615–628.
22. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. Eur J Clin Nutr 2002; 56:73–76.
23. Soeters PB, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. Clin Nutr 2009; 28:583–596.
24. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2005; 4:422–450.
25. Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. What are quality of life measurements measuring? BMJ 1998; 316:542–545.

1.5. Aşırı beslenme – fonksiyonel ve klinik sonuçları

Š Svačina, M Haluzik
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Kronik aşırı beslenmenin risklerini açıklama
- Yağ dokusunun nütrisyonel ve fizyolojik rolünü açıklama
- Obezite ile metabolik sendromun ilişkisini açıklama
- Obez hastaların nütrisyonel tedavisini kısaca özetleme
- Perioperatif nütrisyon problemleri ve obezite riskini anlama

Giriş

Gerekli olandan fazla olarak besinlerin sağlanması şeklinde tanımlanan aşırı beslenme, yağların depolanması yanında diğer istenmeyen etkilere de yol açar. Bu bölümde aşırı enerji alımı ve onun metabolik sonuçları anlatılmıştır. Diğer nütrisyon bileşenlerinin (vitaminler, iz elementler ve elektrolitler gibi) aşırı sağlanmasının negatif etkileri kitabın başka bölümlerinde anlatılmıştır.

Pratikte vücuda enteral ya da parenteral olarak giren tüm besin ögeleri, renal klirens eşiğini aşmadıkca, metabolik olarak işlenirler ve idrar ile atılırlar. Akut ya da kronik verilen fazla enerji vücutta pek çok kötü etkiye sahiptir.

Kronik aşırı beslenmede vücutta biriken yağ obeziteye neden olur. Günümüzde gelişmiş ülkelerde toplumun büyük bir kısmı ihtiyacından daha fazla yiyecek tüketir ve bunların sadece çok küçük bir kısmı bu aşırı alınan bölümün yanması için yeterli egzersiz yapar.

Yağ dokusu aşırı olarak alınan yağ ve karbonhidratlardan enerjiyi trigliserit olarak depolar.

1.5.1. Yağ dokusunun fizyolojisi

Yağ dokusu sadece pasif bir enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda vücutta önemli düzenleyici rolleri olan maddeleri üreten çok aktif bir organdır. Yağ dokusu en az yedi fonksiyona sahiptir (Tablo 1.5.1.).

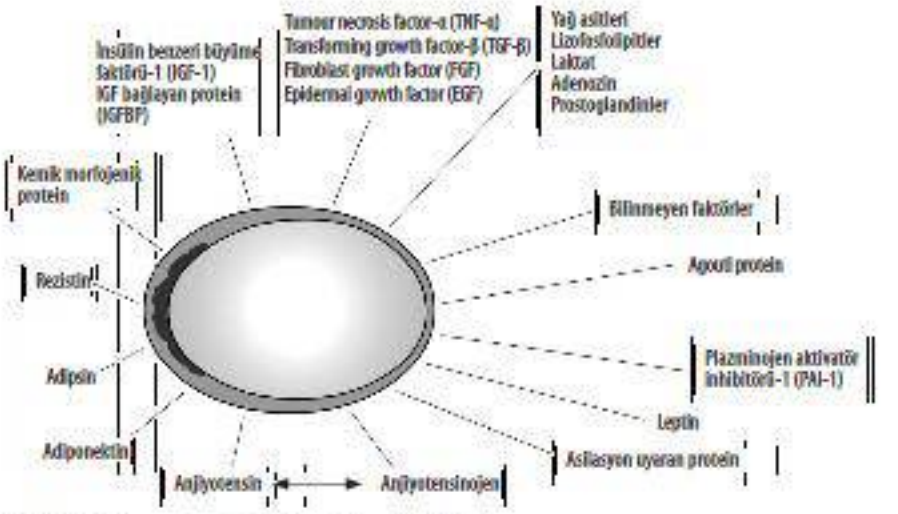
Yağ dokusunun sekretuvar fonksiyonları Şekil 1.5.1. ve Tablo 1.5.2.'de özetlenmiştir. Metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan birçok hormon, sitokin ve metabolik olarak aktif maddeler üretir[1, 2].

Yağ dokusundan kaynaklanan en önemli faktörler şunlardır[3]:

- **Leptin** – Primer olarak yağ dokusunda (adipositler) üretildiği keşfedilen ilk hormondur. Başlıca santral sinir sisteminde açlık duygusunun baskılandığı yerde aktivasyon gösterir. Üreme ve hematolojik fonksiyonları da etkiler ve enerji harcanmasını düzenler. Normalde serum leptin düzeyleri vücuttaki yağ içeriğini yansıtır, obezlerde zayıflara göre daha fazladır. Obezitede artmış serum leptin düzeyleri yiyecek alımını azaltmaz; vücut ağırlığının artması muhtemelen leptine santral duyarlılığın azalmasına bağlıdır.
- **Resistin** ve **TNF-α** primer olarak immün kompetan hücrelerden üretilir ancak aynı zamanda yağ dokusundan da üretilir. Post reseptör insülin sinyalizasyon kaskadı ile etkileşerek insülin direncine neden olurlar. Üretimleri genellikle obezitede artar ve böylece her iki faktör obezite, diyabet ve metabolik sendromun diğer bileşenleri arasında bir bağ oluşturur.

Tablo 1.5.1. Yağ dokusunun en önemli fonksiyonları

Yağ dokusunun fonksiyonları
Enerji depolama
Mekanik koruma
Isı koruma
Hormonal ve metabolik aktif maddelerin üretimi
Vücut organlarında yağ birikimine karşı koruma
İmmün kompetan hücreler için depo
İnaktif hormon prekürsörlerinin aktif maddelere dönüşümü



Şekil 1.5.1. Yağ dokusunun sekretuvar fonksiyonları (Ravussin'e göre[4]).

- **Anjiyotensinojen** yağ dokusu ve diğer dokulardan salınır. Lokal olarak adiposit farklılaşması ve insülin duyarlılığını azaltır. Dolaşıma salınabilir ve obez hastalarda sıklıkla görülen sistemik kan basıncının yükselmesine katkıda bulunabilir.
- **PAI-1** – Plazminojen aktivatör inhibitörü, obez bireylerin yağ dokusundan da üretilir. Dolaşımdaki düzeylerinin artması fibrinolizisin bozulmasına yol açar.
- IL-6 gibi **proenflamatuvar sitokinler** de yağ dokusundan üretilir ve obezlerde aterogenezis ve prokoagülan duruma katkıda bulunabilir.
- **Östrojenler** yağ dokusunda daha az aktif öncü maddelerden üretilir. Fazla yağ kütlesinin bir sonucu olarak obezitede üretimleri artar, obeziteyi kanser ve aynı zamanda sterilite gelişimine bağlayan mekanizmalardan biri olabilir.

Tablo 1.5.2. Yağ dokusunun temel üretimleri ve etkileri

Madde	Rol
Leptin	iştahın düzenlenmesi, üreme, hematopoezis, enerji harcanması
Rezistin	insülin direnci
TNF-α	insülin direnci
Anjiyotensinojen	hipertansiyon
PAI-1	fibrinolizisin bozulması
İnterlökin-6 ve diğer sitokinler	proterjenik ve prokoagülan etki
Adiponektin	insülin duyarlılığı
Serbest yağ asitleri	organ yağlanması, insülin salınımında bozulma
Östrojenler	karsinogenezis ve osteoporoza karşı koruma

– **Yağ asidi bağlayan protein 4** – Yağ asidi bağlayan proteinler intraselüler yağ asidi trafiğini yönetir. Dolaşıma salınarak insülin duyarlılığını modüle ederler. Artmış FABP-4 düzeyleri genellikle obezite ve insülin direncine eşlik eder.

Yağ dokusu bu maddelerin üretimi dışında, asilasyon uyaran protein, adipsin, retinol bağlayan protein, fibrinojen anjiopoetin ilişkili protein ve diğerlerini (metallotioneine dahil, ki bu obezite ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilen, stres reaksiyonlarında rol oynayan bir metalloproteindir) üretir. Son zamanlarda yağ dokusundan akut-faz proteini C-reaktif protein'in direkt üretimi tanımlanmıştır.

Yağ dokusu normal glikoz üretimi içinde önemlidir, en azından kan glikozundaki, diyabet ve diğer metabolik sonuclara yol açabilen, postprandial dalgalanmalara karşı kısmen koruma yapar. Bu transjenik hayvanlarda (beyaz yağ dokusundan yoksun ve insülin direnci gelişen) yapılan deneylerde açıkça gösterilmiştir.

1.5.2. Akut aşırı beslenme

Akut aşırı beslenme esas olarak besinlerin sınırsız miktarlarda verilmesine izin veren total parenteral nütrisyon uygulanan hastaların bir sorunudur (parenteral nütrisyonun komplikasyonları bölümüne bakınız). *Refeeding* sendromu enteral beslenme ile oluşabilmesine rağmen, uygulama hızı gastrointestinal tolerans tarafından sınırlandırılır. Aşırı beslenme[4] immün fonksiyonların birçok yönünü bozar, oksidatif yükü artırır ve enfeksiyonların alevlenmesine neden olur. Ghrelin düzeylerinde akut azalma vardır. Akut aşırı beslenmenin tipik komplikasyonları sıvı retansiyonu, hiperglisemi, hipofosfatemi, hiperlipidemi, hiperkapni, kalp ve karaciğer komplikasyonları ve *refeeding* sendromunu içerir[5] (bakınız Bölüm 7.3.). Ağır refeeding komplikasyonları uzun dönemli açlık veya hipokalorik alıma maruz kalan obez hastalarda bile görülebilir.

1.5.3. Kronik aşırı beslenme

1.5.3.1. Obezite

Kronik aşırı beslenme obezitenin en önemli nedenidir[6]. Bununla beraber diğer faktörlerde rol oynayabilir: genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve yağın aşırı depolanmasına karşı bireyi koruyan mekanizmalarda bozulma. Bu mekanizmalar postprandiyal termogenezis, egzersiz dışı aktivite termogenezisi, fiziksel aktivite, kas fibrillerinin birleşimi, tiroit hormon aktivitesi, eşleşme bozucu (uncoupling) proteinler ve yararsız döngüleri içerir.

Hayvanlardaki ve gönüllülerdeki çalışmalar, aşırı beslenme dönemi bittikten sonra genellikle vücut ağırlığının orijinal değerine döndüğünü göstermiştir. Kronik olarak aşırı beslenen fakat oldukça aktif olan sumo güreşçilerindeki çalışmalar bazı ilginç sonuçları göstermiştir. Onlar egzersizi bıraktıklarında kas kütlesi yerini hızla yağa bırakmaktadır. Bu, son dönemde yapılmış prospektif çalışmalar ile uyumludur

ki bunlar yeterli fiziksel aktivitesi olan oldukça obez hastalarda artmış mortalite olmadığını göstermiştir[7]. Gerçekte obez olup fiziksel olarak formda olmak (fit-fat) ince olup formsuz olmaktan (unfit-lean) daha iyidir.

Gelişmiş ülkelerde toplumun %40'ının kilo fazlası var iken %20'si obezdir. Bazı ülkelerde erişkin toplumun ¾'ü kadar bir kısmının kilo fazlası vardır. Gelişmiş ülkelerde genetik özgeçmiş değişmeden obezitedeki bu hızlı artış, aşırı enerji alımı ve aktivitede azalma nedeni iledir. Tutumlu gen hipotezinin bir parça rol oynaması da olasıdır[8]. Yirminci yüzyıl boyunca yaşayanların, oldukça etkin depolama ve enerji koruyucu mekanizmalarla gıda azlığı, savaşlar ve kıtlık ile baş edenlerin soyundan gelenler olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin Hindistan'da yaşayanlar fakir çiftlik yaşantısından daha zengin şehir yaşantısına göç ettiklerinde özellikle obezite ve onun sonuçları ile karşı karşıya kalmışlardır. Memeliler enerji harcamasını azaltmayı da içeren birçok düşük gıda alımına uyum mekanizmalarına sahiptirler. Diğer taraftan aşırı enerji alımı ile başa çıkma mekanizmaları, fiziksel aktivite dışında sınırlıdır.

Bugünlerde obezite BMI'e göre sınıflandırılır (bakınız Bölüm 1.4. ve 1.6.). Obezite BMI>30 olarak tanımlanmasına rağmen, sağlık riskinde artma vücut ağırlığı BMI 25'i aştığında progresif olarak artmaktadır. Morbid obezite (BMI>40) ciddi bir hastalıktır ve hastalar nadiren 60 yıldan fazla yaşarlar. Yaşam beklentisi açısından ideal BMI 20 ile 22 arasında görünmektedir. Obezite ölçüsü olarak BMI kullanımı tüm dünyada kabul edilmiş olup umulan yaşam ömrü ve obeziteye bağlı komplikasyonlar için bir gösterge gibi kullanılmaktadır.

Android (abdominal) ve jinekoid (kalça ve basen) obezite arasındaki kalitatif farkta önemlidir. Çünkü diyabet ve ateroskleroziş gelişimini içeren metabolik komplikasyonlara daha fazla eşlik eden android tiptir. Sadece bel çevresi ölçüsü organ yağlarının miktarı ile daha iyi korele olmasına rağmen bel ve kalça çevreleri arasındaki oranın (BKO) >1 olması android obezitenin indeksi gibi kullanılmaktadır. Metabolik komplikasyonların riski, örneğin android tip obezite gelişimine eğilim, bel çevresi ile ilişkilidir[1,3] ve genellikle hafif veya ağır olarak sınıflandırılır (Tablo 1.5.3.).

Tablo 1.5.3. Bel çevresi ve obezitenin metabolik riski

Bel çevresine göre metabolik risk	Hafif	Ağır
Kadın	>80 (cm)	>88 (cm)
Erkek	>94 (cm)	>102 (cm)

Obez kişilerde yağ enerjinin ana kaynağı olarak kullanılmasına rağmen, bu alınan substratın örüntüsünden de etkilenir. Obez kişiler artmış yağsız kütlelerine ve daha ağır vücutlarını hareket ettirmek için gerekli olan çabaya bağlı olarak daha fazla enerji harcarlar. Obez kişilerde her bir kg vücut ağırlığına karşılık gelen oksijen tüketimi normalden daha azdır. Çünkü yağ dokusu, yağsız dokudan daha az metabolik hıza sahiptir. Bazı obez kişiler daha düşük diyete bağlı termogeneze sahiptirler.

Yeme bozuklukları obezitenin ilerlemesini artırabilir[9]. Gece yeme sendromu günlük toplam alınan gıdanın %50'den fazlasının gece alınması olarak tanımlanır ve serotonin sisteminde anormallik, depresyon ve uyku apne sendromu ile ilişkilidir. Aşırı yeme, 'Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na göre, özellikle geceleri olan, kontrolsüz aşırı yeme dönemleri olarak tanımlanır, ve aynı zamanda santral serotonin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir.

1.5.3.2. Obezite ve metabolik komplikasyonları

Sağlıklı yeme alışkanlığı olan ve düzenli egzersiz yapan ince bireylerde yağ dokusu tam spektrumda hormon salgılayan, örn. adiponektin, ki bu insülin direnci ve aterosklerozise karşı koruyucudur, küçük adipositler içerir. Bu aynı zamanda postprandiyal olarak substratları depolamak için yeterli depo kapasitesine sahiptir. Karaciğer, pankreas ve kaslar gibi anahtar metabolik organlar lipit aşırı yükü ve ektopik lipit depolanmasından korunmuş olur.

Tersine sağlıksız beslenen ve sedanter yaşayan obez kişilerin adipoz dokuları metabolik komplikasyonlar ve sağlık problemleri ile birliktedir[1, 3, 6].

- Sürekli aşırı enerji alımı aşırı trigliserid depolamaya bağlı olarak adipositlerin hipertrofisine yol açar. Sonuçta trigliserid depo ihtiyacı adipositlerin kapasitesini aşar ve trigliserid ve/veya diğer lipit metabolitleri kas, karaciğer, pankreas gibi adipoz doku dışı organlara dağılır. Ektopik lipit depolama olarak tanımlanan bu fenomen, karaciğer ve kasta insülin sinyal kaskadı ile etkileşim ve pankreatik beta hücrelerin apopitozisinde artmaya bağlı insülin sekresyonunda bozulma yoluyla insülin direncini indükler. Obezlerde yağ dokusunda yetersiz lipit depolama kapasitesi, kronik olarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artmasına ve bu da hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonunun direkt olarak azalmasına yol açar. Bu olayların kombinasyonu sonuçta tip 2 diyabet gelişimine yol açar.
- Sürekli aşırı enerji sağlanması tarafından indüklenen hipertrofik adipositler ince adipositlere göre apopitozise daha eğilimlidirler. Bu durum obez hastalarda yağ dokularının makrofajlar gibi immünkompetan hücreler tarafından daha fazla infiltrasyonuyla sonuçlanır. İmmünkompetan hücreler sırasıyla pro-enflamatuvar sitokinleri üreterek yağ dokusundaki immünkompetan hücreleri ayrıca çeker ve aktive eder. Bu pro-enflamatuvar moleküller sistemik dolaşıma salınır ve sıklıkla obezite, tip 2 diyabet ve aterosklerozisteki görülen subklinik enflamasyonun gelişiminde önemli rol oynarlar.
- Obezite yağ dokusunun endokrin üretim profilini de anlamlı olarak değiştirir. Genellikle, obez kişilerin yağ dokusu daha fazla pro-enflamatuvar faktör ve insülin direnci indükleyen faktörler (örn. TNF-α, yağ asidi bağlayan protein 4, resistin, İnterlökin-6) ve daha az anti-inflamatuvar ve insülin duyarlaştıran faktörler (örn. adiponektin) üretirler. Hem adipositlerin kendilerinin hem de yağ dokusundaki diğer non-adiposit hücrelerin (immünkompetan hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, vb) obez hastalarda bu istenmeyen endokrin profile katkıda bulunduğu unutulmamalıdır.

- Çeşitli çalışmalarda subkütanöz ve visseral (intra-abdominal) yağ depoları arasında yağ dokusu hormon üretiminin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir[3]. Visseral yağ dokusu obezitede daha pro-enflamatuvar ve metabolik olarak zararlı profile sahip görünmektedir. Visseral obezite bu nedenle metabolik komplikasyonlar için daha büyük risk taşır, örn. tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık.
- Obezitede yağ dokusu tarafından üretilen pro-enflamatuvar faktörlerin üretimindeki artış, sadece insülin direncini indüklemez, aynı zamanda direkt olarak aterosiklerozis gelişimini artırır, çünkü yağ dokusu pro-enflamatuvar moleküllere ilave olarak hücre adezyon molekülleri, C-reaktif protein ve renin anjiyotensin sistemi vb.nin direkt kaynağıdır.

Obezite ilişkili organ değişiklikleri

Obezite vücutta birçok organı etkileyen bir hastalıktır, çünkü yağ hücreleri diğer dokularda önemli fizyolojik ve patolojik rol üstlenmişlerdir. Lokal yağ hücreleri ile karaciğer, epididim ve adrenal hücreleri arasında özel bir karşılıklı iletişim vardır. Normal fizyolojik koşullarda periadventisyal yağ hücreleri vazodilate edici maddeler üretirler fakat hipertansiyon ve aterosiklerozun patogenezinde özel bir role sahiptirler. Perikardiyal yağ koroner aterosiklerozisi etkileyebilir ve adrenal yağ aldosteron sekresyonunu etkileyebilir. %5–10 gibi orta düzeyde bir kilo kaybı ağırlıklı olarak lokal ve organ yağlarını etkiler ve önemli fonksiyonel etkilere sahiptir.

Tablo 1.5.4. Kronik aşırı beslenmenin sonuçları

– Kronik aşırı beslenme ile bağlantılı metabolik ve organ değişiklikleri
– Yağ üretimi, karaciğer, kas ve pankreas yağlanması
– Obezite
– Yağ hücre hormonları, yağ asitleri ve sitokinlerin aşırı salınımı
– İnsülin direnci
– Tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi'yi içeren metabolik sendrom
– Koagülasyonda bozulma ve fibrinolizis-trombotik komplikasyonlar
– Sterilite ve hormonal bozukluklar
– Uyku apne sendromu
– Solunum yetmezliği
– Bozulmuş rejenerasyon ve yara iyileşmesi
– Enfeksiyonlar
– Aterosklerozis, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar
– Oksidatif stres
– Obezite ilişkili tümörler
– Diyabetes mellitus
– Depresyon

Tablo 1.5.5. Metabolik sendromun bileşenleri

Klasik tanımlama (Reaven 1988)	İnsülin direncinin güncel tanımlaması ve onunla ilişkili yaklaşık 80 anormal durum:
Hiperinsülinemi	Kan glikoz düzeyleri
Yüksek VLDL ve trigliserider	Kan basıncı
Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet	Kan lipidleri
Düşük HDL kolesterol	Hormon düzeyleri
Esansiyel hipertansiyon	Koagülasyon ve fibrinolizis
	Vücut şeklinde değişme
	Santral sinir sistemi fonksiyonu

Tablo 1.5.6. Metabolik sendromun klinik tanısı (ATPIII). Abdominal obezite dahil en az 3 kriter var olmalıdır.

Kriter	Tanı değeri	
Abdominal obezite (bel çevresi)		
Erkek	>102 cm	(>40 in)
Kadın	>88	(>35 in)
Trigliserid	150 mg/dl	(1,7 mmol/L)
HDL kolesterol		
Erkek	<40 mg/dl	(1,04 mmol/L)
Kadın	<50 mg/dl	(1,3 mmol/L)
Kan basıncı	>130/85 mmHg	
Açlık glikoz	>110 mg/dl	(6,2 mmol/L)

1.5.3.3. Metabolik sendrom

Reaven[10] bu sendromun beş bileşenini tanımlamıştır (Tablo 1.5.5.) ki bu şimdilerde 7 grup içine bölünen 80 bileşene çıkmıştır.

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (ATPIII) tarafından tanımlanmış olan metabolik sendrom tanımı[1] abdominal obeziteyi de içeren üç temel özelliğin bulunmasını gerektirir (bakınız Tablo 1.5.6.). İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan bu sendroma genetik ve çevresel etmenlerin her ikisi de neden olabilir. Çevresel etmenler intrauterin beslenme ve düşük doğum ağırlığı (Barker hipotezi), fiziksel aktivite yokluğu ve aşırı gıda alımını içerir.

1.5.4. Obezitenin tedavisi

Ilımlı bir kilo kaybı dahi (başlangıç kilosunun %5–10'unun kaybı gibi) diyabet insidansını %50, bazı tümörleri %50 ve kardiyovasküler mortaliteyi %20 oranında azalttığından normal kiloya ulaşmayı amaçlayan eski girişimler gerçekçi olmayıp gereksiz bulunmuştur. Bu etkiler muhtemelen yağ dokusu fonksiyonunun hassas olarak ayarlanması ile birliktedir ve daha fazla kilo verilmesi tarafından artırılamaz.

Orta düzeyde vücut kilo kaybı dolaşımdaki trigliseridler, serbest yağ asitleri, insülin, leptin, PAI-1 ve yağ hücrelerinin diğer ürünlerinin azalması ile bir hiposekretuvar katabolik durum yaratmak için yeterlidir.

Obezite tedavisinde kullanılan beş farklı metot:

- Diyet
- Psikoterapi
- Fiziksel aktivitenin modifiye edilmesi
- Farmakoterapi
- Cerrahi

İlk üç metot herhangi bir kilo verme programının köşe taşlarıdır, çünkü tedavi (-) enerji dengesini sağlamayı hedef olarak alır. Bu girişimler şunları içerir:

- ***Düzenli gıda alımı.*** Günlük gıda alımı 3-6 öğüne bölünür. Gıda sağlıklı, gıda normlarına uygun ve antiaterojenik özellikte olmalıdır, yeterli vitamin, mineral ve lif içermelidir. Çeşitli olmalı ve günlük sebze, meyve, tam tahıl ürünleri, patates ve bakliyat öğünleri içermelidir.
- ***Yağ alımının azaltılması*** – kilo vermenin en önemli parçasıdır. Hastalar diyet hakkında oldukça geniş bilgi almalarına rağmen sıklıkla bunun önemini hafife alırlar. Onlar sürekli şeker almadıklarını tekrarlarlar, ancak 5 gramlık bir küp şeker 20 kcal iken 5 gram yağ 45 kcal içermektedir.
- ***Yaşam stilini değiştirme*** psikoterapi ile vurgulanır ve değişiklikler boş zaman uğraşılarında değişiklik ve tüm fiziksel aktivitenin artırılmasını içerir. Diyet alışkanlıklarındaki basit değişiklikler nadiren başarıya ulaşır.
- ***Diyet yanlışlarının önlenmesi*** yeni yaşam stili ile cesaretlendirilmelidir. Sıklıkla görülen hastanın tek bir kez kaytarmadan sonra utanması ve eforunu artırmak yerine tamamen vazgeçmesidir.
- ***Düşük kalorili içeceklerin yeterli alımı*** önemlidir. Alkol alımı azaltılmalıdır (alkol=7,5 kcal/g).

Alınan kalorinin azaltılması yaşam boyu olmalıdır. Aynı zamanda tüm yaşam stilini, yeme ve egzersiz düzeni de dahil olmak üzere değiştirmek gereklidir. Birkaç gün ya da hafta süren kısa dönemli diyet önlemleri (600 kcal veya 2500 kJ), çok düşük kalori diyetleri (VLCD) olarak da bilinir ve sadece çok özel durumlarda (Pickwick sendromu, diyabetin akut dekompansasyonu, cerrahiye hazırlık) endikedir. Bu rejimler genellikle 7–30 gün arasında sürer ve komorbiditeli hastalarda tehlikeli olabileceğinden bir hekim gözetiminde yapılmalıdır. Kısa veya uzun dönemli tüm diyet önlemlerinde motivasyon kaybolduğunda rebound ve yeniden kilo alma problemi olur. Bu durum uzun süreli eğitim ve gözetim ile gösterilmiş olmalıdır.

Obezitenin farmakolojik tedavisi de etkindir ve yıllarca aralıklı veya sürekli olarak uygulanabilir. Enterik lipaz inhibitörü-Orlistat alınmış olan yağların emilimini bozar ve böylece aşırı yemenin indüklediği insülin direncini anlamlı olarak azaltır. Santral anoreksik Sibutramine iyi tolere edilir ve ilk santral anoreksiklerin yan etkilerini göstermez. Orlistat uzun dönem, aylar boyunca veya yıllarca kullanılabilir, fakat

genellikle bir seferde birkaç aylık olarak reçete edilir. Sibutramin dağıtımı Avrupa'da SCOUT çalışmasındaki hastaların bazı gruplarındaki kardiyovasküler yan etkilere bağlı olarak durdurulmuştur[11]. Yeni antidiyabetik ilaçlar-incretin analogları (exernatide ve liraglutide) ile de oldukça etkili kilo kaybı sağlanmıştır.

1.5.5. Obez hastaların perioperatif nütrisyonel tedavisi

Özellikle laparoskopik cerrahi ile koşullar anlamlı olarak iyileşmiş olmasına rağmen normal bireylerle karşılaştırıldığında obez kişilerde cerrahi mortalite 10 kat daha fazladır. Hiperglisemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylara yatkınlık katkıda bulunan faktörlerdir.

Obezitenin perioperatif komplikasyonları solunum yetmezliği, fibrinoliziste bozulma, hiperkoagülasyon durumu ve enfeksiyonlara direnç azalmasından kaynaklanır[12]. Bazı gözlemcilere göre obezler cerrahi sırasında daha çok kan kaybederler ve açlık mide volümü daha büyük olduğundan aspirasyon riski artmıştır. BMI 32–35'in üzerinde jinekoid ve android tip arasındaki fark kaybolmasına rağmen bu komplikasyonlar sıklıkla android tip obeziteye eşlik eder.

Elektif cerrahi öncesinde en az 2 ay için kilo sabit olmalıdır. Cerrahi öncesinde sıkı kilo verme rejimleri önerilmez. Perioperatif dönemde, her vücut kilosuna karşılık gelen kısım daha az olmasına rağmen, toplam istirahat enerji harcaması yağsız hastalardan daha fazladır.

Obezite uyku apne sendromu ile komplike hale gelirse kan viskozitesinde artma beklenmelidir ve bu cerrahi öncesinde araştırılarak tedavi edilmelidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin dozu obez hastalarda artırılmamalıdır. Obezlerde kalça cerrahisi, cerrahiyi tamamlamak için gereken süre artmasına rağmen mortaliteyi artırmaz. Obezlerde daha sık görülen infektif komplikasyonlara rağmen preoperatif profilaktik antibiyotik tedavisinden yarar sağlanmaz. Obezitenin varlığı mikrobesin yetersizliklerinin varlığını ekarte ettirmez, preoperatif olarak düşünülmelidir. Yağ dokusu fazlalığına rağmen yağsız doku katabolik durumlarda hızla tüketilir. Bu koşullardaki obez hastalar tam nütrisyon desteği almalıdır.

Özet

Kronik aşırı beslenmenin ana komplikasyonu olan obezite önemli komplikasyonlar ile birliktedir: örneğin diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser. Ağırlığının %5–10'unun kaybı ile bunlar azaltılabilir, insülin direnci azalır ve birçok aterojenik, prokoagülan, diyabetojenik hormonal ve metabolik aktif maddelerin üretimi azalır. Kiloda hafif bir azalma olsa bile yağ dokusu tekrar karaciğer, pankreas ve kasları yağ birikiminden koruma kapasitesini kazanır. Katabolik durumlarda obez hastalar zayıf hastalar gibi malnütrisyona maruz kalabilirler ve izlenmeli, uygun nütrisyon desteği verilmelidir. Obezlerde perioperatif komplikasyon riski daha fazladır, ancak bu laparoskopik cerrahinin gelişimi ile anlamlı olarak azaltılmıştır. Morbid obezitenin riskleri yüksektir ve bariatrik cerrahi ile anlamlı olarak azaltılabilir. Uygun perioperatif ve postoperatif nütrisyon desteği ve diyet eğitimi olmadan yapılan gastrik bandaj başarılı olamaz.

Kaynaklar

1. Byrne CD, Wild SH, eds. The metabolic syndrome. Chichester; John Wiley 2007.
2. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insülin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 2002; 967: 363–378.
3. Fantuzzi C, Mazzone T, eds. Adipose tissue and adipokinines in health and disease. Totowa: Humana Press 2007.
4. Griffiths RD. Too much of a good thing: the curse of overfeeding. Crit Care 2007; 11:176–177.
5. Faine LA, Diniz YS, Almeida JA et al. Toxicity of ad libitum overfeeding: effects on cardiac tissue. Food Chem Toxicol 2002; 40:663–668.
6. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, eds. Clinical Obesity in Adults and Children, 3rd Edition. Wiley-Blackwell 2009.
7. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. Am J Clin Nutr 1999; 69:373–380.
8. Wells JC. Thrift: A guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. Int J Obes (Lond). 2009; 33:1331–1338.
9. Treasure J, Schmidt U, van Furth E. Handbook of Eating Disorders. Wiley-Blackwell 2003.
10. Reaven G, Laws J. Insülin resistance – metabolic syndrom X. New York: Humana Press 1999.
11. Weeke P, Andersson C, Fosbøl EL et al. The weight lowering effect of sibutramine and its impact on serum lipids in cardiovascular high risk patients with and without type 2 diabetes mellitus – an analysis from the SCOUT lead-in period. BMC Endocr Disord 2010; 10:3.
12. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2010; 24:211–225.

1.6. Malnütrisyon prevalansı

RJ Stratton, M Elia

Çeviren: ***F Çelik***

Öğrenim hedefleri

- Malnütrisyonu anlamak ve tanımlamak
- Yetersiz beslenme ve aşırı beslenme prevalansı ve maliyetinin farkında olmak
- Malnütrisyonun ana sebeplerinin neler olduğunu bilmek

Malnütrisyon, enerji, protein ve diğer besinlerin eksikliği veya aşırılığının (veya dengesizliğinin) doku/vücut formu (vücut şekli, boyutu, kompozisyonu), vücut fonksiyonu ve klinik sonuçlar üzerinde ölçülebilir ters etkilere neden olduğu bir beslenme durumu olarak tanımlanabilir[1]. Malnütrisyon geniş kapsamlı bir terimdir ve sadece protein-enerji malnütrisyonunu (hem aşırı hem de yetersiz beslenme) değil aynı zamanda mikrobesin ögeleri gibi spesifik besin ögelerine bağlı malnütrisyonu da içerir. Malnütrisyon prevalansı, malnütrisyon riskini tanımlamak (normale karşı anormal durum veya düşük riske karşılık yüksek riski tanımlamak) için kullanılan (cut off) kesim noktası değerlerine de dayanmaktadır[1, 2]. Bu nedenle malnütrisyonu tanımlamak için kullanılan kriterlerin epidemiyolojik çalışmalarda belirtilmesi gereklidir.

Bu bölümde sadece protein-enerji malnütrisyonu konusunda farkındalık oluşturulması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte mikrobesin ögesi malnütrisyonunun,

Tablo 1.6.1. Beden kitle indeksinin sınıflandırılması

Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	Sınıflandırma
18,5 den az	Zayıflık – ağır
20*den az	Zayıflık
20–25	İstenen – sağlıklı aralık
25–30 aralığı	Fazla kilolu
30–35 aralığı	Obez (sınıf I)
35–40 aralığı	Obez (sınıf II)
40 üzeri	Morbid veya ağır obez (sınıf III)

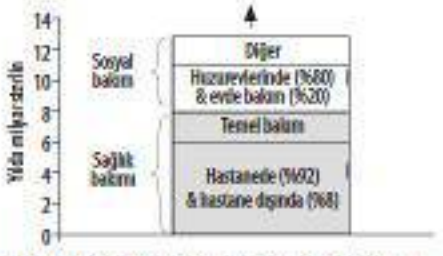
* Beden kitle indeksinde yetersiz ağırlığın kesim noktası konusunda farklılıklar vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre BKİ<18,5 kg/m²zayıflıktır. Fakat tarama araçlarında, BKİ'ne göre zayıflık kesim değerleri farklıdır. (Not: Uzun süreli prospektif takiplerde 900,000 yetişkinde, BKİ'nin 22,5 ile 25 kg/m² arasında olduğunda mortalitenin daha düşük olduğu, altında olduğunda ise mortalite ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur[45]).

yaşlılarda ve akut ve kronik hastalığı olanlarda yaygın olduğu da çok iyi bilinmektedir. Ayrıca, protein-enerji durumu kabul edilebilir durumda olan veya obez (aşırı beslenme) olan bireylerde bir veya daha fazla mikrobesin ögesi eksikliği de olabilir.

Protein-enerji malnütrisyonu 21. yüzyılda büyük bir küresel halk sağlığı problemidir. Birçok Batı toplumunda (Avrupa, Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda dahil) bireylerin çoğunda bir çeşit protein-enerji malnütrisyonu (yetersiz veya aşırı beslenme) vardır. Yetersiz beslenme ve aşırı beslenmenin prevalansının daha iyi anlaşılabilmesi için aşağıda ayrı ayrı tartışılacaktır.

1.6.1. Yetersiz beslenme (hastalıkla ilişkili malnütrisyon)

Yetersiz beslenme (genellikle malnütrisyon olarak adlandırılır ve büyük oranda hastalıkla ilişkilidir) hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı sorunudur. Her ne kadar ulusal politikalarda sıklıkla obezite ile gölgelense de hastalıkla ilişkili malnütrisyon da yaygındır, sarsıcıdır ve çok daha fazla maliyete neden olmaktadır. Son ekonomik tahminler 2007 yılında İngiltere'de malnütrisyon maliyetinin en az 13 milyar sterlin olduğunu (~14,3 milyar avro, 1,11 Sterlin/Avro, Mayıs 2010) (bakınız Şekil 1.6.1)[46] ve bu değerin AB popülasyonunda 120 milyar avroya eşit olduğunu ortaya koymaktadır. Bu maliyetler malnütrisyonun tedavi maliyetini artıran olumsuz klinik etkilerine, hastaneye yatırmaya, aile hekimi ziyaretlerine ve genel sağlık hizmeti kullanımına bağlıdır. Yersiz beslenmenin sonuçlarına dair daha fazla bilgi bu kitabın her yerinde bulunabilir. Her ne kadar malnütrisyonun klinik sonuçları ve maliyetleri (hem birey hem de



Şekil 1.6.1. Birleşik Krallık'ta hastalıkla ilişkili malnütrisyonun tahmini maliyeti.

toplum için) iyi bilinmekteyse de nütrisyonel destek harcaması ulusal reçeteleme maliyetlerinin küçük bir parçasını oluşturmaktadır (tipik olarak <%2)[4]. Buna rağmen, nütrisyon desteğinin uygun olarak kullanılması durumunda (oral nütrisyonel suplemanlar, enteral tüple besleme, parenteral nütrisyon) hasta sonuçlarında iyileşme sağlandığı ve maliyetlerin azaldığı giderek artan kanıtlarla gösterilmektedir[2, 5–7].

1.6.2. Yetersiz beslenme prevalansı

İngiltere'de nüfusun en az %5'inin (~3 milyon) malnütrisyon riski altında olduğu tahmin edilmektedir[8]. Geleneksel olarak malnütrisyonun tanısı ve tedavisinin odağında sıklıkla spesifik olarak akut bakım için geliştirilen tarama araçları ve tedavilerle birlikte hastane ortamı bulunmaktaydı. Ancak, malnütrisyonlu bireylerin büyük çoğunluğu toplum içinde yaşamaktadır. "Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı"nın (MUST – Malnutrition Universal Screening Tool) ortaya çıkması (www.bapen.org.uk) klinisyenlerin ve sağlık hizmetini planlayanların, erişkinlerde tek bir "evrensel" saptama yöntemini kullanarak sağlık ve sosyal yardım ortamlarında malnütrisyon prevalansını daha iyi anlamalarını sağlamıştır.

"MUST" kullanılarak malnütrisyon prevalansı belirlemenin özeti Tablo 1.6.2'de bulunabilir ve aşağıda kısaca tartışılmaktadır. İngiliz Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği (BAPEN – British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) akut olarak hastanelere kabul edilen hastaların yaklaşık üçte birinde malnütrisyon görüldüğünü belirtmiştir (%28: %22 yüksek risk, %6 orta risk)[9]. Malnütrisyon tüm yaş gruplarında ve tanısal kategorilerde yaygındır. Bununla birlikte yaşlı bireylerdeki prevalans (65 yaş üstü; %32) <65 yaş bireylerden anlamlı olarak (%23) yüksektir. Yüksek malnütrisyon prevalansıyla ilişkili durumlar gastrointestinal hastalıklar (%41), nörolojik hastalıklar (%31) ve kanserdir (herhangi bir tip) (%40). Düşük beden kitle indeksi (BMI<20 kg/m^2) malnütrisyonlu hastaların %44'ünde malnütrisyon riskine katkıda bulunmuştur. "MUST" ve diğer tarama araçları (örn. NRS) kullanılarak Avrupa ve Amerika'da yapılan yerel ve ulusal araştırmalarda benzer malnütrisyon prevalansları bulunmuştur. Bir kez hastaneye giren hastaların nütrisyonel durumlarının, genellikle kısa süre içinde, hastalık, semptomlar, cerrahi prosedürler ve diğer prosedürler nedeniyle bozulduğu saptanmıştır. Hasta toplum içine geri gönderilmeden önce nütrisyonel destekle müdahale etmek için genellikle sınırlı bir zaman vardır. BAPEN hastane çalışmasındaki hastaların dörtte üçünden çoğu kendi evlerinden hastaneye yatırıldığından malnütrisyon tanı ve tedavisini iyileştirmeye yönelik ve sağlık hizmeti kurumlarını birbirine bağlayan programlara ihtiyaç vardır.

Bakım evlerindeki ulusal ve yerel taramalar hem huzurevlerinde hem de bakımevlerinde malnütrisyon prevalansının yüksek olduğuna işaret etmektedir (bakınız Tablo 1.6.2.). Bakım evlerinde malnütrisyon prevalansı yaşla ve kalış süresiyle birlikte artış göstermektedir. Son ulusal taramada düşük BMI (<20 kg/m^2) malnütrisyonlu bireylerin ~%80'inde malnütrisyon riskine katkıda bulunmuştur. Bu kurumlarda malnütrisyonun bu kadar yaygın olmasına rağmen, yerel araştırmalar bu duruma yeterince tanı konamadığını ve yeterince tedavi edilemediğini göstermektedir[7, 10, 11].

Tablo1.6.2. Birleşik Krallıkta malnütrisyon prevalansı (Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST) kullanılmış, orta ve yüksek riskli)

Hastaneler	Toplumda (Yalnız yaşayanlar dahil)
Yayımlanmış lokal büyük çalışmalar	
Klinikte yatan hastada	**Kurumlarda**
GI cerrahi %60	Hemşireli bakım evleri %44
Yaşlı bakım %58	Huzurevleri %37
Kanser bakım %48	Belediye hastaneleri %36
Ortopedik travma %47	**Yalnız yaşayan**
Yaşlı medikal %44	
Nöroloji %34	Belediye bakımı %28
Obstetrik / jinekoloji %32	GP klinik %24
Medikal(tüm yaşlar) %28	Koruma evleri %14
Cerrahi %19	Taburcu GI hastası %30
Elektif ortopedi %18	Taburcu KOAH hastası %21
Kardiyotorasik %16	Kırılma taburcu (<65y) %15
	Kırılma taburcu (>65y) %21
Yayımlanmış Ulusal Çalışmalar	
Hastanedeki hastalar	**Kurumlarda**
Hastaneler (tüm kliniklerde) %28	Bakım evleri %42
Primer tanıkoru göre	Hemşireli bakım evleri %46
GI hastalıklar %42	Huzurevleri %36
Solunum hastalıkları %38	Yaşlı akıl hastalıkları evleri %59
Santral Sinir Sistemi hastalıkları %32	Uzun süreli mental bakım üniteleri %21
GU/Renal %24	Belediye hastaneleri %37
Kas iskelet %21	**Yalnız yaşayan**
Kardiyovasküler sistem %20	
	Yalnız yaşayan yaşlı %14
	Koruma evleri %14

Bakım evlerinde malnütrisyon tarama programı yürürlüğe konduğunda (personelin malnütrisyon ve nütrisyon desteği konusunda eğitilmesi, "MUST" ve tedavi planlarıyla tarama yapılması) hasta bakımında belirgin iyileşme gözlenmiştir[12].

Malnütrisyon, kurumlara ilave olarak serbest yaşayan bireyler, ayaktan tedavi, genel pratisyenlik kuruluşlarına başvuranlar, bölge hemşiresi tarafından tedavi edilenler ve yaşlılar evinde bulunanlar arasında da yaygındır. Malnütrisyon aynı zamanda bir sağlıkta eşitsizlik durumudur, kötü sosyo-ekonomik koşullarda ve yoksul bölgelerde yaşayan bireylerde daha yaygındır. Bu yaygın hastalığın tanınması, saptanması ve tedavisine yönelik iyileştirme çabalarında BAPEN (www.bapen.org.uk), ESPEN (www.espen.org) ve NICE (www.nice.org.uk, Klinik Kılavuz 32) gibi ulusal ve uluslararası organizasyonlar malnütrisyon tanı ve tedavisinde kapsamlı kılavuzlara sahiptir. Malnütrisyon riski nedeniyle sağlık ve sosyal bakım ünitelerine başvuran bireylerin düzenli aralıklarla taranması ve malnütrisyon tedavisine uygun önlemlerin uygulanması önemlidir.

Pediatrik hastalarda büyüme ihtiyaçları dikkate alındığından malnütrisyonun hızla tanınması ve tedavi edilmesi zorunludur ve erişkinlerden daha karmaşıktır. İnfantlar ve çocuklarda malnütrisyon hem aşırı zayıflamaya hem de bodurluğa neden olmaktadır ve gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar kardiyak hastalık, serebral

palsi, kistik fibrozis, kronik akciğer hastalığı, kanser, renal hastalık tanılarında ve yoğun bakım ünitesinde kritik hastalık nedeniyle tedavi edilen çocuklarda her ikisinin de yaygın olduğunu göstermiştir (tahmin aralığı %6–60)[2]. Bu kitabın ilerleyen bölümlerinde daha fazla bilgi bulunabilir.

1.6.3. Sebepler

Hastalıkla ilişkili malnütrisyonun sebepleri birden fazladır ve yetersiz gıda/besin alımı, bozulmuş besin sindirimi ve absorpsiyonu ve artan kayıp (örn. yaralar, malabsorpsiyon) ve katabolizmayla birlikte besin ihtiyacı artışını içermektedir. Özellikle yetersiz gıda alımı hastalıkla ilişkili malnütrisyonun esas sebebidir. Bu durum, hastalıkların ortak özelliği olan anoreksi, tat bozuklukları, bulantı, kusma ve diğer ilaç ve tedaviyle indüklenen yan etkiler, yeme ve yutma güçlükleri, alışveriş veya yemek hazırlama sorunları veya kurumun yemek hizmetinden hoşlanmamak gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Diğer çevresel, sosyal ve psikolojik faktörler de (örn. anksiyete, depresyon, matem, sefalet) gıda alımını azaltabilir. Birçok diagnostik grup üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle bakım evindeki hastalarda, yenmeyen gıdanın büyük oranda israfıyla birlikte enerji, protein ve mikrobesin ögesi alımının nütrisyonel ihtiyaçları karşılayamadığını belgelemiştir. Buna ilaveten, nütrisyonel destek (oral nütrisyonel suplemanlar, enteral tüple besleme, parenteral nütrisyon) hastalıkla ilişkili malnütrisyonu önlemek veya tedavi etmek için genellikle yeterince erken veya yeterli sıklıkta kullanılmamaktadır. Buna rağmen, nütrisyonel destek uygulandığında vücut yapısı, fonksiyonu (örn. kas gücü, fiziksel aktivite) ve klinik sonuç (örn. mortalite, komplikasyon oranları) açısından sağlanan faydaları ortaya koyan kanıta dayalı veriler artmaktadır. Daha yeni veriler yeterli nütrisyonel destek kullanımıyla sağlık hizmeti kullanımının da (örn. hastane yatışları) azalabileceğini göstermektedir (daha detaylı bilgi için bakınız[2, 3, 6]). Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) çalışmasında kötü beslenen hastalarda tarama ve tedavi uygulamasıyla ilişkili maliyet tasarrufunun 100.000 kişi başına (2006 verilerine dayalı olarak)[13] 28.473 sterlin (31.320 avro, 1,11 Sterlin/Avro, Mayıs 2010) olduğu hesaplanmıştır. Malnütrisyon tedavisi ve sonuçları bu kitabın her yerinde daha detaylı olarak ele alınmaktadır.

1.6.4 Aşırı beslenme (fazla kilo/obezite)

Aşırı beslenme (hem fazla kilo hem de obezite, klasifikasyon için Tablo 1.6.1'e bakınız) önemli bir küresel halk sağlığı problemidir. Tablo 1.6.3. Avrupa'daki bir dizi ülkede erişkinlerdeki obezite prevalansını (BMI>30kg/m^2) göstermektedir. Erişkinde fazla kilo ve obezite küresel prevalansı hakkında daha fazla bilgi için Uluslararası Obezite Görev Gücü global veritabanına bakınız (www.iotf.org/database/index.asp).

Benzer şekilde çocuklarda fazla kilo ve obezite yaygındır. Son değerler İngiltere'de çocukların üçte birinin fazla kilolu veya obez olduğunu (~altıda biri obez), diğer Avrupa ülkelerinde bu oranın %12–33 arasında olduğunu göstermektedir[14].

Tablo 1.6.3. Seçilmiş Avrupa ülkelerinde obezite (BKİ>30 kg/m^2) prevalansı[14]

Ülkeler (Alfabetik Sıralama)	Kadınların yüzdesi (BKİ>30 kg/m^2)	Erkeklerin yüzdesi (BKİ>30 kg/m^2)
Almanya	23,3	22,5
Avusturya	14	10
Belçika	13	14
Çek Cumhuriyeti	26,2	24,7
Danimarka	15	13
Finlandiya	19,4	19,8
Fransa	13	11,8
Hollanda	10,1	10,4
İngiltere	23,8	22,7
İskoçya	26,0	22,4
İspanya	15,8	13,4
İsveç	11,9	10
İtalya	8,7	9,3
Kıbrıs	23,7	26,6
Polonya	12,4	10,9
Portekiz	14,6	14,5
Yunanistan	15	20

Fazla kilo ve obezite prevalansı zamanla artmaya devam etmektedir. Örneğin İngiltere'de 1993 ile 2006 yılları arasında, fazla kilolu ve obez (%57,6'dan %69,5'e) ve morbid obez olarak sınıflandırılan erkek oranı (%0,2'den %1,4'e) belirgin şekilde artmıştır[15].

Gelişmiş ülkelerde fazla kilo ve obezite (yetersiz beslenmede olduğu gibi) sağlıkta eşitsizlik konusudur ve düşük sosyoekonomik gruplar ve fakir coğrafi alanlarda daha yaygındır. Aşırı beslenme prevalansı siyah Afrikalılar, Hintliler ve Pakistanlılar gibi bazı etnik gruplarda daha fazladır[15]. Aşırı beslenme prevalansındaki artışın temel sebebinin, toplumumuzda daha az aktif yaşam tarzı ve yeme alışkanlıklarındaki değişiklikleri destekleyen davranışsal ve çevresel değişikler olması muhtemeldir. Yetersiz beslenmede olduğu gibi, obezite de ciddi fonksiyonel ve klinik sonuçlara sahiptir ve bu sonuçlar bu kitabın her yerinde tartışılmaktadır. Örneğin obezite, birçok engelleyici kronik hastalığın başlamasına (örn. hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve felç, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, osteoartrit, kanser) ve erken yaşta ölüme neden olmaktadır. Obezite pahalı bir hastalıktır ve NHS'e (İngiltere'de) tahmini maliyeti ~4,2 milyar sterlindir (2007).

Akut veya kronik hastalık nedeniyle, istemsiz olarak kilo kaybeden veya yiyecek ve içecek alamayan (örn. güvenli yutmayı engelleyen serebrovasküler olay) hafif kilolu/obez bireyin de, hastalıkla ilişkili malnütrisyon riski altında olduğunu (yetersiz beslenme) ve nütrisyonel desteğe ihtiyacı olduğunu dikkate almak da önemlidir.

Özet

Malnütrisyon (hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme) halk sağlığı sorunudur ve bu durumun önlenmesi ve tedavisi için büyük ulusal ve uluslararası girişimler gereklidir. Aşırı beslenme (hem fazla kilo hem de obezite) Avrupa ve ötesinde yaygındır ve artmaya devam etmektedir ve toplum için maliyetli bir sorundur. Sıklıkla hastalıkların neden olduğu yetersiz beslenme (hastalıkla ilişkili malnütrisyon) da önemli ve obeziteden daha pahalı bir problemdir. Yetersiz beslenme, çok çeşitli akut ve kronik hastalıkları olan bireylerde, tüm yaşlarda ve ortamlarda ortaya çıkar. Hastanede, bakım evlerinde, ayaktan bakım ve aile hekimliği kliniklerindeki bireylerde malnütrisyon riskinin (hem aşırı hem de yetersiz beslenme) rutin ve düzenli olarak taranması gereklidir. Tüm ortamlarda malnütrisyonu saptamak için evrensel, basit, kanıta dayalı ve onaylanmış bir tarama aracının kullanılması tavsiye edilmektedir. Tarama programı multidisipliner olmalı ve tarama testinin sonuçları nütrisyonel bakım planını içeren uygun bir eylemle ilişkilendirilmelidir. Bireyin kilo kaybetmesine yardımcı olan etkin obezite tedavisi anlamlı sağlık faydalarına neden olabilir. Benzer şekilde yetersiz beslenmeyi tedavi etmek için nütrisyonel destek kullanımı, vücut yapısı ve fonksiyonunu iyileştirebilir ve komplikasyon oranları ve mortaliteyi azaltarak klinik sonuçta iyileşme yaratabilir. Başarılı bir yetersiz beslenme ve aşırı beslenme tedavisi bireylerde anlamlı klinik iyileşme ve sağlık hizmeti sistemleri ve toplumda belirgin maliyet tasarrufu ile sonuçlanır.

Kaynaklar

1. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the Malnutrition Universal Screening Tool ('MUST') for adults. BAPEN 2003.
2. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An evidence based approach to treatment. Oxford: CABI Publishing 2003.
3. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083–1096.
4. Elia M, Stratton RJ. Calculating the cost of disease-related malnutrition in the UK. In: Elia M, Russell CA, eds. Combating malnutrition: recommendations for action. Redditch: BAPEN 2009.
5. NICE. Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical guideline 32. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2006.
6. Stratton RJ, Elia M. A review of reviews: a new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. Clinical Nutrition 2007; 26:5–23.
7. Stratton RJ, Elia M. Encouraging appropriate use of oral nutritional supplements in the community. Proc Nutr Soc 2010; 69:477–487.
8. Elia M, Russell CA. Combating malnutrition: recommendations for action. Redditch: BAPEN 2009.
9. Russell CA, Elia M. Nutrition screening survey in the UK in 2008. Redditch: BAPEN 2008.
10. Cawood AL, Smith A, Dalrymple-Smith J et al. Prevalence of malnutrition and use of nutritional support in Peterborough Primary Care Trust. Journal of Human Nutrition and Dietetics 2008; 21:384.
11. Parsons EL, Stratton RJ, Warwick H et al. Inequalities in malnutrition screening and use of oral nutritional supplements in care homes. Clin Nutr 2009; 4:86–87.
12. Cawood AL, Smith A, Pickles S et al. Effectiveness of implementing MUST into care homes within Peterborough Primary Care Trust England. Clinical Nutrition 2009; 4:81.
13. NICE. Cost saving guidance. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009. / Available at: www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsofimplementation/costsavingguidance.jsp/
14. IOTF. Prevalence of overweight and obesity in a number of countries (global prevalence database). In: European Union Public Health Information System; International Obesity Task Force 2007.
15. Swanton K. Healthy weight, healthy lives: a toolkit for developing local strategies. London: National Heart Forum, Cross-Government Obesity Unit, Faculty of Public Health 2008.

1.7. Dinlenme ve egzersiz sırasında sağlık için nütrisyonel gereksinimler

1.7.1. Erişkin kişiler

1.7.1.1. Makrobesin ögeleri

L Genton, W van Gemert, PB Soeters
*Çeviren: **F Çelik***

Öğrenim hedefleri
- Sağlıklı erişkinlerde enerji ihtiyacının nasıl hesaplanacağını öğrenmek
- Sağlıklı erişkinlerde dinlenme sırasında ve fiziksel aktivite boyunca makrobesin ögesi ihtiyaçlarını belirlemek
- Hangi makrobesin ögesi tipinin sağlık için yararlı olduğunu öğrenmek

Enerji gereksinimleri

Sabit ağırlığa sahip erişkinlerde enerji gereksinimi, enerji tüketimini dengelemelidir. Total enerji tüketimi (TET), vital fonksiyonları sürdürmek için gereken minimum enerji seviyesinde oluşan dinlenme enerji tüketimi (DET) ile diyete bağlı termogenezis ve fiziksel aktivite için gereken enerjinin toplamını yansıtmaktadır (bakınız Bölüm 2.3.). Diyete bağlı termogenezis, yenen yemeğin miktarına ve tipine bağlıdır ve TET'nin ~%10'unu temsil etmektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktiviteye bağlı enerji tüketimi değişkendir ve TET'nin %15–50'sini oluşturmaktadır. Fiziksel aktiviteyle ilişkili enerji tüketimi, anketler aracılığıyla retrospektif olarak değerlendirilebilir veya kalp hızını monitorize eden taşınabilir kalorimetreler ve pedometreler ya da akselerometreler ile ölçülebilir. Fiziksel egzersize bağlı enerji tüketimi örnekleri Tablo 1.7.1.1.1'de görülmektedir.

Karbonhidratlar (CHO)

CHO'lar normal beslenmede temel enerji kaynağıdır (özellikle anaerobik egzersiz sırasında). Batı tarzı diyette enerji gereksiniminin %40–55'ini karşılar. Günlük 2500 kcal ihtiyacı olan sedanter bir kişide günlük CHO tüketimi 300–400 gram iken, çok aktif bireyler %60'a varan oranda daha fazla karbonhidrata gereksinim duyabilirler. CHOlar aynı zamanda her gün 130–140 g glikoz kullanan beynin temel enerji substratıdır. CHO alımı keton cisimciklerinin üretimini azaltır, yağ dokusunda trigliseritlerin depolanmasına yardım eder ve amino asitlerden glikoneogenez ihtiyacını azaltarak vücut proteininin korunmasına yardım eder. Makrobesin ögesi alım önerileri Tablo 1.7.1.1.2'de özetlenmektedir.

Tablo 1.7.1.1.1. 60 kg ve 80 kg bireylerde fiziksel egzersiz sırasında kcal/dk olarak enerji tüketimi örnekleri (McArdle WD ve arkadaşlarından alınmıştır[5])

Vücut ağırlığı		60 kg	80 kg
Değicilik		9,4	12,7
Yüzme (kurbağalama)		9,6	13,0
Buz hokeyi		9,1	12,5
Hentbol		8,5	11,5
At binme (dörtnala)		8,1	11,0
Basketbol (antrenman)		8,1	11,0
Futbol		8,1	10,9
Golf		5,0	6,8
Tenis (eğlence)		6,4	8,7
Ağırlık kaldırma		5,0	6,8
Koşma:	20 km/saat	17,1	23,1
	12 km/saat	12,5	16,5
	8 km/saat	8,0	10,9
Bisiklete	binme: Yarış	10,0	13,5
	15 km/saat	5,9	8,0
	9 km/saat	3,8	5,1

Tablo 1.7.1.1.2. Makrobesin ögesi alım önerileri

Makrobesinler	Enerji alım yüzdesi olarak	Mutlak değer olarak
Karbonhidratlar	50–60	>130 g
• Şekerler • Nişastalar • Fiberler	<25 >25	 25–30 g
Lipitler	30–35	40–60 g
• Doymuş yağ asitleri • Tekli doymamış yağ asitleri • Çoklu doymamış yağ asitleri Linoleik asit Linolenik asit	<10 20 >5 3–5 0,5–1	 10–12 g
Proteinler	10–15	0,8–1,0 g/kg vücut ağırlığı
• Esansiyel amino asitler		5–19 mg/kg protein*

* Amino asit tipine bağlıdır (Tablo 1.7.1.1.3. ile birlikte)[4]

CHOlar aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar:

- monosakkaritler (glikoz, fruktoz, galaktoz)
- disakkaritler (sakkaroz, laktoz, maltoz)
- oligosakkaritler (maltodekstrinler)
- polisakkaritler (nişasta ve lifler).

Her ne kadar nişasta alımı son yüzyılda %30 azalmışsa da batı tarzı diyette halen en önemli CHO kaynağıdır. Diyetteki lif –fiber– de önemlidir ve sağlık için önemli faydalar sunmaktadır (bakınız Bölüm 5.7.).

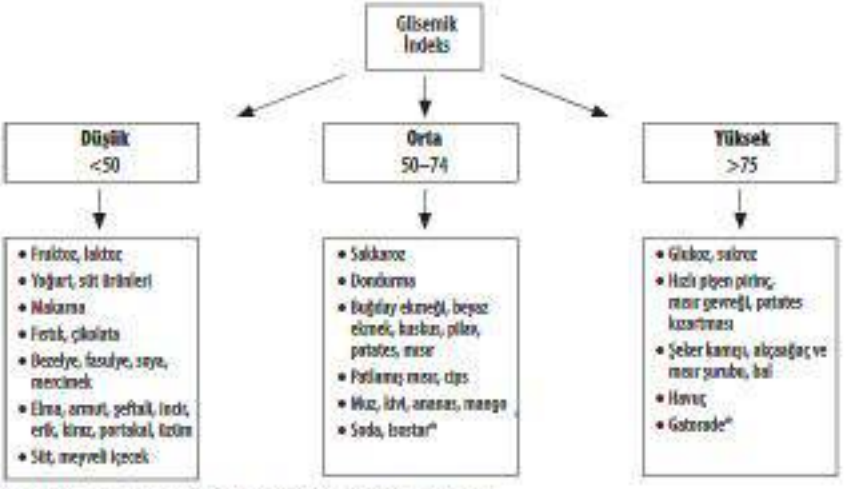
Nişasta ve fiber alımının aksine, mono ve disakkaritlerin alımı son yüzyılda %20 artış göstermiştir. Yüksek miktarda şeker alımı diş çürüklerine neden olmaktadır ve bazı yazarlara göre ateroskleroz ve dislipidemiden de sorumlu olabilir. Dislipidemi plazma trigliseridleri ve düşük-dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolde artış ve yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolde azalma ile karakterizedir. Şeker, obezite ve kardiyovasküler hastalık riski artışından sorumlu olan, aşırı enerji alımına katkıda bulunur[2]. Ayrıca, özellikle yaşlılarda postprandial reaktif hipoglisemi ve hipotansiyonu da indükler. Diyetle ilave şeker alımının (meyvelerde ve süt ürünlerinde bulunan doğal şekerlerin aksine) total enerji alımının maksimum %25'iyle sınırlı olması tavsiye edilmektedir[3].

Glisemik indeks (Gİ)

Bazı yazarlar, CHOların metabolik ve uzun süreli sağlık etkilerinin, karbonhidratların biyokimyasal yapılarından ziyade glisemik indekslerine bağlı olduğunu kabul etmektedirler[3]. Gİ yenilen gıda içindeki spesifik tipte bir CHOın belirlenen miktarını tükettikten sonra aynı miktardaki glikoz alımına göreceli olarak kan glikoz eğrisinin altında (AUC) kan glikoz alanını gösterir. Aşağıdaki denklemle temsil edilmektedir.

Gİ = (test gıdasının AUC / referans gıdanın AUC)×100

Gıdanın Gİ'si, yenilen total CHO miktarına ve tipine, lif, lipitler ve proteinlerin varlığına ve gıdanın işlenmesine bağlıdır. Bazı gıdaların Gİ değeri, Şekil 1.7.1.1.1'de gösterilmektedir. Gİ düşük gıdalarda (<%50) postprandial plazma glikoz, trigliserit ve LDL - kolesterol seviyelerindeki artış düşüktür ve tokluğu düzenlerler. Düşük Gİ'li gıdalar tavsiye edilmeden önce bu gıdaların sağlığa yönelik yararlarının doğrulanması gerekir. Ayrıca yüksek Gİ değeri olan, ancak düşük CHO yoğunluğuna sahip gıdaların (örn. havuç) alınması da önerilmektedir, çünkü her porsiyonda plazma glikozunda sadece küçük bir artışa neden olurlar.



Şekil 1.7.1.1.1. Bazı gıdaların glisemik indekslerine göre sınıflandırılması.

Ağır fiziksel egzersizden önceki 1 saatlik periyoda, Gİ yüksek çok miktarda gıda tüketimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu durum, aşırı insülin salınımıyla birlikte kan glikozunda hızlı artışa yol açabilir ve egzersiz başladığında reaktif hipoglisemiye ve lipit mobilizasyonunun inhibisyonuna neden olur. Egzersiz sonrası dinlenme periyodu boyunca, orta derece-yüksek Gİ olan gıdaların tüketiminin, glikojen depolarının yeniden doldurulmasında daha etkili olduğu görülmektedir. Yoğun ve uzun fiziksel aktivite sırasında da orta derece-yüksek Gİ sahip gıda alımı endike olabilir, çünkü bu gıda hızla absorbe edilir, acil enerji sağlar ve kaslarda glikojen depolarını koruyarak halsizliğin başlamasını engeller. Kasın glikojen deposu tükendiğinde yakıt için hemen tamamen yağ asitlerine dayanılır, maksimum çalışma kapasitesini %40'a kadar düşürür ve atletlerde hızlanmayı azaltır. Maraton koşucuları bunu "duvara toslamak" olarak tanımlarlar. Egzersiz boyunca yüksek Gİ'li gıda insülin salınımını orta derecede artırır fakat egzersiz öncesi periyotta yendiği zaman yaptığı gibi hipoglisemiyi indüklemez.

Lipitler

Diyetteki yağlar trigliseritler, fosfolipitler veya steroller olarak alınır. Trigliseritler doymuş veya doymamış yağ asitlerinden oluşur. Lipitler önemli enerji kaynağıdır, aynı zamanda yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerini taşırlar. Yağ asitleri immün fonksiyon modülatörleri sentezinin prekürsörleridir; yemek sonrasında doyma hissine katkıda bulunurlar (kısmen gastrik boşalmayı yavaşlatarak); ve subkutan adipoz dokuda yağ oluşumu substratlarıdırlar (açlık sırasında temel enerji rezervi).

Yağda çözünen vitaminlerin (özellikle vitamin A ve E) yeterince absorbe edilmesini garanti etmek için gereken minimal yağ gereksiniminin enerji alımının %10–15'i arasında olduğu düşünülmektedir. Yağ tüketimi total enerji alımının %30–35'ini geçmemelidir[6, 7]. Avrupa'da sadece Finlandiya, İtalya, Norveç ve Portekiz vatandaşlarında ortalama yağ alımı total enerji alımının %35'inin altındadır.

Diyette yüksek miktarda yağ alımı obezite riskinde artışa neden olur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda diyette yüksek miktarda yağın alımının meme, over, prostat ve kolon kanseriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Diyetteki yağ asitleri aşağıda listelendiği gibi doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış alt gruplarına ayrılabilir.

- **Doymuş yağ asitleri** esas olarak memeli hayvan ürünlerinde bulunur. Bu yağ asitlerinin yüksek miktarda alımı plazma LDL-kolesterol seviyesini artırabilir ve tip-2 diyabet ve koroner kalp hastalığı riskinde artışla ilişkilidir. Günümüzde doymuş yağ asitleri alımının total enerji alımının %10'unun altında olması önerilmektedir.
- **Tekli doymamış yağ asitleri,** örneğin oleik asidin sağlık üzerinde yararlı etkileri vardır. Bu yağ asitleri LDL-kolesterol seviyesini ve kardiyovasküler hastalık insidansını düşürdüğü görülen "Akdeniz diyetinin" temel bileşenleridir. Ayrıca hepatik safra sekresyonu ve safra kesesi kontraksiyonunu stimule ederek çeşitli sindirim hastalıklarını önlerler ve diyabetes mellitusu olan hastalarda glisemik kontrolü artırırlar.

- **Çoklu doymamış yağ asitleri** (PUFA'lar) özellikle yalancı safran, ayçiçeği, soya fasulyesi ve mısır yağında bulunur ve ω-3 (n-3) ve ω-6 (n-6) yağ asitleri alt gruplarına ayrılır. Linoleik (ω-6) ve linolenik (ω-3) asidi içerir. PUFA'lar "esansiyel yağ asitleri" olarak da adlandırılır, çünkü sadece diyetten elde edilebilir ve vücutta sentezlenemezler. Esansiyel yağ asitleri ihtiyacına ilişkin uluslararası bir uzlaşı yoktur. Örneğin Fransa'da linolenik asit için önerilen günlük alım 2 g/gün ve ω-6/ω-3 oranı 5'tir. Aynı zamanda dikkatler, ω-3 yağ asitlerinden zengin olan ve plazma trigliserid seviyeleri, kan basıncı, pıhtılaşma zamanının yanı sıra genelde kalp hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) riskini düşürdüğü gösterilmiş olan yağlı balık yağı üzerinde odaklanmıştır. İlginç bir şekilde PUFA alımı total enerji alımının ~%5 eşiğinin altına düşerse bazı doymuş yağ asitlerinin kolesterol artırıcı özellikleri büyük oranda artmaktadır.

Proteinler

Proteinler doku sentezine katılırlar. Saç, deri, tırnaklar, tendonlar, kemikler, ligamentler, majör organlar ve kasın primer bileşenidirler. Proteinlerin yapı taşları (amino asitler) aynı zamanda nörotransmitterlerin (örn. katekolaminler) prekürsörleridir. Antikorlar, enzimler, kandaki iyon ve substrat (örn. hemoglobin) taşıyıcılarının majör parçasını oluştururlar, asit-baz tamponu ve kas kontraksiyonu başlatıcısı (aktin, miyozin) olarak işlev gösterirler.

Sağlıklı erişkinlerde tavsiye edilen minimum günlük protein alımı, cinsiyet veya beden kitle indeksinden bağımsız olarak 0,8 g/kg'dır[88]. Enerjiyle ilişkili gerçek protein alımı ABD'de %12, Almanya'da %11, İsveç'te %12 ve İtalya'da %13'tür.

Tek bir amino asidin ihtiyacı, total protein ihtiyacından daha az kesinlikle belirlenmekte ve bunları değerlendirmek için kullanılan yöntemlere göre değişiklik göstermektedir. Klasik olarak amino asitler "non-esansiyel amino asitler", "koşullu esansiyel amino asitler" ve "esansiyel amino asitler" olarak sınıflandırılır (Tablo 1.7.1.1.3.). Glutamin gibi koşullu esansiyel amino asitler bazı hastalıklarda belirli amino asitlere yönelik ihtiyaç arttığında esansiyel hale gelen amino asitlerdir (bakınız Bölüm 5.4.).

Aşırı protein ve amino asit alımı, üre ve diğer bileşenlerin aşırı miktarda oluşumuna neden olur. Aşırı protein alımının karaciğer veya renal yetmezliği olan hastalarda karaciğer ve böbreğin bu proteinleri temizleme kapasitesini aşabileceği iddia edilmiştir. Günümüzde bu hastalarda protein alımının normal ihtiyaçların altına düşürülmesi önerilmemektedir.

Her ne kadar birçok takım teknik direktörü, antrenörü ve atlet buna inanıyorsa da aşırı protein alımı kas kitlesi, kuvveti, gücü veya dayanıklılığını artırmaz. Atletlerin rezistans egzersizleri ve dayanıklılık tipi egzersizler sonrasında ortaya çıkan yıkımla göreli olarak artan protein sentezini dengelemek için ilave protein ve amino asitlere ihtiyaç duyabilecekleri öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu doğru olsa bile, atletler normal bileşimde daha fazla öğünler tükettiğinde tüm makrobesin ögelerinin daha çok alınmasıyla artan ihtiyaçlar karşılanır.

Tablo 1.7.1.1.3. Amino asitlerin sınıflandırılması. Esansiyel amino asit gereksinimleri mg/kg protein olarak parantez içinde gösterilmektedir ve Gıda ve Tarım Organizasyonu (FAO)'nun 1985 tarihli raporuna dayanmaktadır[4]

Esansiyel		Koşullu esansiyel	Non-esansiyel
Histidin	(16)	Arjinin	Alanin
İzolösin	(13)	Sistin	Asparajin
Lösin	(19)	Glutamin	Aspartik asit
Lizin	(16)	Glisin	Glutamik asit
Metionin	(17)*	Prolin	Serin
Fenilalanin	(19)#	Tirozin	
Treonin	(8)		
Triptofan	(5)		
Valin	(13)		

* Metionin ve sistin ihtiyacı. # Fenilalanin ve tirozin ihtiyacı

Özet

Total enerji ihtiyacı, bireyler arasında farklılık gösterir. Sağlıklı vakalarda istirahat sırasında CHO ve yağ ihtiyacı total enerji alımının sırasıyla ,%50–55 ve %30–35'ini oluşturmaktadır. Protein alımı 0,8 g/kg olmalıdır. Farklı CHO, yağ ve protein tiplerine ilişkin kesin gereksinim miktarları ve bunların sağlık üzerindeki etkilerini saptamak için daha ileri çalışmalar gereklidir. Fiziksel egzersiz enerji ihtiyacını artırmaktadır. Fiziksel olarak aktif bireylerde gereken makrobesin ögesi oranı, istirahattaki bireylere benzer ise de CHO alımında artış önerilebilir. Bir saatten uzun süren egzersiz boyunca, karbonhidrat suplementasyonu yorgunluğu geciktirmeye yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. McArdle W, Katch F, Katch V. Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance. Baltimore, MA: Williams & Wilkins 1996.
2. Bell SJ, Sears B. Low-glycemic-load diets: impact on obesity and chronic diseases. Critical Rev Food Sci Nutr 2003; 43:357–377.
3. Murphy SP, Johnson RK. The scientific basis of recent US guidance on sugars intake. Am J Clin Nutr 2003; 78:827–833.
4. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organisation 1985.
5. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. Am J Clin Nutr 2002; 76:5–56.
6. Jequier E, Bray GA. Low-fat diets are preferred. Am J Med 2002; 113:41–46.
7. Jequier E. Response to and range of acceptable fat intake in adults. Eur J Clin Nutr 1999; 53:84-88.
8. Young VR, Borgonha S. Adult human amino acid requirements. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2:39–45.

Okuyucuya (USDA)'nın besin ögesi veri laboratuvarının web sitesinden besinlerin makrobesin ögesi içeriklerini okumaları önerilir (http//www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR14/sr14.html).

1.7.1.2. Mikrobesin ögeleri

A Shenkin
Çeviren: ***F Çelik***

Öğrenim hedefleri
- Mikrobesin ögeleri sınıflandırması hakkında bilgi sahibi olmak
- Erişkin sağlıklı bireylerde mikrobesin ögeleri ihtiyaçlarını bilmek

Eser elementler (esansiyel inorganik mikrobesin ögeleri) ve vitaminler (esansiyel organik mikrobesin ögeleri) diyette çok az miktarda bulunur. Hem sağlıkta hem de hastalık halindeki kritik önemlerinin büyüklüğünün aksine, sadece küçük miktarda alınmaları gereklidir. Bu mikrobesin ögelerinin rolü aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:
- ***Metabolizmada kofaktör olarak*** – birçok eser element, enzim prostetik gruplarının bütünleyici parçası olarak, enzim aktivitesini düzenlemek için gereklidir – ör. çinko birçok enzimin kofaktörü iken, glutatyon peroksidaz enzimi içinde selenosistein oluşumu için selenyum gereklidir.
- ***Metabolizmada koenzim olarak*** – birçok vitamin veya vitamin metaboliti karmaşık biyokimyasal reaksiyonlar içinde aktif parça olarak rol oynarlar. Örneğin riboflavin ve niasin elektron transport zincirinde yer alır veya folik asit metil gruplarını transfer eden reaksiyonların bir parçasıdır. Bu reaksiyonlar, aracı metabolizmada kritik öneme sahiptir ve enerji, protein, nükleik asitler ve diğer bileşenlerin sunulmasında majör besin ögelerinin kullanılmasını sağlarlar.
- ***Kontrol fonksiyonları*** – Çinko, gen ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon kontrol faktörleri "çinko parmakları"nın bir parçası olarak önemli bir rol oynar.
- ***Yapısal bileşenler*** – Protein molekülünde gerekli kıvrımı elde etmek için proteinler içinde yapısal rol oynayan bazı elementler gereklidir.
- ***Antioksidanlar*** – Özellikle hücrenin organik bölümlerinde, relatif olarak indirgenmiş durumda, daha ileri oksidatif reaksiyonları oluşturma potansiyeline sahip olan oksidatif metabolizma yan ürünleri vardır. Bunlar, hücre membranları ve nükleik asitleri de içerirler. Vücut, süperoksit dismutaz (çinko/bakır veya manganeze bağımlı) ve glutatyon peroksidaz (selenyuma bağımlı) gibi oluşan potansiyel hasarı sınırlayıcı çok yönlü bir sisteme sahiptir – mekanizmalar vitamin E ve vitamin A gibi kompleks moleküller aracılığıyla oksidant aktivitenin söndürülmesini veya oksidasyon ürünlerini atmaya yarayan enzim sistemlerini içermektedir.

Sağlıkta eser element ve vitamin gereksinimi

Birçok ülke normal diyette mikrobesin ögesi alımına ilişkin öneriler geliştirmiştir. Bu öneriler, genellikle, sağlıklı olmakla ilişkilendirilmiş, az sayıdaki besin ögesi denge çalışması ile bağlantılı ve belirli miktarlardaki alımlardaki kan ve doku durumlarının

Tablo 1.7.1.2.1. Eser element gereksinimleri – Beslenme referans değerleri (Erişkin erkek). NA, mevcut değil.

	Ünite	ABD[2, 4]	İngiltere[5]	AB[6]
Çinko	mg	11	9,5	9,5
Demir	mg	8,0	8,7	9,0
Bakır	mg	0,9	1,2	1,1
Selenyum	µg	55	75	55
Manganez	µg	2,3	1,4	1–10
Krom	µg	35	>25	NA
Molibden	µg	45	50–400	NA
İyot	µg	150	140	130
Flor	mg	4	0,05 mg/kg (bebekler)	NA

Tablo 1.7.1.2.2. Vitamin gereksinimleri – Beslenme referans değerleri (Erişkin erkek)

Vitamin	Ünite	ABD[1–4]	İngiltere[5]	AB[6]
A	µg	900	700	700
D	µg	5–10	-	-
E	mg	15	>4	0,4/g PUFA
K	µg	75	1/kg/gün	NA
B_1 (tiyamin)	mg	1,2	0,9	100 µg/MJ
B_2 (riboflavin)	mg	1,3	1,3	1,6
B_6 (piridoksin)	mg	1,3–1,7	1,4	15 µg/g protein
Nikasin	mg	16	16	1,6 mg/MJ
B_{12}	µg	2,4	1,5	1,4
Folat	µg	400	200	200
Biotin	µg	30	15–100	10–200
C (askorbik asit)	mg	90	40	45

laboratuvar hesaplamalarına dayanmaktadır. Mikrobesin ögesi alımında, eksiklik durumunda klinik belirtilerin ortaya çıkacağı alt- veya toksisitenin gelişeceği üst-uç limitler belirlenmiştir. Tek bir bireyde, alımın doku fonksiyonunu optimize etmek için bu limitler arasında nerede olacağını belirlemek zordur. Uzman toplantılarında önerilen bu yöndeki mikrobesin ögesi alım rakamları, genellikle popülasyon için gıda stratejisi planlamasına uygundur, fakat birey için daha az kullanışlıdır. Amerika Birleşik Devletleri Tıp Enstitüsü tarafından yayımlanan Diyet Referans Alımlarına (DRI) ilişkin son yayınlarında, bu konuda mükemmel bir tartışma bulunmaktadır [1–4].

Tablo 1.7.1.2.1. ve 1.7.1.2.2. öneriler konusunda özet sunmakta ve Avrupa Birliği Bilimsel Gıda Komitesi tarafından tavsiye edilen Popülasyon Referans Alımı[6], İngiltere güncel referans alımları[5] ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve Beslenme Kurulunun son önerilerini içermektedir[1–4]. Bu son değerler ile farklı diyet referans değerlerinin sınırlarının belirlenmesi amaçlamıştır – Diyette Önerilen Alım (RDA – Recommended Dietary Allowance) gruptaki hemen hemen tüm (%97–98) bireylerin besin gereksinimlerini karşılayan alımı gösterirken, Tahmini Ortalama

Gereksinim (EAR – Estimated Average Requirement) gruptaki bireylerin yarısının tahmini besin ihtiyaçlarını karşılayan alımı göstermektedir.

Egzersiz yapan veya ağır işte çalışan bireyler için özel alımlar oluşturulmasının gerekli olmadığı düşünülmekte ve bu varsayım sunulan enerji gereksinimlerinin karma diyetlerden sağlandığı ve yeterli mikrobesin ögesi alımının da temin edileceği anlayışına dayanmaktadır.

Bu metinde diyetteki çeşitli mikrobesin ögelerini sunan temel gıda maddelerini özetlemek için yeterli yer yoktur. Öğrencilerin farklı gıdaların vitamin ve eser element bileşenleri konusunda bilgi için standart beslenme kitaplarına ve diyetisyenlere başvurmaları önerir.

Kaynaklar

1. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Roboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press 1998.
2. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press 1999.
3. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press 2000.
4. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press 2002.
5. Panel of Dietary Reference Values. Department of Health. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. London: HMSO 1991.
6. Scientific Committee for food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg: Commission of the European Communities 1993.

1.7.2. Bebek, çocuklar ve adölesanların nütrisyonel gereksinimleri

B Koletzko

*Çeviren: **F Çelik***

Öğrenim hedefleri

- Büyüme, gelişme ve uzun sağlıklı yaşam için yeterli besin desteğinin önemini değerlendirmek
- Bebekler, çocuklar ve adölesanların beslenme ihtiyaçlarını bilmek
- Bebekler, çocuklar ve adölesanların nütrisyonel ihtiyaçlarının saptanmasındaki metodolojik zorlukları anlamak

Giriş

Substrat sağlanması ve kullanımı, çocukluk çağında, yaşamın herhangi bir periyodundan çok daha fazla biyolojik öneme sahiptir. Erişkinlerdeki besin temini sadece gereksinimlerin idamesi ve fiziksel aktivite ihtiyaçlarının karşılanması için gerekir. Bebek, çocuk ve adölesanlarda ise vücut gelişimi ve yeni oluşan dokuların yapımı için ilave büyük miktarda enerji ve substrat teminine ihtiyaç duyar. Sadece 4–5 ay içinde büyük bir hızla doğum ağırlığının iki katına çıkan sağlıklı yenidoğan bebeklerde bu gereksinimler çok daha fazladır [1]. Daha hızlı büyüyen prematüre bebeklerin gereksinimleri daha da

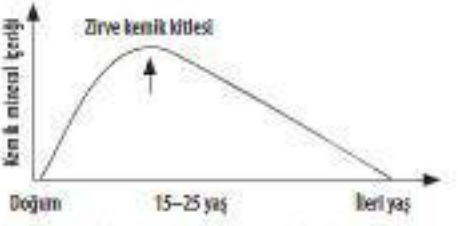
fazladır. Örneğin 30 haftalık bir gebelik sonrası doğan bebeğin intrauterin büyüme hızını doğduktan sonra da sürdürmesi ve doğum ağırlığının 2 katına ulaşması için sadece 6 hafta gerekir. Bu tip hızlı büyüme oranları, bir kilogram vücut ağırlığı başına, çok yüksek miktarda substrat teminini gerektirir. Yaşamın erken dönemindeki besin desteğinin miktarı ve kalitesi, kilo alımını desteklemenin yanı sıra dokuların gelişimini ve farklılaşmasını da düzenler ve sağlıkla ilgili kısa ve uzun süreli sonuçlar yaratır[2].

1.7.2.1. Büyüme ve gelişme için besin ögesi gereksinimi

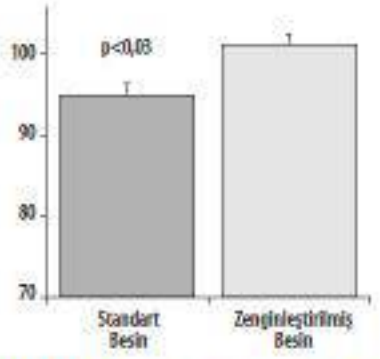
Bebek ve çocuklarda hızlı büyüme ve gelişme, vücut ağırlığının kilogramı başına çok büyük miktarda besin teminine bağlıdır. Sağlıklı küçük bebekler, muhtemelen büyüme için gereken ilave metabolik gereksinimleri nedeniyle, erişkinlere göre kilogram başına yaklaşık üç kez daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Okul öncesi çağda ve puberte boyunca da büyüme hızlanmaları oluşur (http://www.who.int/childgrowth/en/).

Gelişmekte olan ve büyüyen organizmalarda, marjinal besin temin edilmesi, genellikle erişkin çağındaki durağan durumlardan daha kritiktir. Genç yaşlarda birçok ilgili substratın endojen depolarının az olması nedeniyle, dengesiz temin edilen kaynakların efektif olarak kullanımı ve telafi edilmesi yeteneği çok sınırlıdır ve birçok vakada bu durum metabolik yollar ve fizyolojik fonksiyonların olgunlaşmamış olmasıyla ilişkilidir. Örneğin erken infant çağında, doku bütünlüğü için gereken ω-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (LC-PUFA) sentezlenme yeteneğinin sınırlı olması, yaşamın erken döneminde ω-3 LC-PUFA'nın koşullu esansiyel substrat olduğu düşüncesine yol açmıştır[3]. İdrarı konstantre etme yeteneğinin düşük olması, sınırlı su alımı veya aşırı tuz veya protein alımı gibi durumlarda, ani gelişebilecek risklere neden olur[4].

Bu çağdaki beslenmenin büyüme, vücut kompozisyonu ve vücut fonksiyonları üzerine olan etkilerine ilaveten, gelişmenin kritik dönemlerindeki nütrisyonel ve metabolik faktörlerin daha sonraki yaşamdaki sağlık üzerine önemli uzun süreli etkileri olduğu konusunda artan kanıtlar vardır. Bu fenomen "metabolik baskılanma – imprinting" veya "metabolik programlama" olarak adlandırılmaktadır[2]. Örneğin, çocukluk çağında düşük doğum ağırlığı ve sonrasında çok hızlı olarak büyümenin yakalanması, sonraki yaşamda obezite, metabolik sendrom, diyabet, koroner kalp hastalığı ve felç gibi kardiyovasküler hastalıklar ve astım riskinde belirgin artışa neden olmaktadır[2, 5, 6]. Çocukluk çağındaki kalsiyum ve vitamin D alımları, genç erişkin çağda erişilen zirve kemik kitlesini ve buna bağlı olarak ileri yaştaki kırık riskini düzenler[7, 8] (Şekil 1.7.2.1.).

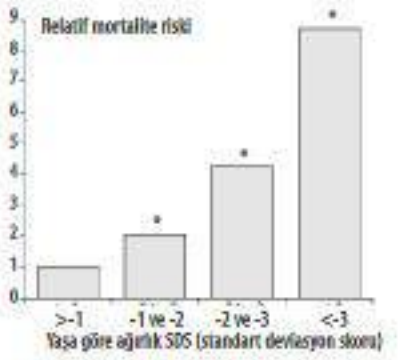


Şekil 1.7.2.1. Adölesan ve genç erişkin çağda erişilen maksimum kemik mineral içeriği (zirve kemik kitlesi) ileri yaşta kemik demineralizasyonu ve kırık riski derecesinin ön göstergesidir. Bu nedenle çocukluk çağında diyette kalsiyum alımı gibi kemik mineralizasyonunu etkileyen faktörler sağlık ve iyilik hali üzerinde önemli uzun vadeli etkilere sahiptir[9].



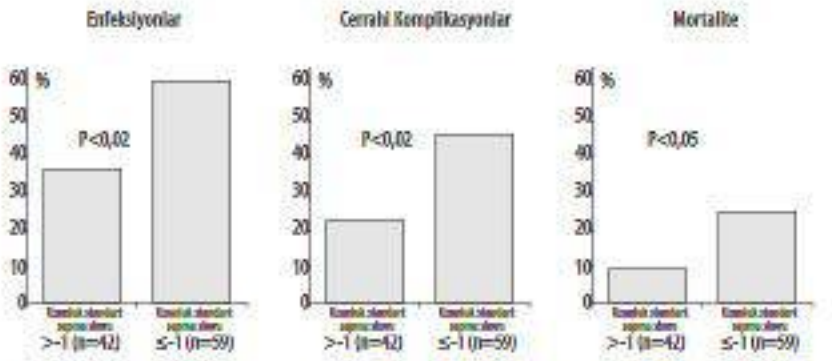
Şekil 1.7.2.2. Erken diyet uzun vadede kognitif gelişimi etkiler: ≤30 haftalık gebelik sonrası doğmuş ve sadece 30 gün zenginleştirilmiş diyetle beslenenlerde, standart diyetle beslenenlerle 16 yaşında adölesan döneminde karşılaştırıldığında, önemli derecede daha yüksek sözel Wechsler IQ skorları bulunmuştur. Kaynak (12)'nin verilerinden çizilmiştir.

Erken substrat temini gelişen santral sinir sisteminin matürasyonu ve farklılaşmasını da düzenler. Beyin yeni doğan bebeklerde vücut ağırlığının %14'ünü, erişkinlerde ise yaklaşık olarak sadece %2'sini oluşturur. Bu nedenle, erken çocukluk çağı boyunca beynin metabolik ihtiyaçları relatif olarak yüksektir. Çok sayıda çalışmada erken beslenmenin kognitif yetenek ve kognitif gelişim üzerinde uzun süreli etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin bebeklikteki hem düşük doğum ağırlığı hem de düşük kilo alımı 10 yaşında kognitif gelişim sonuçlarının zayıflamasına neden olmaktadır[9] ve endüstrileşmiş ülkelerde yüksek gelirli popülasyonlar üzerinde yapılan meta-analiz çalışmaları, bebeklik döneminde büyüme-gelişme geriliğinin, sonraki yıllarda 4,2 puan IQ kaybıyla ilişkili olduğunu göstermiştir[10]. Amino asitler, demir, çinko, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve diğerleri gibi spesifik besin ögelerinin alımı ve metabolizmasının da hem kısa hem de uzun vadede beyin fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir[11]. Erken substrat sağlanmasının, sonraki IQ gelişimi üzerindeki etkisine dair çarpıcı bir örnek ≤30 gestasyonel haftasında prematüre olarak doğan ve doğumdan sonra sadece 30 gün boyunca standart besinlerle veya zenginleştirilmiş besin bileşenlerinden biriyle enteral olarak beslenmiş olan adölesanları konu alan bir takip çalışmasında gösterilmiştir[12]. Yaşamın ilk ayında zenginleştirilmiş besin içeriği verilen çocukların 16 yaşında Wechsler Zeka Skalası ile değerlendirildiğinde ortalama verbal IQ puanları 5 puan yüksek bulunmuştur (Şekil 1.7.2.2.).



Şekil 1.7.2.3. Beş yaş altındaki çocuklarda düşük ağırlıklık şiddetlendikçe, enfeksiyonla ilişkili mortalite de belirgin artış göstermektedir (62.000'den fazla çocuğu içeren 10 prospektif kohort çalışmasından elde edilen kombine veriler)[13].

Çocuklarda yetersiz besin alımının en belirgin klinik sonucu, kilo alamama ve boyun uzamaması ve bununla ilişkili ters etkilerdir. Beş yaşa kadar küçük çocuklarda düşük ağırlık immün savunmada bozulma ve enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitede artışla çok yakından ilişkilidir[13] (Şekil 1.7.2.3.). Birçok spesifik hastalık durumunda da, çocukluk çağındaki yetersiz kilo alımı ve yetersiz uzama kötü sonuçlarla



Şekil 1.7.2.4. Bodurluk (kronik yetersiz beslenme göstergesi olarak yaşa göre boy standart sapma skorunda düşüş) kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan 102 çocukta karaciğer transplantasyonu sonrasında anlamlı olarak yüksek enfeksiyon, cerrahi komplikasyon ve mortalite oranlarını önceden gösterir[14]. Kaynağın verilerinden çizilmiştir.

ilişkilidir. Örneğin, kronik kolestatik karaciğer hastalığı olan 102 çocukta, bodurluğun olması (kronik yetersiz beslenmenin bir göstergesi olan düşük yaşa göre boy standart sapma skoru), karaciğer transplantasyonu sonrasındaki belirgin daha yüksek enfeksiyon, cerrahi komplikasyonlar ve mortalite oranlarını öngörmüştür[14] (Şekil 1.7.2.4.). Benzer şekilde, kistik fibrozis hastalarında diyette yüksek oranda yağ ve enerji alımı ile vücut ağırlığındaki iyileşmeyle ilişkili olarak yaşam beklentisi belirgin şekilde artmıştır[15, 16] (Tablo 1.7.2.1.).

Az sayıdaki bu örnekler, yaşamın erken döneminde optimal besin desteğinin, uzun vadeli sağlık, iyilik hali ve performansı etkileme potansiyelini göstermektedir ve koruyucu sağlık stratejilerinde hem annelerde hem de çocuklarda beslenmenin optimize edilmesinin öneminin altı çizilmektedir.

Tablo 1.7.2.1. Boston'la karşılaştırıldığında Toronto'daki tedavi merkezinde kistik fibrozis hastalarının diyette yüksek miktarda yağ ve enerji alımı, ortalama vücut ağırlığı persentilinde artış ve ortalama yaşam beklentisinde 9 yıllık avantaj sağlanmıştır[16]

Tedavi edilen kistik fibrozis hastaları	BOSTON	TORONTO
Vaka sayısı	499	534
Kadın hasta yüzdesi	%43	%42
Yaş (yıl, ortalama±SD)	15,9±9,6	15,2±8,3
Diyetteki yağ alımı	düşük	normal
Ağırlık (persentil)	35. sentil	43. sentil
Ortalama yaşam beklentisi	21 yıl	30 yıl

1.7.2.2. Besin ögesi gereksinimleri

Besin ögesi gereksinimleri, Avrupa Pediatrik Gastorenteroloji, Hepatoloji ve Nütrisyon Birliği (ESPGHAN) Nütrisyon Komitesi tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: *"Fizyolojik gereksinim, herhangi bir diğer besin ögesi metabolizmasında bozulmaya neden olmadan normal sağlığı ve gelişmeyi sürdürmek için sistematik olarak gereken besin ögesi miktarı ve kimyasal formudur. Uygun beslenme gereksinimi, fizyolojik gereksinimi karşılamaya yeterli olan alımdır. İdeal olarak bu duruma aşırı homeostatik süreçler ve vücut depolarında aşırı tüketim veya birikim olmadan ulaşılmalıdır."*

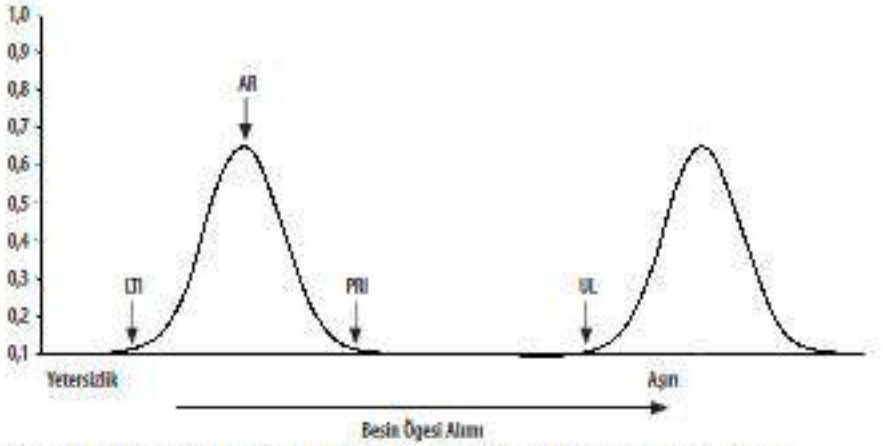
Sağlıklı bireylerden oluşan popülasyonlar için, yeterli kabul edilen besin ögesi alımları, beslenme substrat teminine ilişkin bir dizi öneriden oluşan besin ögesi alım değerleri (NIV-nutrient intake value) ile ifade edilmektedir. NIV beslenme araştırmaları ve gıda istatistiklerinden elde edilen alım verilerini değerlendirmek ve uygun besin kompozisyonu, öğün kompozisyonu ve gıdaya dayalı besin kılavuzları sunmak için kullanılır. NIV, ulusal veya bölgesel beslenme politikaları, beslenmeye ilişkin eğitim programları, gıda düzenlemeleri için temel oluşturur ve eğer besin içerikleri NIV'nin yüzdesi olarak ifade edilirse gıda ürünlerinin etiketlenmesinde referans noktaları sunar. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve UNICEF ile birlikte Birleşmiş Milletler Üniversite Gıda ve Tarım Programı tarafından toplantıya çağrılan uzman grubu da NIV terimini kabul etmiştir[18]. Bu terim; daha önce Avustralya ve Yeni Zelanda'da kullanılan besin ögesi referans değerleri (NRV), Almanya/Avusturya/İsviçre'de besin temini için referans değerleri(DRV), İngiltere'de diyete ilişkin referans değerleri (DRI), Amerika Birleşik Devletler ve Kanada'da ise diyette referans alımlar (DRI) veya öncesindeki önerilen diyetle alım (RDA) terimlerinin yerine geçmiştir.

NIV tanımlanmış sağlıklı bir popülasyonda spesifik bir sonuca ulaşmak için gereken besin alımlarının tahmini dağılımlarını yansıtmaktadır, fakat birçok besin ögesi için bu ihtiyaç dağılımı ve modifiye edici biyolojik ve çevresel faktörler iyi bilinmemekte ve NIV hakkında dikkate değer bir belirsizliğe neden olmaktadır. Bu nedenle NIV genellikle sınırlı olan mevcut verileri yansıtan bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir. Orijinal verilerin kıt olduğu ve değerlerin saklıkla, diğer yaş gruplarına ait verilerin genellemesiyle elde edildiği ve bu nedenle yanlış olabildiği bebeklerde ve küçük çocuklarda NIV daha da belirsizdir[19]. NIV'nin bireylere değil popülasyonlara özgü olduğunu hatırlamak gerekir ve belirli bir bireyde besin alımının yeterliliğini belirlememize veya hastalık durumlarında besin ihtiyaçlarını doğru olarak değerlendirmemize imkan vermez.

NIV tanımlamaları

Popülasyonların besin alım değerleri (NIV) genellikle bireysel ihtiyaçların Gaussian dağılımını (Şekil 1.7.2.5. çan şeklinde eğri) izlemesi temelinde hesaplanır.

- ***Ortalama besin gereksinimi (ANR)*** (tahmini ortalama ihtiyaç (EAR) olarak da adlandırılır) popülasyonda spesifik bir besinin medyan gereksiniminin tahmini ortalamasıdır ve ihtiyaçların istatistiksel dağılımından derlenmektedir. Herhangi bir spesifik yaş ve cinsiyet grubunda belirli bir biyolojik hedef veya biyokimyasal ölçüme erişilmesi ilkesine dayanmaktadır.



Şekil 1.7.2.5. Referans besin alımı geliştirilmesinde güncel kavramların şematik tasviri. AR – Ortalama Gereksinim, PRI – Popülasyon Referans Alımı, LTI – En düşük Eşik Alım, UL – Üst Güvenli Alım Seviyesi (metne bakınız).

- ***Popülasyon referans alımı (PRI)*** (tek bir besin ögesi seviyesi %97 [INL_{97}], referans besin ögesi alımı [RNI] veya diyette önerilen alım [RDA] olarak da adlandırılır) belirli bir yaş ve cinsiyetteki bir gruptaki pratik olarak sağlıklı tüm kişilerin bilinen besin gereksinimlerini karşılamak için yeterli olduğu düşünülen besin alımıdır. PRI, gereksinimlerin varsayılan istatistiksel dağılımına dayalı olarak popülasyonun %97'sinde ihtiyaçları karşılayan alım seviyesi olarak belirlenir (ortalama+2 SD) (Şekil 1.7.2.5.). PRI değeri, genellikle popülasyona temel besin ögelerinin sunulmasında hedef olarak ve gıdaların etiketlemesinde referans noktası olarak kullanılır. PRI'ya eşit enerji provizyonu-sunumu, popülasyonun yarısında aşırı beslenmeye ve obezite indüksiyonuna neden olduğundan enerji için PRI değil ANR kullanılır.
- ***Üst besin ögesi alım seviyesi (UNL)*** (veya tolere edilebilir üst alım seviyesi (UL)) yaşa ve cinse özel belirli bir grupta hemen hemen tüm bireylerin sağlığı üzerinde olumsuz etki riski oluşturmayan en yüksek günlük besin ögesi alım seviyesidir. İdeal olarak UNL yüksek besin alımlarında istatistiksel risk dağılım analizine dayanmaktadır. UNL genellikle, aşırı alım riskinin pratik olarak olmadığı seviyede belirlenirken, UNL'nin aşılması mutlaka istenmeyen etkiye neden olmaz. Tedbir prensibi olarak UNL'ye eşit veya daha yüksek besin ögesi alımından kaçınılmalıdır.

NIV tahminindeki sınırlamalar

Besin gereksinimlerinin normale yakın, simetrik dağılımı kavramının bir dizi besin ögesi için yanlış olduğu bilinmektedir (Şekil 1.7.2.5.). Örnekler, demir, vitamin D ve çoklu doymamış yağ asitleri için besin ihtiyacıdır. Demir ihtiyacı normal dağılım göstermez, menstürasyondaki kadınlarda, özellikle büyük kan kaybı olanlarda ihtiyaç çok fazladır. Vitamin D gereksinimi esas olarak derideki endojen sentezle karşılanır ve bu nedenle coğrafi lokalizasyon ve mevsime göre UV ışığına maruz kalma farklılıklarının

yanı sıra deri pigmentasyonu derecesi ve vitamin D reseptöründeki genetik varyasyonlara göre değişiklik gösterir. Besinde esansiyel yağ asitleri ihtiyacı, çoklu doymamış yağ asitlerinin relatif döngüsünü belirleyen yağ asidi desaturasyon enzimleri delta-6 ve delta-5 desaturazdaki genetik polimorfizmler nedeniyle büyük farklılık gösterir[20, 21].

Sağlıklı çocuklardan elde edilen mevcut bilimsel verilerdeki ciddi kısıtlamalar nedeniyle; bebekler, çocuklar ve adölesanlar için NIV oluşturulmasında engellerle karşılaşılmaktadır[19]. Bebekler, çocuklar ve adölesanlarda büyüme ve gelişme nedeniyle besin ihtiyaçları relatif olarak fazla olduğundan bu çok talihsiz bir durumdur.

Uzman gruplar tarafından hesaplanan güncel besin alımı referans değerleri (Tablo 1.7.2.2.-9.) kısmen mevcut verilerin sınırlamaları ve kısmen altta yatan kavramlar, tanımlar ve terminolojideki majör farklılıklar nedeniyle büyük farklılık göstermektedir.

Tablo 1.7.2.2. Avrupalı sağlıklı çocuk ve adölesan popülasyonlarında ortalama günlük enerji ve besin alımları referans değerleri[222]

Yaş	Enerji (kcal/kg) erkek/kadın	Protein (g/kg) erkek/kadın	Yağ (enerji yüzdesi)	Esansiyel yağ asitleri (enerji yüzdesi)	Kalsiyum (mg)	Magnezyum (mg) erkek/kadın
0–<4 ay	110	2,0–2,2	45–50	4,5	500	40
4–<12 ay	95	1,2–1,6	35–40	3,8	500	60
1–<4 yaş	100	1,2	30–35	3,5	600	80
4–<7 yaş	90	1,1	30–35	3,5	700	120
7–<10 yaş	75	1,0	30–35	3,5	800	170
10–<13 yaş	60/55	1,0	30–35	3,5	900	230/250
13–<15 yaş	55/45	1,0	30–35	3,5	1000	310
15–<19 yaş	45/40	0,9/0,8	30–35	3,5	1200	400/350

Yaş	Demir (mg) erkek/kadın	İyot (µg) erkek/kadın	Çinko (mg)	Vit. A (µg retinol eşdeğeri)	Vit. D (µg)	Vit. K (µg) erkek/kadın
0–<4 ay	6	50	5	0,5	10	5
4–<12 ay	8	80	5	0,6	10	10
1–<4 yaş	8	100	7	0,6	5	15
4–<7 yaş	8	120	10	0,7	5	20
7–<10 yaş	10	140	11	0,8	5	30
10–<13 yaş	12/15	180	12	0,9	5	40
13–<15 yaş	12/15	200	15/12	1,1/1,0	5	50
15–<19 yaş	12/15	200	15/12	1,1/0,9	5	70/60

Yaş	Tiyamin (mg) erkek/kadın	Riboflavin (mg) erkek/kadın	Niasin (mg niasin eşdeğeri) erkek/kadın	Vit. B6 (mg)[a]	Folat (µg total folat)	Vit. B12 (µg)[a]	Vit. C (mg)
0–<4 ay	0,3	0,3	5	0,3	80	0,5	40
4–<12 ay	0,4	0,5	6	0,6	80	0,8	50
1–<4 yaş	0,7	0,8	9	0,9	120	1,0	55
4–<7 yaş	1,0	1,1	12	1,2	160	1,5	60
7–<10 yaş	1,1	1,2	13	1,4	200	1,8	65
10–<13 yaş	1,2	1,4/1,3	15/14	1,6/1,5	240	2,0	70
13–<15 yaş	1,4/1,2	1,5/1,4	17/15	1,8/1,6	300	3,0	75
15–<19 yaş	1,6/1,3	1,8/1,7	20/16	2,1/1,8	300–400	3,0	75

Tablo 1.7.2.3. Sağlıklı bebekler, çocuklar ve adölesanlarda günlük enerji alımı ve besin alımı için Kuzey Avrupa ülkeleri nütrisyon önerisi alım değerleri[XX]

Yaş	Enerji (kcal/gün) erkek/kadın	Protein (enerji yüzdesi) erkek/kadın	Yağ (enerji yüzdesi) erkek/kadın	Esansiyel yağ asitleri (enerji yüzdesi) ω-6	ω-3	Kalsiyum (mg/gün) erkek/kadın	Magnezyum (mg/gün) erkek/kadın
<6 ay	-	-	-	-	-	-	-
6–11 ay	760	7–15	30–45	4	1	540	80
12–23 ay	970	10–15		3	0,5	600	85
2–5 yaş	1256	30–35				600	120
6–9 yaş	1825					700	200
10–13 yaş	2322/2038					900	280
14–17 yaş	2914/2275					900	350/280

Yaş	Demir (mg/gün) erkek/kadın	İyot (µg/gün) erkek/kadın	Çinko (mg/gün) erkek/kadın	Vit. A (µg retinol eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit. D (µg/gün) erkek/kadın	Vit. K (µg/gün) erkek/kadın
<6 ay	-	-	-	-	-	-
6–11 ay	8	50	5	300	10	-
12–23 ay	8	70	5	300	10	-
2–5 yaş	8	90	6	350	7,5	-
6–9 yaş	9	120	7	400	7,5	-
10–13 yaş	11	150	11/8	600	7,5	-
14–17 yaş	11/15	150	12/11	900/700	7,5	-

Yaş	Tiyamin (mg/gün) erkek/kadın	Riboflavin (mg/gün) erkek/kadın	Niasin (mg niasin eşdeğeri/ gün) erkek/kadın	Vit B_6 (mg/gün) erkek/kadın	Folat (µg total folat/gün) erkek/kadın	Vit B_{12} (µg/gün) erkek/kadın	Vit. C (mg/gün) erkek/kadın
<6 ay	-	-	-	-	-	-	-
6–11 ay	0,4	0,5	5	0,4	50	0,5	20
12–23 ay	0,5	0,6	7	0,5	60	0,6	25
2–5 yaş	0,6	0,7	9	0,7	80	0,8	30
6–9 yaş	0,9	1,1	12	1,0	130	1,3	40
10–13 yaş	1,2/1,0	1,4/1,2	16/14	1,3/1,1	200	2,0	50
14–17 yaş	1,5/1,2	1,7/1,3	20/15	1,6/1,3	300	2,0	75

Tablo 1.7.2.4. İngiltere'de sağlıklı bebekler, çocuklar ve adölesanlarda günlük olarak besinden elde edilen enerji ve besin ögeleri için diyetsel referans değerleri[34]

Yaş	Enerji (kkal/gün) erkek/kadın	Protein (g/gün) erkek/kadın	Yağ (enerji yüzdesi) erkek/kadın	Esansiyel yağ asitleri (enerji yüzdesi)	Kalsiyum (mg/gün) erkek/kadın	Magnezyum (mg/gün) erkek/kadın
0–<3 ay	545/515	12,5	-	-	525	55
4–<6 ay	690/645	12,7	-	-	525	60
7–<9 ay	825/765	13,7	-	-	525	75
10–<12 ay	920/865	14,9	-	-	525	80
1–<3 yaş	1230/1165	14,5	-	-	350	85
4–<6 yaş	1715/1545	19,7	-	-	450	120
7–<10 yaş	1970/1740	28,3	-	-	550	200
11–<14 yaş	2220/1845	42,1/41,2	-	-	1000/800	280
15–<18 yaş	2755/2110	55,2/45,0	-	-	1000/800	300

Yaş	Demir (mg/gün) erkek/kadın	İyot (µg/gün) erkek/kadın	Çinko (mg/gün) erkek/kadın	Vit. A (µg retinol eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit. D (µg/gün) erkek/kadın	Vit. K (µg/gün) erkek/kadın
0–<3 ay	1,7	50	4,0	350	8,5	-
4–<6 ay	4,3	60	4,0	350	8,5	-
7–<9 ay	7,8	60	5,0	350	7	-
10–<12 ay	7,8	60	5,0	350	7	-
1–<3 yaş	6,9	70	5,0	400	7	-
4–<6 yaş	6,1	100	6,5	400	-	-
7–<10 yaş	8,7	110	7,0	500	-	-
11–<14 yaş	11,3/14,8	130	9,0	600/600	-	-
15–<18 yaş	11,3/14,8	140	9,5/7,0	700/600	-	-

Yaş	Tiyamin (mg/gün) erkek/kadın	Riboflavin (mg/gün) erkek/kadın	Niasin (mg niasin eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit B_6 (mg/gün) erkek/kadın	Folat (µg total folat/gün) erkek/kadın	Vit B_{12} (µg/gün) erkek/kadın	Vit. C (mg/gün) erkek/kadın
0–<3 ay	0,2	0,4	3	0,2	50	0,3	25
4–<6 ay	0,2	0,4	3	0,2	50	0,3	25
7–<9 ay	0,2	0,4	4	0,3	50	0,4	25
10–<12 ay	0,3	0,4	5	0,4	50	0,4	25
1–<3 yaş	0,5	0,6	8	0,7	70	0,5	30
4–<6 yaş	0,7	0,8	11	0,9	100	0,8	30
7–<10 yaş	0,7	1,0	12	1,0	150	1,0	30
11–<14 yaş	0,9/0,7	1,2/1,1	15/12	1,2/1,0	200	1,2	35
15–<18 yaş	1,1/0,8	1,3/1,1	18/14	1,5/1,2	200	1,5	40

Tablo 1.7.2.5. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da bebekler, çocuklar ve adölesanlarda beslenme referans alımları

Yaş	Protein (g/gün) erkek/kadın	Yağ (g/gün) erkek/kadın	ω-6 çoklu doymamış yağ asitleri (g/gün) erkek/kadın	ω-3 çoklu doymamış yağ asitleri (g/gün) erkek/kadın	Kalsiyum (mg/gün) erkek/kadın	Magnezyum (mg/gün) erkek/kadın
0–<6 ay	9,1	31	4,4	0,5	210	30
7–<12 ay	11,0	30	4,6	0,5	270	75
1–<3 yaş	13	30–40	7	0,7	500	80
4–<8 yaş	19	25–35	10	0,9	800	130
9–<13 yaş	34	25–35	12/10	1,2/1,0	1300	240
14–<18 yaş	52/46	25–35	16/11	1,6/1,1	1300	410/360

Yaş	Demir (mg/gün) erkek/kadın	İyot (µg/gün) erkek/kadın	Çinko (mg/gün) erkek/kadın	Vit. A (µg retinol eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit. D (µg/gün) erkek/kadın	Vit. K (µg/gün) erkek/kadın
0–<6 ay	0,27	110	2	400	5	2
7–<12 ay	11	130	3	500	5	2,5
1–<3 yaş	7	90	3	300	5	30
4–<8 yaş	10	90	5	400	5	55
9–<13 yaş	8	120	8	600	5	60
14–<18 yaş	11/15	150	11/9	900/700	5	75

Yaş	Tiyamin (mg/gün) erkek/kadın	Riboflavin (mg/gün) erkek/kadın	Niasin (mg niasin eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit B_6 (mg/gün) erkek/kadın	Folat (µg total folat/gün) erkek/kadın	Vit B_{12} (µg/gün) erkek/kadın	Vit. C (mg/gün) erkek/kadın
0–<6 ay	0,2	0,3	2	0,1	65	0,4	40
7–<12 ay	0,3	0,4	4	0,3	80	0,5	50
1–<3 yaş	0,5	0,5	6	0,5	150	0,9	15
4–<8 yaş	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2	25
9–<13 yaş	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	45
14–<18 yaş	1,2/1,0	1,3/1,0	16/14	1,3	400	2,4	75/65

Tablo 1.7.2.6. WHO/FAO/UNU tarafından bebekler, çocuklar ve adölesanlar için önerilen günlük besin alım değerleri (Dünya Sağlık Örgütü WHO/ Gıda ve Tarım Organizasyonu FAO/ Birleşmiş Milletler Üniversitesi UNU uzman gruplarından modifiye edilmiştir 2004, 1994, 1985, www.who.int) – Enerji, protein ve yağ

Yaş	Enerji (kcal/gün) erkek/kadın	Protein (g/gün) erkek/kadın	Yağ (enerji yüzdesi) erkek/kadın
3–6 ay	700	13	
6–9 ay	810	14	
9–12 ay	950	14	
1–2 yaş	1150	13,5	
2–3 yaş	1350	15,5	
3–5 yaş	1550	17,5	%30–40
5–7 yaş	1850/1750	21	
7–10 yaş	2100/1800	27	
10–12 yaş	2200/1950	34/36	
12–14 yaş	2400/2650	43/44	
14–16 yaş	2650/2150	52/46	
16–18 yaş	2850/2150	56/42	

Tablo 1.7.2.7. WHO/FAO/UNU tarafından infantlar, çocuklar ve adölesanlar için önerilen günlük besin alım değerleri (Dünya Sağlık Örgütü WHO/ Gıda ve Tarım Organizasyonu FAO/ Birleşmiş Milletler Üniversitesi UNU uzman gruplarından modifiye edilmiştir 2004, 1994, 1985, www.who.int) – Kalsiyum ve magnezyum

Yaş	Kalsiyum (mg/gün) erkek/kadın	Magnezyum (mg/gün) erkek/kadın
0–6 ay	300 (anne sütü)	26 (anne sütüyle besleme)
	400 (inek sütü)	36 (formülle besleme)
7–12 ay	400	54
1–3 yaş	500	60
4–6 yaş	600	76
7–9 yaş	700	100
10–18 yaş	1300	230/220

Tablo 1.7.2.8. WHO/FAO/UNU tarafından infantlar, çocuklar ve adölesanlar için önerilen günlük besin alım değerleri (Dünya Sağlık Örgütü WHO/Gıda ve Tarım Organizasyonu FAO/ Birleşmiş Milletler Üniversitesi UNU uzman gruplarından modifiye edilmiştir 2004, 1994, 1985, www.who.int) – Eser elementler ve vitaminler

	Demir (mg/gün) erkek/kadın				İyot (µg/gün) erkek/kadın	Çinko (mg/gün) erkek/kadın Aşağıdakilere bağlıdır:			Vit. A (µg retinol eşdeğeri g/gün) erkek/kadın	Vit. D (µg/gün) erkek/kadın	Vit. K (µg/gün) erkek/kadın
Yaş	%15 bio-yararlanım	%12 bio-yararlanım	%10 bio-yararlanım	%5 bio-yararlanım		Yüksek kullanılabilirlik	Ortadan az kullanılabilirlik	Düşük kullanılabilirlik			
0–6 ay	–	–	–	–	90	1,1	2,8	6,6	375	5	5
7–12 ay	6,2	7,7	9,3	18,6	90	0,8 (A.S-beslenen) 2,25 (formül ile beslenen)	4,1	8,4	400	5	10
1–3 yaş	3,9	4,8	5,8	11,6	90	2,4	4,1	8,3	400	5	15
4–6 yaş	4,2	5,3	6,3	12,6	90	2,9	4,8	9,6	450	5	20
7–9 yaş	5,9	7,4	8,9	17,8	120 (9–12 yaş)	3,3	5,6	11,2	500	5	25
10–18 yaş	(11–14 yaş) 9,7/9,3 (premenarş) 21,8 (15–17 yaş) 12,5/20,7	(11–14 yaş) 12,2/11,7 (premenarş) 27,7 (15–17 yaş) 15,7//25,8	(11–14 yaş) 14,6/14,0 (premenarş) 32,7 (15–17 yaş) 18,8/31,0	(11–14 yaş) 29,2/28,0 (premenarş) 65,4 (15–17 yaş) 37,6/62,0	150 (13–18 yaş)	5,1/4,3	8,6/7,2	17,1/14,4	600	5	35–55

Tablo 1.7.2.8. WHO/FAO/UNU tarafından infantlar, çocuklar ve adölesanlar için önerilen günlük besin alım değerleri (Dünya Sağlık Örgütü WHO/ Gıda ve Tarım Organizasyonu FAO/ Birleşmiş Milletler Üniversitesi UNU uzman gruplarından modifiye edilmiştir 2004, 1994, 1985, www.who.int) – Eser elementler ve vitaminler –devamı

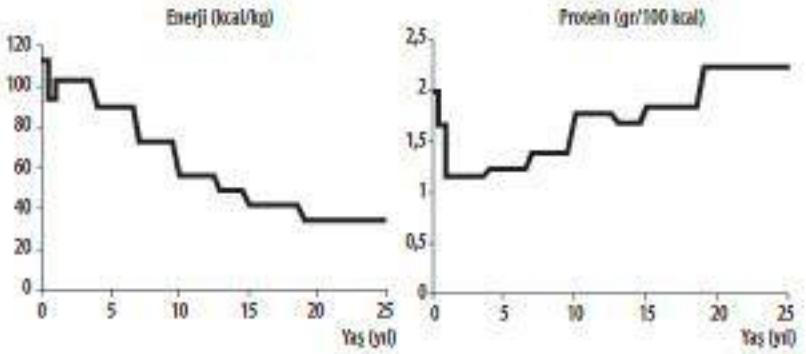
Yaş	Tiyamin (mg/gün) erkek/kadın	Riboflavin (mg/gün) erkek/kadın	Niasin (mg niasin eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit B_6 (mg/gün) erkek/kadın	Folat (µg folat eşdeğeri/gün) erkek/kadın	Vit B_{12} (µg/gün) erkek/kadın	Vit. C (mg/gün) erkek/kadın
0–6 ay	0,2	0,3	2	0,1	80	0,4	25
7–12 ay	0,3	0,4	4	0,3	80	0,7	30
1–3 yaş	0,5	0,5	6	0,5	150	0,9	30
4–6 yaş	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2	30
7–9 yaş	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	35
10–18 yaş	1,1	1,3/1,0	16	1,3/1,2	330	2,4	40

Tablo 1.7.2.9. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada bebekler, çocuklar ve adölesanlarda beslenme referans alımları – Enerji (Amerika Birleşik Devletleri 1997/2000/2005 beslenme referans alımlarından modifiye edilmiştir)

Yaş	Enerji (kkal/gün) erkek/kadın
1 ay	472/438
2	567/500
3	572/521
4	548/508
5	596/553
6	645/593
7	668/608
8	710/643
9	746/678
10	793/717
11	817/742
12	844/768
15	908/837
18	961/899
21	1006/952
24	1050/997
27	1086/1033
30	1121/1077
33	1157/113
35	1184/1139
3 – 18 yaş	Fiziksel aktivite seviyesine bağlı

Pediatrik yaş grubunda besin gereksinimlerinin belirlenmesindeki orijinal araştırma verilerinin yetersizliği nedeniyle NIV sıklıkla erişkinler ve adölesanlar gibi diğer yaş gruplarından elde edilen verilerden çıkarılmaktadır. Bilinene dayalı tahmin yöntemlerinin örnekleri, vücudun boyutu (ağırlık veya metabolik ağırlık), yaşa göre enerji alımları veya büyüme gereksinimlerini dikkate alan, faktöryal tahminlerdir [15]. Bununla birlikte,bebekler, çocuklar ve adölesanlar için fizyolojik olarak yeterli NIV tahmini sonucunu verecek bilinene dayalı bir tahmin yöntemi yoktur. Tüm tartışmalar ve yayınlarda seçilen yöntemin mantığı veya bilimsel temelinin tamamen saydam olması ve her besin ve yaşam-evresi grubu için ayrıntılı olarak tanımlanması önemlidir.

Çocuklar için saptanan NIVlerin, belirli sınırlamalar dikkate alındığında bile, çocukların ihtiyaçlarının, erişkinler için tasarlanan enteral ve parenteral formülasyonlar dahil küçük volümdeki diyetlerin sunulmasıyla yeterince karşılanamayacağı açıktır. Örneğin, küçük bebeklerin protein gereksinimleri çok yüksek olmakla birlikte 100 kcal başına protein ihtiyaçları erişkinlerden daha düşüktür (Şekil 1.7.2.6.). Okul öncesi çağdaki çocuklarda bir ünite enerji başına protein ihtiyacı da daha düşüktür ve daha sonra basamaklı bir artış göstermektedir (Şekil 1.7.2.6.). Bu nedenle çocuklar, yaşa özel enteral ve parenteral formülasyonlara ihtiyaç duyarlar. Hastalıklı çocukların spesifik besin talepleri ve daha yüksek enerji ve protein ihtiyaçları olabilir ve bunlar da farklılık gösterir (Tablo 1.7.2.10.). Akut ve kronik hastalıkları olan çocuklarda besin teminin yeterliliği, zaman içinde kilo ve boy ölçümüyle ve bu ölçümler uygunsa vücut kompozisyonu ve laboratuvar ölçümleriyle takip edilmelidir. Bu ölçümler optimum seviyelere ulaşılana kadar besin alımının ayarlanmasını sağlamalıdır.



Şekil 1.7.2.6. Enerji için referans alımları ve 100 kcal başına protein alımında yaşa bağlı değişiklikler (22). Metne bakınız.

Özet

Erken çocukluk çağında yeterli besin temini, yaşamın herhangi bir döneminden daha fazla biyolojik öneme sahiptir. Çocuklar büyüme ve gelişme için büyük ilave enerji ve substrat alımına ihtiyaç duyarlar. Yaşamın erken döneminde besin desteğinin miktarı ve kalitesi doku ve organ farklılaşmasını düzenler ve sağlık üzerinde uzun süreli sonuçlara neden olur. Sistematik çalışmaların eksikliği nedeniyle, çocuklardaki NIV sapmaları hakkındaki kuşkularla birlikte, sağlıklı çocuk popülasyonlarında besin ögesi alım değerleri (NIV) pediatrik hastalarda enteral veya parenteral beslemenin oluşturulmasına rehberlik eder. Hastaların bireysel ihtiyaçları grup için belirlenen NIV'den çok farklı olabilir.

Beyanat: *Yazar, bu konudaki çalışmasını Avrupa Birliğinin özel RTD programından-Besin Kalitesi ve Güvenliği,6.Birleştirilmiş İş Programı çerçevesinde, Avrupa araştırma sahasında, kısmi finansal destek ile yürütmüştür (FP6-036196-2). (Avrupa'daki hassas gruplara ve tüketicilere besin ögesi önerilerini anlaşılabilir, uyumlu hale getirilmesi-EURRECA). Bu metin, Birliğin görüşünü yansıtmaz ve bu alandaki gelecek politikalarını bağlamaz.*

Tablo 1.7.2.10. Hasta çocuklarda enerji ve protein gereksinimlerinde tahmini ortalama artışlar

Durum	Klinik tanı	Enerji	Protein
Sağlıklı çocuk	Normal popülasyon	%100	%100
Hafif stres	Anemi, ateş, hafif enfeksiyon, elektif küçük cerrahi	%100–120	%150–180
Orta derecede stres	İskelet travması, kronik hastalık (örn. kistik fibrozis ile dispne)	%120–140	%200–250
Belirgin stres	Sepsis, şiddetli iskelet/kas travması, majör cerrahi	%140–170	%250–300
Kritik stres	Şiddetli yanık yarası, malnütrisyon sonrası hızlı rehabilitasyon	%170–200	%300–400

Kaynaklar

1. Koletzko B, Cooper P, Garza C, eds. Childrens Nutrition – A practical reference guide. Basel: Karger Verlag 2008.
2. Koletzko B, Decsi T, Molnar D, eds. Early nutrition programming and health outcomes in later life: obesity and beyond. New York: Springer 2009.
3. Koletzko B, Lien E, Agostoni C et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. J Perinat Med 2008; 36:5–14.
4. Fuchs GJ. Fluid and electrolytes. In: Koletzko B, Garza C, Makrides M, eds. Childrens nutrition – a practical reference guide. Basel: Karger 2008:27–30.
5. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? Lancet 2004; 363:1642–1645.
6. Baird J, Fisher D, Lucas P et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. BMJ 2005; 331:929.
7. Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin. Berlin: Springer Verlag 2007.
8. Winsloe C, Earl S, Dennison EM et al. Early life factors in the pathogenesis of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2009; 7:140–144.
9. Corbett SS, Drewett RF, Durham M et al. The relationship between birthweight, weight gain in infancy, and educational attainment in childhood. Paediatr Perinat Epidemiol 2007; 21:57–64.
10. Corbett SS, Drewett RF. To what extent is failure to thrive in infancy associated with poorer cognitive development? A review and meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry 2004; 45:641–654.
11. Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. Br J Nutr 1998; 80:5–45.
12. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. J Pediatr 2009; 155:229–234.
13. Caulfield LE, de Onis M, Blössner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. Am J Clin Nutr 2004; 80:193–198.
14. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J et al. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. Transplant Proc 1990; 22:1560–1563.
15. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. Am J Epidemiol 1996; 143:1007–1017.
16. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988; 41:583–591.
17. Aggett PJ, Bresson J, Haschke F et al. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not «recommended intakes». J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25:236–241.
18. King JC, Garza C. Harmonization of nutrient intake values. Food Nutr Bull 2007; 28:3–12.
19. Atkinson S A, Koletzko B. Determining life-stage groups and extrapolating nutrient intake values (NIVs). Food Nutr Bull 2007; 28:61–76.
20. Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. Metabolism 2010; 59:993–999.
21. Lattka E, Illig T, Koletzko B, Heinrich J. Genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster as related to essential fatty acid metabolism. Curr Opin Lipidol; 21:64–69.
22. German Society of Nutrition, Austrian Society of Nutrition, Swiss Society of Nutrition. Reference values for nutrient intake. Frankfurt am Main: Umschau Verlag 2002.
23. Bruce A. The Nordic nutrition recommendations. Bibl Nutr Dieta 1994; 187–189.
24. Salmon J. Excerpts from Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom: introduction to the Guide and Summary Tables. Nutr Rev 1992; 50: 90-3.

2. NÜTRİSYONEL FİZYOLOJİ VE BİYOKİMYA

2.1. İştah ve iştah kontrolü

A Laviano, I Preziosa, MM Meguid
Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri
- İştah ve doymanın gıda alımını belirleyen faktörler olduğunu anlamak
- İştah ve doymanın nörokimyasal mediyatörlerini öğrenmek
- Gıda alımının düzenlenmesinde hipotalamusun bütünleyici rolünü anlamak

Beslenme yaşamak ve büyümek için gereklidir. Bu nedenle, (i) enerji tüketimi ve anabolik ihtiyaçlar ile, (ii) kalori, makrobesin ve mikrobesinlerin alımı arasındaki yakın eşleşmeyi sürdürmek için karmaşık biyolojik mekanizmalar geliştirilmiştir. Bu mekanizmalar insanlarda sinerjik faaliyet gösterir. İştah, işlevi kalori gerektiğinde, enerji depoları tükendiğinde veya vücut kilosu kaybedildiğinde, beslenmenin başlamasını tetiklemek olan anahtar bir uyarıcıdır. Yaşayan organizmalarda, karşıt uyarıcıyla iç içe geçmedikçe "iştah"ın biyolojik bir anlamı yoktur. Gerçekten de iştah, toklukla (gıda alımını sınırlayan) dengelenmezse, durmaksızın beslenmeye yol açar. Sonuç olarak, iştah başlangıcı ve tokluğu düzenleyen biyolojik mekanizmalar yakından bağlantılı ve hipotalamusta hücresel seviyede entegredir. Bu mekanizmalar gıda alımı, enerji dengesi ve sonuç olarak vücut ağırlığını tam olarak kontrol eder.

Sağlıkta, insanlar enerji alımını enerji tüketimi ile dikkatle eşleştirirler. Bu denge aşırı kilo alımı veya kaybını önleyerek sağlığı korumada kritik öneme sahiptir. Bu nedenle karmaşık, gereğinden fazla (ama etkili) düzenleyici sistem mevcuttur [1].

Omurgalı hayvanlarda (ve özellikle insanlarda) yemek yeme kompleks bir davranıştır, çünkü düzenlenmesi biyolojik ve bilişsel faktörleri içerir. Bu bağlamda, gıda alımını destekleyenin yanı sıra gıda alımını engelleyen uyaranlar, "aç/kapa düğmesi" gibi basit olarak tarif edilemez.

Genel olarak, yemeğe başlama her biri spesifik bir ihtiyaç gösteren iki anabolik uyarıcı tarafından düzenlenir:
- ***açlık***, genel kalori/besin ihtiyacını ifade eder.
- ***iştah***, esas olarak bilişsel girdiden kaynaklanan bir algıdır, çünkü spesifik gıda isteğini ifade eder. Bu nedenle iştah; lezzet, koku, görsel etki, gıda yapısı ve daha önce bu tip bir gıdayı yeme deneyimimiz ile ilişkilidir.

Benzer şekilde, yemek tüketiminin sonlandırılmasını iki katabolik uyarıcı kontrol eder:
- ***doyma,*** yemeğin yenmesini durduran doymuşluğu ifade eden spesifik fiziksel bir duygu.
- ***tokluk,*** iki yemek arasında yeni bir yemeğe başlama isteğinin olmamasını ifade eden spesifik metabolik bir duygu.

Bu temel duygular veya uyarıcılar entegre edici merkezi primer olarak hipotalamusun infundibular nükleusunda (kemirgendeki arkuat nükleusun insandaki eşdeğeri) lokalize olan çok karmaşık bir nörohumoral sistem tarafından kontrol edilir ve yakından düzenlenir. Son kanıtlar hipotalamusun sadece enerji alımını değil, aynı zamanda enerji tüketimini de kontrol edebildiğini kuvvetle ortaya koymaktadır[2, 3]. Bu nedenle, son zamanlarda kabul edilen santral nöral kontrol modeli, enerji homeostazisinin esas olarak hipotalamusta kontrol edildiğini, periferik sinyallerin enerji ve yağlılık durumuna bilgi aktardığını var saymaktadır. Hipotalamusta, spesifik nöronal popülasyonlar bu girdileri nöral cevaplara ve ikinci derece nöronal sinyalizasyon yolları aracılığıyla gıda alımı ve metabolik hızı modifiye eden davranışsal cevaplara dönüştürür. Hipotalamusun biyolojik rolüne ilişkin bu yeni yorum iştahı klinikle ilişkili bir semptom olarak düşünmeye yol açar, çünkü iştahın patofizyolojik modülasyonu sadece kalori veya spesifik gıda genel eksikliğiyle değil, aynı zamanda enerji homeostazisini kontrol eden daha karmaşık moleküler yolun disregülasyonu ile ilişkilidir[4]. Son evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda destekleyici kanıtlar elde edilmiştir; bu hastalarda iştah kaybı bağımsız negatif prognostik faktördür[5]. Aynı zamanda, Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) Nütrisyon Günü'nü çok sayıda hastanede yatan hasta örnekleminde, iştah kaybının prognostik değerini doğrulamıştır.

2.1.1. Periferik sinyaller

Yemek yemeyi başlatma veya sonlandırma "kararı" periferik dokulardan, esas olarak gastrointestinal kanaldan kaynaklanan[6] ve hipotalamusa iletilen çeşitli sinyallerin entegrasyonundan kaynaklanmaktadır (Tablo 2.1.1.). Bu sinyallerin biyolojik fonksiyonları farklı ve spesifiktir.

Kısa süreli sinyaller yemek yemenin başlatılması/durdurulmasına katkı sağlar. Ghrelin (mide tarafından sekrete edilen oreksijenik peptid/nöropeptid) gıda alımını teşvik eder. Gıda varlığında duodenum tarafından sekrete edilen anoreksijenik bir peptid olan kolesistokinin (CCK), sindirim başladığında sinyal gönderir ve gıda alımı inhibisyonunu teşvik eder. Vizüel-oro-nazal uyarıcılar yemenin bilişsel yönlerini etkiler ve yemenin sürdürülmesi/durdurulmasına katkı sağlar. Gastrik duvarların mekanik distansiyonu vagal afferentler yoluyla beyne iletilir ve yemek yemenin inhibisyonuna katkı sağlar.

Orta süreli sinyaller yemek yemenin durdurulmasını artırır ve onaylar. Spesifik besinlerin (özellikle amino asitler, serbest yağ asitleri ve glukoz) konsantrasyonlarındaki artış absorptif fazın başladığı sinyalini verir. Kolon tarafından sekrete edilen

Tablo 2.1.1. Sentez bölgelerine göre kategorize edilen gıda alımı regülasyonunda yer alan gastrointestinal peptidler

Gastrointestinal kanal bölümü	Hormon
Mide	Ghrelin Leptin Gastrin-salgılayıcı peptid (GRP) Nöromedin B (NMB)
Pankreas	Amilin Enterostatin Glukagon İnsülin Pankreatik polipeptid (PP)
Duodenum	Kolesistokinin
Jejunum	Apolipoprotein A-IV (APO A-IV)
İleum	Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP1) Oksintomodulin Polipeptid YY (PYY)
Kolon	Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP1) Oksintomodulin Polipeptid YY (PYY)

anoreksijenik bir peptid olan polipeptid YY (PYY) sindirimin neredeyse tamamlandığı sinyalini verir.

Uzun süreli sinyaller ("adiposite sinyalleri" olarak da bilinir) kritik faktörlerdir, çünkü kısa ve orta süreli sinyallerin işlev gösterdiği genel metabolik arka planı oluşturur. Bu, uzun süreli sinyallerin nihai vücut ağırlığı kontrolünde tek bir yemeğin modülasyonundan daha önemli olduğudur. En önemli uzun süreli sinyaller leptin (büyüklüğüyle orantılı olarak başlıca adipoz doku tarafından üretilen bir anoreksijenik peptid) ve insülindir (glukoz seviyesini regüle eder ve uzun süreli vücut ağırlığını regüle etmek için leptinle işbirliği yapar).

Gıda alımı regülasyonunda kısa süreli ve orta süreli sinyaller

Mide, iştah başlangıcını tetikleyerek gıda alımını teşvik eden peptid ghrelini üretir. Gıda ağza ulaşmadan önce gıda alımı kontrolü başlar: gıdanın görünümü ve kokusu nöronal afferentler yoluyla hipotalamus aktivitesini etkiler, böylece iştahı modüle eder. Bu girdiler gıdanın tadıyla güçlendirilir. Gıda mide ve duodenuma ulaştığında, CCK üretilir ve yeme işlevinin sonlandırılması desteklenir. CCK gıda alımını azaltmak üzere direkt olarak beyinde etki gösterir, fakat aynı zamanda vagal afferentleri mekanik uyarıcılara (örn. gastrik distansiyon) duyarlı hale getirir ve mekanik stimülasyonun yemeğin sonlandırılması üzerindeki etkisini artırır. Dolaşımdaki besin maddelerinin artan düzeyleri yemek işlevinden yemeğin sonlandırılmasına doğru olan kaymayı sürdürür. Glukoz-duyarlı hücreler endokrin pankreas, karaciğer ve duodenumda bulunur ve beyne yönelen vagal afferentler tarafından inerve edilirler, böylece gıda alımını modüle ederler. Ayrıca, intestinal glikoneogenezin portal algısı hipotalamusa nöronal afferentler yoluyla gıda alımını azaltır. Santral glukoz reseptörleri diğer metabolitlere, aynı zamanda insülin ve glukagon konsantrasyonlarına

olduğu kadar cevap verebilir. Son olarak, gıda kolona girdiğinde PYY sekrete edilir, yemek yemenin durdurulmasını teşvik eder[27].

Diğer periferik sinyaller iştah ve buna bağlı olarak gıda alımının regülasyonuna katılmaktadır (Tablo 2.1.1.), fakat tüm süreçte bunların fonksiyonunun tartışılması bu bölümün konusu dışındadır. Bununla birlikte, bu sinyallerin hiyerarşik bir organizasyonunun olmadığı ve bunların hepsinin iştah modülasyonu ve sonuçta gıda alımına katkı sağladığı görülür. Örneğin, gonadal hormonlar gıda alımını regüle eden hipotalamik alanlar üzerinde direkt etki göstererek iştahı ve gıda alımını etkiler. Gerçekten, kadınlarda östrus siklusu iştahtaki siklik değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, psikolojik huzursuzluk ve stres periferik sinyallerin hormonal *milyö*'sünü etkiler ve iştahı modüle eder: uyku uyuyamamanın leptin seviyelerini düşürerek ve ghrelin konsantrasyonlarını artırarak iştahı ve açlığı artırdığı gösterilmiştir[28].

Vücut ağırlığının regülasyonunda uzun süreli sinyaller

Adiposite sinyalleri adipoz dokunun büyüklüğü hakkında hipotalamusu "bilgilendirir". Bunlar leptin ve insülin hormonlarını içerir. Leptin esas olarak adipositler tarafından üretilir, fakat küçük miktarlarda gastrik hücreler tarafından da salınır ve insülin endokrin pankreas tarafından sekrete edilir. Plazma leptin ve insülin seviyeleri vücut yağıyla orantılıdır ve kan-beyin bariyerinde lokalize olan spesifik reseptörler aracılığıyla beyne ulaşır. Leptin enerji alımı üzerinde daha büyük bir etkiye sahip ve dolaşım düzeylerinde ki artışı enerji alım inhibisyonuyla sonuçlanmakta gibi görünmektedir.

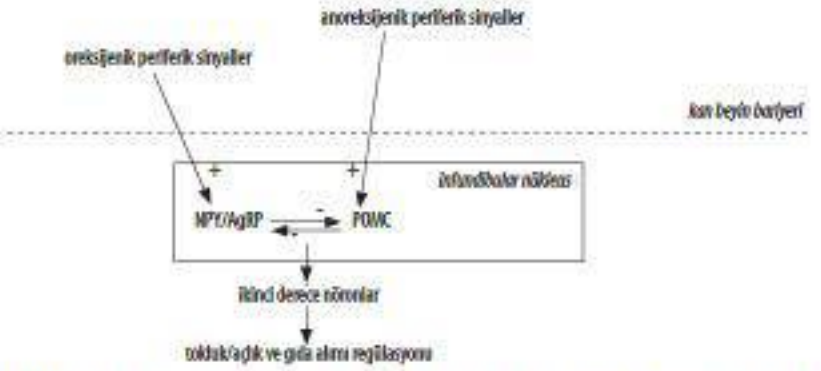
2.1.2. Periferik sinyalleri entegre eden hipotalamik yollar

Periferik sinyaller direkt veya indirekt olarak hipotalamik infundibular nükleusa ulaşır ve burada spesifik nöronal popülasyonlar aracılığıyla nöronal cevaplara aktarılırlar (Şekil 2.1.1.). Sağlıkta, salgıladıkları peptidin adından sonra kategorize edilen iki nöronal popülasyonla etkileşime girerler:

- Nöropeptid Y(NPY)/Agouti-ilişkili peptid (AgRP) nöronları
- Pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları

Bu nöronlar ilki enerji alımını stimüle eden sonraki inhibe eden, iki yol oluştururlar. Sonuç olarak, enerji alımının başlatılması gerektiğinde, anabolik periferik sinyaller NPY/AgRP yolunu ("iştah devresi") aktive eder ve eş zamanlı olarak POMC yolunu ("tokluk devresi") inhibe eder. Enerji alımının inhibe edilmesi gerektiğinde, katabolik periferik sinyaller NPY/AgRP yolunu inhibe ederken eş zamanlı olarak POMC nöronlarını aktive eder, böylece POMC yoluyla ilişkili çeşitli faktörleri upregüle eder[29].

NPY/AgRP nöronları ve POMC nöronlarının farklı aktivasyonundan sorumlu olan moleküler mekanizmalar araştırılmaktadır. Son veriler periferik anoreksijenik sinyallerin NPY/AgRP nöronlarında intraselüler AMP-aktive protein kinaz (AMPK) ekspresyonunu azaltabileceğini, dolayısıyla NPY ve AgRP salınımını inhi-



Şekil 2.1.1. Gıda alımını kontrol eden mekanizmalar (şematik). Hipotalamus (ve özellikle infundibular nükleus) periferik dokuların kapsamlı durumunu merkeze aktaran birçok oreksijenik ve anoreksijenik girdileri entegre etmektedir. Bu biyokimyasal, mekanik ve metabolik sinyaller hipotalamik "iştah devresi" (NPY/AgRP nöronal yol) ve/veya "tokluk devresi" (POMC nöronal yol) üzerinde etki gösterir. Bu durum uygun davranışsal cevabı ortaya çıkarır: tokluğun başlangıcı (bu nedenle yemek tüketiminin durdurulması) veya açlığın başlangıcı (bu nedenle yeni yemek tüketiminin başlatılması); NPY, nöropeptid Y; AgRP: Agouti ile ilişkili peptid; POMC: pro-opiomelanokortin.

be ettiğini ve böylece anoreksijenik peptid POMC salınımını kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır[10].

Periferik sinyallerin etkilerinin yanı sıra, POMC ve NPY/AgRP yollarının aktivitesi çeşitli santral sistemler aracılığıyla modüle edilmektedir. Endokannabinoid sistemin enerji homeostazisinin regülasyonunda yer aldığı gösterilmiştir[11]. Endokannabinoid sistem iyi karakterize edilen iki reseptör (CB_1 ve CB_2) ve iki endojen liganddan (anandamid ve 2-araşidonoilgliserol) oluşmaktadır. CB_1 reseptörleri enerji homeostazisine katılır çünkü endojen ligandlarla bu reseptörlerin aktivasyonu gıda alımını sağlar. Son veriler endokannabinoidlerin oreksijenik etkilerinin, gıda alımı ve enerji homeostazisinin kontrolünde yer alan hipotalamik nöronların uyarılabilirliğini modüle etme yeteneğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hipotalamik serotonerjik sistemin iştah ve gıda alımını modüle ettiği bilinmektedir [12]. Bu etkiler esas olarak klasik nörotransmitter serotoninin POMC ve NPY/AgRP nöronları tarafından eksprese edilen $5\text{-}HT_{1b}R$ ve $5\text{-}HT_{2c}R$ serotonin reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalar serotoninin hipotalamik nöronların aktivitesini modüle ettiğini göstermektedir. Özellikle, serotonin NPY-AgRP nöronlarını hiperpolarize eder ve NPY/AgRP nöronlarındaki inhibitör postsinaptik potansiyelleri suprese eder.

NPY/AgRP ve POMC nöronları esas olarak diğer hipotalamik alanlara yönelir, sırasıyla iştah/tokluk başlangıcını tetikleyen ve enerji tüketimini modüle eden çeşitli nöronal popülasyonlarla etkileşime girer. İyi karakterize edilen ikinci derece nöronal sinyalleme devresini oluşturan oreksin A ve B'nin rolü özellikle ilgi çekicidir. Son kanıtlar oreksin sinyallemesinin spontan fiziksel aktiviteye aracılık etmede yer aldığını ve enerji tüketiminin bu fenomenle ilişkili olduğunu göstermiştir[13].

Yukarıda belirtildiği gibi, iştahın sıkı kontrolü (ve buna bağlı enerji homeostazisi) yaşayan organizmalar için bir önceliktir. Bu nedenle, periferik sinyallerden bağımsız regülatuar bir mekanizmanın varlığı sürpriz değildir. Yağ kitlesindeki değişiklere benzer şekilde hipotalamik nöronların enerji metabolizmasındaki değişiklikler de enerji alımını etkiler[14]. Çeşitli çalışmalar gıda alımının metabolik kontrolünün de mevcut olduğunu ve bu kontrolde hipotalamik nöronlarda yağ asitlerinin oksidasyonu ve sentezi arasındaki "biyokimyasal bölümlenmenin" katabolik veya anabolik enerji durumuna işaret eden bir anahtar sinyali temsil ettiğini ortaya koymaktadır[15]. Özellikle, yağ asidi sentetaz (FAS) oreksijenik nöropeptidlerin açlıkla indüklenen upregülasyonunu ve anoreksijenik nöropeptidlerin downregülasyonunu bloke eder. Sonuç olarak gıda alımı ve vücut ağırlığı anlamlı şekilde azalır. FAS substratı hipotalamik malonil-koenzim A (CoA) global enerji durumunun göstergesidir. CoA konsantrasyonu aç farelerde düşüktür ve yeniden beslenmede hızla artmaktadır. Bu nedenle, yüksek seviyelerde intrahipotalamik malonil-CoA yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederek tokluğa aracılık ederken, düşük seviyelerde tersine etki göstermekte ve gıda alımına neden olmaktadır.

Özet

Organizmaların yaşaması enerji homeostazisinin korunmasına bağlıdır. Sonuç olarak, gıda alımı ve enerji tüketimi çeşitli periferik ve santral faktörler tarafından sıkı bir şekilde kontrol ve modüle edilmektedir. Entegre edici merkez hipotalamusta lokalize iken, periferik sinyaller nöronal aktiviteye ve davranışsal cevaplara çevrilir ve aktarılır.

İştah ve tokluk, gıda alım kontrolünün "ying ve yang"ı, genel olarak, karşıt semptomlar olarak kabul edilmektedir ve farklı nöronal yollarla ortaya çıkıyor gibi görünebilirler. Bu hipotezin aksine, veriler bunların aynı madeni paranın farklı yüzleri olarak kabul edilmeleri gerektiğini göstermektedir. Gerçekten de, gıda alımının iştah ve tokluk arasındaki dengeden ziyade daha fazla iştah/daha az iştah (veya daha fazla tokluk/daha az tokluk) arasındaki denge tarafından kontrol edildiğini belirtmek mevcut verilerle daha uyumlu görünmektedir.

Kaynaklar

1. Horvath TL, Diano S. The floating blueprint of hypothalamic feeding circuits. Nat Rev Neurosci 2004;5:662–667.
2. Tecott LH. Serotonin and the orchestration of energy balance. Cell Metab 2007; 6:352–361.
3. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. Cell 2005; 123:493–505.
4. Laviano A, Inui A, Marks DL et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295: 1000–1008.
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 2004; 80:299–307.
6. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007; 117:13–23.
7. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. Nature 2007; 450:106–109.
8. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Ann Intern Med 2004; 141:846–850.

9. Xu AW, Barsh GS. MC4R neurons weigh in differently. Nat Neurosci 2006; 9:15–16.
10. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. Nature 2004; 428:569–574.
11. Il. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. J Endocrinol Invest 2006; 29:15–26.
12. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. Nutrition 2000; 16:843–857.
13. Teske JA, Levine AS, Kuskowski M et al. Elevated hypothalamic orexin signalling, sensitivity to orexin A, and spontaneous physical activity in obesity-resistant rats. Am J Physiol Regul Integr Physiol 2006; 291: 889–899.
14. He W, Lam TKT, Obici S, Rossetti L. Molecular disruption of hypothalamic sensing induces obesity. Nat Neurosci 2006; 9:227–233.
15. Lam TKT, Schwartz GJ, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. Nat Neurosci Rev 2005; 8:579–584.

2.2. Besinlerin sindirimi ve absorpsiyonu

K Frangos, A Forbes
Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- Besinlerin sindirimi ve absorpsiyonuyla ilişkili gastrointestinal kanalın normal topografisini anlamak
- Temel makrobesinler ve mikrobesinlerin sindirim metabolizmasında yer alan biyokimyasal süreçleri ve yolları anlamak
- Nütrisyonel bir organ olarak kolonun ilişkisi ve önemini anlamak

Giriş

Gıdaların besinlerini almak için fonksiyonel bir gastrointestinal (Gİ) kanal bulunmalıdır. Birçok besinin Gİ kanalda sindirilmesi gerekir ve tüm nütrisyonel substratlar sonradan kullanılmaları için absorbe edilmelidirler.

Sindirim intraluminal olarak ve enterositlerin mukozal yüzeyinde gerçekleşir ve bir dizi besine spesifik enzimler (disakkaridazlar, proteazlar, lipazlar, vb) yanı sıra gastrik asit tarafından başlatılır.

Absorpsiyon sindirim ürünleri ve diğer küçük moleküllerin Gİ kanalı döşeyen epitel hücreleri içine, buradan kanalı drene eden ve vücudun geri kalanına hizmet eden kan damarları ve lenfatik damarlara taşınmasını sağlayan süreçtir[1].

Bu işlemler, fiziksel olarak Gİ kanal içeriğini karıştıran ve bu içeriğin kanal boyunca ilerlemesini sağlayan normal gastrointestinal motiliteye de bağlıdır. Absorpsiyon aktif transport, pasif ve kolaylaştırılmış difüzyon süreçlerini kapsar. Makrobesinlerin sindirimi ve absorpsiyonu esas olarak ince bağırsakta gerçekleşir, mide ve kolon bu işleme çok daha az oranda katılırlar. Ancak kolon (kalın bağırsak) elektrolit ve su absorpsiyonunda önemli bir rol oynar[2].

2.2.1. Sindirim ve absorpsiyonun temel bölgeleri

Sindirim süreci tükürük sekresyonlarındaki amilazın etkisiyle ağızda başlar. Özofagus mideye doğru giden bir kanal olmanın ötesinde çok az katkı sağlar. Midede parietal veya oksintik hücrelerden hidroklorik asit, ana hücrelerden bir dizi enzim sekresyonu vardır. Mide gıdaların fiziksel olarak karıştırılmasında ve bir dereceye kadar besinlerin parçalanmasında özel bir role sahiptir. Genel olarak mideden ilk önce berrak sıvılar ayrılır, bunu karbonhidratlar, protein ve protein parçalanma ürünleri ve en son yağlar izler.

Sekresyon ve absorpsiyonun çoğu, enterosit sekresyonlarının pankreatik ve biliyer sekresyonlarla büyük ölçüde desteklendiği ince bağırsakta gerçekleşir. İnce bağırsaktaki sindirim sürecinin üç fazda gerçekleştiği düşünülebilir:

- ***intraluminal faz,*** esas olarak intestinal, biliyer ve pankreatik enzimlerle makrobesinlerin (karbonhidratlar, proteinler, lipitler) hidrolizini içerir.
- ***fırçamsı kenarlı membran fazı veya mukozal faz,*** enterosit mikrovillus enzimleriyle polisakkaridler ve uzun zincirli peptidlerin daha ileri degradasyonunu ve ağırlıklı olarak mono- ve di-sakkaridler, amino asitler ve çok kısa oligopeptidler ile suda çözünen yağ asitlerinin intestinal hücreler tarafından absorpsiyonunu içerir.
- ***birleştirme fazı,*** sindirim ürünlerinin portal ven ve lenfatiklere transportunu içerir[1, 3].

Kolon esas olarak sıvıyı yeniden absorbe eder ve absorbe edilmeyen karbonhidratın bakteriyel fermantasyonuyla kullanılır hale gelen kısa zincirli yağ asitlerinin kaynağıdır [4].

Nöral, hormonal ve lokal girdiler beslenme kanalı boyunca gıdanın geçişine eşlik eden çeşitli süreçler üzerinde ayrıntılı bir kontrol ağı oluşturmak üzere bir araya gelirler ve gastrointestinal kanalın kendi fonksiyonu için ne kadar ince ve karmaşık şekilde adapte olduğunu belirtirler[5].

Tablo 2.2.1. Majör besinlerin temel absorpsiyon bölgeleri

Bölge		Sindirim	Absorpsiyon
Ağız		Karbonhidratlar, lipitler	
Mide		Lipitler, proteinler	
İnce bağırsak	Duodenum	Karbonhidratlar, lipitler, proteinler	Küçük miktarda birçok besin, fakat özellikle kalsiyum
	Jejunum	Karbonhidratlar (di ve trisakkaridler), proteinler ve polipeptidler, lipitler	Karbonhidratlar, amino asitler, oligopeptidler, lipitler, B_{12} dışında kalan vitaminler, majör iyonlar ve eser elementler
	İleum	Kalan herhangi bir sindirilebilir makromolekül	Küçük miktarda birçok besin, vitamin B_{12} (ve safra tuzları)
Kolon		Sindirilemeyen lifin bakteriyel etkiyle yıkımı	Bakteriyel fermantasyondan kaynaklanan serbest yağ asitleri

2.2.2. İnce bağırsak

Morfolojik olarak en önemli absorpsiyon bölgesi olan ince bağırsak, epitelin absorptif yüzeyi maksimum olacak şekilde inşa edilmiştir. Basit silindirik tüpün yüzey alanıyla karşılaştırıldığında, Kerckring katlantıları, villuslar ve mikrovillusların varlığı yüzey alanında 600 kat (sırasıyla 3 kat, 10 kat, 20 kat) artışa neden olur. Bu nedenle absorpsiyona uygun ince bağırsakta yüzey alanı insan vücut yüzey alanından yaklaşık 100 kat daha geniştir.

2.2.2.1. Karbonhidratlar

Karbonhidratlar (KH) normal insan diyetinin çoğunu oluşturur ve altta yatan kültür ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak gıdadan alınan total enerjinin %40–70'ini oluşturur. Monosakkaridler (glukoz ve fruktoz gibi), oligosakkaridler (sukroz ve laktoz gibi) ve polisakkaridlerden (nişastalar ve glikojen) oluşur. Tarihsel olarak, bebeğin sütten kesilmesi tamamlandıktan sonra, nişasta polisakkaridleri diyetteki KH'ların çoğunluğunu oluşturur ve başlıca disakkarid sukroz olmak üzere oligosakkaridler katkıda bulunurlar. Monosakkaridler diyet bileşenleri olarak ikincil bir roldeyken, gazlı içeceklerin popülaritesi ve birçok diyet rejimine önemli bir katkıda bulunmaları nedeniyle bu durum bir dereceye kadar değişmiştir.

Ne oligo- ne de polisakkaridler gastrointestinal kanalda kayda değer ölçüde absorbe edilmezler. Absorbe edilebilmek üzere önce monosakkaridlere yıkılmaları gerekir. Bu nedenle oligo- ve polisakkaridlerin enzimatik degradasyonu KH sindiriminde özel öneme sahiptir. KH'ların enzimatik hidrolizinin son ürünleri esas olarak glukoz, galaktoz ve fruktozdur. Diğer monomerler genellikle sadece anlamsız miktarlarda üretilirler.

Glukoz, galaktoz ve fruktoz spesifik taşıyıcılar aracılığıyla absorbe edilir ve yenilen tüm karbonhidratların yaklaşık %75'i ince bağırsağın 70 cm'lik proksimal parçasında absorbe edilir, fakat bu durum şüphesiz ki karmaşık KH dengesiyle büyük ölçüde etkilenir ve bu yüksek glisemik indeksi olan bir diyet alanlarda en yüksek olacaktır. Daha distaldeki bağırsakta orantısal olarak daha fazla absorpsiyon proksimal bağırsağın hastalığında ve normal olarak sindirilemeyen KHların (örneğin selüloz gibi) bakteriyel fermentasyonunun daha çok olduğu durumlarda olur[5, 6].

Polisakkaridlerin enzimatik degradasyonu – luminal faz

Nişasta insan diyetinin üçte iki kadar kısmını oluşturabilir ve bazı durumlarda tek polisakkarid olabilir. Kökenine bağlı olarak amilopektin ve amilozun değişen bileşimlerde karışımıdır. Çoğu nişasta (%80) birbirine alfa 1-4 bağlarıyla bağlanan glukoz rezidülerinden oluşan bir zincir ve yaklaşık her 20 glukoz molekülünden sonra alfa 1-6 bağı ile dallanma yapan bir dallı glukoz polimeri olan amilopektini büyük miktarda içerir[8].

Enzimatik nişasta sindirimi tükürük bezlerinin salgıladığı α-amilaz ile ağızda başlar. Ancak amilaz pH 7'de optimal enzimatik aktiviteye sahiptir ve midenin asidik ortamı amilazın etkilerini sınırlar. Nişastanın yıkımı, tükürük enzimlerinin genelde

sadece az bir katkısıyla, pankreatik amilazın etkisiyle esas olarak duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir[9].

Biyokimyasal olarak, pankreatik ve tükürük amilazları α 1–6 bağlarını bozulmadan bırakıp nişastanın α 1–4 bağlarını parçalar. Bu nedenle nişasta hidrolizinin temel ürünleri amilozdan gelen maltoz (bir glukoz-glukoz disakkaridi) ve maltotrioz (bir glukoz trisakkaridi) ve amilopektinden derive edilen α-limit dekstrinler olarak adlandırılanlardır. α 1–6 dallanması çevresindeki α 1–4 bağlarının hidrolitik yıkımı sınırlı olduğundan ve hiç olmayabileceğinden, α-limit dekstrinler ortaya çıkar. Bunlar düşük moleküler ağırlıklı glukoz oligosakkaridlerdir, tipik olarak kırılmamış α 1–6 bağlarını (izomaltoz-bağları) barındıran altı glukoz rezidüsüdür[10].

Normalde diyetteki sukroz veya laktozun luminal hidrolizi olmadığından, ister nişasta, ister oligosakkarid olsun daha karmaşık diyet KH'ının primer olarak yıkılmasından çok az serbest glukoz ortaya çıkar. Kalan bu oligosakkaridler karbonhidrat sindiriminin mukozal fazı sırasında yıkılır.

Fırçamsı kenar enzimleriyle KH sindirimi – mukozal faz

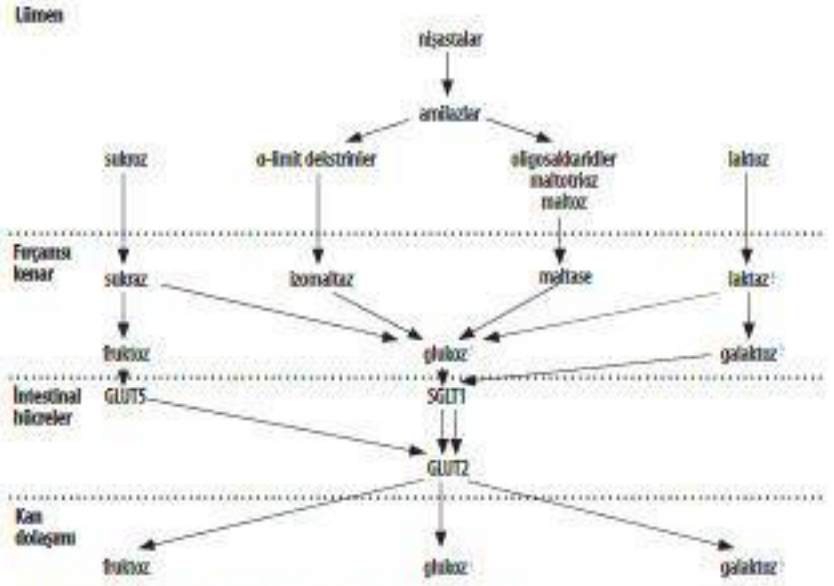
Absorbe edilebilir monosakkaridler ince bağırsağın fırçamsı kenar membranındaki spesifik enzimlerle diyet disakkaridlerinden ve ilk nişasta degradasyon ürünlerinin hidrolizinden elde edilir. Bu enzimler olgunlaşan enterositlerde sentezlenir ve glukoz-taşıyıcı proteine yapısal ve fonksiyonel olarak yakın bir yerde membranın gereken bir parçasını oluşturarak apikal membrana gömülürler. Hidrofobik bir bileşenle hücre membranının lipit tabakasına bağlanır ve katalitik merkezi ve kütlesinin çoğuyla intestinal lümenin aköz ortamı içine uzanarak burada hidrofilik substratlarıyla etkileşime girer[7].

Fırçamsı kenar membran α-glukozidazları arasında üç insan enzim grubu (daha önce maltaz olarak adlandırılmıştır) arasında şimdi bir ayrım yapılabilmektedir. Bu enzimlerin özgüllükleri bir şekilde örtüşmektedir. Sukraz ve izomaltaz aktiviteleri bir enzim kompleksinde birleşir ve sırasıyla kısa oligosakkaridlerin α 1–4 glikozidik bağlarını ve α-limit dekstrinlerdeki α 1–6 glikozidik bağları hidrolize ederler. Sukraz aynı zamanda sukrozu, glukoz ve fruktoza hidrolize eder (adını buradan alır). Maltaz-glukoamilaz oligosakkaridlerin 1–4 zincirlerinden ve maltotrioz ve maltozdan tek glukoz rezidülerini ayırır.

Trehalaz enzimi ilkel bir enzim olarak görülmektedir çünkü trehaloz insan diyetinde, genellikle hemen tamamen mantarlara sınırlı kaynağından dolayı, sadece küçük miktarlarda bulunur. Laktaz bir β-galaktozidazdır ve laktozu, glukoz ve galaktoza hidrolize eder. Dünya popülasyonunun büyük çoğunluğunda infantın sütten kesilmesinden sonra aktivitesi kaybolur veya önemli ölçüde azalır[7].

Monosakkaridlerin absorpsiyonu

Monosakkaridler glukoz, galaktoz ve fruktoz insanda KH sindiriminin olağan son ürünleridir. Glukozun enterositlere absorpsiyonunun doğası bir dereceye kadar bağırsak lümenindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Konsantrasyonu düşük olduğunda



Şekil 2.2.1. Karbonhidrat sindirimi ve absorpsiyonu şematik sunumu.

sodyuma bağlı ko-transporter SGLT 1 (sodyum-glukoz transport protein-1) aracılığıyla konsantrasyon farkına karşı absorbe edilir: iki Na iyonu bir monosakkarid molekülüyle birlikte enterosit membranından transport edilir[11]. Ardından, glukoz taşıyıcı GLUT2 aracılığıyla glukoz, bazolateral yüzeyden kan akımına transport edilir. Glukoz transportunun bu şeklini yürüten sodyum gradienti Na+K+ATPaz tarafından devam ettirilir ve serbest glukozun hemen hemen %100 absorpsiyonunu sağlamak üzere bağırsağa imkan sağlar (Şekil 2.2.1.).

Öğün sonrasında bağırsak lümenindeki glukoz konsantrasyonu belirgin şekilde artar ve SGLT1 taşıyıcılarını satüre eden 100 mmol/L düzeyini aşabilir. Ancak, artan SGLT1 aktivitesi intraselüler sinyalleme kaskadını aktive eder ve bu önceden oluşan GLUT2 taşıyıcılarının intraselüler veziküllerden apikal membrana eklenmesiyle sonlanır[9]. Ardından apikal membrandaki bu GLUT2 taşıyıcıları glukozun hücre içine geçişini sağlayarak konsantrasyon gradiyentini düşürürler (Şekil 2.2.1.). Hemen tüm durumlarda glukoz bazolateral yüzeydeki GLUT2 taşıyıcıları aracılığıyla enterositleri terk eder. Daha sonra ekstraselüler aralıktan kana difüze olur ve portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır. Galaktoz aynı süreçle absorbe edilir.

Fruktoz sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon aracılığıyla intestinal lümenden absorbe edilir. Esas olarak GLUT5 olarak adlandırılan spesifik taşıyıcılar aracılığıyla enterositlere alınır ve glukoz gibi bazolateral membranın GLUT2 taşıyıcıları aracılığıyla hücreleri terk eder. Fruktoz plazma konsantrasyonu normalde çok düşük olduğundan pasif fruktoz absorpsiyon gradienti hemen her zaman uygundur[9].

2.2.2.2. Lipitler

Gıdanın yağ veya lipit içeriği erişkinlerdeki enerji dağılımının %30 – en çok %60'ından sorumludur ve tartışmasız nütrisyonel öneme sahiptir. Lipitlerin çoğunluğu tüketilen yağın yaklaşık %95'ini oluşturan trigliseridler, kalanı fosfolipitler, kolesterol, yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerdir. Sağlıkta, yağ %95 etkinlikle absorbe edilir, geri kalanı feçeste atılır. Diyetteki yağ hidrofobiktir ve bu özellik lipit sindirim mekanizmalarını ve ince bağırsaktan absorpsiyonunu karmaşık hale getirir. Yağ sindirimi ağızda ve midede başlar, fakat absorpsiyonu gibi sindirimi de çoğunlukla jejunumun üçte iki üst kısmında gerçekleşir. Trigliseridlerin absorbe edilmek üzere genellikle serbest yağ asitlerine ve monogliseridlere bölünmeleri gerekir.

İlk proksimal lipit sindirimi

Trigliseridlerin sindirimi çiğneme sırasında salınan lingual lipazlarla başlar ve her tür lipidin büyük yağlı globüller oluşturma eğiliminde olduğu midede gastrik lipazlarla devam eder. Sindirim ciddi olarak sadece ince bağırsakta bulunan pankreatik lipazların etkisiyle başlar, fakat emülsifikasyon süreci yoksa yağın globüller olarak bulunmasıyla ciddi şekilde bozulur[1, 9].

Safra tuzları ve emülsifikasyon

Yağ globülleri duodenuma girdiğinde, hepatik kaynaklı safra tuzlarıyla kaplanırlar. Safra tuzlarının non-polar lipofilik bölgesi ve hidrofilik bölgesi vardır. Non-polar bölgeler yağ moleküllerine yapışırken hidrofilik bölgeler globüllerin birbirini itmesini ve suyla etkileşime girmelerini sağlar. Sonuçta geniş yağ globüllerinden yağ damlacıkları "çıkarılır" ve her bir partikülü yaklaşık 1µm çapında olan stabil bir emülsiyon oluşturulur. Emülsifikasyon pankreatik lipazlar için yüzey alanını artırır ve böylece daha hızlı ve daha tam luminal sindirim sağlar[3, 11].

Pankreatik enzimler

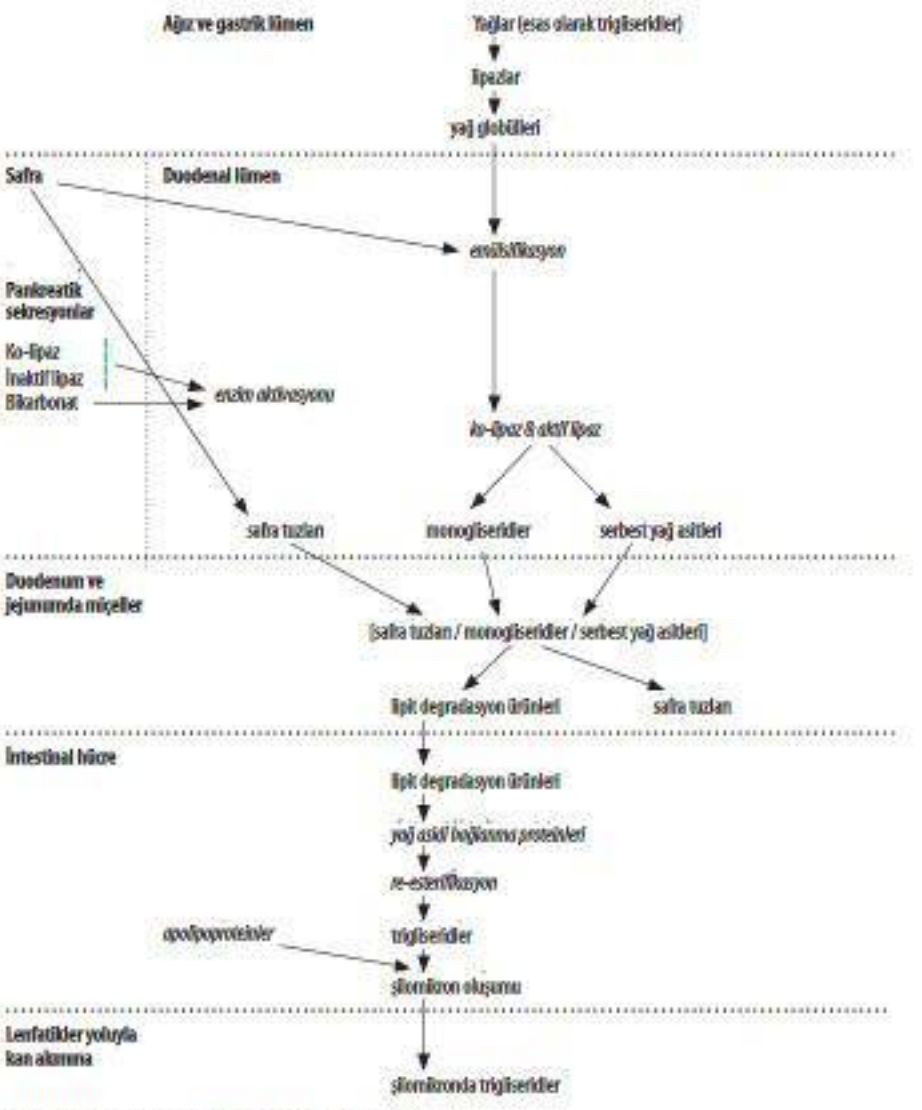
Yağ asitleri duodenum ve jejunuma ulaşır ulaşmaz kolesistokinin portal dolaşıma salınır ve lipaz enzimlerini salgılamak üzere pankreası (ve safra salgılamak üzere safra kesesini) stimüle eder. Buna paralel olarak, duodenuma giren gastrik içeriğin asidik yapısı duodenal mukozadan portal dolaşıma sekretin salınımından sorumlu olacaktır. Bu salınım pankreası, pankreatik enzimlerin aktivitesini maksimize eden pH nötral bir ortam oluşturmak üzere bikarbonat üretmek ve duodenuma sekrete etmek üzere stimüle eder.

Pankreatik ko-lipaz lipazın emülsifiye partiküller içinde trigliseridlere girişini kolaylaştırmak için gereklidir. Ko-lipaz pankreatik lipazla 1:1 oranında sekrete edilir. Her iki enzim trigliseridleri monogliseridler ve yağ asitlerine hidrolize ettikleri partiküllerin yüzeyinde etki gösterirler[2].

Miçeller

Safra tuzlarının varlığında monogliseridler ve yağ asitleri yaklaşık 2 nm çapında 'miçeller' oluşturur. Bunlar, lipit sindirim ürünleriyle birlikte kolesterol ve fosfolipitleri

içeren daha hidrofobik bir çekirdeği çevreleyen diskin kenarında safra tuzlarının dizildiği disk benzeri partiküllerdir. Miçelin tekrar absorbe edilen ve tekrar sekrete edilmek için karaciğere döndüğü (enterohepatik sirkülasyon) terminal ileuma kadar bağırsak lümeninde safra tuzu kısmı kalırken, miçeller ardından pasif olarak duodenal hücrelere lipit sindirim ürünlerini salgılarlar. Suda çözünen orta zincirli yağ asitleri (6–10 karbon) enerjiye bağımlı taşıyıcı aracılı süreçler aracılığıyla enterositler tarafından direkt olarak absorbe edilirler[9, 12].



Şekil 2.2.2. Lipit sindirimi ve absorpsiyonu şematik sunumu.

Lipidin hücrede kullanılması

Enterositte, serbest yağ asitleri sitoplazmik yağ asidi bağlayan proteinlerle birleşir ve ardından trigliseridler yeniden sentezlenebilir. Yağ asitleri ve monogliseridleri birleştiren bu esterifikasyon endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Yeni oluşan trigliseridin büyük bir yüzdesi şilomikron oluşturmak üzere ardından apolipoproteinlere bağlanır ve şilomikronlar Golgi aparatına aktarıldıktan sonra, hücrenin bazolateral membranında eksositoz aracılığıyla hücreyi terk eder[13].

Apolipoprotein bileşeni şilomikronları çözebilir, fakat şilomikronların boyutu kapillerlere girmelerini engeller. Şilomikronlar bu nedenle ilk olarak lenfatiklere ve oradan sistemik dolaşıma taşınırlar. Apolipoproteinsiz çözünen bazı yeni oluşan kısa zincirli lipitler direkt olarak kapillerler içine aktarılırlar[12].

2.2.2.3. Proteinler

Tipik Batı diyetinde diyetle alınan proteinler total enerji alımının yaklaşık %15'ini oluşturur. Yenilen proteinin hemen tümü sağlıklı insanın bağırsağıyla sindirilmiş şekilde absorbe edilir. Feçeste bulunan proteinler ve protein ürünleri esas olarak kolon bakterileri ve dökülen intestinal epitel hücrelerinden kaynaklanırlar[14].

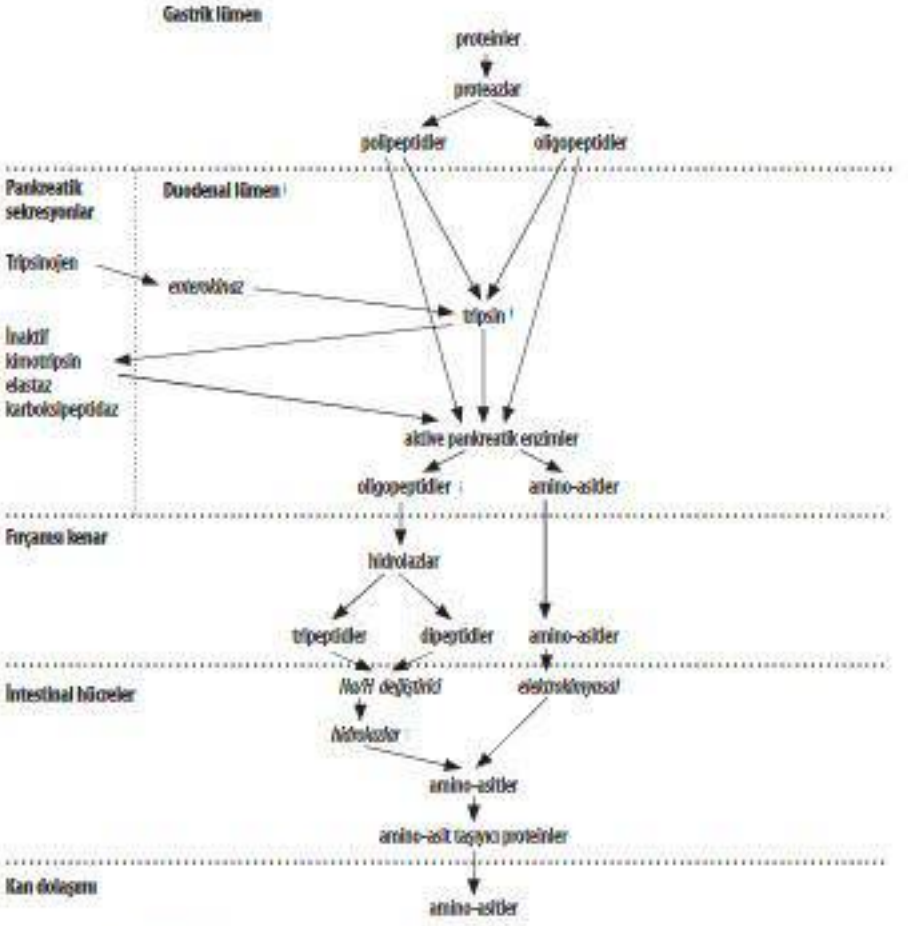
İntraluminal protein hidrolizi

Protein sindirimi, polipeptid zincirinin primer dizisini oluşturan komşu amino asit rezidüleri arasındaki α-peptid bağlarını kıran bir dizi hidrolitik reaksiyona dayanmaktadır. Proteolitik enzimler tükürük sekresyonlarında bulunmaz, fakat inaktif proteazlar (pepsinojenler) gastrik ana hücrelerce bol miktarda sekrete edilirler. Pepsinojenler proteinler ve polipeptidleri daha kısa peptid zincirlerine parçaladıkları yer olan midenin düşük pH'ında aktif pepsinlere dönerler – Gastrik Faz. Gastrik proteolitik aktiviteden sadece çok küçük miktarlarda amino asit salgılanır, duodenuma geçen çoğu yenen protein hala polipeptid formundadır[15].

Gastrik pepsinler, pankreatik proteazların esas proteolitik enzimler olarak ön plana çıktığı ince bağırsağın daha nötral pH ortamında inaktif hale gelirler. Bu güçlü ajanlar tripsinojen gibi inaktif prekürsörler olarak pankreatik sıvılar içinde sekrete edilirler[1]. Tripsinojen fırçamsı kenar enzimi enterokinaz tarafından aktive edilir ve aktif haldeki tripsin ardından tripsinojeni tripsine çevirmek için otokalitik tarzda etki gösterebilir (pozitif geri besleme). Tripsin diğer pankreatik proenzimleri kendi aktif formlarına çevirmekten de sorumludur[7]. Bu enzimlerden pankreatik proteazlar diyetteki proteinin daha ileri hidrolizinden sorumludur ve bu proteinlerin yaklaşık üçte ikisini oligopeptidlere ve yaklaşık üçte birini amino asitlere çevirirler. Tripsin, kimotripsin, elastaz ve karboksipeptidazlar temel proteolitik enzimlerdir. Hidrolizin yaklaşık %30'u duodenal lümende gerçekleşir, jejunum kalan uzun zincirli polipeptidlerin hidroliz bölgesidir ve bu aktivite büyük oranda intraluminal kalır – İntestinal Faz. Orta jejunumda dahi amino asitlerin çoğu di- ve tripeptidler şeklinde bağlanmış olarak kalır[5].

Mukozal polipeptid hidrolizi

Kalan polipeptid zincirleri, villus epiteline pasif olarak maruz kaldıklarında hidroliz etmeye devam eden fırçamsı kenar enzimlerine tabi olur (Fırçamsı kenar Fazı). En sonunda ince bağırsağın mukozal yüzeyine ulaşırken, tüm proteinler, tripeptid, dipeptid ve amino asit karışımına degrade olurlar. Amino asitler kadar bu kısa peptidlerin absorpsiyonu böylece geniş bir aktif taşıyıcı ailesi tarafından sağlanır. Diyetteki protein ürünlerinin absorpsiyonu esas olarak üst jejunumdadır, fakat ince bağırsağın bu segmentiyle sınırlı değildir ve daha önce düşünüldüğünden daha az hızlı oluştuğu görülmektedir. Diyet yükü ve motiliteyi etkileyen diğer faktörlere dayanarak, hem sindirim hem de absorpsiyon distal jejunumda ve bazen proksimal ileumda da ortaya çıkabilir[5].



Şekil 2.2.3. Protein sindirimi ve absorpsiyonu şematik sunumu.

Amino asit ve oligopeptid absorpsiyonu ve asimilasyonu

Amino asitlerin enterositlere transportu sodyum ve bazı vakalarda klor iyonlarını içeren elektrokimyasal gradientler tarafından kolaylaştırılır: özel enzimler veya taşıyıcı moleküller bu konuya dahil değildir. Dipeptid ve tripeptid transportu, enterosit hücre membranlarının luminal yüzeyinde eksprese edilen Na^+/H^+ değiştiricileri tarafından aktif olarak oluşturulan bir hidrojen iyon konsantrasyon gradienti tarafından yürütülür[14].

Bununla birlikte genellikle oligopeptidler, sadece tek amino asitlerin dolaşıma geçmesine imkan sağlayan enterosit bazolateral membranı boyunca ilerleyemezler. Bu nedenle enterosit sitozolu, dipeptidler ve tripeptidleri amino asitlere parçalayan daha fazla hidrolaz enzimleri içerir. Mukozal kapillerlere bazolateral çıkış amino asit spesifik transport proteinleri aracılığıyla olur. Sadece glisil-prolin gibi çok az sayıda dirençli dipeptid intraselüler hidrolizden kaçar ve portal venöz sisteme bozulmamış şekilde ulaşır[15].

2.2.2.4. Vitaminler

Suda çözünen vitaminler

B-kompleks, askorbik asit (vitamin C) ve folik asit gibi suda çözünen vitaminlerin diyette bağlı oldukları makromoleküllerden genellikle ayrılmaları gerekir, fakat bu süreç (ağırlıklı olarak) proteinlerin genel sindirimle ilgili yıkımının parçasını oluşturan spesifik olmayan bir süreçtir. Serbest vitaminler ağırlıklı olarak, tiyamin, riboflavin, pantotenik asit ve biotin durumunda spesifik sodyuma bağlı taşıyıcı proteinlerin yardım ettiği, konsantrasyon gradientine göre, basit difüzyon yoluyla intestinal epitel hücreleri tarafından absorbe edilirler. Diyetteki folatların absorpsiyondan önce intraluminal folik asidin monoglutamat formuna (vitamin B_9) dönüşmesi gerekir, fakat bu durumun bozulmasına bağlı yetersizlik nadirdir (yaygın olarak görülen diyetteki eksiklik örneğiyle karşılaştırıldığında)[11].

B_{12} (kobalamin veya siyanokobalamin) absorpsiyonu daha karmaşıktır. B_{12} absorpsiyonunda, biri tükürükte, biri gastrik sıvıda ve biri de dolaşımda bulunan üç tip bağlayıcı protein yer alır. Tükürükte sekrete edilen ilk spesifik bağlayıcı protein olan R-proteini serbest vitamin B_{12}'yi tutar ve güçlü bir afiniteyle bağlar. Duodenumda R-proteini proteazlar tarafından hidrolize edilir ve gastrik mukozanın paryetal hücreleri tarafından sekrete edilen intrensik faktör daha önce bağlandığı yerden ayrılan vitamin B_{12}'ye bağlanır. İntrensik faktör-B_{12} kompleksi bağırsakta aşağıya doğru ilerler ve terminal ileuma ulaşır ve burada fırçamsı kenar membranındaki spesifik reseptör proteinleri B_{12} vitaminini tanır ve endositozla içeri alınır. Vitamin B_{12} hücre tabanını terk eder ve hemen kendisini portal dolaşıma taşıyan trans–kobalamin II'ye bağlanır[20].

Yağda çözünen vitaminler

Yukarıda genel olarak lipit degradasyon ürünlerinde açıklandığı gibi, yağda çözünen vitaminler (vitamin A, D, E ve K) lipit ürünlerinin sindirimiyle birlikte absorbe edilir, miçeller içine süzülür ve lenf içine geçer. Vitamin A esas olarak retinol şeklinde, vitamin D inaktif ergokalsiferol (vitamin D_2) ve vitamin K bitkilerden elde edilen filokinonlar ve hayvan ürünlerinden elde edilen menakinonlar şeklinde absorbe edilir. Apikal membran boyunca transport vitamin A, D ve E için pasif difüzyon yoluyla gelişirken, vitamin K ya taşıyıcı aracılı süreç yoluyla ya da pasif olarak absorbe edilir[12].

2.2.2.5. Su elektrolitleri ve eser elementler

Su ve sodyum

Sodyum ve suyun işlenmesi başka yerlerde daha detaylı olarak ele alınmaktadır. Burada sodyumun glukoz ve amino asitlerle birlikte transportu, jejunumdaki baskın absorpsiyonunun özetlenmesiyle yetinilecektir. Glukozdan bağımsız aktif sodyum absorpsiyonu ileum ve kolonda gerçekleşir. Su genellikle besinler ve elektrolitlerle birlikte absorbe edilmektedir. İntestinal su transportu başlıca ozmotik basınç gradientleriyle yönlendirilir ve çoğunlukla paraselüler yolla oluştuğu düşünülür. Spesifik su kanalları (akuaporinler) gastrointestinal kanal uzunluğu boyunca da eksprese edilmektedir.

Diğer majör elektrolitler

Potasyum jejunum ve ileumda konsantrasyon gradienti boyunca pasif difüzyonla absorbe edilir. Pankreatik ***bikarbonat*** ve diyetle alınan ***fosfat*** esas olarak jejunumda ve ikincil olarak ileum ve kolonda aktif olarak absorbe edilir.

Kalsiyum absorpsiyonu elektrokimyasal gradientler tarafından yürütülen kalsiyum kanalları aracılığıyla çoğunlukla duodenumda gerçekleşir, fakat tüm ince bağırsak boyunca paraselüler yollar aracılığıyla, vitamin D, kalsitonin ve paratiroid hormon kontrolü altında pasif difüzyon da gözlenir. Epitel hücresine bir kez girince, kalsiyum bir sitoplazmik protein olan ve onu bazolateral membrana taşıyan kalbindin'e bağlanır. Kalsiyum ayrıca intraselüler veziküller aracılığıyla bazolateral membrana transfer edilir ve ardından eksositozla salınır. İntraselüler kalbindin konsantrasyonunu da arttıran vitamin D'nin, 1,25-dihidroksi-vitamin D3 olarak var olması durumunda kalsiyum absorpsiyonu artar[16].

Magnezyum büyük oranda pasif difüzyon yoluyla genellikle proksimal ince bağırsaktan iyi absorbe edilir. Şiddetli diyare veya kısa bağırsak sendromunda aşırı kayıp durumunda problemler gelişir[16].

Minör ve eser elementler

Çinko büyük oranda pasif difüzyon yoluyla ince bağırsaktan absorbe edilir, fakat diyetle alınan çinkonun büyük bölümü makromoleküllerde tutulduğundan, bu sindirim sürecinde genellikle relatif olarak geç dönemde gerçekleşir. Bu nedenle yüksek oranda posa içeren diyet çinko absorpsiyonunu tehlikeye atabilir ve demir veya bakırdan zengin diyet varlığında absorpsiyon için rekabet olabilir[16].

Demir – demir doygunluğu durumunda tipik diyette bulunan 10-20 mg elemental demirin sadece %10'u absorbe edilir. Demir sebzelerde non-hem demir ve hayvan ürünlerinde hem demir olarak bulunur. Hem demir fırçamsı kenar membran aracılığıyla intakt demir porfirin şeklinde kolaylıkla hücre içine absorbe edilir. Non-hem demir sadece indirgenmiş ferröz (Fe^{2+}) formunda absorbe edilir. Ferrik (Fe^{3+}) demir diyetteki askorbat ve duodenumdaki fırçamsı kenarda bulunan redüktazlar aracılığıyla indirgenir. Ferröz demir spesifik taşıyıcı DMT1 (iki değerli metal iyon transport edici 1) aracılığıyla enterositler içine alınır[12].

Bakır ince bağırsakta pasif olarak absorbe edilir ve diyetle alımın yetersiz olması nadirdir.

Selenyum hem pasif hem de aktif olarak ince bağırsakta kolaylıkla absorbe edilir. Esas olarak bitki selenoproteinlerinden (patates gibi) gelen selenyum etkin bir protein sindirimi ve diyette yeterlilik gerektirir.

Krom, flor, iyot, manganez ve molibden enzimatik veya hormonal süreçlerde tanımlanmış rolleri olan esansiyel eser elementlerdir. Bazı vakalarda absorbe edilen yüzde (örn. manganez) çok düşük olmakla birlikte, diyetteki makromoleküllerden non-spesifik salınımları ve ince bağırsaktaki absorpsiyonları nadiren klinik sorunlara neden olur[13].

2.2.3. Kolonun absorptif fonksiyonları

2.2.3.1. Su ve elektrolitler

Çok miktarda su ve elektrolit içeren intestinal kimus ileoçekal valv aracılığıyla kolona girer. Sağlıkta miktar nadiren 24 saatte 1000 ml'yi aşar ve sadece kolonik hastalık için oluşturulan distal ileal stoma çıkışı nadiren günde 750–800 ml'yi aşar. Ancak kolonun absorptif kapasitesi bundan çok daha fazladır ve ince bağırsak kaybı veya hastalığı durumunda atılan 4000 ml'ye kadar kimus miktarıyla intakt kolon kolaylıkla başa çıkar. Magnezyum gibi diğer majör iyonlarla birlikte orantılı sodyum (normal olarak yaklaşık 75 mmol fakat en az 400 mmol/gün kapasite) ve klor reabsorpsiyonu vardır. Kolona gelen ileal sıvının tipik olarak %80–90'ı bağırsak lümeninde reabsorbe edilir. Sodyum iyonları lümenden kana aktif olarak taşınırken, klor iyonları kolonositlerden bikarbonat sekresyonuyla ilişkili bir süreçte absorbe edilir[4].

2.2.3.2. Metabolik ve sindirim fonksiyonları

Sağlıkta, kolon besinlerin sindirimi ve absorpsiyonunda kantitatif olarak minör rollere, fakat kolonositlere, kendileri için esansiyel besinler olan kısa zincirli yağ asitleri sağlanmasında çok önemli bir kalitatif fonksiyona sahiptir. Memeli hücreleri bu kısa zincirli yağ asitlerini oluşturamazlar ve bu nedenle luminal bakteriler tarafından absorbe edilmeyen karbonhidratlardan üretilmelerine bağımlılık söz konusudur. Aynı bakteriler biotin ve vitamin K menakinonlar gibi absorbe edilebilir mikrobesinlerin yararlı miktarlarda oluşmasından da sorumlu olabilirler. Kısa bağırsak sendromunda kolonik bakteriyel fermentasyon başka bir şekilde boşa giden besin alımından günlük

500 kkal kadar verim sağlayacak şekilde kolon tarafından absorbe edilebilir formlarda karbonhidrat sağlayabilir.

Özet

Makrobesinler (karbonhidratlar, lipitler, proteinler) ve mikrobesinlerin (vitaminler ve mineraller) sindirimi ve absorpsiyonu insan vücudunun gereksinimleri açısından çok önemlidir ve çoğunlukla ince bağırsakta oluşmaktadır. Birçok vakada sindirim hem gastrointestinal lümende hem de mukozal yüzeyde gerçekleşir ve bazı vakalarda enterositlerin içinde devam eder. Polisakkarid karbonhidratlar ve polipeptidlerin selüler seviyede absorpsiyonuna yardım etmek için sindirime spesifik aktif ko-transporterlerle ilişkili substrat spesifik enzim süreçleri mevcuttur. Yağların hidrofobisitesi lipitlerin işlenmesini daha karmaşık hale getirir ve enterositlere lipit degradasyon ürünleri sunan intraluminal emülsiyonlar ve miçellerin oluşturulmasını gerektirir. İntestin (ince bağırsak ve kolon) su ve anahtar elektrolitlerin absorpsiyonu ve re-absorpsiyonunda ek mekanizmalara sahiptir. Birçok olguda mikro besinler non-spesifik sindirimle diyette ki makromoleküllerden serbestleştirilir ve ardından pasif olarak (yağda çözünen vitaminler durumunda lipitte çözünen diğer parçalar olarak) absorbe edilirler, fakat vitamin B_{12} durumunda bazı spesifik taşıyıcılar sürece dahil olur. Kolonda kantitatif olarak minör fakat önemli sindirim ve besin absorpsiyonu gerçekleşir.

Kaynaklar

1. Casgury WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. American Journal of Clinical Nutrition 1992; 55:299–308.
2. Alpers DH. Digestion, Absorption and Metabolism. In: Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. Elsevier 2003; 881–887.
3. Jackson AD, McLaughlin SD. Digestion and absorption. Surgery (Oxford). 2006; 24:250–254.
4. Worrell RT, Cuppoletti J, Matthews JB. Colonic absorption and secretion. In: Encyclopedia of Gas- troenterology. USA: Elsevier 2004; 413–420.
5. Hinsberger A, Sandhu BK. Digestion and absorption. Current Paediatrics 2004; 14:605–611.
6. Farrell JJ. Digestion, Overview. In: Encyclopedia of Gastroenterology. USA: Elsevier 2004; 624–629.
7. Levin RJ. Digestion and absorption of carbohydrates – from molecules and membranes to humans. Am J Clin Nutr 1994; 59:690–698.
8. Sibley E. Carbohydrate digestion and absorption. In: Encyclopedia of Gastroenterology. USA: Elsevier 2004; 275–278.
9. Pocock G, Richards CD. The digestive system. In: Human Physiology. The Basis of Medicine, 3rd Edition. New York: Oxford University Press 2006; 377–418.
10. Elliot WH, Elliot AC. Food Digestion, absorption, distribution to the tissues, and appetite control. In: Biochemistry and Molecular Biology. New York: Oxford University Press 2005; 151–167.
11. Mason JB. Nutritional assessment and management of the malnourished patient. In: Sleisenger & Fordtrans Gastrointestinal & Liver Disease, 8th ed. USA: Saunders, Elsevier 2006; 1:319–355.
12. Mansbach CM. Fat Digestion and Absorption. In: Encyclopedia of Gastroenterology. USA: Elsevier 2004; 23–30.
13. Montrose MH. Small intestine, absorption and secretion. In: Encyclopedia of Gastroenterology. USA: Elsevier 2004; 399–404.
14. Daniel H. Protein digestion and absorption of amino acids and peptides. In: Encyclopedia of Gastroenterology. USA: Elsevier 2004; 247–250.

15. Emery PW. Digestion and absorption of protein and nitrogen balance. In: Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. USA: Elsevier 2003; 4854–4858.
16. Shenkin A. The key role of micronutrients. Clinincal Nutrition 2006; 25:1-13.
17. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. Annual Reviews in Nutrition 2003; 23: 283-301.

Konuyla ilgili yayınlar:

Sleisenger & Fordtrans Gastrointestinal & Liver Disease. 8th Edition. Saunders, 2007.
Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. Elsevier, 2003.
Encyclopedia of Gastroenterology. Elsevier, 2004.

2.3. Enerji metabolizması

KR Westerterp, AMWJ Schols, P Singer
Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- İndirekt kalorimetri kullanımıyla enerji tüketimi ölçümünü anlamak
- Günlük enerji tüketimi bileşenlerine aşina olmak
- Enerji tüketimi ve bileşenlerinin belirleyicilerini bilmek
- Enerji tüketiminde hastalıkla ilişkili değişikliklerin farkında olmak

2.3.1. Enerji tüketimi ölçümü için kalorimetri

Yaşam bir "yanma süreci" olarak kabul edilebilir. Organizmanın metabolizması karbonhidrat (K), protein (P), yağ (Y) veya alkol formundaki yakıtın yanmasıyla oluşan bir enerji üretimi sürecidir. Bu süreçte, oksijen (O_2) tüketilir, karbondioksit (CO_2) üretilir. Enerji tüketimi ölçümü "direkt kalorimetri" olarak adlandırılan ısı üretimi veya kaybının ölçümünü içerir. O_2 tüketimi ve/veya CO_2 üretiminin ölçülmesiyle ısı üretimi ölçümü "indirekt kalorimetri" olarak adlandırılır. Enerji tüketimi ölçümünde kullanılan ilk kalorimetreler "direkt kalorimetreler" olarak adlandırılırdı. Günümüzde enerji tüketimi esas olarak indirekt kalorimetreyle ölçülmektedir.

İndirekt kalorimetride, kimyasal süreçlerde ısı üretimi hesaplanır. Örneğin, altı mol O_2 ile oksitlenen 1 mol glukozun 6 mol su ve 6 mol CO_2 ve 2,8 mega jul (MJ) ısı ürettiğini bilirsek, O_2 tüketimi ve CO_2 üretiminden ısı üretimini hesaplayabiliriz.

Glukoz oksidasyonu:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,H_2O + 6\,CO_2 - 2{,}8\ MJ$$

O_2 ve CO_2'in enerji eşdeğeri oksitlenen besinle değişiklik gösterir. Isı üretimi ve oksitlenen K, P ve Y miktarlarını hesaplama formülleri O_2 tüketimi, CO_2 üretimi ve

idrar-nitrojen kaybına dayanır. Hesaplama prensibi söz konusu üç ölçülen değişkenli üç denkliği içerir:

- Oksijen tüketimi (VO_2) = 0,829 K + 0,967 P + 2,019 Y
- Karbondioksit üretimi (VCO_2) = 0,829 K + 0,775 P + 1,427 Y
- Isı üretimi (MJ) = 21,10 K + 18,70 P + 19,60 Y

Protein oksidasyonu (g) 6,25 × idrar-nitrojen (g) olarak ölçülür. Ardından, K ve Y oksidasyonu ölçümüne imkan sağlamak amacıyla VO_2 ve VCO_2 protein oksidasyonu için düzeltilebilir.

Bu rakamlardan elde edilen enerji üretimi (E) hesaplaması için genel formül[1]:

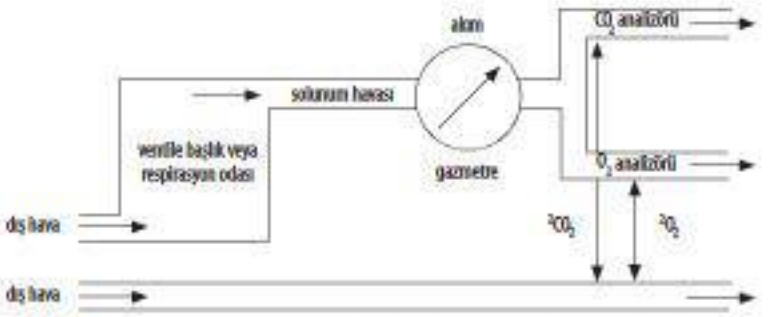
$$E = 16{,}20\ VO_2 + 5{,}00\ VCO_2 - 0{,}95\ P$$

Bu formülde, P'nin (protein oksidasyonu) E'ye ('protein düzeltmesi' olarak adlandırılan) katkısı küçüktür. Günlük enerji üretiminin %10–15'inin normal protein oksidasyonundan gelmesi durumunda, E hesaplamasında protein düzeltmesi ~ %1'dir. Genellikle enerji üretimine K, P ve Y'nin katkısına dair bilgi gerekli olduğunda, sadece idrar nitrojeni ölçülür. Enerji üretimi hesaplamasında protein düzeltmesi sıklıkla ihmal edilir.

Günlük enerji tüketiminin ayrı bileşenlerinin ventilasyon başlığı ve respirasyon odası ile ölçümü

Ventilasyon başlığı ve respirasyon odası sürekli VO_2 ve VCO_2 ölçümünde kullanılan aygıtlardır[2, 3]. Kontrollü koşullar altındaki deneklerde enerji üretiminin doğru belirlenmesine imkan sağlarlar. Ventilasyon başlığıyla ölçümler genellikle istirahat enerji tüketimi (İET) veya diyete bağlı enerji tüketimini (DET) belirlemek üzere 30 dakikadan birkaç saate kadar süren aralıklarda yapılır. Respirasyon odasıyla ölçümler birkaç saatten birkaç güne kadar sürer ve İET, DET ve (standardize) fizik aktivite için enerji tüketiminin (AET) belirlenmesine imkan sağlar.

Ventilasyon başlık sisteminin tipik örneği açık kanopidir. Denek boyun çevresinde plastik bantlarla kapatılmış, transparan plastik kanopi ile kafası kapalı olarak yatar (Şekil 2.3.1.). Hava bir pompa ile kanopiden emilir ve analiz için örneğin toplandığı bir karıştırma haznesine üflenir. Ölçümler respiratuvar volüm ölçümü ve giriş (dış mekan) ve çıkış (respiratuvar) havasındaki oksijen ve karbondioksit konsantrasyonunun ölçümünü içerir. Hava akımı ölçümü için en sık kullanılan aygıt kuru gaz metredir (evlerde bütan gazı tüketimini ölçmek üzere kullanılan aygıtlara benzer). O_2 ve CO_2 konsantrasyonu ölçümünde en sık kullanılan aygıtlar sırasıyla paramanyetik oksijen analizörü ve kızılötesi karbondioksit analizörüdür. Hava akımı, giriş havası ve çıkış havası arasındaki O_2 ve CO_2 konsantrasyonları farkını %0,25–1 aralığında sürdürmek için ayarlanır. Erişkin için bu değer, 50–100 L/dak hava akımı hızını ifade eder.



Şekil 2.3.1. Ventilasyon başlığı ve respirasyon odasında uygulandığı haliyle oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi ölçümü için açık devre sisteminin şematik görünümü.

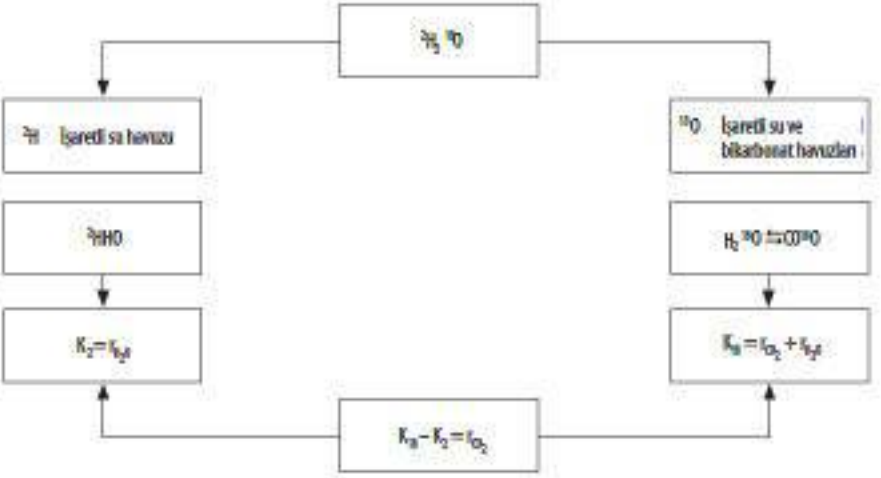
Çift işaretli suyla ortalama günlük enerji tüketiminin ölçümü

İki kere etiketlenmiş su yöntemi insanlarda kullanımı onaylanmış yenilikçi bir indirekt kalorimetri yöntemidir[4]. Yöntemin prensibi döteryum (^2H) ve ^{18}O stabil izotoplarıyla işaretlenen suyun yükleme dozundan sonra, döteryumun su olarak, ^{18}O'nun su ve CO_2 olarak elimine edilmesidir. Bu nedenle iki eliminasyon oranı arasındaki fark VCO_2 ölçümüdür (Şekil 2.3.2.). ^2H vücut su havuzu boyunca, ^{18}O su havuzu ve bikarbonat havuzunda dengelenir. ^{18}O büyük oranda çözülmüş CO_2 (metabolizmanın bir son ürünü olan) içerir ve kan akımına geçerek akciğerlerden atılır. İki izotopun vücuttan kaybolmasındaki hız sabitleri vücut sıvısı, kan, tükürük veya idrar örneklerinin kitle spektrometrik analizi ile ölçülür.

Bu yöntem günler – birkaç haftalık dönemler için kısıtlamasız yaşayan deneklerde VCO_2 ve buna bağlı olarak enerji üretimi ölçümünde kullanılabilir. Optimal gözlem süresi, izotopların 1–3 biyolojik yarı ömrüdür. (Biyolojik yarı ömür enerji tüketimi düzeyinin bir fonksiyonudur). Oldukça aktif deneklerde veya yeni doğanlarda, sırasıyla en az gözlem aralığı ~3 gündür. Yaşlı (sedanter) deneklerde en çok aralık üç kez 9,8 gün veya ~4 haftadır.

Gözlem bazal bir örneğin toplanmasıyla başlar. Ardından, genellikle 100–150 cm^3 su içinde %10 ^{18}O ve %5 ^2H karışımı şeklinde (70 kg erişkin için) tartılmış izotop dozu uygulanır. Sonradan, izotoplar vücut suyuyla dengelenir ve ilk örnek alınır. Vücut boyutu ve metabolik hıza bağlı olarak erişkinler için dengelenme süresi 4–8 saattir. Dengelenme sırasında, denek genellikle yiyecek veya içecek tüketmez. İlk örneğin alınmasından sonra, denek araştırıcının talimatlarına göre kendi rutinine tekrar başlar. Gözlem süresinin sonuna kadar düzenli aralıklarla vücut suyu örneklerini (kan, tükürük, idrar) toplaması istenir. Dört laboratuvarda yapılan doğrulama çalışmaları respirometre ile karşılaştırıldığında %1–3 doğruluk ve %2–8 kesinlikle sonuçlanmıştır *(Editörün notu: %97–99 doğruluk ve %92–98 kesinlik ile sonuçlanmıştır).*

Çift işaretlenmiş su yöntemi VCO_2 konusunda kesin ve doğru bilgi vermektedir. VCO_2'nin enerji tüketimine çevrilmesi, oksitlenen substrat karışımı hakkında ek bilgi ile hesaplanabilen, CO_2'in enerji eşdeğeri konusunda bilgi gerektirir. Diyetin



Şekil 2.3.2. ^{18}O (k_{18}) ve ^{3}H (k_2) eliminasyon oranlarından karbondioksit (r_{CO_2}) üretimi hesaplamasında çift işaretlenmiş su ($^{3}H_2{}^{18}O$) yöntemi prensibi. ^{3}H eliminasyon hızı su kaybının (r_{H_2O}) bir fonksiyonu iken k_{18}, r_{CO_2} ve r_{H_2O}'nun fonksiyonudur.

makrobesin bileşiminden enerji eşdeğerinin ölçümü bir seçenektir. İkinci olasılık respiratuvar katsayının (RK) farklı değerlerini ölçmektir:

$$RK = VCO_2/VO_2$$

2.3.2. Enerji tüketimi, ölçümü ve belirleyicilerinin bileşenleri

Günlük metabolik hız (GMH) dört bileşenden oluşmaktadır[5], örn. uykudaki metabolik hız (UMH), uyarılma enerji maliyeti, gıdanın termik etkisi – diyete bağlı enerji tüketimi veya DET, ve fiziksel aktivitenin enerji maliyeti veya AET. Bazen GMH, UMH ve uyarılma enerji maliyeti, genellikle ortalama günlük metabolik hız (OGMH)'ın esas bileşeni olarak bazal metabolik hız veya İET'nin devamı için enerji tüketimiyle birlikte üç bileşene ayrılır.

- UMH veya İET, metabolik vücut boyutu tahminine göre UMH veya İET standardize edilerek sağlıklı kişiler arasında karşılaştırılabilir. Yağsız vücut kitlesi (YVK) en iyi belirleyici olarak görünmektedir. Ancak, enerji tüketimi mutlak YVK'ne bölünemez, çünkü enerji tüketimi ile YVK arasındaki ilişkide sıfırdan anlamlı olarak farklı y ve x kesişimleri vardır. YVK ne kadar küçükse UMH/YVK oranı o kadar büyüktür. Bu nedenle, erkeklerle karşılaştırıldığında, ortalama olarak YVK'si düşük olan kadınlarda YVK kilogramı başına UMH ortalama olarak daha yüksektir. UMH veya İET karşılaştırmasında en güvenilir yol regresyon analizidir. Dahil edilebilecek eş değişkenler YVK, yağ kitlesi (YK), yaş ve cinsiyettir. Bu durumda, cinsiyet izah edilen değişkene anlamlı bir yardımcı olarak ortaya çıkmamaktadır[6].

- DET enerji tüketiminde bazal açlık düzeyinin üzerindeki olan artışın yenilen gıdanın enerji içeriğine bölünmesiyle bulunur. DET genellikle enerji alımının yüzdesi olarak tarif edilir. Enerji tüketimindeki yemek sonrası artış birkaç saat sürer ve sıklıkla son yemekten ~10 saat sonra tamamen sonlandığı kabul edilir. DET'nin, yukarıda bahsedilen gözlemlere dayalı olarak, ortalama karma diyet tüketen ve enerji dengesinde olan deneklerde OGMH'nin %10'u olduğu varsayılmaktadır[7].
- AET, OGMH'nin en değişken bileşenidir. Çift işaretlenmiş su yöntemi günlük yaşamda gerçek kantitatif AET tahminleri sağlamıştır. Ancak sonrasında, farklı vücut boyutları için AET'yi normalize etmek konusunda uzlaşı yoktur. Fiziksel aktiviteyi ölçmek üzere en sık kullanılan yöntem OGMH'yi BMH veya UMH'nin katları olarak ifade etmektir. 1994'ün ortasına kadar AET verileri konusundaki ayrıntılı analiz OGMH'nin çift işaretli su tahminlerine dayanıyordu. Bu analiz, 'normal' serbest yaşam koşullarındaki deneklerin direkt BMH ölçümlerine eşlik eden 574 (319 kadın ve 255 erkek) ölçümü içeriyordu. OGMH ile BMH ve AET bileşenleri üzerinde cinsiyetin değişmez bir etkisi vardı; aynı yaş ve vücut boyutundaki kadınlarda erkeklerden %11 daha düşüktü. OGMH/İET kullanılarak vücut boyutu düzeltilmesi yapıldığında kadınlarla erkekler arasındaki farklar hemen tamamen ortadan kalktı. OGMH/İET dağılımının kadınlarda ve erkeklerde ortanca değeri 1,6 idi, yani İET, DET ve AET sırasıyla OGMH'nin %60, %10 ve %30'una denkti[8].

2.3.3. Enerji tüketiminde hastalıkla ilişkili değişiklikler

Şiddetli akut hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanser, AIDS, karaciğer hastalığı, kronik kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi hemen tüm kronik tüketici hastalıklar hipermetabolizma (İET artışı) ile karakterizedir. Hipermetabolizmanın prevalansı ve şiddeti esasen hipermetabolizma tanımına ve kullanılan referans değerlerine bağlı önemli ölçüde değişir. Genellikle kullanılan tanım tahmin edilen değerin %10'unun üstünde bir İET olmasıdır.

Klinik uygulamada birey için İET tahmin etmede en yaygın olarak kullanılan yaklaşım Harris-Benedict denklemini uygulamaktır[9].

- Erkek: $İET = 66,5 + (13,8 \times ağırlık) + (5,0 \times boy) - (6,8 \times yaş)$
- Kadın: $İET = 655,1 + (9,6 \times ağırlık) + (1,8 \times boy) - (4,7 \times yaş)$

Bu denklemler cinsiyet, yaş, boy ve vücut kitlesine dayanır, fakat vücut bileşenlerini dikkate almaz. Bu durum düşük ağırlıklı hastalarda hipermetabolizmanın abartılmasına neden olabilir, çünkü enerji tüketimi ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin sıfırdan çok farklı y ve x kesişimleri vardır. Ayrıca, diyetle alımın azalmasına bağlı kilo kaybına metabolik adaptasyonlar eşlik eder ve yağsız kitlenin göreceli korunmasına neden olur. Aksine, çeşitli kronik tüketici hastalıklarda, seçici YVK kaybı ile göreceli YK korunması (ve hatta vücut ağırlığı) tanımlanmıştır. Bu şartlar altında, hipermetabolizma küçümsenecektir.

Bireylerde veya seçilmiş hasta gruplarında hipermetabolizmanın varlığını değerlendirmek için, bu nedenle eş zamanlı vücut kompozisyonunu ölçmek ve uygun olarak eşleştirilmiş kontrol grubunun vücut kompozisyonunu da dahil ederek, referans değerlerle ölçülen değerleri karşılaştırmak çok önemlidir. Akut hastalıklar ve kronik tüketici hastalıklarda hipermetabolizma sistemik enflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak görünmektedir. Bu gösterge kayda değer değildir, çünkü sistemik enflamasyon, akut-faz protein sentezi için artmış protein döngüsünü içeren substrat metabolizmasında enerji-etkisiz değişikliklerle birliktedir. Bununla birlikte, çoğu hipermetabolik hastada OGMH, AET'deki adaptif azalma nedeniyle normaldir. AET endikasyonu olmadan tek başına İET ölçümü bu nedenle enerji dengesini değerlendirmek üzere yararlı değildir. Nütrisyonel tedaviyi ayarlamak üzere, doğru diyet kayıtlarıyla birleştirilen düzenli standardize ağırlık ölçümleri OGMH hakkında daha iyi bir kavrama sağlar. Tüketici hastalıkları olan deneklerde çift işaretli su çalışmalarından elde edilen veriler, İET ihtiyacının arttığı durumlarda bile azalan fiziksel aktivite nedeniyle OGMH'nin düştüğünü göstermektedir[10, 11]. Mümkünse, kritik hastalığı olan hastalarda bile enerji ihtiyacını değerlendirmek üzere AET dikkate alınmalıdır[12].

2.3.4. Yoğun bakımda enerji tüketimi

Yoğun bakım ortamında indirekt kalorimetri kolaylıkla uygulanabilir. Hasta stabil, ventile olmalı, inspire oksijen fraksiyonu (FIO_2)<%60 olmalı, devrede basınç çok yüksek olmamalı, sızıntı olmamalı (örn. göğüs dreni) ve hastaya diyaliz veya nitrik oksit tedavisi uygulanmıyor olmalıdır. Bu açık devre kalorimetrelerin doğruluğu yüksektir, fakat sürekli ölçümlerde daha düşük olabilir.

Birçok parametre kritik hastalığı olan hastalarda enerji tüketimini değiştirir (Tablo 2.3.1.) ve ihtiyaçları değerlendirmek üzere denklemlerin kullanımı yararsız olabilir[13]. Çeşitli çalışmalara göre[14, 15], altıncı günden önce gereksinimlere ulaşılamaz, ve eğer kümülatif kalori dengesi 10.000 kkal'den yüksekse, negatif kümülatif enerji dengesi artmış

Tablo 2.3.1. Yoğun bakım ortamında enerji tüketimini etkileyen parametreler

Enerji tüketimini artıran sebepler	
Ateş	1°C için %13
Titreme	%100
Aktalıa ziyaret	%40
Solunum işi	%25
Nütrisyon	%9
Katekolaminler	%30
Enerji tüketimini azaltan sebepler	
Hipotermi	1°C için %13
Kas gevşetidler	%40
Analjezi	%50
Adapte ventilasyon	%20
Açlık	%10–20
Beta blokörler	%25

morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Prospektif randomize bir çalışma (TICACOS çalışması) ölçülen enerji tüketimine göre kalori verilmesinin düşük hastane mortalitesiyle birlikte olduğunu yakın geçmişte ortaya koymuştur[16]. Bu nedenle kalorimetre kullanılarak ölçüm tavsiye edilmektedir (eğer mümkünse)[17].

İndirekt kalorimetre uygun nütrisyonel tedavi uygulaması için doğru nütrisyonel değerlendirme sağlar. Sonucu düzeltebilir, nütrisyonel plan ayarlamaları için metabolik değişiklikleri belirler. Rutin metabolik izlem, günlük kalori dengelerini ve kümülatif kalori dengelerini belirlemek üzere bilgi sağlar. Bu ölçüm nütrisyonel değerlendirmeyi bireyselleştirir ve eksik ve aşırı beslemeden kaçınır. Eğer indirekt kalorimetre kullanımı mümkün değilse hasta 25 kkal/kg/gün almalıdır.

Özet

Enerji tüketimi esas olarak indirekt kalorimetriyle ölçülür. Bu ölçüm klinikte veya günlük yaşam ortamında çift işaretli suyla, respirasyon odasında ventilasyon başlığıyla VO_2 ve VCO_2 ölçümüne dayanmaktadır. Günlük metabolik hız (GMH) dört bileşenden oluşmaktadır: UMH, uyarılma enerji maliyeti, gıdaya bağlı enerji tüketiminin termik etkisi veya DET ve fiziksel aktivite enerji maliyeti veya AET. Bazen GMH, UMH ve uyarılma enerjisi maliyeti, BMH veya idamesi için enerji tüketimi birlikte üç bileşene ayrılır. BMH genellikle OGMH'ın temel bileşenidir. BMH esas olarak vücut boyutu veya yağsız kitle ile belirlenir. DET diyet alımının bir fonksiyonudur ve enerji dengesinde beslenen denekler için OGMH'ın %10'unu oluşturur. AET, OGMH'nin en değişken bileşenidir. BMH şiddetli akut hastalıkta ve pek çok kronik tüketici hastalıkta yükselir. Bu şartlar altında OGMH sıklıkla normaldir veya AET'deki adaptif azalma nedeniyle düşük bile olabilir.

Kaynaklar

1. Brouwer E. On simple formulae for calculating the heat expenditure and the quantities of carbohydrate and fat oxidized in metabolism of men and animals, from gaseous exchange (oxygen intake and carbonic acid output) and urine-N. Acta Physiol Pharmacol Neerl 1957; 6:795–802.
2. Adriaens MPE, Schoffelen PFM, Westerterp KR. Intra-individual variation of basal metabolic rate and the influence of physical activity before testing. Brit J Nutr 2003; 90:419–423.
3. Schoffelen, PFM, Westerterp KR, Saris WHM, Ten Hoor F. A dual-respiration chamber system with automated calibration. J Appl Physiol 1997; 83:2064–2072.
4. Speakman JR. Doubly-labelled water: theory and practice. London: Chapman and Hall 1997.
5. Westerterp KR. Energy metabolism and body composition; general principles. Eur Resp Monogr 2003; 24:1–10.
6. Westerterp KR. Energy metabolism: human studies. In: Tarnopolski M, ed. Nutritional implications of gender differences in metabolism. Boca Raton: CRC Press 1999; 249–264.
7. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. Nutr Metab 2004; 1:1–5.
8. Westerterp KR, Plasqui G. Physical activity and human energy expenditure. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7:607–613.
9. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1918; 4:370–373.
10. Goris AHC, Vermeeren MAP, Wouters EFM et al. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. Brit J Nutr 2003; 89:725–729.
11. Kulstad R, Schoeller DA. The energetics of wasting diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10:488–493.

12. Van der Kuip M, De Meer K, Westerterp KR, Gemke RJ. Physical activity as a determinant of total energy expenditure in critically ill children. Clin Nutr 2007; 26:744–751.
13. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care units patients. Clin Nutr 2007; 26:649–657.
14. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 2005; 24:502–509.
15. Dvir D, Cohen JD, Singer R Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. Clin Nutr 2006; 25: 37–44.
16. Anbar R, Theilla M, Fisher H et al. Decrease in hospital mortality in tight calorie balance control study: the preliminary results of the TICACO Study. Clin Nutr Suppl 2009; 4:7.
17. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.

2.4. Karbonhidrat metabolizması

L Tappy
Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri
- İnsanlarda glukoz metabolizmasının majör yollarını bilmek
- Sağlıklı deneklerde glukoz metabolizmasının regülasyonunu anlamak
- Stres ve stres hormonlarının glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini bilmek
- Sepsiste ve agresyonda glukoz metabolizması değişiklikleri hakkında bilgilenmek

2.4.1. Normal metabolizmada karbonhidratlar

Diyetteki karbonhidratlar genellikle total günlük enerji alımımızın %40–70'ini oluşturur (bugün için önerilen %50–55). Yenilen karbonhidratların büyük bölümü nişasta ve küçük bölümü (önerilen %10'un altı) disakkaridler (çoğunlukla sukroz ve laktoz) ve monosakkaridler şeklinde sunulur. Diyetteki karbonhidratlar bağırsakta amilazlar, izoamilazların ve enterositlerin fırçamsı kenarında disakkaridazların ardışık eylemleriyle heksozlara sindirilir ve portal dolaşıma heksoz olarak absorbe edilir (diyetteki alımlar güncel öneriler izlendiğinde >%90 glukoz şeklinde)[1].

Glukoz vücudun hemen tüm hücreleri için kolaylıkla bulunan temel enerji kaynağıdır. Bu işlev genel glukoz metabolizmasının çok küçük bir parçasını oluşturmasına karşılık, glukoz çeşitli biyosentetik süreçlerde de (protein ve yağ asitleri sentezi, glikozilasyon, vb.) yer alır. Açlık sırasında kan glukozu 0,8–1,0 g/L (4,4–5,6 mmol/L) konsantrasyonunda tutulur. Glukozun ekstraselüler sıvıya (vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturan volüm) serbestçe diffüze olması gerçeği nedeniyle, bu oran 70 kg ağırlığında erkek bireyde yaklaşık 14 g'a denk gelir. Bu küçük miktardaki ekstraselüler glukoz dışında, glikojen olarak depolanan yaklaşık karaciğerde 70–120 g ve iskelet kasında 200–1000 g KHO vardır. İskelet kasındaki kullanım, kasta glukoz-6-fosfataz enzimi olmaması nedeniyle dolaşıma glukoz salınamadığından iskelet kasıyla sınırlıdır[1].

2.4.2. Glukoz metabolizması regülasyonu

Glukozun (ve diğer makrobesinlerin) metabolizması, nöral ve lokal faktörlerin katkısıyla esas olarak hormonlarla regüle edilir. İnsülin temel anabolik hormondur: insülin sekresyonu yemekler arasında göreceli olarak düşük kalır ve bu bazal sekresyon esasen hepatik glukoz üretimini düzenler. Bazal (açlık) glukoz üretimi açlık glisemisinin majör belirleyicisidir (Tablo 2.4.1.). Karbonhidrat yemeğinden sonra insülin konsantrasyonu artar ve glukoz kullanımı ve depolanmasını stimüle eder[2, 3].

Organlar ve dokular aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

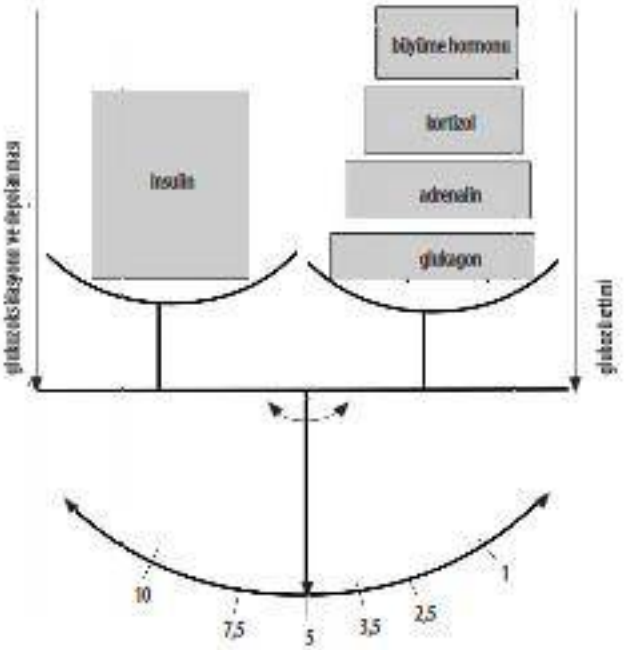
- İnsülin-duyarlı: iskelet kası ve adipoz doku gibi dokularda, insülin spesifik glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu, örn. GLUT4'ün plazma membranına, uyararak glukoz alımını akut olarak artırır[4]; bu insülin-duyarlı dokular karbonhidrat yenilmesi sonrasında glukozu ve yemekler arasında lipitleri kullanırlar. Karaciğerde, insülin hem hepatik glikoneogenezi hem de glikojenolizi azaltarak, hepatik glukoz çıkışını inhibe eder.
- İnsülin-duyarsız: bu dokularda glukoz alımı insülin konsantrasyonuna bağlı değildir ve düşük Km glukoz taşıyıcıları (GLUT1, GLUT3)[4] ve heksokinazın varlığı nedeniyle gün boyunca glukoz transportu ve oksidasyonu oldukça sabit kalır. Beyin insülin-duyarlı değildir ve yaklaşık 1 mg/kg/dak glukoz kullanır (gün boyunca yaklaşık 1,5 g/kg = 100–140 g).

Tablo 2.4.1. Hormonların tüm vücut glukoz metabolizması üzerine etkileri

	İnsülin	Glukagon	Kortizol	Adrenalin	Büyüme hormonu
Glikojenoliz	↓↓	↑↑		↑↑	
Glikoneogenez	↓	↑	↑↑	↑	↑
Kas/adipoz glukoz alımı	↑↑		↓	↓	↓
Glikojen depolama	↑	↓	↑	↓	↓
Glukoz oksidasyonu	↑		↓	↓	↓

Majör temsilcileri glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu olan bir katabolik hormon grubu, insülinin işlevlerine karşı çalışır. Yemekler arasında veya stres ya da agresyon sırasında bu hormonların sekresyonu artar. Bir bütün olarak, insülin-duyarlı dokularda glukoz alımını azaltır ve hepatik glukoz üretimini stimüle ederler. Tek bir hormondan çok glukoz metabolizması insülin ve katabolik hormonlar arasındaki denge tarafından regüle edilir (Şekil 2.4.1.).

Post-absorptif durumlarda, glukagon, kortizol, adrenalin ve büyüme hormonu sekresyonu göreceli olarak yüksektir ve insülin sekresyonu düşüktür. Portal insülin konsantrasyonları sistemik konsantrasyondan daha yüksektir ve insülin, insülin duyarlı olmayan dokularda glukoz üretimi ve glukoz kullanımı arasında bir eşleşmeye izin vererek, katabolik hormonlar aracılığıyla glukoz üretimi stimülasyonunu sınırlar (Şekil



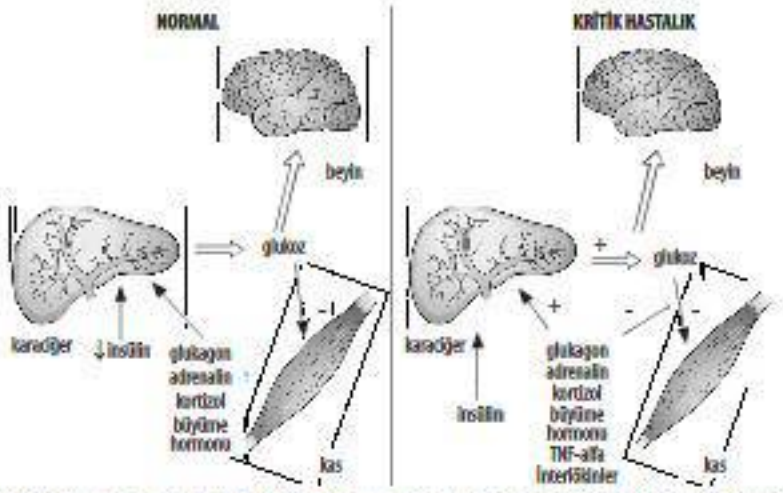
Şekil 2.4.1. Anabolik (insülin) ve katabolik (glukagon, adrenalin, kortizol, büyüme hormonu) hormonlarla gliseni regülasyonu.

2.4.2.). Karbonhidrat yemeği yenildikten sonra (Şekil 2.4.3.) insülin sekresyonu artar ve katabolik hormonların sekresyonu insülin-duyarlı dokularda glukoz kullanımının stimülasyonu ve hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu ile sonuçlanacak şekilde azalır[2, 5, 6]. Yüksek portal glukoz ve insülin konsantrasyonları, net hepatik glukoz alımı ve hepatik glikojen depolanmasını artırır[6].

Glukoz metabolizması hücrelerin enerji durumuna göre de değişiklik gösterir. Enerji düşük olduğunda, AMP/ATP oranı artar, AMP-bağımlı kinaz (AMPK) aktive olur ve anahtar metabolik enzimleri fosforile eder. Kasta, AMPK stimülasyonu glukoz alımını artırırken, karaciğerde glikoneogenezi inhibe eder. Egzersiz sırasında, kasta AMPK aktivasyonu glukoz kullanımını artırırken, katabolik hormonlar hepatik glukoz üretimini stimüle ederler[7].

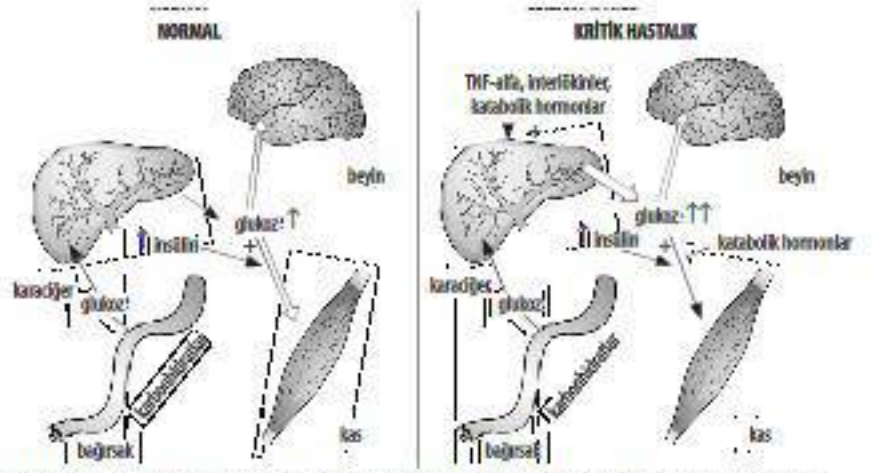
2.4.3. Glukoz metabolizmasında stresin etkileri

Organizmanın yırtıcı hayvanla karşılaşmak gibi potansiyel olarak tehlikeli koşullarla karşılaşmasına olanak sağlamak için stres cevapları gelişmiştir. Bunun işaretleri katabolik hormonların sekresyonunda artış ve sempatik sinir sistemi stimülasyonudur. Sempatik stimülasyondan kaynaklanan adrenalin, kardiyak atımı artırır ve splanknik organlara kan akımını azaltır. Paradoksal olarak, iskelet kasında, akut stres sırasında sempatik stimülasyon, kan akımını yeniden iskelet kasına yönlendiren kas



Şekil 2.4.2. Normal şartlarda (sol) ve kritik hastalık durumunda (sağ) açlık glukoz üretimi ve açlık glisemisinin regülasyonu.

vazodilatasyonu oluştur… …lar (aslında akut durumda glukagon ve adr… …mini artırır ve insülin duyarlı dokuda gluk… …u insülinin etkilerini azaltır ve lipolizi stimü… …ntrasyonundaki artış lipit oksidasyonunu sti… …koneogenezi destekler. Daha uzamış stres s… …in duyarlı dokularda glikoneogenezi artırır ve glukoz alımını inhibe eder. Kortizol sadece glikoneogenezi ve hepatik glukoz çıkışını değil, aynı zamanda karaciğerde bir miktar karbonhidrat "rezervi"nin devamını sağlayacak şekilde, hepatik glikojen sentezini de stimüle eder.



Şekil 2.4.3. Normal şartlarda (sol) ve kritik hastalık durumunda (sağ) postprandial glukoz metabolizmasının regülasyonu.

Katabolik hormonların glukoz metabolizması üzerindeki majör etkileri Tablo 2.4.1. ve Tablo 2.4.2'de gösterilmektedir. Genel olarak, akut stres veya 'savaş veya kaç' cevapları vücudun beyin ve iskelet kasına (splanknik organlar pahasına) çok miktarda oksijen ve substrat desteğini devam ettirmesine ve beyin için glukoz saklamasına imkan sağlar. Bu durum 'savaş veya kaç' için optimal kas aktivitesine imkan verir[8].

2.4.4. Kritik hastalıkta metabolik cevaplar

Kritik hastalıklar (sepsis, travma, vb) birçok özelliği akut strese benzer olan cevaplar yaratırlar. Katabolik hormonların sekresyonu artar ve bu hormonlar insülin-duyarlı dokular üzerinde insülinin etkilerini azaltırken endojen glukoz üretimini stimüle ederler. Vahşi hayvanla karşılaşmanın tersine, kortizolun kendi etkilerine geniş zaman oluşturacak şekilde, bu cevaplar hastalık süreci sırasında daha uzun sürerler. Plazma adrenalin ve glukagon artışı akut olarak glikojenolizi stimüle eder ve hepatik glukoz çıkışını artırır. Yüksek kortizol düzeyleri kas ve splanknik protein katabolizmasını stimüle eder, hepatik glikoneogenezi artırır ve kas glukoz alımını azaltır. Bu durum insülin direnci ve hiperinsülinemi ile b



Kritik hastalık ge e/veya enfeksiyonla birliktedir. Bu şartlar alt F-α ve interlökinler (IL) gibi enflamatuvar m ukoz metabolizmasında birkaç majör etkisi düzeyleri glukoz döngüsünü artırır, fakat i yaratır. IL_1, IL_2 ve IL_6 enflamasyon sırasın bulunur[10].

Katabolik hormonlar ve enflamatuvar sitokinlerin bu uzun süreli sekresyonlarının sonucu olarak, kritik hastalığı olan hastalarda, yüksek hepatik glukoz üretimi ve insülin direncine bağlı olarak açlık plazma glukozu ve insülin artmıştır (Tablo 2.4.1. ve Şekil 2.4.2.). Dahası, karbonhidrat verilmesi sırasında glukoz üretimi baskılanmaz ve postprandial hiperglisemiyle sonlanacak şekilde glukoz alım stimülasyonu bozulur (Tablo 2.4.2. ve Şekil 2.4.3.). Glukoz metabolizmasında değişiklikler karaciğere glikoneojenik substratlar sağlayan endojen protein yıkımına paralel ortaya çıkar.

Her ne kadar bu metabolik cevaplar beyin ve enflamatuvar dokular için endojen glukoz mobilizasyonuna imkan sağlayarak kısa vadede olumlu olsalar da, uzun vadede kronik hiperglisemiye bağlı olarak proteoliz artışı, yağsız vücut kitle kaybı ve organ disfonksiyonlarına neden olacaklardır[8]. Dahası, kritik hastalığı olan hastalarda yüksek plazma glukoz konsantrasyonları, enfeksiyon risk artışının önemli bir faktör gibi

Tablo 2.4.2. Endojen (hepatik) glukoz üretimi (g/kg/gün)

	Sağlıklı denekler	Kritik hastalığı olan hastalar
Gece boyu açlık	~2,5–3	3,5–10
Uzun süreli açlık	~1,5	3,5–10
Postprandial	~0,5–1	1,5–10

görünmesine karşılık, bugün için bilinmeyen mekanizmalarla kötü klinik sonuçlarla ilişkili gibi görünmektedir[11].

Özet

Glukoz metabolizması primer olarak anabolik (insülin) ve katabolik (adrenalin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu) hormonlar arasındaki denge ve hücre enerji durumu (AMPK aracılığıyla) tarafından regüle edilmektedir. Açlık durumlarında, katabolik hormonlar hepatik glukoz üretimini artırır ve iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz kullanımını azaltır. Postprandial koşullarda insülin, iskelet kasında glukoz oksidasyonunu ve karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda glukoz depolanmasını stimüle eder ve hepatik glukoz üretimini inhibe eder. Stres, katabolik hormonları artırarak insülin direnci ve hiperglisemiye neden olur. Buna ek olarak, kritik hastalık sırasında enflamatuvar mediyatörler (TNF-α, interlökinler) genellikle aktive olur ve insülinin etkilerini antagonize ederler. Bu durum uzun vadede zararlı etkiler yaratabilen belirgin insülin direnci ve hiperglisemiye neden olur.

Kaynaklar

1. Newsholme EA, Leech A ... ester: John Wiley & Sons 1983.
2. Frayn K. Metabolic Regul ... Portland press 2003.
3. Gerich JE. Control of gly ... 51–586.
4. Thorens B. Glucose trans ... liver glucose fluxes. Am J Physiol 1996; 270:541–55
5. Tappy L. Regulation of he ... NIDDM. Diabete Metab 1995; 21:233–240.
6. Cherrington AD. Control of glucose uptake and release by the liver *in-vivo*. Diabetes 1999; 48:1198–1214.
7. Musi N. Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and muscle glucose uptake. Acta Physiologica Scandinavica 2003; 178:337–345.
8. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. Metabolism 2003; 52:10–16.
9. Wilmore DW, Robinson MK. Metabolism and nutritional support. Surgical Basic Science. In: Fischer JE, Holmes CR, eds. St-Louis: Mosby-Year Book 1993; 125.
10. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Molecular Medicine 2008; 14:222–231.
11. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet 2009; 373:1798–1807.



2.5. Lipit metabolizması

YA Carpentier, L Sobotka
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Lipit metabolizmasının temel yollarını tanımlamak
- Lipit metabolizmasının düzenleyici mekanizmalarını anlamak
- Kritik hastalık sırasında lipit metabolizmasındaki temel değişikliklere aşina olmak

Giriş

Lipitler vücuttaki enerji depolarının büyük bölümünü oluşturur. Bu onların yüksek enerji içerikleri (1 g trigliserid 9,3 kcal taşır) ve düşük hidrasyonları nedeniyledir; böylece, yağ hem hayvanlar hem de bitkilerde (tohumlar ve fındık) enerji depolamanın ideal şeklidir. Adipoz doku büyük miktarlarda enerjiyi biriktirebilir. Sağlıklı bir bireyde adipoz dokuda depolanan enerjinin ortalama miktarı 150 000 kcal'dir; ancak, bu miktar biriken yağın toplam miktarına bağlıdır. Adipoz dokudan salınan yağ asitleri suda erimez ve plazma albüminine bağlı olarak dolaşır; ayrıca plazma membranlarını stabilize edebilirler. Yağ asitleri bütün dokularda değil ama pek çok dokuda okside edilebilir, yağ asitlerinden karaciğerde üretilen keton cisimler hemen bütün hücreler için uygun bir substrattır.

Lipitler hücre yapılarının önemli bir bileşenidir. Fosfolipit tabakalar tüm hücrelerde bütün membran yapılarının temel bölümüdür. Onların yapısal rolüne ilave olarak, membran fosfolipitleri hücre reseptörlerine bağlı değişik enzimlerle bölünerek prostaglandinler, lökotrienler, inozitol fosfat, vb. gibi biyoaktif molekülleri oluşturan metabolik olarak ön[illegible]yolu ile lipitler pek çok hormon ve biyoaktif[illegible]et eder.



2.5.1. Lipit meta[illegible]

Sağlıklı bir erişkin g[illegible]yağ alır. Bu miktar normal batı diyetinde gü[illegible]ur. Diyetteki trigliseridler majör lipit içeriği[illegible]anı fosfolipitler, steroidler (başlıca kolesterol) ve yağda eriyen vitaminlerden oluşur.

Lipit sindirimi ve emilimi

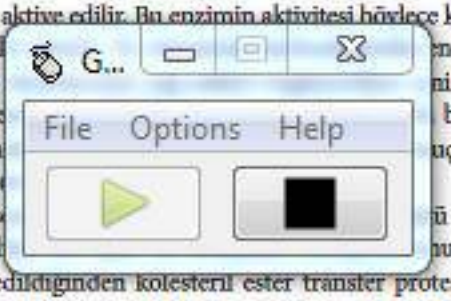
Yağ sindirimi ve emilimi lüminal ve mukozal faz şeklinde ikiye ayrılabilir:

- ***Lüminal faz*** – Lüminal faz sırasında büyük yiyeceklerin yağ içeriği mekanik olarak emülsiyon şekline getirilir (yiyeceklerin çiğnenmesi ve gastrik ve intestinal kontraksiyonlar ile olur). Lipitlerin enzimatik hidrolizi lingual lipaz ile midede başlar (sınırlı bir hızla) ve pankreatik lipaz ve tripsinin aktive ettiği kolipazın kombine etkisi altında olduğu kadar fosfolipidaz, kolesterolaz ve diğer esterazlar ile duodenum ve jejunumda devam eder. Küçük emülsiye partikül formasyonu safranın deterjan özelliği ve miçel formundaki safra tuzları ile büyük oranda artar. Lipolizin son ürünleri yağ asitleri ve β-monoasilgliseroldür. Serbest yağ asitleri, monoasilgliserol, kolesterol, lisofosfolipitler ve yağda eriyen vitaminler miçel karışımları içinde mukozaya transport edilir. Bu tek tabakalı partiküller intestinal lümende aköz süspansiyon şeklinde bulunur.
- ***Mukozal faz*** – İntestinal mukoza yöresinde, miçel karışımları ince bağırsak boyunca lipit moleküllerin emilimine izin verecek şekilde ayrışırken safra asitleri terminal ileumdan emilir. Kolesterolün önemli bir bölümü (~%50) ve bitkisel sterollerin çoğu intestinal lümene yeniden salgılanır. Enterositlerin içinde, trigliseridleri yeniden

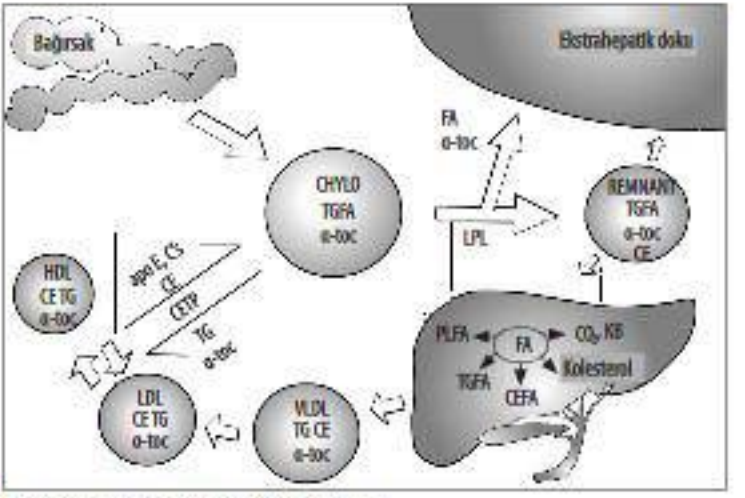
oluşturmak için gliserol ve mono-gliseridler serbest yağ asitleri ile yeniden esterifiye olurlar. Kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipitler ve yağda eriyen vitaminler ile birlikte yeniden sentezlenmiş trigliseridler, apoproteinlerin (apo-B48 ve apo-A1) eklenmesinden sonra şilomikronlar olarak adlandırılan lipoprotein partiküllerinin içine paketlenir. Şilomikronlar lenf damarlarının içine salınır ve torasik duktus yolu ile sistemik venöz kan dolaşımına ulaşır. Uzun zincirli yağ asitlerine karşıt olarak, 6-10 karbonlu orta zincirli yağ asitleri nispeten suda erirler ve büyük bir bölümü portal kan akımı yoluyla direkt olarak karaciğere transport edilir (bakınız Bölüm 2.2.2.2.).

Plazma lipoproteinlerinin intravasküler metabolizması (Şekil 2.5.1.)

Sistemik dolaşımdaki şilomikronlar ilave değiştirilebilir apoproteinler kazanırlar (C-I, C-II, C-III, E ve bir dereceye kadar A-IV). Asıl trigliseridlerin %80'inden fazlası periferik dokuların çoğunda endotel tarafında bulunan lipoprotein lipaz ile hidrolize edilirken, bazı trigliseridler kolesteril esterleri (KE) ve yağda eriyen vitaminlerin çoğu ile birlikte artık partiküller halinde kalır (aşağıya bakınız)[1,2]. Adipoz dokuda lipoprotein lipaz insülin tarafından aktive edilir. Bu enzimin aktivitesi hücrece karbonhidrat ve yağ içeren yemek karışımı il enerji maddesi olarak tercih edilirken, adipoz niden esterifiye edilir ve adipoz hücrelerde de bir enerji gerektirir; bu yüzden lipitlerin sin uç olarak, karışık bir yemekten sonra sindiril



Şilomikronların triglis ü azaltır ve "artık-remnant partikül" şekl u şilomikron partiküllerinden modifiye edildiğinden kolesteril ester transfer protein(CETP) aracılıklı bir işlem olan kolesterolden zengin LDL ve HDL lipoproteinlerinden transfer ile

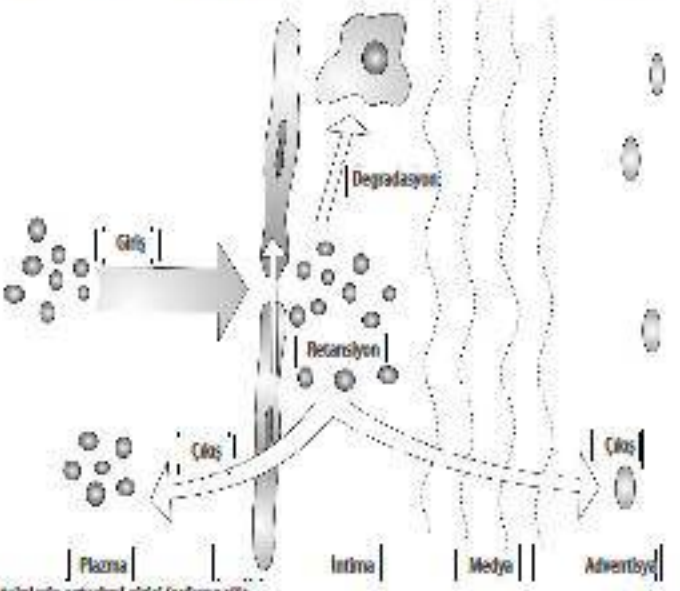


Şekil 2.5.1. Plazma lipoproteinlerinin intravasküler metabolizması.

kolesteril esterlerine de sahiptir. Önceden edinilen apo-E artık partiküllerin karaciğere (hepatositlere) ve diğer dokulara da alımını kolaylaştırır. Karaciğere alımından sonra, artıkların lipit içerikleri ya metabolize edilir ya da çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) içine yeniden paketlenir.

VLDL esas olarak trigliseridleri ve yağda erir vitaminleri karaciğerden periferik dokulara taşır. Dolaşıma salınmalarından sonra, ki bu daha çok beslenme dönemleri arasında olur, VLDL şilomikronlarınkine çok benzer intravasküler metabolizmaya uğrar, örneğin değişilebilir apoproteinlerin edinilmesi, trigliseridlerin büyük bir bölümünün hidrolizi, kolesteril esterlerinin CETP aracılığıyla kazanılması, ve orta dansiteli lipoprotein veya IDL isimli artık partikül formasyonu gibi. Ancak IDL'lerin bir bölümü (~%50) uzaklaştırılır ve endositoza (başlıca karaciğerde) uğrar iken, kalan bölümü trigliseridlerin ve fosfolipitlerin ilave lipolizine gider ve kolesterolden zengin düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) dönüşür; bu işlem sadece karaciğerde olur.

LDL partikülleri temelde periferik dokulardaki hücrelerin yenilenmesi için kolesterol ve fosfolipitleri (hücre membranlarının majör lipit komponenti) transport eder. Ayrıca, LDL yağda erir vitaminleri sağlar. LDL partikülleri normalde dolaşımdan apoprotein B ve/veya E tarafından tanınan spesifik LDL reseptörüne bağlandıktan sonra endositozis ile uzaklaştırılır. Bu işlem büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve kolesterolün hücresel birikiminden kaçınan düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Bilinmesi gereken önemli bir nokta: LDL endoteli transitozis ile kolayca geçebilir ve LDL'nin %25–30'u normalde kan damarları duvarının subendotel (veya intimal) aralığındadır. Fizyolojik durumlarda, LDL dolaşıma



Şekil 2.5.2. Lipoproteinlerin arteriyel girişi (referans[23]).

bütün olarak döner (Şekil 2.5.2.). Ancak, intimada LDL lokal makrofajlar tarafından oluşturulan serbest radikallerin hücumuna uğrayabilir ve peroksidatif hasara gidebilir. Bu modifiye partiküller daha sonra hücre içi kolesterol konsantrasyonu ile baskılanmayan diğer (temizleyici) reseptörler aracılığı ile makrofajlar tarafından fagosite edilir; bu kolesterol akümülasyonunu kolaylaştırır ve köpük hücre formasyonuna yol açar. Ayrıca, okside edilmiş LDL sitotoksiktir ve arter duvarında enflamatuvar reaksiyon gelişimine yol açar; bu aterosklerotik lezyon başlangıcı endotel disfonksiyonu, değişen NO salınımı, adezyon moleküllerinin üretimi, ve düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkilidir.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) apo-A1 içeren fosfolipit çift tabakalardan (bilayers) karaciğer ve bağırsakta oluşturulur. Bu partiküller ekstrahepatik hücrelerde ve dokularda var olan ATP-bağlayan kaset A1 sistemi ile kolesterol yükleyebilir; onlar kolesterolün periferden karaciğere geri transportunda önemli rol oynarlar. Ayrıca, HDL partikülleri normalde önemli enzimleri içerir ve enflamasyon ve peroksidasyona karşı pek çok koruyucu rol oynar.

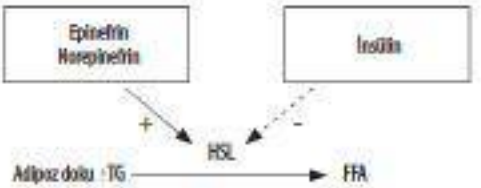
Farklı plazma lipoproteinlerinin temel fonksiyonları Tablo 2.5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.5.1. Lipoproteinlerin temel fonksiyonları

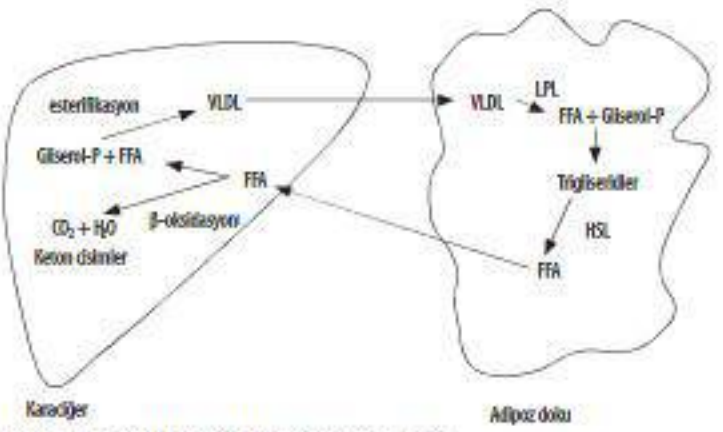
- Trigliseridleri karaciğer ve bağırsaktan periferik dokulara taşır(diyetteki veya depolanmış yağ asitleri)
- Kolesterol ve fosfolipidleri periferal dokulara, bezlere ve karaciğere taşır ("ters")
- Yağda erir vitaminleri taşır
- Antioksidan enzimleri taşır
- Endotoksinleri nötralize eder
- İmmün savunma, enflamasyon ve tromboziste okside lipidlerin etkileri
- Bazı partikülleri dolaşımdan arter duvarının intimal aralığına geçirir (her iki yönde)

2.5.2. Açlık durumunda lipit metabolizması

Açlık döneminde esterifiye olmayan yağ asitleri NEFA (veya serbest yağ asitleri, FFA) adipoz dokuda trigliseridlerin hidrolizi ile plazmaya salınır; gösterildiği gibi dolaşımdaki NEFA'ların çoğu albümine bağlıdır. NEFA'lar iskelet ve kalp kasını içeren pek çok doku için enerji maddesi olarak hizmet edebilir ve büyük oranda oksidasyon, trigliserid, kolesterol ve fosfolipit sentezi ve VLDL sekresyonu için karaciğerde metabolize edilirler. Uzamış açlık sırasında, karaciğer aynı zamanda beyini de içeren pek çok doku için etkin madde olan keton cisimleri üretir. NEFA salınımından sorumlu olan adipoz dokudaki lipolitik aktivite hormon sensitif lipazı – HSL inhibe eden (temelde insülin) ve stimüle eden hormonlar (ve sitokinler) arasındaki denge ile düzenlenir (bakınız Şekil 2.5.3.).



Şekil 2.5.3. Adipoz dokuda hormon sensitif lipazın (HSL) hormonal regülasyonu.



Şekil 2.5.4. Karaciğer ve adipoz doku arasında trigliserid–yağ asidi döngüsü.

Salınan NEFA'ların sadece birkaç dakikalık yarılanma ömrü ile plazma devinimi hızlıdır. Yağ asitlerinin salınım hızı yağ oksidasyon hızını aştığı zaman, adipoz dokudan salınan yağ asitlerinin birazı (istirahat durumunda yarısı) karaciğerde trigliseridlere yeniden esterifiye edilir[4–6]. Daha sonra bu trigliseridlerin çoğu yağ asidi döngüsünü oluşturan VLDL lipoprotein şeklinde kan dolaşımına salınır (Şekil 2.5.4.). Uzamış ekzersiz veya fizik aktivite sırasında, lipit mobilizasyonu ve oksidasyonu birkaç kat artabilir[7]. Yiyecek alımı kısmen bu döngüyü azaltır fakat tamamen baskılamaz; bu yüzden yemekten sonra bile VLDL trigliseridler adipoz dokudaki yağ asidi döngüsünden derive edilir[8, 9].

2.5.3. Cerrahi stres, sepsis ve organ yetersizliğinin etkisi

Lipit ve lipoprotein metabolizması bu farklı patolojik durumlarda önemli ölçüde değişebilir. Cerrahiden sonra ve kritik hastalıkta, hormon sensitif lipaz aktivitesi adipoz dokudan yüksek oranda yağ asidi mobilizasyonu oluşturan katekolamin ve enflamatuvar sitokinlere (TNF-α ve IL-1) yanıt olarak belirgin şekilde artar. Bu durumda plazmaya yağ asidi salınımı yağ asidi oksidasyonunu aşar. Yağ asitleri büyük oranda karaciğerde temizlenir ve trigliseridlere re-esterifiye edilir. Ancak kritik hastalık sırasında hepatik trigliserid üretimi belirgin şekilde artar ve genellikle VLDL sekresyonunda artış ile eşit şekilde olmaz; bu hepatik steatoz ile sonuçlanır[10–12].

Cerrahiden sonra, trigliserid klerensi genellikle artar; sonuç olarak plazma TG düzeyi yükselmez; ayrıca toplam vücut yağ oksidasyonu da artar. Karşıt olarak, ciddi sepsis ve kritik hastalık sırasında, trigliserid hidrolizi ve yağ oksidasyonu azalabilir. Bu durum, endotoksin (LPS) ve TNF-α'nın ve sıklıkla oksijen sunumundaki baskılanmanın, yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesi üzerine inhibitör etkilerinden sonuçlanır. Bu gibi durumlarda periferik dokular için anaerobik glikoliz majör enerji

kaynağıdır ve laktattan glikoneogeneze enerji sağlamak için karaciğerde yağ okside edilir. Adipoz dokudan salınan yağ asitlerinin sadece bir bölümü okside edildiği için, sadece karaciğere değil kalp, pankreas ve kasları içeren periferik dokulara da trigliserid akümülasyonu vardır; bu durum doku fonksiyonlarını önemli ölçüde bozabilir ve lipotoksisite olarak isimlendirilir.

Plazma trigliserid düzeyine karşıt olarak, enflamatuvar yanıt ve doku hasarı boyutu arasındaki güçlü ilişki ile birlikte travma ve sepsiste kolesterol konsantrasyonu azalmıştır. Kolesterol içeriğinde özellikle LDL ve HDL fraksiyonu azalır. Kritik hastalarda hipokolesterolemi, özellikle düşük HDL-kolesterol düzeyleri mortalite ile ilişkili görünmektedir ve prognostik belirleyici olarak kullanılabilir. Kolesterolün hepatik üretimi artmış göründüğünden azalmış kolesterol düzeyi için net bir açıklama yoktur. LDL partiküllerinin makrofajlar tarafından alındığı ve retiküloendotelyal sistemin aktive olduğu intimal alana sekestrasyonu ile birlikte HDL'nin artmış katabolizması (Şekil 2.5.2.) bildirilmiştir.

Kritik hastalık aynı zamanda lipoprotein bileşiminde kalitatif değişiklikler ile de ilişkilidir [13, 14];

- VLDL partikülleri karaciğerde artık partiküllerin alınımını etkileyebilen sfingolipitlerden daha zengindir. Bu, karaciğer üretimindeki artış ile birlikte plazma düzeyinde de yükselmeye yol açar (yukarıya bakınız). VLDL endotoksinleri bağlayabildiğinden ve karaciğer parenkimal hücrelerinde parçalanmasını kolaylaştırabildiğinden, bu artış koruyucu olarak düşünülür.
- LDL partikülleri peroksidatif hasara duyarlıdır. Dahası, stres durumunda üretilen küçük yoğunluktaki LDL endoteli kolaylıkla geçebilir. İntimada, okside olmuş LDL partikülleri süregelen enflamatuvar yanıttan sorumlu enflamatuvar ve trombotik mediyatörleri serbestleştirebilir.
- HDL partikülleri apo-A1'in yerine geçen serum amiloid A'yı (majör akut faz reaktanı) önemli miktarda kapsar; bu HDL katabolizmasını hızlandırır ve onun kolesterolün tersine taşınmasındaki rolünü büyük oranda etkiler. HDL yaralı doku ve enflamasyon yerine lipit bileşikleri sağlar görünür. Ayrıca septik durumlarda, HDL partikülleri protektif enzimlerini kaybeder ve pro-enflamatuvar ve olasılıkla pro-aterojenik duruma gelmiş görünürler. Kritik durumlarda HDL partikülleri daha az toplam lipit taşır ve esterifiye kolesterole karşı serbest kolesterol oranı daha yüksektir.

Özet

Lipitler sadece önemli enerji kaynağı değil aynı zamanda yağ asitleri ve yağda erir vitaminlerin metabolik düzenleyicisi olarak da rol alır. Karışık bir yemeğin sindiriminden sonra, karbonhidratlar okside edilir iken yağ tercihen adipoz dokuda depolanır. Açlık sırasında, yağ asitleri adipoz dokudan salınır ve karaciğer ve ekstra hepatik dokuda enerji maddesi olarak kullanılır. Bu işlem hormon sensitif lipaz ve lipoprotein lipazı düzenleyen hormon olan insülin ve katekolaminler tarafından kontrol edilir.

Kritik hastalık sırasında, artmış adipoz doku lipolizi ile birlikte azalmış yağ asidi oksidasyonu, VLDL üretiminde hızlanma ile birlikte artmış trigliserid üretimi ve karaciğerde (ve diğer dokularda) depolanmasına yol açar. Bu durum organ disfonksiyonunun kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, plazmada kolesterolden zengin lipoproteinlerin kompozisyonu ve konsantrasyonu yönünden bazı majör değişiklikler gözlenir.

Kaynaklar

1. Iriyama K, Carpentier YA. Clinical significance of transfer of apolipoproteins between triacylglycerol-rich particles in lipid emulsions and plasma lipoproteins. Nutrition 1994; 10:252–254.
2. Hacquebard M, Carpentier YA. Vitamin E: absorption, plasma transport and cell uptake. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:133–138.
3. Nordestgaard BG, Nielsen LB. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1994; 5:252–257.
4. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A et al. Acute suppression of VLDL(1) secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. Diabetologia 2007; 50:2356–2365.
5. Julius U. Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111:246–250.
6. Shaw JH, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. Ann Surg 1987; 205:368–376.
7. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. Am J Clin Nutr 2000; 72:558–563.
8. Barrows BR, Parks EJ. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1446–1452.
9. Magkos F, Mittendorfer B. Stable isotope-labeled tracers for the investigation of fatty acid and triglyceride metabolism in humans *in-vivo*. Clin Lipidol 2009; 4:215–230.
10. Shaw JH, Wolfe RR. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. Ann Surg 1989; 209:63–72.
11. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. World J Surg 2000; 24:639–647.
12. Martini WZ, Irtun O, Chinkes DL et al. Alteration of hepatic fatty acid metabolism after burn injury in pigs. JPEN 2001; 25:310–316.
13. Hacquebard M, Ducart A, Schmartz D et al. Changes in plasma LDL and HDL composition in patients undergoing cardiac surgery. Lipids. 2007; 42:1143–1537.
14. Carpentier YA, Scrsel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5:153–158.

2.6. Protein ve amino asit metabolizması

NEP Deutz, Y Boirie, E Roth, PB Soeters

Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- Hücrelerdeki protein sentezi ve degradasyonun temel yollarını anlamak
- Akut ve kronik hastalık durumlarında tüm vücutta protein sentez ve degradasyonunu anlamak
- Protein metabolizmasını ölçmek için kullanılan yöntemleri anlamak

Giriş

Proteinler selüler ve ekstraselüler bileşenlerdir ve çoğu biyolojik süreçte kritik bir rol oynarlar. Proteinlerin: yapı (örn. kollajen, aktin, miyozin); biyokimyasal reaksiyonlar (enzimler); transport (örn. hemoglobin); immün cevaplar (immünglobülinler, C-reaktif protein (CRP), opsoninler); translasyon sürecinde (örn. histonlar) rolü vardır. Proteinler her biri açlık, stres ve eksik beslenme gibi durumlara bağlı olarak değişken ama her biri spesifik oranlarda, sürekli yapılır ve yıkılırlar[1].

Proteinlerin yapı taşları 20 amino asitten oluşur. Proteinler üç boyutlu yapıda katlanmış amino asit (peptid) 'iplikçik'leridir. Bu yapı genellikle peptid zincirinde bulunan amino asit sistein arasındaki disülfit köprüleriyle sürdürülür. Bu üç boyutlu yapı protein fonksiyonu için çok önemlidir.

2.6.1. Fizyoloji

Proteinler nasıl sentezlenir

DNA'nın bir bölümünün çözülmesinden sonra, 'transkripsiyon' olarak adlandırılan süreçte tamamlayıcı mesajcı RNA (mRNA) sentezlenir. mRNA'daki nükleotid sekansı tRNA 'transfer RNA' kullanılarak amino asitlerin 'translasyon' sekansına dönüştürülür. Sentezden sonra, proteinler, proteinlerin fonksiyonunu ortaya çıkaran, değiştiren veya inhibe eden 'post-translasyonel modifikasyon' (PST) ile modifiye edilirler.

PST örnekleri

- Aktif protein üretmek için proteinlerin bölünmesi (örn. insülin oluşturmak için pro-insülin molekülünden C peptidin ayrılması)
- Proteindeki amino asitlerin modifikasyonu (örn. prolin'in hidroksiprolin'e, histidin'in 3-metil-histidin'e, arjinin'in sitrüllin'e veya asimetrik dimetil arjinin'e modifikasyonu)
- Glikozilasyon (amino asitlere bağlı karbonhidratlar), fosforilasyon (örn. serin) veya asetilasyon

Dahası, protein fonksiyonu çeşitli değişikliklerin oluşmasından negatif olarak etkilenir:

- Örneğin, protein zincirindeki serbest sistein molekülleri veya serbest glutatyon sisteini (veya serbest sistein molekülü olan diğer proteinler) ve perokside yağ asitleri arasındaki disülfit bağlarının oluşumu ile protein oksidasyonu.
- Örneğin, glukoz (glikasyon), tirozin ve diğer maddelerin proteine non-kovalan olarak bağlanması.
- Oksidatif stres, protein içinde tirozil radikalleri ve diğer radikallerin oluşumuna neden olabilir[2]. Örneğin, proteinlerdeki iki tirozil radikali, kas proteini sertleştirici ve proteindeki yaşlanmayı hızlandırıcı, çapraz bağ yapabilir.

Proteinler nasıl yıkılır

Hücrelerde proteinlerin yıkımı oldukça düzenlidir. Farklı fonksiyon gösteren bir kaç yıkım sistemi vardır.

- Lizozomal degradasyon: ekstraselüler proteinler endositoza gider ve katepsinler adı verilen spesifik enzimler aracılığıyla lizozomlarda tamamen degrade olurlar.
- Ubikuitin-proteazom yolu: birçok protein ubikuitin-proteazom yoluyla degrade olur. Bu yolda, proteinler ilk olarak küçük bir protein kofaktörü: ubikuitin'e bağlanarak degradasyon için işaretlenirler. Ardından, bir dizi reaksiyon aracılığıyla, protein proteolitik kompleks: proteazom'da küçük peptidlere ayrılır. Ubikuitin-proteazom yoluyla kas proteininde artmış yıkım açlık, böbrek yetmezliği, septik durum ve diyabet sırasında gözlenmiştir.
- Kalpain-bağımlı yol: kalsiyumun intraselüler konsantrasyonuna göre aktive olan sitozoldeki enzimleri içerir. Bunlar hücre iskeletinin yeniden modellenmesine adanmıştır.

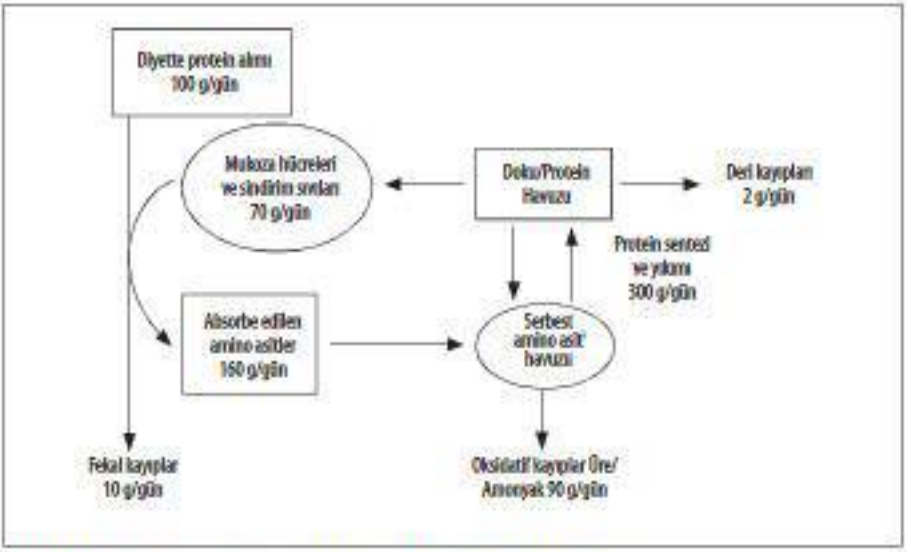
2.6.2. Protein döngüsü

Her gün sentezlenen protein miktarı büyüme, sindirim enzimleri ve diğer enzimlerin yapımı ve çeşitli doku hücrelerinde yıkılan proteinlerin yerine konması için gereksinimlere bağlıdır. Enflamatuvar (stres) durumlarda, tüm vücuttaki farklı proteinlerin tüm sentez oranları toplamının neredeyse yarısı enflamatuvar cevapta işlev gösteren ekstraselüler veya intraselüler proteinlerin sentezinde rol alır. Bu proteinler kas, deri veya kemikteki "periferik" proteinlerden çok daha yüksek döngü oranlarına sahiptir. Tüm proteinler sürekli ve eş zamanlı olarak yıkılır ve sentezlenir. İkisi arasındaki denge net protein üretimi (protein kazancı) veya degradasyon (protein kaybı) olup olmadığını belirler.

Sürekli sentez ve degradasyonun etkisi nedir?

- Proteinler, varlıkları sırasında, birçok durumda fonksiyonlarını azaltacak şekilde modifiye olurlar (yukarıya bakınız). Sürekli sentez ve degradasyon oksidatif stres gibi bir kaç zararlı faktörün neden olduğu hasarın tamirine imkan sağlar. Bu durum proteinin yaşlanmasına ve bu yaşlanma miyozin ve aktin gibi yapısal proteinleri, örneğin, sertleştirebilen çapraz bağlanmaya yol açar.
- Sürekli protein sentezi ve degradasyonu açlık ve stres gibi değişen koşullara hızlı adaptasyona imkan sağlar. Karşıt yönlerde sentez ve degradasyonun hafifçe modifiye edilmesiyle, net etki spesifik metabolik durumun gerektirdiği, protein kazancı veya kaybı olabilir.

Proteinin günlük tüm vücut sentez ve yıkım miktarları (= protein döngüsü: vücuttaki tüm proteinlerin sentez ve degradasyon miktarlarının toplamı) ~ 300 gramdır. Protein metabolizmasının dinamik yapısı Şekil 2.6.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.6.1. Protein metabolizmasının dinamik doğası (Munro ve Crim'den modifiye, 1988[4]).

Eğer vücut büyüyor, doku tamir ediyor veya yerine koyuyorsa, proteinler işin içindedir. Gerekli anahtar fonksiyonlar aşağıda özetlenmektedir.

- ***Büyüme ve idame.*** Proteinler deri, tendonlar, membranlar, kaslar, organlar ve kemikler gibi çoğu vücut yapısının ayrılmaz parçalarını oluşturur. Vücut dokularının büyümesini ve tamirini desteklemek için gereklidirler.
- ***Enzimler.*** Bu proteinler kimyasal reaksiyonları kolaylaştırır.
- ***Hormonlar.*** Birkaç hormon proteindir.
- ***Antikorlar.*** Bu proteinler vücudu hastalıklara karşı koruyarak, yabancı istilacıları inaktive ederler.
- ***Sıvı ve elektrolit dengesi.*** Albümin gibi plazma proteinleri sıvı volümünün ve vücut sıvıları bileşiminin sürdürülmesine katkıda bulunur.
- ***Asit-baz dengesi.*** Plazma ve dokudaki proteinler tampon işlevi görerek asit-baz dengesinin sürdürülmesine yardımcı olurlar.
- ***Taşıma.*** Plazma proteinleri vücutta lipitler, vitaminler, mineraller ve oksijen gibi maddeleri taşır.
- ***Kontraksiyon.*** Örneğin, miyozin ve aktin iskelet kası kontraksiyonunun ana aktörleridir.
- ***Enerji.*** Eğer proteinler amino asitlere degrade olursa veya artakalan proteinler/amino asitler tüketilirse, amino asitlerin karbon iskeleti glukoza çevrilir veya vücudun enerji ihtiyacı için yakıt sağlamak üzere doğrudan oksitlenir.
- ***Proteinler enflamatuvar ve iyileşme sürecinde işlev gösterir.*** Bunlar albümin, fibrinojen, immünglobülin, CRP, yara proteinleri ve diğer proteinleri içerir.

2.6.3. Amino asit metabolizması

Amino asitler vücut içinde aşağıda listelenen, üç kategoriye göre bir dizi metabolik reaksiyona tabi tutulurlar[3,4]:

- Serbest amino asit havuzu kısmı doku proteinlerine katılır. Protein yıkımı nedeniyle, bu amino asitler değişken bir zaman periyodundan sonra serbest havuza geri dönerler ve bu nedenle protein sentezi, katabolizma veya özelleşmiş ürünlerin üretiminde yeniden kullanılabilir hale gelirler.
- Serbest amino asit havuzu kısmı katabolik reaksiyonlara girer. Bu süreç (sıklıkla bir dizi reaksiyon aracılığıyla indirekt olarak) CO_2 olarak karbon iskeletinin kaybına yol açar. Protein degradasyonundan sonra tüm amino asitlerin protein sentezi için yeniden kullanılamayacağı gerçeği, özelleşmiş ürünlerin üretiminde nitrojen parçaları kadar karbon iskeletlerinin kullanıldığını göstermektedir. Bu ürünlerin yenilenmiş yıkımı böylece orijinal amino asit yeniden sentezi ile sonuçlanmaz. Bu protein kayıplarının esas olarak yakıt üretimi işlevi görmesi olası değildir. Bu da, hareketsiz sağlıklı durumda bile, iyi dengelenmiş yemek tüketen normal bir erişkinin neden bir kg yağsız kitle başına en az 0,6–0,9 gram yüksek kaliteli proteine ihtiyacı olduğunu açıklamaktadır. Ancak, eğer protein alımı ihtiyacı aşarsa, protein üre elde etmek üzere ve karbon iskeletlerinin keto- veya glukojenik doğasına bağlı olarak yağ veya glikojene katılmaları veya oksidasyon için karbon iskeletlerini vermek üzere direkt olarak degrade olabilir.
- Pürin bazları, kreatin ve epinefrin gibi yeni N-içeren bileşiklerin sentezi için geri dönüşümsüz amino asit kaybı. Genel olarak, bu bileşikler sonradan son ürünleri serbest amino asit havuzuna dönmeden degrade olur (örn. pürinler ürik aside, kreatin kreatinine ve epinefrin vanilil-mandelik aside degrade olur). Dallı-zincirli amino asitler, Krebs siklusunda ara ürünleri veren karbon iskeletine kendi amino-nitrojenini bağışlayarak geri dönüşümsüz degrade olurlar (örn. esansiyel olmayan fakat kritik öneme sahip bir amino asit olan glutaminin elde edilmesi). Glutamin (ve glukoz) karaciğerde, dalakta ve vücudun herhangi bir yerinde immün hücrelerin aktivasyonu için gereklidir. Çok sayıda fonksiyonu harekete geçirirler. İnceleme için bakınız[5].

Karmaşık yol dizilerinin varlığı, amino asitlerin sadece proteinlerin yapı taşı olarak kullanılmadığını, aynı zamanda birçok önemli biyolojik ve fizyolojik bileşiğin biyosentezi için prekürsör olarak işlev gösterdiğini açıkça göstermektedir. Metabolik ürünler taslağı ve amino asitlerin spesifik fonksiyonları Tablo 2.6.1'de verilmektedir. Metabolik yolların ayrıntılı tarifi için bakınız[3,4].

2.6.4. Tüm vücut protein sentezi ve/veya yıkımı

Protein döngüsü, protein metabolizmasında proteinlerin sürekli olarak degrade olduğu ve sentezlendiği sürekli ve dinamik bir döngüdür. Protein döngüsü, farklı protein tipleri arasında farklılık gösterir (örn. albümin, kollajen, yapısal kas proteinleri,

Tablo 2.6.1. Amino asitlerin metabolik ürünleri ve spesifik fonksiyonları

Amino asit	Ürün	Fizyolojik fonksiyon
Glutamik asit	Glutamin	Nitrojen taşıyıcı
	-	Glutatyon prekürsörü
		Metabolik yakıt
	γ-Aminobütirik asit (GABA)	Hücre bileşeni (özellikle beyinde)
		Transmitter
Aspartik asit	Pirimidin bazları	Nükleik asit ve nükleotidlerin bileşeni
Glisin	Pürin bazları	Nükleik asit ve nükleotidlerin bileşeni
	Porfirin	Hemoglobin ve sitokrom bileşeni
	Kreatin	Kreatin fosfat prekürsörü
	Hippurik asit	Detoksifikasyon
	Konjuge safra asitleri	Yağ sindirimi için gerekli
Serin	Etanolamin	Fosfolipit bileşeni
	Kolin, asetilkolin	Transmitter
Histidin	Histamin	Transmitter, antialerjen, gastrik asit üretimi stimülasyonu
Lizin	OH-lizin	Kollajen bileşeni
	Karnitin	Yağ asitleri taşıyıcısı
Sistein	-	Glutatyon prekürsörü
	Taurin	Safra asitleri bileşeni
		Antioksidan
Tirozin	Adrenalin	Hormon
	Noradrenalin	Hormon, transmitter
	Tiroit hormonu	Hormon
	Melanin	Saç ve derideki pigmentler
Triptofan	Serotonin	Transmitter
	Nikotinik asit	Piridin nükleotid bileşeni
Arginin	-	NO prekürsörü
	Kreatin	Kreatin fosfat prekürsörü
	Poliaminler	Gen ekspresyonu

sarkoplazmatik proteinler, immünglobülinler, akut-faz proteinleri). Protein içeriğine bağlı olarak, döngü, organlar arasında da bu nedenle farklılık gösterebilir[1]. Ek olarak, organlardaki protein döngü hızları, insülin ve katekolamin düzeylerinin önemli değiştirici rollere sahip olduğu hastalık durumları (ve aynı yönde olması şart değildir) tarafından stimüle veya inhibe edilmektedir.

Farklı durumlar ve hastalıklarda proteinlerin tüm vücut sentez ve yıkım ölçümlerine dair birkaç örnek tanımlanmıştır (Tablo 2.6.2.).

Hormonal regülasyon

İnsülin hormonu protein ve amino asit metabolizması üzerinde anlamlı stimulatör bir etkiye sahiptir. Yemek tüketildiğinde, yemekteki karbonhidratlar ve protein net protein sentezini stimüle eden insülin üretimi ve salınımını stimüle edecektir. Yüksek karbonhidrat içeren yemeklerde, ağırlıklı olarak insülin sekresyonu stimüle olur. Ne kadar fazla protein eklenirse, o kadar fazla glukagon sekresyonu artan insülin sekresyonuna eşlik edecektir.

Tablo 2.6.2. Farklı durumların tüm vücut protein sentezi ve yıkımı üzerindeki etkileri. Yaşlandıkça total vücut proteini yavaş yavaş kaybedilir, fakat bu süredin çok yavaş olması nedeniyle akut iztirap çalışmaları sentezden daha yüksek oranda protein degradasyonunu göstermez. Ayrıca organizma beslenme sonrasında protein döngüsünde normal cevaplar gösterir.

Durum	Protein sentezi	Protein yıkımı	Net protein yıkımı
Nütrisyon	↑	–	↓
Açlık	↓↓	↓	↑
Egzersiz	–(↑)	↑	↑
Yaşlanma	–	–	–
Akut hastalık durumları	↑	↑↑	↑
Kronik hastalık durumları	↑	↑↑	↑

Plazma glukoz seviyeleri düşükse glukagon sekresyonu stimüle olur ve eş zamanlı olarak katekolamin sekresyonunu artırır. Strese bağlı katekolamin sekresyonu sırasında da glukagon sekresyonu artar. Hiperglukagonemi üreagenez ve glikoneogenezi destekleyerek, karaciğerde amino asitlerin degradasyonunu stimüle eder.

Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tiroit hormonları, anabolik hormonlar ve seks hormonları gibi diğer hormonlar hepsi insülinle uyum içinde etki gösterirler ve protein sentezi ve yıkımı üzerinde etkilere sahiptirler.

Protein döngüsünde değişiklikler

Protein döngüsü birkaç fizyolojik ve pato-fizyolojik durumdan etkilenir. Protein döngüsündeki değişiklikler özellikle aşağıdaki durumlarda belirgin hale gelir:

- Beslenme sırasında ve hemen sonrasında, genel olarak, protein degradasyonu azalırken, protein sentezi çok hafif değişiklik gösterir. Bu da net protein kazancına neden olur. Post-absorptif fazda (gece boyunca), protein degradasyonu galip gelir. Bu durum net protein kaybına neden olur ve tam olarak büyüyen organizmada 24 saat sonra sıfır dengesine ulaşır. Beslenme sırasında protein kinetiklerinin çalışılması karmaşıktır, çünkü sindirilen yemek proteinlerinden gelen amino asitlerin ilk geçişi sırasında, bağırsak ve karaciğer değişen miktarlarda çekerler. Ayrıca, amino asitlerin splanknik tutulumu her bir amino aside göre büyük değişiklik gösterir. Bu da diyette amino asit bileşiminin post-splanknik periferik amino asit konsantrasyonları ile tam olarak yansıtılmadığı anlamına gelir[6, 7] ('Nütrisyonun etkileri' bölümüne bakınız).
- Büyüme sırasında, hemen tüm proteinler sentez oranlarının degradasyon oranlarından daha yüksek olması nedeniyle birikirler.
- Uzun süreli açlıkta, tüm proteinler sentez miktarları degradasyon miktarlarından hafifçe daha düşük olduğundan kitle olarak çok yavaş azalırlar. Mutlak anlamda, oranlar açlık olmayan durumda veya büyüme sırasında gözlenenden daha düşüktür (sırasıyla %10–40).
- Stres durumlarında (travma, yanık, enfeksiyon), protein döngüsü stressiz duruma kıyasla daha önce sağlıklı olan organizmada artar (yaklaşık %10–30). Tüm vücut düzeyinde, ama ağırlıklı olarak kas, deri ve kemik gibi 'periferik organlarda' protein

kaybı olur. Bu organlardan salınan amino asitler karşılaşılan strese karşı savunma mekanizmasında yer alan 'santral organlar'da kısmen yeniden kullanılırlar. İmmün sistem (karaciğer ve dalaktaki immün hücreler dahil) hücrelerin kendi formlarında protein biriktirir, fakat yara proteinleri, akut-faz proteinleri (fibrinojen, albümin, immünglobülin, kollajen) de artan oranlarda üretilirler[1].

– Strese maruz kalan ve ağır malnütrisyonlu bireylerde protein döngüsü bu şekilde upregüle edilemez. Bu da stresin neden olduğu kusurlu inflamatuvar reaksiyona yetersiz yanıtı ve iyileşme yetersizliğini açıklar[8].

Nütrisyonun etkileri

Dengeli bir yemek sonrasında net protein birikimi birkaç faktöre bağlıdır. Protein tipi (örneğin, düşük veya yüksek kalitede protein; yavaş veya hızlı protein), sindirilen proteinin günlük dağılımı ve yakıt eklenmesi (karbonhidratlar ve/veya lipitler) net protein sentezi üzerinde etkilidir. Yavaş proteinlerin (örn. kazein) bağırsakta daha uzun süreli protein retansiyonuna ve portal vene amino asitlerin azalan salınımına dair kanıtlar vardır. Bu da daha az üre oluşumuna ve yemek sonrası protein birikiminin artmasına neden olur. Aksine, whey proteini (hızlı protein) yaşlılıkta daha iyi nitrojen retansiyonu sağlar[9, 11].

Akut ve uzamış açlık

Gıda alımı durursa, vücut endojen substratları (karbonhidratlar, yağ, proteinler) mobilize etmeye ve tüketmeye başlar. İlk 24 saatte, esas olarak karaciğer ve kastaki glikojen yıkımından sağlanan karbonhidratlar kullanılır. Bundan sonra, trigliserid degradasyonundan gelen gliserol ve periferik organlardan salınan prekürsör olarak glukojenik amino asitlerden elde edilen trikarbon fragmanları kullanılarak karaciğerde glukoz üretilir. Böbrekte, glukoz prekürsör olarak glutaminden üretilir. Enerji üretimi hemen sadece (>%90) direkt veya indirekt olarak yağ oksidasyonundandır. Uzun süreli açlıkta, glukoz metabolizması öyle bir şekilde regüle edilir ki amino asitlerden glukoz üretim ihtiyacı sınırlanır. Bu durum evrimsel baskının dayattığı etkin bir yaşam stratejisi olarak görülebilir. Bu da daha önce iyi beslenen kişiler aç kaldıklarında, yağ depolarının yaşam için sınırlayıcı bir faktör olmadığı gerçeğiyle açıklanabilir. Organizmada mevcut proteinin % 40'tan fazlası kaybedildiğinde, insanlar ölür[12].

Yaşlanma

Yaşlanma sırasında, kastaki spesifik proteinler kadar tüm vücut proteinlerinin sentezi azalır. Bununla birlikte, tüm vücut düzeyinde, yağsız kitle için düzeltilmiş, protein sentezi ve yıkımı, genç ve yaşlı sağlıklı bireyler arasında değişiklik göstermez.

Egzersiz

İki tip egzersiz vardır ve her biri kas kitlesi üzerinde farklı etkiye sahiptir. Direnç egzersizi kas kitlesinde artışa neden olurken (örn. vücut geliştirmeci), dayanıklılık egzersizi kas kitlesinde artışa neden olmaz onun yerine bileşiminde büyük değişiklik

oluşturur (örn. maraton koşucusu). Egzersiz sırasında, tüm vücut protein sentez ve yıkımında artış gözlenir[15–19].

Akut hastalık durumlarında iyileşme

Akut hastalık sırasında protein kinetiklerinin ölçülmesindeki temel problem buna genellikle (yarı) açlığın eşlik etmesidir. Bundan dolayı, besin eksikliği ve protein katabolizmasının kombine etkisi görülmektedir.

Son çalışmalar, yaralanmadan sonraki ilk günler içinde bağırsak ve karaciğerde protein sentezinde ve "periferik" proteinlerin yıkımında artış olduğunu, ikisinin birlikte net protein kaybına neden olduğunu göstermektedir. Bu fazdan sonra nekahat ve iyileşme fazı başlayana kadar kasta protein yıkımı protein sentezini aşacak şekilde devam eder. Bu noktada vücut kademeli olarak net protein anabolizmasına döner ve kısmen periferik protein kitlesini yeniden yapmaya başlar; eş zamanlı olarak santral protein anabolizması azalır. Sepsis sırasında protein sentezi ve yıkımında benzer değişiklikler ortaya çıkar.

Kronik hastalık durumları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), travmatize durumlar ve insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu gibi kronik hastalıklarda tüm vücut protein sentez ve yıkım oranlarında artış rapor edilmiştir. Bu hastalıkların çoğu kronik enflamatuvar durumlarda tipik olarak gözlenen sistemik sitokin üretiminde artışla karakterizedir. Sonuçta ortaya çıkan akut-faz proteinleri üretimindeki artış protein döngüsünde gözlenen artıştan sorumlu olabilir ve protein döngüsündeki artışla enflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyar.

Kanserin etkileri büyük oranda kanser tipi, lokalizasyon ve yayılıma bağlıdır. Kanser tarafından ortaya çıkan negatif besin dengesi ve enflamasyona bağlı kilo kaybı protein kinetikleri üzerindeki etkileri ve kaşeksinin ortaya çıkmasının erken mi geç mi indüklendiğini yoksa hiç mi indüklenmediğini belirler[18] (Bölüm 8.15'e bakınız).

2.6.5. Protein metabolizmasını ölçme yöntemleri[17–19]

Nitrojen dengesi (ND) ölçümü

Vücuttaki genel protein metabolizması ND ile özetlenebilir. ND, nitrojen (N) alımı (A) ve atımı arasındaki farkı yansıtır. Fark pozitif (aktif büyümede olduğu gibi N retansiyonu), negatif (N kaybı) veya sıfır (N dengesi) olabilir. Bu nedenle ND'nin belirlenmesi A ile idrar (İ), feçes (F) ve dermal kayıplar (D) gibi tüm N kaybı yollarının dikkatle hesaplanmasını gerektirir.

$$ND = A - (İ + F + D)$$

ND vücudun genel N alımı ile N kayıpları arasındaki ilişkiyi ifade eden basit bir kavramdır, fakat yaygın olarak eleştirilmiştir. Protein alımı ne kadar artarsa, ünite gram

ağırlık başına belirgin N retansiyonunun o kadar büyük olacağı defalarca bulunmuştur. Bu tutarsızlığın muhtemel açıklaması aşağıda listelenen faktörlere bağlı olabilir.

- İdrar ve feçes dışında kalan yollarla N kayıpları dikkate alınmamıştır (70 kg erkekte 10–20 mg N/kg/gün veya ~ 0,7–1,4 g N/gün).
- Non-protein N olarak N retansiyonu hatalı değerlendirmeye neden olabilir.
- ND her zaman total vücut üre havuzu için düzeltilmelidir.
- İdrar ve feçesin toplanması ve taşınmasındaki güçlükler klinik çalışmalarda iyi bilinen problemlerdir.
- Alımların aşırı hesaplanması ve atımların eksik hesaplanması nedeniyle N-retansiyonu ölçümündeki hatalar kümülatiftir.

Denge periyodunun optimum süresi kritik bir konudur. Minimumun üzerindeki hemen tüm alım düzeylerinde N dengesi elde edilebilir. Bu nedenle, N dengesinin varlığı mutlaka yeterli amino asit alımı anlamına gelmez, ama onun yerine alım adaptasyonunu yansıtır. Yeni seviyelerde dengeye ulaşma intervali, esas olarak organizmanın fizyolojik durumunun ve söz konusu periyot boyunca nütrisyonel değerin bir fonksiyonudur. Büyümekte olan çocuklarda 3–4 günlük bir periyot yeterli olabilirken, erişkinlerde 1 hafta süreli tahliller gerekebilir.

Enerji alımı vücudun ihtiyaçlarının altına düşerse ND progresif olarak daha negatif hale gelir, fakat total enerji alımı deneğin enerji tüketiminin üstünde artış gösterirse ND daha olumlu hale gelir. ND yaralanma ve stresten de etkilenir. Yaralanma veya cerrahi girişim sonrası aralıklı enfeksiyon epizodları sırasında idrarla N atılımı artar ve ND negatif olur. Bu durum hasara karşı katabolik cevabın parçasıdır.

Tüm vücutta proteinlerin sentezi ve yıkımı nasıl ölçülür

İnsanlarda protein döngüsünün özelliklerini değerlendirmek için çeşitli indirekt ve direkt ölçümler ortaya konmuştur. Bu ölçümler idrarda kreatinin atılımı, idrar 3-metilhistidin düzeyi ölçümü, amino asit denge çalışmaları ve amino asit izotop infüzyonu kullanarak protein döngüsü tahminlerini içermektedir. İzotop metodolojisi kullanımıyla, proteinlerin sentez ve yıkım oranları hakkında daha fazla fikir elde edilebilir. Tüm vücut protein yıkımı, genellikle (Şekil 2.6.2.) izotopik olarak zenginleştirilmiş amino asit izleyicilerin (tracers) (örn. lösin, fenilalanin), dengeli durumdayken, belirlenmiş sabit ve sürekli bir infüzyon protokolü kullanılarak ölçülür. Bu ölçüm birkaç saat sonra elde edilen bir platoya erişmeyi gerektirir. Amino asit izotopunun geri dönüşümsüz kaybının (oksidasyon, hidroksilasyon) ölçümünden sonra tüm vücut protein sentezi hesaplanır. Proteinlerin tüm vücuttaki sentez ve yıkımının ölçülmesi, işaretlenmiş amino asit infüzyonu ve arterial kan örneği gerektiren basit bir işlemdir. Bu nedenle herhangi bir hastanede veya araştırma merkezinde yapılabilir.

Farklı çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasında önemli olan verilerin kg olarak vücut ağırlığı yerine kg olarak yağsız doku başına oran olarak ifade edilmesi gerekliliğidir. Çünkü yağ dokusu sadece çok az olarak tüm vücut protein kinetiklerine katkıda



Şekil 2.6.2. Proteinlerin tüm vücut sentez ve yıkımının ölçülmesi tek bir havuzda (örn. plazma havuzu) görünme oranı (Ra) ve kaybolma oranının (Rd) ölçülmesi prensibine dayanır. Plazma havuzuna giren radyoaktif işaretli X amino asidi infüzyon hızı (I) ile plazma havuzuna giren (Ra) işaretlenmemiş X amino asidi miktarı (izlenen) arasındaki oran plazma havuzunda işaretli ile işaretlenmemiş arasındaki orana (TTR) eşittir. Bu nedenle, Ra = I/TTR. Bu prensibi kullanarak, tüm vücut protein yıkımı (ör. L-^{13}C-fenilalanin veya L-^{13}C-Lösin infüzyonunu kullanılarak ve arteriel plazmada fenilalanin veya lösin TTR ölçülerek ölçülebilir.

bulunur. Bu nedenle, farklı vücut bileşenlerine sahip olan popülasyonların yağsız kitle açısından ayarlanması gerekmektedir. Proteinlerin tüm vücut sentez ve yıkımı ölçülerek birçok durum çalışılmıştır ve sonuçlar önemli ölçüde değişebilir. Bunun birkaç sebebi vardır. Daha önce söz edilen faktörlerin yanı sıra, işaretlenme için seçilen amino asit (lösin, fenilalanin) ve kullanılan hesaplama modeli sonuçları etkiler.

Organlardaki protein sentezi ve yıkımı nasıl ölçülür

İnsanlarda, organlardaki değişiklikleri ölçmek için invaziv teknikler gerekir. En kolay ulaşılabilen organ kastır. Organlarda protein sentezi ve yıkımını ölçmek için kan akışının ölçümü ile ekstremitelerde arterial ve venöz örnek alınması ve işaretli amino asit infüzyonu gereklidir. Ölçüm için kullanılan diğer organlar şunlardır:

- splanknik bölge (hepatik venöz örnekleme)
- beyin (internal juguler venden örnekleme)
- kalp (koroner sinüsten örnekleme)
- böbrek (renal venden örnekleme)

Organ denge tekniklerinin invaziv yapısı nedeniyle, organlardaki proteinlerin sentez ve yıkımının ölçümü genellikle özelleşmiş merkezlerde yapılır.

Proteomikler

Vücutta binlerce farklı protein tipi vardır (proteom). Bu proteinlerin fonksiyonu kendi transkript ekspresyonu yanı sıra PST'lerden de etkilenir. Belli hastalık durumları ve belli besinlerin alınması proteinlerin miktarı, fonksiyonu ve yapısını değiştirebilir. Bu nedenle, gen ekspresyonu otomatik olarak daha yüksek protein içeriğiyle ilişkili değildir, tüm proteinlerin "biyolojik imza"sının bilinmesi global bir yaklaşım gerektirir: bunlar 'proteomikler" olarak adlandırılırlar.

Vücut sıvılarında tüm protein profilinin analiz edilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Genellikle birkaç basamak gereklidir ve yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler iki boyutlu jel elektroforeziyle protein ayrımı, proteinlerin peptidlere sindirilmesi ve kitle spektrometre ile birleştirilen kromatografi, gaz veya likit kromatografi – kitle spektrometridir (LC-MS/MS)[20]. Farklı doku tiplerinde proteomlara dair veri tabanları mevcuttur.

Amino asitlerin saptanması

Eskiden amino asit konsantrasyonları kan plazmasında ve doku sıvısında iyon değişim kromatografisi ile ninhidrin saptanarak ölçülürdü. Bu teknik primer ve sekonder amino asitlerin belirlenmesine olanak sağlıyordu.

Ardından ters faz (RP) yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), ultraviyole (UV) veya floresan (F) tespitinin izlediği ön-kolon türevlendirme seçilen yöntem haline geldi.

Son zamanlarda, UV/F saptama yöntemlerinin yerini almak üzere likit kromatografi–kitle spektrometrik (LC-MS) yöntemler geliştirilmiştir.

Metabolomikler

Metabolomikler ('metabonomikler' olarak da bilinir) başlangıçta 'multiselüler sistemlerin patofizyolojik stimuluslar veya genetik modifikasyonlara karşı zamanla ilişkili multiparametrik cevaplarının kantitatif ölçümü' olarak tanımlanmıştır. Genler ve gen ürünleri (örn. gen transkriptleri ve proteinler) ile ilgili bilimsel bilgi son on yıl içinde büyük artış göstermiştir. Bununla birlikte, bu bilgi organizmaların biyolojik fonksiyonları ve fenotiplerinin anlaşılmasına sadece kısmen katkıda bulunmaktadır. Biyolojik fonksiyonların regülasyonu bireysel genlerin yanı sıra DNA'sı sadece küçük bir bölümü temsil eden hücresel ağdan kaynaklanmaktadır. Daha da ötesi, bahsi geçen fonksiyonun regülasyonunda protein kümeleri önemli rol oynar. Tüm organizma fonksiyonunun daha iyi anlaşılması tüm post-genomik olaylar ve çevresel kısıtlamaların entegrasyonunu içeren düşük moleküler ağırlıklı aracılar (metabolitler) düzeyine dahil ederek sağlanabilir. Metabolizma bilgisi biyolojik süreçlerin global analizine doğru klasik 'omik' yaklaşımlarıyla elde edilen bilgi arasındaki açıklık olarak görülmektedir. Sınırlı sayıda metabolite işaret eden söz konusu yola odaklanmış metabolik çalışmalara ek olarak, metabolom analizleri sadece çok çeşitli biyomolekülleri barındırmak zorunda değildir, aynı zamanda geniş dinamik aralıktaki metabolit konsantrasyonlarını da kapsaması gerekir. Analitik yaklaşımların temel değişkenleri günümüzde akla uygundur. Bu yaklaşımlar parmak izi alma, profil çıkarma, havuz boyutlarının kesin ölçümü ve stabil izotoplar kullanan akış analizini içermektedir; akış analizinin kendi başına bir '-omiks' yaklaşımı olduğu öne sürülmüştür ('fluksomiks')[20].

Özet

Proteinler biyolojik süreçte kritik rol oynarlar ve farklı yollarla sürekli olarak sentezlenir ve yıkılırlar. Tüm vücut düzeyinde, proteinlerin sentezi ve yıkımı amino asit izotopları kullanılarak ölçülür. Proteinlerin tüm vücutta sentez ve yıkımı vücutta tüm farklı proteinlerin her bir sentez ve yıkımının net sonucudur. Sağlıklı durumda, erişkinler sıfır protein dengesinde kalırlar. Ancak, sentez ve yıkım hastalık evresi ve mevcut koşullardan (örn. açlık, beslenme, sepsis, büyüme, iyileşme ve aktivite) farklı şekilde etkilenir ve net katabolizma veya anabolizma ile sonuçlanır. Stres durumlarında, periferik organlar (kas, deri, kemik) katabolik iken santral organlar (örn. karaciğer,

dalak, immün hücreler, yaralar) anaboliktir. Protein sentez ve yıkım oranlarını saptamaya yönelik modern yöntemler tüm vücut düzeyinde, organ veya doku düzeyinde veya spesifik proteinlerde (örn. plazma) genellikle izotop-dilüsyon yöntemlerine dayanmaktadır.

Kaynaklar

1. Soeters PB, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. Clinical Nutrition 2009; 28:583–596.
2. Era S, Kuwata K, Imai H et al. Age-related change in redox state of human serum albümin. Biochim Biophys Acta 1995; 1247:12–16.
3. Salway JG. Metabolism at a Glance, third edition. Massachusetts 02148-5020, USA: Blackwell Publishing, Inc 2004.
4. Munro HN, Crim MC, eds. The proteins and amino acids. Lea and Feabiger 1988.
5. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. J Nutr 2008; 138:2025–2031.
6. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y et al. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278:902–909.
7. Soeters PB, de Jong CH, Deutz NE. The protein sparing function of the gut and the quality of food protein. Clin Nutr 2001; 20:97–99.
8. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states. Am J Clin Nutr 2005; 82:792–800.
9. Boirie Y, Dangin M, Gachon P et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:14930–14935.
10. Boirie Y, Gachon P, Beaufrere B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. Am J Clin Nutr 1997; 65:489–495.
11. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:340–348.
12. Krieger MZ in Pena GM PdDN. Sobre la atrofia de los organos durante la inaninicion. Nutricion Hospitlaria 2007; 22:112–123.
13. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W et al. The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. Early Hum Dev 1998; 53:77–97.
14. Tessari P, Zanetti M, Barazzoni R et al. Mechanisms of postprandial protein accretion in human skeletal muscle. Insight from leucine and phenylalanine forearm kinetics. J Clin Invest 1996; 98:1361–1372.
15. Wagenmakers AJ. Tracers to investigate protein and amino acid metabolism in human subjects. Proc Nutr Soc 1999; 58:987–1000.
16. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 1996; 335:1897–1905.
17. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Gischler J et al. Increased plasma gln and Leu Ra and inappropriately low muscle protein synthesis rate in AIDS wasting. Am J Physiol 1998; 275:577–583
18. Engelen MP, Deutz NE, Wouters EF, Schols AM. Enhanced levels of whole-body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1488–1492.
19. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K et al. Effect of severity of stress on whole-body protein kinetics in surgical patients receiving parenteral nutrition. Nutrition 1996; 12:763–765.
20. Zhang X, Fang A, Riley CP et al. Multi-dimensional liquid chromatography in proteomics – a review. Analytica Chimica Acta 2010; 664:101–113.

2.7. Sağlıkta ve hastalıkta su ve elektrolitler

L Sobotka, SP Allison, Z Stanga, DN Lobo
Çeviren: ***F Çelik***

Öğrenim hedefleri
- Su ve elektrolit metabolizması temel kavramlarını anlamak
- Açlık, travma ve sepsisin sıvı ve elektrolit fizyolojisi üzerindeki etkisini bilmek
- Ekstrarenal sıvı kayıplarının sonuçlarını ve tedavisini anlamak

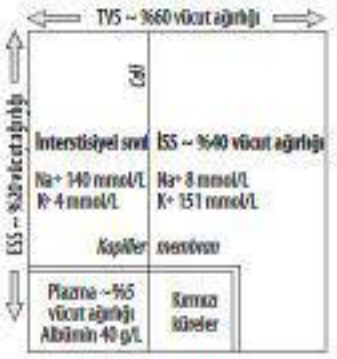
Giriş
Su ve elektrolitler vücudun "iç ortamı"nın temel bileşenleridir, hemen tüm hücreleri çevreleyen ve metabolitlerin ve gazların ileri geri geçmesini sağlayan bir ortam yaratır. Kas hücrelerinin %75'ini, yağ hücrelerinin %5'ten daha az bölümünü oluşturan majör intraselüler bileşenlerdir. Hücre membranları boyunca elektrolit değişimi, hücrenin uyarılabilirliği, sinyal iletimi, transport süreci ve hücre hareketi için ön şarttır. Elektrolitler ikinci haberci, koenzim olarak da işlev gösterirler ve yapısal fonksiyonlara sahiptirler. Sıvı ve elektrolit dengesini sadece harici kazanç veya kayıp olarak değil, aynı zamanda hastalığın bir sonucu olarak gelişen internal sıvı kompartmanları arasındaki kaymalarla ilişkili olarak da dikkate almak gerekir.

2.7.1. Su ve sıvı kompartmanları

Şekil 2.7.1'de görüldüğü gibi erişkinde total vücut suyu, vücut ağırlığının yaklaşık %60'ıdır[1] (yenidoğanlar ve bebeklerde bu oran daha yüksek, obezlerde daha düşüktür). ***Vücut sıvısı farklı bölümlerde bulunur:***
- intraselüler (ISS) – vücut ağırlığının %40'ı
- ekstraselüler (ESS) – vücut ağırlığının %20'si

Bu iki kompartman, fonksiyonel olarak hücre membranı tarafından, membranın sodyum pompasıyla birbirlerinden ayrılırlar. Sodyum pompası, sodyumu ekstraselüler aralıkta ana ozmotik iskelet olarak korurken, sağlıklı durumda iki kompartman arasında sabit bir ilişkiyi sürdürür. Potasyum, proteoliz sonrasında amino asitler dışında hücre dışına çıkamayan intraselüler proteinler üzerindeki çok sayıda negatif yük tarafından temel intraselüler katyon olarak korunur. Bu nedenle, katabolik durumlarda potasyum, protein yıkım derecesiyle orantılı olarak hücreden çıkar. Aksine, anabolizma sırasında hücreler potasyum tutar ve ekstra potasyum verilmedikçe, serum potasyum konsantrasyonu düşer. Aşırı şiddetli hastalıklarda, sodyum pompası bozulabilir ve hücre içinde sodyum konsantrasyonu normalin üstüne çıkar. Bu durum "hasta hücre sendromu" olarak adlandırılır.

Ekstraselüler aralık, kapiller membran aracılığıyla intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlara ayrılır. Sağlıklı durumda, kapiller bazal membranındaki por



Şekil 2.7.1. Vücut sıvı kompartmanları ve elektrolit konsantrasyonları (Na+ – sodyum; K+ – potasyum; TVS – total vücut suyu).

büyüklüğü, proteinlerin plazmadan kaçış hızını sınırlar ve bu nedenle plazmada ekstraselüler aralığın geri kalanından daha yüksek onkotik basınç yaratır ve plazma volümünün bütünlüğünü sürdürür. Sağlıkta bile görülen yavaş ve kademeli albümin kaçışı, lenfatik sistem aracılığıyla sirkülasyona döndürülür. Bu albümin akımı, günlük albümin sentez hızının on katıdır[2], bu nedenle her 24–48 saatte bir intravasküler albümin interstisiyel aralığa geçer. Hastalıklar tarafından üretilen sitokinler lokal olarak yaralanma bölgesinde ve daha genel olarak travma, yanık veya anafilaktik reaksiyon gibi şiddetli hastalık durumunda, kapiller porların boyutlarında büyümeye neden olur. Bu durum lokal şişliğe neden olur ve sirkülasyonu sürdürmek için, uygun sıvı replasmanı gerektiren interstisiyel aralık içine jeneralize plazma volüm kaybından sorumlu olabilir[3].

Ekstravasküler sıvının, ekstravasküler bileşeni aşağıdaki bölümlere ayrılır:

- interstisiyel sıvı – 9 litre
- konnektif doku ve kartilajdaki su – 3 litre
- kemiklerdeki su – 3 litre
- transselüler su – 1 litre (gastrointestinal ve renal kanallardaki sıvı)

Paralitik ileus veya intestinal obstrüksiyon gibi durumlarda aşırı miktarda ekstraselüler sıvı bağırsakta havuzlanır, bu nedenle fonksiyonel olarak etkin bir kayıp oluşur ve intravenöz yolla yeterli tuz ve su replasmanı gerekir.

Uygulanacak sıvıların dağılımı, içeriklerine göre belirlenir. %0,9 salin, sodyum içeriğinin ozmotik etkisi nedeniyle ekstraselüler boşluk içinde kalır. Her bir litre %0,9 salin, total ekstraselüler boşluğu 1 litreye kadar genişletir ve plazma (250 ml) ile ekstraselüler boşluğun kalanı (750 ml) arasında orantı vardır[4]. Plazmanın, total ekstraselüler sıvının yaklaşık dörtte biri olarak gösterildiği Şekil 2.7.1. incelenerek bu orantı anlaşılabilir. %5 dekstroz, saf su uygulamasına eşdeğerdir ve bu nedenle glikoz hızla metabolize edildikten sonra hücre membranlarını serbestçe geçerek, 42 litrelik vücut suyu boyunca dağılır. Öğrenciler bölümsel dağılımın yanı sıra, klinik önemi büyük olan gastrointestinal ve renal kanallar boyunca günlük sıvı ve elektrolit akımını da anlamalıdırlar.

2.7.2. Gastrointestinal kanal boyunca sıvı akışı

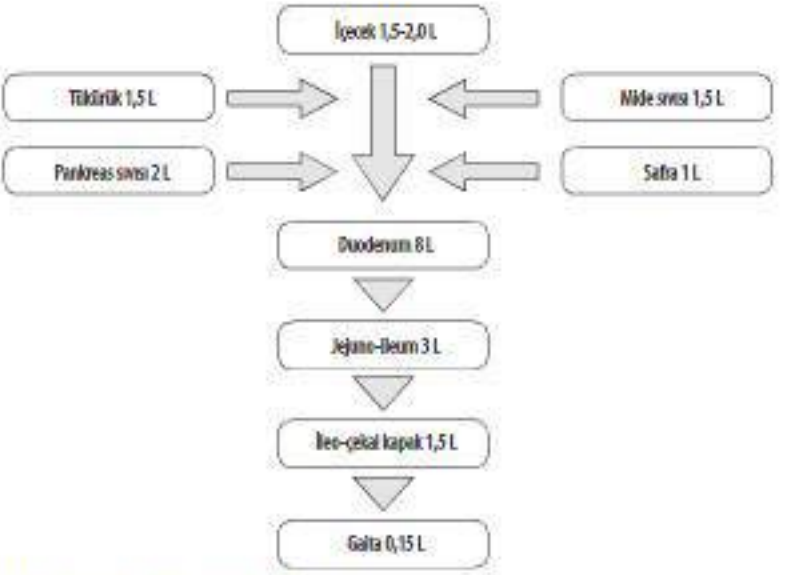
Gastrointestinal kanal uzunluğunun en önemli sebeplerinden biri, içine salgılanan büyük miktarlarda su, sodyum ve diğer elektrolitleri reabsorbe edebilme yeteneğidir. Şekil 2.7.2'de görüldüğü gibi üst ince bağırsakta, oral alım ile tükürük, safra, pankreatik sıvı ve ince bağırsak sıvısını içeren günlük 9 litrelik sıvı akışı vardır. Bu volüm ileo-çekal valve ulaştığında 1500 ml'ye ve feçeze ulaştığında 150 ml'ye düşer.

Sodyum ve buna bağlı olarak su absorpsiyonu, üst ince bağırsakta 90 mmol/l üstünde sodyum konsantrasyonu ve karbonhidratlar tarafından artırılmaktadır, ki karbonhidratlar kolonda çözünür fiberlerin bakteriyal sindirimiyle elde edilen, kısa zincirli yağ asitlerinin artışını da sağlarlar. Gastrointestinal kanalın çeşitli seviyelerindeki elektrolit konsantrasyonları Tablo 2.7.1'de gösterilmektedir. Kusma, diyare, fistül, stoma kayıpları veya ileus sırasında havuzlanmadan kaynaklanan potansiyel sıvı ve elektrolit kayıplarını anlamak için bu gerçeklerin anlaşılması çok önemlidir.

Yukarıdaki gerçeklerin bilinmesi bu hastalarda uygun içerikli besinlerin reçetelenmesinde çok önemlidir. Örneğin Tablo 2.7.1'de gösterildiği gibi ince bağırsak fistülü nedeniyle günde 2 litre kaybı olan hasta ilave 2 litre su, 220–240 mmol sodyum ve 10–20 mmol potasyuma ihtiyaç duyacaktır.

2.7.3. Böbreğin rolü

Böbrek yaklaşık olarak 125 ml/dak. hızla hemen tamamen proteinsiz sıvıyı süzer, fakat bu sıvı 124 ml/dak. hızla proksimal tübüler sistemde reabsorbe edilir. İdrarın



Şekil 2.7.2. İnsan bağırsağındaki ortalama günlük sıvı dengesi.

Tablo 2.7.1. Gastrointestinal sekresyonların yaklaşık elektrolit içeriği

Sekresyon	Sodyum (Na^+) (mmol/L)	Potasyum (K^+) (mmol/L)	Klor (Cl^-) (mmol/L)
Tükürük	44	20	
Gastrik	70–120	10	100
İnce bağırsak	110–120	5–10	105
Safra	140	5	100
Pankreas	140	5	75
Diyare			
– Kolera (erişkin)	120	15	90
– Kolera (çocuk)	100	27	90
– Non-spesifik (çocuk)	56	25	55

"mecburi volümü" atık ürünleri vücuttan atmak ve kan üre ve kreatinin seviyesini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olan volümdür. Dehidrate sağlıklı erişkin, plazma ile idrar arasında üreyi 100 kat konsantre edebilir ve bu nedenle homeostazisi sürdürmek için günlük sadece 500 ml idrar hacmine ihtiyacı olabilir. Bununla birlikte hastaların ve yaşlıların aynı görevi yerine getirmek için günlük 1000 ml'den fazla idrar atmaları gerekebilir[5].

Eğer protein katabolizması artarsa, üre yükü daha fazla idrar çıkışını gerekli kılabilecek kadar fazla olabilir. Sağlıklı böbrek, geniş bir aralıkta sodyum atılımını ayarlayabilir. Vücut travması, akut hastalık, kan hacmi kaybı veya azalmış kalp debisine cevap olarak, böbrek; daha fazla su ve pratik olarak filtrelenen tüm sodyumu reabsorbe ederek kan akımı, renin-anjiyotensin-aldosteron, vazopressin (ADH) ve natriüretik peptid (ANP) değişikliklerine cevap verir. Bu nedenle bu tip hastalar, sodyum ve su uygulaması yapılan akut hastalık boyunca, ödem formasyonu ile birlikte su ve sodyum retansiyonu gösterirler. Öte yandan, uygunsuz su ve sodyum kısıtlaması, aşırı sıvı yüklemesi kadar zararlı olabilir, bu nedenle optimal sıvı dengesini sürdürmek için bu hastaların sıkı bir şekilde izlenmesi gereklidir[6–8].

Sodyum atılımıyla karşılaştırıldığında, böbreğin potasyumu modifiye etme yeteneği daha düşüktür. Potasyum atılımı, büyük oranda distal tübülde potasyumun sodyum veya hidrojenle yer değiştirmesiyle oluşur. Bu nedenle, potasyum eksikliği sıklıkla alkaloza eşlik eder, böbreğin bu katyonu tutma yeteneğini azaltır ve bu nedenle kısır döngü yaratır[5].

Kritik hastalığı olan vakalarda beslemenin tasarlanmasında renal fizyoloji ve eksternal dengedeki bu patofizyolojik değişiklikleri anlamak önemlidir.

2.7.4. Eksternal sıvı dengesi

Sağlıklı erişkin vakada, eksternal su dengesinin tipik değerleri Tablo 2.7.2'de gösterilmektedir. Her ne kadar hastanelerdeki sıvı dengesi şemaları sıvı dengesi için yararlı

Tablo 2.7.2. Sağlıklı kişide su dengesi

Alım		Çıkış	
Alınan sıvı	2100 ml	Hissedilmeyen – Deri	350 ml
Metabolizmadan gelen sıvı	200 ml	Hissedilmeyen – Akciğer	350 ml
		Ter	100 ml
		Feçez	100 ml
		İdrar	1400 ml
Total	2300 ml	Total	2300 ml

bir kılavuz olabilir ve günden güne fistül veya idrar çıkışıyla aspire edilen veya kaybedilen değişiklikleri kaydetmeye yararsa da, bu şemalar bilindiği gibi doğru değildir ve bir hafta sonra kümülatif hata yüksek olabilir[5, 6, 7]. Su dengesi ölçümünde optimal yöntem, şüphesiz renal ünitelerde uygulandığı gibi, düzenli ağırlık ölçümüdür. Sadece ağırlığa güvenmenin tek dezavantajı, bu ölçümün bağırsakta veya diğer vücut kavitelerinde havuzlanan ve bu nedenle normal fonksiyonunu kaybeden sıvıyı içermesidir. Bununla birlikte, hasta muayenesi ile birleştirilen ağırlık ve sıvı dengesi şemalarının akıllıca yorumlanması, sıvı dengesinin doğru klinik tedavisine imkan sağlar. Aşırı kayıp olan durumlarda su ve/veya tuz alımının artırılması veya oligürik intrensik renal yetmezlik, kalp yetmezliği veya bazı ödematöz durumlara cevap olarak azaltılması gerekebilir.

Kritik hastalığın akut fazı boyunca, ekstraselüler kompartman içine sıvı tutulması belirgin olduğunda dikkatli olunmalıdır (örn. akut pankreatitte – retroperiton içine sekestrasyon veya ekstraselüler boşluk içine jeneralize sıvı sekestrasyonu ve sonuçta ödem gelişimi)[9]. Bu durumlarda, yetersiz sıvı replasmanı veya hatta sıvı kısıtlaması dolaşım yetmezliğine ve doku hipoperfüzyonuna yol açabilir. Bu nedenle, ödem oluşumuna rağmen, intravasküler volüm ve kan akımını sürdürmek için, mutlaka yeterli sıvı verilmelidir. Bazen intravasküler volüm ve yeterli dolaşımı sürdürmek ve hipoperfüzyon ve pre-renal yetmezlikten kaçınmak için 10 litreden fazla kristalloid solüsyon (Hartman solüsyonu, Ringer laktat vb.) ve bazı kolloid solüsyonların infüze edilmesi gereklidir. Öte yandan, bu tip hastalarda kolaylıkla aşırı yükleme yapılabilir (yukarıya bakınız) ve klinik beceri, yeterli replasman ile aşırı sıvı yüklemesinden kaçınılması arasındaki süreci yönlendirmektir. Akut fazda interstisiyel aşırı yükleme yeterli resüsitasyonun bedeli olsa da, hasta şok fazından çıktığı anda, sıvı girişini azaltmak ve idame moduna dönmek, fazlalığın atılmasına imkan sağlamak ve normal sıvı dengesinin yeniden kurulmasını sağlamak önemlidir.

Kritik hastalıkta, her saat 50–100 ml idrar çıkışını sürdürmeye çalışmak önemli olabilir, ancak komplike olmayan cerrahi sonrasında atık ürünlerin yeterli miktarda atılmasını sağlamak için bu kadar fazla idrar çıkışı gereksizdir. Elektif cerrahi uygulamada, bu kuralı körü körüne izlemeye çalışmak, istenmeyen aşırı tuz ve su yüklenmesine ve komplikasyon oranında artışa neden olabilir. Aşırı tuz ve su retansiyonunun kardiyak ve ventilatuar problemleri agreve edebileceği ve renal fonksiyonu bozabileceği vurgulanmalıdır[10]. Bu nedenle, bu tip hastanın sürekli klinik takibi gereklidir

ve dikkatli sıvı replasmanı veya sıvı alınması (farmakolojik veya ekstrakorporeal) başlatılmalıdır.

2.7.5. Açlık ve yaralanma etkileri

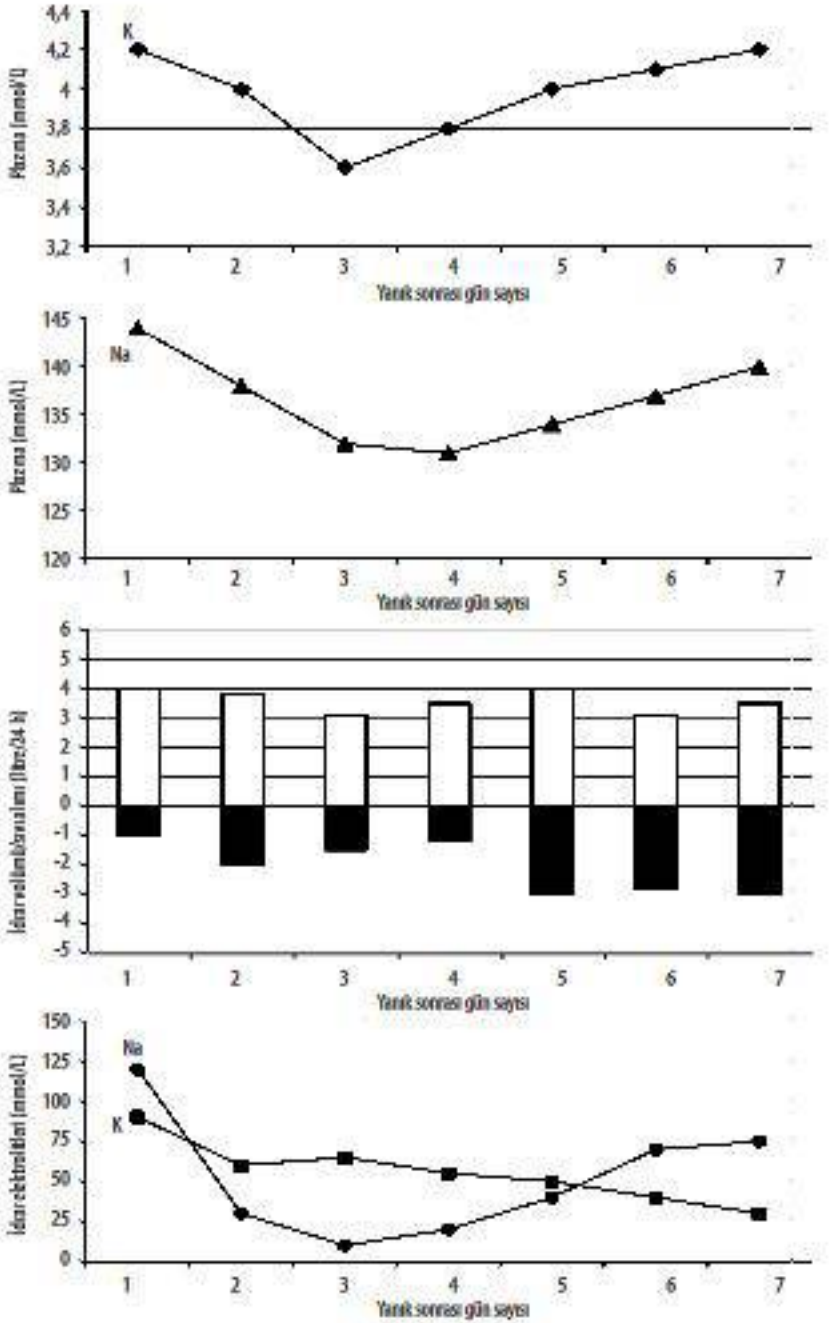
Ancel Keys ve ark.[11]'nın, yarı-aç bırakılan ve 24 hafta içinde vücut ağırlıklarının %23'ünü kaybeden genç erkekler üzerinde yapılan meşhur çalışmalarında, yağ ve yağsız doku kaybedilirken, ekstraselüler sıvı volümünün sadece çok az düşüş gösterdiği ve bu nedenle vücut ağırlığının büyük bir yüzdesini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu hastalar aşırı tuz veya suya tolerans gösterememektedir ve kıtlık ödemi gelişmektedir. Benzer şekilde Wilkinson[12, 13] ve ardından Moore[14], tarafından gösterildiği gibi metabolik yaralanma cevabına, tuz ve su retansiyonu ve aşırı tuz ve su yükü atılımında yetersizlik eşlik etmektedir. Nekahat dönemi başlangıcı tuz ve su diürezi yeteneğinin geri dönüşüyle bildirilmektedir. Gerçekten de Moore[14] yaralanmada "sodyum retansiyonu" ve "sodyum diürezi" fazları terimlerini türetmiştir. Sodyum tutulurken, protein yıkımı sırasında hücrelerden salındığından potasyum atılımı artar. Aksine, hastalığın anabolik veya nekahat fazında, hücrelerde nitrojen ihtiyacı arttığında ve hücreler yeniden protein sentezlediklerinde, ekstra potasyum verilmesi gerekir, aksi takdirde hipokalemi gelişir. Nütrisyonel destek sağlandığında, bu durum özellikle dikkat çekicidir. Bu değişiklikler Şekil 2.7.3.'te örneklenmekte, orta derecede yanık hastalarda spontan diürezin izlediği sodyum atılımındaki azalma gösterilmekte iken, majör komplike yanıktaki sonuçları gösteren Şekil 2.7.4.'te en az 1500 mmol pozitif sodyum dengesine rağmen idrar sodyumu düşük kalmaktadır. Hiponatremi dilüsyon ve 'hasta hücre' kombinasyonunu yansıtabilir.

2.7.6. Elektrolitler

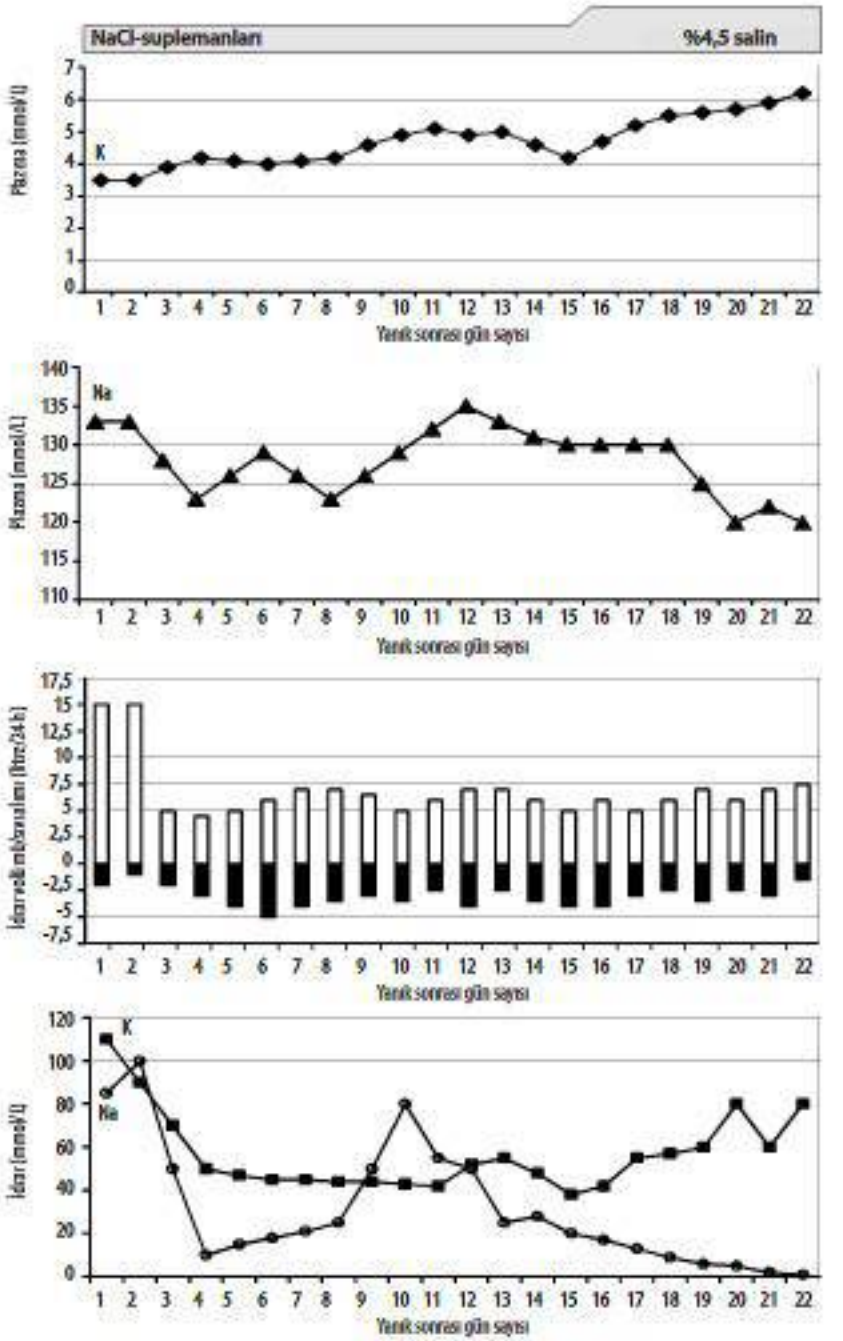
Tablo 2.7.3. ekstraselüler ve intraselüler sıvıda mineral ve elektrolit konsantrasyonlarının yanı sıra bu elementlerin total vücut içeriğini göstermektedir. Diyetteki normal elektrolit alımlarını da gösterir. Bu değerlerin klinik duruma göre ayarlanmaları gerekebilir, örneğin aşırı gastrointestinal kayıpta artar veya renal yetmezlikte veya başlangıçta aşırı yüklenme olması durumunda azalır.

Tablo 2.7.3. İnsan vücudu elektrolit konsantrasyonları ve diyetteki alımlar

Elektrolit	ESS (mmol/L)	İSS (mmol/L)	Vücutta total (mmol)	Diyetteki alım (mmol/gün)
Sodyum	140–155	10–18	3000–4000	80–200
Potasyum	4,0–5,5	120–145	3000–3500	50–150
Kalsiyum	2,2–2,5		25000–27000	20–60
İyonize kalsiyum	0,9–1,3	0,0001		
Magnezyum	0,7–1,2	15–25	900–1200	10–20
Klor	98–108	2–6	3000–4000	120–300
Fosfat	0,7–1,3	8–20	30000–32000	20–50



Şekil 2.7.3. Hasta A (26 yaşında, %20 yanık): hafif yanık yaralanması sonrasında plazma ve idrar elektrolitleri değişiklikleri ile spontan iyileşme ve sodyum diürez fazı gelişmesi.



Şekil 2.7.4. Hasta B (17 yaşında, %60 yanık): majör ve letal yanık sonrası elektrolit değişiklikleri. Büyük miktarda sodyum alımına rağmen sodyum retansiyonu ve hipernatremi süreklilik gösterir.

Sodyum

Yukarıda açıklandığı gibi sodyum ESS'nin temel katyonu ve ozmotik ajanıdır. Her ne kadar vücut 4000 mmol sodyum içerirse de, bunun sadece yarısı serbestçe değiştirilebilmektedir. Her gün yaklaşık 22.400 mmol sodyum böbreklerden süzülür ve 22.300 mmol renal tübüllerden geri emilir. Böbrek intravasküler basınç ve akım değişikliklerine, renin aldosteron sistemi, natriüretik hormonlar, dopamin, prostaglandinler ve sempatik sinir sistemi ile cevap vererek atılan sodyum miktarını kontrol eder ve ekstraselüler sıvıdaki denge durumunu sürdürür. Malnütrisyon ve hastalık durumları, yukarıda açıklandığı gibi böbreklerden sodyum taşınmasını değiştirebilir. Sodyum dengesi, kaybedilen ve infüze edilen tüm sıvılardaki sodyum içeriğini ölçen zorlu bir yöntemle saptanabilir. Ancak çok daha pratik olan yöntem su dengesini ölçmek için günlük ağırlık ölçümü ve plazma sodyum konsantrasyonu kombinasyonunu kullanmaktır. Eğer su içeriğindeki değişiklik bilinirse sodyum içeriğindeki değişiklik sodyum konsantrasyonundaki değişiklikten anlaşılabilir. Plazma sodyumu, mutlaka total vücut sodyumundaki değişiklikleri yansıtmaz ve değişiklikler büyük ihtimalle su dengesindeki dalgalanmaya bağlıdır. Bağırsakta aşırı miktarda tuz ve su depolanması durumunda veya 'hasta hücre sendromu' varlığında bu yöntem işe yaramaz. Ancak, altta yatan patofizyolojiyi anlayan akıllı bir klinisyen, bu konuda kendi klinik yargısını kullanır. İdrarda atılan sodyum miktarı bazen sodyum kaybı veya fazlası için iyi bir ölçüt olarak kabul edilir ve sağlıklı durumda bu varsayım doğrudur. Ne yazık ki birçok hastalıkta bu durum yukarıda açıklandığı gibi doğru değildir.

Potasyum

Potasyum intraselüler sıvının ana katyonudur, hücre içinde negatif protein yükünü dengede tutar. Her ne kadar oligürinin eşlik ettiği katabolik durumda total vücut kaybına hiperkalemi eşlik ederse de, özellikle alkalozla birlikte giden serum potasyum düşüklüğü genellikle potasyum eksikliğini yansıtır. Hücreler, her ikisi de potasyum alımını zorunlu kılan ve besleme kaynağında artış gerektiren glikojen ve protein sentezlemeye başladıkları nekahat dönemine kadar, serum potasyum düşüklüğü potasyum eksikliği olarak tanımlanamaz. Hücrelerden potasyum kaybı asidoza neden olur. Aksine pH artışı potasyum alımına eşlik eder.

Şiddetli potasyum eksikliğinin özel görünümü, paradoksal asidüri ile olan alkalozistir. Bu durum sıklıkla sirkülatuvar volüm azalması, sodyum yerine potasyum kaybı ve nihai olarak metabolik alkalozise rağmen sodyum yerine hidrojen kaybının sonucudur:

$$\Downarrow \text{ESS} \rightarrow \Uparrow K^+\text{-atılımı} \rightarrow \Downarrow K^+\text{-depoları} \rightarrow K^+\text{-deplesyonu} \rightarrow \Uparrow \text{idrarda } H^+\text{-atılımı}$$
$$\Downarrow$$
$$\text{alkaloz} + \text{asidik idrar}$$

Bu karışıklık, sadece potasyum infüzyonuyla değil aynı zamanda volüm replasmanıyla tedavi edilmelidir.

Glikoz, özellikle insülinle kombine edildiğinde, hızlı selüler alıma ve serum potasyum seviyelerinde düşüşe neden olur. Bu nedenle nütrisyonel desteğin ilk günlerinde, serum potasyumu günlük olarak izlenmeli ve serum potasyumunu yeniden oluşturmak için gıdadaki nütrisyonel destek içeriği ayarlanmalıdır. Başlangıçta günde 100 mmol değerini aşan miktarların uygulanması gerekli olabilir, ancak daha sonra idame beslenmesi sırasında bu değer 80 mmol veya daha altına düşürülebilir.

Magnezyum

Magnezyum esas olarak kemikte (500–600 mmol) ve intraselüler sıvıda (500–850 mmol) dağılır. Ekstraselüler sıvıda 0,7 ile 1,2 mmol/L konsantrasyonunda sadece 12–20 mmol mevcuttur. Birçok enzim sisteminin esansiyel bileşenidir ve aynı zamanda membran potansiyel stabilitesi için esansiyeldir (Na^+, K^+ - ATPaz). Serum magnezyumunun düşük veya magnezyum eksikliğinin olduğu durumlarda, nöromuskuler irritabilite ve şiddetli konvülziyonlar vardır. Periferik vazodilatasyon ve kardiyak aritmiler de ortaya çıkabilir. Hekimler, esas olarak aşırı sıvı kaybı olan gastrointestinal hastalıkta, magnezyum eksikliğiyle karşılaşırlar ve bu durum özellikle kısa bağırsak sendromunda sorun oluşturur. İncebağırsağın üst parçasında magnezyum konsantrasyonu sadece 1 mmol/L'dir ve bu oran distal bağırsakta artar, bu nedenle Crohn hastalığında olduğu gibi distal stomalar, fistüller veya diyareden kaynaklanan kayıplar klinik olarak anlamlı hipomagnezeminin ortaya çıkmasına daha yatkındır.

Kalsiyum gibi magnezyum da, albümine bağlanır ve bu nedenle magnezyum serum seviyesindeki düşüş serum albümininindeki değişikliklerin ışığında yorumlanmalıdır. Ancak serbest magnezyum konsantrasyonundaki düşüşün, paratiroit hormon (PTH) sekresyonu üzerinde sekonder etkileri olabilir ve hipokalsemiye neden olur. Bu nedenle tüm hipokalsemik hastalarda, eğer bu durum primer problem olarak gözüküyorsa serum magnezyumu ölçülmeli ve düzeltilmelidir. Kısa bağırsak sendromu olan hastalarda serum magnezyumunu normal sınırlar içinde tutmak zor olabilir, fakat 0,5 mmol/L gibi düşük seviyelerin bu gruplarda nasıl tolere edildiğini görmek şaşırtıcıdır. Serum magnezyumu 0,4 mmol/L'in altına düşmedikçe aşikar semptomlar genellikle ortaya çıkmaz. Sınırlı oral suplemanter magnezyum oksit veya gliserofosfat olarak uygulanabilirse de şiddetli vakalarda problemi düzeltmek için 160 mmol kadar magnezyumun 48 saat içinde intravenöz olarak uygulanması gerekebilir. Mg subkutan olarak da verilebilir (bakınız Bölüm 5.5.6.). Parenteral nütrisyonda günlük verilen olağan miktar 8–12 mmol magnezyum sülfattır. Hipomagnezemi, ayrıca hipofosfatemi, tiyamin eksikliği ve tuz ve su retansiyonu ile birlikte refeeding sendromunda da görülür[15] (bakınız Bölüm 7.3.).

Fosfat

Fosfat vücutta en fazla bulunan anyondur. Bu mineralin büyük bölümü kemiklerde bulunur (25.000–27.000 mmol). Geri kalan bölüm intraselüler sıvıda dağılır

(4500–5000 mmol) ve ekstraselüler sıvıda sadece küçük bir bölüm mevcuttur (12–20 mmol). Fosfat metabolik süreçler için gerekli olan birçok koenzim sistemi ve diğer bileşenlerle kombine olma yeteneğine sahiptir. Fosfat makroerjik maddelerin üretimi için de gereklidir (ATP, GTP, CP); ayrıca birçok protein (esas olarak enzimler) aktivitesi, fosforilasyon/defosforilasyon işlemiyle regüle edilir.

Her gün yaklaşık 150 mmol fosfat böbreklerden süzülür ve 120 mmol reabsorbe edilir. Önemli miktarda hidrojen iyonu bu formda atıldığından, fosfat atılımı (20–40 mmol/gün) asit-baz dengesinde de önemlidir. Her ne kadar bugüne kadar tamamen tatmin edici bir düzenleyici mekanizma gösterilmemişse de birçok faktör fosfat metabolizmasını etkiler. Renal yetmezlik olmadığı sürece plazma konsantrasyonu arttıkça fosfatın renal atılımı artar. Katabolik hastalık sırasında hücrelerden fosfat kaybı olur ve böbrekler yoluyla atılır. Aksine anabolizma başladığında veya glikoz ya da besin ögesi uygulaması yapıldığında ortaya çıkan net selüler fosfat alımı, aynı anda yeterli fosfat uygulaması yapılmadıkça tehlikeli derecede düşük serum fosfat seviyesine neden olabilir. Hipofosfatemi, kas güçsüzlüğü, kardiyak ve respiratuvar yetmezlik, bilinç bozukluğu ve ölüme neden olabilir [15] (bakınız Bölüm 7.3.).

Kalsiyum

Kalsiyum insan vücudunda en fazla bulunan katyondur ve 1300 g (33.000 mmol) düzeyindedir. Her ne kadar sadece %1'i serbestçe değiştirilebilirse de %99'u iskelettedir. Plazmada normal konsantrasyonu 2,2–2,5 mmol/L'dir ve 0,8–1,24 mmol/L dışında hepsi proteine bağlıdır. Bu nedenle hastalıkla ilişkili serum albümin azalmalarında ölçülen kalsiyum konsantrasyonu yukarıya doğru ayarlanmalı ve 40 ve 25 g/L arasında serum albümin konsantrasyonunda albümindeki her 1 g düşüş için kalsiyum 0,02 mmol artırılmalıdır. Kalsiyum, nöral ileti, kas kontraksiyonu, hormon sekresyonunda ve ikincil mesajcı olarak birçok metabolik süreçte hayati rol oynar. Serbest kalsiyum azalması tetani, nöbetler, bilinç bozukluğu ve hatta ölüme neden olur.

Kalsiyum absorpsiyonu, atılımı ve kandaki konsantrasyonu, paratiroit hormon (PTH), kalsitonin ve vitamin D tarafından regüle edilir. Her gün böbrekten 240 mmol kalsiyum süzülür ve 238 mmol yeniden absorbe edilir. Günlük olarak sadece 2–10 mmol atılır. Vitamin D gıdalardan veya cilt üzerindeki güneş ışığından derive edilir, karaciğerde hidroksile edilir ve ardından böbrekte aktif ve en potent form 1,25 $(OH)_2D_3$ elde edilir. Bu nedenle renal yetmezlikte vitamin D eksikliği gelişir ve sekonder hiperparatiroidizm ve kemik hastalığı günlük 0,25–1 mg 1 α-hidroksikolekalsiferol şeklinde 1,25 $(OH)_2D_3$ analogu verilmesini gerektirir. Uzun süreli parenteral nütrisyonda kemik hastalığı gelişir. Bu nedenle özellikle infantlar, çocuklar ve gebe kadınlarda yeterli kalsiyum ve vitamin D verilmesi uzun süreli nütrisyonel desteğin yaşamsal bir parçasıdır.

Öte yandan kritik hastalık sırasında plazma kalsiyum seviyesinin düzeltilmesi gerekli değildir; bazı yazarlara göre kritik olarak hasta vakalarda kalsiyum suplementasyonu mortaliteyi artırabilir. Ayrıca kısa süreli nütrisyonel destek alan veya kritik hastalığı olan erişkinlerde eksiklik gelişmesi olağan değildir.

Özet

Sıvı dengesi sadece eksternal kayıp veya kazanç bağlamında değil, aynı zamanda hastalıkta ortaya çıkan kompartmanlar arası değişim bağlamında ele alınmalıdır. Yaralanma ve açlık tuz ve su retansiyonu ve ESS genişlemesi ile ilişkilidir. Nekahat sırasında aşırı tuz ve su yükünün atılması yeteneği geri döner. Katabolik hastalık sırasında potasyum, fosfat ve Mg kaybı gelişir ve anabolik nekahat fazı sırasında replasman gerekir. Hem sıvı (hem de sodyum) defisiti ve aşırı yükü klinik sonuç için zararlı olduğundan, nütrisyonel destek alan hastaların uygun şekilde tedavisi için normal ve anormal sıvı ve elektrolit fizyolojisinin tam olarak anlaşılması gereklidir [7, 8, 16–18].

Kaynaklar

1. Edelman IS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. Am J Med 1959; 27:256–277.
2. Fleck A, Raines G, Hawker F et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet 1985; 1:781–784.
3. Lobo DN, Allison SP. Fluid, electrolyte and nutrient replacement. In: KG Burnand, AE Young, J Lucas et al. eds. The New Aird's Companion in Surgical Studies. London: Churchill Livingstone 2005.
4. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. Crit Care Med 2010; 38:464–470.
5. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders. New York: McGraw-Hill: 2001.
6. Allison SP. Dehydration. In: Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ, eds. Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition. London: Academic Press 1993.
7. Lobo DN. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. Proc Nutr Soc 2004; 63:453–466.
8. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. Proc Nutr Soc 2010; 2:1–11.
9. Kaufman BS. Fluid resuscitation. In: Carlson RW, Geheb MA, eds. Principles and Practise of Medical Intensive Care. WB Sauders Company 1993; 129.
10. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV et al. Fluid balance and acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2010; 6:107–115.
11. Keys A, Brozek J, Henschel A et al. The Biology of Human Starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press 1950.
12. Wilkinson AW, Billing BH, Nagy C et al. Excretion of chloride and sodium after surgical operations. Lancet 1949; 1:640–644.
13. Wilkinson AW, Billing BH, Nagy C et al. Excretion of potassium after partial gastrectomy. Lancet 1950; 2:135–137.
14. Moore FD. Metabolic care of the surgical patient. Philadelphia: Saunders 1959.
15. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M et al. Nutrition in clinical practice – the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr 2008; 62:687–694.
16. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. Clin Nutr 2008; 27:179–88.
17. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients. GIFTASUP 2008. Available from http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf.
18. Starker PM, Lassila PA, Forse RA et al. Response to total parenteral nutrition in the extremely malnourished patient. JPEN 1985; 9:300–302.

2.8. Eser elementlerin fizyolojik fonksiyonu ve eksiklik durumları

A Shenkin
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri
- Mineraller ve eser elementlerin normal rollerini anlamak
- Eksiklik ve fazlalıklarının etkilerini bilmek
- Ölçüm yöntemlerini ve bu yöntemlerin sınırlamalarını bilmek

Çinko

Çinkonun katalitik, yapısal ve düzenleyici olmak üzere üç temel fonksiyonu vardır. Yaklaşık 100 enzim, özellikle protein ve nükleik asit sentezinde yer alan enzimler, katalitik aktiviteleri için çinkoya ihtiyaç duyarlar. Bu da çinkonun büyüme ve doku tamirinde önemini göstermektedir. Ayrıca, çinko, sistin ve histidin rezidülerine bağlanarak çinko bağlantıları oluşturur ve diğer proteinlerin katlanmasına imkan sağlar. Çinko bağlantıları, çinko-bakır süperoksid dismutaz gibi enzimleri katalize etmese de gen transkripsiyonunda ve enzim etkisinin kolaylaştırılmasında büyük role sahiptir. Çinko aynı zamanda karaciğerde metallotionein sentezi gibi gen ekspresyonunu direkt olarak etkiler.

Çinko makrobesinlerin bağırsakta sindirilmesinden sonra emilir. Absorpsiyon demir ve bakır gibi diğer elementlerin büyük miktarlarda alınmasından veya biyoyararlanımı azaltan fitat veya lif miktarından belirgin şekilde etkilenebilir. Vücuttaki çinkonun homeostazisi büyük oranda emilen veya bağırsağa sekrete edilen çinko miktarı tarafından kontrol edilir. Çinko plazmada esas olarak albümine bağlanarak taşınır. Kas protein katabolizması artmadıkça idrardaki çinko genellikle fekal çinkonun %10'unun altındadır[1,2].

Çinko eksikliği iyi bilinmektedir. Çocuklarda büyüme geriliği ilk belirtidir. Şiddetli çinko eksikliği alopesi, diyare, seksüel maturasyonda gecikme, özellikle yüzde ve vücut katlantılarında ekzematöz döküntü ve iştah azalmasına neden olur. İmmün fonksiyon üzerinde de önemli etkileri vardır[3].

Vücuttaki çinko durumunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan gösterge plazma çinko konsantrasyonudur ve enflamatuvar yanıt olmadığı durumlarda çinko alımıyla anlamlı bir korelasyon gösterir. Ancak, hastane popülasyonunda, cerrahi, enfeksiyon veya diğer enflamatuvar hastalıklar plazma çinko seviyesinde akut düşüşe neden olur. Bu nedenle plazma çinko konsantrasyonundaki değişiklikler bağlayıcı protein olan albümin düzeyindeki değişiklikler ve aynı zamanda akut-faz yanıtındaki (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu) değişikliklerle, mümkünse eş zamanlı C-reaktif protein ölçümüyle birlikte değerlendirilmelidir[4]. Eritrositlerdeki çinko konsantrasyonu gibi diğer çinko değerlendirme yöntemlerinin yararı ispatlanmamıştır ve saçtaki çinko metodolojik varyasyona çok duyarlıdır. Enzim aktivitesinin

de yeterince spesifik olduğu kanıtlanmamıştır. Eksüdatif çinko kaybının önemli olduğu majör yanıklar dışında organ yetmezliği çinko ihtiyacında belirgin değişikliklere neden olmaz.

Bakır

Bakır primer olarak oksidaz işlevi gösteren bazı metalloenzimler için katalitik role sahiptir. Örneğin, sitokrom C oksidaz enerji metabolizması için çok önemlidir, lizil oksidaz kollajen ve elastinde çapraz bağlar oluşturur ve ferroksidaz demiri okside ederek transferrine bağlanmasını sağlamak suretiyle plazmada dolaşımını ve dokulara taşınmasını sağlar.

Bakır homeostazisi, bakırın ince bağırsaktan emilimi ve safrada ekskresyonunun modüle edilmesi yoluyla kontrol edilir. İdrardan kayıp çok azdır. Bakır, doku demir salınımına katılan seruloplazmine bağlanarak plazmada taşınır[1].

Bakır yetmezliği nadirdir ancak TPN desteği sırasında gözlenmiştir ve normositik hipokromik anemi, nötropeni ve iskelet bozukluklarına neden olmaktadır[5].

Akut-faz yanıtı seruloplazmin sentezindeki artış nedeniyle bakır artışına neden olsa da vücuttaki bakır durumunun en iyi göstergesi plazma bakır veya seruloplazmin düzeyidir. Gebelikte ve oral kontraseptif ilaç kullanımında da konsantrasyon artar. Eritrosit süperoksit dismutaz, oksidatif stres durumlarında artış göstermekle birlikte yararlı olabilir.

Demir

Her ne kadar iskelet kasında miyoglobin fonksiyonu için önemli miktarda demir gerekli olsa da demirin esas fonksiyonu hemoglobin içinde oksijen transportudur.

Demir durumu büyük oranda üst ince bağırsaktaki emilimin regülasyonuyla sürdürülür. Hem demir non-hem demirden ayrı olarak ve daha etkin şekilde emilir, aynı zamanda demirle şelasyon yapan vitamin C gibi indirgeyici ajanlar emilimi artırır.

Mukozal hücreler emilen demir miktarını regüle eder, ardından demir transferrin tarafından dokulara taşınır ve dokulardaki alım, membrana bağlanan transferrin reseptörünün ekspresyonuyla kontrol edilir. Demir karaciğer ve kemik iliğinde ferritin formunda depolanır[2].

Demir eksikliği belirtileri progresif olarak şiddetlenir, mikrositik hipokromik anemi, erişkinlerde fiziksel aktivite ve dayanıklılıkta bozulma ve çocuklarda kognitif bozukluk gelişir.

Demir durumuyla ilgili birçok laboratuvar testi vardır. Serum demir ve demir bağlama kapasitesi (transferrin) yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat her iki testin konsantrasyonları akut faz yanıtıyla birlikte belirgin şekilde düşmektedir. Serum ferritini genellikle demir durumu ile ilgili en iyi göstergedir, fakat akut faz yanıtı varlığında artar. Demir eksikliğinde çözünebilir serum transferrin reseptörü artmaktadır ve enflamatuvar hastalıklarda en iyi gösterge olabilir, fakat henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Demir miktarı şiddetli hastalıklardan direkt olarak etkilenmez. Bununla birlikte aşırı demir alımının muhtemelen mikroorganizmalara substrat olarak demir sunmak

yoluyla bazı bakteriyal enfeksiyonları alevlendirebileceği ve bu nedenle bu tip hastalarda demir alımında çok dikkatli olunmasına dair endişeler mevcuttur.

Selenyum

Selenyum, selenoproteinler olarak adlandırılan bir dizi protein içinde yer alan selenosisteindeki varlığı yoluyla fonksiyon gösterir. Bu proteinlerin rolü tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır, fakat glutatyon peroksidazlar oksidatif strese karşı temel savunma ajanlarıdır ve iyodotironin deiyodinazlar tiroit hormon metabolizmasının merkezinde yer alırlar.

Diyet ile alınan selenyumun emilimi çok etkilidir – birçoğu bir bitki amino asidi olan selenometionin veya selenosistein formundadır. Selenit veya selenat formundaki ticari selenyum suplemanları da iyi emilmektedir. Diyetteki tüm selenyum türleri sonuçta bir selenosistein prekürsörü olan selenofosfata dönmektedir. Fazla selenyum idrarla atılır[6].

Yetersiz selenyum alımı çok geniş bir yelpazede yer alan hastalıklara neden olur. Çinli çocuklarda görülen kardiyomiyopati ile seyreden Keshan hastalığı ve adölesanlarda kukurdağın Kashin-Beck hastalığı eksikliğin ilk kez tanımlandığı temel sendromlardır. Klinik nütrisyonda hem iskelet miyopatisi hem de kardiyomiyopati gözlenmiştir[7].

Viral enfeksiyon gibi diğer bir stimulus var olmadıkça tek başına selenyum eksikliğinin belirgin bir hastalığa neden olmaması muhtemeldir[8].

Her ne kadar plazma veya eritrosit glutatyon peroksidaz ölçümleri de yaygın olarak kullanılsa da selenyum durumunun değerlendirmesinde en sık plazma selenyum düzeyi kullanılmaktadır. Plazma selenyumu, çinko veya demir kadar belirgin olmasa da akut-faz yanıtından etkilenmektedir. Organ yetmezliğinin selenyum metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olmadığı kabul edilse de ciddi yanıklar belirgin kayıplara neden olmaktadır.

Krom

Krom, muhtemelen insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini artırarak insülin etkisini kuvvetlendirir[9]. Bu durum bazı bireylerde glukoz toleransında iyileşmeye neden olabilir.

Krom büyük oranda Cr^{3+} formunda emilir. Homeostaz esas olarak idrardaki atılımın değişimiyle gerçekleşir.

TPN sırasında çok az sayıda krom eksikliği vakası gözlenmiştir. Bu vakalarda kilo kaybı, glukoz intoleransı ve krom verilmesine cevap veren periferal nöropati vardır. Sub-klinik eksiklik tip II diyabette glukoz toleransının bozulmasına neden olabilir, fakat bu durumun önemini saptamak için daha ileri kanıtlara ihtiyaç vardır[1].

Çok düşük plazma konsantrasyonları ve non-kontamine türlerin elde edilmesindeki güçlük nedeniyle krom durumunun değerlendirilmesi çok güçtür. Bununla birlikte özelleşmiş laboratuvarlarda plazma konsantrasyonu bakılabilir. En iyi değerlendirme glukoz ve insülinin krom suplemanlarına cevabı olabilir. Organ yetmezliğinin krom metabolizması üzerinde majör etkilere neden olduğu bilinmemektedir.

Tablo 2.8.1. Eser elementler – Fonksiyonlaç biyokimyasal etki modeli, eksikliğin etkileri ve değerlendirme yöntemleri. IBC; demir bağlama kapasitesi

	Fonksiyon(lar)	Biyokimyasal etki yöntemi	Eksikliğin etkileri	Durumun değerlendirilmesi [10-11]	Yorumlar
Çinko	Protein sentezi Diferensiyasyon kontrolü	Enzim kofaktörü DNA'da 'çinko bağlantıları'	Büyüme ↓ Saç dökülmesi Deri döküntüsü İmmün fonksiyon ↓	Plazma çinko düzeyi – albümin ve C-reaktif protein ile birlikte	Akut-faz reaksiyonunda (APR) plazma Zn düşer
Demir	O_2 transportu Elektron transportu	Hem/miyoglobin Sitokromlar	Hipokromik anemi Muhtemelen enfeksiyon rezistansında artış	Serum demir düzeyi/IBC Serum ferritin ile CRP Kan Hb ve film	APR'de serum Fe düşer ve ferritin artar – IBC'yi aşmaması için dikkat gerekir
Bakır	Kollajen/elastin sentezi Antioksidan	Lizil oksidaz Zn/Cu süperoksit dismutaz Seruloplazmin	Subperiosteal kanama Kardiyak aritmi Anemi Nötropeni	Plazma bakır veya seruloplazmin düzeyi ile CRP	Akut faz reaksiyonunda plazma Cu artar
Selenyum	Antioksidan Tiroit fonksiyonu İmmün fonksiyon	Glutatyon peroksidaz Tirozin deiodinaz T lenfosit reseptör ekspresyonu	Kardiyomiyopati İskelet miyopatisi Tırnak anormallikleri Makrositoz Neoplastik risk ↑	Plazma Se düzeyi Eritrosit glutatyon peroksidaz İdrar Se düzeyi Tam kan Se düzeyi Trombosit glutatyon peroksidaz	Se deplesyonu asemptomatik olabilir
Manganez	Açık değil Kısmen antioksidan	Enzim kofaktörü Mitokondriyal süperoksit dismutaz	Kolesterol ↓ Eritrositler ↓ Muhtemel mukopolisakkarid anormallikleri	Tam kan Mn düzeyi	İnsanlarda yetmezlik durumu kanıtlanmamıştır
Krom	Karbonhidrat metabolizması	İnsülin aktivitesi Lipoprotein metabolizması Gen ekspresyonu	Glukoz intoleransı Kilo kaybı Periferik nöropati	Plazma Cr düzeyi	Kontamine olmayan kan örneği gereklidir Cr çoğu TPN solüsyonunun kontaminantı olarak mevcuttur
Molibden	Amino asit metabolizması Pürin metabolizması	Sülfit oksidaz Ksantin oksidaz	S amino aside intolerans: – taşikardi – görme bozukluğu	Üriner hipoksantin sülfit	Nadiren ölçülür
İyodin	Enerji metabolizması	Tiroit hormonları	Hipotiroidi	Serum T3 T4 TSH	
Flor	Kemik/diş mineralizasyonu	Kalsiyum florapatit	Diş çürükleri	İdrarda atılım	Nütrisyonel destek sırasında verilmesi tartışmalıdır

Molibden

Molibden birçok okside edici enzimin, özellikle sülfit oksidaz ve ksantin oksidazın ko-faktörüdür. Bu enzimler nörolojik hasara neden olan sülfitin atılımında ve pürin katabolizmasında özel bir öneme sahiptir.

Molibden eksikliği genellikle genetik bir bozukluktur. Nütrisyonel eksiklik taşikardi, baş ağrısı ve gece körlüğü gelişen ve molibden suplemanlarıyla düzelen tek bir hastada rapor edilmiştir.

Değerlendirme nadiren yapılmaktadır. Plazma konsantrasyonu çok düşüktür ve ölçülmesi güçtür. En iyi göstergeler metaboliktir, molibden yetmezliği düşük serum üratı, düşük idrar sülfatı ve yüksek idrar ksantin ve hipoksantini ile ilişkilidir. Primer atılım yolu idrar olduğundan, renal yetmezlik molibden retansiyonuna ve toksisite riskine neden olur.

Manganez

Manganez metalloenzimleri amino asit, kolesterol ve karbonhidrat metabolizmasına katılır. Glikozil ve ksilozil transferazları kemik formasyonu için gereken proteoglikan sentezinde önemlidir.

Diyette alınan manganez zayıf absorbe edilir (% 5'in altında). Kanda transferrin ve albümine bağlanarak taşınır. Atılım safra yoluyla feçesle gerçekleşir, idrarla atılım az miktardadır.

Manganez eksikliği çok nadirdir ve sadece deneysel koşullarda pullu döküntü ve düşük plazma kolesterol belirtileri gözlenmiştir[1].

En iyi manganez durumu tahmini tam kan manganezinden elde edilir, çünkü tam kan manganezi hemolizden veya toplama sırasında kontaminasyondan çok az etkilenir. Plazma manganezi yararlı olabilir, fakat uygun örneklerin toplanması kritik öneme sahiptir. Kolestatik karaciğer hasarı manganez akümülasyonuna neden olur ve santral sinir dokusunda müteakip akümülasyon ile toksik seviyelere ulaşır ve ekstrapiramidal sendroma neden olur. TPN için hazırlanan birçok eser element preperatı aşırı miktarda manganez içerir, toksisiteye neden olabilir, bu nedenle özellikle uzun dönem TPN verilmesinde hastayı izlemek önemlidir.

Özet

Eser elementler esansiyel inorganik mikrobesinlerdir ve diyette çok küçük miktarlarda verilmelidirler. Her ne kadar küçük miktarlar gerekli ise de hem sağlıkta hem de hastalıkta kritik öneme sahiptirler. Eser elementlerin fonksiyonları ve bu elementlerin eksikliğinin etkileri Tablo 2.8.1'de özetlenmektedir.

Kaynaklar

1. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press 2002.
2. Shils M, Shike M, Ross A et al. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2006.

3. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. Exp Gerontol 2008; 43:370–377.
4. Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. Nutrition 1995; 11:100–105.
5. Hurwitz M, Garcia MG, Poole RL, Kerner JA. Copper deficiency during parenteral nutrition: a report of four pediatric cases. Nutr Clin Pract 2004; 19:305–308.
6. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press 2000.
7. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356:233–241.
8. Beck MA. Nutritionally induced oxidative stress: effect on viral disease. Am J Clin Nutr 2000; 71:1676–1681.
9. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. Proc Nutr Soc 2004; 63:41–47.
10. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press 1999.
11. Gidden F, Shenkin A. Laboratory support of the clinical nutrition service. Clin Chem Lab Med 2000; 38:693–714.
12. Shenkin A. Micronutrients in the severely-injured patient. Proc Nutr Soc 2000; 59(3):451–456.

2.9. Vitaminlerin fizyolojik fonksiyonu ve eksiklik durumları

A Shenkin
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri
- Vitaminlerin fizyolojik rollerini anlamak
- Eksikliğin etkilerini bilmek
- Durumunu değerlendirme yöntemlerini ve sınırlamalarını bilmek

Tiyamin (vitamin B_1)

Genellikle tiyamin pirofosfat formunda olan tiyamin, karbonhidrat ve dallı zincirli amino asit metabolizmasında fonksiyon gösterir. Esas olarak jejunumda absorbe edilir ve kanda plazma ve eritrositlerde taşınır[1].

Eksikliğin klinik bulguları yaygındır, anoreksi ve kilo kaybı, mental değişiklikler ve kas güçsüzlüğü ile başlar. Şiddetli yetmezlikte bir dizi klinik belirti ortaya çıkar[2]:
- Kalp yetmezliği ve ödem ile giden ıslak beriberi
- Nörolojik değişiklikler ve kas zayıflığı ile giden kuru beriberi
- Shoshin beriberi bazen yoğun bakım ünitelerinde görülen ve şiddetli laktik asidozla giden fulminan kardiyak yetmezliktir.
- Deliryumla giden Wernicke-Korsakoff sendromu

Şiddetli hastalık sonucu ortaya çıkan metabolik stres akut olarak tiyamin ihtiyacını artırır zira oksidatif metabolizma ve diyette karbonhidrat sunumu artmıştır.

Tiyamin durumu en iyi klinik olarak değerlendirilir ve eritrosit tiyamin ölçümüyle veya *in-vitro* eritrosit transketolaz aktivitesine eklenen tiyaminin etkisiyle desteklenir.

Riboflavin (vitamin B_2)

Riboflavin, flavin mononükleotid (FMN) ve flavin-adenin dinükleotid (FAD) koenzimlerinin integral parçasıdır – bu nedenle metabolik yollar aracılığıyla redoks reaksiyonları katalistidir.

Riboflavin, bağlı koenzimlerin hidrolizinden sonra bağırsaktan absorbe edilir. Albümin ve immünglobülinlere bağlı olarak dolaşımda bulunur ve birçok dokunun sitoplazması içinde aktif koenzime döner. Riboflavin fazlası idrarda atılır[1].

Eksiklik belirtileri keylozis, angular stomatit, glossit ve seboreik dermatittir[2].

Enerji alımıyla ve bu nedenle streste metabolizma artışıyla ilişkisi olduğu varsayılmaktadır. Riboflavin durumuyla ilgili en iyi test eritrosit riboflavin veya eritrosit glutatyon redüktazın *in-vitro* aktivasyonudur.

Niasin

Niasin (nikotinamid veya nikotinik asit), nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) veya onun fosfatının (NADP) bir parçası olarak hidrid alıcısı veya vericisi şeklinde redoks reaksiyonlarında temel bir role sahiptir. Bunlar hem karbonhidrat hem de yağ metabolizmasında özel öneme sahiptir ve vücudun tüm dokularında sentezlenirler. Niasin fazlası, esas olarak N-metil-nikotinamid formunda idrarda atılır[1].

Şiddetli niasin eksikliği tipik simetrik pigmente döküntü, parlak kırmızı dil, gastrointestinal rahatsızlıklar, depresyon ve hafıza kaybıyla giden pellagraya neden olur. İdrarda metabolit atılımı, plazma konsantrasyonu veya eritrosit NAD ölçümünü içeren testlerin karmaşıklığı nedeniyle niasin durumunun değerlendirilmesi çok zordur[2].

Metabolik stresin niasin gereksinimini artırdığı varsayılmaktadır ve niasin alımıyla ilgili öneriler genellikle enerji alımıyla ilişkili önerilerle bağlantılıdır.

Vitamin B_6

Vitamin B_6 piridoksin ve ilişkili bileşenlerini içerir ve insanda metabolik olarak en aktif olanı piridoksal fosfat (PLP)'dır. Birçok enzimin, özellikle amino asit metabolizmasında yer alan enzimlerin koenzimidir. Emilim sonrasında piridoksin metabolitleri karaciğerde fosforile edilir ve plazmada albümine bağlanarak taşınır. Piridoksin fazlası 4-piridoksik asit formunda büyük oranda idrarda atılır[1].

Vitamin B_6 eksikliği seboreik dermatite ve hemoglobin sentezindeki azalmanın sonucu olarak mikrositik anemiye neden olur[2].

Şiddetli hastalık, protein ve amino asit döngüsünde artışa neden olur – bu artış piridoksin ihtiyacında artışa yol açar.

PLP durumunu en iyi ortaya koyan gösterge dokudaki depoları, özellikle karaciğerde PLP depolarını yansıtan plazma PLP'sidir, fakat PLP konsantrasyonu akut-faz yanıtının plazma albümini üzerindeki etkilerine bağlıdır. Alternatif olarak eritrosit amino transferaz yaygın olarak kullanılmıştır.

Folat

Folat, folik asitle ilişkili bir grup vitamini tanımlamak için kullanılan terimdir. Folik asidin kendisi gıdada nadiren bulunur, fakat nütrisyonel suplemanlarda kullanılan form budur. Gıda folatı 1–6 ilave glutamat rezidüleri içerir.

Folat koenzimleri 1-karbon transferleri, nükleik asit sentezi ve amino asitlerin birbirine dönüşümlerini içeren birçok reaksiyonda yer alır. Gıda folatları emilimden önce monoglutamata (folik asit) hidrolize edilir. Dolaşımdaki folat ya serbest haldedir ya da düşük afiniteli protein bağlayıcılara, özellikle albümine bağlanır. Koenzim olarak aktivite göstermesi için folat monoglutamat hücre içinde poliglutamat formlarına dönmelidir[1].

Folat eksikliği homosisteinden metionin oluşturan yolun engellenmesi nedeniyle homosistein konsantrasyonunda artışa neden olur. Günümüzde homosistein artışının koroner arter hastalığı için bağımsız risk göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Folat alımını artırarak homosistein konsantrasyonunun azaltılmasının potansiyel yararlı etkileri konusunda güncel bir ilgi mevcuttur, fakat çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Folat eksikliğinin klinik etkileri, DNA sentezi eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan ve makrositik anemiye neden olan kemik iliği megaloblastik değişikliklerini içermektedir[2].

Folat durumunun en iyi göstergeleri, tüm vücuttaki folat statüsünü yansıtan eritrosit folatı, plazma homosisteini (sensitif fakat non-spesifik gösterge) ile yakın tarihli folat alımının göstergesi olarak kabul edilen plazma folatıdır.

Vitamin B_{12}

Kobalamin, vitamin B_{12} bileşenlerini içeren kobalt için kullanılan genel bir terimdir. Temel ticari form siyanokobalamindir. Vücuttaki aktif formlar, metilkobalamin veya 5-deoksiadenosil kobalamin koenzimleridir ve özellikle metiltetrahidrofolattan homosisteine metil transferinde kofaktör olarak işlev göstermektedirler.

Vitamin B_{12} emilimi karmaşık bir süreçtir. Bu süreç midede B_{12}'nin proteinlerden disosiyasyonunu, ince bağırsakta mideden sekrete edilen İntrensik Faktörle B_{12}'nin kompleks oluşturmasını ve terminal ileumda spesifik reseptörler aracılığıyla emilimini içermektedir. Sağlıklı erişkinde diyetteki vitamin B_{12}'nin yaklaşık %50'si absorbe edilir ve sonuçta idrarda veya safrada atılır. B_{12} dolaşımda transkobalamine bağlı halde taşınır[1].

Vitamin B_{12} eksikliği iki klinik tabloya neden olur. Pernisiyöz anemi makrositik anemidir, folat eksikliğine benzer ve DNA sentezi eksikliğinden kaynaklanır. Ayrıca nötropeni ve trombositopeni oluşabilir. Öte yandan nörolojik değişiklikler, özellikle alt ekstremitelerde duyu bozuklukları, yürüme anormallikleri, hafıza kaybı ve dezoryantasyonu içerebilir. Vakaların yaklaşık %25'inde sadece nörolojik değişiklikler vardır. Hematolojik değişiklikler tamamen geri dönebilirse de nörolojik değişiklikler geri dönmeyebilir[2].

B_{12} durumunun tahmininde en iyi yol serum B_{12} konsantrasyonudur. Serumda metilmalonik asit ve homosistein artışı gibi metabolik göstergeler yararlı olabilir, fakat spesifitesi yoktur.

Biotin

Biotin, karboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür, esas olarak mitokondiride bulunur. Hücre döngüsünde biotin, diyetteki proteine bağlı biotinin salınımına da karışan biotinidazın etkisiyle salınır. Biotinin çoğu ince bağırsakta absorbe edilir, fakat bir miktar biotin bağırsak mikroflorası tarafından sentezlenebilir ve kolonda absorbe edilir[1].

Klinik nütrisyonda biotin eksikliği gözlenmiştir ve dermatit, konjunktivit, alopesi ve diğer santral sinir sistemi anormallikleri ile karakterizedir[2].

Plazma biotini nadiren ölçülür ve zayıf bir göstergedir. Biotin durumunun en iyi göstergesi idrarda azalmış biotin atılımı ve azalan enzim aktivitesinin sonucu olarak akümüle olan 3-hidroksivalerik asidin idrarda artışıdır.

Vitamin C

Vitamin C hem askorbik asit hem de dehidroaskorbik asidi (DHA) içerir. En önemli biyokimyasal fonksiyonu indirgeyici ajan olarak işlev göstermesidir. Özellikle kollajen hidroksilasyonuna katılan bazı metalloenzimlerin kofaktörü olarak ve aköz faz antioksidan olarak işlev gösterir. Diğer antioksidanlardan alfa-tokoferol ve glutatyonun rejenerasyonunda da önemlidir[3].

Askorbik asit ince bağırsakta iyi absorbe edilmektedir. Plazmada serbest indirgenmiş formda mevcuttur ve kolaylıkla hücre içine alınır. Askorbik asidin fazlası idrarda atılır.

Vitamin C eksikliği, peteşi, morarma, diş etlerinde enflamasyon ve kanama, artralji ve yara iyileşmesinde bozulmayı içeren multipl klinik özelliklere sahip iskorbite neden olur. Daha az şiddetli eksiklik gingival enflamasyon ve halsizlikle ortaya çıkabilir. İnfantlarda kemik büyümesi ve ossifikasyonda bozulma görülebilir[2].

Vitamin C durumunun değerlendirilmesi bir dizi fonksiyonel ölçüm ile direkt analizden oluşmaktadır. Fonksiyonel ölçümler, poliansatüre yağ asitleri ve DNA oksidatif hasarı göstergeleri ve bu göstergelerin vitamin C suplemanlarıyla iyileştirilebilme ölçümünü içermektedir. Yakın zamanda alım için plazma vitamin C veya tüm vücut değerlendirmesi için lökosit vitamin C direkt ölçümü daha fazla spesifiteye sahiptir.

Sigara, döngüdeki artış nedeniyle plazma vitamin C miktarını belirgin şekilde düşürür ve günümüzde bu bireylerin daha fazla vitamin C almaları önerilmektedir. Her ne kadar egzersiz veya metabolik streste ihtiyacın arttığına dair teorik kanıtlar mevcutsa da faydası konusunda direkt kanıtlar azdır. Ancak cerrahi sonrasında veya enfeksiyonda dokular tarafından alımın artması nedeniyle plazma konsantrasyonları hızla düşer.

Vitamin A

Vitamin A kompleks 20-karbon moleküle sahip aileden (retinol, retinal, retinoik asit) oluşan ve yağda çözünen bir vitamindir. Vitamin A terimi, diyette mevcut olan ve absorpsiyon sonrasında intestinal mukozada vitamin A'ya dönen pro-vitamin A karotenoidlerini içerir.

Vitamin A, ışığın nöral sinyallere transdüksiyonu, korneanın normal yapısının sağlanması ve epitel hücre yapısı ve fonksiyonunun sürdürülmesi gibi bir dizi role

sahiptir. Retinoik asit yapısal proteinlerde gen ekspresyonunun anahtar regülatörüdür ve bağışıklığı güçlendirici özelliklere sahiptir.

Vitamin A retinol şeklinde yağların şilomikronlar içinde absorpsiyonu sırasında ve retinoik asit şeklinde albümine bağlı olarak kısmen direkt olarak karaciğere absorbe edilir[3].

Vitamin A eksikliği giderek artan şiddet evrelerine sahip kseroftalmiye neden olur: gece körlüğü, konjunktiva kuruluğu, lokal hasar (Bitot noktaları), korneal ülserasyon ve skarlanma ve sonuçta körlük[2].

Vitamin A durumu değerlendirmesinin en iyi göstergesi karanlık adaptasyonudur. Plazma vitamin A konsantrasyonu vitamin A depolarıyla zayıf korelasyon gösterir ve vitamin A konsantrasyonu, protein ve çinko durumu ile akut-faz reaksiyonundan etkilenen plazma retinol bağlayıcı protein değişikliklerinden etkilenir. Renal yetmezlik idrarda atılımın azalması nedeniyle plazma vitamin A konsantrasyonunda artışa neden olur.

Vitamin D

Vitamin D iki ana formda bulunur:

- Kolekalsiferol (vitamin D3) insandaki temel formdur, ultraviyole ışığının etkisi altında deride sentezlenir.
- Ergokalsiferol (vitamin D2) diyette, primer olarak bitkilerden alınan ana formdur.

İki form da karaciğerde 25-OH derivesine ve böbrekte 1,25 $(OH)_2$ derivesine dönene kadar biyolojik olarak aktif değildir.

1,25 $(OH)_2$ vitamin D, vitaminin aktif formudur ve ince bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu, böbrekten fosfat atılımını ve kemikten kalsiyum salınımını modüle ederek plazma kalsiyum konsantrasyonunu kontrol eder. Vitamin D kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili olmayan diğer etkilere de sahiptir[4].

Vitamin D eksikliği osteomalazi ile karakterizedir. Osteomalazide kemik matriksi mineralizasyonunda defekt vardır, kemik ağrısına neden olan psödofraktürler ortaya çıkabilir ve depresyon gibi psikolojik değişiklikler ile proksimal nöromiyopati olabilir. Minimal travmayı takiben kemik fraktürü riski vardır[2]. Vitamin D'nin immün fonksiyon üzerindeki etkiler gibi kemik dışı etkileri giderek daha fazla ilgi çekmektedir[5].

Vitamin D durumunun en iyi değerlendirmesi renal fonksiyonun normal olması durumunda plazma 25-OH vitamin D ölçümüdür. Buna ilaveten, serum kalsiyum, alkalen fosfataz ve paratioroit hormonu ölçümü kalsiyum metabolizması kontrolü konusunda iyi bir fikir verecektir.

Şiddetli hastalık veya organ yetmezliğinde vitamin D metabolizması büyük oranda etkilenebilir. Karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği vitamin D hidroksilasyonunu önleyebilir, bu nedenle aktif form üretilemez ve serum kalsiyumunda düşmeye neden olur. Diyare ile giden şiddetli gastrointestinal hastalık magnezyum kaybına neden olabilir ve bu durum paratiroit hormon sekresyonunu azaltabilir ve buna bağlı olarak 1,25-$(OH)_2$ vitamin D üretiminde azalmaya ve serum kalsiyumunda düşmeye neden olur.

Vitamin E

Vitamin E doğal olarak ortaya çıkan sekiz formdan oluşur, fakat insan plazmasında sadece alfa formları bulunur – tokoferoller uzun satüre yan zinciri olan halka sistemine sahipken tokotrienoller ansatüre yan zincire sahiptir. Vitamin E suplemanları α-tokoferol esterleridir.

Vitamin E non-spesifik zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon gösterir. Özellikle membran lipitleri ve plazma lipoproteinlerinde yer alan poliansatüre yağ asitlerindeki serbest radikal reaksiyonlarının çoğalmasını önler.

Vitamin E rölatif olarak zayıf absorbe edilir ve absorpsiyon yeterli miçel formasyonu ve enterosit içine alım ile şilomikron üretimi ve absorpsiyonuna bağlıdır. Vitamin E içeren şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından alınır ve ardından vitamin E çok düşük dansiteli lipoproteinler içinde dolaşıma salınır. Vitamin E lipoproteinler ve doku lipitleri arasında hızla transfer olur[5].

İnsanlarda yetersizlik nadirdir. Temel belirtiler periferik nöropati, ataksi, iskelet miyopatisi ve pigmente retinopatidir[5].

Vitamin E durumu değerlendirmesi hidrojen peroksit kullanan hemoliz rezistansı göstergeleri veya lipit peroksidasyonundaki artışı içerir. Plazma tokoferolleri kolaylıkla ölçülebilir, fakat her ne kadar plazma konsantrasyonu çok düşük alımı doğrulamada uygun ise de alımla plazma düzeyi ilişkisi açıklığa kavuşmamıştır. Yağ malabsorpsiyonu olan durumlarda, örneğin kısa bağırsak veya çöliyak hastalığında vitamin E durumu özellikle etkilenir.

Vitamin K

Vitamin K, taşıdıkları naftokinonlara dayanan iki ana bileşik ailesinden oluşur; bitki formu filokinonlar fitil grubu içerir ve bağırsakta bakteriler tarafından üretilen menakinonlar poliizoprenil yan zincirleri içerir.

Vitamin K bazı proteinlerde, özellikle kan koagülasyon faktörlerinde glutamik asit rezidülerinin gamma-karboksilasyonu için gereklidir. Kemikteki osteokalsin ve matriks-Gla proteini de optimal fonksiyona ulaşmasını sağlayan gamma karboksilasyonu için vitamin K'ya ihtiyaç duyar[6].

Filokinon diyetten şilomikron bileşeni olarak absorbe edilir ve VLDL ve LDL içerisinde dolaşır. Bakteriler tarafından üretilen menakinonların total alıma rölatif katkısı bilinmemektedir, fakat genellikle bir miktar eksojen vitamin K gereklidir.

Vitamin K eksikliği hipoprotrombinemiye, protrombin zamanında artışa ve kanama artışına neden olur[5].

Vitamin K durumu klasik olarak protrombin zamanıyla ölçülür, fakat bu duyarlı bir indikatör değildir. Bariz eksiklik tanısı konmasında uygun olabilir, fakat araştırmalarda artan oranda plazma filokinon konsantrasyonu ve protrombin veya osteokalsin karboksilasyonunda azalma tahmini kullanılmaktadır[7]. Şiddetli karaciğer hastalığı olan vakalarda vitamin K durumu dikkatle izlenirken, kan koagülasyon faktörleri üretimi için yüksek doz vitamin K alımı gerekli olabilir veya düşük alım absorbe edilmeyen antibiyotik kullanımı ile özdeşleştirilmiştir ve bağırsaktan derive edilen vitamin K'da azalma görülmektedir.

Tablo 2.9.1. Esansiyel organik mikrobesinler (vitaminler) – Fonksiyonlar, biyokimyasal etki modeli, yetersizliğin etkileri ve değerlendirme yöntemleri

	Fonksiyon(lar)	Biyokimyasal etki yöntemi	Yetersizliğine etkileri	Durum değerlendirmesi[1]	Yorumlar
Vitamin A	Görme keskinliği Antioksidan Büyüme ve gelişme İmmün fonksiyon	Retinada rodopsin Serbest radikal temizleyicisi DNA transkripsiyonunu indükler	Kseroftalmi Gece körlüğü Bazı neoplazmlarda risk artışı	Plazma retinol Plazma retinol bağlayıcı protein	Akut-faz yanıtı sırasında retinol bağlayıcı proteindeki düşüşe bağlı olarak retinol de azalma
Vitamin D	Kalsiyum absorpsiyonu Makrofajların diferensiyasyonu	Reseptör aracılı transkripsiyon	Osteomalaci (erişkinler) Raşitizm (çocuklar) İmmünitede ↓	Serum Ca²P/alkalen fosfataz Serum 25-OH vit D 1,25-(OH)2 vit D	
Vitamin E	Membranlarda antioksidan	Serbest radikal temizleyicisi	Hemolitik anemi Ateroskleroz Bazı neoplazilar	Plazma tokoferol/kolesterol	Vitamin E LDL içerisinde transport edilir
Vitamin K	Kan koagülasyonu Kemik kalsifikasyonu	α-glutamil karboksilasyon Koagülasyon proteinleri ve osteokalsin	Kanama bozuklukları Kemikh astalıkları?	Protrombin zamanı Plazma fiinkinon	Zaman akcı tetkik
B_1 (tiyamin)	Karbonh idrat ve yağ metabolizması	TPP gibi dekarboksilasyon reaksiyonları	Mürolojik, kardiyak etkilerinden beri-beri Wernicke Korsakoff sendromu İmmün fonksiyonda ↓	Eritrosit transketolaz	Yetersizlik hızla ortaya çıkar ve geri döner
B_2 (riboflavin)	Oksidatif metabolizma	FAD veya FMN şeklinde koenzim	Dudak, dil, cilt lezyonları Multiemelen immün fonksiyonda ↓	Eritrosit glutatyon redüktaz	
B_3 (piridoksin)	Amino asit metabolizması	Transaminasyon reaksiyonları	Anemi (çocuklar) Dudak ve cilt lezyonları Premenstrual semptomlar	Eritrosit transaminaz	
Niasin	Oksidatif metabolizma	NAD/NADP gibi koenzim	Pellagra-dökümtüsü, güçsüzlük, diyare	İdrar N-metil nikotinamid	Madinen ölçülür
B_{12}	DNA metabolizması	Folat koenzimleri geri dönüşümü Valin metabolizması	Megaloblastik anemi Mürolarda demiyelinasyon	Serum Vitamin B_{12}	
Folat	Pürin/pirimidin metabolizması	Tek karbon transferi	Megaloblastik anemi	Serum folat Eritrosit folat	Son alım Tüm vücut durumu
Biotin	Lipojenez/glikoneogenez	Karboksilaz reaksiyonları	Pullu dermatit Saç dökülmesi	Serum biotin İdrar biotin	Madinen tetkik edilir
Vitamin C (askorbik asit)	Kollajen sentezi Antioksidan Demir absorpsiyonu	OH prolin/OH lizin sentezi Redüksiyon reaksiyonları $Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$	İskorbüt. Yara iyileşmesinde bozulma İmmün fonksiyonda bozulma? Oksidatif hasar?	Lökosit Vit C Plazma Vit C	Yaralanma veya enfeksiyonda plazma vitamini azalır

Vitaminler – metabolik stresin etkilerinin özeti

Şiddetli hastalıklar bir dizi yolla vitamin metabolizmasını etkiler:

- Metabolik hız artışı, özellikle metabolik yollardaki döngü artışının koenzimi olan suda çözünen vitaminlere olan ihtiyacı artırır.
- Oksidatif metabolizma artışı reaktif oksidan türlerinin (ROT) üretiminde artışa neden olmaktadır. Bu durum antioksidan vitaminler, özellikle vitamin E ve vitamin C kullanımında artışa neden olur.
- Vücut sıvılarında vitaminlerin dağılımı değişir. Kısmen taşıyıcı proteinlerdeki azalmaya bağlı olarak plazmada birçok vitaminin konsantrasyonu düşer. Örneğin retinol bağlayıcı proteinin plazma konsantrasyonundaki akut düşüşle birlikte vitamin A azalır. Hücre içine alımın artmasına bağlı olarak vitamin C konsantrasyonu düşer.
- Renal diyaliz sırasında vücuttan atılım, örneğin suda çözünen vitaminlerin atılımı artar.

Klinik uygulamada vitamin durumunun değerlendirilmesi

Vitamin durumunun laboratuvar değerlendirmesi nadiren gereklidir. Rutin olarak veya araştırma amacıyla kullanılan bazı testler mevcuttur ve bu testler vitaminler için ayrılan bölümlerde verilmiştir. Geniş bir yelpazede yer alan testler mevcut olabilir ve birçok vitaminin veya bu vitaminleri içeren enzim reaksiyonlarının intraselüler ölçüm yöntemleri bu testleri tek başına plazma ölçümünden daha spesifik hale getirmektedir. En sık kullanılan ölçümler 25-hidroksi vitamin D, plazma vitamin B_{12} veya plazma ya da kırmızı küre folik asit konsantrasyonu ölçümleridir. Eser elementlerde olduğu gibi akut-faz yanıtının (Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu) varlığının plazma konsantrasyonunu büyük oranda etkileyebileceği hatırlanmalıdır[8].

Özet

Vitaminler diyetle alımları rölatif olarak küçük miktarlarda gereken esansiyel organik mikrobesinlerdir. Ancak, hem sağlıklı hem de hasta organizmalarda gereklidirler. Vitaminlerin fonksiyonu ve eksiklik durumları Tablo 2.9.1'de özetlenmektedir.

Kaynaklar

1. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Roboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press 1998.
2. Shils M, Shike M, Ross A et al. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2006.
3. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press 2000.
4. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press 1999.
5. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. Nutr Rev 2008; 66:73–87.
6. Food and Nutrition Board, IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press 2002.
7. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. Pediatrics 2005; 115:1325–1331.

8. Louw JA, Werbeck A, Louw ME et al. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. Crit Care Med 1992; 20:934–941.
9. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press 1999.

2.10. Sağlıkta ve hastalıkta antioksidanlar

JC Preiser, P Furst
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri

- Oksidatif strese katılan faktörleri anlamak
- Reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin fizyolojik ve patojenik rollerini ayırt etmek
- Anti-oksidan savunma mekanizmalarını anlamak

Giriş

Son teknolojik gelişmelere paralel olarak, pro-oksidan türlerle anti-oksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olan 'oksidatif stresin' rolü, kanser, ateroskleroz, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli akut ve kronik durumlar ve hastalıklarda santral patojenik olay olarak ortaya çıkmıştır. Yüksek oksidatif stres riski taşıdığı bilinen durumlar şunlardır:

- ileri yaş
- katı vejetaryenlik
- kronik (aşırı miktarda) alkol alımı
- obezite
- diyette kısıtlamalar (<1500 kkal/gün)
- diyabet/hiperglisemi
- kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- kronik ve akut enflamasyon
- kanser
- malabsorpsiyon
- iskemi/reperfüzyon
- travma
- havayı kirleten ajanlarla kronik temas

Bununla birlikte, genel popülasyonda anti-oksidan vitaminler ve eser elementleri içeren diyet suplemanlarıyla primer ve sekonder önleme genellikle etkili değildir[1]. Geniş çaplı suplementasyon çalışmalarında çelişkili bulgular rapor edilmiş, oksidatif stres komponentlerinin *in-vivo* regülasyonu ve rollerinin karmaşıklığı vurgulanmıştır[2]. Bu bölümde oksidatif yollar ve çeşitli antioksidan mekanizmaları incelenecektir. Beslenmede antioksidanlar ve fitokimyasalların rolü bu kitapta bölüm 5.8.1'de tartışılacaktır.

2.10.1. Oksidatif stres

Oksidatif stres pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengesizlik durumu olarak tanımlanabilir. Pro-oksidan elementler, zenginleştirilmiş reaktif nitrojen/oksijen türleri (RNOS) formasyonunda aktif rol oynayan ve kimyasal yapıları değişse bile 'serbest radikaller' olarak davranan tüm faktörleri içermektedir[5] – Tablo 2.10.1.

Tablo 2.10.1. Reaktif nitrojen / oksijen türleri

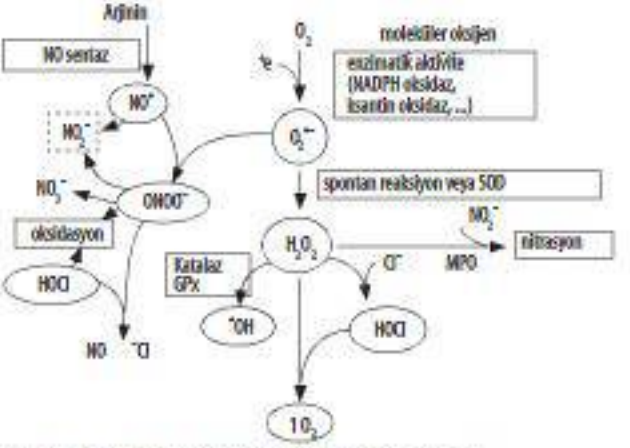
Non-radikaller		Serbest radikaller	
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Süperoksit radikali	$O_2^{\bullet-}$
Tekil oksijen	$1O_2$	Lipit peroksil radikali	$LOO^{\bullet}$
Hipoklorik asit	HOCl	Hidroksil radikali	$OH^{\bullet}$
Ozon	O_3	Peroksinitrit	$ONOO^{-}$
		Nitrik oksit radikali	$NO^{\bullet}$

Serbest radikaller nelerdir ve nereden kaynaklanırlar?

Serbest radikal fonksiyonel olarak, bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren bağımsız varoluş yeteneği olan herhangi bir tür olarak tanımlanabilir. Çiftleşmemiş elektron, atomun yörüngesinde yalnızdır. Serbest radikaller ve çeşitli reaktif oksijen türleri ya normal, esansiyel metabolik süreçlerden (Şekil 2.10.1.) ya da eksternal kaynaklardan kaynaklanabilir[4].

Majör internal RNOS kaynakları:

- Moleküler oksijenin semi-ubikinonla reaksiyonunun yan ürünü olarak $O_2^{\bullet-}$ üreten mitokondiriyal respiratuvar zincir.



Şekil 2.10.1. Endojen reaktif radikal kaynakları ve antioksidatif savunma mekanizmaları.

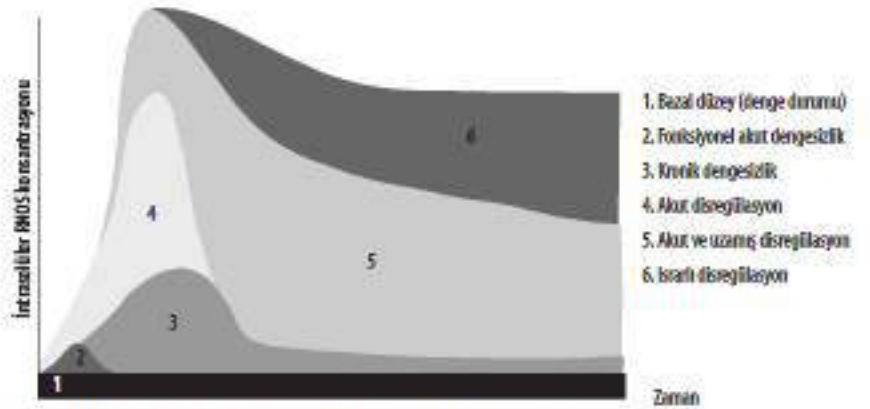
- Nötrofiller ve makrofajların NADPH oksidaz enzimi, stimülasyona bağlı olarak aşırı miktarda $O_2^{\bullet-}$ üretebilir, böylece etkili mikrobiyosidal mekanizma olarak işlev gösterir.
- Ksantin oksidaz, iskemi sırasında aktive olan, reperfüzyon fazı boyunca aşırı miktarda $O_2^{\bullet-}$ üreten ubikuitöz bir enzimdir.
- Hücre lizisi sırasında bazı metalik iyonlar (demir, bakır) salınır ve bu iyonlar hidrojen peroksitin hidroksile dönüşmesinin ko-faktörleri olduklarından oksidatif stresi artırırlar.

Majör eksternal RNOS kaynakları:
- sigara dumanı
- radyasyon
- ultraviyole ışını
- bazı ilaçlar ve reaktifler
- endüstriyel çözücüler ve kirletici maddeler

2.10.2. In vivo oksidasyon ve RNOS nötralizasyonu

Fizyolojik oksidasyon süreci, konakçının mikroorganizmalara karşı önemli bir savunma mekanizması olarak sıkı bir düzenleme altındadır – Şekil 2.10.2.

Endojen veya eksojen (esas olarak diyetten kaynaklanan) orijinli stokiyometrik ve katalitik antioksidanları içeren kompleks endojen savunma sistemi dokuları oksidatif hasardan korur (Tablo 2.10.2.). Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz



Şekil 2.10.2. Reaktif nitrojen/oksijen türleri (RNOS) intraseller konsantrasyonu.
Enzimatik veya non-enzimatik anti-oksidan savunma mekanizmaları RNOS serbest elektronlarını temizler. Bu nedenle, intraseller RNOS konsantrasyonu sadece stimülasyon durumunda (2–4 durumları) geçici olarak artar. Uzamış veya ileri oksidatif stres durumunda (5 veya 6 durumları), antioksidan savunma mekanizmaları bastırıldığında intraseller RNOS konsantrasyonları daha uzun süreli artar. Uzamış oksidatif stres durumlarında, proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve nükleik asitleri içeren tüm seller makromolekül tiplerinde oksidatif hasar gelişir ve hücre hasarı ve doku disfonksiyonuna neden olur[2].

Tablo 2.10.2. Antioksidanların sınıflandırılması

Stokiyometrik antioksidanlar	
Endojen orijinli	GSH ve tiol bileşenleri, NADPH, NADH, ürik asit, vitamin E, C, A, β-karoten
Eksojen orijinli	Doğal bileşenler: polifenoller (flavonoidler), vitamin E (tokoferol izomerleri), vitamin C, A, β-karoten
Katalitik antioksidanlar	
Antioksidan enzimler	SOD, katalaz, GSH peroksidaz
Antioksidan enzim kofaktörleri	Se, Cu, Zn
Tamir enzimleri	GSH redüktaz, tioredoksin redüktaz…
Oksidan enzim kofaktörlerinin inhibitörleri veya şelatörleri	Demir bağlama ve depolama proteinleri Demir bağlama molekülleri (deferoksamin)…
Oksidan enzim inhibitörleri	Resveratrol, aposinin, dilenifodonyum

gibi enzimler (bunların kofaktörleri selenyum, çinko, manganez ve demir dahil), sülfidril grup donörleri (örn. glutatyon) ve vitaminler (örn. vitamin E, C ve beta-karoten) fonksiyonel sinerjistik savunma mekanizması ağı oluşturmaktadırlar[6].

Tipik RNOS inaktivasyonu mekanizması ardışık basamaklardan oluşmaktadır:

- SOD etkisi altında süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonu
- katalaz ve glutatyon peroksidaz etkisi altında hidrojen peroksitin suya dönüşmesi

SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi için eser elementler (bakır, manganez, çinko, demir ve selenyum) gereklidir.

Enzimatik olmayan majör savunma mekanizmaları endojen moleküller (glutatyon, ürat, ubikuinonlar/ubikinol, albümin ve bilirübin) ve vitaminlerdir (askorbik asit, α-tokoferol, β-karoten). α-tokoferolün antioksidan etkisini sürekli kılmak için α-tokoferol redüksiyonu glutatyon veya askorbik asidin varlığına ihtiyaç duyar. Bu nedenle eş zamanlı vitamin C ve E uygulamasında dikkate değer antioksidan etki elde edilir.

2.10.3. Antioksidanlar için diyet önerileri

Erişkin popülasyonunda diyetteki birçok antioksidanın (vitaminler ve eser elementler) önerilen günlük alımları, popülasyon referans alımları veya diyetteki referans alımları incelenmiştir ve Tablo 2.10.3'te özetlenmektedir. Hastalığa spesifik öneriler çelişkilidir ve henüz herhangi bir sonuca varılamamıştır.

Özet

Son bulgular oksidatif stresin fizyolojik ve patolojik durumlardaki rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. RNOS salınımı sıkı bir şekilde düzenlenmektedir ve anti-enfeksiyöz savunma mekanizmaları gibi çeşitli hücre fonksiyonları için gereklidir. Masif veya sürekli RNOS salınımı ve/veya kusurlu veya yetersiz anti-oksidan depoları, anti-oksidan

Tablo 2.10.3. Erişkinlerde günlük antioksidan vitamin ve eser element ihtiyacı olağan sınırları

Vitamin A	600 – 800 µg
Askorbik asit	90 – 110 mg
Vitamin E	10 – 15 mg
Bakır	1,5 – 2,0 mg
Manganez	2 – 3 mg
Selenyum	50 – 60 µg
Çinko	10 – 15 mg

savunma mekanizmalarının üstesinden geldiğinde hücre ve doku seviyesinde oksidatif hasar ortaya çıkabilir. Aşırı oksidatif durumlara maruz kalmaktan kaçınmak ve diyette yeterli miktarda anti-oksidan almak oksidatif stres riskini sınırlar.

Kaynaklar

1. Bjelakovic M, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297:842–857.
2. Fürst P. The role of antioxidants in nutritional support. Proc Nutr Soc 1996; 55:945–961.
3. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002; 82:47–95.
4. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB Journal 1987; 1:358–364.
5. Lemineur T, Deby-Dupont G, Preiser JC. Biomarkers of oxidative stress in critically ill patients: what should be measured, when and how? Curr Opin Crit Nutr Metab Care 2006; 9:704–710.
6. Pire L, Deby-Dupont G, Lemineur T, Preiser JC et al. How to keep oxidative stress under control? Curr Nutr & Food Science 2007; 3:223–235.

2.11. Diyet lifi: metabolizma ve fizyolojik etkiler

R Meier, R Havary, A Forbes

Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri

- Lif metabolizmasını anlamak
- Gastrointestinal kanalda kısa zincirli yağ asitlerinin rolünü tanımlamak
- Lifin farklı fizyolojik etkilerini tanımlamak
- Lifin terapötik etkilerini öğrenmek

Giriş

'Diyet lifi' (dirençli karbonhidratlar [sakkaridler]) insan ince bağırsağında üretilen enzimlerle sindirilemeyen veya zayıf absorbe veya metabolize edilen substratları tanımlamak için kullanılan terimdir[1]. Gastrointestinal (Gİ) kanalın normal fonksiyonunu sürdürmesi için gereklidirler. Lif kaynakları kimyasal yapı olarak çok değişken olabildiği gibi gıdalardaki lif içeren matriks kompozisyonu da farklılık gösterir. (Lif tanımı ve klasifikasyonu hakkında daha fazla bilgi için bakınız Bölüm 5.7.). Gİ kanal içindeki cevap lifin fizikokimyasal özellikleri ve bağırsak içindeki lokalizasyonuna göre

tanımlanmaktadır. Bu faktörler bağırsaktaki fizyolojik cevaplar için önemlidir, çünkü lif iştah ve tokluk, lipit ve karbonhidrat metabolizması, bağırsak fonksiyonunun yanı sıra enflamatuvar süreçler ve proliferasyon süreçleri gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları etkileyebilir.

2.11.1. Lifin fizikokimyasal özellikleri ve metabolizması

Her lif, spesifik kimyasal yapısı nedeniyle kendine has fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Bazı lifler ince bağırsakta viskoziteyi veya kolondaki içeriği değiştirerek faydalı etkiler gösterir. Diğerleri bağırsakta veya daha genel olarak vücutta farklı etkiler gösterirler, çünkü metabolize olurlar.

Lifin fizikokimyasal özellikleri:
- su tutma kapasitesi
- viskozite
- çözünürlük
- fermente olabilirlik
- prebiyotik etkiler
- emilim ve bağlama kapasiteleri

Su tutma kapasitesi

Fizikokimyasal yapı yüzeyde su absorbe etme kapasitesini ve lif matriksinde suyun bağlanmasını belirler. Çözünür olmayan liflerin su tutma kapasitesi çözünür liflerden daha yüksektir. Bu nedenle çözünür olmayan lifin dışkı kitlesi üzerindeki etkisi çözünür liften daha büyüktür. Bazı lifler mikrobiyal büyümeyi de stimüle ederler. Bakteri ~%80 su içerir ve bu nedenle feçesin su tutma kapasitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir.

Çözünürlük

Çözünürlük, diyetteki karbonhidratları ince bağırsakta glukoz ve lipit absorpsiyonu üzerinde etkileri olan ('çözünür lif') ve bağırsak fonksiyonunu etkilemek için kalın bağırsağa ulaşan ('çözünür olmayan') şeklinde ayırmak için kullanılır.

Bazı lifler suda çözünür, bazıları çözünmez. Bugün diyet lifinin çözünürlük veya çözünmezlik bağlamında karakterize edilmemesi, viskozite, fermente olabilirlik, su retansiyonu ile kolon içeriğini artırma yeteneği ve yararlı bakterilerin artışını stimüle etmek gibi fizikokimyasal özellikler açısından karakterize edilmesi önerilmektedir.

Viskozite

Sindirilemeyen bazı karbonhidratların (örn. pektin, sakızlar-gums, β-glukan) visköz jeller oluşturduğu bilinmektedir. Bu viskozite ince bağırsağın içeriğini etkilemede önemlidir. Visköz sindirilemeyen karbonhidratlar absorpsiyon hızını azaltmak yoluyla yararlı metabolik etkiler gösterir. Serum kolesterolünde azalma (ayrıca glukoz ve insüline karşı azalmış postprandial cevap) gösterilmiştir[28].

Fermente olabilirlik

Lif normal ince bağırsakta sindirilmez veya absorbe edilmez. Bu nedenle lifin ana etki bölgesi kolondur. Kolon, daha çözünür liflerin fermente olduğu ve daha az çözünen liflerin hacim artırıcı olarak etki gösterdiği yerdir. İntestinal bakteri kompozisyonu ince bağırsağın normal fonksiyonunun sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Bu bakteriler önemli metabolik, trofik ve koruyucu fonksiyonlara katılırlar. İntestinal bakteriler, intestinal mukoza ve komşu immün hücreler spesifik ve stabil bir ortam oluşturmak üzere adapte olmuşlardır.

İntestinal bakteriler ve diyet lifleri yakın elemanlardır. Bakteriler, lif yıkımı ve bağırsak ve tüm organizma için gerekli olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretimi açısından önemlidir. Mikrobiyal metabolik aktivite, ince bağırsakta sindirim ve absorpsiyondan kaçan besinlerden konakçı için enerji sağlar. Ayrıca, fermantasyonun son ürünleri intestinal bakterilerin normal kompozisyonunu ve sayısını sürdürmek için gereklidir.

Çözünür lif ve prebiyotiklerin bağırsak bakterileri tarafından fermantasyonu muhtemelen kalın bağırsaktaki en önemli metabolik süreçtir. İki ana fermantasyon tipi bilinmektedir. Proksimal kolonda daha sakkarolitik fermantasyon ortaya çıkarken, distal kolonda daha proteolitik fermantasyon oluşmaktadır. Çekum ve sağ kolonda çok miktarda KZYA üretimi ve hızlı bakteriyal artış stimülasyonu ile birlikte fermantasyon çok yoğundur. Distal kolonda fermente olabilir substratlar daha az bulunmaktadır, bu nedenle proteolitik fermantasyon nicelik olarak daha önemli hale gelmektedir. Bakteriyal popülasyonların büyümesi distal kolonda sağ kolondan daha azdır[5–8].

Sakkarolitik süreç proteolitik süreçten daha önemlidir. Sakkarolitik fermantasyonun temel son ürünleri KZYA'leri (bütirat-%15, asetat-%60 ve propionat-%25), laktat ve gazdır (H_2 ve CO_2).

Peptidler ve proteinlerin anaerobik metabolizması da ('pütrefaksiyon'-çürüme) KZYA'leri üretir, fakat sakkarolitik fermantasyondan daha az miktardadır. Ayrıca, pütrefaksiyon amonyak, aminler, fenoller, tioller ve indoller gibi potansiyel toksik substratlar oluşturur[6, 7].

Fermantasyon KZYA'leri oluşturmanın yanı sıra intestinal bakterilerin miktar ve kompozisyonunu kontrol etmek açısından da önemlidir. Kolonik fermantasyon tarafından oluşturulan metabolitlerin profili, intestinal bakterilerin kalitesi ve spesifik substratların varlığına bağlıdır. Diyet lifleri (prebiyotikler dahil) KZYA üretiminin ana substratlarıdır. KZYA'leri hızla absorbe edilir (vücut için gereken total enerji ihtiyacının ≤%5'ini sağlar) ve tuz ve su absorpsiyonunu artırır. Bu da kolonda sıvı dengesini kontrol etmeye yardımcı olur[8, 9]. KZYA'leri kolondaki mukozanın temel enerji kaynağıdır. Mukoza hücreleri proliferasyonu, mukus üretimi ve mukozal kan akımını stimüle ederler. Asetat karaciğerden geçer ve periferik kanda elde edilebilir. Köpeklerde kendi kendine perfüze olan kolon segmentlerinde asetatın kolondaki kan akımını ve oksijen alımını artırdığı gösterilmiştir. Asetat kasta da metabolize olur. Propionat karaciğere taşınır ve adenozin trifosfat (ATP) oluşturmak için kullanılır ve glukoz ve kolesterol metabolizmasında rol oynar[10, 11]. Tablo 2.11.1. KZYA'lerinin temel özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 2.11.1. KZYA'lerin bağırsak ve vücuttaki etkileri

KZYA'lerin özellikleri
Kolonlara enerji sağlanması
Sodyum klorür ve su absorpsiyonu stimülasyonu
Kolon mukozasında temel enerji kaynağı
Mukozal kan akımı stimülasyonu
Mukus üretimi stimülasyonu
Mukoza hücreleri proliferasyonu ve diferensiyasyonunun stimülasyonu
Mukozal bütünlüğün devamlılığının korunması
Enflamasyon ve malign hücre proliferasyonunun azaltılması

Bütirat

En aktif KZYA bütirattır. Bütiratın neredeyse tamamı kolon epiteli tarafından tüketilir[12]. Bütirat intestinal bariyer fonksiyonu, epitel yapısının sürdürülmesi ve enflamasyonun azaltılmasını içeren çeşitli aktiviteleri etkiler. KZYA'leri sadece kolondaki mukoza hücrelerinin respiratuvar yakıtının temel kaynağı değil, aynı zamanda lipit sentezi ve hücre membranı oluşması için gereken asetil-koenzim A'nın temel kaynağıdır. Bu eylemler mukoza hücrelerinin bütünlüğünün sürdürülmesi için gereklidir.

MUC2 gen ekspresyonunun artışıyla birlikte mukus üretimi artar. Bütirat kolon epitel hücrelerinin proliferasyon ve diferensiyasyonunda potent bir stimülandır ve muhtemelen diferensiyasyonu destekleyerek paraselüler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir[13]. Yavru domuzlarda bütirat ile kript derinliğinin yanı sıra, epitelyal mitotik ve müsin sekrete eden hücrelerin sayısı arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur[14]. Andoh ve ark. bütiratın sıçanlarda ince bağırsakta villöz yükseklik ve kript derinliğini artırdığını bulmuşlardır. Bu etkiler plazma enteroglukagon seviyesindeki belirgin artışla koreledir. Buna ilaveten, bütiratın HT-29 hücrelerinde, tümör nekroz faktör TNF-α tarafından indüklenen IL-8 sekresyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir[15]. Birçok *in-vitro* sistemde bütiratın anti-enflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Klampfer ve arkadaşları interferon IFNγ/STAT1 sinyallemesinin inhibisyonu ile mukoza enflamasyonunda negatif regülasyon tespit etmişlerdir[16]. Bir diğer çalışmada bütirat, farklı *in-vivo* şartlar altında intestinal epitel hücrelerinin immünojenisitesinde rol oynayan interselüler adhezyon molekülü ICAM-1'in ekspresyonunu artırmıştır[17]. Bütirat insan intestinal mikrovasküler endotel hücrelerinde ICAM-1 mRNA ekspresyonunu artırırken, lipopolisakkarid (LPS) stimülasyonuna cevap olarak IL-6 ve siklo-oksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu inhibe etmiştir[18]. COX-2 ekspresyonunun azaltılmasıyla, enflamatuvar prostaglandinlerin (örn. PGE_2) salınımında azalma gösterilebilir. Aynı zamanda bütirat intraselüler transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu ve I kappa B alfa IκB-α degradasyonunu inhibe etmek suretiyle pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak enflamatuvar süreçleri modüle eder. Bütirat TNF-α üretimini ve pro-enflamatuvar sitokin

mRNA ekspresyonunu azaltır[19]. Bütiratın intestinal epitel hücreleri boyunca glutatyon transferaz aktivitesini indüklediği de gösterilmiştir. Bu da mukozanın antioksidatif kapasitesini artırır.

Bakteriyal fermentasyon, yararlı non-patojenik sakkarolitik bakterilerin (örn. bifidobakteriler, laktobasiller) bakteriyal gelişmesini stimüle ederek kalın bağırsakta biyokütleyi artırır. Fermantasyon kolon pH'ı düşüşü ile de ilişkilidir. Sakkarolitik bakterilerdeki artış ve düşük pH değeri, patojenik bakteri türlerinin (örn. bakteroidesler, fuzobakteriler) kolonizasyonunu önler[20]. Sakkarolitik bakteriler bakteriosin üreterek (antimikrobiyal maddeler) patojenik rakiplerin artışını inhibe ederler[20, 21]. Bu bakterilerin eylemleri intestinal mukozanın doku tropizmi ve homeostazisini korumaya yardımcı olur, eksojen mikrobiyal patojenleri antagonize eder ve endojen (fakat potansiyel olarak patojenik) bakterilerin aşırı artışını kontrol eder. Ayrıca, sakkarolitik bakteriler, patojenik bakterilerin intestinal epitel hücrelerinin fırça kenarlarına yapışmasını önler.

Prebiyotik etki

Kolonda bir veya daha fazla sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini selektif olarak stimüle ederek konakçıya yararlı etkiler ve sağlık açısından ilave faydalar sunan sindirilemeyen spesifik karbonhidratlar prebiyotikler olarak bilinir[22, 23]. Prebiyotikler ince bağırsakta yararlı bakteri kompozisyonunun devamında önemli rol oynar[24, 25]. Prebiyotikler genellikle tam olarak fermente edilir ve birçoğu propionat üretir. En yüksek bütirat seviyesi fruktoz oligosakkarid (FOS) ve inülin kombinasyonu ile birlikte görülür. Farklı prebiyotikler bakterilerin büyümesi üzerinde spesifik etkilere sahiptir. Çeşitli prebiyotikler (örn. inülin, FOS, galaktoz oligosakkarid [GOS]) bifidobakteriler ve laktobasillerin proliferasyonunu selektif olarak stimüle eder ve potansiyel olarak patojenik Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri (örn. Escherichia coli, Bakteroides türleri, Clostridium perfringens, Salmonella türleri, Listeria türleri, Shigella türleri, Kampilobakter ve Vibrio kolera) inhibe eder. En fazla laktobasil artışı FOS ile birlikte, klostridiumlarda en fazla azalma ise GOS ile birlikte gözlenmiştir. Galaktoz içeren oligosakkaridlerin, fruktoz içeren oligosakkaridlere göre daha geniş bifidobakteri popülasyonu, daha yüksek laktat seviyesi ve daha düşük gaz seviyesine destek oldukları gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde FOS'un bifidobakterilerin sayısını artırdığı ve Enterobakterilerin sayısını azalttığı gösterilmiştir[22, 24, 26]. Az sayıda klinik çalışmada, hayvanlarda ve *in-vitro* şartlarda FOS ile bifidobakteri artışının selektif olarak teşvik edildiği gösterilmiştir[27-30]. FOS hidrolizi sonrasında fruktoz sadece bifidobakterilerde bulunan bifidus heksoz formasyonu yolu için büyüme substratı olarak işlev göstermektedir[31].

Absorpsiyon ve bağlama kapasiteleri

Sindirilemeyen karbonhidratların alımı iyonların bağlanması ve değişimi ile sonuçlanabilir[32]. Geleneksel olarak lifin mineral absorpsiyonunu azalttığı düşünülmekteydi. Ancak, daha çözünür, fermente olabilir lifler mineralleri bağlar veya bunların

absorpsiyonunu sınırlar gibi görünmemektedir[33]. Aksine, çeşitli minerallerin absorpsiyonunu artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Adölesanlarda kemik mineral dansitesinde artışla birlikte bazı liflerin kalsiyum absorpsiyonunu artırabildiği de gösterilmiştir. Sindirilemeyen bazı karbonhidratların safra tuzları, proteinler ve bakterileri de bağlayabildiği bilinmektedir[32].

2.11.2. Lifin bağırsaktaki fizyolojik etkileri ve klinik etkiler

Lifler Gİ kanalın farklı bölgelerinde farklı özelliklerine göre farklı etkiler gösterirler (Tablo 2.11.2.).

İştah ve tokluk kontrolü

Lif içeren gıdalar ve lif suplemanlarının iştah ve tokluğu regüle ettiği gösterilmiştir. Mide yemeğe cevap olarak doyma sinyalleri gönderir. Gastrik fonksiyonlar ve ince bağırsak fonksiyonları glukoz düzenleyici mekanizmaya derinlemesine katılmaktadır. İnsülin, glukozla stimüle edilen insülinotropik peptid ve glukagon benzeri peptid 1'in her biri burada rol oynar[34]. Çeşitli çalışmalar farklı liflerin, temel olarak gastrik içerik viskozitesini değiştirerek gastrik boşalmayı etkilediğini göstermiştir. Gastrik boşalmadaki gecikmenin çözünür lifle (örn. pektin, guar) çözünmeyen life göre (örn. buğday lifi) daha belirgin olduğu bulunmuştur[35, 36]. Distal ince bağırsakta iştah düzenleyici hormonların stimülasyonu ve kan glukoz ve insülin seviyelerinin stabilizasyonu da buna dahil olabilir. Meyveler ve çeşitli lifleri içeren besin veya suplemanların kullanıldığı 21 çalışmanın 15'inde kısa vadede iştahta azalma olduğu bulunmuştur[37]. Ne yazık ki, kilo kontrolü üzerinde liflerin uzun süreli etkilerinin araştırıldığı değerli

Tablo 2.11.2. Gastrointestinal kanalda lifin etkileri

Üst GI kanal
İştah ve tokluk kontrolü
İnce bağırsak
Karbonhidrat içeren yemeklere karşı glisemik yanıtta değişim
Plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerinde düşüş
Kalın bağırsak
Kolon geçiş zamanında kısalma
Dışkı çıkışı ve frekansında artış
Dışkı suyunda artış
Kolon içeriğinin dilüsyonu
Toksinler ve safra asitlerinde azalma
Kolon fermantasyonunda artış
Kolon kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) miktarında artış
Bifidobakteri ve laktobasil artışı stimülasyonu (prebiyotik etki)
Enflamasyonda azalma
Kolorektal polipler ve kolon kanseri oluşumunda olası azalma
Bağırsakta gaz artışı

klinik çalışmalar yoktur. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde kilo kaybı üzerinde sadece minör etkileri olduğu gösterilmiştir[34].

İnce bağırsaktaki etkileri

Spesifik visköz, jel oluşturucu polisakkaridler glukoz ve lipit kontrolü üzerinde etkiye sahiptir. Diyet lifi çeşitli mekanizmalarla glukoza karşı post-prandial cevabı değiştirebilir. Bu mekanizmalar şunlardır: gastrik boşalma ve ince bağırsak geçişini geciktirme; karışmamış su tabakası (unstirred water layer) boyunca glukoz difüzyonunda azalma; ve α-amilazın daha visköz bağırsak içeriğine erişebilirliğinde azalma. Ayrıca, glukagon-benzeri peptid-1 GLP-1 seviyesindeki artışla visköz lif aracılığıyla karbonhidratların absorpsiyonu uzayabilir[34]. β-glukandan zengin lif (örn. yulaf, çavdar, arpa) diyabetik ve sağlıklı deneklerde post-prandial glukoz seviyesini düşürür ve insülin sensitivitesini buğday kepeğinden daha fazla artırır[34]. Viskoz lifin (örn. guar sakızı, pektin, β-glukan) glukoz seviyesini düşürdüğüne ve diyabetik kontrolü artırdığına dair kanıtlar vardır, fakat bunun tip-2 diyabet başlama riskini etkilediği görülmemektedir[38]. Visköz jel oluşturan lif ve çözünmez lif tüketiminin etkileri karşılaştırıldığında, sadece fermente olmayan liflerin (tahıllar) düzenli alımının tip-2 diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir[39].

Diyetteki çözünür visköz lifin dolaşımdaki düşük-dansiteli lipoproteinlerin (LDL) seviyesini ~%10 kadar düşürdüğüne, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) seviyelerinin değişmediğine[40], buğday kepeği ve selülozun etkili olmadığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Visköz lifin LDL seviyelerini düşürmesini sağlayan çeşitli mekanizmalar vardır. Temel etki fekal safra asidi kaybıyla ilişkilidir. Bu etki hepatik kolesterol havuzunda azalma ile kolesterol homeostazisini düzenleyen enzimlerin aktivitesinde değişikliğe neden olur. Ayrıca hepatik LDL reseptörlerinde apregülasyon ve plazma LDL uzaklaştırılmasında artış vardır[41]. Buna ilaveten, insülin ve enteroinsular aksis hormonlarına yönelik cevapta azalma gözlenmiştir. Dahası propionatın karbonhidrat ve lipit metabolizmasını modifiye ettiğine dair kanıtlar vardır.

Her ne kadar visköz lifin glukoz ve kolesterolün kan konsantrasyonları üzerindeki yararlı etkileri yayınlanmışsa da, lifin tip-2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) üzerindeki büyük sağlık yararları çözünmez lif alımından kaynaklanmaktadır. Geniş gözlem çalışmaları, doğal gıda kaynaklarından alınan diyet lifi (esas olarak tahıllar ve tam taneler) ile KVH riski arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir. Diğer aktif bileşenler (örn. mineraller, fitokimyasallar, antioksidanlar) bu duruma katkıda bulunabilirler.

Kalın bağırsaktaki etkiler

Lifin esas etki alanı kalın bağırsaktır. Kolonun normal fonksiyon göstermesi life bağlıdır. Lif divertikülozis ve konstipasyonu engelleyebilir. Farklı liflerin konstipasyonu, diyareyi iyileştirdiği ve irritabl bağırsak sendromu (İBS) semptomlarını azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Anti-enflamatuvar ve anti-proliferatif etkileri nedeniyle enflamatuvar bağırsak hastalığının ve adenoma ve kolorektal kanser gelişiminin önlenmesinde koruyucu rol oynarlar. Bununla birlikte, divertikülozisin önlenmesi ve

divertiküler semptomların tedavisine ilişkin veriler çok çelişkilidir. Lifin net etkisine dair nihai bir sonuç çıkarmak mümkün değildir.

Birçok çalışma çeşitli lif kaynaklarının konstipasyonun önlenmesi veya tedavisindeki etkilerini göstermiştir. Lif dışkı hacmini artırabilir. Fermente olmayan lifin su tutucu kapasitesi nedeniyle hacimdeki artış daha büyüktür[42]. Fermente olabilen lif bakteriyal büyümeyi stimüle ederek dışkı ağırlığını da artırır[43]. Prebiyotikler (örn. inülin, FOS, GOS) bağırsakta yararlı bifidobakteriler ve laktobasillerin artışı üzerinde kuvvetli stimülatör etkiye sahiptir ve bu nedenle dışkı volümünü daha da artırırlar.

Hacim artışı kolon motilitesini stimüle eder ve kolon geçiş zamanını ve suyun reabsorpsiyonunu azaltır[44]. Bu da dışkı frekansında artışla sonuçlanır. Dışkı ağırlığı ve geçiş zamanı hızlanması üzerindeki en büyük etki saf kepeğe aittir. Pektin ve guar zamkı, dirençli nişasta ve fruktan formundaki lif fermente olmaktadır ve dışkı ağırlığında sadece minimal artışa neden oldukları gösterilmiştir[45]. Her ne kadar konstipasyon tedavisinde farklı lif kaynaklarının alımı önerilmekteyse de sonuçlar yüksek oranda pozitif değildir. Konstipasyonu olan hastalarda lif dışkılama sıklığını haftada 1,4 dışkılama kadar artırır[46]. Bazı hastalarda lif ağrı ve anormal dışkı yoğunluğu semptomlarını iyileştirir, fakat bir lif kaynağının diğerinden daha iyi olup olmadığı henüz saptanamamıştır. Lif kullanımıyla ilgili önemli bir sakınca, kullanımın erken fazı sırasında görülen şişkinliktir.

Lifin İBS hastaları üzerindeki etkisi de kapsamlı biçimde tartışılmıştır. Lif ile plasebo veya tedavi verilmemesinin karşılaştırıldığı, 591 hasta içeren 12 çalışmanın meta-analizinde persistan semptomların relatif riski 0,87 olarak bulunmuştur. Yararlı etki pisilyumla sınırlı tespit edilmiştir[47]. Çözünür lifin (örn. pisilyum, parsiyel hidrolize guar zamkı) çözünmez liften (örn. kepek) daha iyi olduğunu gösteren kanıtlar vardır[48, 49]. Genel olarak belirgin konstipasyonu olan İBS hastalarında artan lif alımının daha faydalı olduğu görülmektedir.

Diyare hastalıkları daha yaygındır. Çözünür lif uygulaması diyareyi iyileştirebilir. KZYA absorpsiyonu sodyum ve su absorpsiyonu ile birliktedir. Ancak, diyare tedavisinde lif kullanılan kaliteli çalışmalar azdır. Akut sulu diyaresi olan çocuklarda infant formülüne eklenen soya polisakkaridleri dışkı ağırlığını değiştirmiş ve diyare süresini kısaltmıştır[50,51]. Bir başka çalışmada, antibiyotikle ilişkili diyarede soya polisakkaridleriyle birlikte diyare süresinde azalma bulunmuştur.

Çocuklar üzerinde yapılan iki çalışma ve erişkinler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, DSÖ (WHO) rehidrasyon solüsyonu (ORS) veya özel diyete parsiyel hidrolize guar zamkı eklendiğinde diyare süresi ve dışkı atımında azalma olduğu bulunmuştur[52–54]. Ayrıca, ORS ile birlikte amilaz-dirençli nişasta uygulaması, kolera hastalarında fekal atımı azaltmış ve diyare süresini kısaltmıştır[55]. Parsiyel hidrolize guar zamkı ile de aynı sonuç elde edilmiştir[56]. Lifler, tüple beslenen hastalarda bağırsak fonksiyonunu normalize etmek için de kullanılmaktadır. Bu konuda yakın zamanda kapsamlı bir derleme ve meta-analiz yayınlanmıştır[57]. Genel olarak, hastane ortamında lif uygulandığında diyare insidansı belirgin şekilde azalmıştır. Meta-regresyon analizinde bazal diyare insidansı yüksek olduğunda daha pozitif etki olduğu göstermiştir. Tek lif

veya kombinasyon şeklinde 15'ten fazla lif kaynağı kullanılmıştır. Verilen miktarlar oldukça değişkendir. Birçok çalışmada soya polisakkaridleri veya PHGG kullanılmıştır. Pektin, pisilyum, inülin, FOS ve diğer lif kaynaklarıyla az sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalar çocukları ve erişkinleri içermektedir. Hastalar, hastane içinde ve dışında, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve normal servislerde takip edilmişlerdir. Fermente olabilir liflerin akut durumlarda daha yararlı olduğu görülmektedir. Bağırsak fonksiyonunu normalize etmek için kullanılan uzun süreli tedavide fermente olmayan lifler daha çok tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım çelişkilidir. Bu alanda daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Diyetteki lif ve prebiyotikler KZYA (esas olarak bütirat) miktarını artırarak enflamasyonu kontrol edebilir. Yüzde 5 dekstran ve sodyum sülfat ile indüklenen koliti olan rodentlerde %10 FOS uygulaması koruyucu ve terapötik etkiler göstermiştir[58]. Enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastaları içeren küçük çaplı bir çalışmada 30 g/gün FOS uygulamasından sonra intestinal bakteriyal içerikte iyileşme ve KZYA içeriğinde artış bulunmuştur[58]. Bir diğer çalışmada 20 hasta ileo-anal-poş anastomoz sonrasında poşit tedavisi için 24 gram inülin veya plasebo almıştır. Plaseboyla karşılaştırıldığında diyette inülin suplementasyonu bütirat konsantrasyonunu artırmış, pH'ı düşürmüş, Bacteroides fragilis sayısını ve feçeste sekonder safra asitleri konsantrasyonunu azaltmıştır. İleum rezervuarında mukozada endoskopik ve histolojik enflamasyon azalması bu etkilere eşlik etmiştir[59].

Birçok çalışmada intestinal enflamasyonda bütirat aracılığıyla iyileşme görülmüştür. Venkatraman ve ark. hücre canlılığındaki azalmaya, mukoza permeabilitesinde artışa ve polimorfonükleer nötrofillerle infiltrasyona karşı belirgin koruma olduğunu bulmuşlardır[60]. Moreau ve ark. dekstran sülfat sodyumla indüklenen kolit modelinde lifin etkisini incelemişlerdir. Diyetteki FOS ile karşılaştırıldığında dirençli nişasta ile beslenme düşük enflamasyon derecesi ve yüksek fekal bütirat konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur[61]. Kanaucki ve ark.'nın ilginç bir çalışmasında çimlenmiş arpa gıda maddesi (bira mayalama sürecinin yan ürünü) kullanılmıştır. Araştırmacılar fekal bütirat konsantrasyonunda artış ve DSS ile indüklenen kolitte azalma bulmuşlardır. İnflame mukozal dokuda NF-κB ve STAT3 aktivasyonu belirgin şekilde suprese olmuştur[62]. Klinik çalışmalarda, bütiratın ülseratif kolit tedavisinde bir seçenek olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Sessiz ülseratif koliti olan 22 hastayı içeren küçük bir çalışmada normal günlük diyete 60 g yulaf kepeği eklenmiştir. Dört haftalık müdahale sırasında fekal bütirat konsantrasyonu %36 oranında belirgin artış göstermiştir. Buna ilaveten, 12 haftada abdominal semptomlar iyileşmiş ve 3 ay sonra bazal seviyeye dönmüştür[63]. İlginç bir şekilde hiçbir hastada bu periyotta kolit relapsı gelişmemiştir. Konvansiyonel terapiye refrakter aktif distal ülseratif koliti olan 51 hasta çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmaya dahil edilmiştir[64]. Bu hastalar 5-aminosalisilik asit veya 5-aminosalisilik asit artı sodyum bütirat (80 mmol, b.i.d.) içeren rektal enemalarla tedavi edilmiştir. Kombinasyon tedavisi 5-aminosalisilik tedavisine göre belirgin şekilde etkin bulunmuştur.

Fernandez-Banares ve ark. remisyonda ülseratif koliti olan 105 hastayı randomize olarak üç gruba ayırmışlardır. Bir grup plantago ovata (10 g b.i.d.) ile oral tedavi, ikinci grup 5-aminosalisilik asit (500 mg t.i.d.) ile standart tedavi ve üçüncü grup aynı dozda plantago ovata ve 5-aminosalisilik asit almıştır. Tek başına 5-aminosalisilik asit alan hastalarla karşılaştırıldığında plantago ovata ile tedavi edilen hastalarda kolonda bütirat üretimi artış göstermiştir. On iki aylık tedavi sonrasında üç grup arasında relaps prevalansı açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir[65]. Enflamasyonu down-regüle etmek için lif kullanılan tüm bu çalışmalar çok ilginçtir. Ne yazık ki iyi klinik çalışmaların sayısı net bir tavsiyede bulunmak için çok sınırlıdır. Geniş kontrollü klinik çalışmalar gereklidir.

Uzun zamandır kolonu adenomalar ve kanserden korumada lifin rolü üzerine canlı bir tartışma devam etmektedir. Yüksek miktarda meyve, sebze, tam taneli tahıllar, balık ve kalsiyum alımı kolon kanseri riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur[66]. Diyetteki lif kolon geçiş zamanında azalmayı da içeren çeşitli mekanizmalarla bu hedefe ulaşabilir. Karsinojenlerle teması ve karsinojenik sterollerin absorpsiyonunu azaltır ve kolon bakterilerinin kompozisyonunu değiştirerek karsinojenleri dilüe eder. Bütirat kolon mukozasının bu korunmasında etkin ajan olarak en büyük adaydır. Epitel proliferasyonunu inhibe edebilir ve çeşitli genlerde değişen ekspresyonu kullanarak insan kolon kanser hücre dizilerinde apoptozisi stimüle eder. Bütiratın tümör supresör gen p53'ü modüle ettiği ve hücre bölünmesi ve apoptozis kontrolünde önemli olan intraselüler transkripsiyon faktörü NF-κB aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir[67]. Her ne kadar bütiratın bu mekanizmaları bilinmekteyse de, kolon adenomu ve kanser oluşumuna karşı kesin koruyucu etki konusunda bir sonuca varılamamıştır[68]. Girişimsel çalışmalarda hiçbir etki gösterilmemiş veya daha kötü sonuçlar ortaya koyulmuştur[69, 70]. 2000 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi diyetteki lifin kolon kanserine karşı koruyucu olmadığı sonucuna varmıştır[71]. Gıdadaki lifin kolon kanseri insidansıyla ters ilişkili olduğunu gösteren, dünya çapında geniş kohort çalışmasında (Kanser ve Nütrisyon Avrupa Prospektif İnceleme (EPIC) çalışması) elde edilen yeni sonuçlar nedeniyle bu ifade gözden geçirilmelidir. Koruyucu etki en fazla sol kolonda ve en az rektumda görülmektedir. Hiçbir gıda kaynağı diğerinden daha fazla koruyucu değildir[72]. Daha da çelişkili olan diyetteki lif alımıyla ilişkili olarak prekanseröz adenomatöz poliplerin oluşumunu gösteren sonuçlardır. Dört girişimsel çalışmanın üçünün sonuçları negatif bulunmuştur. Buğday kepeği lif suplemanı ile veya az yağlı, meyve ve sebzeden zengin diyetle beslenen vakalarda adenomatöz poliplerin rekürrensi üzerinde hiçbir etki elde edilmemiştir[69, 73]. Her ne kadar lifin anti-proliferatif etkileri konusundaki veriler çelişkili ise de genel popülasyona çocukluktan itibaren sebze, meyve ve tam taneli tahıllardan zengin diyet tüketmelerini önermek akıllıca ve büyük oranda haklı görünmektedir.

Özet

Diyetteki lif, genel sağlık için ve bağırsağın normal fonksiyonu için önemlidir. Gİ kanal içindeki cevap lifin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Birçok yararlı etki bilinmektedir.

Farklı liflerin alımı açlık ve tokluğu etkileyebilir ve kan glukoz ve lipit metabolizmasını modüle edebilir. Lifin esas aktivitesi kalın bağırsakta gözlenebilir. Çeşitli lifler farklı kimyasal yapıları nedeniyle farklı etkiler gösterirler. Fermente olmayan lifler esas olarak kolon hacmini artırarak bağırsak fonksiyonunu regüle ederler. Bununla birlikte fermente olabilen lifler de önemli metabolik substratlardır. KZYA üretimi çok önemlidir: bu ajanlar sağlıklı bağırsağın devamlılığı için gereklidir.

Genel olarak diyetteki lifin yararlı özellikleri, kilo kontrolünün yanı sıra konstipasyon, diyabet, KVH, kolon adenomaları ve kolorektal kanserin önlenmesidir. Lifin temel terapötik endikasyonları, konstipasyon, İBS, İBH ve çeşitli farklı diyare formlarının tedavisidir.

Konunun daha iyi anlaşılması için, özel klinik durumlarda tek ajan olarak veya kombinasyon içinde kullanılan açıkça tanımlanmış her bir lifin spesifik etkileri konusunda çalışmalar yapmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Englyst KN, Liu S, Englyst HN. Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. Eur J Clin Nutr 2007; 61:S19–S39.
2. Jenkins DJA, Marchie A, Augustin LSA et al. Viscous dietary fibre and metabolic effects. Clinical Nutrition Supplements 2004; 1:39–49.
3. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361:512–519.
4. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4:571–579.
5. Cummings JH, Beatty ER, Kingman SM et al. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. Br J Nutr 1996; 75:733–747.
6. Macfarlane GT, Cummings JH, Allison C. Protein degradation by human intestinal bacteria. J Gen Microbiol 1986; 132:1647–1656.
7. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. J Appl Bacteriol 1996; 81:288–302.
8. Scheppach WM, Bartram HP. Experimental evidence for and clinical implications of fiber and artificial enteral nutrition. Nutrition 1993; 9:399–405.
9. Roediger WE, Moore A. Effect of short-chain fatty acid on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. Dig Dis Sci 1981; 26:100–106.
10. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut 1987; 28:1221–1227.
11. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. Am J Clin Nutr 1987; 45:1243–1255.
12. Cummings JH. Short chain fatty acids. In: Gibson GR, McFarlane GT, eds. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton: CRC Press 1995:101–130.
13. Siavoshian S, Segain JP, Kornprobst M et al. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. Gut 2000; 46:507–514.
14. Tsukahara T, Iwasaki Y, Nakayama K, Ushida K. Stimulation of butyrate production in the large intestine of weaning piglets by dietary fructo-oligosaccharides and its influence on the histological variables of the large intestinal mucosa. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2003; 49:414–421.
15. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999; 23(5 suppl):S70–S73.
16. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T et al. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. Mol Cancer Res 2003; 1:855–862.
17. Forest V, Pierre F, Bassonga E et al. Apc+/Min colonic epithelial cells express TNF receptors and ICAM-1 when they are cocultured with large intestine intra-epithelial lymphocytes. Cell Immunol 2003; 223:70–76.

18. Ogawa H, Rafiee P, Fisher PJ et al. Butyrate modulates gene and protein expression in human intestinal endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309:512–519.
19. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. Gut 2000; 47:397–403.
20. Lièvin V, Peiffer I, Hudault S et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. Gut 2000; 47:646–652.
21. Brook I. Bacterial interference. Crit Rev Microbiol 1999; 25:155–172.
22. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125:1401–1412.
23. Gibson GR, Fuller R. Aspects of *in-vitro* and *in-vivo* research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. J Nutr 2000; 130(2S suppl):391S–395S.
24. Royall D, Wolever TM, Jeejeebhoy KN. Clinical significance of colonic fermentation. Am J Gastroenterol 1990; 85:1307–1312.
25. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. J Appl Bacteriol 1991; 70:443–459.
26. Mitsuoka T, Hidaka H, Eida T. Effect of fructo-oligosaccharides on intestinal microflora. Nahrung 1987; 31:427–436.
27. Hidaka H, Tashiro Y, Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. Bifidobacteria and Microflora 1991; 10:65–79.
28. Wang X, Gibson GR. Effects of the *in-vitro* fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. J Appl Bacteriol 1993; 75:373–380.
29. Howard MD, Gordon DT, Pace LW et al. Effects of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides on colonic microbiota populations and epithelial cell proliferation in neonatal pigs. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:297–303.
30. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology 1995; 108:975–982.
31. Scardovi V. The fructose-6-phosphate shunt as a peculiar pattern of hexose degradation in the genus Bifidobacterium. Ann Microbiol Enzymol 1965; 15.
32. Kritchevsky D. Dietary fiber. Annu Rev Nutr 1988; 8:301–328.
33. Slavin JL, Greenberg NA. Partially hydrolyzed guar gum: clinical nutrition uses. Nutrition 2003; 19:549–552.
34. Papathanasopoulos A, Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. Gastroenterology 2010; 138:65–72 e1–e2.
35. Schwartz SE, Levine RA, Singh A et al. Sustained pectin ingestion delays gastric emptying. Gastroenterology 1982; 83:812–817.
36. Ebihara K, Masuhara R, Kiriyama S, Manabe M. Cellulose and gastric emptying. Nutr Rep Intl 1981; 23:985–992.
37. Cummings JH, Edmond LM, Magee EA. Dietary carbohydrates and health: do we still need the fibre concept? Clinical Nutrition Supplements 2004; 1:5–17.
38. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167:956–965.
39. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D et al. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. PLoS Med 2007; 4:e261.
40. Jensen CD, Haskell W, Whittam JH. Long-term effects of water-soluble dietary fiber in the management of hypercholesterolemia in healthy men and women. Am J Cardiol 1997; 79:34–37.
41. Roy S, Vega-Lopez S, Fernandez ML. Gender and hormonal status affect the hypolipidemic mechanisms of dietary soluble fiber in guinea pigs. J Nutr 2000; 130:600–607.
42. Bourquin LD, Titgemmeyer EC, Fahey GC. Fermentation of various dietary fibre sources by human fecal bacteria. Nutr Res (New York) 1996; 16:1119–1131.
43. Hylla S, Gostner A, Dusel G et al. Effects of resistant starch on the colon in healthy volunteers: possible implications for cancer prevention. Am J Clin Nutr 1998; 67:136–142.
44. Cummings JH. Constipation, dietary fibre and the control of large bowel function. Postgrad Med J 1984; 60:811–819.
45. Cummings JH. The effect of dietary fibre on fecal weight and composition. In: Spiller CA (ed) CRC handbook of dietary fibre in human nutrition. Ann Arbor: CRC Press 1992:263–349.

46. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. J Gen Intern Med 1997; 12:15–24.
47. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 337:a2313.
48. Parisi G, Bottona E, Carrara M et al. Treatment effects of partially hydrolyzed guar gum on symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome. A multicenter randomized open trial. Dig Dis Sci 2005; 50:1107–1112.
49. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. BMJ 2009; 339:b3154.
50. Brown KH, Perez F, Peerson JM et al. Effect of dietary fiber (soy polysaccharide) on the severity, duration, and nutritional outcome of acute, watery diarrhea in children. Pediatrics 1993; 92:241–247.
51. Vanderhoof JA, Murray ND, Paule CL, Ostrum KM. Use of soy fiber in acute diarrhea in infants and toddlers. Clin Pediatr (Phila) 1997; 36:135–139.
52. Alam NH, Meier R, Schneider H et al. Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:503–507.
53. Alam NH, Meier R, Sarker SA et al. Partially hydrolysed guar gum supplemented comminuted chicken diet in persistent diarrhoea: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2005; 90:195–199.
54. Alam NH, Ashraf H, Olesen M et al. Efficacy of partially hydrolysed guar gum supplemented modified oral rehydration solution in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhoea. Gut 2009; 58(suppl. II):A41.
55. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Srinivasan P et al. Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. N Engl J Med 2000; 342:308–313.
56. Alam NH, Ashraf H, Sarker SA et al. Efficacy of partially hydrolyzed guar gum-added oral rehydration solution in the treatment of severe cholera in adults. Digestion 2008; 78:24–29.
57. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:120–145.
58. Umemoto Y, Tanimura H, Ishimoto K et al. Trial of a new fructo-oligosaccharide therapy against IBD. Gastroenerology 1998; 114:A1102.
59. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2002; 45:621–627.
60. Venkatraman A, Ramakrishna BS, Shaji RV et al. Amelioration of dextran sulfate colitis by butyrate: role of heat shock protein 70 and NF-kappaB. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 285:G177–G184.
61. Moreau NM, Martin LJ, Toquet CS et al. Restoration of the integrity of rat caeco-colonic mucosa by resistant starch, but not by fructo-oligosaccharides, in dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. Br J Nutr 2003; 90:75–85.
62. Kanauchi O, Serizawa I, Araki Y et al. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment. J Gastroenterol 2003; 38:134–141.
63. Hallert C, Bjorck I, Nyman M et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2003; 9:116–121.
64. Vernia P, Annese V, Bresci G et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest 2003; 33:244–248.
65. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohns Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Am J Gastroenterol 1999; 94:427–433.
66. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. J Natl Cancer Inst 1990; 82:650–661.
67. Scheppach W, Luehrs H, Melcher R et al. Antiinflammatory and anticarcinogenic effects of dietary fibre. Clin Nutr Suppl 2004; 1:51–58.
68. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. JAMA 2005; 294: 2849–2857.
69. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. N Engl J Med 2000; 342:1156–1162.

70. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet 2000; 356:1300–1306.
71. FDA (2000). Docket No. 91N-0098. Letter regarding dietary supplement health claim for fiber with respect to colorectal cancer (US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, October 10, 2000).
72. Bingham SA, Day NE, Luben R et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet 2003; 361:1496–1501.
73. Schatzkin A, Lanza E, Corle D et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. N Engl J Med 2000; 342:1149–1155.

2.12. Basit açlık ve stres açlığı

PB Soeters, SP Allison, L Sobotka
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri

- Stres dışı koşullarda vücudun kısa ve uzun vadeli açlığa nasıl reaksiyon gösterdiğini öğrenmek
- Basit açlıkla stres açlığı arasındaki farkı anlamak
- Önceki malnütrisyonun cerrahi stres ve akut hastalık için oluşturduğu riskleri anlamak
- Cerrahi tedavi gereken kötü beslenmiş hastalarda nütrisyonel tedavi stratejisini anlamak



Şekil 2.12.1. Bir gecelik açlık sonrasında karma (KH, lipit, protein) gıda alımına yönelik tüm vücut metabolik reaksiyonu.

Giriş

İnsanlarda gıda alımı aralıklı bir süreçtir, fakat enerji sürekli olarak harcanır. Bu nedenle insanlar karbonhidrat, yağ (esas olarak) ve protein kaynaklarını kullanarak, enerji tüketimini azaltan aynı zamanda proteini koruyan mekanizmalar aracılığıyla kısa veya uzun vadeli açlığa adapte olurlar. Gıda alımı sonrasında bu depolar yeniden doldurulur (glikojen depoları artışı ve trigliseridlerin re-esterifikasyonu, bakınız Şekil 2.12.1.). Açlık adaptasyonu enerji rezervleri, açlık süresi ve ilave stresli etkilere bağlıdır. İlave stres olmadan uzun süreli parsiyel veya total enerji alımı kesilmesi marasmik tükenmeye neden olur. Her ne kadar çok obez bireylerin 249 ve 382 günlük açlık sonrasında sağ kaldığını doğrulayan rapor[1, 2] mevcutsa da başlangıçta vücut ağırlığı ve kompozisyonu normal olan bireyler nadiren üç aylık açlıktan daha fazla yaşarlar (%40 vücut ağırlığı kaybı veya BMI kadınlarda <10 veya erkeklerde <11).

2.12.1. Enerji depoları

Yağ, gliserole bağlanan üç yağ asidi esteri olan trigliserid şeklinde adipositlerde depolanır. Bir gram saf trigliserid 9,3 kilokalori sağlar, fakat bir gram adipoz doku 7 kkal verir, çünkü protein, elektrolitler ve su gibi daha az enerji yoğun olan materyaller içerir. Bir gram protein yaklaşık 4 kkal sağlasa da %75'i sudan oluşan bir gram kasın enerji değeri sadece bir kkal'dir. Karbonhidrat da yaklaşık 4 kkal/g enerji değerine sahiptir (3,6–4,1 aralığında), fakat vücuttaki rezervi (karaciğer ve kas glikojeni) 500–800 gramla sınırlıdır ve hızla tükenir (Tablo 2.12.1.). Ayrıca, sadece karaciğer glikojeni plazma glukozunun direkt kaynağıdır. Kas hücrelerinde glukoz-6-fosfataz eksikliği nedeniyle kas glikojeni sadece kısmen, karaciğerde glikoneogenez için kullanılan laktata okside olabilir (Cori siklusu).

Tablo 2.12.1. Normal vücut kompozisyonuna sahip 74 kg ağırlığında bir erkeğin teorik rezervleri. Yağ içeriğinin 3 kg'ın altına düşmesi ve vücut proteininin %50'den fazlasının kaybedilmesi yaşamla bağdaşmaz[3].

Vücut substratı	Substrat ağırlığı (kg)	Enerji içeriği (kkal)
Yağ	15	140,000
Protein	12	48,000
Glikojen (kas)	0,5	2000
Glikojen (karaciğer)	0,2	800
Glukoz (ekstraselüler sıvı)	0,02	80
Toplam		190,880

2.12.2. Basit açlık

Kısa süreli (<72 saat)

Kısa süreli açlık periyotlarında insülin sekresyonunun azalması, glukagon ve katekolamin sekresyonunun artışı glikojenoliz ve lipolize neden olur. Adipoz dokuda trigliseridlerin hidrolizi yağ asitleri (SYA) ve gliserolün serbestleşerek dolaşıma salınmalarını sağlar. Dolaşımda taşınan (SYA proteine bağlanır) yağ asitleri ve gliserol iskelet

kası ve kalp kası, böbrek ve karaciğer (keton kaynakları) gibi organlara yakıt sağlar. Beyin ve eritrositlerin glukoz ihtiyacı başlangıçta glikojenolizden (24 saat), daha sonra glikoneogenezden karşılanır. Başlangıçta metabolik hız artar, fakat 2 gün sonra düşmeye başlar. Beyin de enerji ihtiyacını karşılamak için keton cisimciklerini kullanmaya hızla adapte olur. Keton cisimcikleri yağ asitlerinin parsiyel hidrolizasyonu ile karaciğerde üretilir.

Uzamış (>72 saat)

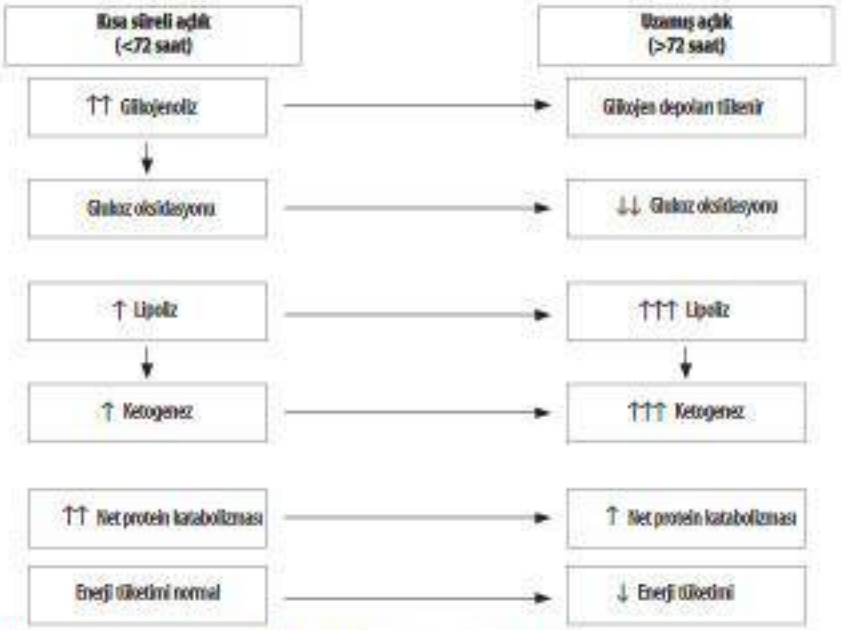
Yetmiş iki saatin ötesinde insülin seviyeleri daha fazla düşer. Glikojen seviyesi düşer ve esansiyel glukoz glikoneogenezden sağlanır. Yağ asitleri glukoza dönüşemediğinden karaciğer ve böbrekteki bu süreç kastan prekürsör amino asitlerinin, adipoz dokudan gliserolün ve kastaki anaerobik glikolizden gelen laktatın (Cori siklusu) sürekli olarak elde edilmesine bağlıdır. Amino asitlerden glikoneogenez sırasında amino asit karbon iskeleti, kendi degradasyon ürünleri üç karbon fragmanı taşıdığı sürece glikoneojenik yola girer. Amino grupları üreye döner ve idrarda atılır, negatif nitrojen dengesine ve günlük 50 grama kadar protein kaybına (200 gram kas) neden olur. Beyin (total enerji tüketiminin %20'sini tüketir) yakıt olarak ketonların yanmasına daha fazla adapte oldukça ve metabolik hız düştükçe glukoz ihtiyacındaki azalmayla birlikte bu süreç yavaşlar ve protein korunur.

Açlık sırasında yağ asitlerinin β-oksidasyonundaki artış ve glukoz oksidasyonundaki azalma karaciğerde keton cisimcikleri (aseton, asetoasetat ve β-hidroksibütirat) üretiminde artışla sonuçlanır. Yağ asitlerinin (albümine bağlanırlar) aksine keton cisimcikleri kan-beyin bariyerini geçer ve sinir sistemi tarafından yakıt olarak kullanılabilirler[4,5]. Uzun süreli açlık sırasında kas da kısmen keton cisimciklerinin oksidasyonundan yararlanır. Santral sinir sisteminin glukoz yerine ketonları okside etmeye adaptasyonu, glikoneogenez için kas proteinin yıkımında anlamlı azalmaya neden olur (günlük 25 gram protein 100 gram kasa eşittir).

Endojen yakıtların kullanımı vücut kompozisyonunda dikkate değer değişikliklere neden olur. Keys ve ark'nın çalışmasında[6] 32 genç erkek 24 hafta boyunca normal enerji ihtiyaçlarının yaklaşık yarısını içeren diyet tüketmeye gönüllü olmuşlardır. Total vücut ağırlıklarının %23'ünü, yağ kitlelerinin %71'ini ve vücudun enerji tüketen potasyumdan zengin selüler bileşeni olarak tanımlanan vücut hücre kitlelerinin %24'ünü kaybetmişlerdir. Ekstraselüler sıvı volümünde de hafif rölatif artış gerçekleşmiştir. Yirmi dört hafta süren yarı açlık sonrasında azalan vücut hücre kitlesi, azalan katekolamin ve tiroit hormon aktivitesi ve düşük fiziksel aktivite nedeniyle metabolik hız %40 azaldığından vücut ağırlığı platoya erişmiştir.

Gıda alımı düşük olduğunda diyetle indüklenen termogenez ve diyete karşı sempatik sinir sistemi cevabı da azalır[7]. Ağırlık azalmasıyla birlikte hareketin enerji maliyeti de azalır. Buna ilaveten tükenmiş bireylerde istemli fiziksel aktivitede düşüş gözlenir. Tüm bu faktörler total enerji tüketiminde azalmaya katkıda bulunurlar.

Basit açlık sırasında albümin konsantrasyonu değişmez veya sadece çok hafif azalır. Prealbümin gibi yarı ömrü kısa olan bazı plazma proteinleri azalır[8]. Bu durum



Şekil 2.12.2. Kısa süreli ve uzun süreli açlığa karşı metabolik reaksiyonlar arasındaki fark.

kapiller kaçış hızı ve redistribüsyondaki artış nedeniyle albümin ve prealbümin seviyelerinin düştüğü yaralanma veya enflamasyon cevabıyla çelişmektedir. Son zamanlarda bu proteinlerin sentez ve sirkülasyon konsantrasyonları arasında sıkı bir bağlantı bulunamamıştır[9].

2.12.3. Stres açlığı

Birey sadece aç kalmadığında, fakat buna ilaveten travma, enfeksiyon veya diğer kritik hastalık tiplerine yönelik metabolik cevaba karşı savaştığında stres açlığı ortaya çıkar (yaralanmaya cevap için – bakınız bölüm 2.14.). Bu durumda vücut proteinini koruyan normal adaptif basit açlık cevapları yaralanmanın nöroendokrin ve sitokin etkileri tarafından modifiye edilir[10]. Metabolik hız düşmekten ziyade artar, ketozis basit açlıktan daha az görünür, glikoneogenez gereksinimini karşılamak için kas proteini katabolizması hızlanır. Konakçı cevabı için gereken glutamin üretiminin yanı sıra, akut-faz proteinleri sentezi, immün hücreler ve doku tamiri için gereken amino asitleri serbest bırakmak amacıyla protein de katabolize olur.

Hem basit açlıkta hem de stres açlığında ortaya çıkan insülin rezistansı stres açlığında çok daha belirgindir ve karbonhidrat oksidasyonundan yağ oksidasyonuna geçişe ve amino asitlerin kas proteini sentezinden uzaklaşmalarına neden olur. Laktat ve alaninden kaynaklanan glikoneogenez artar (Cori siklusu aktivitesinde artış) ve glukoz oksidasyonu azalır.

Tablo 2.12.2. Basit açlığa karşı stres açlığı

	Basit (>72 saat)	Stres
Metabolik hız	↓	↑
Protein katabolizması (rölatif olarak)	↓	↑
Protein sentezi (rölatif olarak)	↓	↑
Protein döngüsü	↓	↑
Nitrojen dengesi	↓	↓↓
Glikoneogenez	↑	↑↑
Ketozis	↑↑↑	↑
Glukoz döngüsü	↑	↑↑
Kan glukozu	↓	↑
Tuz ve su retansiyonu	↑	↑↑↑
Plazma albümini	–	↓↓

Stres/enflamasyon ne kadar ciddi ise sitokin cevabı ve ardından albüminin sirkülasyondan interstisiyel aralığa kaçışı daha fazla ve daha uzun sürelidir. Bu durum intravasküler volümde azalmaya neden olur ve uygulanan kristalloidlerle gelişen tuz ve su retansiyonunu artırır. Bu da ödem ve hipoalbüminemi ile giden kwashiorkor benzeri duruma neden olur (Tablo 2.12.2.).

Bu durumlar var olan protein ve enerji eksikliğiyle ağırlaşır. Munro'nun yıllar önce gösterdiği gibi[11] rezervler azaldığında yaralanmaya karşı protein katabolik cevabı azalır ve aynı anda mortalite artar (aşağıya bakınız). Stres/enflamasyonun eşlik etmediği uzamış açlığa bağlı şiddetli tüketimde kapiller sızıntı çok azdır ve saptanabilir bir ödem olmadan yağ ve kas kitlesinde azalma ile marasmus tip tablo gözlenir. Yukarıda belirtildiği gibi enflamasyonun ilave etkisi sıvı retansiyonu ve ödem oluşumunun artmasıdır ve kwashiorkor benzeri tabloya neden olur[12].

Tablo 2.12.3. Saf açlıktan hastalığa kadarki yelpaze

Eski kavram			Yeni kavram
Anoreksiya nervoza	Protein alımı rölatif olarak normal	Kalori alımı ↓	Tek başına yetersiz beslenme >>Marasmus<<
Marasmus	Protein alımı ↓	Kalori alımı ↓	
Kwashiorkor	Protein alımı ↓	Kalori alımı rölatif olarak normal	
Multipl organ yetmezliği			Yetersiz beslenme ve Hastalık >> Kwashiorkor benzeri malnütrisyon tipi<<

Yetersiz beslenmeden hastalığa doğru spektrum:

- Birçok anoreksiya nervoza hastası kendi boyutlarına göre düşük enerji ve rölatif olarak normal protein alırlar.
- Marasmus hastalarında hem enerji hem de protein alımı düşüktür.
- Geçmişte kwashiorkor hastalarının protein alımının düşük olduğu, kalori alımının rölatif olarak korunduğuna inanılırdı.
- Günümüzde kwashiorkorun, birçok durumda zaten marasmik olan vakadaki enflamatuvar sürecin varlığı tarafından indüklendiği kabul edilmektedir. Multipl organ yetmezliğinde önceki nütrisyonel durumdan bağımsız olarak hızla kwashiorkor benzeri sendrom gelişir. Bu nedenle bir uçta anoreksiya nervoza veya marasmus ile singeleştirilen parsiyel veya komplet şiir açlıktan, diğer uçta enflamasyonun giderek artan majör faktör haline geldiği ve ekstrem formunda multi organ yetmezliği olan kwashiorkor benzeri tabloya kadar uzanan nütrisyonel spektrum vardır.

Geçmişte hastalar substrat eksikliğindeki farklı oranlara bağlı olarak 'kwashiorkor' veya 'marasmik' tip açlık tablosu içinde tanımlanırken, artık bu ikisi arasındaki farkın enflamasyon ve hastalığın varlığına veya yokluğuna bağlı olduğu açıklık kazanmıştır (Tablo 2.12.3.).

2.12.4. Malnütrisyon ve hasarlanmaya yanıt

Hasarlanmaya karşı metabolik yanıtın paradoksu yukarıda belirtildiği gibi sağkalım için gerekli substratların sağlanmasının çok önemli olması, fakat ekstrem vakalarda sağkalımı tehdit eden disfonksiyon ve doku kaybına neden olmasıdır[15].

Önceden malnütrisyonu olan ve akut hastalık gelişen hastalar, bu hastalıkla yüzleşebilecekleri düşük rezerve sahiptirler ve daha fazla komplikasyon, uzamış iyileşme ve daha yüksek mortalite ile birlikte daha az başarı gösterirler. Enfeksiyona cevap olarak çok miktarda endojen nitrojen salınımı yapamayan hastalarda morbidite ve mortalitenin, periferik dokudan (kas) katabolik cevap üretebilen hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu tip hastalarda mobilize olan protein daha az olduğundan nitrojen atılımı daha düşüktür[12].

Kötü beslendiği kanıtlanmış olan hastada elektif cerrahi öngörüldüğünde, fizyolojik fonksiyonu iyileştirmek ve cerrahi riski azaltmak için on günlük nütrisyonel destekten sağlanabilecek faydalar mevcuttur. Kısa süreli besleme periyotları gerçek bir doku kazancı sağlamaz. Aksine iyileşme dönemi içinde yağsız kitleyi yeniden oluşturmak aylar alabilir.

Kronik hastalıklarda, örneğin enflamatuvar bağırsak hastalığında sadece protein enerji malnütrisyonu değil, aynı zamanda önemli fonksiyonları etkileyen tek veya multipl mineral ve mikrobesin eksiklikleri olabilir (bakınız Tablo 2.12.4.). Normal ve tükenmiş bireylerin akut hastalığa cevabındaki farklılıklar Tablo 2.12.5'te gösterilmektedir.

Tedavi stratejisinin sonuçları

- Kötü beslenen hastalar elektif cerrahi öncesinde, sadece az miktarda doku kazancı ve normal mineral ve vitamin durumu restorasyonu ile sonuçlanan 10 günlük yeniden besleme periyodundan fayda sağlarlar. Bu beslemenin temel faydaları immün fonksiyonlar ve diğer organ fonksiyonlarını iyileştirmek, böylece cerrahi komplikasyonları azaltmaktır.
- Acil cerrahiye alınması gereken kötü beslenmiş hastalar postoperatif periyotta hemen nütrisyonel destek almalıdırlar.
- Akut hastalığı olan kötü beslenmiş hastalar primer hastalığın tedavisi ile birlikte nütrisyonel destek de almalıdırlar.
- Daha önce nütrisyonel durumu normal olan fakat hastalık sırasında veya postoperatif dönemde 7 günden uzun süre persistan gastrointestinal disfonksiyonu olan hastalarda malnütrisyon gelişme riski vardır ve bu hastalar da nütrisyonel destek almalıdırlar.

Tablo 2.12.4. Akut hastalık sırasında vücut depolarından salınan bazı substratlar ve bu substratlar eksik olduğunda stres cevabı sırasında etkilenebilen fonksiyonlar

Substrat	Akut hastalık sırasında etkilenebilen fonksiyon
Glikoneojenik amino asitler	Glukoz üretimi için prekürsör
Glutamin	Hücre rejenerasyonu İmmün reaksiyon İntestinal permeabilite Glutatyon sentezi
Arjinin	Bakteri yıkımı İmmün stimülasyon
Sistein	Glutatyon sentezi
Magnezyum	ATP üretimi ve kullanılması Ca homeostazı Membran potansiyeli
Fosfat	ATP üretimi ve kullanılması Hemoglobinden oksijen salınımı Beyin fonksiyonu
Potasyum	Membran transportu Sodyum homeostazı
Yağ asitleri	Enerji kaynağı Membran sentezi Eikozanoid sentezi
Vitaminler	Koenzimler Antioksidanlar
Nükleotidler	Rejeneratif süreçler İmmün sistem
Eser elementler	Rejeneratif süreçler Anti-oksidatif savunma
Çinko	İmmün cevap Yara iyileşmesi
Kalsiyum	Kemik dansitesi ve gücü Kas uyarılabilirliği

- Yanık gibi durumlarda tekrarlayan cerrahi yapılan hastalar süreç boyunca sürekli olarak beslenmelidirler.
- Kötü beslenmiş hastalar, iyileşmeyen intra-abdominal enfeksiyon, fistül vb nedenlerle tekrarlayan acil operasyonlar sonrasında, kesin operasyondan önce kas egzersiziyle kombine edilen re-alimentasyon periyoduna alınmalıdır. Kas kitlesi ve gücünü yeniden kazanmak ve yeterli immün cevap ve yara iyileşmesi cevabını oluşturabilmek için rölatif olarak uzun periyot (haftalar ve hatta aylar) gereklidir.
- Cerrahi gerekliyse, operasyonun kapsamı operatif travmanın yarattığı metabolik streslere karşı koymak için hastanın kapasitesine göre ayarlanmalıdır.

Tablo 2.12.5. İyi beslenmiş ve malnütrisyonlu vakaların akut hastalık cevabındaki farklılıklar (elektif operasyon, enfeksiyon, ılımlı travma)

	İyi beslenmiş	Şiddetli malnütrisyon
Protein katabolizması	İhtiyaçlara uygun	İhtiyaçlar için yetersiz
Kas kuvveti	Yeterli	Azalmış
Septik komplikasyonlar	Düşük	Sık
Yatak yaraları	Nadir	Sık
Yara iyileşmesi	Normal	Gecikmiş
Hastanede kalış	Normal	Uzamış
Rehabilitasyon potansiyeli	Normal	Eksik

Özet

İnsanlar karbonhidrat, yağ ve protein rezervi depolarını kullanarak kısa veya uzun süreli basit açlığa iyi adaptasyon gösterirler. Enerji tüketiminde azalma ve vücut proteininin korunması açlığa karşı adaptasyondan kaynaklanmaktadır. Beslenme sırasında enerji depoları tekrar doldurulur. Uzamış parsiyel veya total açlık tek başına marasmik tükenmeye neden olur.

Stres cevabının eklenmesiyle katabolizma ve tükenme hızlanır. Visseral protein sentezi ve yaralanmış doku tamiri için glukoz (glikoneogenez aracılığıyla), glutamin ve amino asit ihtiyacındaki artış nedeniyle protein kaybı artmaktadır.

Her iki durumda kilo kaybı, mental ve fiziksel fonksiyonda bozulmanın yanı sıra daha kötü klinik sonuçlar ve komplikasyon artışına neden olur.

Daha önce kötü beslenmiş olan hastalarda akut hastalık veya travmayla başa çıkabilecek daha az rezerv vardır ve dolayısıyla sonuçlar daha kötüdür. Bu hastalarda cerrahi planlandığında, 10 gün pre-operatif nütrisyonel destek fizyolojik fonksiyonları iyileştirir ve cerrahi riskini azaltır.

Kaynaklar

1. Thomson TJ, Runcie J, Miller V. Treatment of obesity by total fasting for up to 249 days. Lancet. 1966; 2:992–996.
2. Stewart WK, Fleming LW. Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. Postgrad Med J 1973; 49:203–209.
3. Hill GL. Disorders of Nutrition and Metabolism in Clinical Surgery. Edinburgh: Churchill Livingston 1992.
4. Cahill GF Starvation: some biological aspects. In: JM Kinney, KN Jeejeebhoy, GL Hill, OE Owen, eds. Nutrition and metabolism in patients care. W.B. Saunders Company 1988.
5. Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. Annu Rev Nutr 2006; 26:1–22.
6. Keys A, Brozek J, Henshel A et al. The Biology of Human Starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press 1950.
7. Landsberg L. Feast or famine: the sympathetic nervous system response to nutrient intake. Cell Mol Neurobiol 2006; 26:497–508.
8. Elia M, Martin S, Price C et al. Effect of starvation and elective surgery on hand dynamometry and circulating concentration of various proteins. Clin Nutr 1984; 2:173–179.
9. Afolabi PR, Jahoor F, Jackson AA et al. The effect of total starvation and very low energy diet in lean men on kinetics of whole body protein and five hepatic secretory proteins. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293:1580–1589.

10. Soeters PB, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. Clin Nutr 2009; 28:583–596.
11. Munro HN. Protein metabolism in response to injury and other pathological conditions. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1974; 55: 81–86.
12. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states. Am J Clin Nutr 2005; 82:792–800.
13. Hasselgren PO, Fischer JE. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. Ann Surg 2001; 233:9–17.
14. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. JPEN 2000; 24:7–14.
15. Campos AC, Meguid MM. A critical appraisal of the usefulness of perioperative nutritional support. Am J Clin Nutr 1992; 55:117–130.

2.13. Enflamasyon ve metabolizma üzerine genotipin etkisi

RF Grimble
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Genotip ve enflamatuvar reaksiyon arasındaki ilişkiyi anlamak
- Temel enflamatuvar sitokinler için ana tek nükleotid polimorfizminin farkında olmak

Giriş

Bazı ailelerin enflamatuvar hastalıkların görünümüne diğerlerinden daha eğilimli olduğu gözlenmiştir. Kişisel majör histokompatibilite kompleksi karakteristiği edinilmiş enflamatuvar hastalık riskini değiştirir ve bu sitokin üretimi için artmış veya azalmış kapasite ile birliktedir[1]. HLADR1, 4 veya 7'ye sahip olma yüksek TNF-α üretimi ve HLADR2 ve 5 ise düşük üretimle birliktedir. Hasta ve sağlıklılarda yapılan PBMCs'nin (periferik kan mononükleer hücreleri) TNF-α üretimi kapasite çalışmasında, erkek ve post menopozal kadınlarda, bireysel düzeylerde, dikkat çekici şekilde sabittir[2]. Ancak bu pre menopozal kadınlarda böyle değildir. Hangi mekanizma bu fenomenin altında yatmaktadır?

İnsan genomunun tanımlanmasıyla, tek baz değişikliklerinin doğal olarak genlerin promoter bölgelerinde ortaya çıktığı bulundu. Adenin guaninle ve timin sitozinle yer değiştirir. Bireyler genomlarında varyasyonun bir, iki kopyasına sahip olabilir veya hiç sahip olmayabilir. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) sadece sitokin üretimi için değişmiş kapasite değil, aynı zamanda edinilmiş enflamatuvar hastalık riskinde artma veya enflamatuvar yanıtın alevlendiği hastalık veya durumlardan artmış mortalite ile birliktedir[3].

2.13.1. Tek nükleotid polimorfizmi ve sitokinler

TNF-α ve Lenfotoksin-α (LT-α) genlerinin promoter bölgelerindeki SNPs farklı TNF üretimi ile ilişkilendirilmiştir. TNF-α ve LT-α genlerindeki -308 ve +252 de SNPs olması

Tablo 2.13.1. Enflamatuvar streste değişmiş sonuçlar ve değişik düzeylerde sitokin üretimi ile ilişkili sitokin genlerindeki tek nükleotid polimorfizmi

Promoter bölgedeki polimorfizmin gen ve yeri	Enflamasyona artmış sitokin üretimi ve/veya değişmiş sonuçla ilişkili genotip*
TNF-α-308	TNF2 (A) allel
LT-β+252	TNFB2.2 (AA) genotip
IL-1β-511	CT veya TT
IL-6-174	G allel
† IL-10-1082	GG
† TGF-1β (+915 (arg-25-pro)	GG

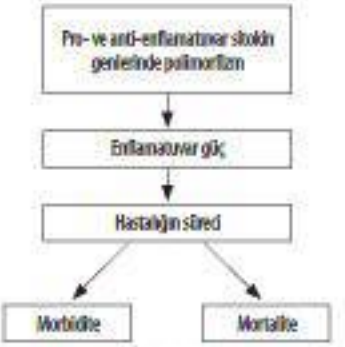
* Pro-enflamatuvar sitokinler için kötü sonuçlar; † anti-enflamatuvar sitokinler için iyileşmiş sonuçlar

sırasıyla genlerde TNF2 ve TNFB2 allelleri ile sonuçlanır. Her iki allelde, özellikle homozigot bireylerde, yüksek TNF-α üretimi ile ilişkilidir. -308 SNP TNF-α ifadesini *(expression)* direkt olarak etkiler iken, LT-α geninde +252 SNP TNF-α üretimi ile yakın olarak ve indirekt bağlıdır çünkü HLA-A1, B8, DR3 ile *"linkage disequilibrium"* vardır.

Bu genotipin LT-α'nın kendi ifadesini modifiye etmesine ilaveten TNF *'high expresser'* haplotipini tanımladığı da bildirilmiştir[3]. LT-α'nın kendi ifadesini modifiye etmesine ilaveten, TNFB2 (A) allelleri, özellikle homozigot bireylerde, yüksek TNF üretimi ile bağlantılıdır. Birçok çalışmada TNF-α-308 alleli artmış TNF-α ifadesi ile birliktedir[3]. SNPs, pro- ve anti-enflamatuvar sitokin genlerinin *'upstream'* düzenleyici (promoter) bölgelerinde meydana gelir. Bu genetik varyasyonların çoğu gen ürününün ifadesinin seviyesini ve enflamatuvar yanıtın sonucunu etkiler. Artan sayıda SNPs, enflamatuvar stresin yüksek düzeylerine bağlı hastalıkların sonucundan suçlanmıştır (Tablo 2.13.1.). Birçok molekül pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar ve anti-enflamatuvar bir etki gösterir. Bunlar antioksidan savunmaları ve İnterlökin-10 (IL-10)'u içerir[3].

Anti-enflamatuvar sitokin üretimini kontrol eden genlerdeki SNPs hastalık sonuçlarını da etkiler. Üretimi etkileyen IL-10 promoterde en az üç polimorfik yer (-1082, -819,-592) vardır.

Böylece her birey enflamasyonla ilişkili genlerde SNPs'lerin kombinasyonlarına sahiptir ki bu onlara farklı yoğunluklarda enflamatuvar yanıt gücü verir. Bireysel düzeyde bu kendini farklı derecelerde mortalite ve morbidite olarak gösterir (Şekil 2.13.1.). Bu fenomen için ayrıntılı kanıtlar çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Enflamatuvar süreç üzerinde genomik etkinin gücü, özellikle antioksidan savunmaları zayıf ise, bir kişide enflamatuvar hastalık gelişme şansını etkileyebilir. Yoğun bakım hastalarında, IL-10 üretimini artıran 1082 G allelinin varlığı, multi-organ yetmezliği gelişen hastalarda normal popülasyonda görülenin sadece beşte biri sıklığındaydı. Sepsiste, TNF-α-308 A allelli hastalarda, bu allel olmayanlara göre 3,7 kat fazla ölüm riski vardır ve LT-α A alleli için homozigot olanlar, heterozigot olanlara göre iki kat mortalite oranı ve daha yüksek plazma TNF-α düzeylerine sahiptirler[4, 5].



Şekil 2.13.1. Pro- ve anti-enflamatuvar sitokin genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin vücuttaki enflamatuvar stres ve hastalık sonucu üzerine olan kümülatif etkisi.

2.13.2. Cinsiyet geni etkileri

Genelde, erkekler enflamatuvar sürecin kuvvetine genomik etkiler açısından kadınlardan daha fazla duyarlıdırlar. Sepsise bağlı mortalite ve LT-α+252 genotipinin çalışıldığı bir çalışmada AA genotipli erkeklerde mortalite oranı %72 iken GG genotipli olanlarda %42 olarak bulunmuştur. Kadınlarda iki genotip için mortalite oranı sırasıyla %53 ve %33 olarak bulunmuştur[6]. Gastrointestinal kanser için cerrahiye giden hastalarda postoperatif C-reaktif protein ve IL-6 konsantrasyonları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve multivariate analizinde TNF-308 A alleli taşıyan erkeklerde taşımayanlara göre operasyon süresinin daha uzun ve kan kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur. Genomik etki kadınlarda görülmemiştir[7]. Hospitalize geriatrik hastalarda yapılan bir çalışmada LT-α+252 AA veya IL-1 -511 CT veya TT genotipi taşıyanlarda LT-α+252 GG veya AG veya IL-1-511 CC genotipi taşıyanlardan 3 yıl daha kısa sağkalım oranı bulmuşlardır. Daha ötesinde IL-1-511T alleli erkeklerde hastane yatış süresini %48 uzatmıştır. Bu genetik yapıdan kadınlar etkilenmemiştir [8].

2.13.3. İnsülin sensitivitesi ve vücut yağ kütlesi ve dağılımı genotipi

Enfeksiyonu olmayan büyük topluluklarda yapılmış birçok çalışmada obezite, oksidan stres ve enflamasyon arasında açık bir ilişki gösterilmiştir[9]. Bu ilişkinin önceleri yağ dokusunun pro-enflamatuvar sitokin üretme kabiliyetine bağlı olduğuna isnat edilirdi. Yağlı olma durumu ile TNF üretimi arasında pozitif bir ilişki vardır. Serum TNF-α, TNF-α üretimi ve vücut kitle indeksi arasındaki pozitif ilişki insüline bağlı olmayan diyabet hastalarında ve sağlıklı kadınlarda bildirilmiştir[10, 11]. Bu nedenle bu endokrin ilişkilerden dolayı plazma trigliseritleri, vücut yağ kitlesi ve enflamasyon zayıf bir şekilde ilişkili olabilir. Biz 139 sağlıklı erkekte sitokin üretimini araştırdık ve BMİ, plazma açlık trigliseridi ve PBMC'lerin TNF-α üretme yeteneği kabiliyeti arasında popülasyon tüm olarak değerlendirildiğinde anlamlı

bir ilişki yok iken, bu topluluktaki LT-α +252 AA genotipi (artmış TNF üretimi ile ilişkilidir) olan kişilerde TNF üretimi, BMI ve açlık trigliseritleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir[12]. Böylece çalışma grubu sağlıklı bireylerden oluşmasına rağmen o popülasyonda plazma lipit, BMI ve enflamasyon göz önüne alındığında bir 'yaşlı' fenotipiyle sonuçlanan genotipe sahip bireyler vardı. Daha ötesi, yaşlı fenotipli olanlar TPN ile beslenen yoğun bakım hastası olduklarında dezavantajlı olmaktadırlar.

Genetik faktörler bireylerin oksidan molekül üretme eğilimini etkiler ve böylece NFκB aktivasyonunu etkiler. Makrofaj protein 1 ile ilişkili doğal direnç (NRAMP1), TNF-α ve LT-α genleri arasındaki işbirliği tarafından meydana gelen indüklenebilir nitrik oksit sentazın aktivasyonu ve TNF-α üretimini içeren makrofaj fonksiyonları üzerine etkilere sahiptir. NRAMP1 geninin, enflamatuvar ajanlar tarafından uyarıya farklı bazal aktivite düzeyi ve farklı duyarlılık ile sonuçlanan, dört çeşidi vardır. 1, 2 ve 4 alleli zayıf destekleyici iken allel 3 yüksek gen ifadesine sahiptir. Allel 3 ile ilişkili makrofajların hiperaktivitesi otoimmün hastalığa yatkınlık ve enfeksiyona yüksek direnç ile bağlantılı iken, allel 2 enfeksiyonlara yakalanmayı artırır ve otoimmün hastalığa karşı korur[15].

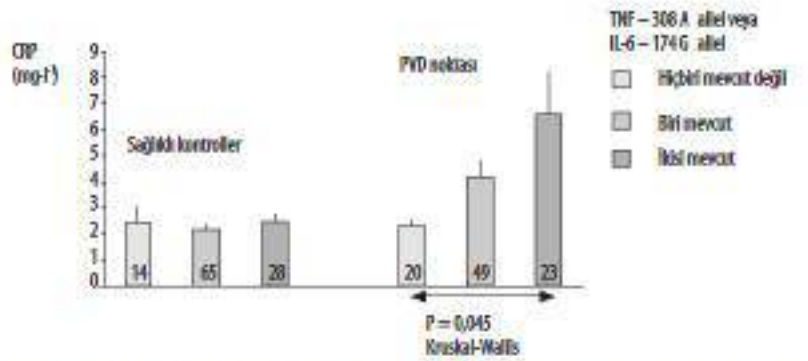
SNP'ler katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunmaların enzimatik bileşenlerini kodlayan genlerde meydana gelir, böylece aktivite düzeylerini etkiler.

2.13.4. Yaşam süresine genomik etkiler

Genomik faktörler yaşam süresi üzerinde anlamlı bir rol oynarlar[14]. Birtakım SNPlerin önemini ve aynı zamanda onların etkilerinin belirlenmesinde cinsiyetin önemli bir rolü olduğunun işaretleri vardır. Çalışmalar erkeklerde yaşam ömrünü kısaltan yüksek oranda pro-enflamatuvar sitokinlerin üretiminde artmaya yol açan genotipleri göstermiştir, ancak kadınlarda gösterilememiştir[15, 16]. Daha da ötesi kadınlar pro-enflamatuvar genotipe sahip olma açısından avantajlı olabilir[17]. Yaşlı popülasyonla daha gençleri içeren toplulukların genotipini karşılaştıran çalışmalarda, yaşlılarda artmış sağ kalım ile ilişkili allel/genotipin çokluğunun bulunması beklenir; örn: genç kadın ve erkekler ile karşılaştırıldığında yaşlı kadınlarda IL-6-174 GG ve yaşlı erkeklerde IL-10-1082 GG.

Bununla beraber Bonafe ve arkadaşları[18] artmış yaş ile ilişkili özellikli bir genotip göstermemişlerdir. Bonafe ve arkadaşları çok ileri yaşta ilk kez gösterilmiş olan belli genotiplerin seçimine ve yaş ve hastalık ile ilişkili frajilitenin konak savunmasını azalttığı konusuna spekülasyon yapmışlardır. Bu varsayımla bağlantılı olarak, yaşları 60 ile 110 arasında değişen 700 kişide yapılan bir çalışmanın sonuçlarında erkeklerde fakat kadınlarda değil, IL-6-174-GG genotipi 80–99 yaş arasında olanlarda 60–80 yaş aralığı ile karşılaştırıldığında daha az orandaydı (%38'e %58)[18].

İleri yaşa ulaşma şansını azaltan artmış pro-enflamatuvar durum eğilimi yaratan genotipe ait olma konsepti SNP'lerin interferon-γ (IFN) üretimini etkilemesi



Şekil 2.13.2. Sağlıklı orta yaş erkeklerde ve periferik vasküler hastalıklı (PVD) hastalarda C-reaktif protein konsantrasyonları üzerine TNF-α-308 ve IL-6-174 tek nükleotid polimorfizminin etkileri.

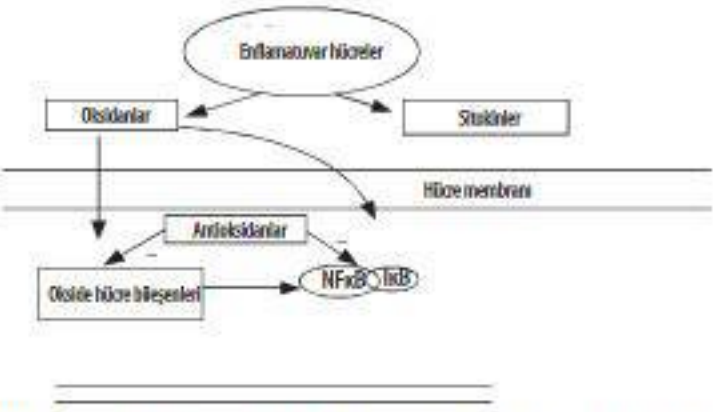
üzerine yapılan çalışma ile daha da pekiştirilmiştir[19]. Tersine, IL-10-1082 GG genotipi (IL-10 üretimi kapasitesinde artma ile birliktedir) yüzyılı aşmış erkeklerde daha genç olan kontrollerinden daha yüksek orandadır (%58'e %34), fakat kadınlardaki yaşam süresinde bu gösterilememiştir[19]. Potansiyel olarak enflamatuvar stresi arturan belirli bir genotipe sahip olmak, patoloji için primer nedensel ajan olmaktan ziyade, sadece hastalık bireyde başladığında biyolojik olarak ilişkili olabilir. Orta yaşlı erkeklerde yaptığımız bir çalışmada, biz IL-6-174 G alleli veya TNF-α-308 A alleline sahip olmanın CRP konsantrasyonları üzerine etkisi olmaz iken aynı yaştaki periferal vasküler hastalığı olanlarda bu genotipin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.13.2.).

2.13.5. Besinlere anti-enflamatuvar yanıt üzerine genotipin etkisi

Bu derlemenin başlarında da görüldüğü üzere, oksidan stres ve genetik faktörler pro-enflamatuvar sitokin üretimi üzerine güçlü belirleyicilerdir. Enflamatuvar streste azalma, pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayan veya antioksidan gibi davranan besinler ile beslenme yoluyla başarılabilir.

Balık yağı birinci sıradayken, vitamin E ve N-asetil sistein (NAC) ikincidedir. Balık yağı ve antioksidanlar aynı zamanda NFκB için stabilizan ve oksidan varlığında bunun inhibitör alt ünitinden ayrılmayı önleme gibi sık karşılaşılan mekanizmalarla da aktivasyon gösterir, böylece oksidanlar tarafından enflamatuvar stresin upregülasyonunu önler (Şekil 2.13.3.).

Romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı balık yağı ile başarılı olarak tedavi edilen hastalıklardır[20]. Anti-enflamatuvar mekanizma pro-enflamatuvar sitokin üretiminin supresyonu yolu ile olabilir. Endres ve ark.[21] 9 sağlıklı gönüllüde büyük dozda (6 hafta boyunca 15 g/gün) balık yağı ile PBMC'lerden TNF-α ve IL-1-β üretiminde küçük bir azalma göstermişlerdir. Ardından, benzer 11 küçük girişimsel



Şekil 2.13.3. Oksidan stres, antioksidan savunma ve NFκB/IκB alt gruplarının aynması arasındaki etkileşimler.

çalışmanın yarısından azında sitokin üretiminde istatistiksel anlamlı azalma gösterilememiştir[21]. Bununla beraber biz LT-α+252 alleli ve IL-6-174 GG genotipli sağlıklı gönüllülerde balık yağı ile TNF-α'da azalma olduğunu gösterdik. Benzer şekilde fenotipte yanıtlılık durumunu etkiler. >25 bir vücut kitle indeksi balık yağının anti-enflamatuvar etkisine duyarlılık gösterir. Açıkçası, enflamasyonun düzeyi balık yağının anti-enflamatuvar etki gösterip göstermeyeceğini belirlerken ve LT-α+252 ve IL-6-174 G allelerinin ikisinden de etkilenirken, anti-enflamatuvar etkinin tam genomik mekanizmaları halen kesin değildir.

Antioksidan alımı da sitokin üretimini değiştirebilir. Sağlıklı, sigara içen kadın ve erkekte yapılan bir çalışmada 600 IU/gün α-tokoferolün bir ay süre ile diyete eklenmesi PBMC'lerin TNF-α üretim kabiliyetini baskılamıştır. Üretim sigara içmeyen ve içenlerde sırasıyla %22 ve %33 azalmıştır[22]. Normalipemik ve hipertrigliseridemik kişilerde girişimsel diyet çalışmalarında 6 hafta için 600 IU/gün α-tokoferol verilmiş, LPS ile uyarılmış mononükleer hücreler tarafından TNF-α, IL-1-β ve IL-8 üretiminde azalma meydana gelmiştir[23]. α-tokoferolün benzer etkisi normal kişilerde ve tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir[25]. Bununla beraber, bu çalışmalardan elde edilen verilerde büyük standart deviasyon vardır, bu vitamin E'nin (ve antioksidan durumun) sitokinlerin üretimini bastırma yeteneğinin bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiğini işaret eder. Bu fenomen anlamlı bir genomik etkiyi destekler.

Parenteral yol ile uzun dönemli beslenmenin hastalarda enflamatuvar stres düzeyinin arturdığını gösteren kanıt vardır. Gerçekten uzun dönemli evde parenteral nütrisyon alan hastalarda 4 hidroksinoneal'de anlamlı bir artış meydana gelir[24]. Birçok çalışmada α-tokoferolün süperoksit üretimini baskıladığı gösterilmişken, nitrik oksitteki durum daha belirsizdir[22]. Bugün için anti-oksidanların, n-3 PUFA gibi diğer anti-enflamatuvar besin ögeleriyle olduğu gibi farklı tarzda, oksidan stres ve enflamasyonla ilişkili SNP genleriyle karşılıklı bir etkileşiminin olup olmadığı bilinmemektedir.

Özet

Organizmanın enfeksiyonla savaşması, kendini iyileştirmesi ve kronik hastalıkta ayakta kalabilmesi gibi birçok biyolojik işlem için genomdaki SNP, kişisel düzeyde, kötü sonucun değişmiş riskiyle ile sonuçlanır. Dahası bu genomik farklar besinlerin sağlık ve hastalıkta faydalı olarak rol oynama kabiliyetini değiştirir. Besinler ve hastalığın gidişi arasındaki etkileşimin daha yakın anlaşılması klinik nütrisyonun hedefini daha iyi bulmasına yardım edecektir.

Kaynaklar

1. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. PLoS Genetics 2008; 4:e1000024.
2. Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD et al. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:1233–1237.
3. Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genomic interactions with disease and nutrition. Clin Nutr 2003; 22:507–514.
4. Mira JP, Cariou A, Grail F et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. JAMA 1999; 282:561–568.
5. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. Crit Care Med 1996; 24:381–384.
6. Schroder J, Kahlke V, Book M, Stuber F. Gender differences in sepsis: genetically determined? Shock. 2000; 14:307–310.
7. Grimble RF, Thorell A, Nygren J et al. Cytokine genotype and gender influence the inflammatory response to surgery. Clin Nutr 2003; 22:45.
8. Cederholm T, Persson M, Andersson P et al. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients. Journal of Internal Medicine 2007; 262:215–223.
9. Grimble RF. Inflammatory status and insülin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5:551–559.
10. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A et al. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insülin sensitivity in elderly men with non-insülin-dependent diabetes mellitus. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 1998; 18:1199–1202.
11. Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole human blood and purified mononuclear cells. Cytokine 1999; 11:600–605.
12. Markovic O, O'Reilly G, Fussell HM et al. Role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes in the relationship between serum lipids and inflammatory parameters, and the lipid-lowering effect of fish oil in healthy males. Clin Nutr 2004; 23:1084–1095.
13. Blackwell JM.Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in ice and man. Parasitology. 1996; 112:67–74.
14. Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C. Aging, longevity, inflammation, and cancer. Ann NY Acad Sci 2004; 1028:1–13.
15. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. Exp Gerontol 2004; 39:621–628.
16. Franceschi C, Motta L, Valensin S et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians (IMUSCE). Aging (Milano) 2000; 12:77–84.
17. Cederholm T, Persson M, Andersson P et al. Polymorphisms in cytokine genes influence longterm survival differently in elderly male and female patients. J Intern Med 2007; 262:215–223.
18. Bonafe M, Olivieri F, Cavallone L et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. Eur J Immunol 2001; 31:2357–2361.
19. Lio D, Scola L, Crivello A et al. Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. Genes Immun 2002; 3:30–33.
20. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. Lipids 2001; 36:1007–1024.

21. Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. Am J Clin Nutr 2002; 76:454–459.
22. Mol MJ, de Rijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: effects of vitamin E treatment. Atherosclerosis 1997; 129:169–176.
23. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alphatocopherol supplementation. Circulation 2000; 102:191–196.
24. Massarenti P, Bizzi B, De Francesco A et al. 4-Hydroxynonenal is markedly higher in patients on a standard long-term home parenteral nutrition. Free Radic Res 2004; 38:73–80.

2.14. Travma ve sepsis

2.14.1. Önemli sitokinler, bunların travma ve sepsis sırasındaki etkileri

RF Grimble
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri

- Enfeksiyon ile başarılı bir şekilde savaşmak için "pro-enflamatuvar" sitokin üretiminin anahtar bir rol oynadığını anlamak
- Aşırı sitokin üretiminin tehlikelerini anlamak
- Sitokin üretiminin metabolizma üzerine etkilerini anlamak
- Sitokin üretiminin doku kaybına neden olabileceğini anlamak
- Vücut yağ kitlesi, yaş ve cinsiyetin sitokin üretimini ve bunun sonuçlarını etkilediğini bilmek

Giriş

Birçok mikroorganizma vücudun savunma bariyerlerini aşıp vücut içine girebildiklerinde patolojik sonuçlara neden olabilir. Öncelikle hızla çoğalırlar, bu durum kontrol edilemezse ölümle sonuçlanır. Buna karşın insan vücudunda mevcut olan bağışıklık sistemi sayesinde istila eden mikropları immobilize edip, onların parçalanmasını sağlayabilecek bir ortam yaratmamız mümkündür. İnsanlar ve sıcakkanlı hayvanlar saldıran mikroorganizma üzerinde ölümcül etkiler yaratabilecek aktiviteler oluşturma yeteneğine sahiptirler. Birçok mikrop, normal hücrelere göre 50 kez daha hızlı üreme kapasitesine sahip olduğu için bağışıklık sisteminin biyolojik özellikleri ve becerileri önemlidir.

İmmün sistem mikroplara karşı olduğu gibi, farklı durumlarda da aktive olabilir. Yanıklar, künt ve delici yaralanmalar, tümör hücrelerinin varlığı, çevresel kirleticiler, toksinler, radyasyon, temas edilen allerjenler, kronik enflamatuvar hastalıkların

varlığı gibi durumlar immün sistemi aktive eden faktörlerdir[1, 2]. İmmün sistemin normal cevabında zararlı etken vücuttan uzaklaştırıldıktan sonra, aktive olmuş sistem tekrar deaktive olur. Halbuki kronik enflamatuvar hastalıklarda immün sistemin aktivasyonu kontrolsüz olarak devam eder. Bu durum sistemik enflamatuvar yanıtın devam etmesine neden olan birçok kronik durumun son aşamasında görülebilir.

2.14.1.1. İmmün sistem reaksiyonu

Aktif immün sistem reaksiyonu iki ayrı komponente bölünmüş durumdadır. Doğuştan gelen cevap vücudun söz konusu patojen ile karşılaşıp karşılaşmamasından bağımsız bir şekilde oluşur. Nonspesifiktir, hızlıdır ve enflamatuvar cevabın ana mediyatörüdür. Spesifik immün cevap ise patojen ile daha önce karşılaştığını hatırlar, ona göre cevap verir. Her karşılaşmada cevap şiddeti artar.

Spesifik immün cevap hücresel ve hümoral cevap olarak kendi içinde tekrar ikiye ayrılır. Hücresel cevapta T lenfositleri görev alır. T lenfositlerinin orijini kemik iliğidir ve timusta gelişimlerini tamamlarlar. Hümoral immünitede rol alan B lenfositleri de kemik iliğinden köken alırlar. B-lenfositleri vücut için yabancı olan moleküllerle (antijen) uyarıldığında, bu antijenlere karşı antikor üretirler. Oldukça spesifik olan antikorlar patojenleri yok etme kapasitesine sahiptirler. Bir çeşit T hücresi (yardımcı T hücreleri) B hücrelerini de etkiler. Lenfositlerin bu son anılan tipi ve makrofajlar "sitokin" adı verilen bir grup protein salgılarlar. Sitokinler içinde interlökinler (IL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferonlar (IF) vardır. Sitokinler apokrin, parakrin ve endokrin sistem mantığıyla çalışırlar ve immün sistemin birçok fonksiyonunu modifiye ederler (hücre proliferasyonu, kemotaksis, antikorlarda sınıf değişikliği)[3].

Sitokinler, IL 1, IL 6 ve TNF, immün hücreler üzerindeki direkt etkilerine ilaveten vücut üzerinde yaygın metabolik etkilere sahiptirler ve enflamasyon sürecini uyarırlar. Bu sitokinler "pro-enflamatuvar sitokinler" olarak alt gruplandırılırlar. Tablo 2.14.1.1'de bu grup moleküllerin önemli özellikleri görülmektedir.

Tablo 2.14.1.1. Başlıca pro-enflamatuvar sitokinler ve bunların travma/sepsis sırasındaki etkileri

Sitokin	Kaynak hücreler	Hedef Hücre	Asıl Etkileri
İnterlökin-1-α ve β	Monositler, makrofajlar, astrositler, fibroblastlar, endotel, epitelyal hücreler, dendritik hücreler,	Timosit, nötrofil, çizgili kas hücreleri, T ve B hücreleri, hepatositler, osteoblastlar	İmmünoregülasyon, enflamasyon, ateş, anoreksi, akut-faz protein sentezi, kas proteolizi, kemik rezorpsiyonu, glikoneogenez ve lipoliz artışı
İnterlökin-6	Makrofajlar, T hücreleri, fibroblastlar, bazı B hücreleri	T ve B hücreleri, timositler, hepatositler	Akut faz protein sentezi, immün hücre diferensiyasyonu
Tümör Nekrozis Faktör-α	Makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler, adipositler	Fibroblastlar, hepatositler, osteoblastlar, endotel, çizgili kas hücreleri	IL-1 gibi

Pro-enflamatuvar sitokinler, lenfositlerden başka sitokinlerin üretilmesini ve salınmasını da etkilerler.

Bu birbirini takip eden olaylar lenfosit fonksiyonları üzerinde modülasyona neden olur:

- IL2; lenfosit proliferasyonunu stimüle eder
- IL8; invazyonun olduğu bölgeye immün hücreleri çeker
- IL4; üretilen antikor cinsini değiştirir

Enteresan bir şekilde sitokinler aynı zamanda otoregülasyon yapabilme kapasitesine de sahiptirler. Pro-enflamatuvar sitokinlere cevap olarak IL10 ve IL4 üretilir ve bu sitokinler pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılarlar.

2.14.1.2. Enflamatuvar cevap sırasında endokrin değişiklikler

Sistemik enflamatuvar cevap sırasında önemli endokrin değişiklikler ortaya çıkar. Büyüme için gerekli olan anabolik uyarılarda azalma olur. Buna testosteron azalması ve insülin rezistansı dahildir[5]. Yağ mobilizasyonunu artıran ve glikoneogeneze yol açan growth hormon artışına rağmen, growth hormonunun büyüme ile ilgili etkilerini gösterebilmesi için gerekli olan IGF-1'in karaciğerde üretim artışı sağlanamaz. Dahası karbonhidrat metabolizmasındaki insülin rezistansı, karaciğerdeki glukoz üretim artışını destekler ve glukozun çizgili kaslar tarafından geri alınımı azaltır. Bu değişiklikler ilk bakışta zararlı gibi görünürlerse de, sistemik enflamatuvar yanıt sırasında yararlı olabilirler. Kan şekeri yükselir. Glukoz ideal bir metabolik yakıttır. Küçük çapı ve elektrik yükü olmaması nedeniyle immün hücrelere kolaylıkla difüze olur. Glukoz ya kolay atılabilen ürünlere (karbondioksit ve su) okside olur ya da anaerobik glikoliz ile oksijen gereksinimi olmadan ATP üretebilir. Oksijensiz ortamda ATP sentezi yapılabilmesi, özellikle iskemik dokularda, makrofajlarda ve fibroblastlarda çok önemlidir. Çünkü bunlar fakültatif anaerob hücrelerdir. Sitokinlerin etkisiyle kaslardan serbest bırakılan glutamin ise immün sistem hücreleri ve diğer hızla bölünen hücreler için önemlidir. İlaveten glutamin deaminasyonu sırasında oluşan amonyum iyonları asit baz dengesi için önemlidir[4].

Sitokin biyolojisinin enfekte organizmanın indirekt hasarına yol açan farklı karakteristikleri vardır. İmmün sistem tarafından işgalci organizmayı öldürmek için üretilen oksidan moleküller, aynı zamanda önemli bir hücresel kontrol molekülü olan "nükleer transkripsiyon faktör kappa B" (NFκB)'yi de aktive edebilir. Bu faktör kişi için her zaman olumlu olmayabilen birçok biyolojik sürecin kontrol anahtarıdır. Aktif NFκB çekirdekte üretiminden sorumlu genleri sitokinler, glutatyon ve akut faz proteinlerini üretmek için harekete geçirir. Bununla birlikte ne yazık ki bahsi geçen süreç HIV replikasyonunu da artırır. Bu olaylar dizisi minör enfeksiyonlarda HIV'in hızlı bir progresyonla AIDS'e ilerleyişine yol açan mekanizmayı açıklamaktadır[5, 6].



Şekil 2.14.1.1. Enfeksiyon, travma ve enflamatuvar hastalıklarda pro-enflamatuvar sitokinlerin etkileri. TNF: Tumour necrosis factor, IL 1: İnterlökin-1, IL 6: İnterlökin-6.

2.14.1.3. İmmün cevap vücut üzerinde yüksek metabolik ve nütrisyonel bedele neden olur

Enfeksiyon geliştiği zaman vücutta çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkar. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, negatif nitrojen ve mineral dengesi, letarji gibi belirti ve bulgular direkt veya indirekt olarak pro-enflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.14.1.1.).

Sitokinlerin indirekt etkisi adrenal bez ve endokrin pankreas aracılığıyla olur. Nöradrenalin, glukokortikoidler ve glukagon gibi katabolik hormonlar bu olayda rol alır. "Katabolik durum"a ek olarak insülin duyarsızlığı da tabloya eklenir. Enfekte bireyin biyokimyasal metabolizması, immün sistem fonksiyonlarının yürütebilmesi sırasında gerekli besinlerin vücuttan sağlanabilmesi için, temelden değişir.

- İmmün cevabı sağlayabilmek için kas proteinleri yıkılır ve amino asitler ortaya çıkar. Bu amino asitler immün cevabı sağlayabilmek için yeni hücre sentezi ve protein sentezi için kullanılırlar. Ayrıca amino asitler glukoza dönüştürülür (immün sistem için tercih edilen bir yakıttır). Bu sürecin ağırlığı, idrar üre nitrojeni artışı ile koreledir. İdrardaki üre nitrojeni hafif enfeksiyonlarda günde 9 gram iken, majör yanık ve ağır travmatik yaralanmalarda günde 20–30 grama yükselir.
- Yağlar katabolize edilir ve yağ asitleri enfekte bireyin artmış enerji ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır (dinlenme halindeki metabolik hız, her bir derece vücut ısı ihtiyacı için %13 artar).
- Vücut ısısının artışı invazyon yapan mikroorganizma için öldürücü bir ortam oluşturur. Vücutta ısı değişikliği pro-enflamatuvar sitokinlerin hipotalamusta özel, spesifiye olmuş nöronları etkilemesi ile ortaya çıkmaktadır. Asırlar öncesi hekimler, enfekte kişilere buhar banyoları tavsiye etmişlerdi.

- Sitokinlerin hipotalamus ile etkileşimi aynı zamanda yeme isteğinin azalması ile sonuçlanır. Bu kendi tabiatı içinde geçicidir. Fakat tüberküloz gibi kronik hastalıklarda ve kanserlerde çok belirgin ve uzamış olabilir. Enteresan bir şekilde vücutta yağ regülasyonundan sorumlu olan leptin hormonu TNF tarafından ortaya çıkarıldığı halde, şimdiye kadar enfeksiyon ve kanserdeki kilo kaybı ile leptin arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır.
- Plazma katyon konsantrasyonlarında ciddi değişiklikler olur. Demir, bakır ve çinko değişiklikleri başta gelir. Çoğu kez bunların kandaki azalmaları, eksiklik olarak yanlış bir şekilde algılanmaktadır. Oysa büyük ihtimalle vücut içinde yeniden dağılım söz konusudur. Böylece kanda bulunan belli mikropların beslenmesi engellenir ve vücudun verdiği savaşta bu iyonlar farklı bölgelerde sistemik enflamatuvar yanıt için kullanılırlar. Bununla birlikte yaralanma ve enfeksiyonlarda birçok mikrobesin ögesinin idrar yoluyla kayba uğraması da hızlanabilmektedir. Sonuçta çinko, demir ve bakırda meydana gelebilen kalıcı eksiklikler yara iyileşmesi ve genel immün fonksiyonlar üzerinde zararlı etkiler oluşturur.
- Sitokinler potent oksidan moleküllerin sentezini de stimüle ederler (hidrojen peroksit, nitrik oksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit ve süperoksit anyonu). Bu moleküller invazyon yapan mikroorganizmanın selüler bütünlüğünü tahrip eder.
- Akut faz proteinleri olarak tanınan özel proteinler karaciğerde üretilir ve sekrete edilir. Bu proteinler vücudun istilacı yabancı ajanlara karşı verdiği savaşta, sağlıklı dokuların dolaylı zararlardan korunması konusunda çok önemlidirler. Karaciğer akut faz protein sentezine odaklandığı için albümin, transferin, retinol bağlayan protein gibi sekretuvar proteinlerin düzeyi azalır. Bu son grup proteinler "negatif akut faz reaktanları" olarak bilinir.
- Serum albümin düzeyi, yeniden dağılıma bağlı olarak da azalmaktadır. Çoğu kez nütrisyonel durumunun bir protein indeksi olarak değerlendirilir. Bu nedenle enfeksiyon ve enflamasyon sırasında akut-faz reaksiyonuna bağlı olarak gelişen albümin düşüklüğü, yanıltıcı bir şekilde hastada protein malnütrisyonu olduğu şeklinde yorumlanır ve hastanın protein düzeyinin değerlendirilmesini karıştırır. Klinik olarak düşük albümin düzeyi ile seyreden her durum, gerçekte o anda veya geçmişte bir sistemik enflamatuvar cevap gelişmiş olduğunu göstermektedir.

Bu çok sayıda kompleks metabolik değişim işgalci organizma ve enfekte birey arasında bir denge oluşturacak şekilde sonuçlanır. Cevabın uygunsuz bir şekilde uzaması hastanın nütrisyon durumu üzerinde zararlı bir etki yaratır.

Beslenme, immün sistem üzerinde iki yönlü etki gösterir. İmmün sistem aktivasyonu nütrisyonel durum üzerine zararlı bir etki sağlayabilir, diğer yandan alınan besin ögelerinde yapılan değişiklikler immün sistemin çeşitli aktivitelerini değiştirebilir. Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler göstermiştir ki, protein alınımını değiştirerek, spesifik amino asit, lipit ve mikronutrient vererek immün sistem cevabı değiştirilebilir. Okuyucu bu konuda Bölüm 5.8.2. ve 5.8.3'e döndüğü takdirde immünomodülasyon ile ilgili derleme tarzında daha fazla bilgi bulabilir.

2.14.1.4. Sitokinlerin istenmeyen etkileri

Sitokinler doğru zamanda ve doğru miktarda salgılandıkları zaman immün sistemin normal fonksiyonunu yapabilmesi için şarttır. Fakat aynı zamanda sitokinler kanser, multiplsklerozis, astım, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit gibi birçok enflamatuvar hastalıkta ciddi zarar verici bir etken olarak rol alırlar[7, 8]. Sitokinlerin kardiyovasküler hastalıklarda ateromatöz plak gelişiminde de rolleri olduğu bilinmektedir. Serebral malarya, menenjit ve sepsiste çok fazla miktarda sentezlendikleri için artmış mortalitenin en önemli nedeni olarak gösterilir. Bu hastalıklarda sitokinler, yanlış biyolojik kontekst içinde üretilirler.

Sitokin aktivasyonunun metabolik bedeli erişkinlerde de potansiyel olarak zararlıdır. Malarya, tüberküloz, sepsis, kanser, HIV enfeksiyonu ve romatoid artritte kronik olarak salgılanan sitokinler hastada yağsız vücut ağırlığının kaybına neden olurlar ve bu da hastanın ciddi şekilde zayıflamasına ve güçsüz kalmasına yol açar. Enfeksiyonda vücut ısısında yükselme ve idrarla artmış nitrojen atılımı iyi bilinen bir fenomendir. Yetişkinde bakteriyel enfeksiyon esnasında nitrojen kaybı 60 gr doku proteinine karşılık gelecek miktarı bulabilir. Hatta dirençli malaryal enfeksiyonlarda 500 gr proteine eşdeğer miktarlara ulaşabilir. Maksimum protein yıkımıyla sonuçlanan 4 klinik durum vardır. Bunlar vücudun %30'dan fazlasını etkileyen 3.derece yanıklar, multipl travma, düşük Glasgow koma skoru ile birlikte kapalı kafa travması ve ağır sepsistir. Bu klinik durumlarda 30 gr/gün'ü aşan nitrojen kaybı söz konusu olabilir ki bu değer 200 gr doku proteinine karşılık gelmektedir. Genel olarak, "yağsız doku kütlesi"/"gram nitrojen" oranının 30:1 şeklinde olduğu dikkate alındığında, 900 gr/gün'lük bir yağsız doku kütlesi kaybından bahsedilebilir[20].

2.14.1.5. Antioksidan savunma sistemleri enfeksiyon ve travmada tüketilir

Enflamatuvar olaylar sırasında gelişen antioksidan savunma sistemindeki artış, bireyi doku yıkımından tamamen koruyamayabilir[6]. Dahası bazı hastalıklarda antioksidan savunma komponentlerinin bir kısmında azalma da görülebilir. Deneysel hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan gözlemler, enfeksiyon sırasında ve yaralanma sonrasında antioksidan savunma sistemlerinde tüketim olduğunu göstermiştir. Asemptomatik HIV enfeksiyonlu kişilerde kan ve akciğer endotelinde glutatyon düzeyi önemli ölçüde düşmektedir. Elektif karın cerrahisi geçiren kişilerde kanda ve iskelet kasındaki glutatyon miktarı postoperatif 24 saat içinde sırasıyla %10 ve %42 oranında azalmaktadır. Ayrıca hepatit C, ülseratif kolit ve sirozda azalmış glutatyon konsantrasyonları saptanmıştır. Malign melanom, metastatik hipernefroma ve metastatik kolon kanseri hastalarında IL-2 tedavisinin başlamasından itibaren 5 gün içerisinde, serum askorbik asit düzeyleri ölçülemeyecek değerlere inmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda enflame bağırsak mukozasında C vitamini düzeyinin ciddi boyutlarda azaldığı görülmüştür[6].

TPN formülasyonlarındaki birçok lipit kaynağı poliansatüre yağ asitleri (PUFA) açısından zengindir. Antioksidan ihtiyacı için vitamin E alımı, peroksidasyona duyarlı

olan PUFA alımı ile ilgilidir. Artmış peroksidasyon riski Evde-TPN alan hastalarda belirgindir. Klinik önlemlerle demir seviyesini düzeltmek, istemeden oksidan stresi artıran bir faktör olabilir. Enflamasyon sırasında bağlayıcı proteinler sayesinde serbest demir konsantrasyonu, dokularda oldukça düşük bir düzeyde tutulur. Çünkü demir iyonu serbest radikal üretimi için katalizör görevi görür. Bu nedenle sistemik enflamatuvar cevap durumunda olan hastalara demir vermek çoğu kez zarar verir[8–10].

2.14.1.6. Fenotipin sitokin cevabı üzerine etkisi

Sağlıklı veya hastalıklı bireylerde enfeksiyon, travma ve kronik hastalıktaki sitokin aracılıklı enflamatuvar cevap, kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebilir. Son dönemde bu değişikliğin temel sebepleri daha net ortaya konmuştur. Bu faktörler obezite, yaş, cinsiyet ve genotiptir. Bahsi geçen bu faktörler Bölüm 2.13.'te tartışılmıştır.

Obezite enflamatuvar proçeslerin yer aldığı (ateroskleroz gibi) bazı bozukluk ve hastalıklarla ilişkilidir ve bu artmış mortalite ve morbidite ile birliktedir. Bu ilişkinin ana nedeni adipositlerin leptinin yanı sıra sitokinleri de salgılayabildiğinin keşfinde gizlidir. Bu mediyatörler topluca adipokinler olarak anılır. İç organlardaki adipositler adipokin salgılanmasında, cilt altı yağ dokusunda olduğundan daha fazla eğilim gösterirler. Hotamışlıgil ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda, adipositlerin giderek artan miktarlarda sitokin ve kemokin salgıladığı gösterilmiştir. Bu moleküllerin etkisi altında belirli makrofajlar adipoz dokuya yerleşirler. Böylece morbid obez kişilerde makrofajlar, adipoz dokudaki hücre kitlesinin %40'ını oluşturabilir. Obez kadınlarda yapılan çalışmalar kilo kaybı ile birlikte, aşırı kiloya bağlı mediyatör salgılanmasının düştüğünü göstermiştir[11, 12].

Yaşlılıkla kronik enflamasyonda artış arasında bir ilişki vardır. Geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar, dekadlarla beraber enflamatuvar stres belirteçlerinde (plazma C-reaktif protein gibi) sabit bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu, yaşlanma sürecinde esas vücut kitlesi ve immün sistemdeki gerilemede majör bir rol oynar. Anti-enflamatuvar beslenme tedavisi bahsi geçen gerilemeyi yavaşlatabilir[13]. Pro ve anti-enflamatuvar sitokin genotipi hem olumlu hem de olumsuz olarak yaşam süreci ve bunun enflamasyon üzerindeki etkisi ile ilişkilidir.

İkincil derece kanıtlar erkeklerde kadınlara nazaran enfeksiyon, yaralanma ve stresse daha güçlü bir enflamatuvar yanıt oluştuğunu ve bununla ilişkili olarak sepsiste daha yüksek mortalite/morbidite oranlarının görülmesini desteklemektedir[14].

Özet

İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve TNF-alfa gibi pro-enflamatuvar sitokinler birçok uyarıya karşı üretilir (travma, enfeksiyon, sıra dışı egzersiz vb.). Sitokinler invazyon yapan mikroorganizmalara karşı hedefe yönelik anlamlı, odaklanmış ve güçlü bir cevap vererek vücut fonksiyonlarını normale çevirmeye çalışırlar. Sitokinlerin etkisiyle ciddi metabolik değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler protein, yağ, karbonhidrat, enerji ve mikronutrient metabolizması düzeyinde olur. Pro-enflamatuvar sitokin üretimi travma, enfeksiyon ve cerrahiye yönelik organizmanın cevabında ana faktör

olduğu halde, hastalar üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Sitokinlere karşı verilen cevap sırasında antioksidan savunma mekanizmaları bozularak, enflamatuvar olayların şiddetlenme ve doku hasarı riskini artırır. Sitokin üretimini etkileyen yaş, cinsiyet ve fenotipteki değişiklikler, artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir.

Kaynaklar

1. Grimble RF. Nutrition and cytokine action. Nutrition Research Reviews 1990; 3:193–210.
2. Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. Clinical Science 1996; 91:121–130.
3. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. Critical Care Medicine 1999; 27:452–453.
4. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signalling regulation of the immune response in normal and critically ill states. Critical Care Medicine 2000; 28:3–12.
5. Grimble RF. Theory and efficacy of antioxidant therapy. Current Opinion in Critical Care 1996; 2:260–266.
6. Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. International Journal Vitamin Nutrition Research 1997; 67:312–320.
7. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. Thorax 1997; 52:442–446.
8. Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistrian BR. The new dietary fats in health and disease. Journal American Dietetic Association 1997; 97:280–286.
9. Bistrian BR. Novel lipid sources in parenteral and enteral nutrition. Proceedings of the Nutrition Society 1997; 56:471–477.
10. Grimble RF. Dietary lipids and the inflammatory response. Proceedings of the Nutrition Society 1998; 57:1–8.
11. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation 2003; 112:1785–1788.
12. Arvidsson E, Viguerie N, Andersson I et al. Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. Diabetes 2004; 53:1966–1971.
13. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2003; 6:21–29.
14. Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Trauma and immune response-effect of gender differences. Injury 2007; 38:1382–1391.

2.14.2. Nöroendokrin cevap

F Hammarqvist, J Wernerman, SP Allison

Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri

- Nöral ve endokrin cevapların travmaya karşı metabolik cevapta nasıl aracılık yaptığını anlamak
- Nöroendokrin cevabın beslenme desteği uygulamasına nasıl karıştığını anlamak

Giriş

Travmaya yanıtın beslenme tedavisi ve substrat metabolizması üzerinde çok büyük etkisi vardır. Sir David Cuthbertson'un 70 yılı aşkın bir süre öncesi travmaya karşı metabolik cevabı tanımladığından beri [1], nöral ve endokrin değişimlerin detayları ile birlikte bu cevabı oluşturan sitokin sekresyonu (bakınız, Bölüm 2.14.1.) ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır[2]. Esas olarak substrat kullanımı, mekanik travma ve cerrahi girişimlerden sonra ve akut hastalıklar sırasında, bireyin hayatta kalabilmesi için kas faaliyeti gibi çok hayati

olmayan yerlerden çok, daha hayati olan (yara iyileşmesi, immün sistem ve splanknik organların metabolizmasının desteklenmesi v.b) yerlere doğru kayar. Bu metabolik değişiklikler hem nöroendokrin sistem, hem de enflamasyona cevap sırasında salınan sitokinler aracılığı ile oluşur. İlk kez John Hunter tarafından 18.yüzyılda fark edilen travmaya metabolik cevaptaki paradoks, bu durumun hayatta kalmak için vazgeçilmez olmasına karşın; aynı zamanda şiddetli katabolizma ve buna bağlı aşırı kilo kaybı ve nütrisyonel yetersizliğin yaşamı tehdit etmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Metabolik yanıtın ve bunu oluşturan mekanizmaların anlaşılması bu olumsuz etkilere karşı stratejiler geliştirilmesi ve minimale indirilmesi için çok önemlidir. Enfeksiyonların agresif tedavisi, sıvı açığı ya da fazlasını kontrol altına alacak dengeli hidrasyon, ağrı ve anksiyetenin kontrolü, sıcak bir ortam ile hemşirelik hizmeti ve uygun cerrahi ile kombine edilen dengeli nütrisyonu içeren multidisipliner yaklaşım, katabolizmayı belirleyen nöroendokrin ve sitokin yanıtını iyileştirebilir. Bu konseptler ERAS (cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme) programlarına dahil edilmiştir[5,6].

2.14.2.1. Sinir uyarıları ve sempatik sinir sistemi

Hipotalamusta olan otonomik merkez, travma sonrasında çok sayıda uyarı alır. Öncelikle volüm ve basınç reseptörleri aracılığı ile şok ve hipoperfüzyon direkt olarak etki eder. İkincisi dolaşımdaki sitokinlerin doğrudan hipotalamik aktivite üzerine etkileri vardır. Üçüncüsü, yaralanma bölgesinden kalkan afferent impulslar, periferik sinirler aracılığı ile medulla spinalis ve beyin sapına ulaşırlar. Bu afferent impulsların önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir:

- Minör ekstremite yaralanmasında periferik sinir bloğu yapılırsa cevap durdurulabilir
- Torasik bölgeyi içine alan spinal anestezi, alt karın bölgesi cerrahi girişimleri sırasında nöroendokrin ve metabolik cevabı bloke edebilir[5]
- Yüksek spinal yaralanma veya hipotalamusun baskılanması da cevabı azaltabilir

Yaralanmalarda ortaya çıkan uyarılar, refleks olarak α ve β adrenerjik aktiviteye ve adrenal medulladan artmış katekolamin salgısına sebep olurlar. Minör yaralanmalarda bu değişiklikler ilk travmadan sonra geçici iken, yanık gibi majör yaralanmalarda kanda yüksek katekolamin düzeyleri günlerce hatta haftalarca tespit edilebilir. Bu çeşitli afferent stimuluslar, sadece sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olmazlar, beraberinde hipotalamustan bazı "salgılatıcı-releasing" faktörlerin salgılanmasına neden olarak hipofizi de uyarırlar. Ayrıca sempatik sistem yoluyla immün sistemi etkileyecek nörotransmitterler de salgılanır[6].

Hipotalamus ve hipofiz

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve büyüme hormonu salgılatıcı faktör (GRH) gibi salgılatıcı faktörler salgılanarak, hipofizin daha fazla adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) üretmesine neden olurlar[7]. Prolaktin düzeyleri de yükselir. Gonodotropik hormonlar ve buna bağlı seks hormon düzeyleri azalır.

Adrenal korteks

Komplike olmayan cerrahiden sonra ACTH'ya cevap olarak kortizol sekresyonu 24–48 saat yüksek olarak seyreder[8]. Daha şiddetli bir yaralanma söz konusu olduğunda bu süre çok daha uzundur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) yaralanma sonucu gelişen hemodinamik değişikliklere bağlı olarak harekete geçer ve su-tuz tutulumuna neden olur. Bu olay yaralanmanın "Flow" fazı karakteristiğidir. Sepsiste RAAS cevabına yönelik tedavi yaklaşımları denenmiştir[9].

Tiroit

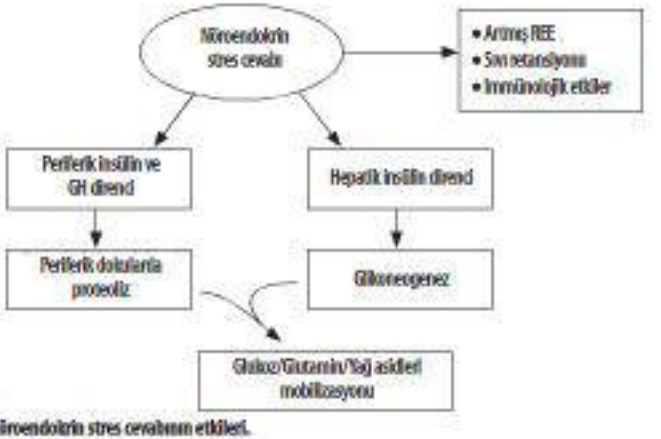
Tiroksin düzeyleri düşebilir. Bu durum büyük oranda bağlayıcı proteinlerin azalması ile ilgilidir. Triiyodotironin (T3) düzeylerindeki azalma çok daha belirgindir[10]. Karaciğerde enzim aktivitesindeki değişikliklere bağlı olarak T3'un aktif formu harcanırken, inaktif formu olan reverse T3 (T3R) yükselir. Tiroit hormonları ile ilgili bu değişiklikler ağır açlık ve kilo kaybında da görülür.

İnsülin ve glukogon

Yaralanmanın şok fazında insülin sekresyonunda α-adrenerjik bir baskılanma söz konusu iken, "Flow" fazında yüksek insülin düzeylerine rağmen insülin rezistansı oluşur[11]. Glukogon sekresyonu da yükselir.

2.14.2.2. Metabolizma üzerindeki endokrin etkiler

Yukarıda belirtilen endokrin değişiklikler göz önüne alındığında, yaralanma sırasında ortaya çıkan metabolik değişiklikler anlaşılabilir hale gelecektir (Şekil 2.14.2.1.). Travma sırasında katabolik hormon (kortizol, katekolaminler ve glukogan) düzeylerinde yükselme ile birlikte insülin rezistansı gelişir. Bu durum normal sağlıklı insanlara üçlü hormon infüzyonu yapılarak taklit edilmiştir[12–14]. Bu çalışmalarda kortizol, adrenalin ve glukagon infüzyonu yapılarak kas protein katabolizması geliştiği, kanda serbest glutamin düzeyinin azaldığı, dallanmış zincirli amino asitlerin ve aromatik amino asit



Şekil 2.14.2.1. Nöroendokrin stres cevabının etkileri.

düzeylerinin arttığı, bunlara paralel olarak glukoz metabolizmasının (hiperglisemi) değiştiği, lipolizin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ancak bu deneysel değişiklikler travma sonrası oluşan değişiklikler kadar çarpıcı olmamıştır. Bunun muhtemel nedeni sitokinlerin devreye girmemesi ve insülin rezistansının tüm etkisinin ortaya çıkmamasıdır. Artmış katabolik hormonlarla, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasıyla ilgili majör anabolik hormon olan insülinin azalmış etkisi göz önüne alındığında metabolik cevabın nedenleri anlaşılabilir.

Karaciğerde artmış glikojenoliz ve glikoneogenezin yanı sıra azalan insülin duyarlılığı, yaralanma bölgesi (anaerobik glukoz oksidasyonuna bağımlıdır) ve beyin gibi glukoz ihtiyacı olan organların bu gereksinimlerinin karşılanmasını sağlar. Aynı zamanda ortaya çıkan periferik insülin rezistansı da, glukoz üretiminin sürekliliğini, glikojen depolarının düşük düzeylerde tutulmasını ve kas oksidasyonunun azalmasını sağlayacaktır. Artmış lipoliz ve enerji için kullanılacak serbest yağ asitleri ile glikoneogenez için gerekli olan gliserol sağlanmış olacaktır. Kas protein üretimi azalır, buna karşılık visseral protein sentezi artar. Kas proteinleri glikoneogenez için gerekli substratları sağlamak ve iyileşme, akut-faz yanıtı ve immün sistem için gerekli amino asitleri sağlamak için yıkılırlar. Başka kelimelerle ifade etmek gerekirse nöroendokrin sistem yaralanma durumunda yaşamı sağlamak için esansiyel olmayan görevlerde yer alan substratları önemli yerlere yönlendirmektedir.

Büyüme Faktörleri

Travmaya yanıt sırasında büyüme hormonu da (GH) salgılanır. GH değişik dokularda hem anabolik hem de katabolik özelliklere sahiptir[15]. GH'nun akut etkileri, kan şekeri yükselmesi, artmış lipoliz ve serbest yağ asitlerinin harcanmasıdır. GH'na karşı duyarlılık dokudan dokuya değişir ve organ düzeyinde olduğu kadar tüm vücut düzeyinde protein metabolizmasının regülasyonunda rol alır. GH etkisini kısmen IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü) adındaki mediyatör sayesinde gösterir. IGF-1 karaciğerden salgılanırsa da lokal olarak çeşitli dokularda da sentezlenmektedir. IGF-1 insüline benzer şekilde protein anabolizması yönünde etki gösterir. Ancak ağır travma ve sepsiste karaciğerde IGF-1 sentezi azalır ve böylece GH'nun protein sentez etme özelliği azalır.

2.14.2.3. Tedavi seçenekleri

Yaralanmanın "Flow" dönemindeki nöroendokrin cevap ve sitokin etkileri dikkate alındığında, sadece beslenmenin, katabolizma sonuçlarını neden düzeltemeyeceği anlaşılabilir. Beslenme ile açlık düzeltilebilir, fakat katabolik cevap ortadan kaldırılamaz. Bir miktar kilo kaybı ve özellikle yağsız vücut kitlesindeki kayıp bu nedenle kaçınılmazdır. Fakat beslenme destek tedavisi verilmezse bu kayıp çok daha fazla olur ve prognoz kötüye gider, nekahat süresi uzar. Nöroendokrin cevap azalırken beslenme desteği de veriliyorsa kaybedilen dokular restore edilmeye başlanacağı gibi, vücutta birikmiş olan fazla su ve tuz da mobilize edilmeye başlanır. Dolayısıyla "Flow" fazındaki ilave herhangi bir anabolik veya tercihan antikatabolik uygulama, farmakolojik yorumlara dayanmak zorundadır. Önceleri, büyüme hormonun kullanımının



Şekil 2.14.2.2. Multimodal strateji.

yanıklı hastalarda ve cerrahi sonrası iyileşme sürecinde olumlu etkileri gösterilmiştir[16]. Ancak değişik enflamasyon düzeyleri ve farklı klinik durumlardaki yoğun bakım hastalarında kullanılması sırasında, artmış mortalite oranları da rapor edilmiştir[17]. Tersine kritik hastalarda insülin kullanımı ile sıkı kan şekeri kontrolü sağlanabildiği takdirde prognozun iyileştiği[20] ve net protein katabolizmasının azaldığı ilk defa 1960'larda gösterilmiştir[18, 19]. Diğer farmakolojik yöntemler arasında yanıklı hastalarda β blokör kullanımı ve nekahat döneminde anabolik steroid (özellikle nekahat döneminde) kullanımı bulunmaktadır[21, 22]. Klinik nütrisyon ve medikal tedavide en akla yakın yaklaşımların bile, faydası kadar zararları da olabileceğinden bu alanda daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Elektif cerrahide insülin rezistansının ve katabolizmanın azaltılmasındaki profilaktik yaklaşımlar Bölüm 8.2'de tartışılmıştır. Bütün bu önlemler multimodal stratejik bir bakım oluştururlar. Beslenme desteği bu multimodal strateji içine dahil edilmiştir (Şekil 2.14.2.2.).

Özet

Yaralanmaya karşı vücudun verdiği nöroendokrin cevap sonucunda kortizol, glukagon, katekolaminler gibi katabolik hormonlar fazla miktarda salgılanırlar, insülin direnci gelişir ve bunun sonucunda organizmada mevcut olan substratlar iyileşme için daha önemli olan yerlerde görev alır. Vücutta görülen ilave değişiklikler, artmış GH sekresyonu, azalmış T_3, artmış T_3R, azalmış seks hormon sekresyonu, artmış prolaktin ve RAAS aktivasyonudur. Sadece beslenme desteği vererek katabolik cevabı tersine çevirmek mümkün değildir. Fakat beslenme desteği net doku kaybını önleyebilir ve fonksiyonel kapasiteyi devam ettirebilir. İlave farmakolojik yöntemler ve özellikle insülin, katabolizmayı azaltabilir ve prognozu iyileştirebilir. Kaza ya da elektif işlemler sonrası oluşan travmadaki nöroendokrin sistem davranışının bilinmesi, akut hastalık sırasında ve cerrahi (ERAS) ya da travmayı takiben sonuçların iyileştirilmesi ve etkili bir nütrisyon programının planlanabilmesi için, çok önemlidir[23–25].

Kaynaklar

1. Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. The Lancet 1942:433–437.
2. Nandi J, Meguid MM, Inui A et al. Central mechanisms involved with catabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5:407–418.
3. Fearon KC, Ljungqvist O, von Meyenfeldt M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr 2005; 24:466–477.
4. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. Ann Surg 2002; 236:643–648.
5. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 2000; 24:690–695.
6. Molina PE. Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. Shock 2005; 24:3–10.
7. Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal immune axis. Arch Surg 1992; 127:1463– 1474.
8. Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG. The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. J Trauma 1984; 24:99–105.
9. Salgado DR, Rocco JR, Silva E, Vincent JL. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach? Expert Opin Ther Targets 2010; 14:11–20.
10. Ruttberg H, Hikanson E, Anderberg B et al. Thyroid hormones, catecholamine and cortisol concentrations after upper abdominal surgery. Acta Chir Scand 1984; 150:273–278.
11. Allison SP, Hinton P, Chamberlain MJ. Intravenous glucose tolerance, insülin, and free fatty acid levels in burned patients. Lancet 1968; 2:113.
12. Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS. Synergistic interaction among antiinsülin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. J Clin Endocrin Metab 1981; 52:1235–1241.
13. Wernerman J, Botta D, Hammarqvist F et al. Stress hormones given to healthy volunteers alter the concentration and configuration of ribosomes in skeletal muscle reflecting changes in protein synthesis. Clin Sci 1989; 77:611–616.
14. Hammarqvist F, von der Decken A, Vinnars E, Wernerman J. Stress hormone and amino acid infusion in healthy volunteers; short term effects on protein synthesis and amino acid metabolism in skeletal muscle. Metabolism 1994; 43:1158–1163.
15. Newsome HH, Rose JC. The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. J Clin Endocrin Metab 1971; 33:481–487.
16. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children. Ann Surg 1990; 212:424–431.
17. Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 1999; 341:785–792.
18. Woolfson AMJ, Heatley RV, Allison SP. Insülin to reduce protein catabolism after injury. New Eng J Med 1979; 300:14–17.
19. Allison SP, Martinez-Riquelme A. Insülin revisited. Clin Nutr 2003; 22:7–15.
20. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with insülin in the ICU: facts and controversies. Chest 2007; 132:268–278.
21. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC et al. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. Ann Surg 1988; 208:484–492.
22. Blarney SL, Garden OJ, Carter DC. Modification of postoperative nitrogen balance with preoperative anabolic steroid. Clin Nutr 1984; 2:187–192.
23. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr 2005; 24:466–477.
24. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 2002; 183:630–641.
25. Wilmore DW. Postoperative protein sparing. World J Surg 1999; 23:545–552.

2.14.3. Travma ve sepsise metabolik yanıt

L Sobotka, PB Soeters
*Çeviren: **S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri
- Travma ve sepsisteki metabolik değişiklikleri karakterize etmek
- Kritik bir hastalık sırasında hayatta kalabilmek için metabolik değişimlerden hangilerinin öncelikli olduğunu anlayabilmek
- Travma ve sepsiste değişen metabolik gereksinimleri bilmek

Giriş

Yaşayan tüm hayvan hücrelerindeki bütün metabolik faaliyetler (ATP gibi) yüksek enerjili fosfat bağlarının sürekli sağlanmasına bağlıdır. ATP'nin hidrolize olması ile selüler aktivite için gerekli olan enerji ortaya çıkar. ATP turnover'ı çok yüksek orandadır. Bu oran 1,3 mmol/kg/sn'ye ulaşır. Ortalama büyüklükte bir bireyin vücuttaki total ATP havuzu 60–100 mmol'dür. Bu miktarın anlamı şudur: eğer ATP'nin tamamı hidrolize olursa vücudun duyduğu enerji miktarı, sadece bir dakikadan kısa bir süre sağlanabilir. Tahmin edilebileceği gibi günlük ATP turnover miktarı bireyin kendi ağırlığına yakındır. Yetersiz ATP üretimi vücudu bir dakikadan daha kısa bir süre içinde tahrip edebilir. Bu nedenle, her koşulda sürekli ATP rejenerasyonu hayatta kalabilmek için esastır[1].

Karbonhidratlar (CHO), yağ ve proteinler oksidasyona uğrayarak ATP üretimine kaynak teşkil edebilen substratlardır. Normal şartlar altında bu substratlar besinler içinde vardır ve absorpsiyondan sonra değişik metabolik yollarla vücuda kazandırılırlar. Besin alımı kesintisiz devam eden bir işlem olmadığı için organizma, öğünler arasında ihtiyaç duyduğu enerjiyi kendi kaynaklarından karşılar. Normal şartlarda (stres altında olmayan) vücuda alınan karbonhidrat, yağ ve proteinler kısmen glikojene ve yağa çevrilir ve depo edilirler. Protein depolanması sadece az miktarda olabilir. O da büyüme döneminde, nekahat döneminde, egzersiz veya yemekten sonra olabilir. Sağlıklı bireylerde dengeli ve yeterli beslenme söz konusu olduğunda vücuda alınan ve vücuttan atılan nitrojen birbirine eşittir. Nitrojen atılımı, böbrek, dışkı, deri, ter ve saçlar yoluyladır. Alınan besinlerin non-nitrojen kısmı, yağ veya glikojen olarak depolanır. Açlık sırasında vücut depoları doku enerji gereksinimi olarak kullanılır. Özellikle uzun dönem açlıkta enerji gereksinimi için yağlar kullanılır ve proteinler korunur. Normal olarak glukozu kullanan beyin ve diğer dokularda da keton cisimleri kullanımı artar. Glukoz gliserolden ve daha az olarak da amino asitlerden elde edilir. Uzamış açlıkta bu yolla protein miktarı yavaşça azalmaktadır (bakınız, Bölüm 2.12.).

2.14.3.1. Stres cevabı

Kritik hastalık, travma ve sepsiste besin alımı genellikle kesildiği için enerji ihtiyacındaki değişim besin alımı ile karşılanamaz. Vücut enerji ihtiyaçlarını karşılamak için

kendi enerji depolarını harcar. Oysa kısa veya uzun süreli açlık ile travmalı, sepsisli, kritik hastalığı olan hastalar arasında önemli farklar vardır.

Cuthbertson travma geçiren hastalarda metabolik cevabı 3 faz halinde tanımlamıştır:
1. Ebb fazı veya erken şok fazındaki azalmış metabolizma
2. Flow faz veya katabolik faz
3. Nekahat veya anabolik faz (kaybedilen dokunun tekrar sentezinin olduğu dönem)

Strese karşı metabolik cevabın "Flow" fazı bir " hep ya da hiç" reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Bunun anlamı substrat akışı "vur ya da kaç" reaksiyonuna yetecek düzeyde olmalıdır. Böylece kanama, bakteriyal invazyon v.s. gibi olaylar önlenmeye çalışılır. Bu cevap kısa vadede hayatta kalmak için mutlak gerekli olmasına rağmen, uzun sürerse veya aşırı şiddetli bir cevap olursa vücut yıkımının başlamasının kaynağını oluşturur. Çünkü uzun süren bu cevap sonucunda kas, yağ dokusu, deri ve diğer dokular erir giderler[2]. Bu nedenle kritik hastalara modern yaklaşımda bu cevabın içindeki paradoksu ve bu cevabın ne şekilde modifiye edilerek hastaların tedavi edilebileceğini anlamamız gerekmektedir.

Stresse karşı metabolik reaksiyon katabolik hormonlarla (glukogan, katekolaminler ve kortikoidler) ve insülin rezistansı ile yönlendirilir (bakınız, Bölüm 2.14.2.). Aynı zamanda sitokinler, eikozanoidler, oksijen radikalleri ve lokal mediyatörler de bu işte rol alırlar (bakınız, Bölüm 2.14.1.). Bu sayılan mediyatörlerin anabolik ve katabolik etkileri vardır. Katabolik etkiler büyük oranda kas, yağ dokusu, deri gibi periferik dokularda gerçekleşir ve yara iyileşmesi için gereken substratların oluşmasını sağlar. Yakıt sunumunun dışında, hayati önemi olan akut-faz proteinlerinin sentezi ve yara iyileşmesine katılan amino asit üretimi de, hastalıktan başarılı bir şekilde iyileşmede çok önemlidir. Gerekli olan amino asitler sadece protein sentezi için ihtiyaç duyulan amino asitler olmayıp, aynı zamanda glutamin[3] ve alanin gibi esansiyel olmayan, özellikli amino asitler de gereklidir.

Konakçı cevabı için gerekli bir diğer substrat da glukozdur. Glutaminle birlikte glukoz yalnızca okside edilebilir bir kaynak olarak hizmet etmez, aynı zamanda Krebs siklusunun ara basamaklarındaki karbon iskeleti için de temel oluşturur. Bu yalnızca Krebs siklusunun devam etmesi ve asetil Co-A sentezini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda travmaya metabolik yanıtın aracılarının üretiminde de substrat olarak vazgeçilmezdir. Eş zamanlı olarak glukoliz ve artan glukoz-6-fosfat üretiminden pentoz-fosfat döngüsüne geçiş, karbon-5 ara ürünlerinin üretimi ile sonuçlanır. Bunlar immün sistemin replikasyonu için gerekli nükleik asit sentezi için kullanılabilir. Bu durum eş zamanlı olarak oksidatif stresse karşı da işlemektedir. Glukozun glikoliz ve pentoz-fosfat yoluna yönelmesi ile az miktardaki substratın krebs siklusu aracılığıyla tam oksidasyonu gerçekleşir ve glikojen sentezi inhibe olur. Glikolizde üretilen laktat büyük ölçüde tekrar glukoza çevrilir (artmış cori siklusu aktivitesi)[4].

2.14.3.2. Substrat metabolizması

Karbonhidratlar

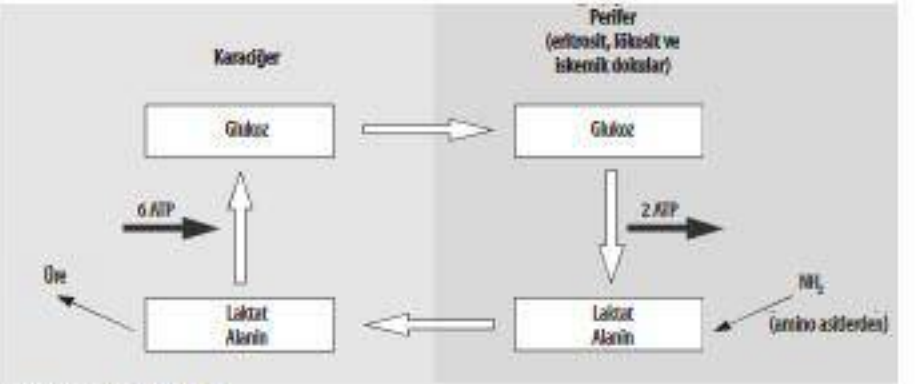
Kritik hastalıktaki genel cevap sırasında önemli metabolik hedeflerden biri, lökositler, makrofajlar, kupfer hücreleri ve risk altındaki organlar gibi, konakçı cevabı için aktif dokulara uygun substratın sağlanmasıdır[5]. Glukoz bu açıdan vazgeçilmez bir substrattır (bakınız bölüm 2.4.). Bu nedenle travma endojen glukoz üretimi ve turnover'ında ciddi bir artışa yol açar (kontrol düzeyinin %150'sine ulaşan oranlarda). Bu bağlamda glukoz vazgeçilmez bir substrattır. Çünkü glukoz yıkımı (glikoliz) sırasında oksijen gereksinimi yoktur ve bu sırada enerji sağlanması devam eder[6]. Bu nedenle hipoksik ve enflamatuvar dokular ile iyileşmekte olan yaralarda da (mitokondirinin henüz gelişmediği ya da kapillerin henüz oluşmadığı ve bu nedenle yağların bu bölgelere ulaşamadığı ve enerji kaynağı olarak kullanılamadığı durumlarda) enerji kaynağı olarak glukoz kullanılabilir. Bu yüzden immün hücreler, fibroblastlar ve granülasyon dokusu ile beyin dokusu esas olarak glukoz kullanır. Dahası glukozun metaboliti olan purivat, NH_2 gruplarını içine alabilir ve karaciğere alanin olarak transfer olur.

Glikojen, asıl olarak karaciğer glikojeni, sadece 12–24 saat süre ile glukoz sağlar. Kritik hastalarda glikojen depoları daha da kısa bir süre içinde tükenir. Bu nedenle karaciğerde laktat, gliserol ve amino asitlerden glikoneogenez yoluyla glukoz oluşumu hızla artar. Bu artmış endojen glukoz üretimi kritik hastalıkla ilişkilidir ve eksojen glukoz ve insülin vererek tam olarak inhibe edilemez. Glikoneogenez, stres hormonları ve sitokinler tarafından yönlendirilen zorunlu bir işlemdir ve açlıkta yaşanan metabolik olayın tersine glikoneogenez inhibe edilemez. Gerçekte, artmış glukoz üretimi kritik koşullarda insan hayatının devamı için şarttır ve hayati önemi vardır (önceki paragrafa bakınız).

Kantitatif olarak laktat, glikoneogenez için en önemli prekürsördür. Bu substrat anaerobik glukoz metabolizmasının sonucudur ve glukoz karbonları, karaciğerle periferik dokular arasında sirküle eder (Cori siklusu). Normal koşullarda karaciğerde 150 gram laktat metabolize edilir, stres koşullarında bu miktar önemli ölçüde artar. Glukoz-laktat döngüsü her glukoz molekülüne karşılık 4 ATP sağlamaktadır. Bu yüzden travma veya hastalıkta artmış enerji ihtiyacı yağ asitlerinin Krebs siklusundaki oksidasyonundan sağlanmaktadır. Karaciğerin laktik asidi metabolize etme kapasitesi ağır hipoksi ya da hipoperfüzyon olmadığı müddetçe çok yüksektir[7,8]. Benzer bir şekilde alaninden de glukoz sentezlenir (alanin esas olarak kaslarda laktat ve amino asitlerden oluşur; Bu şekilde amino asit metabolizmasından oluşan atık nitrojenin kana verilmesi ve karaciğerde glukoz ve üre üretiminin sağlanması mümkün olur) (bakınız, Şekil 2.14.3.1.). Lipoliz süresince adipoz dokudan salınan gliserolden glukoz oluşabilir.

Protein ve amino asitler

Periferik dokulardan dolaşıma serbest bırakılan amino asitler esas olarak kaslardan gelirler[9]. Gliserol ile birlikte amino asitler, yeni glukoz oluşumu için temel ögelerdir. Çünkü Cori siklusu net yeni glukoz sentezlenmesi için olanak vermez



Şekil 2.14.3.1. Kritik hastalık sırasındaki glikoliz ve glikoneogenezis (Cori siklusu ve alanin siklusu).

(Şekil 2.14.3.1.). Sepsiste protein katabolizma miktarı oldukça yüksektir ve günde 160–240 gramı bulur. Bu günde 700–1000 gramdan fazla kas kitlesi yıkımıdır. Hasta bu durumda nütrisyonel destek almazsa kas dokularını hızla kaybederek mekanik ventilatörden ayrılamaz ve iyileşemez.

Ayrıca dallanmış zincirli amino asitler (BCAA) gibi belirli amino asitler periferik dokularda (kas, kemik, cilt) parçalanırlar. Kas protein yıkımından ortaya çıkan BCAA'ların büyük kısmı, karbon iskeleti ve glutamin ve alanin amino-nitrojenini oluşturacak şekilde irreversibl olarak parçalanır. Bu durum yara iyileşmesi ve immün sistem için gerekli olan protein sentezi için, kas yıkımı ile ortaya çıkan amino asitlerin neden karaciğerde tekrar kullanılmasının yetersiz kaldığını ve neden vücutta negatif bir nitrojen dengesi oluştuğunu açıklamaktadır.

Kas dokusundan serbestleşen amino asitler aynı zamanda akut-faz proteinleri sentezi, albümin, fibrinojen, glikoproteinler, kompleman faktörleri v.b moleküllerinin sentezi için de kullanılırlar. Flow fazındaki kas metabolizması nütrisyonel destek ile azaltılabilir. Protein sentezi kısmen uyarılabilirse de kas katabolizmasının tam olarak baskılanması mümkün değildir. Net kas protein kazanımı ancak yeterli egzersiz ve nütrisyon desteğin verildiği durumlarda, hastalığın nekahat veya anabolik döneminde elde edilebilir. Bu dönemde protein turnover'ı yavaş yavaş azalır. Protein kazanımı protein sentezinin artmasından çok yıkımının azalmasından kaynaklanır.

Lipitler

Artmış Cori siklusu için gerekli olan enerji, yağların oksidasyonundan elde edilir ve muhtemelen karaciğer hücreleri için esas enerji kaynağıdır. Glukoz sadece kısmi olarak oksidasyona uğradığı ve glikoneogenez için gerekli olan enerjinin %80–90'ı yağ oksidasyonundan sağlandığı için, hastanın solunum kat sayısı (RQ) 0,75–0,9 arasındadır.

Tablo 2.14.3.1. Açlık ve kritik hastalık sırasında glukoz metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Glikojen sentezi	↑	↓	↓
Glikoneogenez	↓	↑	↑↑↑
Glikoliz	↑	—	↑↑↑
Glukoz oksidasyonu	↑↑↑	↓	↓
Glukoz silüsü	↓	↑	↑↑↑

Tablo 2.14.3.2. Açlık ve kritik hastalık sırasında protein metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Proteoliz	↓	↓	↑↑↑
Protein sentezi	↑	↓↓	↑↑
Amino asit oksidasyonu	↑	↓	↑↑

Tablo 2.14.3.3. Açlık ve kritik hastalık sırasında lipit metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Lipojenez	↑	↓	↑
Yağ dokusunda lipoliz	↓↓	↑↑↑	↑↑↑
Lipit oksidasyonu	↓	↑↑↑	↑↑
Ketogenez	↓↓	↑↑↑	↑
Yağ asitleri-Trigliserid dönüşümü	—	↓	↑↑

Vücut lipit depoları dayanıklıdır. Artmış lipoliz her ne kadar etiyolojiye bağlı olmaksızın kritik hastalıktaki metabolik cevabın bir parçası olmasına karşın, ortaya çıkan yağ asidi miktarı enerji gereksinimin üstüne çıkabilir[2]. Adipoz dokudan serbestleşen yağ asitleri karaciğerde ve kas ve miyokard gibi periferik dokularda kısmen oksidasyona uğrar ve kısmen trigliseridlere tekrar esterifiye edilir (bakınız, Bölüm 2.5.). Bu durum başta karaciğer ve kaslarda yağ infiltrasyonuna neden olur. Özellikle hastaya okside edebileceğinden daha yüksek dozda glukoz verilirse (4–5 mg/kg/dk'dan daha fazla) karaciğer yağlanması daha da fazla olur. Septik, diyabetik, obez veya kronik enflamatuvar hastalıklarda bu durum daha sık oluşmaktadır[10, 11].

Keton cisimleri üretimi, sitokinler[13] ve yüksek insülin seviyesi tarafından inhibe edilmesine rağmen, açlıkla beraber akut hastalık durumunda hepatik ketogenez tamamen baskılanamaz. Dahası karaciğerde üretilen plazma lipoproteinleri muhtemelen yalnız enerji substratlarını taşımamakta, aynı zamanda enflamasyon ve immüniteyi de modüle etmektedir[14].

Özet

Stresse karşı verilen metabolik cevabı katabolik hormonlar (glukagon, katekolaminler ve kortikoidler) ve insülin rezistansının yanı sıra, sitokinler, eikosanoidler, oksijen radikalleri ve diğer lokal mediyatörler yönlendirir. Bu, bakteriyel invazyon, kanama gibi

olayları önlemek için akut substrat sağlanmasına yönelik bir işlemdir. Kısa dönemde hayatta kalmak için şarttır, fakat uzun süre devam ederse veya kantitatif olarak fazla miktarda olursa vücuda zarar verir.

Stres cevabını efektif olarak azaltmak için ısı kaybını azaltmak, enfeksiyon ile savaşmak, enflamasyonu azaltmak en önemli yollardır. Beslenme desteği negatif enerji ve protein balansını azaltarak durumu kompanse edebilir, fakat hastalık nekahat dönemine ulaşmadığı veya anabolik döneme geçmediği sürece negatif protein balansını düzeltemez.

Kaynaklar

1. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev 2000; 80:1107–1213.
2. Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. Eur J Clin Nutr 1999; 53:136–142.
3. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. J Nutr 2008; 138:2040–2044.
4. Katz J, Tayek JA. Recycling of glucose and determination of the Cori Cycle and gluconeogenesis. Am J Physiol 1999; 277:401–407.
5. Webber J. Abnormalities in glucose metabolism and their relevance to nutrition support in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998; 1:191–194.
6. Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. Eur J Clin Nutr 1999; 53:136–142.
7. Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL. The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. Shock 2004; 21:438–443.
8. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. Anat Rec 2008; 291:714–720.
9. Lightfoot A, McArdle A, Griffiths RD. Muscle in defense. Crit Care Med 2009; 37:384–390.
10. Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. Crit Care Med 1998; 26:860–867.
11. Minehira K, Tappy L, Chiolero R et al. Fractional hepatic de novo lipogenesis in healthy subjects during near-continuous oral nutrition and bed rest: a comparison with published data in artificially fed, critically ill patients. Clin Nutr 2002; 21:345–350.
12. Tappy L, Chiolero R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. Crit Care Med 2007; 35:531–534.
13. Pailla K, Lim SK, De Bandt JP et al. TNF-alpha and IL-6 synergistically inhibit ketogenesis from fatty acids and alpha-ketoisocaproate in isolated rat hepatocytes. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998; 22:286–290.
14. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. Intensive Care Med 2007; 33:25–35.

2.15. Hipoksiye metabolik cevap

E Fontaine, X Leverve

Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- ATP'nin mitokondiri içinde ve dışında nasıl sentezlendiğini anlamak
- Substratların ATP sentezinin etkinliğini nasıl değiştirdiğini bilmek
- Hipoksi/anoksiye karşı akut cevabı anlamak
- Kronik hipoksi adaptasyonunu açıklamak

Giriş

Mitokondiriyal solunum, moleküler oksijenin suya tam redüksiyonuyla karakterize edilir. Bu oksijen tüketimi, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili fosfat bileşenlerine aktarılan büyük miktarda enerji ortaya çıkarır[1]. Bu işlem, karbonhidratlar ve yağ asitleri gibi substratlardan oksidasyon yoluyla elde edilen indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) veya indirgenmiş flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$)'den elektron üretimini içermektedir. NADH ve $FADH_2$'den elde edilen elektronlar solunum zincirinden geçer ve sonunda oksijen tarafından kabul edilir, membran boyunca elektrokimyasal proton gradienti formunda depolanan enerjiyi serbest bırakır. Protonların, ATP-sentetaz aracılığıyla geriye mitokondiri içine transmembran hareketi, adenozin difosfat (ADP)'tan ATP üretimini harekete geçirir.

ATP, mitokondiri dışında glikoliz yoluyla da üretilebilir. Mitokondirisiz hücrelerde (örn. kırmızı küreler) veya oksijen tüketimi sınıra dayandığında (akut hipoksi veya aerobik eşiğin üstünde fiziksel aktivite) glikolitik ATP enerji metabolizmasında anahtar rol oynar[2]. Ancak bu tür metabolik durumlarda hücrelerden laktat (glikolizin son ürünü) salındığı akılda tutulmalıdır. Laktat oksijen tüketimi gerektiren metabolik yollarla diğer dokular tarafından resiklusa sokulduğu veya okside edildiği için, oksijen yokluğunda ATP üretimi uzun sürmez. Bu özellik insan vücudunun enerji metabolizmasının, bir bütün olarak ele alındığında, tamamen aerobik olduğunu göstermektedir. Diğer bir deyişle, her ne kadar bazı dokular anaerobik olarak glikolizden ATP üretimini artırmak yoluyla bir süre yaşamlarını sürdürebilirlerse de oksijen azaldığında vücut bütün olarak adapte olmalı veya ölmelidir.

Öte yandan periferik yörüngesinde çiftleşmemiş iki elektron bulunması nedeniyle oksijen eksik indirgenmeye eğilimlidir ve bu durum radikal oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olur. ROS; DNA, fosfolipitler ve proteinler gibi birçok biyolojik molekül için zararlıdır. ROS üretiminin hiperoksiide arttığı açıkça gösterilmiştir[3]. Bu nedenle yüksek oksijen konsantrasyonlarının varlığında yaşayan organizmaların büyümesi güçlü antioksidan savunmaların seçimini gerektirir. Her ne kadar mutlak oksijen yokluğunda ROS üretilemezse de hipoksi sırasında ROS üretiminin artabileceğine dair kanıtlar mevcuttur[4]. Yukarıdaki nedenlerle mitokondiriye oksijen sunumu çok sıkı kontrol altında olmalıdır: her zaman yeterli ama asla çok fazla değil.

2.15.1. Anoksi veya akut hipoksiye geçici cevap

Kan oksijen içeriğindeki düşüşe (örn. akut respiratuvar distres veya hemorajik şok) veya kan akımındaki azalmaya (iskemi) bağlı olarak oksijen sunumu akut olarak düştüğünde hücreler mitokondiriyal ATP üretim açığı ile yüz yüze gelirler. Bu akut durumda glikolitik ATP enerji metabolizmasında kilit rol oynar. Bu durum büyük karbonhidrat depolarının varlığında bile glikolizi sınırlayan piruvat ve NADH akümülasyonuna neden olur (bakınız Şekil 2.15.1.). Glikolizin devam etmesi için NADH (mitokondiride daha fazla tüketilemeyen) yeniden NAD^+'ye dönmelidir. Bu durum piruvatın laktata dönmesiyle ortaya çıkar (bakınız Şekil 2.15.1.). Ancak, laktat ve piruvat akümülasyonunun asidifikasyona neden

olduğu ve asidifikasyonun kendisinin glikolizi inhibe ettiği akılda tutulmalıdır. Şematik olarak eğer laktat hücreden çıkarılırsa (örn. sirkülasyon yoluyla) glikoliz karbonhidrat depoları tükenene kadar devam edecektir; ancak eğer laktat hücrede akümüle olursa intraselüler pH düşüşü glikolizi inhibe edecektir.

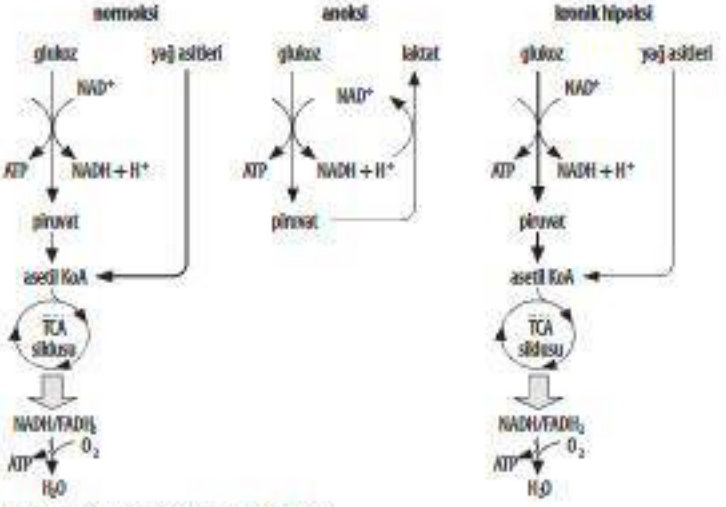
Bu tip anaerobik ATP üretimi, lokal hemodinamik durum ve doku özelliğine göre (örn. karbonhidrat depoları, düşük pH toleransı, metabolik aktivite) değişiklik gösteren bir zaman sürecinde enerji metabolizmasını sürdürür. Ancak, bu durum her zaman geçicidir ve oksijen varlığı yeniden oluşturulamazsa sonuçta hücreler ölür.

2.15.2. Hipoksiye fonksiyonel adaptasyon

Hipoksinin sonuçları ve/veya hipoksiye cevap bütünleyici seviyeden moleküler ve genomik seviyeye kadar geniş bir kapsamda araştırılmıştır[5]. Çalışma yapılan hayvan modellerinde (hipoksi toleransının değişiklik gösterdiği modeller) deneysel sonuçlar maruz kalınan hipoksi tipine (akut, intermitant veya kronik) ve hiperkapni varlığına veya yokluğuna göre değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte global hipoksi cevabı genellikle aşağıdakilerle ilişkilidir:

- fizyolojik adaptasyonlarla oksijen sunumunda artış
- ATP tüketen işlemlerde azalma
- oksidatif fosforilasyon etkinliğinde artış

Oksijen sunumunda artış – Dokulara oksijen tedarikini arturma eğiliminde olan fizyolojik ayarlamalar ventilasyon artışı, polisitemi, pulmoner difüzyon kapasitesi artışı, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinde sağa kayma (oksijen sunumu lehinedir) ve miyoglobin üretiminde artışı içermektedir.



Şekil 2.15.1. Anoksi ve kronik hipoksinin metabolik etkileri.

ATP tüketen işlemlerde azalma – ATP tüketimi yüksek iken ATP içeriği düşük olduğundan, ATP döngüsü çok hızlıdır. Bu nedenle, ATP rezervi küçük olduğundan, ATP tüketimi her zaman ATP üretimi ile yakın korelasyon göstermektedir ve ATP tedariki sınırlı olduğunda ATP tüketen işlemler azalmaktadır. İlk olarak anoksiye tolerans gösteren hayvanlarda tanımlanan (örn. kurbağalar veya tatlı su kaplumbağaları)[6] bu tip "hipoksiyle indüklenen hipometabolizma" memelilerde de tanımlanmıştır. Örneğin, memeli kalbinde oksijen sunumundaki azalma kontraktil aktivitede azalmaya neden olur. Bu fenomen "uykuda miyokardiyum" olarak adlandırılır ve gerçekten kış uykusuna yatan hayvanlarla sınırlı değildir[7].

Önemli olan, hipoksiyle indüklenen hipometabolizma sırasında ATP tüketen farklı yollar eşit derecede etkilenmez. Gerçekte, ATP tüketen işlemler bir hiyerarşi içinde düzenlenir. Enerji tedariki sınırlandığından protein sentezi ve RNA/DNA sentezi hızla düşer, Na^+/K^+ pompası ve Ca^{2+} döngüsü büyük oranda korunur. Örneğin normoksideki ATP tüketiminin %20'sini temsil eden Na^+/K^+ ATPaz, anoksi sırasında kaplumbağa karaciğer hücrelerinin ATP ihtiyacının %75'e varan bölümünden sorumludur[8].

Ozmotik ve iyonik homeostazisin selüler seviyedeki anahtar fonksiyonlar olduğu fikriyle uyumlu olarak hipoksi, plazma membran permeabilitesinde (literatürde "kanal arresti" olarak adlandırılır) veya ateşleme sıklığında ("spayk arrest" olarak adlandırılır) genel bir düşüşe neden olur ve bu düşüş iyon pompası için gereken ATP miktarını azaltır[9].

Oksidatif fosforilasyon etkinliğinde artış – Oksidatif fosforilasyonun verimi sabit değildir. Diğer bir deyişle belirli bir oksijen miktarının tüketiminde üretilen ATP miktarı değişebilir. Oksidatif fosforilasyon etkinliği temel olarak mitokondiriyal özelliklere (membran permeabilitesi, proton pompası stokiyometri ve ATP üretimi ile ilişkili olmayan proton çekimi tüketimi işlemleri) ve intermediyer metabolizmada okside edilen substratların yapısı ile mitokondiriyal respiratuvar zincire bağlıdır. Yukarıda söz edildiği gibi enerji substratlarının (karbonhidratlar ve yağ asitleri) oksidasyonu NADH ve $FADH_2$ oluşumuna neden olur. NADH ve $FADH_2$ termodinamik olarak eşdeğer olmadığından, oksijenin NADH'den gelen elektronlarla tam redüksiyonu respiratuvar zincirde üç bileşim bölgesini içerirken, elektronlar $FADH_2$'den geldiğinde sadece iki birleşim bölgesini içerir. Bu nedenle, tüketilen oksijen başına protonların NADH ile transmembran hareketi $FADH_2$ ile hareketinden daha fazladır. Sonuç olarak $FADH_2$'ye nazaran NADH okside olduğunda mitokondiriyal ATP sentezinin etkinliği daha yüksektir (tüketilen bir mol oksijen başına üretilen ATP mollerini yansıtan ATP/O oranı)[10].

Bu mitokondiriyal özellikler klinik nütrisyonda önemli sonuçlara sahiptir. Tam glukoz oksidasyonu (glikoliz artı trikarboksilik asit siklusu) 10 NADH, 2 $FADH_2$ ve 2 ekstra-mitokondiriyal ATP (glikolitik ATP) üretirken, tam palmitik asit oksidasyonu (beta oksidasyon artı TCA sikhusu) 31 NADH ve 15 $FADH_2$ oluşturur (bakınız Tablo 2.15.1.). Karbonhidratlarda NADH/$FADH_2$ oranı yağ asitlerinden dramatik olarak daha yüksek olduğundan, NADH okside olduğunda ATP/O oranı $FADH_2$'ye nazaran daha yüksektir ve yağ asitleriyle karşılaştırıldığında karbonhidratlar okside olduğunda

Tablo 2.15.1. Glukoz ve örnek yağ asidi palmitik asit için enerji denkliği. *Respiratuvar katsayı üretilen CO_2 volümünün tüketilen O_2 volümüne bölünmesini yansıtmaktadır. Redoks katsayısı üretilen $FADH_2$ miktarının üretilen NADH miktarına bölünmesini yansıtmaktadır.*

	Glukoz	Palmitik asit
Moleküler Ağırlık (g)	180	256
Tüketilen O_2 (L/g)	0,747	2,013
Üretilen CO_2 (L/g)	0,747	1,4
Respiratuvar katsayı	1,00	0,70
Üretilen NADH (mole/mole)	10	31
Üretilen $FADH_2$ (mole/mole)	2	15
Redoks katsayısı	5	2,07
Enerjik potansiyel (kkal/g)	3,87	9,69
O_2 için enerji denkliği (kkal/L)	5,19	4,81
CO_2 için enerji denkliği (kkal/L)	5,19	6,92

mitokondiriyal ATP sentez (ATP/O oranı) etkinliği daha yüksektir. NADH ve $FADH_2$ ile ATP/O oranlarının sırasıyla 3 ve 2 olduğunu varsayarsak, glukoz ve palmitik asitle hesaplanan genel ATP/O oranı sırasıyla 3,17 ve 2,82'ye eşittir. Bu nedenle lipitler için "gram başına enerji içeriği"nin karbonhidratlardan daha yüksek olduğu gerçeğine rağmen (bakınız Tablo 2.15.1.) kalorimetrik ölçümler, tüketilen oksijen volümü başına karbonhidrat oksidasyonunun yağ asidi oksidasyonundan daha fazla enerji sağladığını doğrulamaktadırlar (bakınız Tablo 2.15.1. "O_2 için enerji denkliği").

Her ne kadar çok sayıda doku normoksik koşullarda tercihan yağ asitlerini okside ederse de oksijen varlığı sınırlı olduğunda karbonhidratların teorik olarak daha iyi adapte oldukları görülmektedir. İnsanlardaki deneysel verilerin yanı sıra gözlemler en iyi oksidatif etkinliğin glukozla elde edildiğini göstermektedirler[11]. Örneğin, ortama uyum sağlamamış insanlarda kalp normal olarak yağ asitlerini okside ederken, yüksek irtifaya alışanlarda tercihen glukozu okside eder[12].

Her ne kadar glukoz, sınırlı oksijen tedariki olan hastalarda enerji sağlamak için en uygun substrat olarak görünse de karbonhidratlarla temin edilen enerjiyle ilişkili olarak üretilen CO_2 volümünün yağ asitleriyle elde edilen volümden daha fazla olduğu vurgulanmalıdır (bakınız Tablo 2.15.1. "CO_2 için enerji denkliği"). Bu durum kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda önemli etkilere sahip olabilir.

2.15.3. Hipoksiye karşı moleküler adaptasyon

Hipoksinin fonksiyonel adaptasyonların yanı sıra polisitemi, anjiyogenezis ve mitokondirinin morfolojik modifikasyonu gibi uzun süreli adaptasyonları tetiklediği uzun zamandır bilinmektedir. Hipoksinin çeşitli enzimlerin miktarını veya regülasyonunu değiştirerek hücre fizyolojisini derinden etkilediği bulunmuştur.

Hipoksinin bu tür persistan adaptasyonları indükleme yeteneği kısmen özel transkripsiyonel faktörlerin işleyişi yoluyla gen ekspresyonundaki değişiklikleri indükleme yeteneğine bağlıdır. Bu faktörlerden bazıları hipoksiyi içeren birçok farklı selüler stres

Tablo 2.15.2. Glukoz metabolizmasına katılan HIF-1 ile regüle edilen gen örnekleri

Gen
Adenilat kinaz 3
Aldolaz
GLUT1
GLUT3
Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz
Heksokinaz 1
Heksokinaz 2
Laktat dehidrogenaz A
Fosfofruktokinaz L
Fosfogliserat kinaz 1
Piruvat kinaz M
Triosefosfat izomeraz

tiplerine cevap veren pleiotrofik faktörler iken (örn. AP-1, p53, (NF)-κB), Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1) spesifik olarak hipoksiye cevap vermektedir[13].

HIF-1 iki alt üniteden oluşmaktadır: oksijen-labil protein HIF-1α alt ünitesi ve yapısal olarak eksprese edilen HIF-1β alt ünitesi. HIF-1 hipoksiyle stabilize olduğunda, eritropoiezis, anjiyogenezis, glukoz transportu ve metabolizması (bakınız Tablo 2.15.2.), iyon transportu ve hücre sürvisini içeren bir dizi fizyolojik süreçte anahtar rol oynayan 40'tan fazla geni regüle eder.

2.15.4. Kronik hipoksinin nütrisyonel sonuçları

Kronik hipoksiden muzdarip hastalarda sıklıkla malnütrisyon gözlenir. Bu tür malnütrisyonlar aşağıdaki sebeplere bağlıdır:

- kronik hipoksi
- enflamatuvar süreçler
- genetik predispozisyon (örn. kistik fibrozis)

Kronik hipoksiyle ilişkili temel metabolik değişiklikler, düşük trigliserid re-esterifikasyonuna bağlı lipit deposu azalması, glukoz kullanımında artış – hem tam (aerobik) hem de bitmemiş (resiklusa giren) – ve muhtemelen protein sentez oranındaki düşüşe bağlı olan protein içeriği azalmasıdır.

Birçok çalışma kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) kilo kaybı ve kas kaybına neden olduğunu göstermiştir[14]. Bu malnütrisyon hastalığın önceki ve şimdiki şiddetiyle ve bu hastaların sonraki prognozuyla ilişkilidir: kas kaybı, her ikisi de klinik sonuçları direkt olarak etkileyen kas performansı azalması ve respiratuvar kas fonksiyonunda bozulmadan sorumludur.

Bu hastaların hipermetabolik olup olmadıkları tartışma konusudur. Bu hastaların muzdarip oldukları anoreksiye ilaveten metabolik hız artışı da malnütrisyon gelişimine katkıda bulunabilir. Dahası, termogenezise bağlı post-parandial enerji tüketimi artışı daha sonra gıda alımını bozan hipoksiyi alevlendirir. Hayvan çalışmaları açlığın çok erken dönemindeki metabolik adaptasyonun hipoksi[15] tarafından bozulduğunu göstermiş, uzamış açlığın KOAH hastaları üzerindeki zararlı etkisini ortaya koymuştur. Bu nedenle bu tip hastaların küçük fakat sık öğünlerden fayda sağlayabileceğini öne sürmek mantıklıdır.

Özet

Her ne kadar anaerobik ATP sentezi dikkate değer bir süre lokal olarak sürdürülebilirse de tüm vücut seviyesinde enerji metabolizması tamamen aerobiktir. Metabolizma oksijen sunumunu artırarak, ATP-tüketen süreçleri azaltarak ve oksidatif fosforilasyonun etkinliğini artırarak kronik hipoksiye adapte olabilir.

Kaynaklar

1. Hosler JP, Ferguson-Miller S, Mills DA. Energy transduction: proton transfer through the respiratory complexes. Annu Rev Biochem 2006; 75:165–187.
2. Gladden LB. A lactatic perspective on metabolism. Med Sci Sports Exerc 2008; 40:477–485.
3. Gore A, Muralidhar M, Espey MG et al. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. J Immunotoxicol 2010.
4. Cash TP, Pan Y, Simon MC. Reactive oxygen species and cellular oxygen sensing. Free Radic Biol Med 2007; 43:1219–1225.
5. Clanton TL, Klawitter PF. Invited review: adaptive responses of skeletal muscle to intermittent hypoxia: the known and the unknown. J Appl Physiol 2001; 90:2476–2487.
6. Jackson DC. Living without oxygen: lessons from the freshwater turtle. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2000; 125:299–315.
7. Frangogiannis NG. Myocardial hibernation. Clinical and pathological perspectives. Minerva Cardioangiol 2003; 51:261–274.
8. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:9493–9498.
9. Buck LT, Pamenter ME. Adaptive responses of vertebrate neurons to anoxia – matching supply to demand. Respir Physiol Neurobiol 2006; 154:226–240.
10. Leverve X, Batandier C, Fontaine E. Choosing the right substrate. Novartis Found Symp 2007; 280:108–121; discussion 121–127, 160–164.
11. Lundby C, Van Hall G. Substrate utilization in sea level residents during exercise in acute hypoxia and after 4 weeks of acclimatization to 4100 m. Acta Physiol Scand 2002; 176:195–201.
12. Holden JE, Stone CK, Clark CM et al. Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high-altitude natives: adaptation against chronic hypoxia. J Appl Physiol 1995; 79:222–228.
13. Semenza G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. Biochem Pharmacol 2002; 64:993–998.
14. Anker SD, Laviano A, Filippatos G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. Clin Nutr 2009; 28:455–460.
15. Pison CM, Chauvin C, Perrault H et al. *In-vivo* hypoxic exposure impairs metabolic adaptations to a 48 hour fast in rats. Eur Respir J 1998; 12:658–665.

2.16. Kronik enflamatuvar hastalığın nütrisyonel yönleri

GL Jensen, PY Hsiao, PB Soeters, L Sobotka

Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- Kronik enflamasyonu, şiddetli malnütrisyon sendromu kaşeksinin anahtar bileşeni olarak ortaya koymak
- Kaşeksinin enflamatuvar patofizyolojisini anlamak
- Kaşeksiyle ilişkili karakteristik hastalık durumlarını incelemek
- Kaşeksi tedavisinde ümit vaat eden müdahaleleri ve gelecekteki olanakları araştırmak

Giriş

İnsanlara sıkıntı veren birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde kronik enflamasyonun temel rol oynadığı giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Kronik enflamasyon kontrolsüz bırakılırsa vücut hücre kitlesinde kalıcı erozyona ve buna bağlı olarak vücut hücre kitlesinde şiddetli kayıp ve nihayetinde kaşeksiye neden olur[1]. Bugün için malnütrisyonun nasıl tanımlanması gerektiği konusunda bir konsensüs yoktur. Bununla

birlikte, hastalık veya yaralanma ile ilişkili malnütrisyon patofizyolojisinin her durumda çeşitli derecelerde az beslenme veya aşırı beslenme ve enflamatuvar aktiviteyi içerdiği ve vücut kompozisyonunda değişikliklere ve biyolojik fonksiyonda azalmaya neden olduğu açıklığa kavuşmuştur[2]. Bu konsensüs eksikliği malnütrisyon sendromlarından biri olan kaşeksi için de geçerlidir. Tarihsel olarak bu sendrom "kronik hastalık veya emosyonel bozukluk seyrinde ortaya çıkan kilo kaybı ve aşırı zayıflık" olarak tanımlanmıştır. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü daha spesifik olarak kaşeksiyi "ilerlemiş kanser, AIDS veya diğer kronik hastalıkları olan hastalarda ortaya çıkabilen vücut ağırlığı ve kas kitlesi kaybı ve güçsüzlük" olarak tanımlamıştır[3]. Avrupa Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği son zamanlarda kaşeksiyi "insülin rezistansı, lipoliz artışı, lipit oksidasyon artışı, protein döngüsü artışı ve vücut kas ve yağ dokusu kaybını içeren metabolik düzensizliklerle ilişkili sistemik pro-enflamatuvar süreç" şeklinde karakterize ederek enflamasyonun anahtar rolünü vurgulamıştır[4]. Bazı yazarlar kaşeksi sendromunu pre-kaşeksiden (kaşeksinin en erken klinik belirtisi) ayırmış ve pre-kaşeksiyi kronik hastalıkla ilişkili kilo kaybı olarak tanımlamışlardır[5]. Kilo kaybı kronik hastalıkta relatif olarak yaygındır, fakat belirgin sistemik enflamasyon belirtileri ve şiddetli kas ve adipoz doku kaybıyla birlikte tam olarak gelişmiş gerçek kaşektik durum görünümü daha nadirdir. Buna rağmen kaşeksi, fonksiyonel azalma, tedavi toleransı ve etkinliğinde bozulma, sağlık bakım kaynakları tüketiminde artış ve mortalite artışı gibi advers sonuçlarla kuvvetli bir ilişki göstermektedir. En talihsiz sonuç yaşamın son yılları, ayları veya haftalarında yaşam kalitesinin sıklıkla bozulmasıdır.

Kaşeksi tanımı

Kaşeksi, altta yatan persistan sitokin-aracılı enflamatuvar hastalık durumunda vücut hücre kitlesi ve lipit depolarının kaybından oluşmaktadır[6]. Erken evrelerde hastalar gerçek kaşektik görünüm sergilemezler (kas kitlesi ve adipoz doku kaybıyla giden aşırı zayıflık hali). Bazı kronik düşük evreli enflamatuvar durumlarda dikkate değer yağ kitlesi mevcut olabilir (örn. romatoid artrit). Genel olarak vücut hücre kitlesi kaybına visseral proteinlerde azalma ve ekstraselüler volüm artışı eşlik eder, bu nedenle total vücut ağırlığı malnütrisyon çok şiddetli hale gelene kadar çok az değişikliğe uğrayabilir. Bununla birlikte vücut protein ve vücut hücre kitlesinde anlamlı kayıplar manyetik rezonans görüntüleme veya total vücut nitrojen ölçümü gibi daha sensitif vücut kompozisyon ölçümleriyle saptanabilir. Kaşeksi genellikle hafif-orta yoğunlukta kalıcı enflamasyon ile sonuçlanan kronik hastalıklar veya durumlarla ilişkilidir. Tek organ yetmezliği sendromları (kardiyak, akciğer, hepatik veya renal), ilerlemiş maligniteler (örn. gastrik veya pankreatik kanser), ilerlemiş HIV/AIDS ve ilerlemiş romatoid artrit bu durumlara örnektir.

2.16.1. Kronik enflamasyon

Vücut hücre kitlesi erozyonundan sorumlu bir dizi sitokin, eikozanoid ve hormon kronik enflamasyona aracılık eder. Tümör nekrozis faktör (TNF)-α enflamasyonla

bağlantılı olduğu gösterilen ilk sitokindir ve >30 yıl önce keşfedilmiştir. Bu sitokin orijinal olarak "kaşektin" şeklinde adlandırılmıştır, çünkü farelerde kaşeksi ile ilişkilidir. Daha sonra akut ve kronik hastalıklarda İnterlökin IL-1 ve IL-6 gibi başka pro-enflamatuvar sitokinler de keşfedilmiştir (bakınız Bölüm 2.14.1.).

Sistemik enflamatuvar cevap, hormon sekresyonu ve organ fonksiyonunda, sitokin aracılı değişiklikleri meydana çıkarmaktadır. Akut veya kronik enflamasyon, kaşeksinin niteliklerinden biri olan vücut hücre kitlesi kaybı ile sonuçlanan metabolik düzensizliklerle ilişkilidir. Söz edilen düzensizlikler insülin rezistansı, lipoliz artışı, lipit oksidasyon artışı ve protein döngüsü artışıdır. Sistemik enflamatuvar cevap kası derinden etkiler[7]. Pro-enflamatuvar sitokinler, kas proteini degradasyonunun artması ve protein sentezinin azalması, apoptozisin tetiklenmesi ve kontraktilite ve fonksiyonun etkilenmesi gibi kasa dair protein kinetiklerinin regülasyonunda anahtar role sahiptir.

Yetersiz besin alımı enflamasyona eşlik eden anoreksiden kaynaklanabilir ve yağsız doku ve adipoz doku kaybını artırır. Sistemik enflamatuvar cevap istirahatte enerji tüketimindeki artışla ilişkili olarak tüm makrobesinlerin döngüsünde değişikliğe neden olur. Kaşeksinin ileri evrelerinde istirahatte enerji tüketimi azalabilir, fakat yağsız kitlede kilogram başına ifade edilirse yüksek kalır. Kronik enflamatuvar durumlarda ortaya çıkan net protein kaybı nedeniyle diyetteki protein ihtiyacı sağlıklı erişkinler için önerilen ihtiyacın üstüne çıkar ve protein içeriği yüksek diyet uygulamasının (1,5 g/kg(ideal vücut ağırlığı)/gün) nitrojen dengesini iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Bu durumun protein sentezindeki artıştan kaynaklandığı görülmektedir. Bununla birlikte kas kitlesi kaybında azalma ikna edici şekilde gösterilmemiştir. Kas proteini degradasyonundan derive edilen amino asitler alanin ve glutamin oluşturmak üzere kısmen değişikliğe uğrarlar. Bu ve diğer amino asitler sirkülasyona salınırlar ve ardından diğer organlar tarafından alınırlar. Özellikle glutamin karaciğer ve dalağı içeren immün sistem hücreleri tarafından tüketilir. Kas proteini net yıkımından kaynaklanan diğer amino asitler, C-reaktif protein, albümin, fibrinojen, immünglobulinler, kompleman sistemi proteinleri ve kronik enflamasyonla ilişkili diğer proteinler akut-faz proteinlerinin sentezinde kullanılır.

Çeşitli hastalık durumlarında albümin sentezinin azaldığı veya arttığı rapor edilmiştir, fakat transkapiller kaçış oranlarındaki artış nedeniyle proteinler ve sıvıların plazma seviyeleri her zaman düşer. Bu durum albüminin içinde dağıldığı ekstraselüler sıvı kompartmanının genişlemesine neden olur ve plazmada albümin konsantrasyonundaki düşüşü kısmen açıklar. Kas proteini sentezinin de azaldığı, aynı kaldığı veya bazen hafifçe arttığı rapor edilmiştir, fakat her zaman kas proteini degradasyonundan daha azdır. Sonuçta enflamatuvar aktivite ile birlikte ortaya çıkan kas kitlesi kaybı kas zayıflığına ve fonksiyonel düşüşe neden olur. Persistan enflamasyon, immün fonksiyon ve yara iyileşmesi fonksiyonlarında bozulma gibi organ sistemleri disfonksiyonuna neden olur. Eşlik eden malnütrisyon disfonksiyonu alevlendirir.

yonun etkilenmesi gibi kasa dair protein kinetiklerinin regülasyonunda anahtar
sahiptir.

Yetersiz besin alımı enflamasyona eşlik eden anoreksiden kaynaklanabilir ve ya
doku ve adipoz doku kaybını artırır. Sistemik enflamatuvar cevap istirahatte enerj
setimindeki artışla ilişkili olarak tüm makrobesinlerin döngüsünde değişikliğe ne
olur. Kaşeksinin ileri evrelerinde istirahatte enerji tüketimi azalabilir, fakat yağsız
ede kilogram başına ifade edilirse yüksek kalır. Kronik enflamatuvar durumlarda
aya çıkan net protein kaybı nedeniyle diyetteki protein ihtiyacı sağlıklı erişkinler
önerilen ihtiyacın üstüne çıkar ve protein içeriği yüksek diyet uygulamasının (1,
sg(ideal vücut ağırlığı)/gün) nitrojen dengesini iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Bu du
mun protein sentezindeki artıştan kaynaklandığı görülmektedir. Bununla birlikte
sitlesi kaybında azalma ikna edici şekilde gösterilmemiştir. Kas proteini degrad
yonundan derive edilen amino asitler alanin ve glutamin oluşturmak üzere kası
değişikliğe uğrarlar. Bu ve diğer amino asitler sirkülasyona salınırlar ve ardından
ğer organlar tarafından alınırlar. Özellikle glutamin karaciğer ve dalağı içeren imm
sistem hücreleri tarafından tüketilir. Kas proteini net yıkımından kaynaklanan d
amino asitler, C-reaktif protein, albümin, fibrinojen, immünglobulinler, komplem
sistemi proteinleri ve kronik enflamasyonla ilişkili diğer proteinler akut-faz prot
erinin sentezinde kullanılır.

rahatte enerji tüketiminde değişiklikler, anoreksi, komorbidite, asidoz, anem
rmonal düzensizlikler ve fonksiyonel durum bozukluğu/fiziksel aktivite azalma
ı içeren çeşitli faktörler, vücut kitlesindeki düşüşe katkıda bulunur. Kronik rena
mezlikte enerji ve protein suplementasyonunun vücut kitlesinde anlamlı bir artı
lamada etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Bu nedenle enflamasyonu azaltmayı vey
isiz hale getirmeyi amaçlayan yeni tedavi stratejilerine öncelik verilmesi geniş ka
görmektedir[9].

Kanserle ilişkili kaşekside enflamatuvar katkıyı gösteren kanıtlar mevcuttu
nör ve konakçı arasındaki karşılıklı ilişkide üretilen pro-enflamatuvar sitokinle
lemiş maligniteleri olan birçok hastada kilo kaybı, hipermetabolizma ve anoreksi
rturmaktadır. Kilo kaybı ve sistemik enflamasyonun varlığı, kötü tedavi cevabı v
nmeyen sonuçlarla kuvvetli ilişki göstermektedir. Tanı anında C-reaktif protei
RP) seviyesi yüksek olan pankreas kanseri hastalarında ortalama sürvide dramati
şüş görülmektedir[10]. Potansiyel olarak küratif kolorektal kanser rezeksiyonu yap
hastalarda preoperatif CRP seviyesinin yükselmesi kansere spesifik sürvi zama
da azalmayla ilişkilidir[11].

Obezite de kronik enflamatuvar bir durumdur. Adipositler yalnızca benign yağ de
arı değildir, aynı zamanda pro-enflamatuvar adipokinleri, diğer sitokinleri, plazmi

Kaşeksiyle ilişkili anoreksi ve kilo kaybı için çok çeşitli başka müdahaleler ortaya konmuştur. Bunların birçoğunun advers yan etkileri vardır veya kaşeksi tedavisinde rutin klinik uygulamalarına dair yeterli kanıt sağlanamamıştır. Bu ilaçlar kanabinoidler, siproheptadin, hidrazin sülfat, pentoksifillin, interferon, talidomid, melatonin, siklo-oksijenaz inhibitörleri (COX)-1 ve COX-2, büyüme faktörleri ve androjenlerdir. Hedeflenen anti-sitokin ve anabolik tedaviler, seçilmiş hastalık durumlarının tedavisinde yararlı olmuştur, fakat henüz ilerlemiş kaşeksi tedavisinde sınırlı olarak kullanılmaktadır. Örneğin, romatoid artritte anti-TNF tedavisi eklem enflamasyonunun azaltılmasında anlamlı fayda göstermekle birlikte romatoid kaşeksiyi geri çevirmekte başarısızdır[16].

Düzenli fiziksel aktivite/egzersiz, diyabetes/metabolik sendrom veya artriti olan hastalarda anti-enflamatuvar fayda göstermektedir. Buna ilaveten düzenli fiziksel aktiviteye katılan yaşlılarda CRP ve IL-6 seviyelerinin düştüğü bulunmuştur[17]. Zayıf yaşlı kişiler direnç güç eğitimi ile kas kitlesi, kuvvet ve fonksiyon göstermede ilerleme sağlayabilirler. Kronik renal yetmezliği olan ve henüz diyalizde olmayan ve direnç eğitimine katılan hastalar, kas gücünde artış ve düşük CRP ve IL-6 seviyelerinin kanıtladığı gibi enflamasyonda azalma göstermişlerdir[18]. Obez bireylerde davranışsal veya cerrahi kilo azaltma programlarında erişilen kilo kaybının faydalı anti-enflamatuvar etkiler sağladığı görülmektedir. Bu bireylerde CRP, IL-6, çözünebilir TNF reseptörleri ve PAI-1 seviyelerinde azalma gözlenmiştir[19].

Anti-enflamatuvar diyetler ve diyet suplemanlarına büyük bir ilgi vardır. ω-3 yağ asitlerinin anti-enflamatuvar özellikleri, enflamatuvar sitokinlerin üretimini downregüle etme yeteneklerini, ubikitin-proteazom yolu aktivasyonunun inhibe edilmesini ve protein degradasyonunun suprese edilmesini içermektedir. Cerrahi müdahale yapılamayacak pankreas kanseri hastalarında post hoc suplementasyon analizi, ω-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş protein/enerji suplemanı kullanımı lehine, net ağırlık ve yağsız doku artışı ve yaşam kalitesinde iyileşme ile giden[20], doza bağlı cevap göstermiştir, fakat bu etki ilerlemiş gastrointestinal kanser veya akciğer kanseri vakalarında eikozapentaenoik asit kullanılarak gerçekleştirilen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada tekrarlanamamıştır[21]. Kanser kaşeksisi tedavisinde ω-3 yağ asitlerine ait faydaların sistematik incelemesi çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur[22-25]. Diyetle alınan yüksek seviyelerdeki trans yağ asidi plazma CRP seviyesiyle pozitif korelasyon göstermiştir. ω-3 yağ asitleri ve antioksidan alımının artırılması ve satüre ve trans yağ asitleri alımının azaltılması ile modifiye edilen diyetler daha az enflamatuvar bir ortam yaratmaya yardımcı olabilirler. Satüre ve trans yağ asitleri alımında azalmayı yansıtan daha uygun diyet kalitesi CRP seviyelerinde azalma sağlamıştır.

Son olarak, intestinal enflamasyon ve bariyer fonksiyonunu düzenlemede prebiyotiklerin ve probiyotiklerin kullanımına dair giderek artan bir ilgi vardır. Seçilmiş bakteri türleri immün zenginleştirici etkilere sahip olabilir ve oksidatif stresi ve nötrofil infiltrasyonunu azaltabilir. Kronik enflamatuvar durumların (intestinal veya diğer) tedavisinde potansiyel klinik uygulamalar daha ileri incelemeleri beklemektedir.

Özet

Kaşeksi, altta yatan sitokin aracılı enflamatuvar hastalıklar veya durumların varlığında vücut hücre kitlesi ve lipit depolarının kaybıdır. Nütrisyon yeterli olsa bile vücut hücre kitlesi kaybı ortaya çıkabilir. İleri evrelerde yağ kitlesi de kaybolur ve karakteristik kaşektik görünüm gelişir. Bu durumla ilişkili metabolik bozukluklar, insülin rezistansı, lipoliz artışı, lipit oksidasyonu artışı ve protein döngüsü artışıdır. Kaşeksi, genellikle hafif-orta yoğunlukta kalıcı enflamatuvar cevabı indükleyen kronik hastalıkla ilişkilidir. Örnekler, tek organ yetmezliği sendromları (kardiyak, akciğer, hepatik veya renal), gastrik veya pankreatik kanser gibi ilerlemiş malignıteler, ilerlemiş HIV/AIDS ve ilerlemiş romatoid artriti içermektedir. Tek başına nütrisyon desteği, kaşeksiyi kısmen geri çevirir veya engeller. Altta yatan durum tedaviye başarıyla cevap verirse, fayda büyük oranda artabilir. Sonucu iyileştirmek için altta yatan durum veya ilişkili enflamasyonu hedefleyen entegre yaklaşımlar gereklidir. İştah stimulanı olarak ghrelin kullanımı, fiziksel aktivite/direnç güç eğitimi, anti-enflamatuvar diyetler ve diyet suplemanları ve muhtemelen prebiyotik ve probiyotikler ümit vaat eden yeni yaklaşımlardır. Gelecekteki araştırmalar genotip ve fenotip temelinde kişiselleştirilecek olan çok yönlü kaşeksi müdahalelerini daha iyi tarif edecektir. Yararlı adaptif enflamasyonu zararlı enflamasyondan ayırmakta uygulayıcılara kılavuzluk edecek göstergeler geliştirmeliyiz.

Kaynaklar

1. Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. JPEN 2006; 30:453–463.
2. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr 2008; 27:706–716.
3. National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms. Available at http://www.cancer.gov/templates/db_alpha.aspx?CdrID=44108 /Accessed 23 July 2008./
4. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clinical Nutr 2006; 25:245–259.
5. Tan BHL, Fearon KCH. Cachexia: prevalence and impact in medicine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11:400–407.
6. Jensen GL, Bistrian B, Roubenoff R, Heimburger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum versus continuum. JPEN 2009; 33:710–716.
7. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. Nutr Rev 2002; 60:39–51.
8. Terrier N, Senecal L, Dupuy AM et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. Hemodial Int 2005; 9:159–168.
9. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimburger O. Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. Semin Dial 2004; 17:505–515.
10. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA et al. Acute phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. Cancer 1995; 75:2077–2082.
11. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. Brit J Surg 2003; 90:215–219.
12. Maachi M, Pieroni L, Bruckert E et al. Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF-alpha, leptin and IL-6 levels in obese women. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:993–997.

13. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr 2007; 26:389–399.
14. Tisdale MJ. Clinical anticachexia treatments. Nutr Clin Prac 2006; 21:168–174.
15. DeBoer MD. Emergence of ghrelin as a treatment for cachexia syndromes. J Nutr 2008; 24:806–814.
16. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. Rheumatology (Oxford) 2007; 46:1824–1827.
17. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. J Am Geriatr Soc 2003; 51:1125–1130.
18. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:607–616.
19. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 in obese men during the fasting and postprandial state. Eur J Clin Invest 2004; 34:766–773.
20. Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AG et al. Effect of a protein and energy dense ω-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. Gut 2003; 52:1479–1486.
21. Fearon KC, Barber MD, Moses AG et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006; 24:3401–3407.
22. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: A systematic review of the literature. Brit J Nutr 2007; 97:823–831.
23. Yuvazzen T, Davis MP, Walsh D et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol 2005; 23:8500–8511.

2.17. Nörolojik hastalıkların metabolik özellikleri

M Muscaritoli, I Kushta, F Rossi Fanelli
Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- Kas kitlesi ve fonksiyonunun devamlılığında 'nöromuskuler iletimin' kritik rolünü anlamak
- Denervasyon sonrası metabolik değişimleri anlamak
- Denervasyon atrofisi ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi durumlarda periferik metabolizma farklılıklarını anlamak

Giriş

Bütün nöromuskuler sistemin gelişimi ve devamlılığı, bu sistemin özellikleri ve içsel karakteristikleri motor nöronlar ve kaslar arasındaki karşılıklı iletişimle yakından ilişkilidir[1]. Bu ilişki bozulursa, kas çeşitli değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler 'denervasyon atrofisi' olarak adlandırılır ve çeşitli dejeneratif veya post-travmatik nörolojik bozuklukların ortak özelliğidir. Her ne kadar altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamışsa da son zamanlarda motor nöronlar ve nörotrofik faktörlerin aktivitesinin kas trofizmini etkilediği ve nöromuskuler fonksiyonu koruduğu tanımlanmıştır[2].

2.17.1. Denervasyon atrofisi

Atrofiye olan kas ilk olarak akut dejenerasyona ve ardından fibrotik de- diferensiyasyona gider. Bu nedenle, denervasyon sonrasında 7 güne kadar olan süreçte iskelet kasında lif özelliklerinde çeşitli değişiklikler ortaya çıkar. Miyonükleer yok oluş muskuler atrofinin en önemli belirtilerinden biridir. Kasın internal yapısındaki düzensizlik buna eşlik eder ve belirgin dejenerasyonla neticelenir. Motor nöronların bazı muskuler özellikleri etkilediği bilinir. İnervasyon yokluğunun 'yavaş kasılan liflerin' 'hızlı kasılan liflere' dönüşümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Denerve kas 2 yıllık denervasyon sürecinde çeşitli histolojik değişikliklere (lif çapında azalma ve konnektif doku ve adipoz dokuya progresif transformasyon) uğrar. Bu zamana kadar çapraz kesitsel alanda kas liflerinin sadece %30'u mevcuttur. Miyofibrillerin boyutu ve sayısı azalır ve sarkomerler sıklıkla değişir. Mitokondiri, sarkoplazmik retikulum ve hücre iskelet ağında da sıklıkla değişiklikler olur[5].

Kas aktivitesi, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlara adapte olan kan akımı tarafından sağlanan glukoz ve lipit gibi besinlere ihtiyaç duyar. Lif çapında, denervasyon atrofisi tarafından indüklenen azalma, kapillerlerde uzunluğun life oranındaki düşüşle paraleldir. Elektron mikroskobu altında gözlenen endotelyal hücreler ve kapiller lümen ortadan kalkar ve sadece düzensiz şekilli kollabe membran tanımlanır. Denervasyon sonrasında kapiller dejenerasyonda apoptotik özellikler gözlenmez. Kas liflerinin yüzey alanının kapillerite ile iyi korele olduğu görülmektedir[4]. Azalan kapillerite, denerve kasın besin alımındaki azalmaya daha fazla katkıda bulunur.

Tablo 2.17.1. Denerve kasta metabolik değişiklikler

Mitokondriyal enzim aktivitesinde azalma
Glukoz oksidasyonunda azalma
Yağ asitleri oksidasyonunda azalma
Glikoliz ve glikojen sentez hızında azalma
Fosfolipit kompozisyonunda değişiklik
Diaçilgliserol içeriğinde artış
Lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma
Serbest yağ asitleri oksidasyonunda azalma
Glukoz taşıyıcı tip 4 azalması
İnsülin resistansı
Azalmış kapillerite
Protein sentezi inhibisyonu
Artmış proteolizis

2.17.2. Kas denervasyonunun metabolik sonuçları

Denervasyon sonrasında iskelet kasında karbonhidrat ve lipit metabolizmasında çeşitli değişiklikler ortaya çıkar. Denerve kaslarda glikoliz ve glikojen sentezinde azalma (insülinle stimüle edilen glukoz transportunda inhibisyonun eşlik ettiği) ile birlikte β-hidroksibütirat ve palmitat kullanımında azalma saptanmıştır. Mitokondiriyal enzimlerin aktivitesinde düşüş ile glukoz ve yağ asitlerinin okside edilme yeteneğindeki azalmanın eşlik ettiği bu değişiklikler kasın yüksek enerjili fosfat içeriğinde progresif düşüşe neden olmaktadır[5]. Uzun zincirli serbest yağ asitlerinin (UZYA; inaktif kastaki akümülasyonlarıyla da doğrulanmıştır) oksidasyon kapasitesinde azalma, düşük lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ve trigliserid (TG) seviyesinde hafif artış, fosfolipit

kompozisyonunda değişiklikler ve yüksek diaçilgliserol içeriği de rapor edilmiştir. Bu veriler denerve kasın enerji kaynağı olarak lipitleri kullanma yeteneğinde azalma olduğunu ortaya koymaktadır[6].

Denervasyon insülinle stimüle edilen glukoz transportunda ve insülinin aracılık ettiği transdüksiyon sinyalinde en ciddi bozulmayı yaratır. Kas, denervasyon sonrasında, kontraksiyonla stimüle edilen glukoz transportunu azaltır, ardından glukoz kullanımında eş zamanlı bozulma görülür. İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcısı GLUT-4 mRNA, GLUT-4 protein seviyelerindeki düşüş (ve muhtemelen insülin ve kontraksiyonla sinyallenen transporttaki değişiklikler) bu fenomenden sorumlu olabilir. İnsülin ve glukozdan bağımsız post-reseptör insülin sinyalleme sistemi normal nöral aracılı kontraksiyon tarafından sağlanmaktadır. Kasın normal kontraktil aktivitesinin, insülin sinyalleme yollarının bütünlüğünü nasıl regüle ettiği bilinmemektedir. Kasın kontraktil aktivitesi ve sinirle derive edilen faktörler GLUT-4 ve post-reseptör insülin, sinyal transdüksiyon sisteminin düzenlenmesine katılabilir[7].

Bununla birlikte, uzun süreli denervasyonun çeşitli seviyelerdeki düzensizlikler nedeniyle insülin rezistansı ile sonuçlandığına dair ikna edici kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar, insülin reseptörü tirozin fosforilasyonu ve bu reseptörün aşağı akım sinyalleme molekülü, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1); IRS-1 protein ekspresyonu; ve muskuler seviyede fosfatidilinositol 3-kinaz (PI 3-K) aktivasyonudur[8].

Her iki kas fibrili tipinde (tip 1 – yavaş kasılan; tip – 2 hızlı kasılan), <24 saat denervasyonda her zaman hafif derecede insülin rezistansı gözlenmektedir. Ancak, bu durum sadece muskuler inaktivite temelinde açıklanamaz. Kasta insülin rezistansının önemli rolüne düşük glikojen fosforilaz (GP) seviyeleri eşlik etmiştir. GP glikojen sentetazla birlikte glikojen depolanmasından sorumludur. Kasta GP seviyelerindeki düşüş, denervasyon sonrasında ortaya çıkan kas enzimleri seviyesindeki azalmanın yanı sıra muskuler enerji metabolizmasındaki değişikliğe bağlıdır.

Denervasyondan 3 gün sonra tip-1 fibrillerde insülin rezistansında belirgin artış gözlenmektedir. Denervasyondan 7 gün sonra tip-1 fibrillerde GP aktivitesinde belirgin düşüş de gözlenebilir. Tip-1 fibrillerin glukoz mevcudiyetindeki azalmaya karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle (yoğun oksidatif metabolizmaları ve aksonal akım bağımlılıkları nedeniyle) bu fibriller protein yıkımını daha hızlı aktive ederler ve daha yüksek derecede atrofiye giderler.

Aksine tip-2 fibriller denervasyon sonrasında çok daha uzun süre normal metabolizmayı ve insülin cevaplılığını sürdürebilirler. Bu fibrillerde atrofi, denervasyona bağlı metabolik aktivite değişikliğinden ziyade kas inaktivitesi ile ilişkilidir. Denervasyondan uzun süre sonra tip-2 fibriller immatür tip-1 fibrillere dönerler, bu nedenle GP aktivitesini daha fazla azaltırlar ve GP aktivitesinin kas fibrili tipiyle yakından ilişkili olduğunu gösterirler[9].

Denervasyon sonrası kas inaktivitesi, kas kaybının ilk haftası boyunca sıçanlarda görüldüğü gibi, protein sentezi inhibisyonunun yanı sıra intraselüler proteolizis aktivasyonu ile sonuçlanır[10]. Kas atrofisinde protein tüketiminden sorumlu olan en önemli süreç budur. Atrofiye olan kaslarda kontraktil protein miktarı ve α-aktin

mRNA seviyeleri aşırı derecede düşer. Kasta protein degradasyon oranları ve metabolik hızlarda küçük değişiklikler varken tercihen miyofibriler protein kaybı ortaya çıkar. Sitokrom-c seviyesinde depresyonla birlikte mitokondiriyal bozulma ve sitokrom-c oksidaz aktivitesinde düşüşün neden olduğu enerji üretimi bozulmasına dair kanıtlar da mevcuttur. Reaktif oksijen tipleri (ROS) üretiminde artış ve antioksidan enzim seviyesinde azalma da belgelenmiştir[11].

2.17.3 Hormonal ve sistemik sonuçlar

Denervasyon sonrasında, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), büyüme hormonu (GH), adrenalin, renin/anjiyotensin ve enflamatuvar sitokinlerin (İnterlökin (IL)1, IL6, tümör nekrozis faktör (TNF)-α) serum seviyeleri artarken, endojen anabolik hormon seviyeleri deprese olur. Serumda testosteron ve GH/insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 seviyelerinin düşüklüğü, lipit metabolizması ve vücut kompozisyonundaki değişiklikleri alevlendirebilir, rehabilite edici egzersiz toleransını azaltır ve yaşam kalitesi üzerinde zararlı etkiler yaratır. Akut ve kronik spinal kord hasarı (SKH) olan vakalarda düşük triiodotironin (T3) durumu rapor edilmiştir. SKH'da serumda deprese T3 ve T4 seviyeleri eşlik eden hastalıkların neden olduğu ötiroidizme eğilim yaratabilir[12].

SKH hastalarında sık sık görülen basınç yaraları kısır döngüye neden olur. Bu yaralar pro-enflamatuvar sitokinler oluşturur, bu sitokinler glukokortikoidlerin sekresyonunu stimüle eder ve ardından katabolik etkiyi ortaya çıkarır. Bu hiperkatabolizma ilave kas kitlesi kaybına ve visseral proteinler ile dolaşımdaki proteinlerin tükenmesine neden olur. İstirahatteki enerji tüketimi öngörülen değerin %10–60 altındadır ve yağsız kitlede azalma ve sempatik sinir sistemi aktivitesi nedeniyle vücut ağırlığı %10 oranında düşer[12]. Denervasyon ve atrofiye bağlı nitrojen atımı artar. Ayrıca, protein (2 g/kg ideal vücut ağırlığı) ve agresif kalori verilmesi ≤2 ay süren negatif nitrojen dengesi modelini değiştiremez. Bundan dolayı, SKH sonrası negatif nitrojen dengesi zorunludur[13].

Sarkopenik obezite, kronik SKH'nın en sık rastlanan ikinci komplikasyonudur. Glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı ile birlikte gider. Artan yağ kitlesi sistemik enflamatuvar cevabı indükler, bu cevap protein katabolizmasını aktive eder ve ardından yağsız vücut kitlesini azaltır ve kısır döngü oluşur. İskelet kasında azalma ve adipozitede relatif artışla giden inaktivite ve vücut kompozisyonu değişikliklerinin sonucunda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gelişir. SKH hastalarının plazmasında insülin seviyesindeki artış muhtemelen dislipidemi ve hipertansiyona yardımcı olur.

SKH hastaları üzerinde gerçekleştirilen vücut kompozisyonu çalışmalarında vücut hücre kitlesinde (VHK) düşüş ve total vücut suyu ve intraselüler suda intraselüler potasyum azalması rapor edilmiştir. VHK'deki azalma nörolojik defektin şiddetiyle koreledir. Kontrollere göre SKH vakalarında yağ kitlesi >5 kg daha fazladır ve total vücut yağ yüzdesi %50 daha yüksektir (total ağırlığın %22–33'ü) (14); kas kitlesi

%40'a varan oranda azalır. Bu şekilde denervasyon, sarkopeni, insülin rezistansı ve osteoporoza neden olur.

Sekonder hiperparatiroidizmle giden ve fraktür riskinde artış eğilimi yaratan anabolik hormon veya vitamin D ve kalsiyum eksikliğini içeren hormonal değişikliklerin sonucunda osteoporoz gelişebilir. Kemik kaybı oranı paraliz süresiyle korelasyon gösterir, yaralanmadan sonraki ilk yılda başlar ve on yıllar içinde artar. Vitamin durumu da bozulur. Bu hastalarda her bir vitaminin serum seviyesi de referans aralığının altındadır. Yüksek vitamin A seviyesi daha iyi fonksiyon ve sağlık durumu ve basınç ülseri riskinde azalmayla ilişkilidir[15].

2.17.4. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS)

ALS motor nöronları (istemli kasların hareketini sağlayan beyin ve spinal kord sinir hücreleri) etkileyen progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS, progresif paraliz ve respiratuvar yetmezlikle karakterizedir. Bu durum semptomların ortaya çıkmasından itibaren 3–5 yıl içinde ölüme neden olur.

ALS'de protein degradasyonu ve kas kitlesi tükenmesinin önemi iyi bilinmektedir. ALS modellerinde mitokondiriyal ROS'un ubikuitin ligazların ekspresyonunun apregülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir; bu nedenle proteazom sistemiyle artan protein degradasyonu aracılığıyla atrofiye katkıda bulunabilirler[16]. Gerçekten de kas proteinlerinin hızlandırılmış degradasyonunda ubikuitin/proteazom adenozin trifosfat (ATP)-bağımlı proteolitik sistemin oynadığı rol yaygın olarak belgelenmiştir. ALS hastalarında kas kitlesi tükenmesi azalan protein sentezi ve özellikle artan protein katabolizmasının sonucudur.

ALS hastalarının ~%60'ında istirahatte enerji tüketiminde ~%10 artış gözlenmiştir (17). Respiratuvar kasların atrofisine bağlı respiratuvar iş artışı, azalan enerji üretimi ile fonksiyonel mitokondiri dengesizliği, otonom sinir sistemi aktivasyonu, kas fasikülasyonları ve lökositler tarafından sitokin üretimi artışı da artan enerji tüketimine katkıda bulunabilir. Diğer hipotez kaslardaki besin talebi artışına bağlı hipermetabolizmadır. Bu hipotez ALS için nütrisyonel terapi araştırmasını stimüle etmiştir. Diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi metabolik değişiklikler ALS progresyonunda da önemli rol oynayabilir.

ALS hayvan modellerinde glukoz intoleransı tanımlanmıştır[18]. İskelet kası progresif atrofisine bağlı azalan glukoz kullanımı (hastalığın karakteristiği) bu tip bir fenomenden sorumlu olabilir. Bununla birlikte, denervasyon atrofisinin aksine, ALS hastalarının önkol kaslarından elde edilen veriler, artan oksijen tüketimi ve laktat çıkışına eşlik eden (istirahat durumlarında bile) arterial kandan glukoz ve uzun zincirli yağ asitleri alımındaki artışa işaret etmektedir. Bazı yazarlar glukoz metabolizmasında gözlenen değişikliklerin basitçe kas atrofisine bağlı olarak glukoz reseptör sayısındaki azalmayla açıklanamayacağını söylemektedirler. Bu yazarlar hastalık sürecinde karbonhidrat metabolizmasında primer aberasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Ardından, Poulton ve arkadaşları ALS hastalarının iskelet

kaslarında artan glukoz konsantrasyonları ve fruktoza karşı glukoz metabolizmasında artış gözlemlemişlerdir. Bu bulgular bir arada ele alındığında, karbonhidrat metabolizmasında özellikle kas dokusuyla ilişkili belirgin anormalliklerin varlığını desteklemektedirler ve kas dokusu ALS hayvan modellerinde beklenmeyen şekilde artan glukoz tüketiminin majör bölgesi olarak görünmektedir[18].

Bozulan lipit metabolizması da ALS'de görülen hipermetabolizmayı açıklayabilir. ALS fare modellerinde TG-zengin lipoproteinlerin periferik temizliği artar ve postprandial lipidemide hızlı bir düşüş gözlenir. Bu veriler iskelet kası (en azından deneysel ALS modelinde) tarafından tercihen lipit kullanımını ortaya koymaktadır. Yüksek enerjili yağ diyetlerinin SOD1 mutant farelerde (bir başka ALS modeli) nöroprotektif etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır[19]. İnsan ALS'de total kolesterol veya düşük-densiteli lipoprotein (LDL) seviyesinde artış ile LDL/yüksek densiteli lipoprotein (HDL) oranında artış sık olarak gözlenir ve bu tablonun yaşam beklentisinde ~12 ay artışla ilişkili olduğu görülmektedir[20]. Aksine, hipokolesterolemi, muhtemelen glutamatla ilişkili eksitotoksisiteyi ve nöron hasarını artırmak suretiyle hastalık progresyonu hızında artışla ilişkilidir. Dahası, kolesterol kaybı muhtemel fonksiyonel bozulma ve sonraki nöronal hasarla birlikte astrositlerin membran bütünlüğünü bozar[21].

Her ne kadar ALS'deki metabolik değişikliklerin spektrumu ve kapsamı tam olarak anlaşılamamışsa da, metabolik dengesizliğin uygun nütrisyon ve metabolik müdahale ile düzeltilmesi hastalık progresyonunu pozitif olarak etkileyebilir.

Özet

Motor nöron ve kas arasındaki ileti, kasın normal kitle ve kas fonksiyonu sürdürülmesinde önemli bir faktördür. Bu ileti bozulursa kaslar histolojik ve yapısal olarak değişikliklere uğrar bu da metabolizmaya ciddi olarak etki eder.

Kaynaklar

1. Midrio M. The denervated muscle: facts and hypotheses. A historical review. Eur J Appl Physiol 2006; 98:1–21.
2. Edgerton VR, Roy RR, Allen DL, Monti RJ. Adaptations in skeletal muscle disuse or decreased-use atrophy. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81:127–147.
3. Boncompagni S, Kern H, Rossigni K et al. Structural differentiation of skeletal muscle fibers in the absence of innervation in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:19339–19344.
4. Ichinose E, Kurose T, Daitoku D, Kawamata S. The skeletal muscule vascular supply closely correlates with the muscular fiber surface area in the rat. Arch Histol Cytol 2008; 71:45–57.
5. Booth F. Effect of limb immobilization on skeletal muscle. J Appl Physiol 1982; 52:1113–1118.
6. Smol E, Zernicka E, Czarnowski D, Langfort J. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscles of the rat: effects of denervation and tenotomy. J Appl Physiol 2001; 90:954–960.
7. Xiao-Xia Han, Pasan KF, Bonen A. Denervation provokes greater reductions in insülin-stimulated glucose transport in muscle than severe diabetes. Mol Cell Biochem 2000; 210:81–89.
8. Hirose M, Kaneki M, Sugita H et al. Long-term denervation impairs insülin receptor substrate-1-mediated insülin signaling in skeletal muscle. Metabolism 2001; 50:216–222.
9. Wallis MG, Appleby GJ, Yoad JM et al. Reduced glycogen phosphorylase activity in denervated hindlimb muscles of rat is related to muscle atrophy and fibre type. Life Sci 1999; 64:221–228.
10. Adhihetty PJ, O'Leary MFN, Chabi B et al. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. J Appl Physiol 2007; 102:1143–1151.

11. Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. Phys Med Rehabil Clin North Am 2000; 11:109–140.
12. Desport JC, Preux PM, Guimvarc'h S et al. Total body water and percentage fat mass measurements using bioelectrical impedence analysis and anthropometry in spinal-cord-injured patients. Clin Nutr 2000; 19:185–190.
13. Dvorak MF, Noonan VK, Bélanger L et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. Spine 2004; 29:175–180.
14. Spungen AM, Adkins RH, Stewart CA et al. Factors influencing body composition in persons with spinal cord injury: a cross-sectional study. J Appl Physiol 2003; 95:2398–2407.
15. Moussavi RM, Garza HM, Eisele SG et al. Serum levels of vitamins A, C, and E in persons with chronic spinal cord injury living in the community. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84:1061–1067.
16. Muller FL, Song W, Jang YC et al. Denervation-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293:1159–1168.
17. Desport JC, Torny F, Lacoste M et al. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. Neurodegen Dis 2005; 2:202–207.
18. Gonzalez de Aguilar JL, Dupuis L, Oudart H, Loeffler JP. The metabolic hypothesis in amyotrophic lateral sclerosis: insights from mutant Cu/Zn-superoxide dismutase mice. Biomed Pharmacother 2005; 59:190–196.
19. Fergani A, Oudart H, Gonzalez De Aguilar JL et al. Increased peripheral lipid clearance in animal model of amyotrophic lateral sclerosis. J Lipid Res 2007; 48:1571–1580.
20. Dupuis L, Corcia P, Fergani A et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2008; 70:1004–1009.
21. Tsai HI, Tsai LH, Chen MY, Chou YC. Cholesterol deficiency perturbs actin signaling and glutamate homeostasis in hippocampal astrocytes. Brain Res 2006; 1104:27–38.

3. NÜTRİSYON DESTEĞİ ENDİKASYONLARI

M Elia, P Austin, RJ Stratton
Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- Nütrisyon desteği endikasyonlarının oluşturulmasında yer alan prensipleri anlamak.
- Bu prensiplerin, çocuklarda hastalıkla ilişkili spesifik malnütrisyon tipleri ve erişkinlerde farklı farklı bakım ortamlarında spesifik endikasyonlara (oral nütrisyon suplemanları, enteral tüple beslenme ve parenteral nütrisyon) nasıl dönüştüğünü anlamak.
- Nütrisyon desteği endikasyonları ve kullanımının ülkeler arasında, ülke içinde ve zaman içinde değişmesine ilişkin önemli nedenleri değerlendirmek.

Temel

Tıpta belirli tedavilerden fayda sağlama olasılığı olan bireylerin tanımlanması amaçlanır. Bu sayede bu tedaviler optimal tedavi planlarına katılabilir ve en etkin şekilde kullanımları hedeflenebilir. "Fayda" terimi hastalığın kötüleşmesinin önlenmesi veya hafiflemesini içeren geniş anlamda kullanılmaktadır. Bu prensipler klinik nütrisyon uygulamalarına da uygulandığından, nütrisyon desteği endikasyonlarını bu destekten faydalanma olasılığı olan ve olmayan hasta tiplerinin ışığında dikkate almak gereklidir. Pahalı (yüksek maliyetli) tedavi relatif olarak daha az fayda (küçük etki) gösterdiği zaman durum daha karmaşık hale gelmektedir.

Sağlık bakım sistemleri sınırlı kaynakların en iyi nasıl dağıtılacağını dikkate almalıdır ve bu nedenle bazı ülkelerde politika oluşturmak için maliyet-etkinlik analizi yapılmaktadır. Yüksek maliyetle (düşük maliyet etkinliği) düşük fayda sağlayan tedaviler, tedavi endikasyonları öncelikleri listesinde üst sıralarda değildir.

Birey bakımı (klinik tıbbın odağı) ile toplum bakımı (mevcut kaynaklara göre değişiklik göstermekle birlikte halk sağlığı ve birçok politik sistemin odağı) arasında çelişki olduğunda daha fazla karmaşıklık ortaya çıkmaktadır.

Bu nedenle tedavi endikasyonları, ilgili kişilerin altta yatan durumlarına göre değişiklik gösterebilir. Nütrisyon desteği endikasyonları ile ilgili konular esas olarak klinik perspektifi yansıtır, fakat klinik uygulamanın her zaman klinisyenle aynı perspektifte olmayan sağlık hizmeti ve politik sistem çerçevesi içinde işlev gördüğü unutulmamalıdır. Nütrisyon destek endikasyonlarını etkileyebilecek olan düzenleyici otoriteler ve harcamaları geri ödeme otoriteleri bu bağlamda önemli role sahiptirler. Bu konu, bu bölümün sonunda ülke içinde veya ülkeler arasında nütrisyon desteği endikasyonlarındaki farklılıkları konu alan kısımda yeniden ele alınacaktır.

3.1. Nütrisyon desteği endikasyonlarının ele alınmasındaki klinik çerçeve

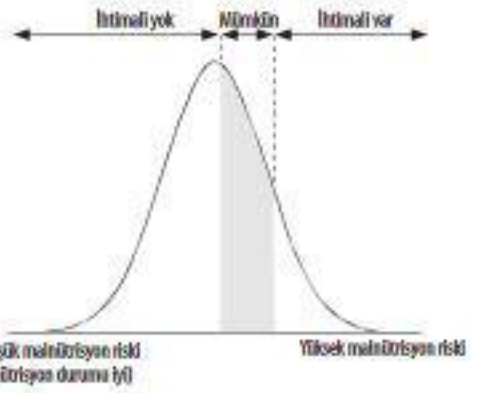
Yukarıdaki tartışma daha fazla açıklığa kavuşturulması gereken iki konuyu ortaya çıkarmaktadır, böylece bu konular nütrisyon desteği endikasyonlarını dikkate alan bir çerçeveye dahil edilebilir. Bu konular "fayda" tanımı ve spesifik nütrisyon desteği formları için hasta seçimidir.

Bu konulardan birincisi (nütrisyon desteğinin "fayda"sı) Şekil 3.1. ve 3.2. ile ilişkili olarak ele alınabilir. Şekil 3.1. malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski taşıyan bireylerde besin alımının artırılmasının vücut fonksiyonu ve klinik sonuçta iyileşmeye ve dolayısıyla sağlık hizmeti kullanımında azalma sonucunu veren nedensel bir yolu göstermektedir.

En önemli genel klinik faydalar semptomlarda iyileşme, iyilik halinde ve yaşam kalitesinde iyileşme, komplikasyonlarda ve mortalitede azalma ve hastalığın iyileşmesindeki hızlanmadır. Bu klinik faydaları her tür nütrisyon desteğinin sezgisel avantajlarıyla birlikte kuvvetli bir kanıt temeline bağlamak, bu destek tipinin endikasyonlarını öncelik basamaklarında üste taşıyabilir. Kas gücü veya halsizlikte, yara iyileşmesinde ve enfeksiyonlara karşı savaşta yer alan immün sistemde iyileşmeler gibi fonksiyonel yararlar da olabilir. Buna ilaveten, bazı durumlarda, fayda oluşturan nedensel yolun ara göstergesi olarak kabul edilen kas kitlesi ve kompozisyonunda (örn. kas dokusunda artış) iyileşmeler olabilir. Örneğin, kas kitlesindeki artış genellikle kas gücündeki artış ve halsizlikte azalma ile ilişkilidir. Bu faktörlerin tümü nütrisyon desteği endikasyonlarını güçlendirmektedir. Şekil 3.2. nütrisyon



Şekil 3.1. Nütrisyon tedavisi ve sonucu için önerilen nedensel yol ([1] numaralı referansa dayanarak).
*** Herhangi bir tipteki nütrisyon desteğini içerebilir.**
† İyileşmeler tüm vücut kompozisyonunda (protein-enerji durumu) değişiklik olmaksızın meydana gelebilir – örneğin immün fonksiyona edilleri yoluyla.

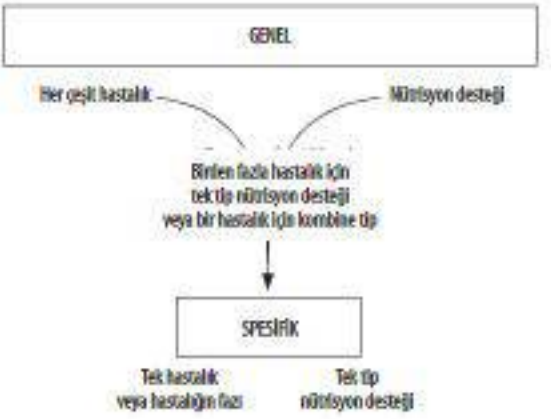


Şekil 3.2. Nütrisyon desteğinden beklenen fayda ile malnütrisyonun derecesi arasındaki ilişki (referansa dayalı[1]).

durumunun, nütrisyon desteği endikasyonlarını tanımlamada nasıl yardımcı olacağını da göstermektedir. Nütrisyon durumunun iyi olan ve kötüleşmesi beklenmeyen sağlıklı bireyde nütrisyon desteğinin fayda sağlaması olası değildir. Malnütrisyonu, özellikle şiddetli malnütrisyonu olan hastada uygun nütrisyon desteğinin kullanımının fayda sağlayacağına dair büyük bir inanç vardır. Ancak, malnütrisyon veya malnütrisyon riski marjinaldir, bu iki uç arasında bir zorluk ortaya çıkmaktadır ve nütrisyon desteğinin hem klinik maliyetini, hem de maliyet etkinliğini saptama için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu tür bir bilginin yokluğunda nütrisyon desteği endikasyonları belirsiz ve çelişkilidir.

İkinci konu nütrisyon desteğinin özgüllüğüdür. Esas olarak, malnütrisyonlu hastalarda nütrisyon desteğinin genel endikasyonlarını dikkate alan yukarıdaki tartışmanın aksine, ikinci konu hastalıkla ilişkili spesifik malnütrisyon tiplerinde spesifik nütrisyon desteği tiplerinin (örn. oral nütrisyon suplemanları, enteral tüple besleme, parenteral nütrisyon) kullanımını dikkate almaktadır. Bu nedenle genelden spesifiğe doğru giden geniş bir endikasyon spektrumu vardır. Şekil 3.3'ün üst kısmı tüm malnütrisyonlu hasta tiplerinde veya her türden sebebe bağlı olarak malnütrisyon riski altında olanlarda nütrisyon desteğinin genel endikasyonlarını gösterirken, alt kısmı spesifik hasta tiplerinde özel nütrisyon desteği tiplerinin spesifik endikasyonlarını tanımlamaktadır. Aradaki bölümde tek bir hasta tipi için birden fazla nütrisyon desteği tipi kullanılabilmektedir (veya aynı tip nütrisyon desteği birden fazla hasta tipi için kullanılabilmektedir).

Bu çerçeveyi çizmenin ana sebebi spesifik hasta tiplerinde (Şekil 3.3'ün alt kısmı) spesifik nütrisyon desteği tiplerinin kullanımına (nütrisyon desteği endikasyonları) temel oluşturan uygun verilerin genellikle eksik olmasıdır[1]. Aynı şey genel tıbbi uygulamada diğer birçok tedavi tipi için de geçerlidir. Bu tür bilginin yokluğunda, mevcut veriler (çeşitli hasta gruplarında malnütrisyon ve replesyon çalışmaları ve başlangıçta sağlıklı olan vakalarda deneysel malnütrisyon çalışmaları dahil[20]), klinik deneyim ve



Şekil 3.3. Nütrisyon desteği için kanıt – genelden spesifike doğru hastalık kombinasyonu (referansa dayalı[1]).

mevcut kaynakların kapsamlı şekilde dikkate alınmasıyla kararlar oluşturulmalıdır. Aşağıda tanımlanan pratik yaklaşım geniş oranda bu prensiplere dayanmaktadır.

3.2. Nütrisyon desteği endikasyonlarını ele alan pratik çerçeve

3.2.1. Malnütrisyonu veya malnütrisyon riskinde olanları belirle

Malnütrisyonu olan veya malnütrisyon riski taşıdığı düşünülen hastalarda nütrisyon desteği dikkate alınmalıdır. Her ne kadar yaygın olarak kullanılan geçerli yöntemler şimdiki ağırlık durumu, önceki kilo kaybı ile ilişkili bileşeni ve hastanede yatan hastalarda akut hastalık etkileri bileşenini içerse de, kriterler kullanılan malnütrisyon tarama aracının tipine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin erişkinler için kullanılan 'Malnütrisyon Universal Tarama Aracı'na ('MUST') göre[35] aşağıda tanımlandığı şekilde yüksek malnütrisyon riski taşıyan hastalarda nütrisyon desteği düşünülmelidir:

- 18,5 kg/m² altında vücut kitle indeksi (BMI)

ve/veya

- son 3–6 ay içinde istemeden %10'dan fazla kilo kaybı veya 20 kg/m² altında BMI ve son 3–6 ay içinde istemeden %5'in üstünde kilo kaybı

ve/veya

- beş günden daha uzun süre yemek yememiş olmak veya yemek yeme olasılığı olmamak

3.2.2. Malnütrisyonu veya malnütrisyon riski altında olanları uygun nütrisyonel destek tipiyle tedavi et

Oral nütrisyon desteği

Nütrisyon desteği, toplam diyetle alımı iyileştirmek için yemek sırasında yapılan yardımı (gıda takviyesi ile birlikte ya da takviye olmaksızın) veya oral nütrisyon suplemanlarının sağlanmasını içerebilir. Hasta güvenle yutabildiğinde ve gastrointestinal sistem fonksiyonel olduğunda oral nütrisyon desteği kullanılır ve hasta normal gıdadan yeterli ve sürekli alım sağladığında bu destek kesilir. Malnütrisyon, özellikle şiddetli malnütrisyon tanısı konar konmaz suplemanlara başlanabilir, çünkü suplemanlar besin eksikliklerinin tedavisini kolaylaştırabilir ve vücut dokularının hem replesyonunu hem de fonksiyonunu hızlandırabilir. Makro- ve mikro besinlerin dengeli karışımını içeren oral nütrisyon suplemanlarının kullanımı, diyetin normal gıdadan alımını iyileştirmek amacını taşıyan diyet önerisiyle birlikte veya öncesinde gerçekleştirilir. Ciddi iştah kaybı, yutma problemleri veya gastrointestinal kanalın obstrüktif ve motilite problemleri gibi sorunlar oral nütrisyon desteği kullanımını sınırlayabilir. Bu şartlar altında, enteral tüple besleme veya parenteral nütrisyon gibi artifisiyel nütrisyon desteği düşünülmelidir.

Enteral tüple besleme

Enteral tüple besleme genellikle oral nütrisyon desteğine cevap vermemiş veya cevap verme olasılığı olmayan, malnütrisyonlu hastalarda (veya malnütrisyon riski altında olanlarda) kullanılır. Gastrointestinal kanalın ulaşılabilir olması ve yeterli propulsif (motilite) ve absorptif kapasiteye sahip olması tabii ki önemlidir. Enteral tüple besleme nütrisyonun tek kaynağı olabilir ve oral nütrisyon alıma eklenebilir. Bazı vakalarda enteral tüple besleme uzun süre gereklidir, çünkü altta yatan, güvenle yutkunma gibi sorun persistan veya kalıcı olabilir (örn. felç sonrası). Bu şartlar altında uzun süreli enteral tüple besleme genellikle pahalı hastane ortamı dışında yapılır.

Hasta normal gıdadan yeterli ve sürekli alım sağladığında (oral nütrisyon suplemanları ile birlikte veya olmadan) enteral tüple besleme artık endike değildir.

Parenteral nütrisyon

Parenteral nütrisyon şu hallerde kullanılır:

- Bağırsak fonksiyonel olarak enteral nütrisyona uygun değilse (örn. perforasyon, obstrüksiyon, ileus veya yetersiz absorptif veya propulsif kapasite)
- Fiziksel olarak bağırsağa ulaşılamıyorsa (örn. anatomik sebepler)
- Tüple besleme güvenli değilse (örn. iskemik bağırsak hastalığı) veya etkili olamıyorsa (örn. inatçı kusması olan hastalarda)

Bazı vakalarda kısa bağırsak sendromu gibi persistan veya kalıcı gastrointestinal problemler nedeniyle uzun süreli parenteral nütrisyon gerekir. Bu durumda besleme hastanın evinde yapılabilir.

Hasta normal gıdadan (oral alımla birlikte veya oral alım olmadan) veya enteral tüple beslemeden (oral alımla birlikte veya oral alım olmadan) yeterli ve sürekli alım sağladığında parenteral nütrisyon artık endike değildir.

3.3. Sağlık hizmeti ortamı ve hastalığa göre sık rastlanan nütrisyon desteği endikasyonları

Endikasyonlar

Tablo 3.1. sağlık hizmeti ortamı ve nütrisyon desteği tipine göre, sık rastlanan, bazı genel nütrisyon desteği endikasyonlarını gösterirken, Tablo 3.2. erişkinlerde ve çocuklardaki spesifik endikasyonları daha detaylı olarak sunmaktadır. Tablo 3.2'de gösterilen endikasyonlar kesinlikle tam değildir ve bu endikasyonların dağılımı ortamlar arasında, ülkeler arasında ve aynı ülke içinde bölgeler arasında farklılık göstermektedir.

Nütrisyon desteği endikasyonları ve uygulamasındaki varyasyonlar

Nütrisyon desteği uygulaması dünyanın farklı kesimlerinde büyük farklılık göstermektedir. Örneğin, ülkelerin ekonomik durumu ile artifisiyel nütrisyon kullanma sıklığı arasında genel bir ilişki vardır. Nütrisyon desteği tipi de ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Örneğin, bazı ülkelerde hastane ortamında enteral tüple besleme parenteral nütrisyondan daha sık kullanılırken, Çin'de bunun tam tersi rapor edilmiştir. Ayrıca ülke içinde de eşitsizlikler mevcuttur. Örneğin, İngiltere'de ve muhtemelen diğer ülkelerde, artifisiyel nütrisyon kullanımında, altta yatan hastalığın prevalansındaki varyasyonla açıklanamayacak önemli bölgesel farklılıklar mevcuttur. Ayrıca, özel durumlarda nütrisyon desteği endikasyonları hem ülke içinde hem de ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, klinik etkinlik ve maliyet etkinliğinin farklılık göstermesi algısı nedeniyle bazı ülkelerde malignite evde parenteral ve enteral nütrisyon için en yaygın endikasyon iken diğerlerinde değildir. Buna ilaveten bazı ülkelerde

Tablo 3.1. Oral nütrisyon desteği (OND), enteral tüple beslenme (ETB) ve parenteral nütrisyon (PN) için malnütrisyonlu veya hastanede ve toplumda malnütrisyon riski altındaki hastalarda tipik genel endikasyonlar.

Hastane	Toplum
OND ETB veya PN gerektirmeyen malnütrisyonlu hastalarda yetersiz besin alımı	**OND** ETB ve PN gerektirmeyen malnütrisyonlu hastalarda yetersiz besin alımı
ETB Bağırsağı çalışan ve/veya yutma problemi olanlarda yetersiz oral alım (örn. inme sonrası)	**ETB** Devam eden yutma problemleri (örn. inme, motor nöron hastalığı, multiple skleroz, üst gastrointestinal sistem kanseri)
PN Yeterli beslenme için bağırsağı kullanma mümkün değil (örn. post op ileus, gastroenterstinal obstrüksiyon, mukozit)	**PN** Devamlı veya kalıcı bağırsak yetmezliği (örn. kısa bağırsak sendromu, gastrointestinal sistem obstrüksiyonu ve yalancı obstrüksiyon)

Tablo 3.2. Hastane ve toplumdaki erişkin ve çocuklarda oral nütrisyon desteği (OND), enteral tüple beslenme (ETB), ve parenteral nütrisyon (PN) spesifik endikasyonları için örnekler

Hastane		Topluluk (Ev/Bakım Evi)	
Erişkin	Çocuklar	Erişkin	Çocuklar
OND: baş boyun kanserleri, çiğneme zorluğuna neden olan oral bozukluklar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve cerrahi geçirecek hastalar dahil hastalığa bağlı malnütrisyonun çeşitli tipleri.	OND: hastalığa bağlı malnütrisyonun çeşitli tipleri, kistik fibrozis, böbrek hastalığı, serebral palsi.	OND: hastalıkla ilgili malnütrisyon, disfajinin bazı formları, malabsorpsiyon (kısa bağırsak sendromu dahil) ve distal GIT fistülleri.	OND: hastalıkla ilgili malnütrisyon (büyüme yetersizliği), disfajinin bazı formları, malabsorpsiyon (kısa bağırsak sendromu dahil) ve ince bağırsağın distal fistülleri.
ETB: İnme veya diğer durumlar sonrası yutma sorunu olan hastalar, kafa travması ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sonrası uzamış bilinçsizlik, ağır yanıklar (yüksek nütrisyonel talep ve GİS komplikasyonları), evde ETB gerektiren durumlar.	ETB: diyet ve OND cevap vermeyen büyüme yetersizliği (örn. kistik fibroz, renal hastalık bazı malabsorpsiyon bozuklukları); kanser veya yaralanma sonucu yutma bozuklukları, uzayan şuursuzluk ve ağır anoreksiya nervoza.	ETB: yutma problemleri ile birlikte olan nörolojik durum (örn. inme motor nöron hastalığı, multiple skleroz, Parkinson hastalığı) oro-faringeal veya özofagus kanserine bağlı üst GİS obstrüksiyonu.	ETB: nörolojik durum (serebral palsi ve konjenital bozukluklar), çeşitli gastrointestinal durumlar (üç Crohn hastalığı, bağırsağı etkileyen kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu), konjenital kalp hastalığı ve büyüme yetersizliğiyle ilgili diğer durumlar.
PN: uzamış ileus, ciddi komplike pankreatit, ETB ve OND toleransızlık ile, gastrointestinal sistemde yüksek çıkışlı fistüller (özellikle üst bölgede), mukozit (hematolojik durumlar için radyoterapi/kemoterapi alanlar ve kemikiliği nakli olanlar), uzun süre evde PN gereği olası durumlar.	PN: uzamış ileus (cerrahi), nekrozitan enterokolit, motilite bozuklukları gastroşiziz, ağır akut pankreatit, prematüre (zayıf emme), konjenital gastrointestinal problemler.	PN: Crohn hastalığı (sıklıkla kısa bağırsak sendromu ile ilişkili) ve gastrointestinal sistemin vaskülerve motilite bozuklukları.	PN: otoimmün enteropati, post nekrozitan enteropati, motilite bozuklukları ve konjenital malformasyon dahil geniş gastrointestinal durumlar.

düzenleyici otoriteler ve ödeme yapan otoriteler aynı ürünün endikasyonlarında diğer ülkelere göre büyük kısıtlamalara gitmektedirler. Örneğin İngiltere'de, oral nütrisyon supleman endikasyonları, Britanya Ulusal Kodeksi[4] ve İlaç Fiyat Listesinin[5] güncellemelerini destekleyen Advisory Committee for Borderline Substances *(Editörün notu; ilaç veya besin olduğu kararı verilemeyen ürünler)* tarafından periyodik olarak gözden geçirilmektedir. Sonuç olarak, daha fazla kanıt biriktikçe, tartışmalar çözüme kavuştukça ve ekonomiler ve organizasyonel alt yapılar evde enteral ve parenteral beslenme gibi belirli tedavilerin desteklenmesine yönelik olarak değişikliğe gittikçe zaman içinde nütrisyon desteği endikasyonları değişecektir. Bu nedenle, nütrisyon desteği endikasyonları değişmez değildir: bu endikasyonlar zaman içinde, bu bölümde kısaca tartışılan faktörlere göre gelişmektedir.

Kaynaklar

1. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition. An evidence-based approach to treatment. Oxford: CABI Publishing 2003.
2. Keys A, Brozek J, Henschel A et al. The biology of human starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press 1950: 81–535.
3. Elia M, ed. The 'MUST' Report. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. Maidenhead: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition 2003.
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Appendix 7. Borderline Substances. London: Pharmaceutical Press 2010; 874–903.
5. NHS Business Services Authority (Department of Health and Welsh Assembly Government). Part XV – Borderline Substances. In: Drug Tariff. London: The Stationery Office 2010.

4. ORGANİZASYON VE YASAL YÖNLER

4.1. Nütrisyon desteğinin organizasyonu

SP Allison, Z Stanga, A Odlund Olin
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri

- Hastalığa bağlı malnütrisyon probleminin kavranması
- Nütrisyon desteğinin geliştirilmesindeki temel engelin sıklıkla organizasyon ve yürütülmesine ait aksaklıklar olduğunun algılanması
- Nütrisyon desteğine multidisipliner yaklaşımın koordinasyonunu sağlayacak olan organizasyon modelleri, protokoller ve sistemler geliştirilmesinin kavranması

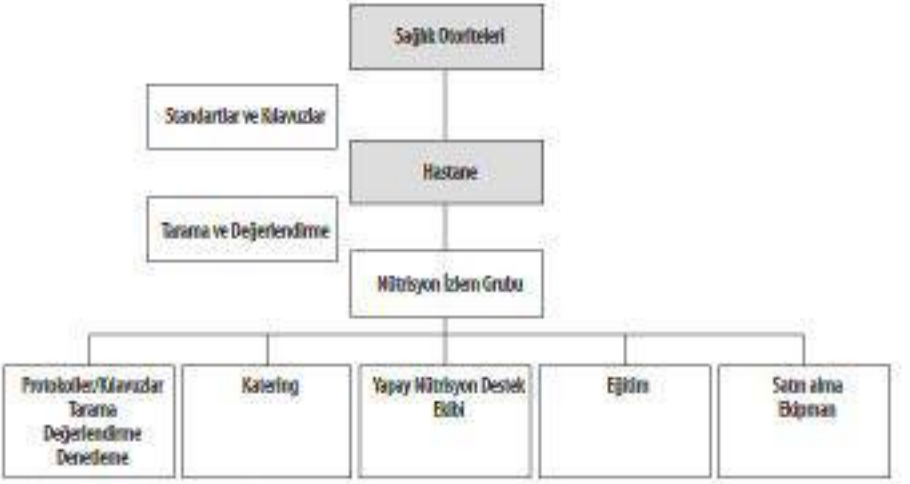
Giriş

Hastaneye yatırılan hastaların %15–60'ında malnütrisyon olduğu; bu hastaların yarısında ise ağır malnütrisyon varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda malnütrisyon, artmış komplikasyonlar ve maliyet, daha uzun yatış süreleri ve iyileşmede gecikme ile ilişkilidir. Çoğu vakada uygun nütrisyon desteği tüm bu parametreleri geliştirebilir. Nütrisyon destek politikası ve hastaneye yatışta nütrisyonel tarama ve değerlendirme sistemleri çok az sayıda hastanede uygulandığı için malesef hastaneye yatışta malnütrisyon çoğunlukla fark edilmemektedir. McWhirter ve Pennington[1], hastanede yatış sırasında hastaların çoğunda kilo kaybının devam ettiğini ancak herhangi bir nütrisyon desteği uygulanan çok az sayıdaki hastada kilo alımı (ortalama %7) gerçekleştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada hastaların yalnızca %23'ü tartılmış ve hasta dosyalarının yarısından fazlasında iştah ve ağırlık durumunda değişiklik ile ilgili nütrisyonel bilgi yer almamıştır. Avrupa ülkelerinde malnütrisyon prevalansı %5'in altında olmakla birlikte kronik hastalığı olanlar ve yaşlılar gibi özel hasta gruplarında bu oran daha yüksektir. İngiltere'nin güneyinde geniş bir Aile Hekimliği veritabanına dayanarak yapılan bir araştırma sonucunda Edington[2,3], vücut kitle indeksi (VKİ) ile sağlık kaynaklarının tüketimi arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. VKİ 20'nin altında ve 30'un üzerinde olduğunda konsültasyon, reçete yazımı ve hastaneye yatış sayısında hızlı bir artış olduğu belirlenmiştir.

Bu nedenle malnütrisyonun ciddi klinik ve ekonomik sonuçları düşünüldüğünde, sağlık hizmeti yürüten kurumlar ve hastane yöneticileri, toplumda ve hastanelerde nütrisyon açısından uygun stratejiler geliştirmeye zorlanmalıdırlar.

4.1.1. Politika, standartlar ve protokoller

İlk basamak, sağlık otoritelerinin nütrisyon desteğini politika olarak kabul etmeleri ve detaylandırılmış yazılı nütrisyon standartları, protokolleri ve kılavuzlar



Şekil 4.1.1. Hastanede nütrisyon desteğinin organizasyonu.

oluşturmalarıdır. Bunlar ABD'de olduğu gibi hastaneler ve sağlık kuruluşları için denetlenen akreditasyon kriteri olarak yerleştirilmelidir[4,5]. Hastanelerde nütrisyonla ilgili multidisipliner bir grubun kurulması ve bu grubun normal hasta-personel yemeğinden yapay nütrisyona kadar tüm konularla ilgilenmesi tercih edilir. Bu grup içerisinde yöneticiler, katering firma elemanları, hekimler, hemşireler, diyetisyenler, eczacılar ve Nütrisyon Destek Ekibinin (NDE) elemanları yer alabilir. Bu konuda bir yapılanma örneği Şekil 4.1.1'de görülmektedir.

Herhangi bir nütrisyon bakım planının kuruluşu risk altındaki hastaların tanınması ile başlar. Tarama çok basit olmalı ve iş yükü fazla olan hemşireler ve hekimler tarafından hastanın yatışında 5 dk'dan daha kısa bir sürede uygulanabilmelidir. Tarama, hastanın risk altında olup olmadığı sorusunun cevabını verecektir ancak malnütrisyonun şiddeti hakkında bilgi vermeyecektir.

Lennard-Jones[6] aşağıdaki dört sorunun sorulmasını önermiştir:

- Son zamanlarda istemsiz olarak kilo kaybettiniz mi?
- Her zamankinden daha az mı yemek yiyorsunuz?
- Normal vücut ağırlığınız ne kadardır?
- Boyunuz ne kadardır?

Eğer hastaların taranmasında yetersiz beslenme saptanırsa bir bakım planının geliştirilmesi gerekir. Çoğu vakada malnütrisyonun şiddetinin ve en uygun nütrisyon desteğinin (normal gıda, suplemanlar, özel kıvamlı yiyecekler veya hazır ürünler) belirlenebilmesi için daha detaylı nütrisyonel değerlendirme (ilgili bölüme bakınız) gereklidir. Bu prosedür aynı zamanda obezitesi olanları, kalp hastalığı ve diyabeti olanları da belirleyecektir ki bu hastalarda diyet programının uygulanması ve enerji kısıtlanması uzun vadede sağlık açısından olumlu sonuçlar yaratabilir.

4.1.2. Hastane yemeği ve katering[7–11]

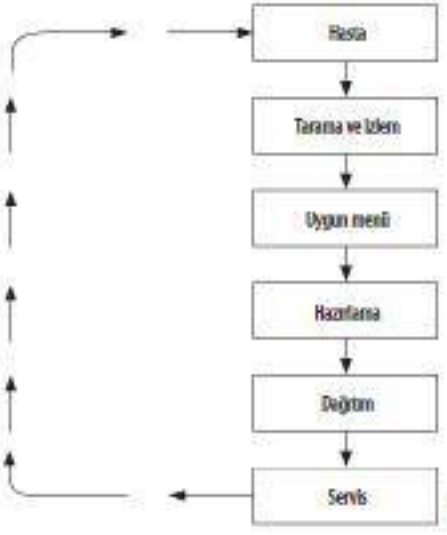
Çalışmalar hastane yemeklerinin %30–70'inin atıldığını ve ziyan olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni hastane beslenme politikalarının hastaların gereksinimleri göz önünde bulundurulmadan hazırlanmasıdır. Sonuçta hastalar yetersiz beslenmektedirler ve çoğunlukla önerilen gereksinimlerin %50–70'ini almaktadırlar (örneğin 30–35 kcal/kg/gün enerji ve 1–1,5 g/kg/gün protein ve eşlik eden mineral ve mikro besin ögesi alım eksikliği). "Yemek zinciri" terimi (Şekil 4.1.2.) yemeğin sunulması ile ilgili her evrenin (tarama ve menü oluşturmadan dağıtım ve yemek servisine kadar) yeterli olmasının önemini vurgulamak üzere kullanılmıştır. Evrelerin herhangi birindeki hata tüm sistemi olumsuz etkilemektedir.

En mükemmel yemek bile hastanın dudakları arasından geçmediği sürece yararsızdır. Bu nedenle servislerde yemek sırasında girişimler ve vizitlere ara verilmeli, hemşireler ve eğitilmiş personelden yardım alınmalı, düşkün durumdaki hastalara yardımcı olunmalı, gerekirse özel gereçler sağlanmalıdır. Yemek alımı ve ziyanı kaydedilmeli, düzenli olarak denetlenmeli, gerekirse politika değişiklikleri yapılmalıdır. Örneğin yaşlıların miktarı az ancak enerji ve proteinden zengin yemekler ve ara öğünlerden yarar gördüğü belirlenmiştir. Ortopedi servisinde yatan genç hastaların besin gereksinimleri şüphesiz daha fazladır.

Menüler hazırlanırken değişik hasta gruplarına hitap edecek özellikler göz önüne alınmalıdır (yaş, tanı, kültürel ve ırk özellikleri gibi).

4.1.3. Eğitim

Hekimler ve hemşireler arasında nütrisyon ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyleri düşüktür. Bu nedenle herhangi bir nütrisyon bakım programını uygulamaya koyarken



Şekil 4.1.2. Yemek zinciri.

buna mutlaka hemşireler ve diğer sağlık personeline ait eğitim programı eşlik etmelidir. Pratiği geliştirmek için de bir "hemşire bağlantı sistemi" kurulmalıdır. Bu sistemde her servisten deneyimli bir hemşire nütrisyon desteğiyle özellikle ilgilenir ve düzenli olarak toplantılara katılır.

4.1.4. Diyetisyenler

Tüm malnütrisyonlu hastaların idaresinde yer alacak kadar yeterli sayıda diyetisyen çoğunlukla bulunmamaktadır. Bu nedenle ekibin elemanı olarak çalışmaları, protokoller geliştirmeleri ve hemşireler gibi diğer sağlık personeline protokol eğitimi vermeleri gerekmektedir. Enteral nütrisyon, diyetisyenlerle hemşirelerin birlikte çalışması sonucunda standartların yükseldiği iyi bir örnek olarak verilebilir. Oral nütrisyon desteği uygulaması da birlikte çalışma gerektirir zira dikkat edilmezse başarı oranı düşer, ziyan artar.

4.1.5. Nütrisyon destek ekipleri[12–14]

1997 yılında Avrupa ülkelerinde Nütrisyon Destek Ekibi olan hastanelerin oranı %2 ile %37 arasında değişmekteydi. Üstelik ekip olmayan hastanelerde parenteral nütrisyona bağlı mekanik, enfeksiyöz ve metabolik komplikasyonların çok daha fazla olduğu bilinmekteydi[13]. Yayımlanmış dokuz adet çalışmada, ekip olmayan hastanelerde santral ven kateterine bağlı sepsis oranı %25 iken, ekip varlığında ve bakım uzmanlar tarafından uygulandığında bu oranın %2,5'a düştüğü gösterilmiştir. Her kateter sepsis epizodu maliyetinin 1600–5000 sterlin arasında olduğu belirlenmiştir ve bu rakamlar özel nütrisyon hemşiresi gerekliliğini kanıtlamaktadır. Ekibin diğer üyeleri hekim, diyetisyen, eczacı olmalıdır. Biyokimya uzmanı, mikrobiyolog ve hematologdan da zaman zaman görüş alınmalıdır. Bu ekipler dört evrede ortaya çıkmıştır:

- Servisleri dolaşıp nütrisyon desteği açısından önerilerde bulunan ve takip eden bir grup. Bu sistemde nütrisyondan elde edilen yararlar, hastanın tedavisini yürüten hekimler benzer yaklaşıma sahip olmadıkça, tedaviyle ilgili diğer konularda ekibin etkisi olmadığı için tehlikeye düşmektedir.
- Hastaların özel nütrisyon desteği sağlanması için gönderildikleri nütrisyon servisleri. Bu yaklaşımda tüm açılardan hastanın idamesinde koordinasyon sağlanır ve sonuçlar mükemmeldir. Sorun ise yatak sayısının hastanenin tüm gereksinimlerini karşılamaktan uzak oluşudur.
- 1. ve 2. maddenin karışımı olarak çalışan ekipte idaresi en zor hastalar nütrisyon servisinde yatırılırken hastanedeki diğer hastalara konsültasyon desteği sağlanmaktadır.
- Amsterdam ekibi ise 3. maddeyi daha da geliştirerek ekibin hastaların nütrisyonuyla ilgili tüm konularla ilgilenmesi yanında hastane politikaları ve katering hakkında söz sahibi olmasını sağlamıştır. Bu sistem tüm ekibin hastane personeli eğitim programında aktif ve koordineli bir şekilde yer almalarını gerektirmektedir.

4.1.6. Alımlar ve ekipman

Tüm ekipmanın ve ürünlerin hastanedeki standardizasyonunun sağlanması hem ekonomik, hem de klinik açıdan etkindir. Bu yolla eğitimin standardizasyonu yanında değişik ürünlerin uygunluğu da sağlanabilir. Nütrisyon İzlem Grubu, eczane, diyetisyenler, satın alma ve finans departmanları arasında koordinasyon şarttır.

Özet

Nütrisyon destek tedavisinin organizasyonundaki gelişmeler hastanede hem klinik hem de ekonomik yarar sağlar. Tucker, hastaya iki gün önce girişimde bulunmanın hastanede kalış süresini bir gün kısalttığını ve bu yaklaşımın ortalama bir Amerikan Hastanesinde yıllık 1 milyon dolar tasarruf sağladığını göstermiştir. Toplumdaki yaşlılar ve kronik hastalığı olanlar gibi bazı gruplar malnütrisyon riski taşırlar ve onların da tanınıp tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. BMJ 1994; 308:945–948.
2. Edington J, Kon P. Prevalence of malnutrition in the community. Nutrition 1997; 13:238–240.
3. Martyn CN, Winter PD, Coles SJ, Edington J. Effect of nutritional status on use of health care resources by patients with chronic disease living in the community. Clinical Nutrition 1998; 17:119–123.
4. ASPEN. Standarts for nutrition support: hospitalized patients. Nutr Clin Pract 1995; 10:208–219.
5. CAHO Board of Directors. Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals. Oakbrook, IL 1995.
6. Lennard-Jones JE, ed. A positive Approach to Nutrition as Treatment. London: King's Fund Centre 1992; 44.
7. Allison SP, ed. Hospital food as treatment. Maidenhead: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition 1999.
8. Edwards J, Nash A. Measuring the wasteline. Health Service Journal 1997; 11:26–27.
9. Bond S, ed. Eating matters. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle 1997.
10. Kondrup J, Hansen BS, Ipsen B, Ronneby H. Requirements of the general hospital population: experience with 977 consecutive patients. Proc Nut Soc 1997; 56:214A.
11. Kondrup J, Bak L, Steenbaek Hansen B et al. Outcomes from nutritional support using hospital food. Nutrition 1998; 14: 319–321.
12. Allison SP. The uses and limitations of nutritional support. Clin Nutr 1992; 11:319–330.
13. Elia M. Artificial nutritional support in clinical practice in Britain. J Roy Coll Phys Lond 1993; 27:8–15.
14. Sizer T, ed. Standarts and guidelines for nutritional support of patients in hospitals. Maidenhead: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition 1996.
15. Tucker H. Cost containment through nutrition intervention. Nutrition Reviews 1996; 54:111–121.

4.2. Etik ve yasal yönler

SP Allison ve F Bozzetti
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri
- Tıbbi etik prensiplerini anlamak
- Bunların nütrisyon bakım pratiğini nasıl etkilediğini anlamak
- Bu pratiğin bazı yasal yönlerinin değerlendirilmesi

Giriş
Bakım ile ilgili mesleklerin etik kuralları sadece davranışların minimal standartlarını değil idealleri de içerir ve "mesleğin kollektif vicdanı" olarak tanımlanmıştır. Diğer yandan yasalar bireysel hak ve özgürlükleri savunur ve minimum standartları belirler. Bu standartların altındaki davranışlar bakımda yetersizlik, ihmal, hatta suç niteliği taşır. Yasalar aynı zamanda kendileri için karar vermekten aciz ya da karar veremeyen kişileri korurlar.

Tıbbi etik dört prensibe dayanır:
I. Yarar – iyilik yap
II. Zararsızlık – zarar verme
III. Otonomi – hastanın kendisi hakkında karar verebilme hakkı
IV. Adalet – herkese eşit yararlanma hakkı

4.2.1. Yarar ve zararsızlık

Bu iki madde Hipokrat Yemini'nin bir parçasını oluştururlar. Hipokrat, otonomiye yer vermemiş, hastası için her kararı hekimin "yardımseverlik" prensibine dayanarak aldığı paternalistik yaklaşımı tercih etmiş ve kendi itibarını korumak için iyilik yapılması prensibine (filantropi) uymuştur. Hipokrat bir yazısında şöyle ifade etmiştir: "Bu görevleri sakin bir şekilde ve beceriyle yapın, hastayla ilgilenirken ondan birçok şeyi saklayın. Gerekli emirleri neşeli ve samimi bir şekilde verin, dikkatini kendisine ne yapıldığından uzaklaştırın ... kendisine şu andaki durumu ve geleceği ile ilgili hiçbir açıklama yapmayın". Bu yaklaşım "Bilgilendirilmiş Onam" kavramından ne kadar uzaktır!

400 yıl sonra, M.S. 1. yüzyılda, İmparator Claudius'un doktoru Scribonius Largus, hekimleri hastaları hakkında karar verirken insan sevgisi ve merhamete önem vermeleri konusunda teşvik etti.

Bugün yüz yüze olduğumuz etik problemler, atalarımızın karşılaştığı problemlere göre çok daha kompleks ve daha zordur. Eski zamanlarda bir hekimin veya cerrahın elinde çok az sayıda ilaç, gelişmemiş birkaç cerrahi teknik vardı ve çoğu zaman tek yapabildikleri doğaya güvenmekti. Hipokrat şöyle yazmıştır: "Birçok hastalıkta

doğanın iyileştirme gücü vardır ve hastanın vücudu yemek, içmek gibi basit yöntemlerle desteklenirse iyileşme gerçekleşecektir". Muhtemelen tedavideki yetersizlikler nedeniyle, diyet ve nütrisyon desteği büyük terapötik öneme sahip olarak tanınmaktaydı. Yine Hipokrat şöyle demiştir: "Bu nedenle diyorum ki diyet ile ilgili yapılan hatalardan hızlı ve şiddetli bir şekilde etkilenen vücutlar diğerlerine göre daha zayıftır ve zayıf düşmüş bir kişinin durumu hastalık durumuna çok yakındır. Bu konulara dikkat etmeyen veya dikkat etse bile kavrayamayan birisi insanda gelişen hastalığı nasıl anlayabilir? Bunların hepsi insanı etkiler ve değiştirir. Bütün hayat, sağlıkta, hastalıkta ve nekahat döneminde bunlara bağlıdır. Bu değişiklikleri bilmekten daha önemli ve gerekli başka hiçbir şey olamaz. Tüm hastalıklarda iyi beslenenler en iyi durumda olurlar. Zayıf veya kilo kaybına uğramış olmak kötüdür". Hipokrat'ın akut hastalıklar için yazdığı reçetede "Ballı arpa lapası ve su" yer almıştır. İngiliz cerrahların babası sayılan John Hunter 1793 yılında yutma kasları paralizisi olan bir hastayı tanımlarken şöyle yazmıştır: "Hastalık devam ederken hastayı hayatta tutmak için görevlerimizden birisi de gıdayı mideye ulaştırmak için yapay bir yol seçilmesidir". Galen'den sonra 1500 yıl süresince ateşi olan hastalarda standart tedavi kanatmak, aç bırakmak ve purgatif vermekti. Dublin'li bir hekim olan ve tirotoksikozisi tanımladığı için iyi tanınan Robert Graves olağanüstü bir öngörü ile bu tür tedavinin zararlı olabileceğini hatta tifüs ateşindeki yüksek mortaliteden sorumlu olabileceğini farketmiştir. 1842 yılında Dublin'de gelişen tifo salgınında Graves, klasik tedavi yerine hastalarına su ve yiyecek vermiştir. Mortalitede azalma belirlenmesinin nedeni sorulduğunda şöyle yanıt vermiştir: "Hastanız yiyecek istemediğinde onu açlığın korkunç sonuçları ile başbaşa bırakamazsınız. Baylar, bu sonuçlar iyi beslenmeye bağlıdır. Ben öldüğümde mezar taşıma ne yazacağınızı ben size söyleyeyim: Ateşli hastaları beslerdi yazın".

Florence Nightingale, Kırım'da edindiği tecrübeler sonucunda 1859'da Hemşirelik Notları'nda şunları yazmıştır: "Hastaları gözlemleyen her dikkatli gözlemci her yıl binlerce hastanın varlık içerisinde aç kaldığını ve onların yiyecek alabilmesini sağlayacak yollara dikkat çekilmesi gerektiğini kabul edecektir....Hemşirelere önerim şudur: Hastanızın o gün ne kadar besin aldığını ve ne kadar besin alması gerektiğini hatırlayın ve bunu bir kural haline getirin".

Bu açıklamalardan ortaya çıkan yol bize hastalarımızı aktif veya pasif olarak ihmal etmeyerek zarar vermememiz gerektiğini ve nütrisyon ve sıvılar vererek yarar sağlamamız gerektiğini göstermektedir. Günümüzde yeterli nütrisyonu oral, enteral ve parenteral yolla verebileceğimiz oldukça fazla sayıda teknik kullanımdadır. Aynı zamanda karmaşık ve pahalı yaşam destek sistemlerine sahibiz. Bunlara rağmen birçok sağlık sisteminde teori ile pratik arasında klinik ve ekonomik sorunlar doğuran bir boşluk vardır. Aynı zamanda bu durum etik ve yasal sorunlara da yol açabilir. Malnütrisyonun prognozu kötüleştirdiği ve nütrisyon desteğinin iyileştirdiğine ait kanıtlar arttıkça Hipokrat'ın söylediği gibi bu konulara dikkat etmemek mesleğimizin gereği olan iyilik yap ama zarar verme kavramını aşarak ihmal olarak değerlendirilebilir ve bizi yasal açıdan sorumlu hale getirebilir. Bu

noktada temel bakım konsepti ile yapay yollarla nütrisyon uygulamasını ayırt etmek zorundayız. Temel bakım, yasal açıdan bir hak olarak tanımlanmıştır ve tüm hastalara ağız yoluyla yeterli sıvı ve besin ögesi verilmesini ve gerekirse yemek ve içmek için yardım etmeyi kapsamaktadır. Bu profesyonel görev hasta yutabildikçe ve ağızdan sıvı ve besin alımına ait tıbbi bir kontrendikasyon olmadıkça devam eder. Diğer taraftan, en yüksek legal otoriteler tüple enteral ve parenteral beslenmeyi temel bakımın parçası olarak değil, bir tıbbi tedavi olarak tanımlamışlardır. Bazı pediatristler ise yenidoğanlarda tüple beslenmenin temel bakım içerisinde yer alması gerektiğini savunmaktadırlar. Birçok vakada yiyecek ve içecek verilmesini içeren yeterli temel bakım sağlanması konusunda eksik kalındığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum hem yasal yükümlülüklerimize, hem de profesyonel standartlarımıza uzak kalmaktadır. Yapay nütrisyonun potansiyel olarak yarar sağlama ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda bunun sağlanmaması da ihmal ve yasal olarak suç sayılabilir. Tersine bazı durumlarda potansiyel zarara ait deliller varsa veya nütrisyon tedavisi açıkça anlamsız ise (futilite), hekim nütrisyona başlamadığında veya nütrisyonu sonlandırdığında hem etik, hem de yasal olarak güvendedir. Tıbbi Etik Dergisi'nde belirtilen yasal bir hükme göre: "Tıp bilimi ve teknoloji temel bir amaç için gelişmiştir: Kendini iyileşmek ve yaşamak için tıbba teslim etmiş kişilere yararlı olmak. Hiçbir zaman çok kısıtlı yaşam şartlarına dönebilecek olan hastaların biyolojik yaşamını uzatmak için düşünülmemiştir". Bu noktada yasal, etik ve dini görüşler birleşmektedir. Roman Katolik ve Ortodoks Yahudi görüşleri çoğunlukla ve hatalı olarak yaşamı ne pahasına olursa olsun korumaktan yanadırlar ve bu konuda açıklık mevcuttur. Katoliklerin görüşüne göre nütrisyon ve hidrasyon tüm hastalara sunulmalıdır. Buna tıbbi yardımla sağlanan nütrisyon ve hidrasyon da dahildir. Eğer hastaya yararı zararından fazla ise bu konuda tereddüt edilmemelidir. Bir Cizvit papazı ve tıbbi etik profesörü olan Peder Paris, tedaviyi durdurma kararı alan hekimlerin engellenmesinin etik olmayacağını savunmuştur zira böylelikle yarar sağlayacağı hakkında başlangıçta şüphe olan tedavi denemelerinin önüne geçilmiş olunacaktır. Bu görüş, eğer tedavi etkisiz olacaksa, tüm ilgililerce detaylı bir tartışmadan sonra tedaviyi kesme konusunda ortak hedef zemininde "planlanmış ve sınırlandırılmış tedavi" kavramını gündeme getirmektedir. Yasal bakış açısına göre tedaviyi durdurmak ve hiç uygulamamak aynıdır. Bu konuyla ilgili kararlar hangisinin uygun veya elverişli olduğuna göre değil, hasta yararı düşünülerek alınmalıdır. Ortodoks Yahudi düşünürleri ölen kişiyi farklı bir bakış açısıyla görürler ve "yaşamın son yılının geciktirilmesi" fikrine karşı çıkarlar. Beyin ölümü konusunda olduğu gibi, dini ve yasal görüşlerin farklı olduğu konular da vardır. Ancak dini prensipler tıbbi görüşle çeliştiği zaman yasal düzenlemeler, kişisel fikirlerin, mevcut politikaların önüne geçemeyeceğini karara bağlamışlardır. Böylece bir doktor mesleki vicdanının tersine bir tedaviyi uygulamaya zorlanamaz. Eğer bu görüş geniş çaplı kabul gören bir mesleki düşünce ise daha da geçerlidir (Bolam prensibi).

4.2.2. Otonomi

Otonomi, İkinci Dünya Savaşı sonrasında bilinen nedenlerden dolayı Nürnberg Kuralları ile somutlaştırılmıştır. Hastaların etik olmayan tıbbi deneylerden ve hekimler tarafından yapılan kötü uygulamalardan korunması gerektiği bizlerin öncüleri tarafından kabul edilmekteydi. Otonomi, yani hastanın kendi geleceğini belirlemesi kavramı, Helsinki Bildirgesi ve Uluslararası Sivil ve Politik Haklar Sözleşmesi'nde daha da pekiştirilmiştir. Bu nedenle akli melekeleri yerinde olan bir kişinin yasal olarak tedaviyi reddetme hakkı vardır. Birleşik Krallıkta İngiliz Tıp Birliği ve Hukuk Topluluğu mental kapasitenin belirlenmesi konusunda oldukça açık kılavuzlar yayınlamışlardır.

Akli melekeleri yerinde sayılabilmesi için şahıs:

- tıbbi tedavinin (veya araştırma girişiminin) ne olduğunu, amacını, nasıl uygulanacağını ve neden önerildiğini anlamalıdır,
- temel yararlarını, risklerini ve alternatiflerini anlamalıdır,
- önerilen tedaviyi reddederse kabaca ne gibi sonuçlar gelişebileceğini anlamalıdır,
- doğru bir karara varabilmek için bilgiyi yeterli süre hatırlayıp değerlendirebilmelidir,
- baskı altında kalmadan özgür bir seçim yapabilmelidir.

Yukarıda yazılan konularla ilgili değerlendirme yapmak her zaman kolay olmayabilir ancak hekimler hastanın karar verme kapasitesini ihmal etme hatasına düşmemelidirler. Bu konuda hastaya her türlü kolaylık sağlanmaya çalışılmalıdır.

Akli melekeleri yerinde olmayan bir erişkin için durum daha güçtür. Vasiyetlere ve yaşama arzusuna saygı gösterilmelidir. Bu durum batı ülkelerinde giderek yasal zorunluluk haline gelmektedir. Ben, her zaman akrabalarına hastanın daha önceden bu konuda sözel olarak bir görüş bildirip bildirmediğini sorarım. Ailenin görüşüne saygı gösterilmelidir ancak Birleşik Krallıkta bu durum yasal zorunluluk oluşturmamaktadır. Ben, onlara daima, "eğer ben veya bir yakınım aynı durumda olsaydı ne yapılmasını isterdim" sorusuyla yaklaşırım. Aynı zamanda hekimler de gereksiz bir tedavinin uygulanması için zorlanmamalıdırlar. En önemlisi kararlar tüm ekip tarafından paylaşılmalı ve gerekirse diğer meslektaşlardan görüş alınmalıdır. Bu prensipler uygulandığında bir çatışmanın ortaya çıktığını hiç hatırlamıyorum.

Hepimiz kişisel deneyimlerimizin etkisi altında kalırız. Annemi kalp hastalığı nedeniyle ölürken hatırlıyorum. Kognitif fonksiyonları bozulmamıştı. Yemek, içmek istemiyordu. Kendisine bu konuda baskı yapınca "Bu kadar insafsız olma" demişti. En iyi niyetimizle hastaya iyilik yapmaya çalışabiliriz fakat bu durum hastanın istekleriyle bağdaşmıyorsa, bu tıbbi etiğe uygun olmayabilir. Bazı özel durumlarda zorla tedavi etmek yasal hatta etiktir. Bazı ülkelerde mahkumların zorla beslenmesi yasalken bazılarında değildir. Anoreksiya nervozaya bağlı gelişen malnütrisyon nedeniyle ölüm riski taşıyan hastalar Birleşik Krallıkta Mental Sağlık Yasası kapsamına girdiğinden zorla beslenmeleri olasıdır. İlginçtir, Birleşik Krallıkta Brady adındaki seri çocuk katili yakın tarihte açlık grevine başlamış ve Yüksek Mahkeme kararıyla zorla

beslenmiştir. Yüksek Mahkeme'nin kararında gerekçe olarak mahkum olması değil, mental hastalığının bulunması yer almıştır.

4.2.3. Özel durumlar

Nütrisyon desteğinde karar verilmesi gereken en zor durumlar kanser ve nörolojik hastalık varlığıdır.

Malign hastalıklar

Tedaviye veya belirgin remisyona yardımcı olacak nütrisyon destek tedavisi vermekte sanırım hiçbirimiz tereddüt etmeyiz. Benzer olarak üst gastrointestinal kanalda tıkanıklığa yol açan bazı terminal dönem kanser vakalarında enteral beslenme palyatif ve destekleyici bir role sahiptir. 45 yaşında, obstrüksiyona yol açan inoperabl mide kanseri olan bir vakamız beslenme amaçlı jejunostomi uygulanması sonrasında iki ay süreyle işine geri dönebilmiş, dört ay süreyle ailesiyle birlikte olabilmiş ve bu süreç sonunda huzur içerisinde ve hızlı bir şekilde ölmüştür.

Genellikle malign bağırsak tıkanıklığı olan ve potansiyel olarak evde PN veya diğer nütrisyon desteği adayı olan, tedavisi olmayan kanser hastalarında temel etik problemler söz konusu olabilir. Bu hasta popülasyonunda hastaların tümör nedeniyle mi yoksa tümöre bağlı ilerleyen açlık nedeniyle mi hayatlarını kaybedecekleri sıklıkla belirsizdir. "Terminal dönem" olarak tanımlanan bu kanser hastalarında yaşam beklentisini konu alan prospektif çalışmalar hayal kırıklığına yol açmıştır[1].

Diğer çoğu tıbbi zorlukta olduğu gibi tıp etiğinin klasik prensiplerine her zaman uymamız gerekir (yarar, zarar vermeme, otonomi, adalet). Ancak bakım sağlayanlar arasında evde PN'dan yarar sağlanıp sağlanmayacağı konusunda görüş ayrılığı varsa bu tedaviyi seçip seçmemek hastanın hakkıdır.

Hastanın kendisi ile ilgili kararları alma hakkı çiğnenemez ancak öncesinde hastaya tanı ve özellikle de prognoz hakkında yeterli bilgi verilmelidir.

Kötü bir prognozun hastaya bildirilmesi her zaman zordur ve bazen hasta güvendiği hekiminin daha fazla açıklama yapmadan kendisi adına kararları vermesini ister. Bazen de akrabalar, hekime detaylı açıklamanın hastayı aşırı strese sokacağını söylerler ve niyetleri ne kadar iyi olursa olsun bu konuda her zaman haklı değillerdir.

Eğer herhangi bir nedenle hasta prognoz hakkında detaylı bilgi sahibi olmamayı tercih ederse hekim buna saygı göstermelidir ve bu bilgiyi istemeyen hastaya zorla vermekten kaçınmalıdır. Otonomi tam bilgilendirme hakkını sağlarken aynı zamanda bilgi istememe hakkına da eşit değer verir. Hekim hastayla oturmalı, acele etmeden hastanın istediği kadar detayı sormasına izin vermelidir. Deneyimli ve ilgili bir hekim kısa sürede hastanın ne kadar bilmek istediğini anlayacaktır.

Ayrıca bazı çalışmalar basit ve sade tıbbi bilgi dışında iletişim kurma çabalarının etkinliği hususunda şüphe uyandırmıştır[2]. Büyük resim karmaşıktır ve farklı yönleri vardır.

liğa yol açan bazı terminal dönem kanser vakalarında enteral beslenme palyat
destekleyici bir role sahiptir. 45 yaşında, obstrüksiyona yol açan inoperabl mid
ıseri olan bir vakamız beslenme amaçlı jejunostomi uygulanması sonrasında ik
süreyle işine geri dönebilmiş, dört ay süreyle ailesiyle birlikte olabilmiş ve bu süre
unda huzur içerisinde ve hızlı bir şekilde ölmüştür.

Genellikle malign bağırsak tıkanıklığı olan ve potansiyel olarak evde PN veya diğe
risyon desteği adayı olan, tedavisi olmayan kanser hastalarında temel etik prob
ıler söz konusu olabilir. Bu hasta popülasyonunda hastaların tümör nedeniyle m
ısa tümöre bağlı ilerleyen açlık nedeniyle mi hayatlarını kaybedecekleri sıklıkl
irsizdir. "Terminal dönem" olarak tanımlanan bu kanser hastalarında yaşam bek
tisini konu alan prospektif çalışmalar hayal kırıklığına yol açmıştır[1].

Diğer çoğu tıbbi zorlukta olduğu gibi tıp etiğinin klasik prensiplerine her zama
namız gerekir (yarar, zarar vermeme, otonomi, adalet). Ancak bakım sağlayanla
sında evde PN'dan yarar sağlanıp sağlanmayacağı konusunda görüş ayrılığı vars
tedaviyi seçip seçmemek hastanın hakkıdır.

Hastanın kendisi ile ilgili kararları alma hakkı çiğnenemez ancak öncesinde hasta
tanı ve özellikle de prognoz hakkında yeterli bilgi verilmelidir.

Kötü bir prognozun hastaya bildirilmesi her zaman zordur ve bazen hasta güven
i hekiminin daha fazla açıklama yapmadan kendisi adına kararları vermesini iste

gerektiğini göstermiş ve yarar sağlamayacağını düşündüğümüz durumlarda tedavi vermemek için direnç göstermemiz konusunda bizi cesaretlendirmiştir.

Demans

Gillick'in yakın zamandaki derlemesi bize, bu öldürücü durumda, yeme ve içme isteğinin son dönemlere kadar korunduğunu ve bu isteğin kaybının ölümün habercisi olduğunu hatırlatmıştır[8]. Açlık ve susuzluk hissini hatırlama kapasitesi kaybolmuştur. Çeşitli çalışmalar ilerlemiş demansta nütrisyon desteği sağlanmasının hayatta kalma süresi, yaşam kalitesi, reflü veya pnömoni açısından olumlu bir etki yaratmadığını ortaya koymuştur. Üstelik, tedaviye bağlı komplikasyonlar ek sıkıntılar yaratmıştır. Bu hastalarda tedavi; şefkatli yaklaşım, sıvı verilmesi ve ağız bakımıyla sınırlandırılmalıdır.

İnme

Sınırları henüz tam olarak belirlenmemiş olmakla beraber, PEG kullanımı eğiliminin artması, gerçek gereksinim ve yararından çok, bakım kolaylığı ile ilgili gibidir. İnme hastalarında yapay nütrisyon desteği uygulamasında daha açık endikasyonlara gereksinim vardır. Durum ne olursa olsun, tedavi bu konuda uzman olan bir kişinin önderliğinde olmalıdır.

Kalıcı vejetatif durum

ABD'de Cruzan ve Birleşik Krallıktaki Tony Bland vakaları büyük yankı uyandırıp tartışmalara yol açmış ve kişiliğin tüm özelliklerinin yok olduğu fakat beyin sapı fonksiyonlarının korunduğu bu az görülen durumda tedavinin durdurulması veya yapılmaması konusundaki yasanın belirlenmesinde rol oynamıştır. Bu hastalık muhtemelen kural belirlenmesi açısından mahkemelere başvurulması gereken durumlardan birisidir. Erken tanıda yaşanılan güçlükler nedeniyle mahkemeler hastalığın başlangıcından sonraki 12 ay dahilinde tedavinin kesilme iznini vermemektedir. İkinci olarak mahkemeler tedavinin kesilmesinin yalnızca yasal yönünü ortaya koyarlar. Böylece doktorlara açık bir şekilde, tedaviyi kesmenin hasta için daha iyi olacağını düşündükleri zaman yasalara karşı gelmediklerini bildirmiş olurlar ve hekimlere karzarar açısından karar vermeleri için fırsat tanırlar.

4.2.4. Adalet

Sağlık harcamalarına olan gereksinimlerin artması ve tedavi olanaklarındaki teknolojik gelişmeler, tüm toplumları sınırsız gereksinimlerin sınırlı kaynaklarla karşılanması sorunuyla karşı karşıya bırakmıştır. Bu durum hekimleri sıklıkla yarar ve adalet duygusu çatışmasına sokmaktadır. Bir hastaya uygulanan pahalı ve etkinliği az olan bir tedavi, tedaviden daha fazla yarar görmesi beklenen diğer bir hasta için para, personel ve ekipman kaynaklarının azalmasına yol açabilir. Beğensek de beğenmesek de, hekim olarak hasta için primer sorumluluk taşırken, kaynakları da

efektif yönde kullanmak görevimizdir. Bu konularda karar verme yetkisinin politikacılar veya sigorta şirketlerinden çok hekimlerde olmasını tercih etmekle birlikte bu konular üzerinde dikkatli bir şekilde düşünmeliyiz. Virginia Hermann, ASPEN başkanlığına yazdığı yazıda Wall Street Journal'da yayımlanan başka bir yazıdan alıntı yapmıştır. Bir sağlık bakım ve araştırma şirketi başkanı olan ve tıp doktoru olmayan kişinin yazdığı bu yazıda şu ifadeler yer almaktadır: "Sağlıklı bir birey üretimin bir ünitesidir ve üretimin tüm üniteleri için hesaplanabilen optimal üretim fonksiyonu vardır[9]. İki yıl önce bir yöneticiden mektup aldım. Bu mektupta benim tıp pratiğimin Vakıf Hastanesi'nin iş planıyla uyum içerisinde olması gerektiği yazıyordu. Bu tür depersonalizasyon teknikleri bizi kendimize getirmeli ve hekimlerin ve diğer sağlık profesyonellerinin malign politik sistemlerin altında ezildiğini hatırlatmalı. Burada ince bir çizgi çekmeli ve gündemleri bizden farklı olan politikacılar ve işadamlarının ısrarlarıyla sürüklenmemeye dikkat etmeliyiz."

Açık ya da değil, her toplumun kendine özgü bir sağlık hizmetleri dağılımı vardır. ABD'de ödeyebilme kapasitesi temel alınır. Birleşik Krallıktaki Ulusal Sağlık Servis sisteminde optimal bakım açısından tüm hastaların eşit haklara sahip olduğu iddia edilmekle birlikte bekleme listelerinde giderek artış olması nedeniyle dağılım uygulanmaktadır. Oregon eyaletinde sağlık hizmetlerinin eşit olarak dağıtılabilmesi için daha dürüst bir yaklaşım uygulanmıştır. İlk olarak vergiler aracılığıyla oluşan sağlık sistemi fonlarının kimleri kapsaması gerektiği sorusunu sormuşlar ve "herkesi" yanıtını almışlardır[10,11]. Daha sonra "sağlık harcamaları neleri karşılamalıdır?" sorusuna yanıt aramışlardır. Bu konuda uzman komiteler sağlık teknolojileri ve bunların maliyetleri hakkında en son bilgileri toplamışlardır. Daha sonra toplumda geniş tabanlı bir tartışma yaratılarak, Belediye binasında toplantılar yapılarak ve topluмdaki tüm kuruluşların fikirleri alınarak tıbbi öncelikler toplumun görüşlerini yansıtacak şekilde sıralanmıştır. Son olarak parlamento bütçeyi oylamıştır. Bu bütçeye göre belirlenen çizginin altında kalan teknolojik girişimlerin karşılanmayacağı belirtilmiştir. Parlamentonun halkın belirlediği öncelik sırasını değiştirmesine izin verilmemiştir. Daha sonra öncelik sırası ve bütçe yıllık olarak izlenmiş ve değerlendirilmiş, böylece aksaklıklar giderilebilmiştir. Bu uygulama duygusal yönden bazı ciddi çatışmalara neden olmuştur, örneğin lösemi tanılı genç bir çocuğun kemik iliği transplantasyonunun karşılanması red edilmiştir. Aynı miktarda para ile 1500 fakir annenin antenatal bakımı sağlanmıştır.

Bu tür yaklaşımlar parenteral ve enteral nütrisyon derneklerimizin teknolojimizi geliştirecek delilleri sağlayacak araştırma ve klinik çalışmaları desteklemesini daha da önemli hale getirmektedir. Kimin yarar görüp, kimin görmediğini net olarak ortaya koymalıyız. Meydana gelebilecek olan zararları tanımlamalıyız. Örneğin deneyimsiz personel ile uygulanan parenteral nütrisyonda yüksek komplikasyon oranları veya Gazi Bakımevi çalışmasında gösterildiği gibi malnütrisyonu olmayan hastalara perioperatif TPN uygulamasıyla daha kötü prognoz gerçekleşmesi gibi. Biz, kendi ünitemizde 1983'den beri dikkatli bir şekilde tuttuğumuz kayıtlar sayesinde akut gastrointestinal yetersizliği olduğu için ortalama 50 gün TPN uygulanan

bir grup hastanın durumunu ortaya koyduk. Bu kadar uzun süre hayatta kalmanın TPN uygulanmadan mümkün olmadığını tartıştık ki bu durum akut gastrointestinal yetmezliğin tedavisini oluşturmaktaydı[12]. Benign hastalığı olanların %75'i 10 yıl sonra hayattaydı. Ortalama 50 günlük TPN uygulaması her ne kadar pahalı olsa da sonuçta sağkalımdaki artış ve kurtarılan her yaşam yılı ile 4700 sterlin kar edilmesi bu tedavinin etkinlik ve maliyet açısından diğer kabul edilen teknolojilerle karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur. Uzun yaşam süresi ve yaşam kalitesi açısından benzer veriler elde edilmesi, evde selektif olarak uzun dönem parenteral nütrisyon uygulanmasını da yararlı kılmaktadır[13,15].

Bu konuları dikkate alarak nütrisyon desteğinin temel etik ve yasal yönlerinin bazılarını özetleyen bir liste yaptım. Şairlerin gerçeği birkaç kelime ile açıklayabilme özellikleri vardır. Şair James Kirkup 1951 yılında babamın mitral valvülotomi ameliyatı yaptığını gördükten sonra "Doğru Merhamet" adlı bir şiir yazmıştır. Bu şiir 20. Yüzyıl Oxford Şiir Kitabında yayımlanmıştır. Bu şiirin son dizelerinde şöyle yazmıştır:

"Bu, diğer yerlerin hayalidir
Yalnız gerekli şeylerin yapıldığı, en üst düzeyde ve önemli
Tekniği uygun bir nezaketle yok sayan maharet
Doğru bir acıma mesajı veren ve sevgi ortaya koyan ve yaşatan."

James Kirkup, 1951

Özet

Etik ve yasal yönlerin klinik kararlar üzerindeki etkileri giderek artmaktadır[15–17]:

- Hastanın daha iyi bilgilendirildiği teknik ve medikolegal ortamda verilen kararlarda giderek artan kompleks durum.
- Hekimin ilk görevi hastaya karşıdır (yarar, zarar vermeme) ancak aynı zamanda topluma karşı da görevi vardır (Adalet).
- Toplum, kendi içinde tartışıp görüştükten sonra sağlık hizmetine ayıracağı kaynaklarla ilgili karar verme konusunda sorumludur.
- Hastanın kendi geleceğini belirleme hakkına saygı duyulmalıdır ancak hiçbir hekim boş yere veya hastaya yarar sağlamayacak olan bir tedaviyi uygulamak için zorlanamaz.
- Bireyin hakları hükümet, sigorta şirketleri veya diğer bireylerin keyfi hareket veya kararlarına karşı hükümetten bağımsız olarak çalışan mahkemelerce korunmalıdır.
- Hastanın temel bakımı ağız yoluyla gerekli sıvı ve besinlerin verilmesini gerektirir.
- Tıbbi kontrendikasyon olmadıkça ve hasta yutabildiği ve yeme-içme isteği mevcut olduğu sürece sıvı ve yiyecekler verilmelidir. Bu temel bakımdır. Tüple veya damar yoluyla beslenme tıbbi tedavidir.
- Her hastanın tedavi planında sıvı ve nütrisyonun sağlanması yer almalıdır. Sağlık çalışanları ekip olarak görev yapmalıdır.
- Plan yeterli bir alımın sağlanmasıysa, etik görev hastanın onayıyla beslenmenin oral veya yapay yollarla sağlanmasıdır.

- Nütrisyon desteği terminal dönemdeki hastaların erken döneminde değer taşıyabilir ancak belirli bir noktadan sonra yarardan çok yük getirebilir. Bu şartlar altında dini, etik ve legal otoriteler hasta bakımında yalnız hastanın konforunu sağlayacak girişimleri önermektedir. Acının ve ölümün rahatsızlık veren teknolojilerle uzatılması etik değildir.
- Tüp yoluyla enteral veya parenteral olarak verilen sıvı veya gıdalar yasal açıdan temel bakım değil, tıbbi tedavi sayılır.
- Bakıma muhtaç bir erişkin için hekim yasal açıdan hasta için en doğrusunu yapmakla yükümlüdür. Hekim aile ve ekibin diğer üyeleriyle konuşarak hastanın önceki fikirlerini araştırmalıdır. Hastanın yaşama isteği ile ailenin yasal pozisyonu ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir.
- Ebeveynlerin çocukları ile ilgili aldıkları kararlardaki sorumlulukları ve adölesanlarda tedavi için onam belgesi alınmasıyla ilgili özel durumlar söz konusudur.
- Bitkisel hayatta bulunan bir kişide yapay nütrisyonun kesilmesi ve hidrasyonun durdurulması için yasal dayanak sağlamak amacıyla mahkemeye başvurulmalıdır.
- Anoreksiya nervoza ve mahkumların açlık grevi gibi dikkatle seçilen bazı özel durumlarda kişinin istememesine rağmen nütrisyon tedavisinin uygulanması yasal sayılabilir.
- Yarar sağlamadığı belirlendiğinde durdurulamayacağı endişesiyle sınırlı süreli tedavi denemesinin başlatılmaması etik değildir.
- Tüple beslenme hastane dışında sürdürülüyorsa; hasta, ona bakan kişiler ve sağlık ekibinin teknik ve olası komplikasyonlar açısından yeterli bilgilendirilmesi etik bir sorumluluktur.

Kaynaklar

1. Viganо A, Dorgan M, Buckingham J et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. Palliative Medicine 2000; 14:363–374.
2. Surbone A. Information, truth, and communication. For an interpretation of truth-telling practices throughout the world. Ann NY Acad Sci 1997; 809:7–16.
3. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB, Frank A. The management of ovarian cancer induced by intestinal obstruction. Gynecol Oncol 1982; 13:44–49.
4. Piruni L, Ruggeri E, Tanneberger S et al. Home artificial nutrition in advanced cancer. J R Soc Med 1997; 90:597–603.
5. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002; 21:281–288.
6. Violante G, Alfonsi L, Santarpia L et al. Adult home parenteral nutriton: a clinical evaluation after a 3-year experience in a Southern European centre. Eur J Clin Nutr 2006; 60:58–61.
7. Bozzetti F, Amadori D, Bruera E et al. Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminal cancer patients. Nutrition 1996; 12:163–167.
8. Gillick M. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. NEJM 2000; 342:206–210.
9. Herrmann VM. Nutrition support: Ethical or expedient and who will choose? Presidential Address to ASPEN. JPEN 1999; 23:195–202.
10. Dixon J, Welch HG. Priority setting: lessons from Oregon. Lancet 1991; 337:891–894.
11. Kitzhaber JA. Prioritising health services in an era of limits: the Oregon experience. Lancet 1993; 307: 373–377.

- Ebeveynlerin çocukları ile ilgili aldıkları kararlardaki sorumlulukları ve adöle
larda tedavi için onam belgesi alınmasıyla ilgili özel durumlar söz konusudur.
- Bitkisel hayatta bulunan bir kişide yapay nütrisyonun kesilmesi ve hidrasyo
durdurulması için yasal dayanak sağlamak amacıyla mahkemeye başvurulmal
- Anoreksiya nervoza ve mahkumların açlık grevi gibi dikkatle seçilen bazı özel
rumlarda kişinin istememesine rağmen nütrisyon tedavisinin uygulanması y
sayılabilir.
- Yarar sağlamadığı belirlendiğinde durdurulamayacağı endişesiyle sınırlı süreli
davi denemesinin başlatılmaması etik değildir.
- Tüple beslenme hastane dışında sürdürülüyorsa; hasta, ona bakan kişiler ve sa
ekibinin teknik ve olası komplikasyonlar açısından yeterli bilgilendirilmesi etil
sorumluluktur.

Kaynaklar

1. Viganò A, Dorgan M, Buckingham J et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a syste
review of the medical literature. Palliative Medicine 2000; 14:363–374.
2. Surbone A. Information, truth, and communication. For an interpretation of truth-telling pra
throughout the world. Ann NY Acad Sci 1997; 809:7–16.
3. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB, Frank A. The management of ovarian cancer induced by intestina
struction. Gynecol Oncol 1982; 13:44–49.

5. ENTERAL VE PARENTERAL NÜTRİSYONDA KULLANILAN SUBSTRATLAR

5.1. Enerji

YA Carpentier, L Sobotka
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri
- Nütrisyon desteği sırasında düşük veya çok yüksek enerji alınmasının etkilerinin açıklanması
- Enteral ve parenteral nütrisyonda enerji gereksiniminin ortaya konulması
- Stabil ve kritik hastalardaki enerji ihtiyacı arasındaki farkların belirlenmesi

Giriş

Protein kayıplarının % 30–40'ı geçmesi yaşamı tehdit ettiğinden, negatif enerji dengesi ve vücut kitlesindeki ciddi kayıplar çok önemlidir. Böylesi kayıplar ancak 50–70 gün süren basit açlıktan sonra oluşur, fakat kritik hastalık sırasında negatif enerji dengesine adaptasyonun azalması ve artan protein katabolizması nedeniyle bu süre belirgin olarak daha kısadır. Negatif enerji dengesi sırasında organizma her zaman vücut proteinleri ile birlikte yağ dokusundan da kaybeder, sonucunda ise organ ve kas fonksiyonlarında kayıplar ortaya çıkar (Bölüm 2.12.)

Vücut fonksiyonlarının korunması ve geliştirilmesi için, vücut ağırlığındaki kayıpların (özellikle vücut doku kütlesindeki) önlemek için ve kaybı olan kişilerde normal vücut fonksiyonlarını ve kompozisyonunu düzeltmek için nütrisyon desteği endikasyonu mevcuttur. Bunun dışında, büyümekte olan çocuklarda normal büyüme için enerji gereksinimi artmıştır. Kritik hastalık sırasında enerji alımı negatif enerji dengesini ve yağsız vücut kitlesindeki kayıpları en aza indirecek yeterlilikte olmalıdır.

Bunun anlamı yapay nütrisyon ve nütrisyon desteği sırasındaki enerji alımının mevcut enerji tüketimi, klinik durum ve nütrisyon hedefleri ile uyumlu olmasının gerekliliğidir. Uygunsuz biçimde yüksek enerji verilen (aşırı beslenme) hastalarda yan etkiler ve metabolik değişiklikler ortaya çıkar.

Gastrointestinal tolerans problemleri nedeniyle enteral nütrisyon verilen hastaların aşırı beslenmesi zor iken, parenteral nütrisyon ile aşırı beslenme kolayca ortaya çıkabilir. Parenteral nütrisyon uygulamalarının ilk dönemlerinde hiperalimentasyon (hiperkalorik nütrisyon) kavramının uygulanması hastalara özellikle karbonhidrat şeklinde çok büyük kalori yükü verilmesi sonucunu doğuruyordu. Bu kavram temel olarak üç faktöre dayanmakta idi:

- Kritik hastalarda pozitif bir azot dengesi elde etmenin ulaşılması gereken önemli bir hedef olduğu ve yüksek miktarda enerji verilmesinin katabolizmayı durduracağı varsayımı
- "Birazı iyi ise, daha fazlası daha iyidir" düşüncesi
- Yaralanma (injury) ve sepsis gibi durumların enerji tüketiminde belirgin artışlar ortaya çıkarması ve metabolik manipülasyon ile bunun düzeltilmesinin mümkün olduğu, böylece yağsız kütlenin korunabileceği düşüncesi

Bunların tümünün hatalı olduğu kanıtlanmıştır. Neler olmuştur?

Hekimler hastaneye yatırılan hastaların çoğunun belirli bir derecede nütrisyonel eksiklik gösterdiklerini ve kısmen immobil olduklarını, bu faktörlerin her ikisinin de enerji tüketimini azalttığını unutmuşlardır. Aynı zamanda yüzyılın başından beri (1915) DuBois ve ark'nın direkt kalorimetre kullanarak septik hastalarda enerji tüketiminde orta dereceli artışlar saptadığını gösteren çalışmaları da unutulmuştur. Daha sonra 1970'lerde Kinney ve grubu[1] solunumsal gaz değişimi ölçümlerini (veya indirekt kalorimetri) geliştirmişler ve bu amaçla non-invaziv bir kanopi sistemi kullanarak elektif ameliyatların enerji tüketimini anlamlı derecede artırmadığını ve sadece majör travmalı veya ağır sepsisli hastaların (sınırlı bir süre için) %20–40 oranında artan değerler gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Ayrıca hiperalimentasyonun yaralanma (injury) nedeniyle ortaya çıkan ilave katabolizmayı düzeltemediği ama istenmeyen yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları hasta bakımındaki, sıvı dengesi, sepsis ve ağrı kontrolündeki ilerlemeler, daha insancıl ortamlar, daha kaliteli anestezi ve cerrahi gibi gelişmeler yaralanmaya eşlik eden metabolizma artışlarının azaltılabilmesini sağlamıştır. Günümüzde modern yaklaşım katabolizma artışına neden olan faktörlerin en aza indirilmesi ve besin maddelerinin normal miktarlarda verilmesini amaçlamaktadır.

5.1.1. Nütrisyon desteğinde enerji gereksinimi

Enerji sağlanmasına ilişkin iki önemli konu dikkati çekmektedir: alınan total enerji miktarı (ne kadar kalori veya jul verildiği) ve bu enerjiyi sağlayan değişik substratların birbirlerine oranlarıdır.

Enerji gereksinimini hesaplamada çeşitli formüller geliştirilmiştir. En sık kullanılan ise sağlıklı bireylerde bazal enerji tüketiminin tahmin edilebilmesine olanak sağlayan Harris-Benedict tarafından geliştirilmiş olandır[2] (bakınız Bölüm 2.3.). Daha basitleştirilmiş bir metot ise stres altında olmayan ve istirahatteki erkek bireyler için ortalama 1 kcal/kg/h (veya 4,18 kJ/kg/h) gibi bir değer belirlemektir.

Enerji tüketiminin yaklaşık %50'sinin verilmesi ile yağsız vücut kütlesi uzunca bir süre önemli ölçüde korunabilir. Şüphesiz bu anlayış hızlı ve büyük kayıplarla karşılaşan ağır stres altındaki hastalara doğrudan uygulanamaz. Bu tip hastalarda vücut kütlesinde ve enerji depolarındaki kayıplar hasta katabolik veya flow fazından çıkıp

nekahat veya anabolik faza girmeden yerine konulamaz. Bununla birlikte pozitif nitrojen dengesinin sağlanmasının mümkün olmadığı ve aşırı beslenmenin tehlikeli olduğu ağır stresin erken fazında parsiyel nütrisyon yapılabilir.

Enerji alımı nütrisyon desteğinin hedeflerine uygun olmalıdır:
- Doku kayıplarını azaltmak ve önlemek için hastalık sırasında enerji temini
- Nekahat döneminde kas kütlesinin ve enerji depolarının yerine konulması
- Çocuklarda büyümenin iyileştirilmesi

Enerji alımı şu klinik durumlar ile uyumlu olmalıdır:
- Kritik hastalık
- Ağır malnütrisyon
- Vücut kompozisyonu (örn; obezite)

Evde parenteral nütrisyon uygulanan hastalarda fiziksel aktivitenin getirdiği ilave ihtiyaçlara da dikkat edilmelidir. Bu konu enerji alımının hedeflere ve klinik koşullara bağlı olarak enerji tüketimine göre daha fazla, aynı miktarda veya daha düşük olarak verilebileceğini gösteren Tablo 5.1.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1.1. Değişik durumlarda enerji alımı ve tüketimi arasındaki ilişki

Durum	Enerji dengesi
Malnütrisyonlu veya tükenmiş hasta, erken dönem	Enerji alımı < Enerji tüketimi
Obez stabil hasta	Enerji alımı < Enerji tüketimi
Stabil ayaktaki hasta	Enerji alımı = Enerji tüketimi
Kritik hasta (Yoğun bakım hastası)	Enerji alımı = Enerji tüketimi
Malnütrisyonlu veya tükenmiş hasta, geç nekahat dönemi	Enerji alımı > Enerji tüketimi
Yenidoğan	Enerji alımı >> Enerji tüketimi
Büyüme çağındaki çocuk	Enerji alımı > Enerji tüketimi
Kritik veya akut hastalığın nekahat dönemi	Enerji alımı > Enerji tüketimi
Cerrahi sonrası iyileşme dönemi	Enerji alımı > Enerji tüketimi

Yapılan çok sayıda araştırmaya karşın, enerji gereksiniminin tam olarak belirlenmesi hala kolay değildir. Bunun nedeni herhangi bir hastalığın fazları sırasında metabolik durumun ve enerji gereksiniminin değişken olmasıdır. Yanı sıra, nütrisyon desteği çocukların büyüme ihtiyacı ve nekahat döneminde vücut kütlesinin restorasyonu için gereken miktarları da hesaba katmalıdır. Enerji gereksiniminin belirlenmesi ve koşullara göre adapte edilebilmesi nütrisyon desteğine bağlı etkilerin ve hastanın sıkı şekilde monitorizasyonu ile mümkündür.

Geçmişte, pozitif azot dengesi elde etmek ve vücut rezervlerinden substrat mobilizasyonunu inhibe etmek için yüksek kalori verilmesi (protein veya amino asitlerle birlikte) amaçlanıyordu. Fakat akut hastalıktaki katabolik yanıtın bir bölümü vücuda

önemli organların fonksiyonları için gerekli olan makro ve mikro besin ögelerini sağlayan bir hayatta kalma reaksiyonudur (bakınız Bölüm 2.14.). Aşırı enerji alımı nitrojen kayıplarının çok az bir kısmını azaltırken, bazı dokuların esansiyel besin ögelerinden yoksun kalması, bazılarında ise okside olmamış substratların birikmesi sonucuna yol açar (örn; karaciğer yağlanması). Bu durum ağır organ disfonksiyonlarına yol açabilir. Bu nedenle hastalıkların akut fazındaki nütrisyonel destek mümkün olduğunca doku yıkımının derecesini sınırlamayı ve fonksiyonların sürdürülmesini sağlamaya çalışmalı ama katabolizmayı tamamen geri döndürme amacı taşımamalıdır. Pozitif nitrojen dengesi sağlanması ve doku kayıplarının yerine konulması gibi amaçlara ulaşılması ancak hastalıkların nekahat döneminde mümkün olmaktadır.

5.1.2. Enerji alımı ve akut hastalık evresi

Erişkin hastada enerji gereksinimi hastalığın evresine ve nütrisyon durumuna bağlıdır:

- ***Hemodinamik olarak dengesiz kritik hasta*** – Bu evrede öncelik kan basıncı ve doku perfüzyonunun stabilizasyonuna yöneliktir. Enerjinin uygun kullanımı olası değildir, bu nedenle stabil hemodinamik parametreler sağlanıncaya dek enerji alımı tahmin edilen enerji ihtiyacının % 30-50'sini geçmemelidir.
- ***Stabil kritik hasta ve akut hastalık evresindeki hasta*** – bu durumda enerji alımı enerji ihtiyacı ile uyumlu olmalıdır. Bu hastalarda enerji ihtiyacı hastalığa bağlı faktörler nedeniyle artmakta ama immobilizasyon nedeniyle azalmaktadır (bakınız Tablo 2.3.1., Bölüm 2.3.). Enerji gereksiniminin arttığı bu dönemde enerjinin yüksek miktarda verilmesi daha önce bahsedildiği gibi pozitif nitrojen dengesini sağlayamayacağı gibi yan etki riskini artırmaktadır. Negatif nitrojen dengesi enflamasyon ve immobilizasyonun kombinasyonu ile ortaya çıkmakta ve kas atrofisi ile sonuçlanmaktadır[3]. Bu durum beslenme ile azaltılabilmekte ama geriye döndürülememektedir. Aşırı enerji insülin rezistansını daha da artırmakta[4], gaz değişimini bozmakta ve karaciğer disfonksiyonuna neden olabilmektedir.
  Diğer taraftan yoğun bakım hastalarının birkaç günden daha uzun süre yetersiz beslenmesi önemli protein kayıplarına ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Dikkatli bir başlangıç sonrasında enerji temini enerji gereksinimini birinci haftanın sonunda yakalayacak şekilde kademeli olarak yapılmalıdır[5, 6].
  Ağır malnütrisyonu olan hastalarda sadece metabolik hızın azalması değil, yaralanmaya karşı protein katabolizması yanıtı da bozulmaktadır. Enerji temini refeeding sendromunun (bakınız Bölüm 7.3.) tetiklenmesini önleyecek şekilde gereksinimin % 20-30'u kadar başlanmalı ve enerji hedefine birkaç günde ulaşılabilecek şekilde planlanmalıdır.
- ***Nekahat evresi*** – bu evrede vücut aldığını kullanabilecek durumdadır, bu da büyüme çağındaki çocuğun metabolizmasını andırmaktadır. Doku kayıplarının restorasyonu için enerji temini gereksinimin üzerinde olmalı, kas anabolizmasını artırmak için yüksek miktarda protein ve mobilizasyonda artış ile kombine edilmelidir. Kas kütlesinin restorasyonu zaman gerektirir (sağlıklı kişilerde bile ne

kadar zor olduğunu hatırlayınız). Yanı sıra yara iyileşmesi, sentez ve immün hücre proliferasyonu için ihtiyaçlar artarak devam etmektedir.

- ***Uzun dönemdeki yoğun bakım hastası*** – bu hastalarda sıklıkla katabolizmada alevlenmeler ve enerji gereksinimlerinde oynamalar görülür. Hastanın dikkatli monitorizasyonu ve patofizyolojinin iyi bilinmesi gerekliliğinin yanı sıra, eğer mümkünse, enerji gereksiniminin sık ve direkt ölçümlerinin yapılması gereklidir.
- ***Büyüme çağındaki çocuklar ve kayıpları olan hastalar*** – Bu gruptaki hastalarda enerji alımı gereksinimin üzerinde olmalıdır. Fakat öncesinde belirtildiği gibi, aşırı kaybı olan hastalarda refeeding sendromunun önlenmesi için hassas enerji dengesi, ayrıca klinik ve biyokimyasal durumun yakın takibi gereklidir (bakınız Bölüm 7.3.). Pozitif enerji dengesi sağlandığında ve karma gıda alımı başlandığında tercihan karbonhidratlar okside edilirken, yağlar depolanmaya başlar. Yukarıda belirtildiği gibi, kas kütlesinin restorasyon hızını optimal durumda tutmak için enerji ve protein alımındaki artma fiziksel aktivite ile kombine edilmelidir.

Özet

- Enerji gereksinimleri tüketime ve ayrıca hastanın substratları metabolize edebilme durumuna göre belirlenmelidir.
- Hastanede yatan hastaların çoğunda stres ve malnütrisyon birlikte bulunur. Yoğun bakım ünitesindekiler de dahil olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda enerji tüketimi günde 2400 kcal'i geçmez.
- Sepsis veya travmanın akut katabolik fazı sırasında hiperkalorik destek ile pozitif veya sıfır nitrojen dengesi sağlamaya çalışmaktan kaçınılmalıdır.
- Akut hastalık sırasında aşırı besleme majör komplikasyonlara ve solunumsal, kardiyovasküler ve hepatik problemleri de içeren yan etkilere yol açabilir.
- Hastalığın akut fazında hedef; fonksiyonları korumak ve yağsız vücut kütlesinde ortaya çıkabilecek büyük kayıpları sınırlamak olmalıdır, bunun için de nütrisyon desteğine erken bir safhada (ilk 48 saat içinde) ancak sınırlı miktarda enerji ile başlanmalıdır. Anabolizmanın geri döndüğü rekahat fazında ise enerji ve protein terminindeki artışlar yapılması hastaya avantaj sağlar.

Kaynaklar

1. Kinney JM, Gump FE, Long CL. Energy and tissue fuel in human injury and sepsis. Adv Exp Med Biol 1972; 33:401–407.
2. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1918; 4:370–373.
3. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. JAMA 2007; 297:1772–1774.
4. Grau T, Bonet A. Caloric intake and liver dysfunction in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12:175–179.
5. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 2005; 24:502–509.
6. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. Br J Nutr 2009; 101:1079–1087.

5.2. Karbonhidratlar

YA Carpentier, L Sobotka, P Soeters
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri
- Parenteral ve enteral nütrisyon desteğinde hangi karbonhidratların kullanıldığını öğrenmek
- Parenteral nütrisyon sırasında glukoz uygulamasının metabolik etkilerini tanımak
- Parenteral beslenen hastalarda önerilen glukoz dozlarını bilmek
- Glukoz doz aşımının olumsuz etkilerini anlatmak

Giriş

Klasik görüş iki majör enerji substratı olduğunu varsayar: glukoz ve yağ (özellikle yağ asitleri). Fakat, bu görüş diğer besin ögelerinin (örn. bazı amino asitler ve keton cisimleri) yakıt olarak kullanılabileceğini ve gereksinimlerin farklı dokularda ve farklı koşullara göre de önemli ölçüde değişebileceğini hesaba katmaz.

Non-glukoz karbonhidratlar ve glukoz türevleri hücrenin ve ekstraselüler matriksin yapısal bileşenleri (proteoglukanlar ve glukozaminler) olarak önemli bir rol oynarlarken, glukoz dolaşımdaki majör karbonhidrat yakıtını temsil eder.

5.2.1. Nütrisyon desteğinde karbonhidrat metabolizması

Glukoz, merkezi ve periferik sinir sistemi, kan hücreleri ve iyileşmekte olan dokuların temel maddesi dahil vücudun birçok hücresi tarafından kullanılabilir. İstirahatteyken aç olmayan durumda beyin glukoz tüketimi enerji tüketiminin önemli bir komponentini oluşturur (total enerji tüketiminin yaklaşık %20'si).

Normal koşullar altında dokuların çoğunda oksidatif yolaklar ön planda iken, hipokside ve hızlı hücre proliferasyonunun gerekli olduğu durumlarda (travma, enfeksiyon, büyüme) anaerobik tüketim (glikoliz) artar. Prolifere olan hücreler tercihan glukoz ve glutamin kullanırlar ama tamamen okside etmezler. Bu hücreler yağ asitlerini ve ketonları da yakıt olarak kullanırlar. Bu durum enterositler için de geçerlidir[1, 2]. Sadece eritrositler ve tübüler hücreler ATP üretimi için glikolize bağımlıdır.

Enerji maddesi olarak glukoza bağımlı olmak genellikle şu nedenledir:
- Mitokondiri yokluğu – eritrositler[3]
- Bazı organlarda ve renal medullada[4] hipoksik koşullar, hipokside olan tüm dokular
- Hızlı hücre proliferasyonu

Hızlı prolifere olan hücreler şu davranışı sergiler: Glukozun oksidatif metabolizmasında azalma, ilk kez kanser hücreleri için tanımlanmıştır[5]. Bu durum Warburg etkisi olarak tanımlanmıştır. Fakat bu durum istirahat durumundaki tam glukoz

oksidasyonundan, proliferasyon fazında glikoliz ve pentoz fosfat yolağında artış oluşturan tüm diğer hızlı prolifere olan hücreler için de geçerlidir. Bu hücreler yakıt olarak yağ asitlerini de kullanırlar ve glutamini de kısmen metabolize ederler (aspartat, glutamik asit ve NH_3 oluştururlar).

Beyin postprandial veya postabsorptif durumda tercihan glukoz kullanır. Bunun nedeni albümine bağlı olan yağ asitlerine karşı kan beyin bariyeri permeabilitesinin düşük olmasıdır, santral sinir sistemi glukoza bağımlıdır ama açlığın uzaması durumunda enerjisinin %50'den fazlasını ketonlardan temin eder[6].

Bir mol glukozun su ve karbondioksite tam oksidasyonu ile 36 mol ATP ve 2 mol guanozin trifosfat (GTP) oluşur. Buna karşın glikoliz ile 2 mol ATP ve 2 mol laktat oluşur, oluşan laktat glikolizin ters yolağına girer, glikoneogenez ile (Cori döngüsü ile) 6 mol ATP harcayarak glukoza dönüşür. Tam Cori döngüsünde 1 mol glukoz için yağ asitleri ve ketonların okside edilmesi ile sağlanan 4 mol ATP harcanır.

Glukoz aynı zamanda pentoz fosfat yolağının da önemli bir substratıdır, bu yolak redoks durumunun sürdürülmesi için (örn; redükte glutatyon, perokside yağ asitleri v.b rejenerasyonu) hayati önemi olan redükte ediciler (NADPH) ve nükleik asit sentezi için riboz sağlar. Bu nedenlerden dolayı glukoz sadece enerji maddesi olarak değil, antioksidatif reaksiyonların yanı sıra büyüme, doku rejenerasyonu, immün hücre proliferasyonu ve diğer sentez işlevleri için de gereklidir.

İnsan vücudunda glukoz depoları kısıtlıdır. Glukoz karaciğer ve iskelet kasında glikojen olarak depolanır, ama sadece karaciğer glukozu direkt enerji kaynağı olarak plazmaya verilir. Glikojenin hepatik rezervi bittiğinde karaciğerde amino asitler (çoğunlukla alanin), gliserol ve laktat kullanılarak, böbreklerde ise bir miktar glutamin kullanılarak glikoneogenez yolu ile glukoz üretilir. Sadece gliserol ve amino asitlerin glikojenik bölümleri tamamen yeni glukoz üretimi için prekürsör olarak kullanılabilir. Cori döngüsünde yeni glukoz oluşmaz.

Sağlıklı kişilerde açlıkta hepatik glukoz üretimi dakikada 2,5–3 mg/kg kadardır, bu da günde 3,6–4,3 g/kg glukoza eşdeğerdir. Bu miktar 70 kg'lık bir kişide yaklaşık 250–300 g glukoza tekabül eder. Bu üretim akut hastalıkta artar (bakınız bölüm 2.4.). Glikoneogenez enerji ve oksijen tüketen bir metabolik yolaktır, burada kullanılan enerji yağlar ve ketonlardan sağlanır.

5.2.2. Nütrisyon desteğinde kullanılan karbonhidratlar

Karbonhidratlar nütrisyon desteğinde total enerjinin %50–60 kadarını sağlamalıdır. Enteral nütrisyonda polisakkaridler, oligosakkaridler (maltodekstrinler), sükroz ve glukoz kullanılabilirken, parenteral nütrisyonda karbonhidrat kaynağı olarak sadece glukoz kullanılabilmektedir.

Enteral nütrisyon

Enteral nütrisyonda verilen karbonhidrat çeşitleri:
- Monosakkaridler – glukoz, fruktoz
- Disakkaridler – sükroz, laktoz
- Oligosakkaridler – maltodekstrinler
- Polisakkaridler – nişasta

Monosakkaridler

Monosakkaridler (örn; glukoz) ozmolariteyi yükselttiği için enteral ürünlerde az miktarda bulunur. Aldolaz eksikliği olanlarda fruktozun indüklediği karaciğer yetmezliği oluşma riski bulunduğundan fruktoz kullanılmamaktadır[7].

Disakkaridler

Sükroz kullanılan tek disakkariddir, özellikle oral ürünlerde tat vermesi için eklenir. Bazı kişilerde laktoz intoleransı oluşabileceğinden enteral ürünlerde laktoz bulunmaz.

Oligosakkaridler

Oligosakkaridler (maltodekstrinler) enteral nütrisyondaki majör karbonhidrat komponentidir. Bu oligosakkaridler 1-4α bağları ile birleştirilmiş 15–30 adet glukozdan oluşur. Maltodekstrinlerin yüksek oranda bulunması solüsyonun ozmolaritesini düşürür, kolaylıkla hidrolize olduklarından hasta tarafından toleransları iyidir.

Polisakkaridler

Normal diyette en bol bulunan karbonhidratlardır. Fakat sadece nişasta glukoza iyi hidrolize edilir ve ince bağırsaktan emilir (bakınız Bölüm 2.2.). Yüksek viskozitesi nedeniyle beslenme tüplerini tıkayabilir, bu nedenle standart enteral ürünlerde kullanılmaz. Gecikmiş hidrolize uğraması nedeniyle diyabetik enteral ürünlere bazen modifiye nişasta eklenebilir. Diğer karbonhidratlar (örn; selüloz, hemiselüloz, pektin ve inülin) hidrolize edilmezler ve ince bağırsaktan emilmezler. Fakat bu diyet liflerinin bazıları fermente edilir ve fermentasyon ürünleri (kısa zincirli yağ asitleri, asetat, propionat ve bütirat) ince bağırsağın distali ve kolondan emilir. Bu özelliklerinden dolayı bazı enteral ürünlere eklenirler.

Parenteral nütrisyon

Günümüzde glukoz parenteral nütrisyonda kullanılan tek karbonhidrattır. Geçmişte fruktoz ve polyoller (sorbitol ve ksilitol) parenteral nütrisyonda 2 nedenle kullanılmıştır. Öncelikle fruktoz, sorbitol ve ksilitolün diyabetik hastalar için uygun substratlar olduğuna inanılıyordu. Ayrıca, fruktozun ve polyollerin amino asitlerin amino grupları ile reaksiyona girmemesi (Maillard reaksiyonu), karışımların böylelikle stabilitelerin artırmaktaydı.

Günümüzde fruktoz ve polyolleri parenteral nütrisyon karışımlarına eklemek için herhangi bir neden yoktur. Son araştırmalar bu maddelerin diyabetik hastaların

parenteral nütrisyonunda glukoza bir üstünlüklerinin olmadığını göstermektedir[8]. Modern karıştırma (compounding) sistemleri ve iki veya üç odalı torbalar glukoz ve amino asit kompleksleri oluşturma riskini belirgin olarak azaltmışlardır. Fruktoz ve polyollerin plazma konsantrasyonları birçok hastanede ölçülmemektedir. Bazı hastalarda bu substratların infüzyonu yan etkiler oluşturabilir:

- laktik asidoz[9]
- ürik asit üretiminde artış[10]
- aldolaz eksikliğine bağlı karaciğer yetmezliği[7]
- dehidrasyonla sonuçlanan ozmotik diürez (özellikle sorbitol kullanıldığında)

Yukarıdaki faktörler ve glukozun düşük maliyeti birlikte göz önüne alındığında glukozun parenteral nütrisyonda kullanılan tek karbonhidrat olmasının nedeni ortaya çıkmaktadır.

5.2.3. Parenteral ve enteral nütrisyonda kullanılan karbonhidrat dozları

Glukoz kan dolaşımındaki majör karbonhidrattır ve vücuttaki tüm hücreler tarafından metabolize edilebilir. Fakat enerji tüketimi ile ilişkili olarak glukoz oksidasyonunun da limitleri vardır. Glukoz oksidasyonu yenidoğanlarda, küçük çocuklarda, fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında yüksektir[11]. Sedanter yaşayanlar veya yatağa bağımlı erişkinlerde oksidasyon hızı enerji tüketimine bağımlıdır ve maksimal hız yaklaşık 4–5 mg/kg/dakika civarındadır. Bu nedenle istirahat koşullarında veya hastanede yatan erişkinlerde günlük karbonhidrat alımı 7 g/kg'ı aşmamalıdır. Bu miktardaki karbonhidratın uygulanması da nütrisyon rejimine bağlıdır:

- Devamlı beslenme sırasında glukoz infüzyon hızı maksimal oksidasyon hızı olan 4–5 mg/kg/dakika'yı, yani 0,25–0,3 g/kg/saat'i aşmamalıdır.
- Aralıklı (siklik) yapay nütrisyon esnasında ise 8–10 mg/kg/dakika (0,5–0,6 g/kg/saat) hızı geçilmemelidir. Bu hızda infüze edildiğinde bile oksidasyon hızı aşılmaktadır. Bu durumda uygulanan glukozun yaklaşık yarısı okside olmakta, kalanı ise karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmakta, daha sonra parenteral nütrisyon uygulanmayan dönemlerde mobilize olmaktadır.

Stres koşullarında glukoz döngüsü (turnover) belirgin olarak (2-3 kat) yükselir ve glukozun önemli bir bölümü aerobik glikoliz sonrası laktata dönüşür, laktat da hepatik glikoneogenez için bir substrat olarak kullanılır. Glukoz üretimi için gereken enerji yağ asidi oksidasyonundan sağlanır, bunun göstergesi de yüksek miktarda glukoz alımına rağmen solunum katsayısının düşük düzeyde kalmasıdır. Böylece glukozun oksidatif metabolizması glukoz döngüsü ile aynı oranda artmamaktadır. Dahası, çeşitli yolaklar aracılığıyla glukozun yeniden üretiminde önemli artışlar olmaktadır (bakınız Bölüm 2.14.3.).

Stres koşullarında glikoneogenezin yüksek hızı glukoz infüzyonları ile etkili bir şekilde azaltılamaz. Ayrıca glukoz alınımı ve tüketimi, plazma düzeylerinin

yükselmesine, glukozüriye ve hiperozmolar komaya yol açan kontrregülatuar hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol) etkisi ile bozulur. Böylece büyük glukoz yükleri, katekolamin salınımındaki artışla gösterilebileceği gibi, ilave bir stres oluşturur.

Yağ asitlerine kıyasla glukozun oksidasyonu daha yüksek bir CO_2 üretimine neden olur, glukoz için solunum katsayısının (RQ) uzun zincirli yağ asitleri için olduğundan daha yüksek olması da bunu gösterir:

$RQ = VCO_2 / VO_2$

- VCO_2 – üretilen CO_2
- VO_2 – tüketilen O_2

RQ – glukoz için = 1,0
RQ – uzun zincirli yağ asitleri için = 0,7

Bu ilave CO_2 yükünün akciğerler tarafından eliminasyonu solunum kaslarının işinin arttığını gösterir, bu da solunum fonksiyonları bozulmuş hastalarda dispne oluşturabilir.

Metabolik değişikliklerin sıklığı ve şiddeti, glukoz alınımı ile glukoz oksidasyon hızı birbirine eşit hale geldiğinde önemli ölçüde azaltılabilir. Bu nedenle biz glukozun maksimum infüzyon hızının kritik hastalarda 3–4 mg/kg/dakika olmasını öneriyoruz. Daha yüksek hızlarda, O_2 tüketiminin ve CO_2 üretiminin artması sonucunda bu grup hastalarda solunum yetmezliği gelişme riski yüksek orandadır.

Alınan glukozun bir bölümü enerji substratı olarak hemen kullanılmayabilir, ama yağ asitlerine çevirilerek trigliseridler halinde depolanır (karaciğer ve adipoz dokuda). Yüksek miktarda glukoz infüzyonlarına karşı önemli insülin yanıtı lipolizi ve adipoz depolardan yağ asitlerinin mobilizasyonunu belirgin olarak inhibe eder. Fakat böylesi antikatabolik etkiler esansiyel veya koşullu esansiyel substratların (örn. esansiyel yağ asitleri, yağda eriyen vitaminler) mobilizasyonunu önler ve önemli organların fonksiyonunu korur.

Özet

Karbonhidratlar nütrisyon desteği sırasında total enerji gereksiniminin %50–60'ını karşılamalıdır. Enteral nütrisyonda karbonhidrat enerjisinin majör kaynağı maltodekstrinler iken, glukoz günümüzde parenteral nütrisyonda kullanılan tek karbonhidrattır. Glukoz dolaşımdaki majör karbonhidrat yakıtıdır ve vücudun çoğu hücresi tarafından kullanılır. Stres koşullarında glukoz dönüşümü belirgin olarak artmasına rağmen oksidatif metabolizma aynı oranda artmaz. Bu durumda büyük glukoz yükü ilave bir stres oluşturabilir ve gaz değişimini bozabilir. Bu nedenle erişkin hastalarda önerilen maksimum glukoz infüzyon hızı 3–5 mg/kg/dakikadır.

Kaynaklar

1. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. J Nutr 2000; 130:978–982.
2. Fleming SE, Zambell KL, Fitch MD. Glucose and glutamine provide similar proportions of energy to mucosal cells of rat small intestine. Am J Physiol 1997; 273:968–978.
3. Climent F, Roset F, Repiso A, Pérez de la Ossa P. Red cell glycolytic enzyme disorders caused by mutations: an update. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2009; 9:95–106.
4. Eckardt KU, Bernhardt WM, Weidemann A et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. Kidney Int Suppl 2005; 99:46–51.
5. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. Oncogene. 2006; 25:4633–4646.
6. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J et al. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. Am J Physiol 1995; 268:1161–1166.
7. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. J Inherit Metab Dis 2010; 33:105–112.
8. Valero MA, Leon-Sanz M, Escobar I et al. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. Eur J Clin Nutr 2001; 55:1111–1116.
9. Druml W, Kleinberger G, Lenz K et al. Fructose-induced hyperlactemia in hyperosmolar syndromes. Klin Wochenschr 1986; 64:615–618.
10. Kogut MD, Roe TF, Ng W, Nonnel GN. Fructose-induced hyperuricemia: observations in normal children and in patients with hereditary fructose intolerance and galactosemia. Pediatr Res 1975; 9:774–778.
11. Jentjens RL, Shaw C, Birtles T et al. Oxidation of combined ingestion of glucose and sucrose during exercise. Metabolism 2005; 54:610–618.

5.3. Lipitler

YA Carpentier, L Sobotka

*Çeviren: **M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- Nütrisyon desteğinde optimal lipit alımını öğrenmek
- Enteral ve parenteral lipit metabolizmasındaki majör basamakları anlamak
- Farklı intravenöz lipit emülsiyonlarının özelliklerini anlamak
- Parenteral nütrisyon sırasında lipit emülsiyonu uygulamasının kurallarını tanımak

Giriş

Lipitler önemli enerji kaynağıdırlar ve vücudumuzdaki ana enerji deposunu oluştururlar. Ayrıca fosfolipitler plazma membranı, vakuoller ve diğer organeller de dahil olmak üzere hücre membranının esansiyel yapısal komponentidir, bu durum santral ve periferik sinir sistemi için de geçerlidir. Yağ asitleri hücre fonksiyonlarını belirgin olarak etkiler, bazıları eikosanoid (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar) sentezinin prekürsörüdür, kolesterol ise steroid hormon sentezinin prekürsörüdür. Bu nedenle lipitler metabolik süreçleri lokal, bölgesel ve uzak bölge düzeyinde modüle ederler (bakınız Bölüm 5.8.2. ve 5.8.3.).

Lipit oksidasyon hızı sadece enerji tüketimine bağımlı değildir; hormonal durum, klinik durum ve diğer enerji maddelerinin (özellikle glukozun) varlığı aynı oranda etkilidir (bakınız Bölüm 2.5.). Lipitler hastanın bireysel toleransı ve klinik durumuna

da bağlı olmak üzere enerji gereksiniminin %20–40'ını sağlamalıdır. Yapay nütrisyonda lipitler enteral ve/veya parenteral olarak uygulanabilirler.

5.3.1. Enteral nütrisyon

Enteral nütrisyonda lipitler sadece trigliserid (nicelik olarak majör lipit komponentini oluşturur) olarak değil fosfolipit olarak da verilebilir. Bunun asıl amacı bazı uzun veya çok uzun zincirli yağ asitlerini sağlamaktır. Ayrıca diğer önemli lipit komponentleri yağda çözünen vitaminler (A, D, E ve K) ve sterollerdir (özellikle kolesterol).

Bağırsaklardaki sindirim ve emilimin ardından, yağ asitlerinin ve kolesterolün çoğu enterositlerde şilomikron olarak paketlenir ve duktus torasikus aracılığı ile sistemik venöz dolaşıma ulaşmak için lenf dolaşımına salınır (bakınız Bölüm 2.5.). Orta zincirli yağ asitleri bunun dışında kalır, bunlar karaciğere büyük ölçüde direkt olarak portal kan akımı ile taşınırlar.

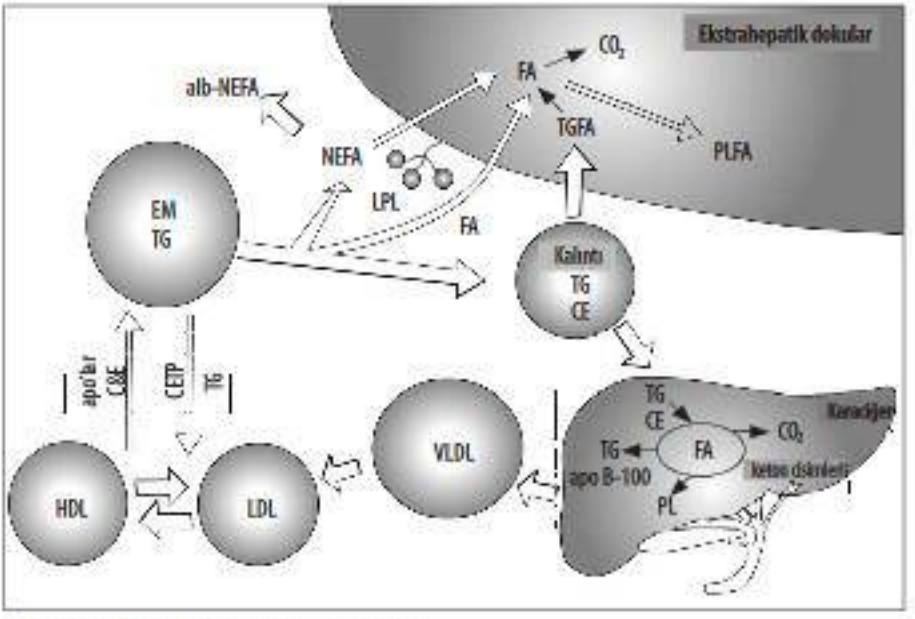
Ticari enteral ürünlerin çoğunluğunda lipitler total enerjinin %30–40'ını oluşturur. Solunum yetmezliği için geliştirilmiş bazı düşük karbonhidratlı ürünlerde bu oran daha yüksektir, son zamanlarda enerjiden yoğun oleik asit içeren enteral suplemanlar malnütrisyonu olan hemodiyaliz hastaları[1] veya geriatrik hastalar[2] için kullanılmaya başlanmıştır. Enteral ürünlerdeki yağ asitlerinin kalitatif kompozisyonu istenilen etkiye göre modifiye edilebilir. İmmünonütrisyon içeren enteral ürünlerde ω-3 yağ asidi içeriği yüksektir (bakınız Bölüm 6.1.3.2.). MCT içeren enteral formüller sindirim ve emilim bozuklukları yanı sıra, şilotoraks veya şilöz asidi olan hastalara önerilmektedir[3].

5.3.2. Parenteral nütrisyon

İntravenöz lipit emülsiyonları büyük ölçüde intestinal şilomikron modeli üzerinde geliştirilmiş olup trigliseridler ve yağda çözünen bazı vitaminlerden oluşan bir gövde ve fosfolipitler, serbest kolesterol ve yağda çözünen diğer vitaminlerden oluşan bir yüzeyden yapılıdırlar[4, 5]. Bununla birlikte endojen lipoproteinler ve eksojen emülsiyon parçacıkları arasında önemli farklar vardır. Örneğin eksojen emülsiyonlar apoproteinler (apo B-48 ve apo A-1 gibi) ve esterleştirilmiş kolesterol içermez, bileşenlerinin (örn. yağ asidi) kompozisyonu endojen trigliseridler ve fosfolipitlerden büyük ölçüde farklıdır. Yine de emülsiyon parçacıkları kan akımına verilmelerinin ardından hızla alınıp verilebilen apoproteinler (C-I, C-II, C-III, E ve bir ölçüde A-IV) edinirler. Bu nedenle şilomikronlarınkine benzeyen intravasküler metabolik yolakları izlerler (Şekil 5.3.1.).

Lipit emülsiyon metabolizmasının temel basamakları aşağıdakilerden oluşur:

- Trigliseridlerin önemli bir bölümü ekstrahepatik dokuların çoğunda endotel bölgelerindeki lipoprotein lipaz tarafından hidrolize edilir; salınan yağ asitleri komşu dokular tarafından hemen alınır veya serbest yağ asidi havuzunu büyütmek üzere dolaşıma dökülürler. Bu hidrolitik basamak partikül çapını küçültür ve artık parça oluşumuna yol açar.



Şekil 5.3.1. Lipit emülsiyon parçacıklarının metabolizması.

- Nötral lipitlerin (trigliserid ve kolesteril esterleri) endojen kolesterolden zengin lipoproteinler LDL ve HDL ile değişimleri kolesteril ester transfer protein (CETP) tarafından modüle edilmektedir. Bu takas işlemi artık parçaların kolesterolden zenginleşmesini sağlar.
- Artık parçacıkların alınımı apoprotein E ligandlar tarafından kolaylaştırılır.

Bu basamakların herbiri trigliserid kompozisyonundan ve fosfolipit yapıtaşlarından büyük ölçüde etkilenir. Genel olarak artık parçacıkların alınımı eksojen preperatlar için şilomikronlardan daha erken bir safhada oluşur, sadece karaciğerde değil nonhepatik dokularda da görülür, bu partiküllerin ekstrahepatik dokular tarafından da alınması vitaminlerin ve (çok) uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında önceleri düşünüldüğünden daha önemli bir rol oynar gibi görünmektedir.

Emülsiyon parçacıkları HDL'den transfer edilen apoproteinleri (apo'lar) kazandıktan sonra ekstrahepatik dokuların birçoğunda endotel bölgesindeki lipoprotein lipaza bağlanırlar. Kor trigliseridlerin (TG) önemli bir bölümü hidrolize edilerek yağ asitlerini (FA) salarlar. Bunlar da ya hemen komşu dokular tarafından alınırlar veya albümine bağlı esterleşmemiş FA (NEFA) olarak dolaşıma salınırlar. Bu sırada nötral lipitlerin kolesteril ester transfer proteini (CETP) aracılığındaki değiş-tokuşları boyunca emülsiyon parçacıkları TG'leri endojen kolesterolden zengin yüksek yoğunluklu (HDL) ve düşük yoğunluklu (LDL) lipoproteinlere taşır ve bunun tersi olarak da kolesteril esterleri (CE) kazanır. CE ile zenginleştirilmiş ve TG'leri eksiltilmiş artık parçacıklar büyük

ölçüde karaciğer tarafından ancak olasılıkla ekstrahepatik bazı dokular tarafından da alınırlar. Bunun peşinden intraselüler TG hidrolizi FA salar bunlar da daha sonra membran fosfolipitlere (PL) katılabilirler. TG ve CE'nin karaciğer tarafından alınımı apo B-100'ün hepatik yapımını ve bir kısmı intravasküler metabolizmanın daha sonraki bir safhasında LDL'ye dönüştürülebilen çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) dolaşıma salınmasını uyarır.

Lipit emülsiyonlarının kullanımı bakımından ABD ve Avrupa arasında büyük farklılıklar vardır. İlk lipit emülsiyonları (pamuk tohumu yağlarından üretilenler) ile hayal kırıklığı yaratan ilk deneyimler ve gözlenen yan etkiler ABD'de 1977'ye kadar intravenöz preperatların kullanımını engellemiştir ve bu durum ilk enteral formüllerdeki düşük lipit içeriğini de açıklayabilir. Bunun tersine Wretlind tarafından geliştirilen ve yumurta fosfatidleri ile emülsifiye edilen soya fasulyesi yağına dayanan lipit emülsiyonları klinik olarak iyi tolere edilmiştir. Bu nedenle bu emülsiyon sadece esansiyel yağ asidi (EFA) eksikliğini önlemek için değil aynı zamanda insülin direnci olan stres altındaki hastalarda önemli bir enerji girdisi (infüze edilen kalorilerin %30–40'ı) sağlamak için de Avrupa'da yaygın biçimde kullanılmıştır.

Lipit kalorilerin böyle "karma sistemler" içinde infüzyonu karbonhidrat alınımının azaltılabilmesini sağlar ve sonuçta yüksek glukoz yüklerinin neden olduğu yan etkilerin sıklığını ve şiddetini azaltır. Yine de karbonhidratların ve lipitlerin klirensi kişiden kişiye çok değişir ve alınım (ve uygulama hızı) kişiye göre belirlenmelidir.

Enerji alınımını karbonhidrat ve lipitler arasında dengelemenin yanında yağ alınımının bileşimini yağ asidi modeli (doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağların oranını ve ω-6 ve ω-3 esansiyel yağ asitleri arasındaki oranı da içerecek biçimde[6]) ve antioksidan içeriğine (çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidatif hasara duyarlılığına göre) göre düşünülmesi önemlidir. Genel popülasyon için yapılan önerilere kıyasla soya fasulyesi yağı ve/veya aspur (yalancı safran) yağından yapılan emülsiyonlar yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitleri (esas olarak ω-6) ve α-tokoferol gibi antioksidanları düşük miktarda içerirler.

Soya fasulyesi, uzun zincirli trigliseridler (LCT) ve orta zincirli trigliseridlerin (MCT) karışımını içeren preperatlar Avrupa'da 20 yıldan daha uzun bir süredir kullanılmaktadır ve diğer preperatlar (zeytin yağı, balık yağı, aynı molekülde orta ve uzun zincir yağ asitleri karışımı ile yapılandırılmış trigliseridler veya ilave α-tokoferol içeriği olanları içeren) giderek artan ölçüde pazarlanmaya başlamıştır[7–9]. Bu yeni preperatlar yalnızca etkin bir enerji kaynağı sağlamayı değil aynı zamanda ω-3 yağ asitlerinin lipit emülsiyonlarından doku hücre membranlarına hızlı şekilde transferi ile önemli metabolik ve immün reaksiyonların düzenlenmesine yardımcı olmayı da amaçlamaktadırlar[10, 11] (Tablo 5.3.1.).

Özet

Klinik pratikte hastanın hem karbonhidratlara hem de lipitlere bireysel toleransına bağlı olarak lipit alınımı non-protein kalorilerin %30–50'sini oluşturabilir. Belirgin hipertrigliseridemisi (4–5 mmol/L veya 350–450 mg/dL den yüksek) olan hastalara

Tablo 5.3.1. Ticari lipit emülsiyonlarının yağ asidi bileşimleri

	İntralipit	Medialipit (LCT/MCT)	Structo-lipit	Omegaven	Clinoleic	SMOF lipit	Lipoplus
C8:0 Kaprilik asit	-	29,6	24,3	-	-	16,2	26,2
C10:0 Kaprik asit	-	19,1	9,9	-	-	11,4	19,8
C12:0 Laurik asit	-	0,3	0,2	0,7	-	-	-
C14:0 Miristik asit	0,1	0,1	0,1	5,5	0,1	1,0	1,0
C16:0 Palmitik asit	11	6,5	7,6	10,4	13,5	9,1	6,1
C16:1 Palmitoleik asit	0,1	-	0,1	9,4	0,7	1,7	0,2
C18:0 Stearik asit	4,3	2,0	3,0	1,2	2,9	2,8	0,2
C18:1 Oleik asit	22,5	1,3	15,7	8,5	59,5	27,7	11,4
C18:2 Linoleik asit	53,8	35,0	33,7	1,8	18,5	18,6	21,9
C18:3 ω-3 Alfa-linolenik asit	6,9	5,8	4,2	1,2	2,0	2,4	2,9
C18:4 Stearidonik asit	-	-	-	6,2	-	-	-
C20:4 Araşidonik asit	0,1	-	0,1	1,6	0,2	0,5	0,4
C20:5 Eikosapenta-enoik asit	-	-	-	23,7	-	2,4	3,3
C22:6 Dokosaheksa-enoik asit	0,3	-	0,3	27,7	0,1	2,2	2,5

(Veriler yüzde ağırlık olarak tanımlanmıştır)
İntralipit: soya yağı
Medialipit: soya + hindistan cevizi yağı
Structolipit: soya + hindistan cevizi yağı
Omegaven: balık yağı
Clinoleic: zeytinyağı + soya yağı
SMOF lipit: soya + hindistan cevizi + zeytin yağı + balık yağı
Lipoplus: soya + hindistan cevizi + balık yağı

lipit emülsiyonlarının verilmesi önerilmemekte, plazma trigliseridleri yükselmiş (2–3,5 mmol/L veya 190–260 mg/dL) olan hastalara da küçük miktarların (düşük bir infüzyon hızı kullanarak) dikkatlice verilmesi önerilmektedir. Lipit emülsiyonu verilmesinin ilk günlerinde, özellikle stresli hastalarda, reçete edilen lipit yükü olabildiğince yavaş olarak (örneğin LCT için 0,1 g/kg/saatten daha düşük ve %40'dan az MCT içeren karma emülsiyonu için 0,15 g/kg/saatten daha düşük bir hızla) verilmelidir. Başlangıç döneminde plazma trigliserid düzeyleri izlenmeli ve infüzyon hızı ölçülen değerlere göre ayarlanmalıdır.

Gelecekte lipit preperatları hücre membranlarının yağ asidi yapısını modifiye etmek ve yağda çözünen önemli vitaminleri vermek amacı ile kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Ewers B, Riserus U, Marckmann P. Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids, and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2009; 19: 401–411.
2. Faxén-Irving G, Cederholm T. Energy dense oleic acid rich formula to newly admitted geriatric patients – feasibility and effects on energy intake. Clin Nutr 2010; 18.

3. Karagol BS, Zenciroglu A, Gokce S et al. Therapeutic management of neonatal chylous ascites: report of a case and review of the literature. Acta Paediatr 2010; 99:1307–1310.
4. Dupont IE, Carpentier YA. Clinical use of lipid emulsions. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 139–145.
5. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V et al. Recent developments in lipid emulsions: relevance to intensive care. Nutrition 1997; 13:73–78.
6. Calder PC. Rationale and use of ω-3 fatty acids in artificial nutrition. Proc Nutr Soc 2010; 69: 565–573.
7. Driscoll DF, Bistrian BR, Demmelmair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of patenteral lipid emulsions in neonatology. Clin Nutr 2008; 27:497–503.
8. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. Intensive Care Med 2010; 36:735–749.
9. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. Intensive Care Med 2005; 31:1202–1208.
10. Carpentier YA, Hacquebard M, Portois L et al. Rapid cellular enrichment of eicosapentaenoate after a single intravenous injection of a novel medium-chain triacylglycerol: fish-oil emulsion in humans. Am J Clin Nutr 2010; 91:875–882.
11. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. Clin Nutr 2007; 26:302–313.

5.4. Proteinler ve amino asitler

P Fürst, NEP Deutz, Y Boirie, E Roth, PB Soeters
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- Nütrisyon desteği sırasında protein ve amino asit gereksinimlerini bilmek
- Esansiyel ve non-esansiyel amino asitler arasındaki farkları açıklamak
- Bazı amino asitlerin spesifik fonksiyonlarını tanımlamak
- Proteinlerin bazı önemli fonksiyonlarının listelenmesi

Protein kelimesi "en iyi" "en birinci" anlamına gelen Yunanca "proteion" sözcüğünden türetilmiştir. Proteinlerin yaşamın bütün biçimleriyle ilişkili olduğu, Mulder'in proteinleri bir sınıf olarak ilk tanımladığı tarih olan 1838 yılına ait bir gözlemdir. Filozof Engels de yaşamı "proteinlerin canlı formu" olarak tanımlamıştır. Proteinlerin önemi vücuttaki her hücrenin en fazla içerdiği katı madde olması ve sürekli bir aşınmaya ve yerine koymaya maruz kalması gerçeğinde yatar[1].

5.4.1. İnsanda protein ve amino asit gereksinimi

Diyetteki minimum protein gereksiniminin 0,45 g protein/kg vücut ağırlığı kadar olduğu hesaplanmıştır. Ciddi obezitede, bu miktar fazladır ve bu durumda gereksinimin yağsız vücut kütlesi veya ideal vücut ağırlığına göre hesaplanması önerilir. 1985'te FAO, WHO ve UNO tarafından oluşturulan bir uluslararası komite güvenli protein gereksinimlerine ilişkin yeni bir rapor yayımlamıştır[2]. Bu rapor yüksek-

kaliteli protein (esansiyel amino asitlerden zengin) kullanımını ve yeterli bir enerji sunumu olmasını önkoşul olarak kabul eder.

Ortalama genç bir erişkin için gereksinimin 0,75–0,8 g protein/kg vücut ağırlığı olduğu sonucuna varılmıştır. Bebekler için hesaplanan günlük protein gereksinimi hayatın ilk ayında 2,4 g/kg olup, 6 ay içinde 1,85 g/kg'a inmektedir. Hayatın ilk yılından sonra gereksinimleri ortaya koymak zordur ancak 1–2 yaşındaki 1,2 g/kg düzeyinden sonra giderek erişkindeki 0,75–0,8 g/kg düzeyine düştüğüne inanılmaktadır. Günümüzde 2-fazlı lineer regresyon analizine dayanan yeni analizler, gereksinimin 0,9–1,0 g/kg gibi biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir. Protein gereksinimini değerlendirmek için nitrojen dengesi hesaplamalarına alternatif olarak "indikatör amino asit oksidasyon tekniği" gibi metotlar önerilmektedir[5]. Bu metot erişkinlerde gereksinimin 0,93–1,25 g/kg/gün arasında olduğunu hesaplamaktadır. Gebe kadınlar günde ortalama olarak 6 g ilave protein almalıdır. Gebe olmayan kadın için önerilen günlük toplam miktara emzirme döneminde 17,5 g protein eklenmelidir. Hastalık ve nekahat döneminde 1,5 g/kg düzeyinde alım arzu edilir[4] ve 1–1,5 g/kg dozunun yaşlılarda da yeterli olduğu kanıtlanmıştır.

Vücut ağırlığının kg'ı başına olarak ifade edildiğinde, protein ve her esansiyel amino asidin gereksinimi bebeklikten itibaren yaş ilerledikçe giderek azalır. Bununla birlikte esansiyel amino asit gereksinimi total protein gereksiniminden daha fazla azalır. Sonuç olarak esansiyel amino asitler tarafından temsil edilen total protein oranındaki gereksinim bebeklerdeki %43'ten, daha büyük çocuklarda %36'ya ve erişkinlerde %19–20'ye düşer. Bu bilgiler temelinde, yüksek oranlarda esansiyel amino asit içeren yumurta ve diğer yüksek kaliteli proteinleri nonesansiyel amino asitlerle veya amonyum tuzları ile dilüe etmek ve hala nitrojen denge durumunu sürdürmek teorik olarak mümkün olabilir.

Fakat fonksiyonel durumun sürdürülmesi (örn; sarkopeninin önlenmesi) nütrisyon desteğinde temel hedeftir. Orijinal olarak önerilen en az 0,7 g/kg/gün civarında protein tüketmektir[5]. Son tahminler daha yüksek gereksinimleri işaret etmektedir[6]. Fizik egzersizden optimal fayda sağlamak için günde 1,6 g/kg kadar yüksek kalitede protein alımı önerilmektedir[7, 8].

5.4.2. Hastalıkta protein ve amino asit gereksinimleri

Hastalıkta protein gereksinimine karar verilmesinde iki güçlük vardır:

- belirli hastalıklar protein gereksinimini farklı ölçülerde etkilerler
- her hastalık olgusunun şiddeti değişiktir

Bu olguların birçoğunda (ateş, kırıklar, yanıklar ve cerrahi travma) vücut proteini hastalığın akut fazında yitirilir ve iyileşme döneminde tekrar kazanılmalıdır. Bu nedenle akut fazdaki nütrisyonel gereksinimler iyileşme dönemindeki gereksinimlerden farklıdır.

Akut hastalık sırasındaki protein kayıpları farkedilebilir ama yüksek protein alımının ne kadar istendiği konusundaki düşünceler farklıdır. Bununla birlikte iyileşme

döneminin erken döneminde bu kayıpların yerine koyulmasının gerekli olduğu konusunda herkes hemfikirdir. Proteinleri azalmış hastada hızlı büyüme çağındaki çocuktakini örnek alan esansiyel amino asit modelinin önerilmesi bu fikir birliğini göstermektedir.

Geçmişte karaciğer komasını ve üremiyi önlemek için azotlu son ürünlerin atılma kapasitesinin sınırlı olduğu akut karaciğer yetersizliğinde ve böbrek yetersizliğinde protein kısıtlanması önerilmekte idi. Bu görüşler günümüzde değişti. Liberal dozda protein miktarını tolere edemeyen karaciğer hastalıklı hasta sayısı nadirdir. Protein kısıtlaması bu hastalarda vücut proteinlerinin kaybını hızlandırmaktadır. Bu hastalara normal miktarda protein önerilmektedir ve gün içinde birçok öğüne yayıldığı takdirde daha yararlı olacağı düşünülmektedir (bakınız Bölüm 8.6.)[9].

Diyaliz öncesi fazdaki kronik böbrek yetmezliğinde plazmada üre ve toksik organik ürünlerin düzeyinin artışını kısıtlamak için protein kısıtlaması önerilmektedir[10]. Fakat hemodiyaliz sırasında yapılan protein kısıtlamasının bu hastalarda malnütrisyonu hızlandırdığı gösterilmiştir (Bu hastalar zaten malnütrisyona yatkındır). Burada proteini kısıtlamak yerine hemodiyalizin daha sık uygulanması gerekmektedir (bakınız Bölüm 8.7.)[11]. Geçmişte, diyetle biraz olsun amino asit sağlamak için esansiyel amino asit preperatları veya esansiyel amino asitlerin azot içermeyen analogları (keto-analoglar) kullanılmıştır. Zaten rasyonalitesi çok güçlü olmayan bu yaklaşımdan klinik fayda elde edilememiştir.

5.4.3. Kaynaklar ve kimyasal yapı

Hayvan proteinleri morfolojik olarak iki çeşide ayırılabilir: fibröz ve globüler. Fibröz proteinler koruyucu ve destekleyici dokularda bulunurlar. Keratin saçın, kollagen bağ dokusunun, fibrin kan pıhtısının ve miyozin kasın ana proteinidir.

Globüler proteinler doku sıvılarında bulunurlar; örn; sütteki kazeinler, yumurta beyazındaki albümin, plazmadaki ve intertisyel boşluktaki albümin ve globülinler.

Bitki proteinleri bu kadar kolaylıkla sınıflandırılamaz ancak geniş anlamda söylemek gerekirse bunların çoğu glutelinler veya prolaminler tarafından temsil edilirler. Glutelinler arasında buğdaydaki glutenin, arpadaki hordenin ve pirinçteki orzynenin vardır. Tipik prolaminler buğdaydaki gliadin ve mısırdaki zeindir.

5.4.4. Proteinlerin biyolojik kalitesinin değerlendirilmesi

İnsanlarda diyet proteinin nütrisyonel değeri büyüme ve idame için gerekli nitrojen ve amino asit ihtiyacını ne kadar karşıladığı ile ilişkilidir. Fakat insanlarda bu ihtiyacın düzeyi ve çeşidi tartışmalıdır. Dikkate alınması gerekli faktörler esansiyel amino asitlerin içeriği ve ne kadar sindirilebilir olduğudur.

Protein sindirilebilirliği – düzeltilmiş amino asit skoru (PDCAAS)

İnsanlarda diyetteki proteinin kalitesini değerlendirmek için kullanılan farklı metotlara dayanılarak, PDCAAS iki parametreyi birlikte değerlendiren bir metottur (esansiyel amino asitler içeriğini referans amino asit profili ile karşılaştırır) (FAO/WHO,

1990)[8]. Fakat amino asitlerin ve protein gereksinimlerini patolojik durumlarda tanımlamak hala zordur (örn. enflamasyon ve splanknik protein metabolizmasındaki değişiklikler), bu nedenle bu skorları kullanarak proteinlerin nütrisyonel değerlerini belirlemek yeterli olmamaktadır.

Net postprandiyal protein kullanımı (NPPU)

Nitrojen dengesi yapılarak net nitrojen retansiyonunun klasik bir şekilde değelendirilmesinden yola çıkılarak, düşük kalitede protein içeren diyetlerin amino asitlerin yetersiz kullanımı nedeniyle nitrojen kayıplarında artışa neden olabileceği kanısına varılmıştır. Diyet proteinlerinin kısa dönemdeki kullanımlarına bakılarak, sindirilebilirlik ve kısa-dönem protein retansiyonu gibi metotların değerli olduğu düşünülebilir, ama insanlarda mevcut protein retansiyon değerleri az sayıdadır[12–14].

NPPU gerçek ideal sindirilebilirlik ve idrarda biriktirilen ve vücutta üre şeklinde tutulan diyet nitrojenini ekleyerek hesaplanan diğer bir parametredir. Bu yaklaşım ile elde edilen veriler proteinlerin nütrisyonel değerleri arasında önemli farklar olduğunu düşündürmektedir. Amino asit skorları hesaplanırken bu farklar dikkate alınmalıdır.

Kullanılan mevcut yönteme göre, amino asit kompozisyonunun ve diyet proteinlerinin sindirilebilirlik kalitesinin değerlendirilmesinde PDCAAS değerleri oldukça değerlidir. Ek olarak metabolik sonuç insanlarda *in-vivo* olarak belirlenmelidir. Diyetlerinde normal veya yüksek miktarda protein kullanan kişilerde süt, soya ve buğday proteinlerinin NPPU'sunu ölçmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Postprandiyal fazda nitrojenin akut olarak birikimi kritiktir ve dokularda diyet proteinlerinin birikimi değerlendirilmelidir. Stabil izotoplar kullanılarak yapılan yeni araştırmalar; diyet proteinlerinin sindirilme hızı (yavaş/hızlı proteinler); proteinin günlük dağılımı (protein beslenme paterni); enerji ve esansiyel elektrolitlerin eklenmesi; öğündeki eser elementler ve mineraller; ve öğünlerin miktarı ve sıklığı gibi diğer faktörlerin vücutta postprandiyal protein depolanmasını etkileyen ilave faktörler olduğunun belirlenmesine katkıda bulunmuştur[12–14]. Bu nedenle diyet proteinlerinin kalitesinin belirlenmesinde sadece intrensik kalitenin değil, diyet proteinlerinin hangi hızda ve hangi yolla sindirildiği ve metabolize edildiğinin de önemli olduğu belirlenmiştir.

5.4.5. Amino asitler: protein yapı taşları

Proteinler molekül ağırlıkları 1,000 ile >1,000,000 arasında değişen büyük moleküllerdir. Hidroliz ile basit birimleri olan amino asitlere parçalanırlar. Bunların tümü aynı karbon atomuna bağlanan asidik özellikler taşıyan bir karboksil (COOH) grubu ve bazik özellikler taşıyan bir amino (NH_2) grubunun bulunması ile karakterizedir; molekülün geri kalanı amino asitin özelliğine göre değişir. Biyolojik materyallerde bulunan 20 amino asit vardır. Protein molekülündeki amino asitler peptid bağları ile

birbirlerine bağlanırlar. Peptid bağlarında bir molekül suyun atılması ile bir amino asitin bazik (amino) grubu diğerinin karboksil grubuna bağlanır. İki amino asit bu bağ ile bir peptid zincirinin bir parçasını oluşturmak üzere bağlanabilirler ve herhangi bir amino asit, zincir içinde değişik miktarlarda ve farklı pozisyonlarda bulunabilir. Her hayvan türünün kendine özgü proteinleri vardır. Her bir türe kendine özgü spesifik immünolojik özellikleri ve eşsizliği veren şey amino asitlerin proteinlerdeki dizilişidir[15].

Esansiyel amino asitler

Tanımından bağımsız olarak, esansiyel bir amino asitin yararlılığı hakkındaki son karar onun klinik ve nütrisyonel etkinliğine bağlıdır.

W. Rose'un yaptığı klasik tanımlamaya göre[16], erişkin insan vücudu azot dengesini tek azot kaynağı olarak sekiz saf amino asitin karışımı üzerinden sürdürebilir. Bu amino asitlere esansiyel denmektedir ve insan vücudu onları sentezleyememektedir. Dahası bazı amino asitler bazı özel durumlarda esansiyel hale gelmektedir (Tablo 5.4.1).

Tablo 5.4.1. Esansiyel ve koşullu esansiyel amino asitler

Esansiyel amino asitler	
İzolösin	
Lösin	
Lizin	
metionin	
fenilalanin	
treonin	
triptofan	
valin	
Bazı durumlarda esansiyel olan amino asitler (koşullu esansiyel amino asitler)	
Histidin	Bebeklerin büyümesi için
Tirozin	Prematüre ve mişadındaki bebeklerde Kronik böbrek yetmezliği (böbrekte fenilalanin hidroksilasyonunun parsiyel inhibisyonu)
Sistein	Term ve prematür infantlarda, karaciğer hastalığı olanlarda (trans-sülfürasyon kapasitesinde azalma)
Glutamin	Enfeksiyon, enflamasyon, katabolik stres ve malnütrisyon epizotlarında (glutamin ile desteklenmiş nütrisyonun morbidite ve mortalitede azalma oluşturduğu gösterilmiştir)
Taurin	Katabolik stres ve üremide potent bir antioksidandır

Amino asit solüsyonları

Parenteral-intravenöz nütrisyonda kristalize amino asit solüsyonları kullanılır. Bu solüsyonlar tüm esansiyel amino asitleri içerirler, ama koşullu esansiyel amino asitleri yeterli miktarda içermezler. Bunun nedeni temel olarak bazı amino asitlerin doğal formlarında kullanımına ait problemlerdir.

Sistein, kendisi çok zor çözünen (0,1 g/L) dimer sistin oluşturmak üzere hızla okside olur. Asidik durum, sülfhidril grubunda bir redüksiyona ve H_2S oluşumuna yol açar. Aköz solüsyonlarda çözünürlüğünün düşük olması (0,3 g/L) nedeni ile tirozin gereksinimleri bazı durumlarda parenteral yoldan karşılanamayabilir. Glutamin aköz solüsyonlarda ve uzun süreli depolamada stabil değildir, ayrıca eriyebilirliği düşüktür (yaklaşık 3 g/100 ml, 20°C ısıda). Taurin oldukça yüksek intra/ekstraselüler transmemban farkı gösterir (250:1), tüm solüsyonlarda mevcut değildir.

Klinik nütrisyonda dipeptidler

Çözünürlüğü yüksek olan sistein, tirozin ve glutamin içeren sentetik dipeptidler gelecekte klinik pratikte bu amino asitlerle yeterli nütrisyona olanak sağlayacaklardır. Yeni özellikler taşıyan farklı amino asitler "koşullu esansiyel besin ögeleri", "fonksiyonel besin ögeleri", "edinilmiş vazgeçilmez besin ögeleri" gibi çeşitli isimlerle tanımlanmışlardır [17].

"Kişiye özel nütrisyon" artık bir seçenek olarak bulunmaktadır. Dokuya veya organa spesifik besinlerin kullanımı ve farmakolojik nütrisyon kavramı, yaralanması (injury) olan, immünsüprese ve/veya malnütrisyonlu hastaların klinik tedavilerinde bir rönesans ve değişim meydana getirmiştir[18] (bakınız Bölüm 8.).

Özet

Proteinler yaşam ve büyüme için vazgeçilmezdir. Amino asitler sadece protein yapıtaşları olarak değil çok sayıda önemli biyolojik ve fizyolojik bileşiğin biyosentezinde de prekürsör olarak önemli rol oynarlar. Normal kiloda ve yapıda sağlıklı genç bir erişkinin protein/amino asit gereksinimi 0,75 g/kg vücut ağırlığı/gündür. Bu miktar tam dengeli bir amino asit solüsyonu veya birinci sınıf protein verildiğinde, ayrıca yeterli enerji sunumunun yanısıra elektrolit, eser element ve vitaminlerin eksiksiz verildiği durumlarda geçerlidir. Öğünler tüm nütrisyonel komponentleri içerecek şekilde gün içinde dağılım göstermelidir. Hastalık ve iyileşme dönemlerinde (normal vücut kompozisyonunda) 1–1,5 g/kg/gün düzeyindeki alımlar arzu edilir ve bu düzeylerin yaşlılarda da yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Kaynaklar

1. Waterlow JC. Whole-body protein turnover in humans – past, present, and future. Annu Rev Nutr 1995; 15:57–92.
2. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 1985; 724:1–206.

3. Elango R, Humayun MA, Ball RO, Pencharz PB. Evidence that protein requirements have been significantly underestimated. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2010; 13:52–57.
4. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. Crit Care Med 1998; 26: 1529–1535.
5. Millward DJ, Fereday A, Gibson N, Pacy PJ. Aging, protein requirements, and protein turnover. Am J Clin Nutr 1997; 66: 774–86.
6. Young VR. Amino acids and proteins in relation to the nutrition of elderly people. Age Ageing. 1990; 19:10–24.
7. Evans WJ. Protein Nutrition, Exercise and Aging. J Am Coll Nutr 2004; 23:601–609.
8. Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF et al. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2463–2468.
9. Plauth M, Eduard C, Bernard C et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2009; 28:436–444.
10. Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2005; 94:133–135.
11. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2005; 46: 387–405.
12. Boirie Y, Dangin M, Gachon P et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:14930–14935.
13. Boirie Y, Gachon P, Beaufrere B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. Am J Clin Nutr 1997; 65:489–495.
14. Soeters PB, de Jong CH, Deutz NE. The protein sparing function of the gut and the quality of food protein. Clin Nutr 2001; 20:97–99.
15. Matthews D, ed. Proteins and Amino Acids. 9th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins 1999.
16. Rose WC. The nutritive significance of the amino acids and certain related compounds. Science 1937; 86:298–300.
17. Furst P. Old and new substrates in clinical nutrition. J Nutr 1998; 128:789–796.
18. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids 2009; 37:1–17.

5.5. Nütrisyon desteğinde su ve elektrolitler

L Sobotka, SP Allison, Z Stanga, DN Lobo
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- Yapay nütrisyon alan hastalarda su ve elektrolit gereksinimlerinin öğrenilmesi
- Ticari parenteral ve enteral solüsyonlardaki elektrolit içeriklerinin öğrenilmesi
- Nütrisyon desteği sırasında su ve elektrolit gereksinimlerindeki değişikliklerin fark edilmesi

Giriş

Su ve elektrolitlerin alınması, doğal veya suni yollarla besin ögelerinin verilmesinin ayrılmaz bir parçasıdır[1–3]. Bunlara ilişkin gereksinimlerin tam olarak belirlenmesi en az makro ve mikro besin ögeleri kadar önemlidir. Hospitalize edilen hastalarda intravenöz sıvılar en fazla reçete edilen ögeler olmasına rağmen, sıvı dengesi genellikle iyi yönetilemez ve buna bağlı yan etkiler ortaya çıkar[4–6]. Sıvı dengesine önem vermeden veya riskleri önemsemeden parenteral yolla aşırı sıvı vermek oldukça kolaydır. İki

litre izotonik sıvı defisiti veya fazlalığı hastada fizyolojik ve fonksiyonel problemler oluşturabilir (3). Aşırı sıvı gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünün gecikmesi ve cerrahi sonrası komplikasyonların artmasına yol açabilir[5–7].

5.5.1. Monitorizasyon

- Eksternal su dengesini monitorize etmenin en iyi yolu hastanın günlük olarak tartılmasıdır. Elde edilen veriler kompartmanlar arası yer değişiklikleri de hesaba katılarak yorumlanmalıdır, örneğin; ileus olan hastada bağırsakta sıvı göllenmesi veya intravasküler ve interstisyel boşluklar arasındaki geçişler gibi.
- Giren ve çıkan sıvıların izlendiği takip formları ile idrar çıkışı ve gastrointestinal kayıplarda oluşabilecek değişiklikler hakkında yararlı bilgiler elde edilir, ama insensibl kayıplar sadece tahmin edildiği ve denge hesaplarında kümülatif değerlerde geniş farklar olabildiği için bu yöntem de ne yazık ki hatalara açıktır. Ama yine de ağırlık ölçümleri ile beraber değerlendirildiğinde, sıvı dengesi takip formları önemli bilgiler verir.
- Serum biyokimyası. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfat değerlerindeki değişiklikler ile bunların idrar konsantrasyonlarının ve diğer bilgilerin birlikte değerlendirilmesi, besinlerin hacmi ve içlerindeki elektrolit değerlerinin kolayca ayarlanmasına yardımcı olur.
- Hastanın dehidrasyon, ödem veya ileus yönünden her gün değerlendirilmesi.

Yukarıdaki monitorizasyon yöntemleri nütrisyon desteği alan hastalarda başarılı sıvı ve elektrolit dengesi yönetimini sağlarlar.

5.5.2. Normal gereksinimler

Tablo 5.5.1 nütrisyon desteği sırasındaki normal elektrolit gereksinimini göstermektedir [8, 9].

Tablo 5.5.1. Enteral veya parenteral nütrisyon sırasında günlük verilmesi gereken elektrolit miktarları

Elektrolit	Standart PN (mmol)	Standart EN (mmol)
Sodyum	80–100	80–100
Potasyum	60–150	60–150
Magnezyum	8–12	10–18
Fosfat	15–30	20–40
Kalsiyum	2,5–5	25–50

5.5.3. Anormal gereksinimler

Bu değerler hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. Örneğin, aşırı gastrointestinal kayıplar olduğunda gereksinim artacak, böbrek yetmezliğinde veya volüm yüklenmesi durumunda azalacaktır.

Su ve sodyum alımı şu durumlarda artırılmalıdır:
- Ekstrarenal sıvı kayıpları
  - Gastrointestinal fistüller
  - Gastrik aspirasyon ile sıvı ve elektrolit kaybı
  - Şiddetli diyare
  - Toksik megakolon
  - İleusta bağırsak sıvı göllenmesi
  - Kısa bağırsak
  - Sıcak ortamda veya febril durumlarda deri yoluyla kaybın artması
  - Ağır yanıklar
- Artmış renal kayıplar
  - Poliürik renal yetmezlik (tübüler hasar)
- Ekstraselüler veya transselüler kompartmanda sıvı ve sodyum sekestrasyonu
  - Şiddetli akut pankreatit
  - Ağır travma ve sepsis
  - Bağırsakta sıvı sekestrasyonu

Su ve sodyum alımı şu durumlarda azaltılmalıdır:
- Oligürik renal yetmezlik
- Kalp yetmezliği
- Yaralanma sonrası post-akut fazda ödem

Potasyum, magnezyum ve fosfat eksikliği şu durumlarda akla getirilmelidir:
- Travma, sepsis veya ağır yaralanmadan sonra iyileşme fazında
- Refeeding sendromu riski olan ağır malnütrisyonda (bakınız Bölüm 7.3.)
- Ekstraselüler sıvıda ağır kayıplar (örn; gastrointestinal kanal, yanıklar)
- Diüretik tedavisi sırasında

Potasyum ve fosfatın plazma konsantrasyonları şu durumlarda artabilir:
- Oligürik renal yetmezlik
- Renal yetmezlik ile birlikte görülen akut katabolik durumlar (travma, sepsis)

Sıvı ve elektrolitler oral yol, gastrointestinal tüpler veya intravenöz veya subkutan yol ile verilebilirler.

5.5.4. Oral rehidrasyon solüsyonları

Oral rehidrasyon solüsyonları özellikle diyare için hazırlanmıştır. Bu solüsyonların temel prensibi jejunal hücrelerde sodyum ve glukoz için temel taşıyıcıların mevcut

olması, böylece içilen sıvıda karbonhidrat (glukoz) konsantrasyonu 90 mmol/L'den fazla olduğunda net sodyum ve su emiliminin artmasıdır. Oral rehidrasyon sıvıları dehidrate kişilerde veya kısa bağırsak durumlarında da sıvı replasmanı için kullanılabilir (bakınız Tablo 5.5.2.).

Tablo 5.5.2. Oral rehidrasyon solüsyonları

Solüsyon	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	Sitr./Bikarb. (mmol/L)	Glukoz* (mmol/L)
Hafif-orta şiddette diyare için	35–60	13–25	50	10–20	100–200
Şiddetli diyare	90	20	80	10	111

* Glukoz, kalsal kaynaklara göre, sukroz, maltoz veya pirinç suyu ile yer değiştirebilir.

5.5.5. Enteral nütrisyon

Enteral formüllerin çoğunda mineral, elektrolit ve mikrobesin konsantrasyonu total makrobesin gereksiniminin günde 2000 ml kadar volüm ile karşılanacağı öngörülerek belirlenmiştir. Ama çoğunlukla olduğu gibi öngörülen miktarın %50'sinin veya daha azının verilebilmesi mineral, elektrolit ve mikrobesin ihtiyacının tam olarak karşılanamaması durumunu ortaya çıkarır. Dahası, minerallerin (özellikle kalsiyum, magnezyum ve fosfat) bağırsaktan emilimi sıklıkla iyi değildir. Bu nedenle önceden defisiti olan (travma, sepsis veya malnütrisyon) hastalarda enteral yol ile elektrolit eksikliklerini tam olarak karşılamak zordur. Aynı durum ekstrarenal kayıpların arttığı, yüksek debili fistül veya stoması olan hastalar için de geçerlidir. Bu durumlarda enteral, intravenöz veya subkutan olarak ekstra sıvı ve elektrolit verilmelidir.

Elektrolitler besine karıştırılabilir, ama enteral tüp içinde koagülasyon oluşumunu önlemek için enteral formülün elektrolit suplemanı ile geçimliliği önceden test edilmelidir. Hastada ciddi açık olduğunda elektrolitleri intravenöz veya subkutan olarak infüze etmek daha iyidir.

5.5.6. Subkutan sıvılar

İnce kanüller ile üst ekstremitede veya gövdede subkutan dokuya kristalloid infüzyonu özellikle yaşlı ve güçsüz hastalarda yararlı olduğu gösterilmiş eski bir tekniktir[10]. Hastalara ve yakınlarına evde uygulamaları için bu teknik kolayca öğretilebilir. Yaşlı hastalarda, yeterli makrobesin emilimi mevcudiyetinde, ama gastrointestinal veya diğer hastalıklar nedeniyle aşırı sıvı kaybı olduğunda günde 1 litre izotonik ve/veya 500 ml %5 dekstroz bu yolla verilebilir. Yanı sıra su, tuz ve magnezyum dengesini sağlamak için litreye 2–4 mmol $MgSO_4$ eklenebilir. Bu yolla litrede 20 mmol konsantrasyonunda KCl de verilebilir.

5.5.7. Parenteral sıvılar

Sıvı ve elektrolitlerin parenteral uygulanması için[11] Tablo 5.5.3'te görülen birçok değişik solüsyon kullanılmaktadır.

Tablo 5.5.3. İntravenöz kullanım için elektrolit solüsyonları

Solüsyon	Ozmolarite (mOsm/L)	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	Ca (mmol/L)	Mg (mmol/L)	Bikarbonat (Bikarbonat prekürsörü) (mmol/L)	Glukoz (dekstroz) mmol/L
Plazma	280–300	135–145	3,5–5,3	95–105	2,2–2,6	0,7–1,2	24–32	3,5–5,5
%0,9 NaCl	308	154	-	154	-	-	-	-
%0,45 NaCl	154	77	-	77	-	-	-	-
Ringer Laktat	273	130	4	109	1,5	-	28 (laktat)	-
Hartmann solüsyonu	275	131	5	111	2	-	29 (laktat)	-
Plasmalyte replasman	295	140	5	98	-	1,5	27 (asetat) 28 (glukonat)	-
Plasmalyte idame + %5 Glukoz	402	40	16	40	2,5	1,5	12 (asetat) 12 (laktat)	278
%4 Glukoz + %0,18 NaCl	282	30	-	30	-	-	-	222
%5 Glukoz	278	-	-	-	-	-		278

Özet

Su ve elektrolitlerin alınımı nütrisyon desteğinin zorunlu parçasıdır. Nütrisyon desteğinin idamesi sırasında normal elektrolit gereksinimleri klinik durumdaki değişikliklere göre ayarlanmalıdır. Klinik deneyim kadar ilişkili patofizyolojinin de bilinmesi, su ve elektrolit verilmesinin güvenli ve etkili olması için gerekli koşuldur.

Kaynaklar

1. Allison SP. Dehydration. In: Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ, eds. Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition. Academic Press, London 1993.
2. Allison SP. Nutrition in Medicine, A Physician's View. Brussels: Institute Danone 1996.
3. Lobo DN. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. Proc Nutr Soc 2004; 63:453–466.
4. Lobo DN, Dube MG, Neal KR et al. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. Clin Nutr 2001; 20:125–130.
5. Walsh SR, Walsh CJ. Intravenous fluid-associated morbidity in post-operative patients. Ann R Coll Surg Engl 2005; 87:126–130.
6. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. Clin Nutr 2008; 27:179–188.
7. Starker PM, Lasala PA, Forse RA et al. Response to total parenteral nutrition in the extremely malnourished patient. JPEN 1985; 9:300–302.
8. Lentner C, ed. Geigy Scientific Tables. Vol. 1. Units of Measurement, Body Fluids, Composition of the Body, Nutrition. 8th ed. Basle: Ciba-Geigy Ltd. 1981.
9. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders. New York: McGraw-Hill 2001.

10. Martinez-Riquelme A, Rawlings J, Morley S et al. Self-administered subcutaneous fluid infusion at home in the management of fluid depletion and hypomagnesaemia in gastro-intestinal disease. Clin Nutr 2005; 24:158–163.
11. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients. GIFTASUP 2008. Available from http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf.

5.6. Parenteral ve enteral nütrisyonda eser elementler ve vitaminler

A Shenkin
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- Yapay nütrisyon desteği alan hastalarda verilmesi gerekli olan mikrobesin ögelerinin sıralanması
- Yapay nütrisyon desteği alan hastalarda mikrobesin gereksiniminde artış nedenlerinin anlaşılması

5.6.1. Mikrobesinler ve eser elementler

Yeterli miktarda eser element ve vitamin sağlanması, hem parenteral hem de enteral yolla uygulanan tüm nütrisyon destek rejimlerinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Nütrisyon desteğine başlandığı sırada hastanın mikrobesin durumunun bilinmemesi, ama protein ve enerji substratlarının kullanımı için yeterli mikrobesin sağlanması gerekliliği; eser elementlerin ve vitaminlerin yapay nütrisyonun ilk safhasından itibaren verilmesinin zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır.

5.6.1.1. Yetersizlik riski taşıyan hastalar

Hastada nütrisyon desteğine başlandığında, bir veya daha fazla esansiyel besin ögesinin daha önceden eksikliği gelişmiş olabilir. Bu eksikliğin derecesi bazı faktörlere bağlıdır:

- Hastanın hastaneye yatıştaki nütrisyonel durumu. Hastanın daha önceki hastalığı iştahsızlığa veya besin ögelerinin yetersiz sindirilmesine ve emilimine yol açabilir.
- Hastanede yatarken cerrahi veya diğer tedavilere bağlı gelişen yetersiz nütrisyonel alımın süresi ve şiddeti.
- Artmış kayıplar: ince bağırsak aspirasyonu/ fistülü (çinkodan zengin), safra (bakırdan zengin), yanık dokudan eksüda sıvısı (çinko/bakır/selenyumdan zengin), dializat (suda eriyen vitaminlerden zengin)
- Bazı hastaların ise kısmen artmış kayıplar, kısmen de metabolizmadaki artış nedeniyle günlük besin ögesi gereksinimi artmıştır – Bu durum özellikle katabolik bir dönem sonrasında anabolik döneme giren hastalarda veya çocuklardaki normal gelişme sırasında önem taşır.

Potansiyel mikrobesin ögesi yetersizliğinin belirlenmesi, tüm hastaların nütrisyon durumlarının değerlendirilmesinin bir parçası olmalıdır. Zira alkolizm, Çöliyak hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlar bu yetersizliklere eğilim yaratır. Uygulayıcılar bu potansiyel yetersizlik nedenlerinden sık görülen dahili ve cerrahi hastalıklar konusunda bilgilerini artırmalı ve bunların gelişmeleri konusunda dikkatli olmalıdırlar.

5.6.1.2. Klinik yetersizlik sendromları ve subklinik yetersizlik durumları

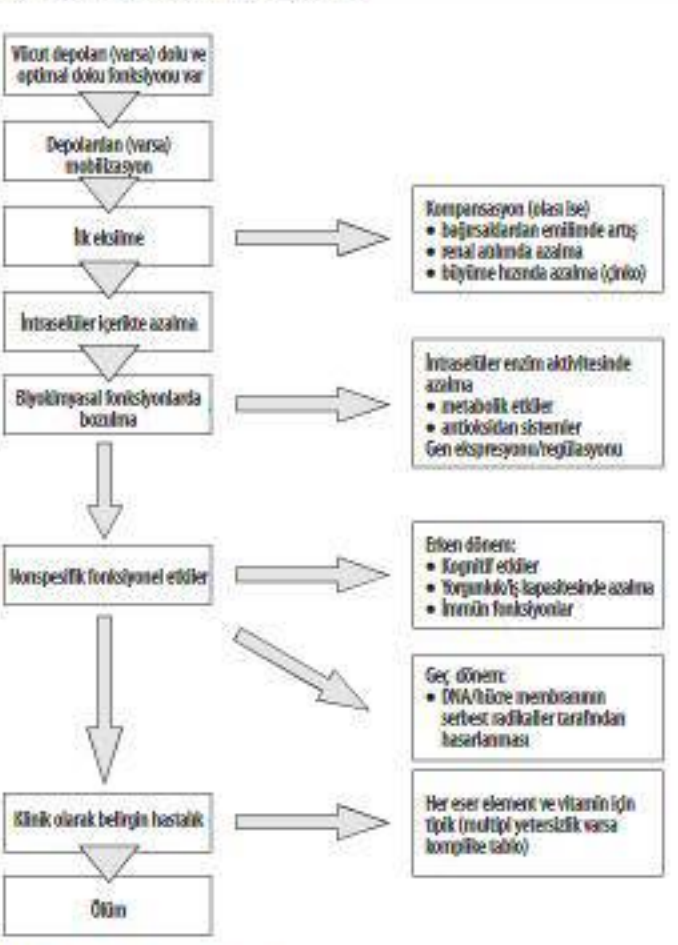
"Klasik" nütrisyonel yetersizlik genellikle tipik bulgu ve belirtiler veren kompleks bir sendroma neden olur ve günümüzde her vitamin ve eser element için bu bulgu ve belirtiler detaylarıyla tanımlanmıştır[1]. Bu sendromlar esansiyel mikrobesin ögelerinin başlangıçta tanımlanmalarının temelini oluşturmuştur. Günümüzde ağır yetmezliğin nütrisyonel sonuçları ve klinik olarak belirgin yetersizliğin gelişmesinin önlenmesi için gerekli olan alım miktarları hakkında yeterli bilgiye ulaşılmıştır (bakınız Bölüm 2.8. ve 2.9.).

Günümüzde, bir hastanın giderek artan düzeylerde mikrobesin ögesi eksikliğine maruz kalması durumunda, biyokimyasal ve fizyolojik sonuçları olan bazı evrelerden geçeceği bilinmektedir. Suboptimal nütrisyonel durumun yol açacağı metabolik ve fizyolojik sonuçlar tam olarak bilinmese de, bozulan metabolizmanın zararlı etkilere neden olacağı tahmin edilmektedir. Benzer olarak doku düzeyinde spesifik ve lokalize yetersizlikler gelişebilir ve patolojik değişikliklere yol açabilirler. Bu durumlar "subklinik yetersizlik" olarak tanımlanabilirler. Subklinik yetersizlik durumunun gelişmesi için gereken süreç her mikrobesin ögesi için farklıdır ve doku ve vücut depolarının miktarına ve özelliklerine bağlıdır. Yetersiz alımın sonuçları Şekil 5.6.1'de daha açık olarak betimlenmiştir.

Subklinik yetersizlik durumu kesin veya göreceli olabilir. Bu nedenle sağlıklı kişide gereksinimlerin altındaki alım, ya subklinik yetersizliğe ya da tipik klinik yetersizlik durumuna yol açabilir. Ancak bazı hastalarda hastalığın gelişimine bağlı olarak belirgin artmış gereksinim vardır ve normalde yeterli olabilecek bir alım kısmen yetersiz kalabilir ve subklinik yetersizlik durumuna yol açabilir. Parenteral nütrisyon sırasındaki vitamin ve eser element desteğine ilişkin çoğu öneriler ve enteral ürünlerdeki içerik hastalık sırasında artmış gereksinimleri hesaba katmaktadır.

5.6.1.3. Mikrobesin ögelerinin sağlanmasının optimizasyonu

Mikrobesin ögelerinin ideal alımının tanımlanması çok zordur. Sağlıklı durumdaki gereksinimler, değerlendirme sırasında hastanın nütrisyonel durumu ve hastalığın süregelen etkileri göz önüne alınarak bireyin gereksinimleri daha gerçekçi olarak ele alınabilir[2]. Enteral ürünler ve intravenöz suplemanlar ile sağlanacak olan bu miktarın çoğu vakada yetersizlik durumunun gelişimini engellemek için yeterli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak ideal doku fonksiyonlarının sağlanması için gerekli olan mikrobesin ögesi gereksinimi tam olarak açıklanmamıştır. Optimizasyonun sağlanmasında kullanılabilecek olan olası metotlar antioksidan sistem ve immün sistemin özellikleri dikkate alınarak oluşturulmalıdır.



Şekil 5.6.1. Yetersiz mikrobesin ögesi alımının sonuçları.

Hipermetabolik olan kritik hastalarda birçok mikrobesine artmış gereksinim mevcuttur. Ağır yanıklı hastalarda deri yoluyla oluşan kayıpları kompanse etmek için yüksek dozda çinko, bakır ve selenyum verilmesinin yara iyileşmesi ve enfeksiyon prevalansının azaltılmasında önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır[4, 5]. Ayrıca kritik yoğun bakım hastalarında yüksek dozda selenyumun olumlu etkilerini gösteren kanıtlar da mevcuttur[6], ama diğer çalışmalarda aynı olumlu sonuçlara ulaşılamamıştır. Önümüzdeki birkaç yıl içerisinde gerçekleştirilecek olan kontrollü klinik çalışmaların, artmış miktarda mikrobesin ögelerinin sağlanmasının yararlı olacağı veya olmayacağı durumlar ile bu desteğin reaktif oksijen radikallerin (ROS) biyokimyasal etkilerini azaltmadaki ve ciddi hastalıklarda komplikasyon oranlarını ve sonucu değiştirmedeki etkinliğini aydınlatabileceği düşünülmektedir. ROS ile ilgisi olduğu

düşünülen çoğu hastalıklar ateroskleroz ve neoplastik hastalıklar gibi kronik dejeneratif durumlardır. Ömür boyu parenteral nütrisyona bağımlı olan hasta sayısındaki artışlar uzun süreli yeterli miktarlarda mikrobesin ögeleri sağlanmasını nütrisyonel tedavinin önemli bir parçası haline getirmiştir.

5.6.1.4. Avrupa Birliği kanunları ve enteral nütrisyon (EN)

Avrupa Birliği özel medikal amaçlar için kullanılan gıda maddelerine (FSMPs) ilişkin bir yönerge yayımlamıştır[7]. Bu yönerge vitamin ve eser element içeriği hakkında rehber de içermektedir. Birçok durumda 2000 kcal enerji alan bir birey için önerilen minimum alım normal popülasyondaki referans alıma göre fazla olmaktadır. Bu da enteral nütrisyon alan bireylerin çoğunda ihtiyaçların artışına yol açmaktadır. Bu yönerge FSMPs'yi şu şekilde tanımlamaktadır:

- Nütrisyon açısından tam olan standart formüller – bunlar tek başına enerji kaynağı olarak kullanılabilirler ve Tablo 5.6.1. ve 5.6.3.'te gösterilen mikrobesin kompozisyonu ile uyumlu olmalıdır.
- Nütrisyon açısından tam, besin ögelerinin adapte edildiği hastalığa özgü formüller – tek başına nütrisyon kaynağı olarak kullanılabilmelidirler.
- Nütrisyon açısından tam olmayan formüller – tek başlarına kullanılmamalıdır.

En uygun tüple besleme ürününü seçmek deneyim gerektirir. Mikrobesin kompozisyonu belirlenen değerler içerisinde olsa da, bu değerler geniş bir aralıktadır ve 2000 kcal alıma göre dizayn edilmiştir ki bu hedefe de nadiren ulaşılır. Değişik ticari preperatlar değişik miktarda mikrobesin içerirler. Klinik pratikte en sık ulaşılan miktar 1500 kcal'dir. Bu miktarda ürün içinde yer alan ve Avrupa'da mevcut olan formüller Tablo 5.6.1. ve 5.6.3.'te gösterilmiştir.

5.6.2. Parenteral ve enteral nütrisyonda eser elementler

Özellikle uzamış total parenteral nütrisyon (TPN) sırasında tamamen intravenöz alımla sınırlı kalan hastalarda yapılan çalışmalarla, günümüzde beslenme desteğinde esansiyel olarak bilinen çoğu eser element daha iyi tanımlanmıştır.

Esansiyel eser elementin temel özellikleri diyetten kesilmesi veya yetersiz alımıyla yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin olması ve bu değişikliklerin elementin sağlanmasıyla geri dönüşümlü olmasıdır. Bu durum TPN sırasında çinko, bakır, selenyum, demir, molibden ve krom için gösterilmiştir. Ek olarak iyot ve manganezin biyokimyasal gerekliliği ve floridin kemikler ve dişler üzerindeki yararları konusunda yeterli kanıtlar vardır. Kobalt da esansiyel olarak tanımlanmıştır ancak gereksinimi B_{12} vitamininin sağlanmasıyla karşılanabilmektedir.

Tablo 5.6.1'de nütrisyon desteğinde sağlanan eser elementlerin önerilen intravenöz ve enteral alımları görülmektedir. İV ve enteral yollar ile alımlar arasındaki belirgin fark genellikle bağırsaktan emilim özelliklerine bağlıdır. Tablo 5.6.1'deki ticari preperatlardaki miktarlarda alımlar yaygın kabul görmesine rağmen, gelecekte manganez,

Tablo 5.6.1. Enteral ve parenteral nütrisyonda eser elementler

		IV suplemanı		Enteral nütrisyon		
	Üniteler	Addıtrace[1]	Decan[2]	AB yönergesi minimum	AB yönergesi maksimum	1500 kcal formülde yaklaşık miktar[3]
Çinko	mg	6,5	10,0	10	30	15–23
	µmol	100	153	153	459	230–353
Bakır	mg	1,3	0,48	1,2	10	2–3
	µmol	20	7,6	19	157	31–46
Demir	mg	1,2	1,0	10	40	20–30
	µmol	20	17,9	179	714	358–537
Manganez	mg	0,3	0,2	1	10	3–6
	µmol	5	3,6	18	180	54–108
Selenyum	µg	30	70	50	200	70–112
	µmol	0,4	0,89	0,63	2,5	0,89–1,4
Krom	µg	10	15	25	300	100–150
	µmol	0,2	0,29	0,48	5,8	1,9–2,8
Molibden	µg	19	25	70	360	150–225
	µmol	0,2	0,26	0,73	3,75	1,6–2,4
İyot	µg	131	1,5	130	700	150–300
	µmol	1	0,012	1	5,3	1,2–2,4
Florid	mg	0,95	1,45	0	4	0–3
	µmol	50	76	0	210	0–156

[1] Fresenius-Kabi
[2] Baxter Health Care
[3] Çeşitli standart ticari preparatlar

bakır, selenyum ve krom ile ilgili yeni verilerin göz önüne alınmasıyla formüllerde değişiklikler olabilir.

Enteral nütrisyon sırasında eser elementlerin biyoyararlanımı

Mikrobesin ögelerinin biyoyararlanımı, mikrobesin ögesinin vücutta kullanımı sırasındaki verimidir. Biyoyararlanım bağırsaklardan emilim ile dokularda kullanıma bağlıdır. Bağırsakla ilgili faktörler en önemli faktörlerdir ve aşağıdaki gibi sıralanırlar:

- Diyetteki kompozisyon, örneğin besin ögesinin kimyasal formu (hemoglobindeki hem içerisindeki demir, selenometionin içerisindeki selenyum); antagonistik ligandların varlığı (fitat, lif gibi); kompetitif etkileşimler (demir, çinko ve bakır emilim için yarışabilirler).
- Lüminal/mukozal faktörler
- Redoks durumu, diyet sırasındaki hidroliz ve amino asitlere veya taşıyıcı proteinlere bağlanma emilimi etkileyebilir.

Eser elementlerin aşırı alımı

Eser elementlerin TPN'daki diğer besin ögeleriyle karışım halinde verilmesiyle aşırı alımları gerçekleşebilir (kalsiyum/fosfor preperatlarında alüminyum, amino asit solüsyonlarında krom gibi). Bazı eski eser element preperatları da aşırı manganez içerir (>5 µmol/gün) ve bazı hastalarda toksik durumlara yol açtığı gösterilmiştir[8]. Bu durum manganezin safra ile atılımının bozulduğu kolestatik karaciğer hastalığında önem taşır. Manganezin intravenöz optimal alımını günde yaklaşık 1 µmol kadardır, uzun süreli PN uygulanan hastalarda manganez monitorize edilmelidir (tam kan Mn konsantrasyonu ile).

Eser element düzeylerinin değerlendirilmesi ve izlenmesi

Nütrisyon desteği sırasında özellikle kritik hastalarda eser elementlerin durumunun değerlendirilmesi zordur. Bazı önemli noktalar şöyledir:

- Plazma konsantrasyonlarını gösteren testler doku düzeylerini yansıtmakta yetersizdirler.
- Akut faz yanıtında plazma Zn, Fe, Se konsantrasyonları azalırken, Cu konsantrasyonları yükselir (bakınız Tablo 5.6.2).
- Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu olmayan stabil hastalarda plazma konsantrasyonları değerli olabilir.
- Bazı elementler için enzim aktivitesinin ölçülmesi yararlı olabilir (örneğin selenyum için eritrosit veya plazma glutatyon peroksidaz).
- Plazma konsantrasyonları aşırı alımın tanınmasında yararlı olabilirler.

Tablo 5.6.2. SIRS'in (akut-faz reaksiyonu) plazma mikrobesin ögeleri üzerindeki etkileri

Plazma konsantrasyonundaki değişim		Mekanizma	
Demir	↓	Karaciğerde ferritin	↑
Çinko	↓	Karaciğerde metallotionein	↑
C vitamini	↓	Dokulara transfer	↑
Bakır	↑	Seruloplazmin sentezi ve salınımı	↑
Selenyum	↓	Plazmada selenoprotein P	↓
A vitamini	↓	Plazmada retinol bağlayıcı protein	↓

5.6.3. Enteral ve parenteral nütrisyonda vitaminler

Nütrisyon desteği sırasında kullanılan vitaminlerin önerilen intravenöz ve enteral alımları Tablo 5.6.3'te özetlenmiştir.

Vitamin toksisitesi riski

Suda çözünen vitaminler yüksek dozlarda verilse bile genellikle toksik etkileri görülmezken, yağda çözünen vitaminlerin ve eser elementlerin güvenlik sınırları dardır[9,10]. Aşırı

Tablo 5.6.3. Enteral ve parenteral nütrisyonda vitaminler

Vitaminler	Üniteler	İV suplemanı Vitalipit N[1] + Soluvit N	Cernevit[2]	Enteral nütrisyon AB yönergesi minimum	AB yönergesi maksimum	1500 kcal formülde yaklaşık miktar[3]
A (retinol)	µg	1000	1000	700	3600	770–2100
D (kolekalsiferol)	µg	5	5,5	10	50	10–12
E (α-tokoferol)	mg	10	10,2	10	60	18–36
K	µg	150	–	70	400	80–150
B1 (tiyamin)	mg	3	3,5	1,2	10	2,2–2,9
B2 (riboflavin)	mg	3,6	4,1	1,6	10	2,4–3,9
B6 (piridoksin)	mg	4,0	4,5	1,6	10	2,5–4,0
Niasin	mg	40	46	18	60	25–30
B12	µg	50	6	1,4	14	3–6
Folat	µg	400	414	200	1000	~400
Biotin	µg	60	69	15	150	60–75
C (askorbik asit)	mg	100	125	45	440	100–150

[1]Fresenius-Kabi
[2]Baxter Health Care
[3]Çeşitli standart ticari preparatlar

D vitamini alımı hiperkalseminin yanında uzun süreli TPN'a bağlı metabolik kemik hastalığı ile de ilişkilidir. TPN uygulanan böbrek yetmezliği hastalarında da A vitamini toksisitesi gözlenmiştir.

İntravenöz nütrisyonda vitaminler ve eser element sağlanmasının farmasötik yönleri

Besin ögelerinin kendi arasındaki veya mikrobesin ögeleri ile infüzyon torbaları veya setleri arasındaki etkileşimlere önem verilmelidir. Özellikle A ve E vitaminleri için yapay ışık veya gün ışığı ile temastan kaçınılmalıdır. Torbayı sarmak ve yağ emülsiyonu eklemek bu etkiyi azaltır. Eser elementlerin etkileşimi, özellikle de bakırın vitamin C üzerindeki oksidatif etkisi, infüzyondan hemen önce torbaya eklenmeleriyle azaltılabilir. Vitaminlerin oksidasyonu da çok tabakalı veya oksijen geçirmeyen torbaların kullanımıyla en aza indirilebilir.

Klinik pratikte değerlendirme ve monitorizasyon

Mikrobesin ögelerinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı testler Bölüm 2.8. ve 2.9'da gösterilmiştir. Travma ve enfeksiyona bağlı SIRS (akut-faz reaksiyonu) çoğu eser element ve vitaminin plazma konsantrasyonunu etkiler (Tablo 5.6.2.).

Elde edilen verilerin değerlendirilmesindeki güçlük nedeniyle pratikte TPN uygulanan hastalarda düzenli olarak yalnız çinko, bakır, selenyum (çoğunlukla uzun süreli nütrisyonel problemlerde), demir ve folik asit düzeylerine bakılır[11]. Mikrobesin

ögelerinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer laboratuvar testlerine genellikle yalnız mikrobesin ögesi yetersizliğinin doğrulanması gereken klinik problemlerde başvurulur. Eğer bu testleri uygulamak olası değilse ve yetersizlikten şüpheleniliyorsa özellikle suda çözünen vitaminlerin verilmesiyle terapötik deneme güvenle yapılabilir. Enteral veya parenteral nütrisyon desteği alan veya kısmen de olsa bağırsakların emilim kapasitesinin korunduğu hastalarda oral veya enteral multi-mineral veya vitamin desteği verilebilir.

İki hafta süreyle uygulanan dengeli mikrobesin ögesi desteğinin zararlı olma olasılığı çok düşüktür ve sıklıkla yarar sağlar. Alternatif olarak, kısıtlı bir süre için dikkatli klinik izlem eşliğinde intravenöz destekte artış uygulanabilir. Bu durumlarda ileri tarihlerde uygulanabilecek analizler için başlangıç kan/plazma örnekleri saklanmalıdır.

Özet

Nütrisyon desteği alan hastalarda genellikle eser element ve vitamin açısından eksiklik vardır, dahası hastalık sonucu bu kişilerin gereksinimleri de artmıştır. Yetersiz mikrobesin alımı birçok klinik ve subklinik problem oluşturur. Tüm hastalar nütrisyon desteğine başlanıldığı tarihten itibaren esansiyel mikrobesinler açısından desteklenmelidir. Enteral formül kompozisyonları mikrobesinleri kombine şekilde sağlarken, parenteral nütrisyonda vitamin ve eser elementler supleman olarak verilmelidir.

Kaynaklar

1. Shils M, Shike M, Ross A et al. Modern Nutrition in Health and Disease 10th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2006.
2. Shenkin A. Adult micronutrient requirements. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D eds. Artificial Nutrition Support in Clinical Practice, 2nd ed. London: GMM 2001; 193–212.
3. Shenkin A. Micronutrients in the severely-injured patient. Proc Nutr Soc 2000; 59:451–456.
4. Berger MM, Baines M, Raffoul W et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. Am J Clin Nutr 2007; 85:1293–1300.
5. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. Crit Care 2006; 10:153.
6. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med 2007; 35:118–126.
7. Russell C, Green C. European Union legislation and enteral nutrition. Clin Nutr 2001; 20:47–59.
8. Reynolds N, Blumsohn A, Baxter JP et al. Manganese requirement and toxicity in patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 1998; 17:227–230.
9. Food and Nutrition Board Lo.M. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press 1999.
10. Panel on Micronutrients. Food and Nutrition Board Lo.M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press 2001.
11. NICE. Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2006. /Available from www.nice.org.uk./

5.7. Diyet fiberi: tanım ve sınıflandırma

R Meier, R Havary, A Forbes
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri
- Fiber kavramını anlamak
- Fiber tanımını ve sınıflandırmasını anlamak
- Fiberin farklı fizyolojik etkilerinin temelini anlamak
- Prebiyotik kavramını anlamak

5.7.1. Tanım

Diyet fiberleri ('dirençli karbonhidratlar') ince bağırsakta sindirilmeyen veya yeterince absorbe veya metabolize edilmeyen substratlardır[1]. Diyet fiberleri, diyette bulunan ve insan ince bağırsağında üretilen enzimlerle sindirime dirençli olan bitki hücresi duvarlarının ve bitki hücrelerinin endojen bileşenleridir (yapısal ve matriks bileşenleri). Bunlar esas olarak nişasta olmayan polisakkaridlerdir. Diyet fiberi polisakkaridleri ile ilişkili olan ve bu polisakkaridlerin fizyolojik özelliklerini etkileyen lignin ve diğer sindirilmeyen (fakat nicelik olarak az) bileşenler bu gruplandırmaya dahil edilmelidirler[2].

Bitkideki kompozisyonlarına ve rollerine göre fiberler; yapısal polisakkaridler, yapısal non-polisakkaridler veya yapısal olmayan polisakkaridlerdir. Kimyasal olarak bu bitki bileşenleri nişasta olmayan oligosakkaridler, polisakkaridler ve lignindir (bir polifenol)[1]. Rezistan nişasta da sindirilmeyen karbonhidrat kavramı içinde yer alır, çünkü bir miktar nişasta kolona ulaşır ve sindirilmeyen karbonhidratlarla aynı şekilde işlev gösterir[3].

Diyet fiberini tanımlamada farklı yaklaşımlar denenmiş ve değişik başarılar elde edilmiştir. Bu yaklaşımların bir kısmı spesifik olarak analitik yöntemleri esas alırken, diğerleri daha fizyolojik bir yaklaşım kullanmaktadır. İnsanda fizyolojik özelliklerin ölçümündeki zorluklar nedeniyle artık kimyasal tanım kullanımı genel kabul görmektedir. Daha önce kullanılan farklı tanımlamalara dair kısıtlamaların üstesinden gelmek amacıyla uluslararası bir panelde aşağıdaki tanımlar öne sürülmüştür[4,5]:
- Diyet fiberleri (lignin dışında), 3'ten az olmayan polimerizasyon derecesine sahip karbonhidrat polimerlerinden oluşmaktadır.
- Diyet fiberi, bitkilerde intrensik ve intakt olan sindirilmeyen ve absorbe edilemeyen karbonhidratlar ve ligninden oluşmaktadır.
- Fonksiyonel fiber, insanlarda yararlı fizyolojik etkileri olan, izole, sindirilemeyen karbonhidratlardan oluşmaktadır.
- Total fiber, diyet fiberi ve ilave fiberin toplamıdır.

Bu tanımlamayla 'diyet fiberi' olarak adlandırılan maddelerin fizyolojik etkilerini açıklamak mümkündür.

Diyet fiberi aşağıdaki maddelerin bir veya ikisinden oluşmaktadır:
- Tüketilen besinde doğal olarak ortaya çıkan yenilebilir karbonhidrat polimerleri
- Besindeki çiğ materyallerden fiziksel, enzimatik veya kimyasal yollarla derive edilen karbonhidrat polimerleri
- Sentetik karbonhidrat polimerleri

Diyet fiberi, tokluk, kan kolesterolü ve kan glukozunun düşürülmesi ve bağırsak fonksiyonu üzerindeki (çoğunlukla yararlı) etkileri içeren yararlı fizyolojik etkiler ortaya koymaktadır[6–12]; daha fazla bilgi için bölüm 2.11'e bakınız.

5.7.2. Sınıflandırmalar

Fiber için çok sayıda sınıflandırma şeması kullanılmıştır. Bu sınıflandırmalar kimyasal yapı, suda çözünürlük, fermentasyon hızı, diğer fizikokimyasal özellikler ve fizyolojik işlevlere dayalı olarak yapılmıştır.

Kimyasal yapıya göre sınıflandırma

Fiberin kimyasal yapısı, monomer tipi, polimerizasyon derecesi ve bağlantı tipine göre (alfa veya beta) tanımlanmaktadır[13]. Bu yaklaşımla diyetteki karbonhidratlar üç gruba ayrılır:
- Şekerler (polimerizasyon derecesi, 1–2)
- Oligosakkaridler (polimerizasyon derecesi, 3–9)
- Polisakkaridler (polimerizasyon derecesi, ≥10)

Günümüzde, bazı oligosakkaridler, nişasta olmayan polisakkaridler (NSP), rezistan nişasta ve lignin diyet fiberi olarak kabul edilmektedir.

Farklı diyet fiberlerinin kimyasal yapısı büyük değişiklik göstermektedir. Sindirilmeyen karbonhidratlar, bir veya daha fazla monosakkarid ünitesinin çoklu kopyasından (heksozlar [D-glukoz, D-fruktoz, D-galaktoz], pentoz [arabinoz]) oluşur. Diyet polisakkaridleri uzun lineer veya dallı zincirlerle bağlı monosakkaridlere dayanır. Oligosakkaridler ve polisakkaridleri oluşturmak üzere monosakkaridleri bağlayan kimyasal bağlar, oluşan bileşenlerin fizikokimyasal özelliklerini belirlemektedir. Eğer moleküller alfa (1,4)-glikozidik bağla bağlanırlarsa bileşen ince bağırsakta sindirilebilir, fakat beta (1,4)-glikozidik bağıyla bağlanırlarsa bileşen insan enzimleriyle sindirilemez. Besinlerde farklı kimyasal yapılara sahip fiber bulunur (bakınız Tablo 5.7.1.).

Tablo 5.7.1 Kimyasal yapı ve besin kaynaklarına göre diyetteki fiberlerin sınıflandırılması

Diyetteki fiber tipi	Gıda kaynakları
• Nişasta olmayan polisakkaridler	Tam buğday unu, kepek
Selüloz	Sebzeler, tam tahıl
Hemiselüloz	Elmalar, turunçgiller
Pektin	Yulaflar, sebzeler, Hint fasulyesi (guar), arpa
Gum'lar (sakız/reçine)	Farklı bitkiler
Müsilaj	
• Lignin	Olgun sebzeler, yenilebilir tohumlar
• Oligosakkaridler	
α-glukanlar	
Non-α-glukanlar	
Rafinoz	
Stachioz	Sebzeler
Verbaskoz	
Frukto-oligosakkaridler	Soğanlar, hindiba, enginar, muz
Galakto-oligosakkaridler	Süt (inek veya insan)
• İnulin	Soğanlar, enginarlar
• Rezistan nişasta	Patatesler, mısır

Diyette bulunan spesifik fiberlerin özellikleri

- ***Selüloz:*** Selüloz, beta(1,4)-bağlı glukopiranosid ünitelerinden oluşan bir polisakkariddir. Selüloz bitki hücresi duvarının temel yapısal bileşenidir. Selüloz ince bağırsakta sindirilemez.
- ***Hemiselüloz:*** Hemiselülozlar, selüloz fiberini çevreleyen bitki hücresi duvarında bulunan polisakkarid grubudur. Bu polimerler lineer veya dallı olabilir ve glukoz, arabinoz, mannoz, ksiloz ve galakturonik asit içerir. Hemiselüloz ince bağırsakta kısmen sindirilir.
- ***Pektin:*** Pektin birçok meyve ve yumuşak meyvenin hücre duvarı ve intraselüler dokularında bulunur. Esas olarak lineer zincirdeki galakturonik asit üniteleri ile aralarına sepilmiş ramnozlardan oluşur. Ince bağırsakta kısmen sindirilebilir.
- ***Gum'lar:*** Gum'lar (sakız/reçine) genellikle tohumlardan izole edilen farklı sudaçözünür polisakkaridleri içerir.
- ***Müsilaj:*** Müsilaj kalın, visköz hücre duvarı ürünüdür; bu terim genellikle bitki gum'ları için kullanılmaktadır.
- ***Lignin:*** Lignin çok dallı polimerdir. Fenilpropanoid ünitelerinden oluşur ve odunsu bitki hücresi duvarında bulunur. Lignin kovalent bağlarla fibröz polisakkaridlere bağlanır. Lignin bir polifenoldür ve karbonhidrat değildir.
- ***Oligosakkaridler:*** Oligosakkaridler, aynı veya farklı şekerlere ait, lineer veya dallı zincirlerle bağlanan 2–10 monosakkarid içerir. Farklı sebzelerde stachioz, raffinoz ve verbaskoz bulunabilir. Frukto-oligosakkarid inulin hidrolizi ürünüdür ve fruktoz ile terminal glukoz ünitesini içeren 3–5 üniteden oluşur. Frukto-oligosakkarid soğanlar, hindiba ve muzlar ile diğer bazı yeşil sebzelerde bulunabilir. Galakto-oligosakkaridler, galaktoz ünitelerinden oluşan sindirilemeyen oligosakkaridlerdir. Galakto-oligosakkaridler insan ve hayvan sütünde doğal olarak bulunur. Ayrıca beta-galaktozidaz kullanılarak laktozdan üretilebilir.

- ***İnulin:*** İnulin, nişasta olmayan polisakkaridler ve oligosakkaridler olarak fiber tanımına pek uymamaktadır. İnulin farklı moleküler formlarda bulunur ve 2 ile 2000 fruktoz ünitesinden oluşur. Beta-(2,1)-bağlı fruktoz polimeridir ve genellikle bir glukoz ünitesi ile sonlanır. İnulin soğanlar ve enginarlar gibi bitkilerde doğal olarak bulunur.
- ***Rezistan nişasta:*** Bazı nişasta fraksiyonları ince bağırsakta sindirimden kaçabilir. Rezistan nişasta ve hidroliz ürünleri kalın bağırsağa girer ve fermentasyon ürünleri sunar. Ardından rezistan nişasta, nişasta olmayan polisakkaridlerle aynı nitelikleri gösterir. Dört form tanımlanmıştır:
  - RS I: fiziksel olarak erişilemez nişasta (tam tahıllarda)
  - RS II: rezistan nişasta granülleri (pişmemiş muz ve patates)
  - RS III: retrograd nişasta (pişmiş ve soğutulmuş patatesler)
  - RS IV: modifiye nişastalar

Fiberlerin fizikokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması

Dikkate alınması gereken temel özellikler suda çözünürlük, fermente edilebilirlik, su tutma kapasitesi ve viskozitedir.

Çözünürlük kavramı, diyet karbonhidratlarını, ince bağırsakta glukoz ve lipit absorpsiyonu üzerinde etkileri olanlar ('çözünür fiber') ve intestinal fonksiyonu etkilemek için kalın bağırsağa ulaşması gerekenler şeklinde ayırmak için kullanılmıştır. Genel olarak çözünmeyen fiberler fermentasyona daha az uğramakta ve kalınbağırsakta kütleyi artırma işlevini göstermektedirler. Çözünür fiberler kolon bakterileriyle fermentasyona uygun substratlardır. Fermentasyonun son ürünleri kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) (bütirat, propionat, asetat) ve gazlardır (hidrojen, metan)[14]. KZYA normal işlev gösteren bağırsak için hayati önem taşır ve özellikle bütirat kolon epiteli için önemli bir besindir[15]. Tablo 5.7.2. çözünürlüklerine ve fermentasyon kapasitelerine göre farklı fiberlerin ilişkisini özetlemektedir.

Tablo 5.7.2. Diyetteki fiberin fizikokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması

'Diyet fiberi'	Çözünürlük	Fermente olabilirlik	Kolonik metabolizma
• Yapısal polisakkaridler			
Selüloz	Yok	<%50	Orta
Hemiselüloz A	İyi	%70	Orta
Hemiselüloz B	Zayıf	%30	Orta
• Yapısal non-polisakkaridler			
Lignin	Yok	%5	Yok
• Yapısal olmayan polisakkaridler			
Pektin	Çok iyi	%100	Yoğun
Gamlar	Çok iyi	%100	Yoğun
Müsilajlar	İyi	%100	Yoğun
• Oligosakkaridler			
İnulin	İyi	%100	Yoğun
Frukto-oligosakkaridler (FOS)	İyi	%100	Yoğun
Galakto-oligosakkaridler (GOS)	İyi	%100	Yoğun
• Rezistan nişasta	Zayıf	%100	Orta

Uygulamada çözünür ve çözünmez arasında ayrım yapmak zordur, çünkü çözünmez fiberlerin bazıları aynı zamanda fermente olur ve çözünür fiberlerin hepsi glukoz ve lipit absorpsiyonunu etkilemez[5]. Bununla birlikte visköz jelleri oluşturan fiber kaynakları ilavesinin glukoz ve kolesterol kan konsantrasyonunu olumlu yönde etkilediğini gösteren veriler mevcuttur[16]. Yavaş ve eksik olarak fermente olan veya esasen kalın bağırsakta fermente olmayan diyet fiberleri kütle oluşturur ve bu nedenle kolon fonksiyonunu en uygun hale getirir[17]. Bugün, diyet fiberlerinin 'çözünür' veya 'çözünmez' terimleriyle değil, fakat daha çok viskozite ve fermente edilebilirlik gibi fizikokimyasal özelliklerle tanımlanması önerilmektedir.

Sindirilmeyen karbonhidratlar visköz jel oluşturma yetenekleri konusunda farklılık gösterirler. Çözünür veya visköz, sindirilemeyen karbonhidratlar daha çok yulaf, arpa, soya fasulyesi ve narenciye ürünlerinde bulunurken, çözünmeyen, non-visköz, sindirilemeyen karbonhidratlar tam buğday ve sebzelerde bulunur. Pektin, gum'lar ve beta-glukanın intestinal bileşenlerin viskozitesini değiştirdiği ve önemli sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. Visköz, sindirilmeyen karbonhidratlar (örn. yulaflardaki beta-glukan) karbonhidrat absorpsiyon hızını azaltmak suretiyle yararlı metabolik etkiler gösterir[18]. Burada etki gösteren faktörler luminal içerik viskozitesinin artışına bağlı kitle difüzyonu rezistansı ve karışmamış su tabakası *(unstirred water layer)* rezistansındaki artışı içermektedir. Ortaya konan faydalı etkiler, serum kolesterolünde düşüş ve postprandial glukoz ve insülin cevaplarında azalmadır. Çözünür ve çözünmez sindirilemeyen karbonhidrat tipleri intestinal bakteriler tarafından, fakat farklı derecelerde fermente edilir. Çözünür fiberler genellikle daha fazla fermente olur. Fermentasyon bireyin sağlığı için çok önemli olan KZYA oluşumunda hayati öneme sahiptir. Fermente edilemeyen (çözünmez) fiberler sağlık üzerindeki faydalarını su bağlama kapasitesi ve sonuçta ortaya çıkan kalınbağırsak geçiş zamanında kısalmayla ortaya koyarlar[5, 12]. Genel olarak, çözünmez fiberler daha az fermentasyona uğrar ve çözünür fiberlerden daha fazla su tutar. Bu nedenle çözünmez fiber dışkı kitlesi üzerinde çözünür fiberden daha fazla direkt etkiye sahiptir. Bununla birlikte fermente edilebilir fiber sindirimi bakteriyel büyümeyi stimüle eder ve fekal kitlede daha fazla artışa katkıda bulunur.

Kolonda bir (veya sınırlı sayıda) bakteri türünün artışını ve/veya aktivitesini selektif olarak stimüle ederek konakçıya yararlı etkiler sunan spesifik, sindirilemez karbonhidratlar mevcuttur. Bu etki ve ilave konakçı yararı 'prebiyotik kavramı'nı ortaya çıkarmaktadır[18, 19]. Prebiyotik özelliklere sahip sindirilemez karbonhidratlar çeşitli oligosakkaridler, pektin ve ayrıca beta-glukanları içermektedir. Genel olarak meyveler, sebzeler, tahıllar ve anne sütünde bulunur. En önemli prebiyotikler inulin, frukto- ve galakto-oligosakkaridlerdir. İnulin kolonda yararlı laktobasiller ve bifidobakterilerin artışını indükler ve potansiyel olarak patojenik mikroorganizmaların yükünü azaltır. Aynı şey frukto- ve galakto-oligosakkaridlerde de bulunur. Prebiyotikler için gereken özellikleri taşıyan fiberlere ek olarak diğer çeşitli substratlar da prebiyotik aktiviteler gösterir (Tablo 5.7.3.).

Tablo 5.7.3. Prebiyotik aktiviteleri olan özel substratlar

İnulin, Frukto-oligosakkaridler
Laktitol
Laktuloz
İzomalto-oligosakkaridler
Laktosukroz
Soya oligosakkaridleri
Transgalakto-oligosakkaridler

Fizyolojik etkilerine göre fiber sınıflandırması

Sindirilemeyen karbonhidratların alımı çeşitli pozitif fizyolojik etkiler yaratır[28].

Çeşitli sindirilemez karbonhidratlar gastrik boşalmayı yavaşlatarak ve iştahı azaltarak tokluğu artırır. Bu da kalori alımını düzenlemede ve vücut ağırlığını kontrol etmede terapötik faydalar gösterebilir.

Visköz, jel oluşturucu sindirilemez karbonhidratlar düşük yoğunluklu lipoprotein ve kolesterolün plazma seviyesini düşürür ve öğün sonrası kan glukoz ve insülin cevaplarını azaltır. Bu durum, diyabetes mellitus hastalarında kardiyovasküler hastalıkların ve uzun vadeli komplikasyonların ortaya çıkmasını etkiler.

Sindirilemeyen, fermente edilemeyen karbonhidratlar esas etkilerini fekal yük oluşturma ve kolon geçiş süresinin kısaltılmasında gösterir. İntestinal geçiş süresi ve dışkı kütlesi ters ilişkilidir. Geniş partikül boyutları küçük partikül boyutlarına göre dışkı kütlesinde büyük artışa ve geçiş zamanında önemli oranda azalmaya neden olur. Sindirilemeyen karbonhidrat tipi için konstipasyon, divertikülozis ve muhtemelen kolorektal kansere karşı koruyucu etkiler tanımlanmaktadır.

Özet

Diyet fiberi tanımı ve sınıflandırması birçok kez değişiklik göstermiştir. Diyet karbonhidratları muhtemelen en iyi şekilde kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmalıdır. Bununla birlikte, diyetteki, sindirilemeyen karbonhidratların fizyolojik etkileri ve sağlık üzerindeki etkileri sadece bu karbonhidratların primer kimyasal yapısına değil, aynı zamanda suda çözünürlük, fermentasyon ve visköz jel oluşumunu içeren fiziksel özelliklerine bağlıdır. Sindirilemeyen karbonhidratları (diyet fiberi) ve bu karbonhidratların fizyolojik etkilerini daha doğru olarak tanımlayacak bir dilin bulunması güçlüğü halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Englyst KN, Liu S, Englyst HN. Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. Eur J Clin Nutr 2007; 61:19–39.
2. British Nutrition Foundation. Complex Carbohydrates in Foods: Report of the British Nutrition Foundation's Task Force. London: Chapman and Hall 1990.
3. Englyst KN, Cummings JH. Resistant starch, a "new" food component: a classification of starch for nutritional purposes. In: Morton ID, ed. Cereals in a European Context. Chichester: Ellis Horwood 1987; 221–233.
4. Dietary reference intakes proposed definition of dietary fiber. A report of the panel on the Definition of Dietary Fiber and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board. Washington: National Academy Press 2001. /Available at: www.nap.edu/catalogue/10161.html/
5. Cummings JH, Stephen AM. Carbohydrate terminology and classification. Eur J Clin Nutr 2007; 61:5–18.
6. Asp NG, Björck I, Nyman M. Physiological effects of cereal dietary fibre. Carbohydr Polym 1993; 21:183–187.
7. Liljeberg H, Granfeldt Y, Björck I. Metabolic responses to starch in bread containing intact kernels versus milled flour. Eur J Clin Nutr 1992; 46:561–575.
8. Granfeldt Y, Liljeberg H, Drews A et al. Glucose and insulin responses to barley products: influence of food structure and amylose-amylopectin ratio. Am J Clin Nutr 1994; 59:1075–1082.
9. Cummings JH. Non-starch polysaccharides (dietary fibre) including bulk laxatives in constipation. In: Kamm MA, Lennard-Jones JE, eds. Constipation. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing 1994; 307–314.

10. Berger M, Venhaus A. Dietary fibre in the prevention and treatment of diabetes mellitus. In: Schweizer TF, Edwards CA, eds. Dietary Fibre - A Component of Food. London: Springer 1992; 279–293.
11. Wolever TMS, Jenkins DJA. Effect of dietary fibre and foods on carbohydrate metabolism. In: Spil- ler GA, ed. CRC Handbook of Dietary Fibre in Human Nutrition. Florida: CRC Press 1993; 111–152.
12. Bosaeus I. Fibre effects on intestinal functions (diarrhoea, constipation and irritable bowel syndrome). Clin Nutr 2004; 1:33–38.
13. Theander O. Chemistry of dietary fibre components. Scand J Gastroenterol 1987; 129:21–28.
14. Macfarlane GT, Cummings JH. The colonic flora, fermentation, and large bowel digestive function. In: Philips S, Pemberton JH and Shorter RG, eds. The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology, and Disease. New York: Raven Press 1991; 51–88.
15. Rombeau JL. Investigations for short-chain fatty acids in humans. Clin Nutr Suppl 2004; 1:19–23.
16. Jenkins DJA, Marchie A, Augustin LS et al. Viscous dietary fibre and metabolic effects. Clin Nutr Suppl 2004; 1:39–49.
17. Cummings JH. Constipation, dietary fibre and the control of large bowel function. Postgrad Med J 1984; 60:811–819.
18. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125:1401–1412.
19. Gibson GR, Fuller R. Aspects of *in-vitro* and *in-vivo* research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. J Nutr 2000; 130:391–395.
20. Meier R, Gassull MA. Effects and benefits of fibre in clinical practice. Clin Nutr Suppl 2004; 1:1–3.

5.8. Özel substratlar

5.8.1. Antioksidanlar ve fitokimyasallar

JC Preiser, P Furst
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri
- Antioksidan savunma sisteminin temellerini açıklamak
- Antioksidanların tükenmesiyle ortaya çıkan hasarı değerlendirmek
- Oksidatif stres biyomarkırları kavramını bilmek
- Antioksidan stratejilerini işletmek

Giriş

Bu kitabın 2.10. bölümünde tartışıldığı gibi oksidatif stres kavramı, pro-oksidan türleri ile anti-oksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik, çeşitli akut ve kronik durumların merkezindeki patojenik bir olay olarak progresif şekilde ortaya çıkmıştır. Bu ifade, antioksidan depolarının tükenmesini, kanser, kalp hastalığı, hızlanmış yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların prevalansındaki artışla ilişkilendiren epidemiyolojik bulgularla uyumludur. Aksine, aşırı meyve ve sebze tüketimi antioksidan aktiviteler üzerinde sinerjistik etki gösterir ve en azından kanser ve kalp hastalığı için kronik hastalık riskini düşürür.

Bu bölümde, antioksidanların özellikleri, antioksidanların tükenmesiyle ilişkili hasarlar, oksidatif stres biyomarkırları, antioksidan stratejileri ve diyette bulunan ve fitokimyasalları da içeren antioksidanlar incelenecektir.

5.8.1.1. Antioksidan nedir?

Tanıma göre antioksidan okside edilebilir bir substrata göre daha düşük konsantrasyonlarda olduğunda o substratın oksidasyonunu önemli derecede geciktiren veya önleyen bir maddedir[1].

İn vivo, antioksidan savunmalar enzimler ile suda ve lipitte çözünür maddeleri içerir.

- Enzimatik savunma hattı glutatyon peroksidazlar, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazı içerir. SOD antioksidan enzim ailesidir ve $O_2^{\bullet-}$'nin H_2O_2 ve O_2 dekompozisyonunu katalize eder. Glutatyon peroksidazlar selenyum içerir ve lipit oksidasyonundan kaynaklanan hidroperoksitleri azaltır. Katalaz özellikle H_2O_2 dekompozisyonunu katalize eder.
- İkinci savunma hattı düşük moleküler ağırlıklı bileşenleri, yani vitamin E ve C, karotenoidler ile fenolik ve polifenolik bileşenler gibi besin dışı antioksidanları içermektedir.

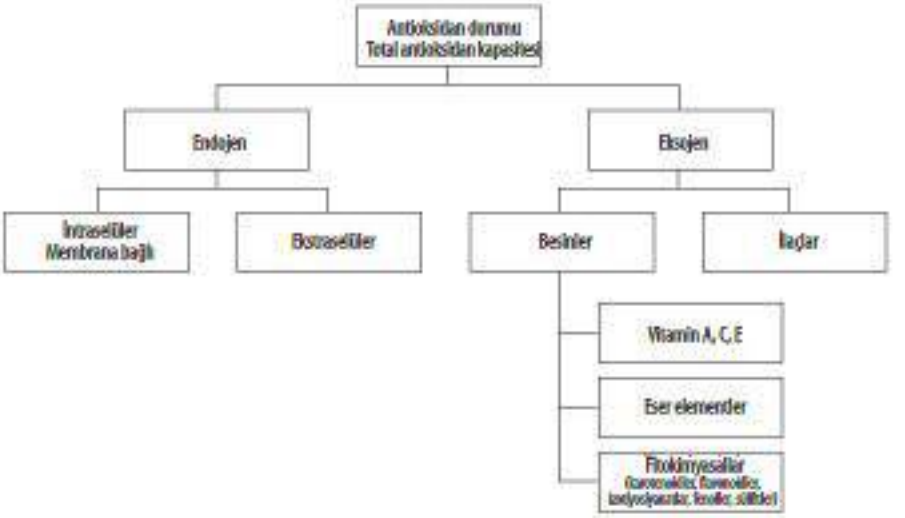
5.8.1.2. Antioksidanların tükenmesiyle ilişkili hasar

Vitamin E, C ve β-karotenin dolaşımdaki seviyelerinin azalması, oksidatif stres biyomarkırlarının konsantrasyonlarındaki artışla ilişkilidir ve katabolik stres sırasında sık rastlanan bir bulgudur. Geniş epidemiyolojik çalışmalarda vitamin E, C ve/veya β-karoten konsantrasyonlarındaki azalma ile kalp hastalığı, Alzheimer hastalığı ve kanser arasındaki ilişkiler rapor edilmiştir. Bu nedenle, Amerikan Kalp Birliği sağlıklı bireylere "Antioksidandan zengin çeşitli meyveler ve sebzeleri yiyin. Günde 5 veya daha fazla kez yiyin" tavsiyesinde bulunmaktadır[2]. Amerikan Kanser Birliği "Günde 5 veya daha fazla kez meyve sebze yiyin" önerisinde bulunmaktadır[3]. Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerika Kanser Araştırma Enstitüsü 1997 Gıda, Beslenme ve Kanserin Önlenmesi Raporu: Global Perspektif "Diyetin kansere karşı korumasının güçlü ve sebzeler ve meyveden zengin diyetle çok uyumlu" olduğunu ifade etmektedir[4]. Benzer şekilde karotenoidler lutein ve zeaksantin, gözde makular pigment dansitesini artırdığı gösterilmiş olan antioksidan aktiviteye sahiptirler.

5.8.1.3. Kimler antioksidan suplemanlarından fayda sağlar: oksidatif stres biyomarkırları

Antioksidanlardan fayda sağlayabilecek kişilerin özellikleri halen sorgulanmaktadır. Örneğin, kritik durumdaki hastalar, karaciğer, kas ve plazma glutatyon konsantrasyonları düşük olduğundan genellikle tükenmişlerdir ve bu dokulardaki antioksidatif kapasite azalmıştır. Bununla birlikte, bu hastalara verilecek optimal antioksidan miktarı ve tipi halen belirlenememiştir.

Oksidatif stres biyomarkırlarının kullanımı bu bağlamda büyük fayda sağlayabilirse de dikkatli bir yorum zorunludur. 'Oksidatif stres' oksidan türlerinin üretimi ile bu türlerin antioksidanlar tarafından nötralizasyonu arasındaki dengesizliğin sonucu olduğundan, oksidatif stresin doğru olarak değerlendirilmesi, her iki bileşenin (pro- ve anti-oksidanlar) miktarının belirlenmesini gerektirir[5,6]. Oksidatif hasarın kendisi,



Şekil 5.8.1.1. Antioksidanlar ve fitokimyasallar

ilişkili lipitler ve proteinlerin oksidatif yan ürünlerinin miktarının belirlenmesiyle hesaplanabilir. Anti-oksidan depolarının belirlenmesi ve/veya anti-oksidan enzimlerinin aktivitesi de ölçülebilir. Endojen antioksidan savunma mekanizmalarının toplamı ve besinler ve/veya ilaçlardan sağlanan eksojen antioksidan alımının miktarına ait global testler de (Şekil 5.8.1.1.) mevcuttur:

- 'antioksidan durumu' antioksidan tüketimi veya aktivite değişiklikleri veya antioksidan enzimlerinin ortaya çıkışından anlaşılabilir.
- 'total antioksidan kapasite' *in-vitro* olarak yaratılan serbest radikal aracılığıyla seçilmiş substratın dönüşümünü inhibe eden biyolojik örneğin (plazma, doku ekstresi ...) kapasitesinin ölçümüyle tahmin edilebilir.

5.8.1.4. Antioksidan stratejilerine genel bakış

İnsanlardaki hastalıkların tedavisinde antioksidan kullanımı çabaları geçici olarak üç temel alana ayrılabilir:

- Antioksidan savunma mekanizmalarının, endojen antioksidan prekürsörleri veya antioksidan enzim ko-faktörleri olarak güçlendirilmesi.
- Sentetik antioksidanlar (antioksidan özellikleri olan ilaçlar dahil) veya antioksidan vitamin suplemanlarının uygulanması.
- Reaktif oksijen türleri sentezi inhibitörleri (esas olarak ksantin oksidaz inhibitörleri).

Gebe olmayan ve emzirmeyen sağlıklı erişkinlerde antioksidan vitamin ve selenyum için genel tavsiyeler Tablo 5.8.1.1'de özetlenmektedir. Hastalığa özel bazı öneriler verilmiş ve güçlü bilimsel kanıttan ziyade uzman görüşüne dayanılmıştır. Örneğin,

oksidanla ilişkili tipik bir durum olan iskemi-reperfüzyon hasarı riski durumunda önleme amacıyla aşağıdaki dozlar önerilmiştir:
- β-karoten: 5–10 mg/gün
- vitamin E: 100–500 mg/gün
- vitamin C: 250–1000 mg/gün
- selenyum: 100–200 µg/gün

5.8.1.5. Diyetteki antioksidanlar

Antioksidanlar besinlerde, vitamin A, C ve E, mineraller/eser elementler veya fitokimyasallar şeklinde bulunur. ABD Gıda ve İlaç Birliği (FDA) gibi resmi kurumlar kanserle ilişkili meyveler ve sebzeler için sağlık önerileri sunmuşlardır. Bugün için önerilen günlük antioksidan vitamin ve eser element alımı miktarları, genel diyet alışkanlıkları ve antioksidan içeren besinlerin varlığı ve kompozisyonunu içeren çeşitli faktörlere bağlıdır (Tablo 5.8.1.1.).

Fitokimyasallar, bitkilere renk, lezzet, koku veren ve bitki hastalıklarına karşı koruyan, besin olmayan kimyasallardır. Bilinen binden fazla fitokimyasal vardır ve en azından bazıları antioksidan özelliklere sahiptir (Şekil 5.8.1.1.). Antioksidan özelliklere sahip ve iyi bilinen fitokimyasallar, domateslerdeki likopen, soğanlar, pırasalar ve sarımsaklardaki allil sülfitler, soyadaki izoflavonlar, meyveler ve sebzelerdeki flavonoidler ve çay ve üzümlerdeki polifenolleri içermektedir. Bugün için bu fitokimyasalların kullanımına dair kanıta dayalı diyet önerileri oluşturulmamıştır.

Tablo 5.8.1.1. Gebe olmayan ve enzimeyen sağlıklı erişkinlerde antioksidan vitamin ve selenyum için genel günlük doz tavsiyeleri

Ülke	Fransa	İngiltere	ABD
Vitamin A (µg)	600–800	750	300–900
Vitamin C (µg)	100–120	30	15–90
Vitamin E (µg)	10–15	Mevcut değil	9–15
Se (µg)	50–80	60–75	20–55

5.8.1.6. Antioksidan tedavisiyle ilgili geri kalan bazı sorular:

Antioksidan stratejisi alanı hızla ilerlemektedir ve bazen katı bilimsel kanıttan ziyade iddialar ve inançlara dayanmaktadır. Buna ilaveten, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler genel önerilerin doğruluğunu etkileyebilir. Bu nedenle, çeşitli konular halen yanıtlanmamıştır ve bilimsel olarak ele alınmaları gerekmektedir:
- Zamanında tedavi önemli midir?
- Antioksidan kokteyli nasıl hazırlanmalıdır (bileşenlerin oranları)?
- Optimal dozlar?
- Etkinlik nasıl izlenir?
- Hangi hasta kategorileri?

- Hangi antioksidanlar gerçek hastalık önleyici ve/veya sağlığı iyileştirici özelliklere ve terapötik potansiyellere sahiptir?
- Sağlığa yönelik risklerden kaçınmak için doz limitleri ne olmalıdır?
- Besinsel ve besinsel olmayan antioksidanların yüksek miktarda alımını takiben potansiyel yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali var mıdır?
- Antioksidan kombinasyonları büyük miktarlarda tek tek maddelerden daha etkili midir?
- Fitokimyasallar geleceğin intravenöz bileşenleri olarak kabul edilebilir mi: 'yeşil parenteral'?
- Büyük miktarda antioksidan ilavesi enteral ürünlerin tadını ve yapısını etkiler mi?
- Doğal besinsel ve besinsel olmayan antioksidandan zengin preperatların yararlı özellikleri rutin teknik işleme sırasında sürdürülecek mi?

Özet

Antioksidanlar, hücreleri ve dokuları oksidatif ve nitrosatif stresten koruyan önemli bileşenlerdir. Majör antioksidanlar, vitamin E, C ve glutatyonun sinerjistik ve tamamlayıcı bir tarzda etki gösterdikleri giderek daha fazla açıklık kazanmaktadır. Bu nedenle, hastalara 'antioksidan kokteyl' verilmesi daha yararlı olabilir.

Günümüzdeki antioksidanlarla ilgili toplanan bilgiler şüphesiz doktorlar, besinlerle ilgilenen bilim adamları, eczacılar, gıda mühendisleri ve gıda kimyacıları için büyük güçlükleri yansıtmaktadır. Ümit edilen odur ki, elde edilen bilginin pratiğe uygulanması konusunda gelecekte elde edilecek başarılar hasta sağkalımındaki artmayla ödüllendirilecektir. Diyet, beslenme, sağlık ve hastalık arasındaki ilişkiler konusundaki tahminler ve hipotezlerle ilgili süregiden kesin klinik değerlendirmeler, klinik beslenme aracılığıyla nelere ulaşabileceğimiz ve nelere ulaşamayacağımız konusunda güvenilir bilgiler sağlamalıdır.

Kaynaklar

1. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB Journal 1987; 1:358–364.
2. www.americanheart.org
3. www.cancer.org
4. Glade MJ. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Nutrition 1999; 15:523–526.
5. Lemineur T, Deby-Dupont G, Preiser JC. Biomarkers of oxidative stress in critically ill patients: what should be measured, when and how? Curr Opin Crit Nutr Metab Care 2006; 9:704–710.
6. Griffiths HR, Moller L, Bartosz G et al. Biomarkers. Mol Aspects Med 2002; 23:101–208.
7. Biesalski HK. The role of antioxidants in nutritional support. Nutrition 2000; 16: 593–596.
8. Grimble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice. New Horizons 1994; 2:175–185.

Faydalı internet kaynakları

1. www.afssa.fr
2. www.nutrition.org.uk
3. http://fnic.nal.usda.gov

5.8.2. Enflamasyon ve immüniteyi etkileyen besinler: ω-3 yağ asitleri

PC Calder, RF Grimble

Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

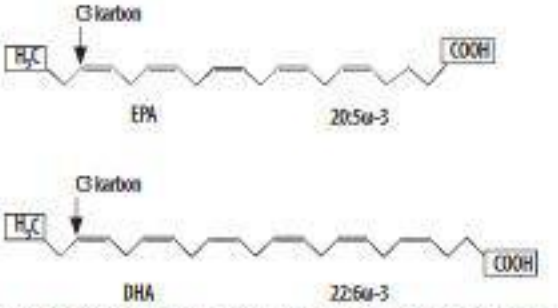
- Omega-3 (ω-3) yağ asitlerinin yapısını, diyet kaynaklarını ve tipik alımını anlamak
- Uzun zincirli ω-3 yağ asitlerinin hücre fonksiyonu ve enflamatuvar süreçlerdeki etki mekanizmalarını anlamak
- Yapay beslenmede uzun zincirli ω-3 yağ asitleri kullanımının mantığını anlamak
- Parenteral ve enteral beslenmede uzun zincirli ω-3 yağ asitlerini kullanarak gerçekleştirilen çalışmaları öğrenmek

5.8.2.1. ω-3 yağ asitleri

ω-3 yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir ve terminal metil karbon 1 numaralı karbon olarak sayıldığında 3 numaralı karbonda terminal çift bağa sahiptir[1]. En basit ω-3 yağ asidi α-linolenik asittir (18:3 ω-3).

ω-6 analog linoleik asidi gibi (18:2 ω-6), α-linolenik asit de hayvanlarda (insanlar dahil) sentezlenemez ve bu nedenle 'esansiyel yağ asidi' olarak sınıflandırılır. Memeli hücreleri α-linolenik asit sentezleyemezler, fakat daha ileri desatürasyon ve elongasyon ile onu metabolize edebilirler[1]. Bu nedenle α-linolenik asit eikozapentaenoik aside dönebilir (20:5 ω-3; EPA). EPA'nın dokozaheksaenoik aside dönmesini sağlayan daha kompleks bir yol (22:6 ω-3; DHA) mevcuttur.

Linoleik asit metabolizması α-linolenik asitle aynı enzimleri paylaşır, bu nedenle ω-3 ve ω-6 yağ asidi aileleri arasında direkt rekabet vardır[1]. Bu yol kullanılarak linoleik asit araşidonik aside döner (20:4 ω-6). EPA ve DHA 'uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri' olarak adlandırılır.



Şekil 5.8.2.1. Eikozapentaenoik asit (20:5 ω-3; EPA) ve dokozaheksaenoik asidin (22:6 ω-3; DHA) kimyasal yapıları

5.8.2.2. ω-3 yağ asitleri diyet kaynakları ve tipik alımları

Yeşil yapraklarda yağ asitlerinin %50'den fazlası tipik olarak α-linolenik asittir, fakat yeşil yapraklar zengin yağ kaynakları değildir. Bazı tohumlar ve tohum yağları ve bazı kabuklu yemişler bol miktarda α-linolenik asit içerirler. Keten tohumu (bazen 'bezir' olarak adlandırılır) ve bunların yağı tipik olarak yağ asitlerinin %45–55'ini α-linolenik asit olarak içerirken, soya fasulyesi yağında tipik olarak yağ asitlerinin %5–10'u α-linolenik asittir. Kolza yağı ve ceviz gibi kabuklu yemişler de α-linolenik asit içerir. Mısırözü yağı, ayçiçeği yağı ve aspur yağı çok az α-linolenik asit içerir, fakat bu yağlar yüksek oranda linoleik asit şeklinde yağ asitleri içerirler.

Batı ülkelerinde yaşayan erişkinlerin tipik α-linolenik asit alımları 0,5–2 g/gün'dür. Bu miktar, birçok Batı diyetinde ana poliansatüre yağ asidi olan ω-6 yağ asidi linoleik asit alımından tipik olarak 5–20 kez daha azdır. Balıklar, lipidi karaciğerinde depolayan 'yağsız balık' (örn. morina) veya lipidi etinde depolayan 'yağlı' balık (örn. uskumru, ringa, somon, tuna, sardalya) olarak sınıflandırılabilir. Diğer gıda maddeleriyle karşılaştırıldığında, balık ve diğer deniz ürünleri uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri EPA ve DHA açısından zengin kaynaklardır. Bununla birlikte, farklı balık tipleri farklı miktarlarda yağ asitleri ve farklı EPA / DHA oranları içerirler. Bu durum kısmen balığın metabolik özelliklerine ve aynı zamanda balıkların beslenmesi, su ısısı ve mevsime bağlıdır. Bununla birlikte, tek yağsız balık porsiyonu içeren öğün ~0,2–0,3 g uzun-zincirli ω-3 yağ asidi sağlarken, tek yağlı balık porsiyonu içeren öğün 1,5–3,0 g sağlar.

İngiltere, diğer Kuzey ve Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya ülkelerindeki erişkinlerde ortalama uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri alımı ~0,15–0,25 g/gün'dür. Bununla birlikte, alımların dağılımı yağlı balık tüketicileri ve yağsız balık tüketicilerine göre çift modludur. Avustralyalı erişkinlerde uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri alımına dair son tahmin medyan olarak ~0,03 g/gün belirtilmesine karşılık ortalama alım ~0,19 mg/gün'dür. Çok miktarda ve daha düzenli olarak yağlı balık tüketen toplumlarda (örn. Japonlar) alımlar Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'daki insanlardan daha yüksektir.

Yağlı balık etinden veya yağsız balık karaciğerinden elde edilen yağ 'balık yağı' olarak adlandırılır ve uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinden zengin olmaktan farklı özelliğe sahiptir. Farklı çeşitlerdeki yağlı balıklar, farklı miktarlarda ω-3 yağ asitleri ve farklı miktarda balık yağı içerirler. EPA ve DHA tipik balık yağı preperatındaki yağ asitlerinin ~%30'unu oluşturur. Bir gram balık yağı kapsülü ~0,3 g EPA artı DHA sağlar. Balık ve balık yağları arasında sadece ω-3 yağ asitleri değil, aynı zamanda relatif bireysel uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri oranları da farklılık gösterir. Örneğin, morina karaciğeri yağında EPA, DHA'dan daha fazla iken, tuna yağında DHA, EPA'dan daha fazladır. Balık yağı kapsüllerinde, yağ asitleri genellikle triaçilgliserol formunda bulunur, fakat bu yağ asitleri fosfolipitler ve etil esterler şeklinde de bulunur.

5.8.2.3. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri suplementasyonu insanlarda plazma, hücreler ve dokulardaki yağ-asidi kompozisyonunu değiştirir

Farklı plazma lipit havuzları, hücreler ve dokular farklı yağ-asidi kompozisyonlarına sahiptir. Diyetin balık-yağı kapsülleriyle suplementasyonu sonrasında yağ asidi

profillerinde değişiklik rapor edilmiştir; yazarlar bu tip bir suplementasyonun, plazma lipitleri, trombositler, eritrositler, lökositler, kolon dokusu, kardiyak doku ve muhtemelen diğer birçok hücre ve doku tipinde EPA ve DHA'nın ortaya çıkmasına neden olduğunu rapor etmektedirler. Parenteral balık yağı uygulamasının da plazma lipitleri ve lökositlerde yağ asidi kompozisyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Balık yağından EPA ve DHA alımı kısmen araşidonik asit gibi uzun-zincirli ω-6 yağ asitleri pahasınadır ve doz-yanıt modunda ortaya çıkmaktadır[2]. Bununla birlikte, farklı havuzlar içine EPA ve DHA alımı farklı oranlarda ve değişik derecelerde (yani farklı etkinliklerde) ortaya çıkar.

5.8.2.4. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin etki mekanizmaları

Hücreler ve dokularda ω-3 yağ asidi içeriğinin artışı aşağıda tartışıldığı gibi farklı mekanizmalarla hücre fonksiyonunu etkiler[3].

- Membran düzeni (akışkanlık) gibi ***hücre membranı fiziksel özelliklerindeki değişiklikler*** ile reseptörler, taşıyıcılar, iyon kanalları ve sinyalleme enzimlerini içeren membran proteinlerinin aktivitesini etkileyen ve 'raftlar' olarak adlandırılan membran alanlarının yapısındaki değişiklikler. İmmün hücrelerde lipit raftları üzerindeki ω-3 yağ asitlerinin etkileri iyi belgelenmiştir.
- Membran reseptörlerinin ekspresyonu, aktivitesi veya bağlanmasındaki değişiklik veya intraselüler sinyal transdüksiyon mekanizmalarındaki değişiklik yoluyla ***hücre sinyalleme yolları üzerindeki etkiler.*** Bu etkilerin sonucunda, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu değişir ve gen ekspresyonu değişikliğe uğrar. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin varlığında modifiye olduğu rapor edilen transkripsiyon faktörleri nükleer faktör κ B (NFκB) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)-α ve gama'yı içermektedir. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin enflamatuvar hücrelerde NFκB aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir ve bu durum mRNA'da ve sekrete edilen protein seviyelerinde enflamatuvar sitokin (örn. tümör nekroz faktör (TNF)-α) ekspresyonundaki azalmayla ilişkilidir. Ayrıca, uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin, anti-inflamatuvar etkilere sahip ligandlar ve PPAR-g aktivatörleri olarak işlev gösterdiği görülmektedir.
- ***Üretilen lipit mediyatörleri modelindeki değişiklikler*** (örn. eikozanoidler). Farklı mediyatörler farklı biyolojik aktivitelere ve güçlere sahiptir. ω-6 yağ asidi araşidonik asit siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri aracılığıyla eikozanoid sentezinin olağan substratıdır. Bu eikozanoidler, klasik enflamasyon mediyatörleri arasında yer alan ve immün fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli 2. seri prostaglandinler (PG), 2. seri tromboksanlar (TX) ve 4. seri lökotrienleri (LT) içerir. Bu eikozanoidlerin aşırı üretimi ve konsantrasyonu birçok patofizyolojik durumla ilişkilidir ve araşidonik-asit metabolizması tanımlanmış farmakolojik hedeftir. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri immünite ve enflamasyona katılan hücre membranlarında araşidonik asidin kısmen yerini alır ve araşidonik asitten PG, TX ve LT üretiminin azalmasına neden olur. Bu durum ω-3 yağ asitlerinin önemli anti-inflamatuvar etkisidir. EPA da siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimlerinin substratı olarak işlev gösterir ve

farklı eikozanoid ailelerini oluşturur: 3. seri PG'ler ve TX'lar ile 5. seri LT'ler. Bunun fonksiyonel önemi EPA'dan oluşturulan ve araşidonik asitten üretilenlerden daha az potent olan mediyatörlerdir. Araşidonik asitten eikozanoid oluşumu modülasyonu ve alternatif eikozanoid ailesi için substrat olarak işlev gösteren EPA'ya ek olarak, araştırmacılar son zamanlarda EPA ve DHA'dan oluşan ve 'resolvin' olarak adlandırılan yeni bir potent anti-inflamatuvar ve enflamasyon-çözücü mediyatör grubu tanımlamışlardır[4]. Model sistemleri üzerindeki son çalışmalar, bu mediyatörlerin üretiminin uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar eyleminden sorumlu olabileceğine işaret etmektedirler[4].

Bu nedenle, ω-3 yağ asitleri eikozanoid-bağımlı ve eikozanoid-bağımsız etkiler ortaya koymaktadır. Eikozanoid-bağımsız etkiler enflamasyona katılanlar da dahil olmak üzere gen ekspresyonu üzerindeki etkileri içermektedir[3,5]. Bu durum, uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin kendi fizyolojik etkilerini ortaya koyduğu bu mekanizmalar ve sonuçta hücreler ve dokularda gelişen modifikasyonlar aracılığıyla oluşmaktadır. Birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörü, uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri aracılığıyla yararlı bir değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklikler, kan basıncı, platelet reaktivitesi ve tromboz, plazma trigliserid konsantrasyonları, vasküler fonksiyon, kardiyak aritmiler ve enflamasyonu içermektedir[6]. Sonuç olarak, uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri alımındaki artış kardiyovasküler morbidite ve mortalitede düşüşe neden olmaktadır[6]. Gerçekten de, uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri ile yapılan suplementasyon çalışmaları mortalitedeki azalmayı göstermiştir. Bu yağ asitlerinin diğer birçok, non-kardiyovasküler etkileri de gösterilmiş ve bu yağ asitleri suplemanlarının birçok durumda yararlı olduğu ortaya konmuştur. Örneğin, bu yağ asitleri romatoid artritte[7] ve enflamatuvar bağırsak hastalığında[8] başarıyla kullanılmıştır ve diğer enflamatuvar durumlarda da yararlı olabilirler[9].

5.8.2.5. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri deneysel çalışmaları

Aspur (yalancı safran) yağıyla (linoleik asitten zengin) karşılaştırıldığında, diyette veya intravenöz verilen balık yağı tüketimi, intraperitoneal endotoksin verilen kobaylarda sağkalımı artırmıştır[5]. Diyette balık yağı tüketimi dolaşımdaki post-endotoksin enflamatuvar eikozanoidler ve sitokinleri azaltmış, rodentlerde endotoksine karşı anoreksik ve metabolik cevapları azaltmış, endotoksik sıçanlar ve domuzlarda kalp ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmiş ve akciğer ödemini azaltmıştır[5]. Düşük doz endotoksin alan sıçanlara balık yağı infüzyonu mezenterik lenf nodları ve karaciğerde yaşayabilir bakteri sayısını azaltmıştır. Balık yağı bağırsak boyunca bakteriyel translokasyonu azaltmamış, bu nedenle yazarlar balık yağının bakterilerin ölümünü artırdığı sonucuna varmışlardır. Linoleik asitten zengin sebze yağlarıyla karşılaştırıldığında, diyetle alınan veya intravenöz balık yağı canlı bakteriyel patojenlerle temasta sağkalımı uzatmıştır[5]. Buradan, uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin konakçının immün savunmalarını iyileştirdiği sonucuna varılabilir. İlginç bir şekilde, birçok çalışma anahtar mekanistik etki olarak balık yağıyla indüklenen PGE2 üretimi azalması üzerine

odaklanmış ve PGE2'nin (araşidonik asit derivesi eikozanoid) enfeksiyona cevap olarak ortaya çıkan pro-enflamatuvar ve immünsupresif etkisinin konakçının sağkalımına zararlı olabileceğini öne sürmüştür.

5.8.2.6. Yapay beslenmede balık yağı

Gerekçe

Yapay beslenme gereken hastalar genellikle aşırı enflamatuvar yanıt ve immünsüpresyon riski altındadır. Bu durum yaralanma veya travmanın yapısına ve kapsamına ve enfeksiyöz ajanların varlığına bağlıdır. Yapay beslenmede geleneksel olarak ω-6 yağ asitlerinden zengin sebze yağları (örn. soya fasulyesi yağı) kullanılmıştır. Aşırı miktarda ω-6 yağ asidi verilmesinin kısmen eikozanoidlerin etkisiyle enflamasyon ve immünsüpresyonu artırdığına dair bir görüş mevcuttur[10-14].

Majör gastrointestinal cerrahi sonrası hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, infüze edilen linoleik asit miktarının, hastanede kalış süresi uzunluğunun iki belirleyicisinden biri olduğunu (infüze edilen 100 gram linoleik aside karşı 1,6 gün uzama), diğer belirleyicinin ise nütrisyonel desteğin başlamasındaki gecikme olduğunu göstermiştir.

Birçok *in-vitro* deneyde soya fasulyesi bazlı lipit emülsiyonlarının immünsupresif etkiler gösterebileceği ve bu etkilerin enfeksiyon ve sepsis riski altındaki hastalarda açıkça zararlı olabileceği gösterilmiştir. Soya fasulyesi tabanlı lipit emülsiyonları ile yapılan klinik çalışmalar çelişkili kanıtlar ortaya koymakta, bazıları muhtemelen kötü sonuçlara bağlı olarak selektif immünsupresif etkiler gösterirken, diğer çalışmalar immün sistem veya sonuçları üzerinde bu tip etkiler göstermemektedir[13,14]. Bu tip çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıklara rağmen sadece soya fasulyesi yağına dayalı lipit emülsiyonları kullanımının optimal olmayacağına dair bir görüş geliştirilmiştir[10-14]. Uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri kısmen ω-6 yağ asitlerinin tersine etki gösterir (örn. eikozanoid profillerinin değiştirilmesi), bu nedenle kullanılan soya fasulyesi yağının miktarını azaltma aracı olarak öne sürülmüşlerdir.

Parenteral nütrisyonda balık yağı

Parenteral nütrisyonda kullanılan ve bileşen olarak balık yağı içeren üç lipit emülsiyonu vardır: Omegaven, Lipoplus ve SMOFLipid.

- Omegaven saf balık yağı emülsiyonudur (100 g lipit/L) ve tipik olarak ~3 g EPA + DHA / 100 ml içerir. Omegavenin diğer emülsiyonlarla kombine olarak kullanılması (soya fasulyesi yağına dayalı olanlar veya orta-zincirli trigliserid ve soya fasulyesi yağı karışımı) önerilmektedir. Böylece Omegaven infüze edilen emülsiyonun %10–20'sini verir.
- Lipoplus (bazı ülkelerde Lipidem olarak adlandırılır) lipit karışımı %50 orta-zincirli trigliseridler, %40 soya fasulyesi yağı ve %10'u modifiye balık yağından oluşan bir emülsiyondur (200 g lipit/L). Her 100 ml Lipoplus tipik olarak yaklaşık 1,2 g EPA + DHA içerir.
- SMOFLipid, lipit karışımı %30 orta-zincirli trigliseridler, %30 soya fasulyesi yağı, %25 zeytinyağı ve %15 balık yağından oluşan bir emülsiyondur (200 g lipit/L). Her 100 ml SMOFLipid tipik olarak yaklaşık 1 g EPA + DHA içerir.

Bu emülsiyonların her biri, diğer emülsiyonlarla birlikte, post-gastrointestinal cerrahi hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda total parenteral nütrisyonun (TPN) bileşeni olarak kullanılmıştır[13, 14]. Balık yağı kullanımının istenmeyen etkileri rapor edilmemiştir ve bu tip hastalarda kullanılmasının güvenli olduğu anlaşılmıştır. Gastrointestinal cerrahiden birkaç gün sonra hastalara balık yağı içeren lipit emülsiyonlarının intravenöz infüzyonu, lökositlerin yağ asidi kompozisyonunda değişim (daha fazla EPA içeriği), enflamatuvar hücrelerin eikozanoid üretim profilinde değişiklik (araşidonik asitten daha az LTB_4 ve EPA'dan daha fazla LTB_5), kan enflamatuvar sitokin konsantrasyonlarında düşüş (TNF-α ve İnterlökin IL-6) ve immün fonksiyonun daha iyi korunması (antijen sunumu, T-hücre fonksiyonu görünümü) ile sonuçlanmıştır[13, 14]. İki çalışmada, balık yağı kullanımının yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresinde azalma eğilimi ile ilişkili olduğu ve üç çalışmada balık yağının hastanede kalış süresini belirgin şekilde kısalttığı rapor edilmiştir (ayrıca iki çalışmada hastanede kalış süresinde azalma eğilimi rapor edilmiştir). Olumlu eğilimler rapor eden çalışmalardaki istatistiksel anlamlılık eksikliği bu çalışmaların örneklem boyutunun küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Perioperatif balık yağı uygulaması postoperatif uygulamadan daha üstündür ve bu üstünlük muhtemelen ω-3 yağ asitlerinin lökositler ve diğer dokular içine daha iyi katılmasından kaynaklanmaktadır.

Az sayıda çalışmada, enteral nütrisyona tolerans gösteremeyen septik hastalarda parenteral balık yağı tüketimi değerlendirilmiştir[13, 14]. Bu çalışmalar balık yağı kullanımı ile enflamasyonda azalma olduğunu göstermişlerdir. Bir büyük (fakat kontrolsüz) heterojen hasta grubu (abdominal sepsis, çoklu travma ve şiddetli kafa yaralanması olanlar dahil) üzerinde yürütülen parenteral balık yağı çalışmasında >0,05 g balık yağı/kg/gün alan hastalarda enfeksiyon oranında düşüş ve YBÜ ve hastanede kalış süresinde kısalma bulunmuştur[15]. >0,1 g balık yağı/kg/gün alan hastalarda mortalite belirgin düşüş göstermiştir. Bununla birlikte, kritik hastalarda balık yağının enflamatuvar süreç ve immün fonksiyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Enteral nütrisyonda balık yağı

Impact gibi "bağışıklığı artırıcı" enteral formüller içine balık yağı katılmıştır. Bu formüllerin kullanıldığı bazı çalışmalarda fagositoz, respiratuvar burst, lenfosit proliferasyonu ve T-lenfositleri tarafından sitokin üretimi gibi immün fonksiyon özelliklerinde iyileşmeler gösterilmiştir[16]. Ayrıca, birçok yazar TNF-α ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin üretiminde veya dolaşımdaki konsantrasyonlarında azalma olduğunu rapor etmektedirler[16]. Sonuçların incelendiği meta-analizler cerrahi sonrası hastalarda enfeksiyonlar ve hastanede kalış süresi bağlamında yarar tanımlamışlar, fakat mortalite ile ilgili hiçbir etki bulamamışlardır; kritik hastalarla ilgili bulgular daha az netlik kazanmıştır[17]. Bu formüllerin hangi komponent(ler)inin immün fonksiyon, enflamasyon ve sonuçlarla ilgili etkilerden sorumlu olduğu bilinmemektedir.

Balık yağı, akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu hastaları üzerinde yürütülen çalışmalarda kullanılan bir diğer enteral formül, OxEPA'nın bileşenidir[18]. OxEPA aynı zamanda ω-6 yağ asidi γ-linoleik asit ve bir dizi antioksidan içerir. Üç çalışmada ω-3 yağ asidi içeren formüllerin kontrollerden anlamlı biçimde daha yararlı etkilere sahip olduğu, arterial oksijenasyon ve gaz değişiminde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu etkilerin lökositlerin alveolar sıvıya infiltrasyonundaki azalma ve alveolar sıvıda enflamatuvar sitokinler ve kemoatraktanların konsantrasyonlarındaki düşüşe bağlı, en azından ilişkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların meta-analizi, ω-3 yağ asitleri içeren formül alan hastalarda mortalite riskinde azalma, yeni organ yetmezliği gelişimi riskinde, mekanik ventilasyon zamanında ve YBÜ'de kalınan zamanda düşüş göstermiştir[18]. Her ne kadar bu çalışmalarda kullanılan deneysel ve kontrol formülleri arasındaki birçok kompozisyon farklılığı tüm etkilerin ve faydaların tek bir besine bağlı olmasının mümkün olmadığını göstermekte ise de, enflamatuvar mediyatörler üzerindeki etki uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin etkisiyle uyumludur. Bu nedenle gözlenen etkileri bu yağ asitlerinin varlığına bağlamak cazip görünmektedir.

Özet

Cerrahi ve travmaya yanıt bazı hastalarda aşırı enflamasyon ve immünsüpresyona neden olabilir. Yapay beslenmede verilen ω-6 yağ asitleri bu durumun oluşmasında kısmen rol oynayabilir. Kullanılan linoleik asit miktarını azaltmanın bir yolu sebze yağını kısmen balık yağı ile değiştirmektir. Balık yağında bulunan uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri enflamatuvar eikozanoidler ve sitokinlerin üretimini azaltabilir. Direkt (eikozanoid substratı olarak araşidonik asitle yer değiştirerek ve resolvinleri de içeren anti-inflamatuvar lipit mediyatörlerini üreterek) ve indirekt (transkripsiyon faktörün aktivasyonu aracılığıyla enflamatuvar genlerin ekspresyonunu değiştirerek) etki gösterir. Bu nedenle, uzun-zincirli ω-3 yağ asitleri potansiyel olarak yararlı anti-inflamatuvar ajanlardır ve hiper-enflamatuvar durum ve sepsis gelişimi riski altındaki hastalarda yararlı olabilirler. Cerrahi (özellikle gastrointestinal) sonrasında erişkinlere verilen parenteral nütrisyonda balık yağı içeren lipit emülsiyonları kullanılmıştır. Bu durum enflamatuvar mediyatör modelleri ve immün fonksiyondaki değişikliklerle ve bazı çalışmalarda YBÜ ve hastanede kalış süresindeki azalma ile ilişkilidir. Perioperatif balık yağı uygulaması postoperatif uygulamadan üstün olabilir. Kritik hastalığı olan erişkinlerde parenteral olarak balık yağı kullanılmıştır. Burada enflamatuvar süreçler üzerindeki etkiler, immün fonksiyon ve son noktalar netlik kazanmamıştır, çünkü çok az sayıda çalışma vardır ve mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bir önemli faktör sonuçları etkilemek için gereken balık yağı dozudur. Balık yağı, cerrahi sonrası ve kritik hastalarda kullanılan enteral formüllere eklenmiştir. Belirli hasta gruplarında bazı formüllerin yararı açıktır ve bu yararlar aktif içerik olarak ω-3 yağ asitleri ile uyumludur.

Kaynaklar

1. Calder PC, Burdge GC. Fatty acids. In: Nicolaou A, Kafatos G, eds. Bioactive Lipids. Bridgewater: Oily Press 2004; 1–36.
2. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. Prost Leuk Essent Fatty Acids 2008; 79:101–108.

3. Miles EA, Calder PC. Modulation of immune function by dietary fatty acids. Proc Nutr Soc 1998; 57:277–292.
4. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol 2008; 8:349–361.
5. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. Lipids 2003; 38:343–352.
6. Calder PC. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clin Sci 2004; 107:1–11.
7. Calder PC. PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. Proc Nutr Soc 2008; 67:409–418.
8. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. Mol Nutr Food Res 2008; 52:885–897.
9. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006; 83:1505–1519.
10. Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? Clin Nutr 2000; 19:7–14.
11. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition – state of the art and future perspectives. Clin Nutr 2001; 20:11–14.
12. Grimble R. Fatty acid profile of modern lipid emulsions: scientific considerations for creating the ideal composition. Clin Nutr Suppl 2005; 1:9–15.
13. Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: rationale and reality. Proc Nutr Soc 2006; 65:264–277.
14. Calder PC. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. Proc Nutr Soc 2009; 68:252–260.
15. Heller AR, Rössler S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 2006; 34:972–979.
16. Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. Braz J Med Biol Res 2003; 36:433–446.
17. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. Brit J Nutr 2007; 98:133–139.
18. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. J Parenter Enteral Nutr 2008; 32:596–605.

5.8.3. İmmüniteyi etkileyen besinler: deneysel ve klinik veriler

YM Dupertuis, F Cai, C Pichard
Çeviren: ***M Uyar***

Öğrenim hedefleri

- İmmün besinlerin ayrı ayrı etkilerini özümsemek
- İmmün besinlerin zararlı ve yararlı etkileri arasında ayrım yapabilmek
- Hastanın durumuna uygun immün besin profilini seçmek

Giriş

Glutamin (Gln), arginin (Arg), nükleotidler, ω-3 poliansatüre yağ asitleri (ω-3 PUFA) ve mikrobesinlerle zenginleştirilen nütrisyonel formüllerin majör cerrahiye alınan veya yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda immün sistemi ve gastrointestinal (GI) beslenme ve gelişmeyi güçlendirdiği öne sürülmüştür. Bu tip bir nütrisyonel stratejinin geç postoperatif enfeksiyonlar, yara komplikasyonları, mekanik ventilasyon süresi, hastanede kalış süresi ve tedavi maliyetlerini azalttığı bildirilmiştir. Her ne kadar birçok klinik çalışmada bu pozitif etkiler gözlenmişse de çeşitli çalışmalar

şiddetli sepsis veya GI intoleransı olan hastalardaki potansiyel zarara işaret etmiştir[1]. Bu nedenle bu immün besinlerin etkilerine dair deneysel ve klinik veriler bu bölümde incelenmektedir.

5.8.3.1. Glutamin

Gln organizmada en fazla bulunan non-esansiyel amino asittir. Bununla birlikte, katabolik stres sırasında (örn. travma, yanık, sepsis) iskelet kası depolarındaki Gln tükenirse, koşullu esansiyel kabul edilir. Gln mobilizasyonu hepatik glikoneogenez ve enterositler, lenfositler ve nötrofillerdeki nükleotid sentezine substrat sağlar[2]. Gln, ornitin prekürsörü olarak poliamin sentezi aracılığıyla bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. Gln, glutamatın sırasıyla proline ve glutatyona dönüşümü aracılığıyla doku tamirini pozitif olarak etkiler ve oksidatif strese karşı savunma sağlar (Şekil 5.8.3.1.). Çok sayıda deneysel veri ve insan çalışması immün, muskuler ve GI fonksiyonlarda glutaminin önemini doğrulamaktadır.

Deneysel veriler

Gln uygulaması GI bakteriyel translokasyonu azaltır, nükleik asit sentezini, lenfosit ve makrofaj aktivasyonu ve proliferasyonunu ve interlökinler IL-1 ve IL-2 ekspresyonunu artırır. Gln suplementasyonu muhtemelen intraselüler glutatyon seviyelerini koruyarak ve enterosit proliferasyonu ve protein sentezini stimüle ederek farklı hayvan yaralanması modellerinde GI mukozayı korur. Kanserdeki deneysel veriler Gln aracılığıyla tümör büyümesi stimülasyonuna dair kesin kanıtlar sunmamaktadır. Gln etkilerine ilişkin majör bulgular Tablo 5.8.3.1'de özetlenmektedir.

Tablo 5.8.3.1. Deneysel modellerde glutaminin etkileri

Total parenteral nütrisyonla ilişkili mukozal atrofi	↓ GI mukozal permeabilite
Gram-negatif sepsis	↓ GI mukozal hasar, ↑ protein sentezi
İntestinal iskemi-reperfüzyon	↓ Lipit peroksidasyonu, ↑ glutatyon
Kısa bağırsak sendromu	↓ Diyare, ↑ GI mukozal büyüme
Kanser	↓ Protein yıkımı, ↑ kas protein sentezi

İnsan çalışmaları

Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda, Gln, Arg, nükleotidler ve ω-3 PUFA ile perioperatif immün beslenmenin majör cerrahiye alınan GI kanser hastalarında postoperatif komplikasyonları azalttığı ve sonuç olarak hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu tip hastalarda sadece Gln ile zenginleştirilmiş enteral formüllerin kullanımını destekleyen yeterli veri mevcut değildir[3].

Gln daha stabil dipeptid formunda (örn. alanil-Gln veya glisil-Gln) intravenöz olarak uygulandığında klinik çalışmalar daha kesin sonuçlar vermektedir. İntestinal mukoza trofizmi ve T-lenfosit yanıtında koruyucu etkiye işaret etmektedirler[4]. Bir

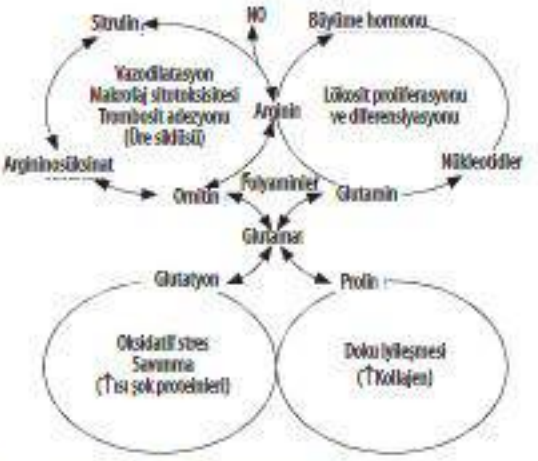
meta-analiz bu tip hastalarda intravenöz 20–40 g/24 saat Gln-dipeptid uygulamasının kısa süreli sonuçlarda iyileşme sağladığını göstermiştir[5]. Glutaminin radyotoksisite ve kemotoksisiteye karşı koruyucu rolü daha az nettir ve daha fazla iyi yürütülen, plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Yanık hastalarında standart enteral formüllere Gln ilavesinin intestinal permeabilite ve yara iyileşmesini artırdığı, plazma endotoksin seviyeleri, hastanede kalış süresi ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir[6]. Travma hastalarında standart enteral formüllerde Gln suplementasyonu bakteriyemi, pnömoni ve sepsis prevalansını düşürmeye katkıda bulunmuştur[7]. YBÜ'de yürütülen çeşitli klinik çalışmalarda dipeptid formunda (0,3–0,6 g/kg/gün) intravenöz Gln (0,2–0.4 g/kg/gün) uygulaması glisemik kontrol ve morbiditede iyileşme sağlamış ve enfeksiyon ve mortalite prevalansını düşürmüştür[8].

5.8.3.2. Arginin

Arginin, üre siklusu yoluyla nitrojenin transportu, depolanması ve atılımında önemli rol oynar. Örtüşen metabolik yollar nedeniyle argininin immün sistem üzerindeki etkileri birçok açıdan glutamin ile gözlenen etkilere benzerlik göstermektedir[9]. Arg dolaşımdaki sitrullinden sentezlenir, sitrullin ise bağırsakta diyetle alınan glutaminden üretilir. Bu nedenle, glutamin gibi Arg de non-esansiyel bir amino asittir ve katabolik streste esansiyel hale gelebilir. Arg, büyüme hormonu salınımını ve ornitinden poliamin sentezini stimüle ederek, lenfositler, enterositler ve fibroblastlar gibi hızla bölünen hücrelerin proliferasyonunu artırır. Argininin nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sitrulline dönüşümü nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olur ve nitrik oksit, lökosit birikimi ve migrasyonunu etkileyerek ve GI mukoza içine erken granülosit infiltrasyonunu sağlayarak enflamatuvar cevapta potent mediyatör olarak işlev görür. Küçük miktarlarda NO kalıtsal immüniteyi pozitif olarak etkiler. Bununla birlikte, enflamatuvar sitokinler veya bakteriyel endotoksinler aracılığıyla NOS indüksiyonuna bağlı aşırı NO üretimi özellikle vazodilatasyonu artırarak pro-enflamatuvar etkiler gösterir (Şekil 5.8.3.1.).

Deneysel veriler

Selektif NOS inhibitörü nitro-arginin metil ester aracılığıyla NO üretimi supresyonu, GI permeabilite ve splenik atrofiyi indükler ve hematopoez, mast hücresi reaktivitesi, vücut ağırlığı ve genel sağlığını azaltır. Arg suplementasyonu bu inhibisyonu tersine çevirir ve timik büyüme, mitojenlere mononükleer cevap, lenfokinle aktive olan doğal öldürücü (NK) hücrelerin proliferasyonu ve büyüme hormonu, prolaktin, insülin, glukagon ve poliamin salınımını stimüle eder. Ancak, şiddetli sepsiste Arg suplementasyonu zararlı olabilir, çünkü deneysel modellerde endotoksemi ve septik şok durumlarında NO seviyesi ve GI vasküler permeabilitede artış bildirilmiştir. Argininin etkilerine dair majör bulgular Tablo 5.8.3.2'de özetlenmektedir.



Şekil 5.8.3.1. Glutamin ve arginin sentezi ve etkilerinin biyokimyasal yolları.

İnsan çalışmaları

Arg, sağlıklı vakalar ve postoperatif hastalarda standart stimulusa karşı NO oluşumu ve T-hücre mitotik cevabını stimüle ettiği bilindiğinden oldukça dikkat çekmiştir. Son çalışmalar majör cerrahiye alınan GI kanser hastalarında diğer immün besinlerle birlikte verilen argininin postoperatif enfeksiyon insidansını ve hastanede kalış süresini azalttığını göstermektedir[3]. Bununla birlikte cerrahi hastalarında immün beslenme formülü içinde yer alan diğer besinler içinde argininin potansiyel yararlı etkilerini belirlemek için yeterli veri yoktur[4]. Ayrıca şiddetli sepsis veya GI intoleransı olan hastalarda Arg ile desteklenen enteral nütrisyon veya parenteral nütrisyon kullanımı konusunda çelişkiler vardır[10]. Enflamatuvar bağırsak hastalığında mukozada indüklenebilir NOS aktivitesi ve NO ürünleri yıkımı, sitokin senteziyle birlikte artış göstermekte ve GI mukoza permeabilitesinin artışına neden olmaktadır. Standart amino asit solüsyonlarında Arg mevcuttur, bu nedenle YBÜ hastalarında ilave suplementasyonu destekleyecek klinik veriler yoktur. Bu durum sitrullinden endojen Arg üretimini destekleyen Gln suplementasyonu durumunda özellikle geçerlidir[11].

Tablo 5.8.3.2. Deneysel modellerde argininin etkileri

Sepsis	↑ Akut-faz proteinleri sentezi
Yara veya kırıklar	↑ Yara iyileşmesi prevalansı, nitrojen retansiyonu, büyüme
İntestinal iskemi	↑ Sonuç
Kısa bağırsak rezeksiyonu	↑ GI bariyer fonksiyonu, ↓ bakteriyel translokasyon
Bakteriyel translokasyon	↓ Mezenterik lenf nodları bakteri kültürleri
Yanık ve peritonit	↑ Sağkalım
Radyasyon enteriti	↑ Mukoza kalınlığı, villöz yüksekliği, villus sayısı

5.8.3.3. Nükleotidler

Nükleotidler, pentoz ve fosfat gruplarına bağlanan nitrojen bazlarından oluşur. Bu bileşenler DNA, RNA ve adenozin trifosfat (ATP) yapı taşları, metabolik regülatörler (örn. siklik adenozin monofosfat (cAMP), koenzimler (örn. nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+), flavin adenin dinükleotid (FAD), koenzim A (CoA) ve biyosentez aracıları (örn. üridin difosfat glukoz (UDP-glukoz) gibi tüm biyokimyasal süreçlerde yer alırlar. Nükleotidler genellikle substratlardan (örn. Gln, glisin, aspartat, CO_2 ve tetrahidrofolat) *de novo* sentezlenirler. Ancak, katabolik stres durumunda, özellikle bağırsakta ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda de-novo sentez yeterli olmayabilir. Bu nedenle hızlı hücresel döngüsü olan bu dokular kendi ihtiyaçlarını karşılamak için diyetteki nükleotidleri direkt olarak kullanabilirler.

Deneysel veriler

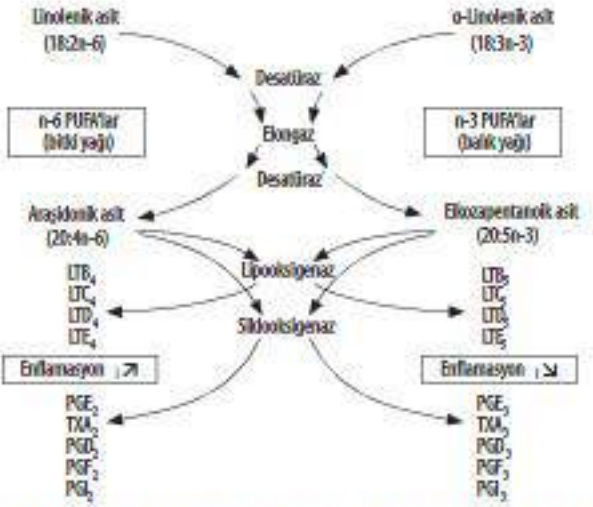
Diyetteki nükleotidler dalakta (IL-2) ve bağırsak eksplantlarında (IL-6 ve IL-8) sitokinlerin ekspresyonunu ve yardımcı T hücresi sayısını (Lyt-1 veya CD4 fenotipi) artırır. Makrofajlar, muhtemelen yardımcı T hücreleri stimülasyonu aracılığıyla aktive olurlar. B hücre cevabı etkilenmez. Diyetteki nükleotidler sadece immün cevabı değil aynı zamanda PN ile beslenen sıçanlarda iskemi-reperfüzyon hasarında doku iyileşmesini ve GI mukoza trofizmini destekler. Nükleotidlerin etkileriyle ilgili majör bulgular Tablo 5.8.3.3'te özetlenmektedir.

Tablo 5.8.3.3. Deneysel modellerde nükleotidlerin etkileri

Parenteral nütrisyon	↑ Yaş ağırlık, kript derinliği, villus yüksekliği, protein/nükleik asit konsantrasyonları ve fırçamsı kenar enzimleri aktivitesi
Nötropeni	↑ Periferal nötrofillerin proliferasyonu ve matürasyonu
Radyasyon	↑ Yaralanmanın iyileşmesi
Laktoz intoleransı	↓ Diyare
Protein açlığı	↓ Bakteriyel translokasyon, immünsüpresyon
Kardiyak iskemi	↑ Reperfüzyon sonrası miyokardiyal kontraktilite iyileşmesi
Hipoksik sarun	↓ İskemik miyokardiyum, ↑ nitrojen metabolizması, ATP
Parsiyel hepatektomi	↓ Amino asit oksidasyonu, ↑ karaciğer ve iskelet kasında protein sentezi

İnsan çalışmaları

Anne sütündeki nükleotidlerin varlığı, klinik beslenmede nükleotidlerin rolleri üzerine dikkatlerin yoğunlaşmasına neden olmuştur. Pediatrik çalışmalar infant formül sütündeki nükleotid suplementasyonunun, lipit metabolizması, enfeksiyon direnci, büyüme, dokuların gelişimi ve tamirini pozitif olarak etkilediğini göstermiştir[12]. Nükleotid suplemanı içeren formülle beslenen infantlarda akut diyare insidansı ve süresi düşüktür[13]. Nükleotidler, immün sistemi desteklemek amacıyla erişkin enteral formüllerine de eklenmiştir. Bağışıklığı artıran böyle bir diyet özellikle majör elektif



Şekil 5.8.3.2. ω-6 veya ω-3 poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) eikozanoid sentezi; PG-prostaglandin; PGI-prostasiklin; LT-lökotrien; TX-tromboksan.

cerrahiye alınan GI kanser hastalarında enfeksiyon komplikasyonu prevalansını ve hastanede kalış süresini azaltır. Ancak, az sayıda çalışmada diyetteki nükleotidlerin etkisi diğer besinlerden ayrı olarak incelenmiştir. Diyetteki nükleotidlerin irritabl bağırsak sendromunda, tamamlanmamış dışkılama ve abdominal ağrı hissini bir miktar azalttığı gösterilmiştir[14]. Diyetteki nükleotid kullanımını savunmak için daha fazla iyi yürütülmüş çalışmaya ihtiyaç vardır. İmmün hücreler Gln gibi prekürsörlerden nükleotidleri sentezlemek için kurtarma yolundan ziyade de-novo yolunu kullandıklarından Gln suplementasyonu ile nükleotidlerin ilişkisi sorgulanmaktadır. Ayrıca, GI mukozal bariyer ve diyetteki nükleotidlerin biyolojik yarı ömrünün kısa olması (5–7 dakika) periferal dokulara erişimlerini engelleyebilir.

5.8.3.4. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA)

PUFA'lar karbon zincirlerinin uzunluğu ve doymuşluk derecesi ile karakterize edilirler. Şekil 5.8.3.2'de ω-6 ve ω-3 PUFA aileleri gösterilmektedir. Her iki aile de enflamasyon, enfeksiyon ve tümör büyümesinin modülasyonunda özellikle önemlidir (bakınız Bölüm 2.14.1. ve 5.8.2.).

Deneysel veriler

ω-3 PUFA'dan zengin diyet trigliseridlerin hepatik sentezini inhibe eder (ve muhtemelen apoproteinlerin) ve membranın fosfolipit havuzunda araşidonik asidin (AA) eikozapentaenoik (EPA) ve dokozaheksaenoik (DHA) asitlerle değişimini sağlar. Bunların varlığı membranın akışkanlığı ve permeabilitesi, hücre motilitesi, ligand/reseptör bağlama, enzim sekresyonu, antijen sunum ve intraselüler sinyalleme yollarının

aktivasyonunu etkiler. EPA ve DHA membrandan salındığında trombositler, monositler ve makrofajlarda siklooksijenaz ve lipoksijenaz aracılığıyla AA-derivesi eikozanoid sentezini deprese eder, böylece platelet agregasyonunu ve aterogenez progresyonunu geciktirir. Deneysel modellerde ω-3 PUFAlar tümör gelişimi, metastaz ve kaşeksiye karşı koruyucu etki göstermiştir[15].

İnsan çalışmaları

ω-3 PUFAların balığa dayalı beslenen toplumlarda gözlenen koroner arter hastalığı prevalansının düşmesinde baskın rol oynadığı görülmektedir (örn. inuitler). ω-3 PUFA'dan zengin diyetler, muhtemelen trombogenez ve sitokin-bağımlı enflamasyonu inhibe ederek renal ve kardiyovasküler hastalık insidansını (örn. hipertansiyon, aritmi) düşürürler. Pankreas kanseri hastalarında balık yağı suplementasyonu enflamasyonu azaltmaya ve enerji tüketimini stabilize etmeye yardımcı olur. Bu bulgu ω-3 PUFA'dan zengin diyet tüketen metastatik kanser hastalarında gözlenen uzamış sağkalımı açıklayabilir. Bununla birlikte hayvan çalışmalarında gözlendiği gibi kanser indüksiyonu ve mortalite oranlarının (en azından akciğer, kolon ve prostat kanserlerinde) diyetteki lipitlerin tipinden ziyade miktarından etkilendiği görülmektedir[15].

5.8.3.5. Mikrobesinler

Mikrobesinler, fiziksel bariyerler (deri/mukoza), selüler immünite ve antikor üretimini destekleyerek üç seviyede immün savunmaya yardım ederler[16]. Katabolik stres sırasında antioksidan vitaminler ve eser elementler reaktif oksijen türleri ve nitrojen türlerinin (örn. nitrik oksit) seviyesini düşürerek immün homeostazisi ve buna bağlı olarak selüler oksidatif hasarı regüle ederler. Gln ve glutatyon gibi bunlar da antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdırlar. Bazıları serbest-radikal zincir reaksiyonlarının başlamasına katılan türleri elimine etmek için enzim kofaktörü olarak (örn. selenyum/glutatyon peroksidaz) etki gösterir. Yağda çözünen vitamin E gibi diğerleri direkt olarak okside edici radikalleri tamir eder. Suda çözünen vitamin C her iki şekilde, hem enzim kofaktörü olarak hem de lipit peroksidasyon ürünlerinin temizlenmesiyle üretilen α-tokoferol radikalinden vitamin E yaratarak ko-antioksidan olarak işlev gösterir.

Deneysel veriler

A, B_6, B_{12}, C, D ve E vitaminlerinin yanı sıra folik asit, demir, çinko, bakır ve selenyum en azından kısmen redoks-sensitif transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu aracılığıyla Th-1 sitokin-aracılı immün cevabı ve sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimini desteklemek üzere sinerjik bir çalışma gösterirler. Vitamin A ve D hücre-aracılı ve humoral antikor cevabını etkiler ve Th-2 aracılı anti-inflamatuvar sitokin cevabını destekler; vitamin C ve E ile selenyum, bakır ve çinko reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücresel hasarı etkisiz hale getirerek deri/mukoza bariyerinin fonksiyonunu artırırlar[16,17]. Hayvan modellerinde yanık, yaralanma veya enfeksiyon oksidatif stresi

Tablo 5.8.3.4. Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından kanıt seviyesine göre (A – C) hazırlanan enteral nütrisyon (EN) ve parenteral nütrisyonda (PN) immün besinlerin kullanımı ilkeleri

	Cerrahi hastalar		Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalar	
Besin	EN	PN	EN	PN
Glutamin	—	—	Evet[a] (yanık, travma)	Evet[a]
Arginin	Evet[a]	—	Evet[a] (hafif sepsis, travma) Hayır[a] (ağır sepsis)	—
Nükleotidler	Evet[a]	—	—	—
ω-3 yağ asitleri	Evet[a]	Evet[c]	Evet[a] (hafif sepsis, travma)	Evet[a]
Mikrobesinler	—	Evet[c]	Evet[a] (yanık)	Evet[c]

ve buna bağlı olarak antioksidan vitaminlerin ve eser elementlerin tükenmesini indükler. Örneğin total vücut yüzey alanının %20'si yanan sıçanlarda 6 saat sonra plazma selenyum ve çinko seviyeleri belirgin düşüş göstermiştir. Selenyum deplesyonu süperoksit dismutaz aktivitesinde düşüşe ve oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunda artışa neden olmuştur. Bu ortamda, mikrobesin suplementasyonu katabolik stresin neden olduğu oksidatif hasarı ortadan kaldırabilir, çünkü sodyum selenit enjeksiyonundan 24 saat sonra plazmada optimal selenyum seviyesi ve glutatyon peroksidaz reaktivasyonu gözlenmiştir[18].

İnsan çalışmaları

Yapay nütrisyonda her tür hastaya mikrobesin suplementasyonu C kanıt düzeyinde önerilmektedir (Tablo 5.8.3.4.). Kanıt A seviyesi yanık hastalarına özeldir ve bu hastalarda eser elementler standart dozdan daha yüksek oranlarda verilmelidir[7]. Randomize kontrollü bir çalışmada yanık hasarı sonrasında 30 gün boyunca günlük 40 µmol bakır, 2,9 µmol selenyum ve 406 µmol çinko içeren eser element suplementasyonu ile bronkopnömonik enfeksiyon prevalansı ve hastanede kalış süresinde azalma sağlanmıştır[19]. PN verilmesi durumunda, mikrobesinler günlük bazda suplemente edilmelidirler. Ticari olarak mevcut PN solüsyonlarında vitaminler ve eser elementler stabilite nedeniyle uygulamadan hemen önce eklenmelidir. Erişkin hastalar için öneriler dozlar genellikle 10 IU/gün (9,1 mg/gün) vitamin E, 200 mg/gün vitamin C ve 60–400 µg selenyumdur. Lipit emülsiyonunda lipit peroksidasyonundan kaçınmak için vitamin E konsantrasyonu >0,4 mg/g PUFA olmalıdır. Ancak, katabolik streste bu antioksidan mikrobesinlere olan ihtiyaç belirgin şekilde artar[20]. Bu nedenle PN ihtiyaçlarının belirlenmesinde plazma konsantrasyonlarının izlenmesinin yanı sıra SIRS ölçümleri de (örn. C-reaktif protein) dikkate alınmalıdır.

Özet

Son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda immünonütrientler incelenmiştir. Birçok pre-klinik veri Gln, Arg, nükleotidler, PUFAlar ve mikrobesinlerin güçlü immünmodülatuar etkisini desteklemektedir. Birçok meta-analiz, bu tip besinlerle zenginleştirilen immün güçlendirici diyetin farklı hasta tipleri üzerinde yararlı etkiler gösterdiğini[6] A seviyesinde kanıtla ortaya koymuştur (Tablo 5.8.3.4.). Ancak, iyi yürütülmüş klinik çalışmaların yokluğu nedeniyle bu besinlerin her birinin etki mekanizmaları açıklığa kavuşmamıştır. Farklı hastalıklardaki spesifik etkilerini daha kesin şekilde ortaya koymak için daha fazla çalışma gereklidir. İmmün besinler flavonoidler, prebiyotikler ve probiyotikleri de içerir ve gelecekte yapılacak çalışmalar çeşitli besinlerin immün fonksiyon üzerindeki önemli rollerini açıklığa kavuşturacaktır.

Kaynaklar

1. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. Nutrition 2010; 26:701–707.
2. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. Crit Care Med 2007; 35:541–544.
3. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006; 25:224–244.
4. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. Clin Nutr 2009; 28:378–386.
5. Zheng YM, Li F, Zhang MM et al. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 2006; 12:7537–7541.
6. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med 2003; 31:2444–2449.
7. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006; 25:210–223.
8. Singer P, Berger MM, van den Berghe G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.
9. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12:398–403.
10. Luiking YC, Deutz NE. Exogenous arginine in sepsis. Crit Care Med 2007; 35:557–563.
11. Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC et al. Specific amino acids in the critically ill patient – exogenous glutamine/arginine: a common denominator? Crit Care Med 2007; 35:568–576.
12. Grimble GK, Westwood OM. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4:57–64.
13. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. Eur J Clin Nutr 2002; 56:1–4.
14. Dancey CP, Attree EA, Brown KF. Nucleotide supplementation: a randomised double-blind placebo controlled trial of IntestAidIB in people with irritable bowel syndrome. Nutr J 2006; 5:16–24.
15. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Colon cancer therapy: new perspectives of nutritional manipulations using polyunsaturated fatty acids. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10:427–432.
16. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. Br J Nutr 2007; 98:29–35.
17. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab 2007; 51:301–323.

18. Agay D, Sandre C, Ducros V et al. Optimization of selenium status by a single intraperitoneal injection of Se in Se-deficient rat: possible application to burned patient treatment. Free Radic Biol Med 2005; 39:762–768.
19. Berger MM, Spertini F, Shenkin A et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 1998; 68:365–371.
20. Biesalski HK. Vitamin E requirements in parenteral nutrition. Gastroenterology 2009; 137:92–104.

6. NÜTRİSYON DESTEĞİ TEKNİKLERİ

6.1. Enteral nütrisyon

6.1.1. Nütrisyon endikasyonları ve uygulama

JP Howard, MAE van Bokhorst-de van der Schueren
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri
- Enteral beslemenin yararları ve endikasyonlarını belirlemek
- Enteral nütrisyonun kontrendikasyonlarını anlamak
- Enteral tüple besleme ile ilişkili anahtar özelliklerin farkında olmak

6.1.1.1. Enteral nütrisyonun endikasyonları

Eğer bir hasta fonksiyon gören bir bağırsak sistemine sahip, ancak nütrisyon gereksinimlerini karşılayacak miktarı almada isteksiz veya yemesi yetersiz ise enteral beslemenin değişik seçenekleri düşünülebilir. Enteral nütrisyon için tanımlanmış güçlü kanıtlar eksik olsa da (başlıca kötü kalitede gözden geçirme çalışmaları nedeniyle)[1], enteral nütrisyon parenteral nütrisyondan daha az klinik komplikasyona yol açar[2] ve maliyeti parenteral nütrisyondan yedi kat daha ucuzdur[3].

Prensip olarak besleme solüsyonlarının gastrointestinal (GI) kanala, onların absorbe edilme olasılığının olduğu noktaya verilmesi gerekir. Keza modifiye edilmiş besinlerin kullanılması da olasıdır, örneğin her ne kadar peptit bazlı formül için kanıtlar sınırlı olsa da gastrointestinal yetersizliğin üstesinden gelmek için peptit bazlı bir formül kullanarak parenteral nütrisyon gereksiniminden kaçınmak gibi[4].

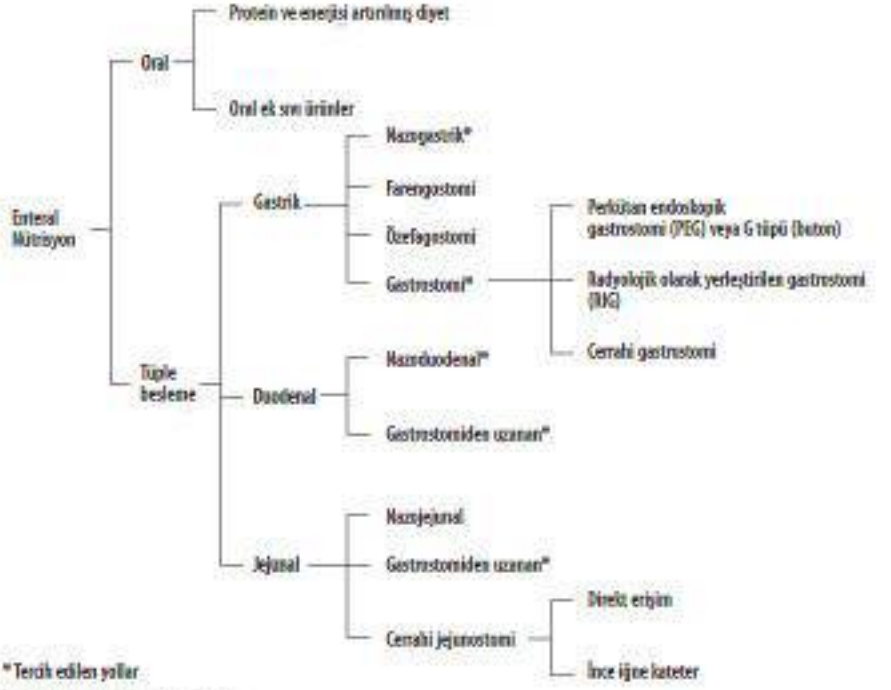
6.1.1.2. Enteral nütrisyonun kontrendikasyonları

Her ne kadar enteral yol ilk seçenek olsa da, bazen kontrendike olduğu durumlar da olabilir. Bunlar:
- İntestinal fonksiyonun yetersizlik, ağır enflamasyon veya post operatif staz gibi durumlarda olduğu gibi yokluğu
- Tam intestinal obstrüksiyon
- Bağırsak erişiminin sağlanamaması
- Yüksek kayıplı intestinal fistül
- Tüple beslemenin rölatif kontrendikasyonu artmış fırsatçı enfeksiyon olasılığıdır, örneğin maksillofasiyal cerrahi veya onkoloji tedavileri gibi
- Etik durumlar, örneğin, terminal bakım

Not: Şüpheli durumlarda kısa süreli bir tedavi düşünülebilir.

6.1.1.3. Enteral tüple besleme yolları

Bağırsağa değişik yerlerden ulaşılabilir ve besleme yolunun seçimi altta yatan patolojiye, olası tüple besleme süresine ve hastanın tercihine göre değişebilir (bakınız Şekil 6.1.1.1.).



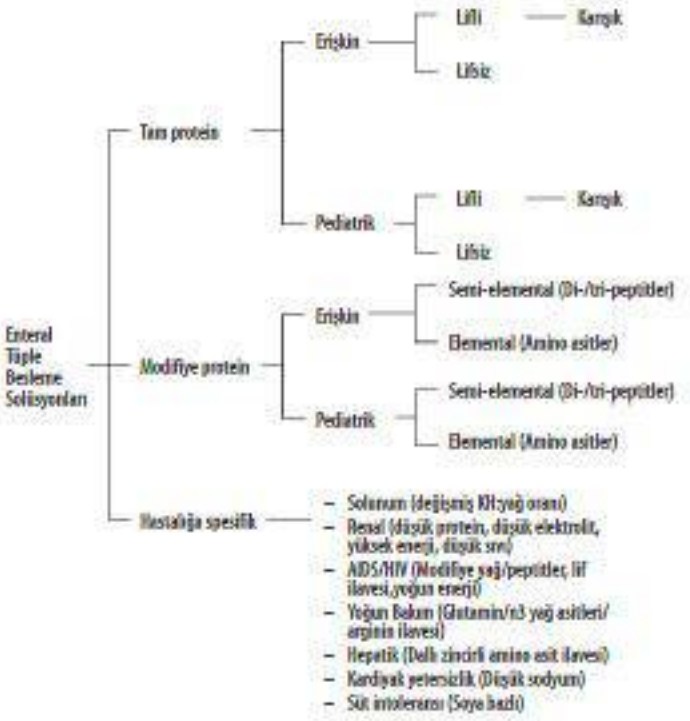
Şekil 6.1.1.1. Enteral besleme yolları.

6.1.1.4. Besleme solüsyonunun seçimi

Lokal alışkanlıklar, tercih ve sağlanabilirlilik birçok hasta için en uygun solüsyonun seçiminde belirleyici olacaktır (bakınız Şekil 6.1.1.2.). Uygun nütrisyon sistemi seçmek için bu şemanın ve aşağıdaki yapılandırılmış yaklaşımın yardımı alınabilir. Detaylı bilgi ilgili bölümlerde verilmiştir.

Yapılandırılmış yaklaşım doğru seçimi sağlar:

1. Gastrointestinal fonksiyon normal mi?
   Evet – tam proteinli besin seç
   Hayır – yarı elemental/elemental ürünü düşün
2. Sıvı volümü kısıtlı ve/veya yüksek enerji içeren bir besleme mi gerekli?
   Evet – Yüksek enerjili bir besin seç ve hastalığa özel bir formüle gereksinim olup olmadığını düşün
   Hayır – Standart bir besin seç



Şekil 6.1.1.2. Enteral tüple besleme için elde mevcut olan solüsyon tipleri.

3. Hastada diyare veya konstipasyon var mı?
   Evet – Lif* içeren bir besin seç
   Hayır – Standart bir besin düşün
4. Özel bir diyet kısıtlaması veya başka nütrisyon gereksinimi var mı?
   Evet – Tanıya göre hastalığa özel veya pediatrik formül düşün
   Hayır – Standart besin seç

**Not: Lif içeren enteral formüllerin klinik uygulamada oranı artmaktadır. İyi tolere edilirler, konstipasyonu olan hastalarda da pozitif bir eğilim ile birlikte, diyaresi olan hastalarda kanıtlanmış klinik yarara sahiptir ve bağırsak fonksiyonlarını modere edici etkiye sahiptirler[5]. Ayrıca glisemik indeksin kontrolünü optimize etmek gibi diğer yararlı etkileri de tanımlanmıştır[1,2].*

Özet

Ticari olarak üretilmiş enteral besleme solüsyonlarının seçimi geniş bir yelpazede yapılır. En uygun solüsyon kişisel bazda seçilmeli ve maksimum emilimi sağlamak için GI kanalda mümkün olan en proksimal noktaya verilmelidir.

Kaynaklar

1. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. Am J Gastroenterol 2007; 102:412–429.
2. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. Crit Care Med 2005; 33:213–220.
3. Pritchard C, Duffy S, Edington J, Pang F. Enteral nutrition and oral nutrition supplements: a review of the economics literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:52–59.
4. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD000542.
5. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:120–145.

6.1.2. Enteral nütrisyon uygulama yöntemleri

6.1.2.1. Oral nütrisyon desteği

CF Jonkers-Schuitema, E Dardai

Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Oral nütrisyon desteğinin hastanız için iyi bir yöntem olup olmadığını bilmek
- Hastanız için doğru oral nütrisyon desteğini seçebilmek

Giriş

Oral besleme hastanın beslemesinde ilk seçilecek yöntemdir. Oral besin alımı makro ve mikro besin ögelerinde eksikliğe yol açıyorsa oral nütrisyon desteği düşünülmelidir. Bu özellikle hasta kilo kaybederse veya 5–7 gün boyunca normal yiyecekleri yeterli miktarda yiyemez ise önemlidir.

Oral yol güçlü antibakteriyel özellikleri olan tükürük salgısını uyarmada birincildir. Oral nütrisyon eklerinin (supplements) (ONS; oral ek sıvı ürünler - sip feeds) kullanımı yutma yeteneğine ve özofageal veya gastrik obstrüksiyonun yokluğuna bağlıdır.

ONS ile hastanın tüm nütrisyon gereksinimi karşılanabileceği gibi daha sık olarak hasta normal gıdasını alamıyorsa veya bu konuda istekssiz ise diyeti desteklemek için de kullanılır[1]. ONS yaşlı bireylerde, sağlık ve yeme ile ilişkili değişik problemleri olan hastalarda nütrisyon alımını iyileştirmek için kullanılır.

ONS Tipleri

Geniş bir çeşitlilikte ONS bulunur. Sigorta şirketleri bu ürünleri kullanan hastalara hiçbir zaman geri ödeme yapmaz, bu yüzden ONS hastane ve bakım evlerinin günlük bütçesinde önemli yer tutar. Ancak, ülke veya bölgenin sağlık politikalarına bağlı geniş bir skalada nütrisyon desteği ürünleri vardır. Eğer geri ödeme olası ise, seçim spesifik gereksinimlere göre yapılmalıdır. ONS'ler: yüksek protein ve glukoz içerikli; şeffaf sıvı veya süt bazlı; soğuk veya sıcak kullanımlı (örneğin kahve veya

çorba); değişik yoğunlukta (sıvı, koyulaştırılmış); veya şekerleme şeklinde ürünlerdir. Hastaneler için değişik ürünlere (her bir ürün farklı tatta) sahip olmak en iyisidir. Evdeki hastalarda, dondurma ile karıştırılıp veya çorba ve tatlı yapımında kullanılıp daha yaratıcı olunabilir.

ONS nütrisyon durumunu iyileştirir mi?

ONS kullanımı için kanıtlar artmıştır, fakat daha çalışmalar gerekmektedir. Milne tarafından >10.000 yaşlıyı içeren altmış iki çalışma Cochrane analizi ile incelenmiştir[2].

Maksimum uygulama süresi 18 aydır. Ağırlık artışı 42 çalışmada pozitiftir. Yetersiz beslenen hastalara göre mortalite sonuçları pozitiftir ve komplikasyon prevalansında azalma 24 klinik çalışmada gözlenmiştir. Hastanede kalış süresine etkisi gözlenmemiştir. Sadece birkaç klinik çalışma ek sıvı diyetlerle yararlı etkiler göstermiştir. Bulantı ve kusma gibi yan etkiler sıktır[3, 4].

Yaşlılarda oral protein ve enerji desteği üzerine 24 çalışmayı (2387 hasta) irdeleyen bir meta analiz ONS'nin mortaliteyi azalttığı ve bunun hastanede yatan yetersiz beslenmiş yaşlılara (>75 yaş) ≥35 gün süre ile ≥400 kalori verildiğinde her zaman anlamlı olduğunu göstermiştir. ONS kullanıldığında vücut ağırlığı anlamlı şekilde artmıştır (+%2.4) [5].

Öğün aralarında ONS alan malnütrisyonlu yaşlılarda azalmış açlık hissi ve istemli enerji alımı iyileşmiştir. Hastalara enerji ve protein sağlamada efektif bir metot olduğunu gösterir şekilde, ONS'nin 7 gün boyunca izokalorik ara öğünlerden (snack) anlamlı şekilde daha fazla protein ve enerji sağladığı bulunmuştur($p<0,02$). Toplam alım ölçüldüğünde (Yemek ve ONS/ara öğün), benzer zaman süresinde ONS grubu enerji alımı (ortalama fark 314 kalori/gün; $p<0,03$) ve protein alımı (ortalama fark 14,1 g protein/gün; $p<0,01$) artmıştı. İki grup arasında ortalama açlık prevalansı, yeme isteği ve memnuniyet oranı anlamlı fark göstermemişti[6, 7, 8]

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ağırlık kaybı olan hastalarda oral desteğin faydalarını göstermiştir; oral destekler kas gücünü iyileştirmiş ve postoperatif komplikasyon insidansını azaltmıştır. Taburculuktan sonra devam eden desteğin daha iyi uzun süreli sonuçları ancak daha öncesinden belirgin malnütrisyonu olan hastalarda gösterilmiştir[2].

Özet

ONS'ye uyum için tat, biçim ve sunuma göre hastanın tercihini göz önüne almak, gereklidir. Bu ürünler yüksek karbonhidrat içeriğine sahip olduğundan diyabetli hastalarda sıvı şeklindeki besinlerin seçiminde özellikle dikkatli olmalıdır.

Uyum sağlama ile ilgili zorluklar olabilir, ancak bunlardan denetimli bir uygulama ile kaçınılabilir. Ayrıca ONS normal veya güçlendirilmiş besinlerin istemli alımını azaltmamalı veya yerine geçmemelidir. Damak zevkine uygunluk önemli bir problemdir (son zamanlarda bir iyileştirme olmasına rağmen). Oral besleme her ne kadar ekibin zamanını daha fazla harcamasını gerektirirse de, nazogastrik tüplerin oluşturacağı problemleri de engeller[9].

İdeal ONS konsantre (küçük volüm), küçük doygunluk kapasitesine sahip ve sadece kısa süreli tokluk etkisine sahip olmalıdır (böylece yemek sırasında veya gün boyunca yetersiz alıma izin vermeyecektir)[4].

Kaynaklar

1. Scott A. Acting on screening results: a guide to treating malnutrition in the community. Br J Community Nurs 2008; 13:450–456.
2. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. Cochrane Database Syst Rev 2009; 15:CD003288.
3. Todorovic V. Evidence-based strategies for the use of oral nutritional supplements. Br J Community Nurs 2005; 10:158–164.
4. Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. Clin Nutr 2010; 29:160–169.
5. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M et al. Three-month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease – a randomized controlled trial. Clin Nutr 2008; 27:48–56.
6. Wilson MM, Purushothaman R, Morley JE. Effect of liquid dietary supplements on energy intake in the elderly. Am J Clin Nutr 2002; 75:944–947.
7. Stratton RJ, Bowyer G, Elia M. Food snacks or liquid oral supplements as a first-line treatment for malnutrition in postoperative patients? Proc Nutr Soc 2006; 65:4A.
8. Potter JM, Roberts MA, McColl JH, Reilly JJ. Protein energy supplements in unwell elderly patients – a randomized controlled trial. J Parenter Enteral Nutr 2001; 25:323–329.
9. Stubbs RJ, Johnstone AM, Mazlan N et al. Effect of altering the variety of sensorially distinct foods, of the same macronutrient content, on food intake and body weight in men. Eur J Clin Nutr 2001; 55:19–28.

6.1.2.2. Transnazal erişim

E Dardai

*Çeviren: **M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Tüple besleme endikasyonlarını bilmek
- Besleme tüpü yerleştirme teknikleri hakkında bilgilenmek

Nazoenterik besleme şekilleri genelde kısa dönemli nütrisyon için uygulanır (<4 hafta) Özofagostomi, gastrostomi ve jejunostomi uzun süreli enteral beslenecek olan hastalarda tercih edilir.

Endikasyon

Nazogastrik veya nazoenterik tüp ile beslenmesi gereken hastalardaki endikasyonlar yeterli oral alımın olmadığı nörolojik veya psikolojik problemleri olan hastalar ve orofarenjiyal veya özofageal hastalığı nedeniyle yiyemeyen hastalardır. Yanıklı hastalar, bazı gastrointestinal sistem hastalığı olanlar, kısa bağırsaklılar ve kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalarda bu tip bir besleme için ek adaylardır[1]. Nazoenterik tüple besleme total parenteral nütrisyondan parenteral ve enteral nütrisyon kombinasyonuna ve istemli oral alıma geçişte de kullanılabilir.

Kontrendikasyon

Nazoenterik tüp ile besleme ağır GI kanal disfonksiyonlu hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 6.1.1.2.). Mide post operatif dönemde olduğu gibi yeterli derecede boşalmaz ise bulantı, kusma ve akut gastrik dilatasyon riski direkt olarak ince bağırsağa besleme ile azaltılabilir. Bu metot besleme tüpünün ince bağırsağa radyolojik veya endoskopik yerleştirilmesini gerektirir (nazoduodenal, nazojejunal besleme).

Yerleştirme tekniği

Yatak başında nazogastrik, nazoduodenal ve nazojejunal tüp yerleştirme tekniği benzerdir. Kayganlaştırılmış uç en açık görünen burun deliğinden nazofarenkse yollanır ve hasta yapabiliyorsa yutkunur ve tüp mideye yerleştirilir. Bundan sonra hasta sağ yanına yatar ve böylelikle midenin peristaltizmi tüpün ucunu pilordan duodenuma doğru götürür. Son zamanlarda endoskopik ve radyolojik olarak yerleştirme daha sık olarak kullanılmaktadır[20]. Postpilorik besleme enteral besinlerin reflüsü ve aspirasyonu ile oluşabilecek problemleri önleyebilir, fakat sonuçlar birbirini tutmamaktadır.

Bilinci veya öksürük refleksi bozuk olan bir hastada nazoenterik tüp yerleştirirken distal ucun yerinin saptanması önemlidir. Tüpe hava vermek bizi yanıltabilir çünkü mide üzerindeki oskültasyon ile ana bronşa yerleştirilen bir tüpten gelen ses yansıma nedeniyle sanki mideden geliyor gibi duyulabilir. GI kanala tüpün doğru yerleştirildiğinin en basit doğrulanma yolu bağırsak veya mide içeriğinin aspirasyonudur. Eğer tüpten intestinal içerik aspire edilemezse tüp ucunun lokalizasyonunun radyolojik olarak doğrulanması en uygun yöntemdir. Besleme tüpleri radyoopak olduğu için çekilecek basit bir düz batın grafisi yeterli olacaktır. Eğer tüpün gerçek lokalizasyonu hala şüpheliyse tüpten az miktarda kontrast madde verilebilir.

Nazoenterik besleme tüpünü koruma tekniği majör bir problemdir. Yapışkan bantlardan kaynaklanan cilt irritasyonu sıktır. Ayrıca, bantın çıkması ile tüpün yer değiştirmesi oryante hastalarda da görülebilir fakat konfüze, koopere olmayan hastalarda daha sıktır. Uygun şekilde kullanıldığında hipoallerjenik yapışkan bantların kullanılması veya özel güvenlik klipi güvenli ve efektif olabilir.

Komplikasyonlar

Yatak başında nazoenterik besleme tüpü yerleştirilmesine ait komplikasyon oranının %0,3–15 arasında değiştiği bildirilmiştir. Başlıca risk faktörleri ve komplikasyonlar şunlardır:

- İleri yaş
- Nörolojik bozukluklar
- Anatomik anormallikler
- Kanama
- Bronşiyal yerleşim
- GI kanal perforasyonu

Besin ögelerinin verilmesi

Tüp yerleşimi için optimum lokalizasyonu ve uygulama yöntemini genelde mevcut hastalık belirler. Özellikli uygulamalar Bölüm 6.1.2.5'te tanımlanmıştır. Mideye yerleştirilen tüple beslemenin avantajları, tüpü yerleştirmenin kolay olması, normal nütrisyon ile olan fizyolojik benzerlik ve besin ögelerinin devamlı veya aralıklı verilebilme seçeneklerinin olmasıdır. Sürekli besleme hastanede yatan hasta için daha sıklıkla tercih edilen yöntem iken, aralıklı besleme ise olası olduğunda evde bakılan hastalar için tercih edilen yöntemdir. İnce bağırsak aralıklı beslemeyi iyi tolere etmediği için besin ögelerinin devamlı verilmesi gerekebilir. Sürekli besleme daha az metabolik anormallikler oluşturur. Sürekli ve aralıklı besleme metotları arasında aspirasyon oranı bakımından fark saptanmamıştır. Yatan hastalarda aralıklı besleme ile daha yüksek oranda diyare saptanmıştır.

İzlem

Nazoenterik beslenen hastalar parenteral beslenen hastalarda olduğu gibi dikkatli bir şekilde izlenmelidir. İzlem en iyi şekilde nütrisyon destek ekibi tarafından protokollerin, standart tekniklerin ve izlemlerin uygulanması ile gerçekleştirilir. Komplikasyonlardan kaçınmak için hastanın metabolik durumuna ve sıvı-elektrolit dengesine dikkat etmek gerekir.

Kaynaklar

1. Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006; 25:180–186.
2. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno de Vega V, Moreno P et al. Endoscopic placement of postpyloric nasoenteric feeding tubes: the importance of the guidewire used. Clin Nutr 2009; 28:355–356.

6.1.2.3. Endoskopik erişim (PEG, PEGJ ve D-PEJ)

R Meier, J Ockenga
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Farklı endoskopik tüp yerleştirme tipleri hakkında bilgilenmek
- Perkütan olarak yerleştirilen besleme tüplerinin endikasyon ve yararlarını bilmek
- Bu metotların olası sınırlılıkları ve komplikasyonlarını bilmek

Giriş

Enteral nütrisyonu vermek için birkaç yol ve metot vardır. Genel kural geniş bir skalada elde edilebilir olan araç ve gereçleri kullanarak hasta için maksimum konfor ve güvenliği sağlamaktır. Enteral uygulama sistemleri medikal cihazlardır ve bu yüzden tüple besleme yasal ve medikal tedavidir. Farklı ülkelerde yönergeler ile medikal cihazlar için yasal gereksinimler belirlenmiştir. Ayrıca Avrupa Birliği (EU) komisyonu yönergesini içeren öneriler vardır.

Perkütan endoskopik teknik enteral besleme 3–4 haftadan daha uzun bir süre gerekecekse düşünülmelidir. Eskiden cerrahlar tarafından yapılan gastrostomi bugün artık primer olarak gastroenterologlar tarafından uygulanmaktadır. Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ilk kez 1980'de yapıldı ve uzun süreli enteral nütrisyon desteği sağlamada seçilen teknik haline geldi[1]. Tüp yerleştirme intravenöz bilinçli sedasyon ve lokal anestezi kullanılarak genellikle endoskopi ünitesinde veya yatak başında yapılır. Bu gün PEG (veya PEG-jejunostomi (PEG-J)) ve direkt perkütanöz jejunostomi (D-PEJ) kullanılır.

Genellikle PEG yapılır. D-PEJ gastrik rezeksiyondan sonra veya PEG-J yanlış lokasyonda ise kullanılır. Direkt ponksiyon işlemi daha zordur, hemen daima imkansızdır ve hatırı sayılır bir deneyim gerektirir.

Endoskop mide içine yerleştirilemez ise perkütan tüp radyoloji veya sonografi eşliğinde yerleştirilebilir[2–4]. Bazen bundan özofagus stenozunun dilate edilebilmesi veya metalik stent yerleştirilebilmesi ile kaçınılabilir.

6.1.2.3.1. PEG yerleştirme için endikasyonlar

PEG yerleştirme için hastalar çok dikkatlice seçilmelidir. Tanı, prognoz, beklenen besleme süresi olduğu kadar hastanın isteği ve yaşam kalitesi üzerine beklenen etkisi PEG yerleştirmeden önce düşünülmesi gereken önemli konulardır. Etik düşünceler de PEG yapılmadan önce tartışılmalıdır[5–9]. Uzun süreli besleme için PEG'in nazogastrik tüpten hastalar tarafından daha kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. Hasta için daha az rahatsızlık vericidir, nütrisyonel etkinliği daha yüksektir ve kapsamlı komplikasyon prevalansı daha azdır[10–14].

PEG yerleştirilmesinin en sık endikasyonları: nörolojik nedenlerle yutma bozuklukları(örneğin serebrovasküler inme, serebral tümör, Parkinson hastalığı); üst gastrointestinal (Gİ) kanal neoplazmları; politravma, uzun süreli ventilasyon gereken hastalar ve orofarenjiyal cerrahide perioperatif dönemdir[15]. PEG cerrahi gastrostomiden daha ekonomiktir[16,17].

Kötü prognozlu hastalar (PEG ile 30 günden fazla sağ kalımın olası olmadığı hastalar) veya ileri demanslı hastalar invaziv ve maliyetli işlemlerden uzak tutulmalı ve alternatif besleme planı sunulmalıdır. Bu hastaların çoğunda nazogastrik tüp veya oral destek ile deneme süreleri daha uygun olabilir. Hastanın durumu iyileşiyor ve stabil kalıyorsa, PEG ile besleme yeniden düşünülebilir.

6.1.2.3.2. Kontrendikasyonlar

PEG yararlı olabilmesine rağmen, bazı durumlar perkütanöz yaklaşımı yasaklar. İyi belirlenmiş mutlak ve rölatif kontrendikasyonlar vardır[18].

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Enteral nütrisyonunun tüm kontrendikasyonları (bakınız Bölüm 6.1.1.)
- Endoskopiye engel olan farenjiyal veya özofageal tıkanıklıklar
- Enteral nütrisyonu engelleyen gastrik veya intestinal obstrüksiyon
- Ciddi koagülopati (INR >1,5, Quick testi <%50, trombosit < 50,000.mm^{-3}).

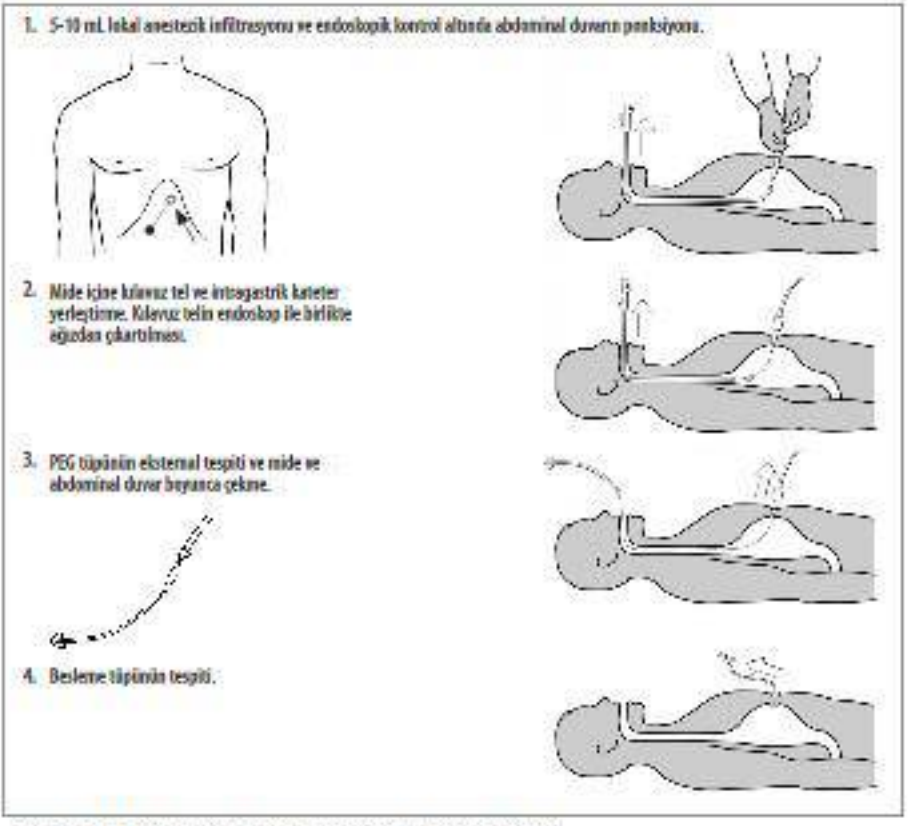
- Diyafanoskopi (endoskop ışığının abdominal duvar boyunca görülebilmesi) yetersizliği
- Beklenen yaşam süresinin kısalığı

PEG yerleştirme için rölatif kontrendikasyonlar:

- Yaygın asit
- Periton diyalizi
- Ciddi portal hipertansiyon
- Aşırı şişmanlık
- Ciddi hepatomegali
- Geçirilmiş cerrahi veya enflamasyona bağlı anatomik değişiklikler

6.1.2.3.3. Perkütan endoskopik teknikler

Endoskopiler genellikle bilinçli sedasyon altında uygulanır. İşlem steril durum altında standart cerrahi işlemler kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Ciltten giriş yeri lokal anestezik ile infiltre edilmelidir (örneğin bupivakain).



Şekil 6.1.2.3.1. Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG): pull (çekme) yöntemi.

Birkaç PEG yerleştirme tekniği kullanılabilir fakat en sık kullanılan orijinal olarak Gauderer ve Ponsky tarafından tanımlanan pull yöntemidir[1]. Ancak endoskopik kontrol altında uygulanan itme (push) veya introducer tekniklerinin de başarısı kanıtlanmıştır.

Pull (çekme) yöntemi

Midenin abdominal ön duvara en yakın olduğu yeri göstermek için endoskop kullanılarak diyafanoskopi yapıldıktan sonra, mide ön duvarı perkütan olarak Seldinger iğne ile ponksiyone edilir. Kılavuz ip iğne içinden yerleştirilir ve biyopsi forsepsi ile yakalanır. Daha sonra endoskop ip ile birlikte ağızdan çıkartılır. Besleme tüpü ipe düğümlenir ve abdominal duvar boyunca ve mide içine çekilir. Tüp midede bir tespit plağı ve ciltte bir disk ile emniyete alınır.

Push (itme) yöntemi

"Push" şeklinde, besleme tüpü bir Seldinger tel üzerinden yerleştirilir. Bu işlem ayrıca sonografi veya radyoloji eşliğinde de yapılabilir. Eğer midenin Seldinger tekniği ile direkt ponksiyonu başarılı ise, özofagus obstrüksiyonu (örneğin bir tümör nedeniyle) olan hastalara besleme tüpü yerleştirilmesine izin verir. "Introducer" işleminde Seldinger yöntemine göre ponksiyon ve dilatasyondan sonra transabdominal yol ile mide içine yerleştirilen bir balon kateter kullanılır. Bu teknik balonun sapması nedeniyle artmış yanlış yerleşim riskine sahiptir.

Çift gastropeksi ile intragastrik balonu yerleştirmek için sıyrılabilir kılıflı introducer kombinasyonunu içeren yeni güvenli "introducer" yöntemi geliştirilmiştir. Bu tüp ayrıca dışarıdan cilde bir plak ile sabitlenir. Bu yöntem özofagus boyunca tüpün ilerlemesi sırasında kanser artmış yayılma riski nedeniyle standart "pull" tekniğinin kullanılamadığı hastalar için uygun olabilir.

Çoğu kılavuz tüp yerleştirmeden 12–24 saat sonra beslemenin başlamasını önerir. Ancak, erken besleme önemli ise 6 saat sonra beslemeye başlamak olası ve güvenlidir. Pansumanın ilk değişimi PEG yerleştirildikten sonraki sabah olmalıdır. Stoma kanalı iyileşene kadar pansuman her gün değiştirilmelidir (genellikle 1 hafta). Kanal granüle olduktan sonra pansuman 2–3 günde bir değiştirilmelidir.

PEG tüpünün, gereksinim ortadan kalkmadıkça, tıkanmadıkça veya aşınmadıkça rutin olarak değiştirilmesi gerekmez. PEG tüpü yerleştirildikten sonra en az 6 hafta kadar çekilmemelidir. Bu kanalın olgunlaşmasını sağlamak ve mide içeriğinin periton boşluğuna kaçmasını önlemek içindir.

PEG tüpü yerleştirildikten sonraki 7 gün içinde yanlışlıkla çıkarsa dışarıdan kör olarak tüpü yeniden yerleştirmeye çalışmaktan kaçınılmalıdır. Bu durumda hasta 48 saat nazogastrik dekompresyon, antibiyotik ve gözlem ile tedavi edilebilir. 1 hafta sonra hastada peritonit gelişmemişse başka bir PEG tüpü yeniden yerleştirilebilir.

PEG artık gerekli değil ise, sonrasında cerrahi gerektiren ileus gelişen birkaç vaka bildirilmiş olduğundan, tüpün çıkarılması endoskopi eşliğinde yapılmalıdır[18,19]. Tahmini olarak kısa süreli kullanılacak vakalarda (örneğin kemoterapi veya radyoterapi), internal fiksasyon plağı olmayan bir araç kullanılabilir. Bu sistem kolaylıkla çekilebilir. PEG çıkarıldıktan sonra hasta birkaç saat içinde normal şekilde yiyebilir.

6.1.2.3.4. Komplikasyonlar

Kullanılabilir farklı teknikler ile, deneyimli endoskopistler düşük mortalite ve komplikasyon prevalansı ile %99 başarı oranı elde etmişlerdir. İşleme bağlı mortalite %1'den daha azdır. PEG yerleştirme komplikasyonları çeşitlidir ve yakın ve uzun dönem olarak sınıflandırılabilirler[15]. Majör komplikasyonlar %1–4 oranında, minör komplikasyonlar ise %8–30 oranındadır. Yakın komplikasyonlar en sık olarak endoskopik işleme bağlıdır. Nadir olarak ponksiyon yerinde veya kılavuz tele bağlı olarak distal özofagustaki laserasyondan akut kanama olabilir.

Lokal pnömoperitonyum PEG yerleştirildikten sonra en sık bulgudur ve bir komplikasyon olarak alınmaz.

Majör komplikasyonlar:

- Pulmoner aspirasyon
- Peritonit
- Perforasyon
- Hemoraji
- Gastro-kolo-kütanöz fistül
- Ciddi peristomal enfeksiyon veya nekrotizan fasiyitis

En sık rastlanan minör komplikasyonlar:

- Peristomal enfeksiyon
- İlaçlara veya tıkaca bağlı tüp tıkanması
- Tüp veya bağlantı noktasında hasarlanma
- Buried bumper (içteki tamburunun mide duvarının içine doğru gömülmesi)

Peristomal enfeksiyonlar sıktır (vakaların ~%15'i) ve ciddiyeti değişkendir. PEG yerindeki drenajlı lokal enfeksiyon genelde yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olup en sık görülen komplikasyondur. Lokal yara bakımı ve antibiyotiklerle genelde başarılı şekilde tedavi edilir.

İşlemden önce profilaktik antibiyotik verilmesinin yararı tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmaz. Ancak yeni çalışmalar antibiyotik kullanımından sonra yara enfeksiyonu ve sistemik enfeksiyon prevalansında azalma göstermişlerdir[20]. Antibiyotik profilaksisinin riskli hastalarda (örneğin bozulmuş immün fonksiyonlular, kemoterapi alanlar, lökopeni, ciddi malnütrisyon, diyabeti olanlar) yara enfeksiyonu riskini azalttığını gösteren iyi kanıtlar vardır. PEG yerleştirmeden 30 dakika önce geniş spektrumlu bir antibiyotiğin tek doz verilmesi peristomal yara enfeksiyonu prevalansını %29'dan %7'ye azalttığı gösterilmiştir[20].

Antibiyotik almakta olan hastalarda başka bir antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. "Buried bumper sendromu"nu önlemek için PEG tüpüne aşırı traksiyon uygulamasından kaçınılmalıdır. Ayrıca en azından iki günde bir dışarıdan PEG tüpünün mobilize edilmesi önerilir.

6.1.2.3.5. Cilt düzeyinde gastrostomi (buton: düğme)

PEG'e sahip olmanın verdiği rahatsızlık hissini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için, enteral nütrisyon için cilt düzeyinde araç geliştirilmiştir, özellikle çocuklar için. İki sabitleyici eleman içeren (balon ve tutucu kubbe) "buton"ların mevcut 3 tipi vardır[23-24]. Dış bağlantı sistemi kolayca uzaklaştırılabilir, cilt düzeyinde sadece buton başı kalır. Buton seçimi hastanın tercihi ve peristomal komplikasyonlara bağlıdır. Butonu yerleştirmek için, önce stoma kanalı oluşmalıdır. Bu yüzden ilk adım PEG yerleştirmektir (4 hafta sonra buton sistemine değiştirilebilir). Butonun ilk yerleştirilmesi önceden yerleştirilmiş PEG'in çıkarılması ve yanlış yerleşimden kaçınmak için endoskopik kontrol altında yapılmalıdır. Bozulmuş buton endoskopi eşliği olmaksızın değiştirilebilir.

6.1.2.3.6. PEG jejunostomi – PEG-J

Gastrik çıkım stenozlu, kritik hastalıklı veya pulmoner aspirasyon riski olan hastalarda PEG, PEG-J besleme sistemine uzatılabilir. Çeşitli teknikler tanımlanmıştır[25]. En basit teknik kılavuz tel üzerinden veya endoskopla postpilorik bir tüp yerleştirmektir (Şekil 6.1.2.3.2.). Tüpün ucu Treitz ligamanının ötesinde bırakılmalıdır.

PEG-J gastrik dekompresyon ile transpilorik bir beslemenin aynı zamanda uygulanmasına izin verir. Halen postpilorik beslemenin aspirasyon pnömonisi riskini ortadan kaldırdığı kanıtlanmamıştır. Tüpün kötü pozisyonu kadar orofarenjiyal sekresyonların sürekli aspirasyonu PEG-J'de tekrarlayan aspirasyon için olası faktörler olarak tanımlanmıştır. Jejunal besleme tüpleri küçük çaplarına bağlı olarak daha yüksek oranda tüp tıkanması ile ilişkilidir. Ayrıca kırılma ve kaçağa da daha çok yatkındırlar.



Şekil 6.1.2.3.2. PEG yolu ile PEG-J

6.1.2.3.7. Direkt perkütan endoskopik jejunostomi – D-PEJ

Gastrik rezeksiyon ve Billroth II rekonstrüksiyondan sonra, PEG-J'nin tekrarlayan dislokasyonu olanlarda alternatif olarak D-PEJ uygulanabilir[26].

Pull PEG teknikten sonra, enteroskop veya kolonoskop ince bağırsağa yerleştirilir. Diyafanoskopi görüldüğünde önce abdominal ve jejunal duvar boyunca jejunal lümen içine 21-gauge anestezi iğnesi ile ponksiyon yapılır. Biyopsi forsepsi ile iğne ucunun yakalanması jejunumun bu segmentinin stabilize edilmesine yardım eder. Anestezi iğnesi kılavuz olarak kullanılarak ipliğin yerleştirilmesi için daha büyük bir

trokar kullanılır ve 15 F besleme tüpü pull tekniği ile yerleştirilebilir. Retrospektif serilerde hastaların %72–88'inde teknik başarı bildirilmiştir[27]. Potansiyel komplikasyonlar PEG işlemindekilere benzerdir.

Özet

PEG ve PEG-J yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle PEG'in uygulaması kolaydır ve tekniğe bağlı komplikasyonları azdır. En sık kullanılan metot pull tekniğidir. Nörolojik nedenlerle yutma bozuklukları, üst GİS neoplazmları, politravma, uzun süreli mekanik ventilasyon; ve orofarengeal cerrahide perioperatif dönem majör endikasyonlardır. Kontrendikasyonlar azdır. Eğer tüplere dikkatli bakılırsa komplikasyonlar nadirdir. Birkaç seçilmiş hastada D-PEJ uygulanabilir. Bu yöntem tüp yerleştirme anlamında daha az başarılıdır ve daha çok komplikasyona sahiptir.

Kaynaklar

1. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant R Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. J Pediatr Surg 1980; 15:872–875.
2. Bleck JS, Reiss B, Gebel M et al. Percutaneous sonographic gastrostomy: method, indications, and problems. Am J Gastroenterol 1998; 93:941–945.
3. Lorentzen T, Skjoldbye B, Nolsøe C, Torp-Pedersen S, Mygind T. Percutaneous gastrostomy guided by ultrasound and fluoroscopy. Acta Radiol 1995; 36:159–162.
4. De Baere T, Chapot R, Kuoch V et al. Percutaneous gastrostomy with fluoroscopic guidance: single-center experience in 500 consecutive cancer patients. Radiology 1999; 210:651–654.
5. Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. Lancet 1997; 349:496–498.
6. Niv Y, Abuksis G. Indications for percutaneous endoscopic gastrostomy insertion: ethical aspects. Dig Dis Sci 2002; 20:253–256.
7. Angus F, Burakoff R. The percutaneous endoscopic gastrostomy tube. medical and ethical issues in placement. Am J Gastroenterol 2003; 98:272–277.
8. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. JAMA 1994; 272:1263–1266.
9. Lennard-Jones JE. Ethical and legal aspects of clinical hydration and nutritional support. BJU Int 2000; 85:398–403.
10. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA et al. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? Cancer 2001; 91:1785–1790.
11. Park RH, Allison MC, Lang J et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. BMJ 1992; 304:1406–1409.
12. Baeten C, Hoefnagels J. Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. Scand J Gastroenterol Suppl 1992; 194:95–98.
13. Wicks C, Gimson A, Vlavianos P et al. Assessment of the percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tube as part of an integrated approach to enteral feeding. Gut 1992; 33:613–616.
14. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT et al. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. BMJ 1996; 312:13–16.
15. Löser C, Aschl G, Hébuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005; 24:848–861.
16. Ho CS, Yee AC, McPherson R. Complications of surgical and percutaneous nonendoscopic gastrostomy: review of 233 patients. Gastroenterology 1988; 95:1206–1210.
17. Grant JP. Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy. Ann Surg 1988; 207:598–603.
18. Waxman I, al-Kawas FH, Bass B, Glouderman M. PEG ileus. A new cause of small bowel obstruction. Dig Dis Sci 1991; 36:251–254.

19. Yaseen M, Steele MI, Grunow JE. Nonendoscopic removal of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: morbidity and mortality in children. Gastrointest Endosc 1996; 44:235–238.
20. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. Cochrane Datab System Rev 2006; CD005571.
21. Foutch PG, Talbert GA, Gaines JA, Sanowski RA. The gastrostomy button: a prospective assessment of safety, success, and spectrum of use. Gastrointest Endosc 1989; 35:41–44.
22. Gorman RC, Morris JB, Metz CA, Mullen JL. The button jejunostomy for long-term jejunal feeding: results of a prospective randomized trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993; 17:428–431.
23. Casswall T, Bäckström B, Drapinski M et al. Help to children and adolescents with malnutrition or eating disorders. Percutaneous endoscopic gastrostomy with button: simple, safe and cost-effective. Lakartidningen 2000; 97:688–691.
24. Coleman JE, Watson AR, Rance CH, Moore E. Gastrostomy buttons for nutritional support on chronic dialysis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2041–2046.
25. Bell SD, Carmody EA, Yeung EY et al. Percutaneous gastrostomy and gastrojejunostomy: additional experience in 519 procedures. Radiology 1995; 194:817–820.
26. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of PEG/PEJ in enteral feeding. Gastrointest Endosc 1998; 48:699–701.
27. Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. Gastrointest Endosc 1996; 44:536–540.

6.1.2.4. Cerrahi erişim: gastrostomi, iğne kateter jejunostomi

R Meier, L Harsanyi, J Ockenga
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Değişik cerrahi teknikleri tanımak
- Tekniklerin avantaj ve dezavantajlarını bilmek
- İğne kateter jejunostominin avantajlarını anlamak

Giriş

Perkütan endoskopik yerleştirme olası değilse enteral besleme için cerrahi teknikler gerekir. Bu yöntem en sık tümör obstrüksiyonu nedeniyle endoskopi imkansız olduğunda söz konusudur. Ancak cerrahi gastrostomi ve jejunostomilerin çoğunluğu travma veya üst gastrointestinal kanal hastalıklarına yönelik uygulanan majör cerrahiyle eş zamanlı olarak uygulanmaktadır[1–5]. Post operatif nütrisyon için kateter jejunostomi kullanımı >100 yıl önce tanımlanmıştır. Fakat tam post operatif gastrointestinal atoni konusundaki yanlış anlama nedeniyle bu metodun kullanımı sınırlı kalmıştır. 1960'ların sonundan itibaren deneysel ve klinik çalışmalar post operatif atoninin mide ve kolonu etkilediğini, ancak abdominal cerrahiden 2 saat sonra ince bağırsakların sindirim fonksiyonunun fizyolojik düzeye geri döndüğünü göstermiştir. Bu gözlemler erken post operatif beslemeye yeni bir ivme kazandırmıştır.

Enteral beslemeye izin veren değişik cerrahi teknikler söz konusudur, fakat geçici ve kalıcı olarak sınıflandırılabilirler. Kalıcı ve geçici gastrostomiler ve kalıcı jejunostomi klasik cerrahi metot ile yapılır. Bunlar geçici tekniklerle karşılaştırıldığında teknik olarak daha zor ve daha geniş cerrahi işlem gerektiren girişimlerdir.

Geçici jejunostomiler (iğne kateter jejunostomi (İKY)) majör cerrahiden sonra abdomen kapatılmadan önce yapılır veya başka cerrahi gerekmiyorsa laparoskopik olarak gerçekleştirilir. Laparoskopik teknikler endoskopik işlemlerin olası olmadığı hastalarda da düşünülmelidir.

6.1.2.4.1. Gastrostomi

En sık uygulanan cerrahi girişimler Stamm veya Witzel gastrostomiler veya jejunostomilerdir. Perkütan endoskopik gastrostomi ile karşılaştırıldığında cerrahi gastrostominin morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir, ancak endoskopik yöntemle (~%99) karşılaştırıldığında yerleştirme başarısı daha yüksektir (~%100) [4, 5]. İşlemle ilişkili mortalite düşüktür (%1,3). Başlıca komplikasyon aspirasyon ve yara enfeksiyonudur. Ayrıca, cerrahi hastaların toparlanma süresi uzundur ve maliyet daha yüksektir.

Cerrahi gastrostominin endoskopik tekniklere göre avantajları: daha kalın çapta tüp kullanılabilinmesi, diğer intraabdominal organlarda perforasyon ve laserasyon oluşturulmasından kaçınabilmek ve intraoperatif kaçak riskini azaltacak olan midenin güvenli bir şekilde batın duvarına tespitidir. Dezavantajları ise: mortalite ve morbiditeye neden olabilecek invaziv bir girişim olması, sıklıkla genel anestezi altında uygulanması (sedasyon ve lokal anestezi mümkündür) ve daha pahalı olmasıdır.

6.1.2.4.2. İğne kateter jejunostomi-İKY

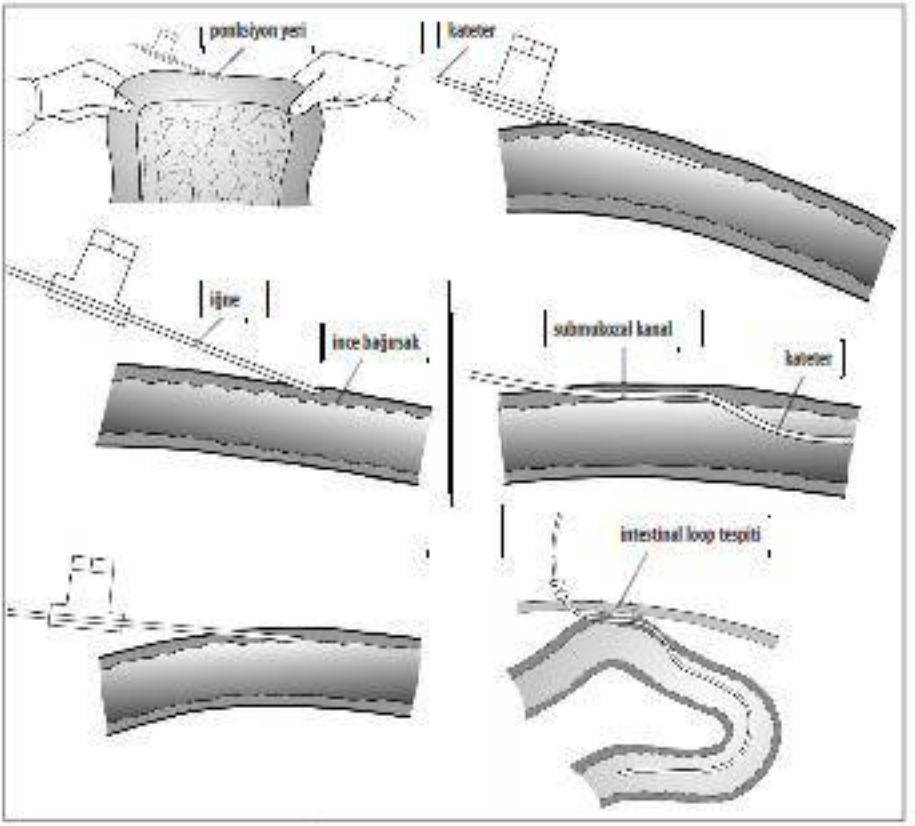
Üst Gİ kanaldaki majör cerrahi sonrası (örneğin özofajektomi, gastrektomi, Whipple ameliyatı) tercih edilen besleme tekniği İKY'dir.

Teknik

Tüp yerleştirilmesi laparotominin kapatılmasından hemen önce yapılmalıdır(Şekil 6.1.2.4.1.). Önce 1,5 mm çapındaki poliüretan kateter bir ponksiyon iğnesi yardımıyla batın duvarından batın içine sokulur. Uygun giriş noktası göbeği sol kosta arkusuna bağlayan hattın 1/3 ortasıdır. Bundan sonra bir kılavuz kateter kullanılarak 2. veya 3. jejunal ansın antimezenterik tarafında 4–5 cm uzunluğunda submukozal bir tünel oluşturulur (Submukozal tünelin önemi kateter çıkartıldıktan sonra fistül oluşmasını engellemesinde yatmaktadır). Daha sonra kateter iğneden sokulur ve ince bağırsağa kese ağzı dikişi ile sabitlenir. Son olarak intestinal halka pariyetal peritona 2–3 dikişle sabitlenir. Kateterin kaymaması için küçük silikon bir halka tüpün çıkış yerine iki dikiş ile tutturulur. Tüpün ucundaki çok fonksiyonlu bir konektör besleme solüsyonu içeren tek kullanımlık birçok torbayla bağlantıyı sağlar.

Hasta nazojejunal tüple veya gastrostomi ile beslenemez ise ve cerrahi girişim düşünülmüyor ise İKY laparoskopik olarak uygulanabilir.

İKY'nin en büyük avantajı enteral nütrisyonun cerrahiden hemen sonra başlanabilmesidir (6–12 saat arası).



Şekil 6.1.2.4.1. İğne kateter jejunostomi- İKY tekniği.

6.1.2.4.3. Komplikasyonlar

Jejunostomi komplikasyonları nadirdir ve tüp tıkanması (küçük çapa bağlı), yara enfeksiyonu, peritona kaçak, kazara çıkma ve çok nadir olarak volvulustan oluşur.

İKY'nin yaşamı tehdit eden majör komplikasyonları azdır (kaçak, peritonit, ileus). Ciddi ve ölümcül bir komplikasyon ince bağırsak nekrozu olabilir. Minör teknik komplikasyonlar (örneğin tüp tıkanması, istem dışı çıkma) tehlikeli değildir ve dikkatli bir hemşirelik bakımı ile engellenebilir[57].

Özet

Endoskopik tekniklerin olası olamadığı durumlarda uzun süreli besleme için birçok cerrahi teknik vardır. Endoskopik tekniklerle karşılaştırıldığında cerrahi tekniklerin mortalite ve morbidite oranları yüksektir. İKY majör cerrahiden sonra veya laparoskopik olarak rölatif olarak kolay yapılır ve diğer cerrahi tekniklere göre daha az problem yaratır. Tüplere iyi bakılırsa komplikasyonlar nadirdir.

Kaynaklar

1. American Gastroenterological Association. Technical review of tube feeding for enteral nutrition. Gastroenterology 1995; 108:1282–1301.
2. Marks JM, Ponsky JL. Access routes for enteral nutrition. Gastroenterologist 1995; 3:130–140.
3. Vanek VW. Ins and outs of enteral access: part 2-long term access-esophagostomy and gastrostomy. Nutr Clin Pract 2003; 18:50–74.
4. Ho CS, Yee AC, McPherson R. Complications of surgical and percutaneous nonendoscopic gastrostomy: review of 233 patients. Gastroenterology 1988; 95:1206–1210.
5. Grant JP. Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy. Ann Surg 1988; 207:598–603.
6. Rosser JC Jr, Rodas EB, Blancaflor J et al. A simplified technique for laparoscopic jejunostomy and gastrostomy tube placement. Am J Surg 1999; 177:61–65.
7. Sarr MG. Appropriate use, complications and advantages demonstrated in 500 consecutive needle catheter jejunostomies. Br J Surg 1999; 86:557–561.

6.1.2.5. Enteral tüple besinlerinin verilmesi

JP Howard, MAE van Bokhorst-de van der Schueren

Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Tüple besleme rejimlerinin temel prensiplerini anlamak

Besleme yolu seçildikten ve solüsyon belirlendikten sonra, bunun hastaya nasıl verileceğine karar verilmelidir. Tedaviler ve hemşirelik bakımı gibi tüm sıkıntıları göz önüne alan çoklu profesyonel bir yaklaşım esastır. Özellikle uzun süreçli bir besleme söz konusu ise hasta ve yakınları da bu karara dahil olmalıdır.

Tüple enteral beslemenin prensipleri:

- Nütrisyon gereksinimleri karşılanmalıdır(tüm mikro besin ögeleri dahil)
- Tüp gastrointestinal kanalın aşağısına yerleştirilmiş ise tüple besinlerin verilmesi daha yavaş ve kontrollü olmalıdır[1].
- Sistemler enfeksiyon riskini en aza indirmelidir (dikkatli bakım ve mümkün olduğunca az bağlantı)
- Besleme tübü ilaç vermek için sadece önerildiği şekilde tedavi amaçlı ilaçların verilmesi için kullanılmalı (tıkanma/ilaç-solüsyon etkileşimini en aza indirmek için)

Uygulamalar

Besinler aşağıdaki şekillerde verilebilir:

- ***Bolus*** – bolus besleme normal yeme ve içmenin fizyolojik gerçeklerini yansıtır. Belirlenen miktar belli bir sürede enjektör ile yavaşça verilir (>50 mL enjektör kullanarak), genellikle 200–300mL, günde 6–8 kez. Bu yaklaşım genellikle hasta hareketli olduğunda veya devamlı olarak besleme pompasına bağlı kalmak istemediğinde kullanılır. Bolus besleme sadece tüp midede ise olasıdır. Bolus besleme diyabetli, gastrik boşalması değişmiş veya cerrahi sonrası hastalarda tolere edilemeyebilir.

- ***Aralıklı*** – besin 24 saatlik sürede dinlenme aralıkları ile verilir. Örneğin 3 saat besleme sonrası 2 saat dinlenme şeklinde. Bu yöntem hastanın daha hareketli olmasına izin verir.
- ***Gece boyunca*** – hastayı gündüz boyunca daha özgür hale getirmek için besin gece boyunca verilir. Oral alımın desteklenmesi gereken durumlarda yararlı bir tekniktir, fakat fazla hacimde sıvı verilmesinin sonuçları akılda tutulmalıdır.
- ***Sürekli*** – besleme solüsyonu sürekli verilir.

Pompa kullanımı ideal olsa da, kaynaklar kısıtlı olduğu zaman daha az güvenilir, eski teknik olan yerçekimine bağlı damla-besleme yöntemi halen kullanılmaktadır. Yerçekimine bağlı beslemede hastanın pozisyon değiştirdiği zamanlarda akım hızı değişebilir. Bu yüzden gastrik boşalmanın değişmediği veya aspirasyon riskinin olmadığı stabil hastalarda endikedir.

Özet

Enteral tüp ile beslemenin başarısı klinik ekip ile hasta arasındaki yakın işbirliğine bağlıdır. Her hastanın kişisel gereksinimlerine en uygun yöntem seçilirken nütrisyon prensiplerine bağlı kalınmalıdır.

Kaynak

1. Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005; 24:848–861.

6.1.2.6. Enteral nütrisyon uygulama araçları

JP Howard, MAE van Bokhorst-de van der Schueren
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Enteral nütrisyon uygulama araçları hakkında bilgilenmek

Enteral besleme pompaları

Enteral besleme pompaları özel olarak dizayn edilmiş olup diğer pompalar kesinlikle kullanılmamalıdır. Genelde elektrik akımıyla çalışıp yedek bataryaları vardır. Bataryanın daima dolu olmasına dikkat etmek gerekir. Ağırlıkları farklı olup yatak başında, serum askısına bağlı olarak veya taşıma çantasıyla kullanılabilir. En sonuncusu mobil olmak isteyen hasta için idealdir. Besinlerin verilmesi damla sayaçlı peristaltik pompa veya volumetrik pompa ile sağlanır. Pompa dizaynı ve fonksiyonları üreticilere göre değişmektedir. Kullanım bilgilerine, özellikle infüzyon setinin yerleştirilmesi ve sistemin doldurulması konularına dikkat edilmelidir. Optimum verimin alınabilmesi için pompalar temiz tutulmalı ve periyodik bakımları yapılmalıdır.

Aşağıdaki şartlarda besinleri vermek için enteral besleme pompası kullanmak gerekebilir:

- Enerji veya besin ögesi yoğun olan solüsyonlarda olduğu gibi besin koyu ve yapışkan olduğunda
- Doğrudan duodenal veya jejunal besleme yapılıyorsa
- Besinin belli bir zamanda verilmesi gerekiyorsa, örneğin potansiyel ilaç/besin ögesi etkileşiminden kaçınmak için; çocuk hasta beslendiği zaman
- Kısa sürede büyük volümlerde besinlerin verilmesinden kaçınmak önemli olduğunda, örneğin yüksek ozmolariteli solüsyonlar

Bu pompalar enteral besleme için özel olarak planlanmışlardır. Uygun eğitim esastır.

Besleme tüpleri

Geniş bir yelpazede besleme tüpü bulunabilir. Seçim kişisel uygulamalar ve tercihler tarafından etkilenir. Her ne kadar tüp değişim sıklığı önemli bir noktaysa da hastanın gereksinimleri en öncelikli konudur. Tablo 6.1.2.6.1'de nazoenterik tüplerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Gastrostomi ve jejunostomi kateterleri de aynı kriterlerle seçilir: ayrıca rahatsızlığı en düşük seviyede tutmak için dikkatli yer seçimi önemlidir[3, 4].

Uygulama sistemleri

Uygulama sistemleri bir rezervuar ve infüzyon setinden oluşur. Çoğu kez, besleme solüsyonları aynı zamanda rezervuar olarak da kullanılan bir taşıyıcı kap içinde bulunur. Eğer besin modifiye edilecekse bazen yeni bir rezervuar içine aktarmak gerekebilir. Besleme setlerinin isteğe bağlı ilaç portu ve akış hızını ayarlayacak bir klempi olabilir. Besleme seti ek bağlantılara gerek kalmadan hem rezervuar hem de besleme tüpüne bağlanabilmelidir.

Kullanım ve yeniden kullanım

Besleme sistemleri dikkatli kullanılmazsa bakteriyel kontaminasyon riski vardır. Aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir:

- Bağlantılar en az sayıda tutulmalıdır
- Gereçler birden fazla hastada kullanılmamalıdır
- İnfüzyon setleri en azından 24 saatte bir değiştirilmelidir. Bazı durumlarda özellikle hastalar enfeksiyon riski altındaysa bunlar tek kullanımlık olmalıdır (Tablo 6.1.2.6.2.)
- Rezervuarlar 24 saat kullanılmalı bu süre sonunda yeniden kullanmadan önce temizlenmeli ve steril edilmelidir
- Besinler önerilen süreden daha uzun süre asılı kalmamalıdır
- Besinleri ellemeden önce eller dikkatli bir şekilde yıkanmalıdır
- Besleme tüpleri düzenli olarak su ile yıkanmalıdır

Tablo 6.1.2.6.1. İnce ve kalın çaptaki nazoenterik tüplerin karşılaştırılması. [illegible]'den izin alınarak kullanılmıştır.

Özellik	İnce çaplı tüp	Kalın çaplı tüp
Çap (French gauge)	6–12 F	14–22 F
Dizayn amacı	Enteral besleme	Gastrik drenaj, aspirasyon ve mide havasının alınması
Hasta konfor derecesi	Kabul edilebilir, yumuşak; hasta genelde takılmasından birkaç saat sonra tüpü hissetmez	Konforsuz, sert kalıç burun deliğiyle boğazda dilatasyona neden olur
Özefagus dokusu üzerinde etkisi	Çok az	Genelde irritasyon ve ülserasyona neden olur
Materyal	PVC, poliüretan, silikon	PVC
Yerinde kalma süresi	PVC-ortalama 10 gün; poliüretan/silikon-aylarca	Günler-üreticiler sadece 48 saat garanti vermekte
Luer ucu	Dişi veya erkek luer kilit	Dişi
Fiyat	2,5–25 Euro (1,5–15 £)	0,4–1,7 Euro (0,2–1 £)
Yanlış yerleştirme riski	Hastanın kötü gag refleksi varsa bronşa yerleştirilebilir; öksürük/kusma ile rölatif olarak kolayca yerinden çıkabilir	Çapına bağlı olarak daha az oranda yanlış yerleştirme, öksürük/kusma ile yerinden oynama
Pozisyon undoğrulanması	Aspirasyon, öskültasyon veya X-ray	Aspirasyon, oskültasyon veya X-ray-radyoopak olmadığı için filmde kolayca görünmez
Kılavuz tel	Yerleştirme telli veya teksizolarak mevcuttur	Yok
Ağırlıklı uç	Tungsten ağırlıklı uç veya uçsuz mevcuttur	Yok
Oral alım	Hasta normal olarak veya tıbbi durumun izin vermesine bağlı olarak yiyebilir/içebilir	Hasta sıvıları alabilir fakat tüpün çapı katılarını alımını sınırlandırır

Tablo 6.1.2.6.2. Özellikle enfeksiyon riski altındaki hastalar. [illegible]'den izin alınarak kullanılmıştır.

Akut enfeksiyon için antibiyotik alanlar
Kanser hastaları
İmmünosüpresif tedavi alan hastalar veya immün sistemi bozuk olanlar
Azalmış gastrik asit sekresyonu olan hastalar
Mideyi atlayan biryol ile beslenen hastalar
Yanıklı hastalar
Yenidoğanlar
Uzun süreli beslenen travma hastaları
Malnütrisyonlu hastalar

Kaynaklar
1. McAtear CA, ed. Current perspectives on enteral nutrition in adults. Maidenhead: BAPEN 1999.
2. Anderton A, ed. Microbial contamination of enteral feeds – what are the risks? Trowbridge: Nutricia Limited 2000.
3. Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds. Artificial nutritional support in clinical practice. London: Edward Arnold 1995.
4. Rombeau JL, Rolsdelli RH, eds. Enteral and tube feeding 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1997.

6.1.3. Enteral nütrisyon diyetleri

6.1.3.1. Ev yapımı enteral (tüp) nütrisyon

CF Jonkers-Schuitema
*Çeviren: **M Çivi***

Öğrenim hedefleri
- Ev yapımı enteral nütrisyon temelini bilmek
- Ev yapımı enteral nütrisyon için kullanabilecek temel besin ögesi kaynaklarını öğrenmek

Giriş
Kişinin oral yol ile nütrisyonunu sağlaması olası değilse vücudun gereksinimlerini sağlamak için enteral besleme tüpleri kullanılabilir. Bu yollar diğer bölümlerde açıklanmıştır. Yiyecek endüstrisi geniş spektrumda kullanıma hazır steril formüller sağlar. Toz şeklinde formüller de bulunabilir. Bunlar kullanımdan önce temiz su (kaynatılmış veya steril) ile karıştırılmalıdır.

Bu geniş spektrumlu ticari ürünler hastanın gereksinimini karşılayacak bir formülü daima olacaktır anlamındadır. Bu ürünler hemen bütün ülkelerde bulunabilir. Bu formüllerin fiyatı kullanılan özel besin ögesi temelinde değişir.

Ancak, bu kullanıma hazır sıvı diyetler bazen maliyet veya lokal nedenlerle bulunamayabilir. Gelişmemiş ülkelerde ve endüstriyel olarak üretilmiş formüller bulunamadığında (örneğin felaketler sırasında ve insani misyonlarda) "ev yapımı diyetler" alternatif olabilir. Bu gibi yiyecekleri eğitimli nütrisyon desteği uzmanlarının hazırlaması gerektiği kadar, halk da nasıl yapıldığı konusunda eğitilmelidir.

Ev yapımı diyetler nasıl hazırlanır ve verilir
Enteral nütrisyon bakteriyel büyüme için ideal bir çevre sağlar. Enteral besleme sisteminin kontaminasyonu yatkın hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açar. Kontaminasyon riskini azaltmak için enteral tüp besinleri steril şişe veya kutularda depolanmalıdır[1]. Endüstriyel olarak hazırlanmış sıvı formüller yaygındır, bu yüzden ev yapımı nütrisyonun nasıl hazırlanacağına dair literatürde çok fazla kanıt bulunmaz.

1996'da Hırvatistan'dan prospektif randomize bir çalışma kronik diyarede ev yapımı modüler diyetin semi-elemental formüle üstün olduğunu gösterdi. Bu

çalışmada eğer iyi donanımlı bir mutfakta ve tam doz mineral ve vitamin ilavesi ile yapıldıysa ev yapımı formül kullanımı doğrulandı[2]. Çalışma 14 yıl önce yapılmıştı, bu yüzden ev yapımı formüllerin modern, güvenli endüstriyel ürünlerin hali hazırda yerini alabilmesi tartışmaya açıktır. Bu çalışma bu spesifik konuda sonuncu idi, bu yüzden ev yapımı formüllerin olası kullanımı hala soru işaretlidir.

Enteral nütrisyonun güvenle uygulanması için anahtar noktalar:

- Enteral besleme sistemlerinin bakteriyel kontaminasyonu büyük oranda önlenebilir
- Gereçler düzenli olarak temizlenmeli ve korunmalıdır
- Kötü uygulama bakteriyel kontaminasyonun temel nedenidir
- Steril besinler ve infüzyon setleri 24 saat sonra atılmalıdır.
- Bakteriyel kontaminasyon riskini en aza indirmek için klinik kılavuzlara bağlı kalmak esastır.

Besinler hastanın gereksinimini karşılayacak yeterlilikte makro ve mikro besin ögelerini içermelidir. Genellikle nazogastrik tüp ile verilirler. Tüplerin iç çapı küçük olmalı fakat nütrisyonun güvenle uygulanmasına izin vermelidir.

İnce çaplı tüpler (2–3 mm) protein ve minerallerin pıhtılaşması sonucu kolayca tıkanırlar. Bunun için gıdalar akıcı olmalı ve tüpü tıkayabilecek serbest partiküller içermemelidir.

Hastaların nütrisyonunda gastrointestinal enfeksiyonu engellemek için optimal hijyen sağlanması önemlidir. Ev yapımı nütrisyon hidroklorik asidin enfeksiyonlara karşı doğal bir bariyer olarak hizmet ettiği mideye infüze edilmelidir. Nütrisyon pilor ötesine infüze ediliyorsa veya hasta gastrik rezeksiyon geçirmiş ise bütün diyetler sterilize edilmelidir (en azından pastörize edilmeli).

Ev yapımı blenderize nütrisyon oral olarak da kullanılabilir, fakat nütrisyonun tadı için ekstra dikkat verilmelidir. Şeker veya tuz gibi tadı iyileştirici kullanmaktan kaçınmayın.

Eğer blenderize sıvı gıda hazırlanıyorsa şunlar göz önüne alınmalıdır:

- Hastanın protein(tipi), yağ (tipi), karbonhidrat (tipi), mikro besin ögesi ve elektrolite göre nütrisyon gereksinimleri. Gereksinimler ve diyet reçetesine göre formül ayarlanmalıdır[3].
- Ek lif hiçbir zaman formüle eklenmemeli. Bu işlem formülü koyulaştırır ve tüpü tıkar. Eğer gerekli ise lifler suda seyreltilmeli ve ayrı olarak verilmelidir.
- Formül hiçbir zaman pişirilmemeli, ancak mümkünse bakteriyel kontaminasyonu engellemek için pastörize edilmelidir[4,5].
- Besin sıkı hijyenik kurallar içinde hazırlanmalı ve hazırlandıktan hemen sonra soğuk ortamda saklanmalıdır (maksimum 7 °C). Sürekli damla yöntemi ile veriliyorsa taşıyıcı torba buzdolabı dışında 4 saatten fazla tutulmamalıdır[3].

Tablo 6.1.3.1.1. Sıvı ürün için besin ögesi kaynakları ve olası sonuçlar

Besin ögesi	Olası kaynaklar	Olası sonuçlar
Protein	(Kaymağı alınmış) süt veya soya sütü (toz)	Laktozun aşırı yükü diyare yapabilir, soya sütü iyi bir alternatiftir Kazein çökeltileri (gastrik asit tarafından artırılır) tüpü tıkayabilir
Protein	Blenderize et	Etin küçük partikülleri tarafından tüp kolaylıkla tıkanabilir Etin yağ içeriği göz önüne alınmalıdır
Protein	Yumurta beyazı	Salmonella kontaminasyonu olasıdır Protein gastrik asitle karşılaşınca tüp tıkanabilir (çökelti)
Protein	Blenderize baklagiller	Protein, içeriği düşüktür, karbonhidrat oranı yüksek olmasına karşın nütrisyon gereksinimini karşılamak için fazla miktarda gerekir Selüzelerin kabuğuna bağlı küçük parçacıklar tarafından tüp kolaylıkla tıkanabilir
Protein	Protein tozu	Çoğu yüksek dozda laktoz içerir Fazla miktarda protein tozları solüsyonu koyulaştırır; daha fazla proteine ihtiyaç varsa fazladan su kullan ancak daha az protein kullanma
Yağ	Yağ: ayçiçeği, zeytin, mısır, soya	Diğer besin ögeleri ile karıştırma enerji ihtiyacının en fazla %40'ını yağdan sağla Eğer yağ karışmıyorsa sıvı üründen sonra yağı bir enjektör vasıtasıyla küçük boluslar olarak güne bölerek ver. Sıcak su ile irrige et Yağ kaynağına yağda çözünen vitaminleri ekle
Yağ	Süt yağı (krema)	Doymuş yağ yüksektir Yağa göre diğer besin ögeleri ile daha kolay karıştırılabilir Karıştırma yağ partiküllerinin birleşmesi sonucu tüpü tıkayabilir Enerji gereksiniminin en fazla %40'ını yağdan sağla Ek olarak doymamış yağ kaynağı da kullan
Yağ	Yumurta sarısı	Doymuş yağ ve kolesterol yüksek Emülsiyon içerir ve diğer besin ögeleri ile kolayca karıştırılabilir. Karıştırma yağ partiküllerinin birleşmesini (mayonez) sağlar, bu da tüpü tıkayabilir
Yağ	Soya yağı-emülsiyon	Suda iyi çözünür. Enteral ürünlerin enerji içeriğini yükseltmek için kullanıma hazırdır
Karbonhidrat	Nişasta	Eğer ısıtılmazsa nişasta suda çözünmeyerek kabın dibine çöker, bu da tüpü veya besleme setini tıkar Eğer ısıtılırsa nişasta koyulaşarak tüpü veya besleme setini tıkar
Karbonhidrat	Oligosakkaridler (maltodekstrinler)	Suda dilüe edilmesi kolaydır Besleme tüpünü tıkamaz Düşük ozmolarite Tatsız
Karbonhidrat	Glukoz (şurup), mısır şurubu	Suda kolayca dilüe olur, tıkaç oluşturmaz Yüksek ozmolarite yaratır
Karbonhidrat	Sukroz	Suda kolayca dilüe olur Aşırı verilmesi diyareye neden olur Yüksek ozmolarite yaratır
Karbonhidrat	Laktoz	Suda kolayca dilüe olur Aşırı verilmesi diyareye neden olur Yüksek ozmolarite yaratır
Karbonhidrat	Fruktoz	Suda kolayca dilüe olur Aşırı verilmesi diyareye neden olur Yüksek ozmolarite yaratır
Vitamin	Multivitamin desteği	Suda seyreltilmeli, üründen sonra ek olarak verilmelidir. Tüp dozdan önce ve sonra 30 mL su ile yıkanmalıdır
Eser elementler, mineraller	Mineral desteği (multivitamin desteği içinde de olabilir)	Suda seyreltilmeli, üründen sonra ek olarak verilmelidir. Tüp dozdan önce ve sonra 30 mL su ile yıkanmalıdır
Elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat)	Gerekirse verilir	Kan düzeyleri izlenmeli ve nütriyent kaynağına bağlı olarak elektrolitler ürüne katılmalıdır. Ek maddelerin eklenmesine bağlı olarak üründeki kristalleşmeye dikkat etmek gerekir Magnezyum katkıları diyare yapabilir Fazla miktarda potasyum katkısı diyare nedeni olabilir

- Bir nazogastrik tüpten verilecekse besin aşırı sıvı olmalı ve tıkanmayı engellemek için tüpten rahat bir şekilde akmalıdır. Bunun için hazırlandıktan sonra formülün elekten geçirilmesi gerekmektedir[3].
- Ev yapımı enteral formüller sadece gastrostomi veya nazogastrik tüpten uygulanır. Eğer tüp duodenum veya jejunumdaysa steril bir ürün kullanılmalıdır[4,5].
- Tıkanmayı önlemek için tüpler her 4 saatte bir 30 mL su ile yıkanmalıdır[4,5].
- Değişik besin ögesi kaynakları nedeni ile ev yapımı sıvı formüller her zaman düşük kalori yoğunluğuna sahiptirler. Bu nedenle gereksinimlerini karşılamak için hasta daha fazla volümde formüle ihtiyaç duyar. Hazırlama volümleri > 3000mL olabildiğinden, yeterli nütrisyon için çok büyük hacimde hazırlanmaları gerekir[3].
- Ev yapımı sıvı diyet kullanarak hastanın gereksinimlerini karşılamak zordur, bu nedenle hastanın aldığı, çıkardığı, kilosu ve semptomlarının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir[3].

Kaynaklar

1. Best C. Enteral tube feeding and infection control: how safe is our practice? Br J Nursing 2008; 17:1036–1041.
2. Kolacek S, Grguric J, Percl M, Booth IW. Home made modular diet versus semi-elemental formula in the treatment of chronic diarrhoea of infancy: a prospective randomized trial. Eur J Pediatr 1996; 155:997–1001.
3. Davis A, Baker S. The use of modular nutrients in pediatrics. JPEN 1996; 20:228–236.
4. Patchell CJ, Anderton A, MacDonald A et al. Bacterial contamination of enteral feeds. Arch Pis Child 1994; 70:327–330.
5. Patchell CJ, Anderton A, Holden C et al. Reducing bacterial contamination of enteral feeds Arch Dis Child 1998; 78:166–168.

6.1.3.2. Enteral nütrisyon için ticari olarak hazırlanmış diyetler

Z Zadak, L Kent-Smith, M Pirlich, I Nyuasli, H Lochs

Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Ticari olarak hazırlanmış formüllerin farklı tiplerine aşina olmak
- Ticari olarak hazırlanmış enteral ürünlerin ana bileşenlerini öğrenmek
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) tarafından belirlenen kılavuza göre farklı enteral formüllerin endikasyon ve yararlarını ayırt etmek

Giriş

Ticari olarak hazırlanmış ürünler endüstri tarafından üretilir ve Avrupa yasal düzenleme komisyonu 1999/21/EC 25 Mart 1999 direktiflerinde tanımlandığı şekilde "özel tıbbi amaçlı diyet besinleri" olarak adlandırılır[1]. Değişik viskozitedeki sıvılar veya toz halinde satılırlar. Ticari ürünler daima sterildir. Genellikle aşağıdaki kategorilerden birine uyarlar:

- Polimerik ürünler
- Oligomerik ve monomerik diyetler
- Özel ürünler (hastalığa özel veya organa özel)
- Modüler diyetler

6.1.3.2.1. Polimerik ürünler

Enteral nütrisyonda "standart" yaklaşım olarak kabul edilen polimerik ürünler nütrisyon açısından tam olup çoğunlukla intakt besin ögelerinden (fonksiyonel bir sindirim sistemi gerektiren) oluşurlar ve hem hastane hem de evde kullanıma uygundurlar. Bileşimleri makro besin ögelerinin ve mikro besin ögelerinin referans değerlerini yansıtırlar. Standart polimerik ürünler özel organ disfonksiyonu veya ciddi hastalığı olanlarda dahi kullanılabilirler[2–12].

Polimerik ürünlerin bileşimi

Enteral nütrisyon için polimerik ürünler aşağıdakilerden oluşur:

- Nitrojen kaynağı olarak tam protein
- Oligosakkarid, maltodekstrin veya nişasta şeklinde karbonhidratlar
- Yağlar bitkisel yağlardan
- Mineraller, vitaminler ve eser elementler

Polimerik ürünler laktoz içermez ve çoğunda gluten yoktur. Besin ögeleri hidrolize edilmediği için ozmolarite fizyolojik düzeylere yakındır (300 mOsm/L), ki bu toleransa ilave katkı sağlamaktadır. Kalorik yoğunluk hastanın bireysel ihtiyaçlarını karşılamaya izin verecek şekilde 0,5–2 kcal/mL arasında değişir:

- Enteral beslemeye başlamak için 0,5–1 kcal/mL uygundur
- 1,5–2 kcal/mL artmış gereksinimlerin sağlanması yanı sıra sıvı kısıtlanmasını da sağlar.

Polimerik ürünlerin temel sınıflandırması Tablo 6.1.3.2.1'de görülmektedir.

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar enerjinin %40–60'ını sağlayarak majör enerji katkısını oluştururlar. Maltodekstrinler genellikle polimerik ürünlerde ana karbonhidrat kaynağıdır.

Tablo 6.1.3.2.1. Temel polimerik enteral ürünlerin özellikleri

Polimerik formül	Tanım
Standart	Normal diyet gibi besin ögesi dağılımı
Yüksek protein	Protein >total enerjinin %20'si
Düşük enerji	<0,9 kcal/mL
Normal enerji	0,9–1,2 kcal/mL
Yüksek enerji	>1,2 kcal/mL
Lif ilaveli	5–15g/L diyet lifi

Nişastadan daha fazla çözünürler, daha düşük osmotik yüke sahiptirler ve bağırsakta hızlı bir şekilde hidrolize olurlar. Az miktarda sukroz eklenebilir, osmotik konsantrasyonu artırır ancak damak zevkine uygunluğu iyileştirir (oral alım için yararlı). Bazı ürünler nişasta da içerebilir.

Lipitler

Lipitler izotoniktir, kaloriden yoğun bir kaynaktır ve polimerik ürünlerin protein dışı enerji içeriğine belirgin bir katkı sağlar. Mısır ve soya fasulyesi enteral ürünler için sık kullanılan yağ kaynaklarıdırlar. Ayçiçeği yağı ve kanola yağı da(tekli doymamış yağ asitleri) bazı polimerik enteral ürünlerde bulunabilir. Bu bitkisel yağlar en fazla uzun zincirli trigliseridleri bunun yanı sıra da esansiyel yağ asitlerini sağlar ve ozmolariteyi sınırlandırmaya yararlar. Polimerik ürünlerin yağ içerikleri total kalorinin %25–40'ı arasında değişebilir.

Orta zincirli trigliseridler (OZT) lipit içeriğinin tamamı veya bir kısmını oluşturabilir. OZT'lerin safra tuzlarına gereksinimleri yoktur ve intestinal sistemde lipaz ile kolaylıkla hidrolize olurlar. Hatta, lenfatik sistemi atlayarak direkt olarak portal dolaşıma absorbe olurlar, bu da onları malabsorpsiyon ve şilotoraks vakalarında yararlı kılar. Ancak, OZT'li yağlar esansiyel yağ asitlerini içermez ve gastrik boşalımı geciktirerek intoleransa neden olurlar.

Proteinler

Protein polimerik ürünlerdeki toplam enerjinin %15–25 ini sağlar. Protein içeriği 30–80 g/L, non-protein kalori: nitrojen oranı ise 75:1 ile 200:1 kcal/g N arasında değişmektedir. Protein kaynakları orijinal doğal yapıdaki formları (örneğin süt, yumurta proteini) ve değişik kaynaklardan izole edilen protein izolatlarıdır (Tablo 6.1.3.2.2.).

Yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle proteinler ürünün ozmolaritesine çok az etki ederler. Ancak besin ögelerinin yeterli emilimi için yeterli sindirim fonksiyonuna gereksinim vardır.

Elektrolitler ve mikro besin ögeleri

AB komisyon direktifleri 1992/21[1] bileşimsel gereksinimleri düzenler, böylece nütrisyon için tam olan enteral ürünün 1500 kcal'si vitamin, mineral ve eser elementler için günlük önerilen dozun (RDA) %100'ünü karşılar. Ancak artmış gereksinim durumları veya özel besin ögeleri kaybı gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Gerekirse enteral veya parenteral destek başlanmalı ve yeterli izlem sağlanmalıdır.

Tablo 6.1.3.2.2.Polimerik enteral nütrisyonda kullanılan proteinler

Protein kaynağı	Protein
İnek sütü	Kazein, laktozu alınmış laktoalbümin ve süt proteini
Soya	Soya protein izolatı
Yumurta	Yumurta beyazı, yumurta albümini

Su

Enteral ürünlerin enerji yoğunlukları su içeriklerine göre belirlenir. 1 kcal/mL sağlayan ürünlerin %85'i sudan oluşurken enerjisi daha çok yoğun diyetlerde (2 kcal/mL) oran sadece %70'tir.

Lif

İnce bağırsakta sindirilmeyen, kolona ulaştığında tam veya kısmi olarak metabolik veya enerji için kullanabilen tüm karbonhidratlar lif olarak kabul edilir. Nişasta harici polisakkaridler, inülin ve fruktooligosakkaridler, dirençli nişasta ve lignin diyetteki lif içeriklerini oluştururlar (total diyet lifi - TDL). Diyette lif olması gıda emilimini, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını, dışkı hacmi ve ağırlığını, ve kolonik fermentasyonu etkiler (bakınız Bölüm 5.7.).

Lifin fizyolojik etkileri göz önüne alındığında çözünebilen (yüksek oranda fermente olan) ve çözünmeyen (az miktarda fermente olanlar) olarak sınıflandırılırlar. Çözünmeyen (hidrofilik) lifler selüloz ve ligninden zengindir ve su tutarak fekal kütleyi artırır. Böylelikle konstipasyonu engellemeye yardım eder, GI fonksiyonu iyileştirir ve GI transit zamanını düzenler. Çözünen lifler (pektin ve gum) kolondaki anaerobik mikroflora tarafından çok iyi derecede fermente edilir ve kolon yapısı ve fonksiyonlarını devam ettiren bileşikler oluştururlar.

Normal bir diyette göz ardı edilemez yararlarının belirginliğine karşın enteral ürünlere lif eklenmesinin avantajı halen tartışmalıdır. Ticari olarak blenderize edilmiş enteral gıdalarda ortalama 5 g/L miktarında doğal lif bulunmaktadır. Halihazırda birçok liften zenginleştirilmiş enteral ürünler mevcuttur, bunlardaki miktar litre başına 5–15 g TDL olarak değişmektedir.

Normal diyetteki lifin önemi ve avantajları temel alındığında lif kısıtlanması gereken durumlar dışında polimerik ürünlerin lif içeriği yönünden normal besinlere benzemesi gerektiği kabul edilmelidir. Ancak enteral ürünlerdeki optimum lif oranını belirleyen veya etkisini kanıtlayan açık bir bulgu yoktur. Başkaca çalışmalara ve kılavuzlara gereksinimim vardır.

Polimerik enteral ürünlerin endikasyonları

Polimerik enteral nütrisyonun endike olduğu durumlar Tablo 6.1.3.2.3'te özetlenmiştir. Bu tablo ESPEN enteral nütrisyon kılavuzunu özetler. Ayrıntılı bilgi *Clinical Nutrition*'da 2006'da yayımlanan ESPEN kılavuzundan olduğu kadar bu kitaptaki özel bölümlerden de sağlanabilir.

6.1.3.2.2. Oligomerik ve monomerik (elemental) ürünler

Sıklıkla "elemental diyetler" olarak adlandırılan (karbon, nitrojen, oksijen gibi kimyasal elementler tarafından oluşturulmadıkları için yanlış bir isimlendirme) kimyasal olarak tanımlanmış oligomerik ve monomerik enteral ürünler değişik derecelerde enzimatik olarak hidrolize edilmiş makro besin ögelerini içerirler. Böylece minimal sindirime gereksinim duyarlar ve tama yakın absorbe edilirler. Her iki tip enteral üründe

Tablo 6.1.3.2.3. ESPEN kılavuzlarına göre enteral nütrisyonda kanıt düzeyi ile birlikte özel durumlarda polimerik enteral ürünlerin kullanımı[9–12]

Durum	Öneri	Kanıt düzeyi
Yoğun Bakım	3 gün içinde oral olarak tam diyet alması beklenmeyen hastalarda intestinal tolerans ve hastalığa göre ilave edilir	C
Cerrahi	Ciddi nütrisyon riski olan hastalar	C
	Perioperatif >7 gün yiyemeyecek veya >10 gün süre ile oral alım önerilenin >%60'ını sağlayamayacak hastalar	C
	Gastrointestinal cerrahiden sonra erken enteral nütrisyon veya normal yiyecek alımını başlatmak	A
	Erken oral alımın başlatılamayacak olduğu hastalarda şu özel durumlarda tüple besleme uygula	
	– Majör baş, boyun, gastrointestinal kanal cerrahisi geçirenler	A
	– Ciddi travmalılar	
	– Açıkar yetersiz beslenmişler	
	Cerrahiden 24 saat sonra gereksinimi olan hastalarda tüple beslenmeye başla	A
	İntestinal toleransın sınırlı olduğu durumlarda düşük akım hızı ile başla (örneğin 10mL/sa, maksimum 20mL/sa)	C
	Hastaların çoğunda standart tam proteinli ürünler uygundur	C
Onkoloji	Yetersiz beslenmiş veya >7 gün içinde yiyemeyecek olan hastalarda standart nütrisyon tedavisine başla	C
	Yetersiz nütrisyonel alım sonucu ağırlık kaybı olanlarda nütrisyon durumunu iyileştirmek ve idame ettirmek için enteral nütrisyon sağlanmalıdır	B
	Anti kanser tedavi sırasında rutin enteral nütrisyon endike değildir	C
	Kür olmayacak hastalarda ağırlık kaybını azaltmak için hasta onay verdiği sürece enteral nütrisyonu sağla ve terminal dönemde ise başkama	C
	Kullanılabilir olduğu her zaman enteral yolu kullan	A
	Standart ürünleri kullan	C
Crohn hastalığı (CH)	Erişkinlerde eğer kortikosteroid yararlı değil ise akut fazda tek tedavi olarak enteral nütrisyonu kullan	A
	Yetersiz beslenmiş hastalarda olduğu kadar intestinal enflamatuvar stenozlu hastalarda da kombine (enteral nütrisyon+ilaç) tedaviyi kullan	C
	CH'li çocuklarda enteral nütrisyon ilk basamak tedavidir	C
	İnatçı intestinal enflamasyon vakalarında (örneğin kortikosteroid bağımlı hastalar) oral nütrisyon eklerini kullan	B
	Bolus uygulamadan çok, daha düşük komplikasyon prevalansı nedeniyle sürekli tüple besleme yöntemini kullan	B
	Serbest amino asit, peptid bazlı formüller ile tam proteinler arasında anlamlı fark olmadığından standart formülleri kullan	A
Ülseratif kolit	Hastalığın aktivitesi veya remisyonun devamı üzerine enteral nütrisyonun etkisi yoktur. Yetersiz beslenmiş veya yetersiz alan hastalarda standart formüllerle enteral nütrisyon kullan	C
Akut pankreatit	Hafif akut pankreatit: >5 gün inatçı ağrı nedeniyle oral alım mümkün değilse tüple besleme ver	C
	Ciddi nekrotizan pankreatit: oksi ise enteral nütrisyon endike	A
	Tolere eden bütün hastalarda sürekli enteral nütrisyon kullan	C
	Gastrik çıkışta darlık varsa tüp ucu obstrüksiyonun distaline yerleştirilmeli; bu imkânsız ise parenteral nütrisyon verilmeli	C
	Tolere ediyorsa standart ürün denenmeli	C
Alkolik steatohepatit	Normal yiyeceklerle kalorik gereksinimini karşılayamayan hastalarda destek olarak enteral nütrisyon kullan	A
	Genellikle tam proteinli ürünler önerilir	C
	Asitli hastalarda daha konsantre ürün kullanmayı düşün	A

Karaciğer sirozu	Enteral nütrisyon nütrisyon durumunu ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir, komplikasyon prevalansını azaltır ve sirotik hastaların sağ kalımını uzatır, bu nedenle önerilir	A
	Hasta kalorik gereksinimini uygun sunulmuş oral yiyecek almasına rağmen karşılayamıyorsa enteral nütrisyon desteği kullan	A
	Genellikle tam proteinli ürünler önerilir	C
Akut renal yetersizlik (ARY)	Yetersiz beslenme enteral nütrisyonun başlıca endikasyonudur	C
	Ciddi ARY de yoğun bakımdaki diğer hastalarla aynı şekilde enteral nütrisyon önerilir	C
	Hastaların çoğunda standart ürünler yeterlidir. Elektrolit bozukluğu vakalarında, kronik yetersizlik için özel ürünler avantajlı olabilir	C
Konservatif olarak tedavi edilen kronik renal yetersizlik (KRY)	Oral nütrisyon desteklerine rağmen yeterli oral alım mümkün değilse, tüple beslenmeyi kullan	C
	Yetersiz beslenmiş KRY'li hastalarda kısa süreli enteral nütrisyon için standart ürünleri kullan	C
	>5 gün enteral nütrisyon için özel veya hastalığa özel ürünleri kullan	C
Hemodiyaliz ile tedavi edilen kronik renal yetersizlik	Hemodiyalize giren yetersiz beslenmiş hastalarda nütrisyon desteği endikedir	C
	Nütrisyon durumunu iyileştirmek için standart oral nütrisyon eklerini kullan	A
	Nütrisyonel danışım veya oral nütrisyon ekleri başarısız ise tüple beslenmeyi kullan. Bu vakalarda hemodiyalize özel ürünleri kullan	C
Kronik kalp yetersizliği	Kardiyak kaşekside ağırlık kaybını durdurmak veya geri döndürmek için enteral nütrisyon önerilir	C
	Özel kontrendikasyon yoktur. Aşırı sıvı ve sodyum yüklenmesinden kaçınmalı	C
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	KOAH olanların enteral nütrisyondan yararlandığına dair sınırlı kanıt vardır. Egzersiz ve anabolik farmakoterapi ile birlikte enteral nütrisyon nütrisyonel durumu ve fonksiyonu iyileştirebilir.	B
	Stabil KOAH'lı hastalarda hastalığa özel düşük-karbonhidrat, yüksek-yağ içerikli ürünlerin, standart yüksek protein, yüksek enerji içerikli oral destek ile karşılaştırıldığında ilave bir avantajı yoktur	B
HIV ve diğer kronik enfeksiyonlarda aşırı zayıflama	Anlamlı ağırlık veya vücut hücre kitlesi kaybı olduğunda nütrisyon tedavisi endikedir	B
	Standart ürün kullan	B
Geriatrikler	Yetersiz beslenmiş veya bu riskte olanlarda oral nütrisyon eklerinin kullanılması enerji, protein ve mikrobesin ögesi alımını artırır, nütrisyon durumunu iyileştirir ve devamını sağlar ve sağ kalımı artırır	A
	Zayıf yaşlı hastalarda nütrisyon durumunu iyileştirmek ve devamını sağlamak için oral nütrisyon ekleri kullan	A
	Zayıf yaşlı hastalar genel durumları stabil olduğu sürece tüple beslenmeden fayda görebilir (hastalığın terminal safhasında değil)	B
	Ciddi nörolojik disfajili geriatrik hastalarda enerji ve besin ögelerini sağlamak için enteral nütrisyon kullan ve böylece nütrisyon durumunu iyileştir ve koru	A
	Kalça kırığı ve ortopedik cerrahi sonrası komplikasyon oranını azaltmak için oral nütrisyon ekleri kullan	A
	Depresse bireylerde ciddi iştahsızlık ve motivasyon kaybının üstesinden gelmek için enteral nütrisyon kullan	C
	Demanslı hastalarda oral nütrisyon ekleri veya tüple beslenme nütrisyon durumunun iyileşmesini sağlayabilir. Terminal dönem demanslı hastalarda tüp ile beslenme önerilmez.	C
	Oral nütrisyon ekleri bası ülserleri gelişme riskini azaltabilir	A
	Diyet ilâ tüple beslenen yaşlı kişilerde bağırsak fonksiyonlarının normalize olmasına katkıda bulunabilir	A

– Bu tablo bir çıkarımdır ve ESPEN kılavuzunun tüm önerilerini içermez. Ayrıntılar için spesifik hastalıklarda nütrisyon tedavisi bölümlerine bakınız.

– Öneri dereceleri: A: En yüksek kanıt, randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri veya en azından bir randomize kontrollü çalışmayı temel alır. B: En azından bir iyi planlanmış randomize olmayan kontrollü çalışma veya diğer tipte iyi planlanmış çalışma, yarı-deneysel çalışma veya karşılaştırma çalışmaları, korelasyon çalışmaları, vaka kontrol çalışmaları gibi iyi planlanmış deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalar. C: Uzman görüşü ve/veya sorumlu yazarın klinik deneyimi

de laktoz ve gluten olmaması yanı sıra rezidüleri de düşüktür. Enteral diyetlerde ozmolarite solüsyondaki besin ögelerinin moleküler büyüklükleri ile ters oranda ilişkilidir. Küçülmüş partikül yapıları nedeniyle amino asitlerin ve küçük peptidlerin hidrolize ürünlerin ozmolariteleri üzerine majör etkileri vardır.

Tablo 6.1.3.2.4. Oligomerik ve monomerik enteral ürünlerin özellikleri

Ürün tipi	Nitrojen kaynağı	Tanımlama
Oligomerik	Kısmen hidrolize edilmiş protein ve peptidler	Bileşim hidrolizin derecesine bağlıdır (genellikle dipeptidler, tripeptidler ve serbest amino asitler)
Monomerik	Serbest amino asitler	Yüksek ozmolarite (amino asitler)

Monomerik ürünler

Monomerik diyetler içinde serbest amino asitler, glukoz, oligosakkaridler ve az fakat değişik miktarda genelde OZT ve/veya esansiyel yağ asitleri olmak üzere lipitleri içermektedir. Bu diyetlerin içinde gerekli tüm mikro besin ögeleri-mineraller, vitaminler, eser elementler ve esansiyel yağ asitleri bulunmaktadır. Sodyum içerikleri genelde düşüktür.

Kimyasal olarak tanımlanmış diyetlerin çoğu şu şekilde karakterizedir:

- enerji yoğunluğu 1 kcal/mL
- nitrojen konsantrasyonu ~7g/L
- protein koruma etkisini sağlayan nitrojen dışı kalori:nitrojen 150:1 kcal/g N
- Yüksek ozmolarite (500-900 mOsmol/L)

Kimyasal olarak tanımlanmış monomerik ürünler bazı dezavantajlara sahiptir:

- yüksek ozmolariteye bağlı komplikasyonlar (ozmotik diyare)
- genellikle oral alımı bozan nahoş tat (amino asitlerin neden olduğu)
- polimerik ürünlerle karşılaştırıldığında yüksek maliyet

Oligomerik ürünler

Dipeptid ve tripeptidlerin varlığının intestinal absorpsiyonu artırdığı, böylece monomerik yerine oligomerik ürünlere kayma olduğu gösterilmiştir (özellikle malabsorpsiyon olgularında).

Oligomerik diyetlerde nitrojen kaynağını değişik oranda serbest amino asitler ile birlikte başlıca dipeptidler ve tripeptidler oluşturur. Karbonhidratlar disakkaridler ve maltodekstrinler tarafından sağlanır. Lipit içeriği değişiktir, ω-3 ve ω-6 yağ asitlerinin kaynağı olan uzun zincirli trigliseridler (UZT) yanı sıra enerji kaynağı olarak ek olarak OZT'den oluşmaktadır. Oligomerik ürünler tüm mikro besin ögelerinin önerilen dozlarını içerdiği için nütrisyon açısından tamdır. Monomerik diyetlerle karşılaştırıldığında oligomerik ürünlerin ozmolaritesi daha düşüktür ve daha kolay absorbe edilirler.

Tablo 6.1.3.2.5. ESPEN kılavuzlarına göre kanıt düzeyi ile birlikte özel durumlarda oligomerik ve monomerik enteral ürünlerin kullanımı. Tablo 6.1.3.2.4'e bakınız.

Durum	Öneri	Kanıt düzeyi
Aktif Chron hastalığı	Tüple beslenmede serbest amino asit, peptid bazlılar ile tam proteinli ürünler arasında anlamlı fark yoktur. Serbest amino asit veya peptid bazlı ürünler genellikle önerilmez.	A
Kısa bağırsak sendromu	Aslında spesifik bir substrat kompozisyonu gerekmez. Malabsorpsiyonun kapsamına bağlı olarak enerji alımını oldukça artırmak ve substrat alımını modifiye etmek gerekebilir.	C
Akut pankreatit	Peptid bazlı ürünler güvenle kullanılabilir.	A
HIV de aşırı zayıflama	Diyare ve ciddi yetersiz beslenmiş hastalarda OZT içeren ürünler avantajlıdır.	A

Bu formüller sindirim ve emilim problemlerinden şikayetçi hastalar için düzenlenmiştir. Ancak sadece birkaç hasta oligomerik veya monomerik ürünlerden yarar görebilir (Tablo 6.1.3.2.5.).

6.1.3.2.3. Özel ürünler (hastalığa özel)

Bazı hastalar için hastalığa özel veya organa özel nütrisyon gereksinimlerini karşılamak için özel ürünler mevcuttur. Karaciğer hastalıkları, renal hastalıklar, diyabet, pulmoner yetersizlik, kalp yetersizliği, GI disfonksiyon için olduğu kadar metabolik stres durumları (örneğin travma, sepsis) için de özel dizayn edilmiş ürünler bulunur. Bu ürünler standart enteral nütrisyondan daha pahalıdır ve uygun kullanılmadıkları zaman komplikasyonlara neden olabilirler. Bu ürünlerin yararı halen kanıtlanmamıştır. ESPEN'in enteral nütrisyon rehberinden alınan kanıta dayalı öneriler ve endikasyonlar Tablo 6.1.3.2.6'da tanımlanmıştır.

Karaciğer ürünleri

Hepatik yetersizlik ve hepatik ensefalopati için özelleştirilmiş bu ürünler anormal plazma amino asit oranını düzeltmek ve Fisher oranını (DZAA/AAA) artırmak

Tablo 6.1.3.2.6. Özel (hastalığa özel) ürünlerin özellikleri

Ürün tipi	Alt tipi	Özellik
Karaciğer		Yüksek dalı zincirli amino asit, düşük aromatik amino asit, yüksek OZT
Renal	Diyaliz öncesi	Düşük protein, düşük elektrolit yükü, esansiyel amino asit ve keto analogları ile zenginleştirilmiş olabilir
	Diyalitik ürünler	Yüksek protein, azaltılmış potasyum ve fosfat, yüksek enerji (1,5–2 kcal/L), histidin, taurin, tirozin ve karnitin ilavesi
Pulmoner		Yüksek yağ, düşük KH içeriği
Diyabetik	Klasik	Yüksek kompleks KH yükü (%55–60), düşük yağ (%30)
	Yüksek TDYA	Yüksek tekli doymamış yağ asidi (<%35), lif
İmmün modüle edici		Arginin, glutamin ω-3 yağ asidi, nükleotid, antioksidanlar

amacıyla daha yüksek dallı zincirli amino asit (DZAA) oranına ve düşük oranda aromatik amino asit (AAA) ve metiyonine sahiptirler. Kolestaz nedeniyle olası emilim problemini önlemek için genellikle lipit fraksiyonunda yüksek miktarda OZT içerirler. Çoğu diyet, sıvı kısıtlamasına bağlı olarak kalorik olarak hafifçe yoğundurlar (>1.2 kcal/mL). Bu diyetler ensefalopatisi olan, standart ürünlere yanıt vermeyen, normal bağırsak fonksiyonlu hastalar için kullanılmalıdır.

Renal ürünler

Akut renal yetersizlikli hastalar genelde hiperkatabolik ve hipermetaboliktirler. Bu hastalarda enteral nütrisyonun amacı sıvı ve elektrolit dengesine ek olarak nütrisyon durumunun korunması sırasında kan üre nitrojenini düşürmek ve toksik ürünlerin birikimini azaltmaktır. Stabil prediyaliz hastalarında esansiyel amino asitler veya keto analogları ile zenginleştirilmiş düşük proteinli yoğun enerjili ürünler gerekmektedir. Diyaliz hastalarında yüksek proteinli yoğun enerjili ürünlere gerek vardır. Sıvı ve elektrolit dengesinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir, bu yüzden enteral diyetler sıvı yönetimini kolaylaştırabilmek için kalorik olarak yoğundurlar.

Pulmoner ürünler

Solunum yetersizliği olan kritik hastalardaki nütrisyon durumunun bozulması solunum kas kütlesinin azalması, kas güçsüzlüğü ve ventilasyon desteğinden ayrılma problemleri ile ilişkilidir. Solunum yetersizliği olan hastalarda karbondioksit birikimi ve oksijen azalması söz konusudur. Karbonhidrat yönünden zengin nütrisyon tedavisi, artmış oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimine bağlı olarak bu hastalarda solunum yetersizliğini tetikleyebilir. Bu problemi çözmek için iki yaklaşım vardır: (i) beslemeyi azaltmak, (ii) karbonhidrata karşın yağın daha fazla oranda olduğu bir ürüne geçiş yapmak. Solüsyona karar vermeden önce ventilatör bağımlılığının veya fazla karbondioksitin altta yatan nedeninin aşırı besleme olup olmadığının tespiti önemlidir. Ancak, stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda düşük karbonhidrat, yüksek yağ içeren oral nütrisyon desteğinin, standart yüksek protein veya yüksek enerji içeren diyete karşın ilave bir avantajı yoktur.

Diyabet ürünleri

Uygulamalar kan şekerinin dikkatli izlemi ve yeterli medikasyon ile(oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin) birçok diyabetlinin standart enteral ürün kullanılarak yönetilebileceğini göstermiştir. Diyabete özel iki farklı formül vardır. "Klasik" diyabet formülleri kompleks karbonhidratların yüksek desteği ile düşük lipit sağlarlar. Bu formüllerin yararı uzun süreli çalışmalar yapılmamış olduğundan net değildir. Daha yeni ürünlerin bileşiminde karbonhidratların bir kısmı tekli doymamış yağ asidine (TDYA) değiştirilmiştir. Bu düşük karbonhidrat-yüksek TDYA ürünlerinin glisemik kontrol ve lipit profili üzerinde yararlarına dair bazı kanıtlar vardır. Ancak sonuca etkisi net değildir.

Tablo 6.1.3.2.7. ESPEN kılavuzlarına göre enteral nütrisyonda kanıt düzeyi ile birlikte özel ürün kullanımı

Ürün	Öneri	Kanıt düzeyi
Karaciğer	Enteral nütrisyon sırasında hepatik ensefalopati gelişen hastalarda DZAA'den zengin ürün kullan.	A
	İleri siroza oral DZAA eklenti kullanımı sonucu iyileştirebilir.	B
Renal	Konservatif olarak tedavi edilen kronik renal yetersizlikte: >5 gün enteral nütrisyon için, özel veya hastalığa özel ürün kullan (protein kısıtlı, elektrolit içeriği düşük).	C
	Esansiyel amino asitler ve keto analoglarını içeren çok düşük protein içerikli ürünler renal fonksiyonları korumak için önerilmiştir.	B
	Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda: tüple besleme için, hemodiyaliz özel ürün kullan (fosfor ve potasyum içeriğini kontrol et).	C
Pulmoner	Stabil kronik obstrüktif pulmoner hastalıkta, hastalığa özel düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli hastalığa özel formül ile oral desteğin standart yüksek protein veya enerji içerikli oral nütrisyon desteği ile karşılaştırıldığında ilave avantajı yoktur.	B
Diyabet*	Yüksek karbonhidrat, düşük yağ içerikli ürünler: diyabetik hastalarda bu enteral ürünlerin uzun dönem çalışmaları yapılmamıştır, iki bu nedenle bu gibi ürünlerin yararı hakkında sonuç belirlenmesine izin vermez.	
	Düşük karbonhidrat, yüksek TDYA ürünleri diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirir görünmektedir, fakat klinik yarar gösterilememiştir (olasılıkla çoğu çalışmanın kısa süreli olması nedeniyle).	
İmmün modülasyon	İmmün modüle edici ürünler standart enteral ürünlere şu hastalarda üstündür:	
	– Majör elektif abdominal kanser cerrahisi geçireceklər (preoperatif 5–7 gün)	A
	– Kanser nedeniyle boyun cerrahisi olacaklar	A
	– Hafif sepsis (APACHE II<15)	B
	– Travmalılar	A
	– Akut respiratuvar distres sendromlular (ω-3 yağ asidi ve antioksidan içeren ürünler)	B
	Ciddi sepsisli hastalarda immün modüle edici ürünler zararlı olabilir ve önerilmez.	B

* Not: ESPEN kılavuzları diyabet üzerine ayrı bir bölüm içermez, fakat girişte kanıt düzeyi derecelendirilmemiş geniş bir yorum vardır. (Kaynak [28])

İmmün modüle edici ürünler

Bu özel ürünler teorik olarak bağırsak bakteriyel translokasyonunu azaltmak ve intestin ilişkili lenfoid dokuyu geliştirerek enflamatuvar yanıtı etkilemek ve direnci artırmak üzere geliştirilmiştir. "İmmüniteyi artıran diyetler" denen bu ürünlerde tek tek veya kombine olarak glutamin, arginin, ω-3 yağ asitleri, nükleotidler ve DZAA gibi özel besin ögeleri bulunmaktadır. Bu diyetlerin kritik hastalarda (ki bu hastalara kısmen uygun olduğu görülmektedir) bazı umut verici sonuçları gösterilmiştir.

Özet

Ticari enteral diyetlerin gelişiminde önlenemez bir ilerleme vardır. Bu diyetler nütrisyon uygulamalarında çok güçlü anlam taşır hale gelmiştir. Enteral ürünlerin geniş spektrumu enteral nütrisyon tedavisinin tedavi ve önleme faydalarındaki kanıta bağlı görüşler ile artırılmıştır. Enteral nütrisyon tedavisi ürünlerinin amacı hastanın özel gereksinimleri ve hastalığına göre ayarlanmış şekilde hastaya uygun olmasıdır. Bununla birlikte ESPEN kılavuzunda açıkça gösterildiği gibi, hastaların çoğu standart polimerik ürünlerle tedavi edilebilir. Sağlık kuruluşları hastanın gereksinimlerini saptamalı, diyet kitapçığına benzer bir şekilde hastalık tipi ve sıklığına göre ürün çeşidi ve

sayısını adapte ederek enteral ürünleri oluşturmalıdır. Bu girişim iyi bir hasta bakımı sağlarken harcamaları da düşürür, ki bu da şüphesiz iyi bir yönetim aracıdır.

Kaynaklar

1. Commission directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. / Available at: www.idace.org/legislation/fsmps/DIR%2099-21%OFSMPs.pdf/
2. Lochs H, Allison SP, Reier R et al. Introduction to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006; 25:180–186.
3. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006; 25:210–223.
4. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006; 25:223–244.
5. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006; 25:245–259.
6. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2006; 25:260–274.
7. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M et al. ESPEN guiedelinies on enteral nutrition: pancreas. Clin Nutr 2006; 25:275–284.
8. Plauth M, Cabr E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin Nutr 2006; 25:285–294.
9. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2006; 25:295–310.
10. Anker SD, John M, Pedersen PU et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology. Clin Nutr 2006; 25:311–318.
11. Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: wasting in HIV and other chronic infectious diseases. Clin Nutr 2006; 25:319–329.
12. Volkert D, Berner YN, Bery E et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. Clin Nutr 2006; 25: 330–360.

6.1.4. Enteral nütrisyonun komplikasyonları

M Pirlich, G Bodoky, L Kent-Smith

Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Tüple beslenmeyle ilgili temel komplikasyon tiplerini öğrenmek
- Enteral nütrisyonun komplikasyonlarını engelleme ve tedavi etmeyi bilmek

Normal gastrointestinal kanal fonksiyonlarına sahip hastalara verilen nütrisyon tedavisinde enteral nütrisyon (EN) güvenlidir, efektiftir ve genellikle iyi tolere edilir. Enteral nütrisyonun kesilmesi sıklıkla gastrointestinal komplikasyonlarla ilişkilidir. Kusma ve diyare gibi semptomlar tüple beslenen hastanın yaşam kalitesini de negatif etkiler[1]. EN'un çoğu komplikasyonunun kaçınılabilir veya uygulama hatalarından kaynaklandığını bilmek önemlidir.

EN'un komplikasyonları primer olarak gastrointestinal, mekanik ve metabolik olarak sınıflandırılabilir. Ancak oluştukları zaman gerçek tanıyı engelleyebilecek bir şekilde ayrımlarının çok açık olmaması önemli bir noktadır.

6.1.4.1. Gastrointestinal komplikasyonlar

Diyare

Diyare nasıl tanımlandığına bağlı olarak geniş bir sınır (%2–63) arasında oluşan, EN'un belki de en sık komplikasyonudur. Diyare için geniş oranda kullanılan ve uygun olan tanımlama: sıvı veya yumuşak dışkı >200–250 g/gün (veya volüm > 250mL/gün) ve dışkı sıklığı ≥3–5 kez/gün[2].

Diyare EN'a has bir komplikasyon değildir. Diyare EN uygun formül kullanılarak, uygulama yeri ve hastaya göre ayarlanmış infüzyon hızına dikkat ederek uygulanırsa önlenebilir. Ancak yine de bu önlemlere karşın diyare gelişebilir ve genellikle tekrarlayan antibiyotikler veya *Clostridium difficile* gibi patojen mikroflora ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak belirginse aşağıdaki noktalar araştırılmalıdır:

- Hastanın EN reçetesini gözden geçir
- Beslemeye bağlı olmayan bağımsız konstipasyon veya dışkı inkontinansını dışla
- *Clostridium difficile* toksini taramayı da içeren dışkı mikroskopisi ve kültürü ile enfeksiyöz diyareyi dışla
- Medikasyon profilini, özellikle uzun süreli antibiyotik, antiasit, prokinetik kullanımı olmak üzere, diyare başlatan ilaçları araştırarak gözden geçir

Diyare devam ederse şu seçenekler de düşünülmelidir:

- Eğer aralıklı uygulama söz konusu ise sürekli infüzyona değiştir
- İnfüzyon hızını düşür
- EN ürününü çözünür lif kaynaklı olan ile değiştir
- Malabsorpsiyon şüphesi varsa oligomerik veya monomerik elemental diyet ile değiştir

Yukarıdaki önlemlere rağmen problem devam ediyorsa parenteral nütrisyon düşünülmelidir.

Bulantı ve kusma

EN'lu hastaların yaklaşık %20'sinde aspirasyon pnömonisi riskini büyük oranda artıran bulantı ve kusma oluşur. Bu hastaların çoğu kendisi zaten bulantı kusma riski yüksek olan hastalıklardan (örneğin üst Gİ kanal kanserleri) muzdariptir. Ayrıca antineoplastik tedavi bulantı/kusmanın güçlü bir tetikleyicisidir ve beraberinde antiemetik tedavi gerektirir.

Her ne kadar çok faktörlü olsa da gecikmiş gastrik boşalma bulantı/kusmanın en sık nedenidir. Bozulmuş gastrik boşalma için risk faktörleri birlikte olan kronik hastalık ve durumlar (örneğin diyabetes mellitus, vagotomi, sistemik skleroderma, asit veya miyopatiler) ve akut hastalıklardır (örneğin travma, abdominal cerrahi, pankreatit veya spinal kord hasarı). Gecikmiş gastrik boşalma özellikle yoğun bakım hastalarında sıktır[3]. Bilinci açık hastada abdominal rahatsızlık ve/veya şişkinlik hissi uyarı işaretleridir.

EN uygulanan hastada bulantı/kusma varlığında şunlar değerlendirilmelidir:
- Kemoterapi vakalarında yeterli antiemetik/analjezi başlanması ve optimizasyonu
- İntestinal obstrüksiyonun dışlanması
- Bulantı oluşturan ilaçlar yönünden hasta reçetesinin gözden geçirilmesi
- Eğer gecikmiş gastrik boşalma düşünülürse: infüzyon hızını azaltmak ve prokinetik eklemek

Konstipasyon

Konstipasyon aktivite azlığı, azalmış bağırsak motilitesi, azalmış su alımı (kalori yoğun ürünler), tıkaç veya diyette lif eksikliğinden kaynaklanabilir. Azalmış bağırsak motilitesi ve dehidrasyon tıkaça ve abdominal distansiyona neden olabilir. Konstipasyon bağırsak obstrüksiyonundan net olarak ayırt edilmelidir. Yeterli hidrasyon ve çözünmeyen lif içeren ürünlerin kullanımı genelde problemi çözer[4]. Devam ettiği durumlarda gaita yumuşatıcılar (laktuloz gibi) veya bağırsak stimulanlarına gereksinim olabilir.

6.1.4.2. Mekanik komplikasyonlar

Aspirasyon

Pulmoner aspirasyon tahmini insidansı %1–4 ile, EN'un çok ciddi ve yaşamı tehdit edici bir komplikasyonu olabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan YBÜ hastalarında sessiz "mikroaspirasyon" insidansı, gözlenen büyük hacimli aspirasyonlardan çok daha yüksektir. Bu hastaların çoğu en azından EN'un erken dönemlerinde aspire ederler ve nozokomiyal pnömoni gelişiminde anlamlı yüksek riske sahiptirler[5]. Semptomları arasında dispne, taşipne, wheezing, taşikardi, ajitasyon ve siyanoz vardır. EN ile beslenen hastalarda ateş, küçük miktarlardaki ürünün aspirasyonu sonucu oluşan aspirasyon pnömonisinin yegane semptomu olabilir.

Aspirasyon için risk faktörleri:
- Bilinç düzeyinde azalma
- Öğürme refleksinin azalması
- Nörolojik bozukluk
- Alt özofageal sfinkterde yetmezlik
- Gastrointestinal reflü
- Sırtüstü yatar pozisyon
- Geniş çaplı besleme tüplerinin kullanılması
- Yüksek miktarda gastrik rezidü

YBÜ hastalarında her ne kadar eşik değer için görüşler değişse de gastrik rezidüel volümün periyodik olarak ölçülmesi önerilir. Ardışık 2 değerlendirmede volüm 200mL'den yüksek ise EN azaltılmalı veya kesilmelidir[5]. Aspirasyonun önlenmesi için bazı yazarlar rutin prokinetik kullanımını önerse de tartışmalıdır ve olası yan etkileri ile dengelenmelidir[6].

Yüksek riskli hastalarda aspirasyonu önlemek için şunlar yapılmalıdır:

- Gastrik reflünün *(Editörün notu: rezidüünün)* ölçülmesi, infüzyon hızının ayarlanması (infüzyon süresinin uzatılması)
- Yarı oturur pozisyonun tercih edilmesi (30–45°)
- Nazogastrik tüp yerine nazojejunal tüpün tercih edilmesi

Tüp ile ilişkili komplikasyonlar

Tüpün malpozisyonu kanamaya ve trakeal, parenkimal doku veya GI kanal perforasyonuna neden olabilir. Primer tüp malpozisyonu uygun izlem ile tanınabilir ve hemen düzeltilmesi gerekir. İnsüfle edilen havanın oskültasyonu ile tüp yerleşimini izlemek yeterli değildir. Bu yöntem deneyimli personelin ellerinde dahi işe yaramayabilir. Aspire edilen sıvının pH'ının ölçülmesi ancak şu durumda genellikle güvenilirdir: pH 5'ten az ise tüpün midede olduğunu düşündürür. Herhangi bir şüphe varlığında tüp pozisyonunun radyolojik değerlendirilmesi önerilir.

Besleme tüpünün mevcudiyeti nazofarenjiyal, özofageal, gastrik ve duodenal değme noktalarında nekroz, ülserasyon ve apse oluşumuna neden olabilir. Üst ve alt hava yolu komplikasyonlarına neden olabilir, nekrotizan fasiyit ve fistül kadar yara enfeksiyonlarına da neden olabilir. Bu problemler modern küçük çaplı tüp kullanımı ile azaltılabilir. Bunlar poliüretan veya silikondan yapılmıştır. İnce (7–8 Fr/Ch, en fazla 12Fr/Ch) yumuşak ve esnektirler, haftalarca kullanılabilirler. Uzun süreli EN bekleniyorsa (>4 hafta) nazogastrik yerine gastrostomi tüpü yerleştirilmelidir. Stoma yerlerinde de komplikasyonlar olabilir, tüp disfonksiyonunu gösteren sızıntı, enfeksiyon, uygun olmayan stoma çapı gibi. Tüp disfonksiyonu tüp değiştirilmesi ile giderilirken enfeksiyonda antibiyotikler ve en sonunda tüpün çıkartılması gerekir.

Nazofarenjiyal veya fasiyal travmalı veya yanıklarda transnazal tüp yerleşimi kontrendikedir. Aksine, özofageal varisler kanama komplikasyonunda artış ile ilişkili değildir ve bu nedenle ileri siroz vakalarında dahi nazogastrik tüp yerleştirilebilir[7].

Tüp tıkanması

EN sırasında tüp tıkanması en sık görülen bir komplikasyondur. Tıkanmaların çoğu koagülasyona veya ürünün verilmesinden sonra tüpün yetersiz yıkanmasına sekonderdir. Daha büyük olasılıkla tam protein ve visköz ürünler ile oluşur. Tıkanmanın diğer nedenleri arasında parçalanan ve çökelti oluşturabilen ilaçların verilmesi ve tüpün kıvrılması bulunmaktadır. Tüp tıkanma oranları tüpün çapına, hemşire bakımının kalitesine, tüpün tipine (nazal-jejunostomi-gastrostomi) ve tüpün kalma süresine bağlıdır. Tıkanmanın giderilmesi genelde tüp değiştirilmesine tercih edilir. Deneyimli hemşireler tüpün tıkanıklığını gidermek için sıcak su ile hafif basınç ve aspirasyon uygulamaktan çökeltiyi eritmek için pankreatik enzimler ve sodyum bikarbonat solüsyonu kullanmaya kadar giden değişik metotlar uygulamaktadırlar. Asidik preperatların kullanılması genellikle daha az etkilidir ve önerilmez.

Tablo 6.1.4.1. Enteral tüple beslenmenin sık komplikasyonları

Gastrointestinal (%30–38)	Mekanik (%2–10)
Abdominal kramp	Burk, otit, parotit
Abdominal distansiyon	Farenjit, özofajit
Bulantı ve kusma	Pulmoner aspirasyon
Özofageal reflü	Özofageal erozyon
Diyare	Tüpün yer değiştirmesi
Malabsorpsiyon	Tüp tıkanması
Gastrointestinal kanama	Perforasyon
İleus	

6.1.4.3. Metabolik komplikasyonlar

EN'nin metabolik komplikasyonları daha düşük insidansları ve ciddiyetlerine karşın gerçekte parenteral nütrisyon sırasında olanlara çok benzer (Bölüm 6.2.5.). Tablo 6.1.4.2'de ayrıntıları belirtilen bu sorunlar dikkatli bir izlem ile azaltılabilir veya engellenebilir.

Refeeding sendromu

Ciddi derecede malnütrisyonlu veya uzun süre aç kalmış hastaların tekrar beslenmesi "*Refeeding* sendromu"na neden olabilir. Potansiyel olarak hayatı tehdit edici bu metabolik komplikasyon hem enteral hem de parenteral nütrisyon ile gelişebilir ve Bölüm 7.3'te tanımlanmıştır.

Özet

EN sırasında komplikasyonların tipi ve sıklığı formülasyona ve diyetlerin verilmesine ek olarak altta yatan hastalığa da bağlıdır. EN'un komplikasyonları 3 büyük grupta toplanır: gastrointestinal, mekanik ve metabolik. GI komplikasyonlar şüphesiz en sık tanımlananlardır. Enteral nütrisyon tedavisinin kullanımı dikkatli bir

Tablo 6.1.4.2. Enteral nütrisyonun en sık metabolik komplikasyonları

Tip	Neden	Çözüm
Hiponatremi	Aşırı hidrasyon	Formülü değiştir Sıvıları kısıtla
Hipernatremi	Yetersiz sıvı alımı	Serbest suyu artır
Dehidrasyon	Diyare Yetersiz sıvı alımı	Diyare nedenlerini araştır Serbest su alımını artır
Hiperglisemi	Fazla enerji alımı Yetersiz insülin	Enerji alımını değerlendir İnsülin dozunu ayarla
Hipokalemi	Refeeding sendromu Diyare	Potasyum eksikliğini tamamla Diyare nedenlerini araştır
Hiperkalemi	Fazla potasyum alımı Renal yetersizlik	Formülü değiştir
Hipofosfatemi	Refeeding sendromu	Fosfat alımını artır Enerji yüklünü azalt
Hiperfosfatemi	Renal yetersizlik	Ürün değiştir

şekilde düşünülmeli, bir kere başlandıktan sonra komplikasyon ve yan etkilere karşı yeterli önlem olarak hastaların yakın izlemi sağlanmalıdır. Enteral ürün formüllerinin geliştirilmesine paralel olarak EN uygulamaları ve izlem standartları oluşturulmalı ve nütrisyon tedavisinde yer alan tüm ekip tarafından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Brotherton AM, Judd PA. Quality of life in adult enteral tube feeding patients. J Hum Nutr Diet 2007; 20:513–522.
2. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser J-C. Diarrhoea in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2006; 12:149–154.
3. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients: pathogenesis and clinical impact. Intensive Care Med 2007; 33:36–44.
4. Elia M, Engfer MB, Green CJ. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:120–145.
5. Metheny NA. Preventing respiratory complications of tube feedings: evidence-based practice. Am J Critical Care 2006; 15:360–369.
6. Davies AR, Bellomo R. Establishment of enteral nutrition: prokinetic agents and small bowel feeding tubes. Curr Opin Crit Care 2004; 10:156–161.
7. Plauth M, Cabr E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin Nutr 2006; 25:285–294.

6.2. Parenteral nütrisyon

6.2.1. Parenteral nütrisyon için erişim yolları

6.2.1.1 Periferik parenteral nütrisyon (PPN)

M Pertkiewicz, SJ Dudrick

Çevirен: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- Periferik parenteral nütrisyon desteği endikasyon ve kontrendikasyonlarını bilmek
- Kanül yerleştirme ve uygulama kurallarını öğrenmek
- Komplikasyon nedenlerini anlamak ve bunları önlemek için gereken tedbirleri öğrenmek

Giriş

Parenteral nütrisyon (PN) besin ögelerinin intravenöz yolla verilmesidir. Bu nedenle PN yapılacağı zaman venöz erişim yolu sağlanmalı ve uygun infüzyon tekniği kullanılmalıdır.

Parenteral nütrisyon şu yollarla verilebilir

- Ucu santral bir vende olan kateter yoluyla. Burası genellikle superior vena kava ve sağ atrium birleşim yeridir – santral PN

- Çevresel bir damara yerleştirilen kanül yoluyla. Genellikle önkol damarları kullanılır – periferik PN
- Hemodiyaliz için kullanılan veya santral kateterizasyon yapılamayan hastalarda yalnız parenteral nütrisyon amacıyla açılan şant yoluyla

Hiperozmolar beslenme solüsyonlarının tromboflebite neden olabilmesi nedeniyle, 7 günden uzun süren PN genellikle santral ven yoluyla verilir. Bazı hallerde ve kısa süreli beslenme desteği gerekmesi durumunda, beslenme solüsyonları periferik yolla verilebilir. Son 30 yılda çok çeşitli periferik PN (PPN) şekilleri kullanılageldiğinden bunları kısaca tartışmak uygun olacaktır.

Genel bilgiler

PPN kavramı ilk olarak 1945 yılında multipl fistülleri olan bir hastayı, sekiz hafta süreyle protein hidrolizat ve %10'luk glikoz solüsyonu ile besleyen Brunschwig ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Wretlind, amino asit solüsyonu ve lipit emülsiyonu geliştirerek Schubert ile birlikte 1950 ve 60'lı yıllarda bunları periferik yolla kullanmıştır. PPN, Dudrick'in 1968 yılında hiperalimentasyonu ortaya koymasıyla hipokalorik nütrisyon olarak kabul edilmiştir[1, 2].

6.2.1.1.1. Periferik damarlar ve parenteral nütrisyon

Periferik damar terimi, başta üst ekstremitedekiler olmak üzere yüzeysel damar anlamında kullanılmaktadır. Özellikle erişkinlerde alt ekstremite damarları PN amacıyla kullanılmamalıdır. Bunun başlıca nedenleri artmış tromboflebit riski ve hastanın yatağa bağımlı kalmak zorunda olmasıdır[3].

Periferik damarlara yapılan infüzyonlarda başlıca belirleyiciler ozmolarite, pH, infüzyon hızı, kateter yapısı (poliüretan ve silikon, teflona tercih edilir) ve kateter çapıdır (küçük çaplılar daha iyidir)[3, 4].

Hipertonik solüsyonlar vende tahriş edici etki yaparak ağrı, flebit ve tromboza neden olabilirler. Yağ emülsiyonları eklenmesi ve hacmin artırılması, ozmolariteyi azaltır. Ayrıca yağların eklenmesi damar endotelinde koruyucu etki yapar. Bu nedenle periferik yolla uygun nütrisyon verilebilmesi için, yağların enerji ihtiyacının önemli bir bölümünü karşılaması gerekir[4, 5].

Periferik parenteral nütrisyon endikasyonları:

- Bir haftaya kadar olan kısa süreli PN (PPN santral venöz kateterizasyon risklerini ortadan kaldırır)
- Santral venöz kateterizasyonun kontrendike veya olanaksız olması
- Kateter sepsisi veya bakteriemi: Kateter kolanizasyonunun önlenmesi amacıyla santral kateterizasyonun birkaç gün geciktirilmesi uygun bir yaklaşımdır.

PPN için uygun hastalar, iyi periferik damarları olan ve ozmolaritesi düşük (<850 mOsml/L) solüsyonlarla kısa süreli beslenme ihtiyacı gösterenlerdir.Fakat ozmolaritesi

1000–1200 civarında olan solüsyonların kullanımı da mümkündür[5, 6]. Kullanıma uygun periferik damarları bulunmayıp, yüksek enerji ve/veya protein, elektrolit (özellikle potasyum) ihtiyacı olan veya sıvı kısıtlaması gerektiren ve/veya uzun süreli nütrisyon desteği ihtiyacında olan hastalar PPN için uygun değildirler[7].

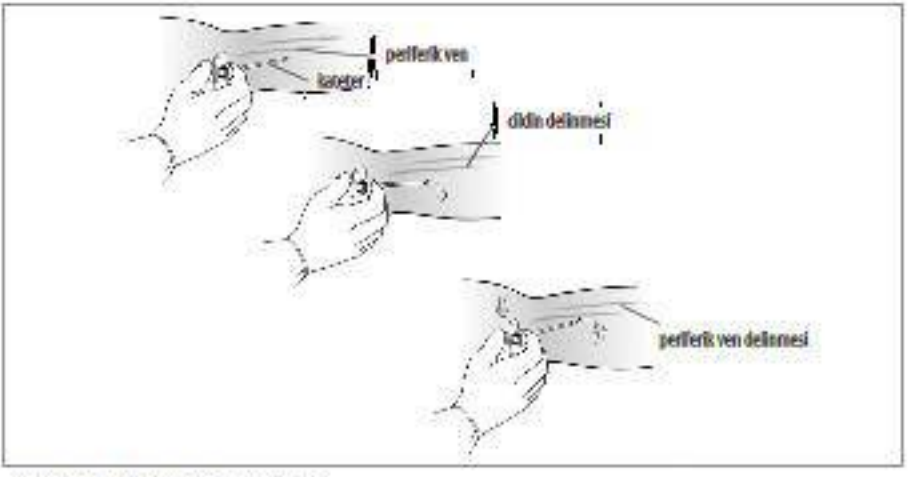
PPN'nin üstünlükleri

- Deneyimli tıbbi personel gerektirmeyen kolay erişim yolu[2, 7, 8].
- Santral venöz kateterizasyonla ilgili olarak kateterin yerleştirilmesi sırasında yaşanan teknik komplikasyonlar ve uzun süreli kateterizasyona bağlı septik komplikasyonlar gibi erken ve geç morbiditenin önlenmesi[7, 9, 10].
- Giriş yerinde flebit olması halinde bunun erken tanınması[9, 11].

6.2.1.1.2. Kateter veya kanül yerleştirilmesi

Periferik ven kateterizasyonu için gereken malzemeler şunlardır: Serum fizyolojikle doldurulmuş 10 ml'lik enjektör, 18–20 g venöz kanül, steril gaz, steril eldiven, alkol ve %10'luk povidon-iyodin veya %70 etanol ve %2 klorheksidin karışımı, plaster ve periferik kateter için tasarlanmış kendiliğinden yapışan sargı, turnike ve kullanıma hazır intravenöz setli tek torba veya çok şişeli nütrisyon sıvıları.

İşlem ideal olarak önkoldaki iyi bir periferik damarın seçimi ile başlar. Turnike veya tansiyon aleti manşonu bağlanır, seçilen bölge tıraşlanır, deri yağdan temizlenir ve povidon-iyodin veya %70'lik etanol ve %2 klorheksidin karışımı (son veriler ikinci seçeneğin kullanımını desteklemektedir) sterilize edilir. Kanül yerleştirilir (Şekil 6.2.1.1.1.), kan gelişi kontrol edilerek en kısa sürede turnike açılır. Kanülden serum fizyolojik verilerek İV sete bağlanır. Daha sonra hem kanül hem de set ele ve/veya önkola tespit edilir. Kanülün çıkış yeri steril gaz veya özel kapama pansumanı ile kapatılır.



Şekil 6.2.1.1.1. Periferik kanül yerleştirilmesi.

Bu konuda yeni bir yaklaşım 15 cm uzunluğunda 22 g'lık ince poliüretan kateterin (pediatrik) önkolun proksimaline ya da antekübital bölgeye aseptik koşullar altında yerleştirilmesidir. Bu kateterin bakımı, santral kateterler gibidir. Bu yöntemle daha iyi tespit yapılabilmekte, tromboflebit gelişimi azalmakta ve hastalar daha rahat etmektedirler[2, 6, 10].

Not: Kateter ve kanül yerleştirilmesinden sonra ven sıkı pansumanla kapatılmamalıdır. Bu durum, beslenme solüsyonlarının rahat kan akımı ile seyrelmesini engelleyebilir.

6.2.1.1.3. Kanül uygulamaları

Bir yaklaşım şekli kanülün her gün değiştirilmesi ve ertesi gün tercihen diğer önkola yeni bir kanül yerleştirilmesidir. Bu PPN'nin daha uzun süreler verilmesini sağlar. Fakat en yaygın uygulama periferik kanülün, flebitin ilk belirtileri görülene kadar, mümkün olabildiğince uzun süre yerinde tutulmasıdır. Bu yolla kanüllerin, flebit azaltıcı ek tedbirler almadan 4 gün kadar kalabileceği gösterilmiştir.

İntravenöz yol özellikle 24 saatte değiştirme yöntemi uygulanmadığı hallerde, enfeksiyon veya flebit açısından yakından izlenmeli ve enflamasyon belirtileri gelişmesi halinde çekilmelidir. Kanüle sanki santral katetermiş gibi davranılmalı ve her zaman aseptik teknikler uygulanmalıdır. Kabul edilemez morbidite, enfeksiyon oranları ve periferik damar kayıplarının önlenebilmesi için, kanül izlemine ait kesin protokollere göre personelin eğitimi önem taşımaktadır[6, 8].

6.2.1.1.4. PPN solüsyon ve rejimleri

Başlangıçta PPN, amino asitler, % 10–20'lik glikoz ve 10–20'lik yağ emülsiyonları içeren ve içlerine gerekli katkıların da eklendiği farklı şişelerden "Y" konektörü veya üç yollu musluk yoluyla verilmekteydi.

Tek torba (AIO) yönteminin gelişmesi ile PPN uygulaması daha kolaylaşmış ve çoğu hastanede yaygın bir yöntem olmuştur. Tek torba yönteminin uygulanamadığı hastanelerde PPN için tasarlanmış hazır karışımlar veya iki ya da üç bölümlü, karışıma hazır torba sistemleri ile kısa süreli PN yapılabilmektedir.

PPN solüsyonlarının ozmolaritesi protein dışı kalorinin bazen %50'sini geçebilecek şekilde yağ emülsiyonları eklenerek veya sıvı kısıtlaması olmayan hallerde son karışımı steril su ile seyrelterek olabildiğince düşürülmelidir. Küçük bir kateter yoluyla örneğin, ozmolaritesi 1130, pH'ı 5,2 olan beslenme sıvısının, 2000 ml hacim içinde 14 g azot ve 1600 protein dışı kalori olacak şekilde verilebileceği gösterilmiştir[8].

Hastanemizde uygulanan tipik tek torba PPN şunları içerir:

- 500 ml %10–12,5 amino asit
- 1000 ml %20–24 glikoz
- 500 ml su
- 500 ml %10 yağ emülsiyonu (veya 250 ml %20 yağ emülsiyonu + 250 ml serum fizyolojik)
- Uygun miktarlarda elektrolitler, eser elementler ve vitaminler

Bu karışım 8–9,75 g azot ve 1200–1460 kcal protein dışı enerjiyi 2500 ml içinde verir. Bugünlerde daha fazla yağ içeren, kullanıma hazır üç bölmeli torbalar daha da uygundur.

6.2.1.1.5. Komplikasyonlar

PPN'nin en sık komplikasyonu flebittir (%3–31). Bazı hallerde flebit bölgesel enfeksiyon, doku nekrozu, bakteriemi ve sepsis gibi ciddi sonuçlar doğurabilir[2, 8, 10].

Heparin (1000 IU/L) ve/veya hidrokortizon (5–10 mg/L)eklenmesiyle venöz endotelyal reaksiyon azaltılabilir. Bu şekilde tromboz oranı %8'e kadar azaltılabilmektedir. Kateter üzerine gliseril trinitrat uygulaması ek yarar sağlayabilir. Tek torba şeklindeki uygulama tromboflebit riskini %24 daha düşürmektedir. Tromboflebit açısından saf LCT emülsiyonları, MCT/LCT'den daha yararlı olmaktadır. Bu yöntemleri kullanarak ve kısa kanülleri sık (günlük) değiştirerek PPN, tromboflebit gelişmeksizin ortalama 2–3 hafta verilebilmektedir[11].

Özet

PPN kolay ve güvenli PN uygulamak ve santral venöz kateterizasyon risklerini ortadan kaldırmak amacıyla, santral PN'ye bir seçenek olarak geliştirilmiştir. Aslında bu her zaman doğru değildir. Çünkü PPN ile santral ven uygulamasına göre daha az kalori ve protein verilebilmekte ve yine de ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Yine de PPN, kısa süreli PN ihtiyacı gösteren ve santral kateterizasyondan kaçınılan hasta grubu için uygun bir yöntemdir. PN konusunda deneyimli olmayan küçük hastaneler için de cazip bir yoldur. Hastaların çoğu, suyla seyreltilerek veya yüksek miktarda yağ oranı ile ozmolaritesi düşürülmüş PPN formülasyonlarını, periferik damara yerleştirilen ve 24 saatte bir değiştirilen 18–20 g kanüller veya 15 cm uzunluğundaki pediatrik 22 g poliüretan kateterler yoluyla verilerek beslenebilirler. Her zaman olduğu gibi PPN uygularken de avantaj ve riskler göz önüne alınmalı ve komplikasyonların önlenmesine yönelik önlemlere uyulmalıdır.

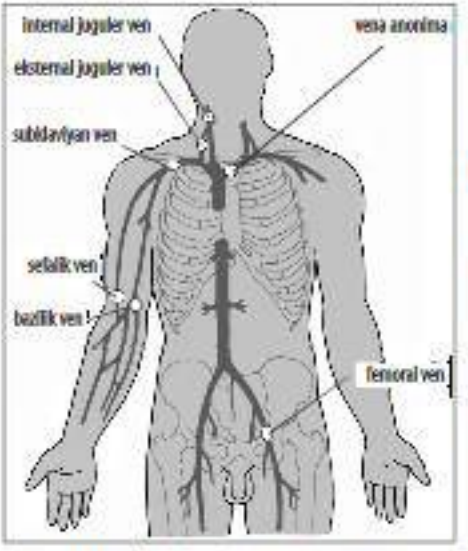
Kaynaklar

1. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:47–56.
2. Everitt NJ, McMahon MJ. Peripheral intravenous nutrition. Nutrition 1994; 10:49–57.
3. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr 2009; 28:365–377.
4. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Access technique and its problems in parenteral nutrition – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 9. Ger Med Sci 2009; 18(7) Doc19.
5. MacFie J, Nordenstrom J. Full circle in parenteral nutrition. Clin Nutr 1992; 11:237–239.
6. Correia MI, Guimarães J, de Mattos LC et al. Peripheral parenteral nutrition: an option for patients with an indication for short-term parenteral nutrition. Nutr Hosp 2004; 19:14–18.
7. Gura KM. Is there still a role for peripheral parenteral nutrition? Nutr Clin Pract 2009; 24:709–717.
8. Payne-James JJ, Khawaja HT. First choice for total parenteral nutrition: the peripheral route. JPEN 1993; 17: 468–478.
9. Couse N, Pickford LR, Mitchell CJ, MacFie J. Total parenteral nutrition by peripheral vein – substitute or supplement to the central venous route? A prospective trial. Clin Nutr 1993; 12:213–216.
10. Hansell DT. Intravenous nutrition: the central or peripheral route. Int Ther Clin Mon 1989; 10:184.
11. Everitt NJ, Wong C, McMahon MJ. Peripheral infusion as the route of choice for parenteral nutrition: a prospective two year study. Clin Nutr 1996; 15:69–74.

6.2.1.2. Santral parenteral nütrisyon

M Pertkiewicz, SJ Dudrick
Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri
- Parenteral nütrisyon için kullanılan çeşitli erişim araç ve yollarının bilinmesi
- Kateter yerleştirilmesinin temel ilkelerinin bilinmesi
- Kateter bakımının temel kurallarının öğrenilmesi



Şekil 6.2.1.2.1. Venöz kateter yerleştirme noktaları.

Yüksek konsantrasyonda ve düşük hacimdeki solüsyonların verilebilmesi için parenteral nütrisyonun (PN) santral ven yoluyla yapılması gerekir. Kateter çoğunlukla büyük çaplı ve yüksek akım hızlı bir damar olan superior vena kavaya yerleştirilir. Bu yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda inferior vena kava kullanılabilir (Şekil 6.2.1.2.1.). Santral kateter, venöz sisteme haftalar, aylar veya yıllar sürebilen, ağrısız ve tekrarlayan erişim olanağı sağlar[1, 2]. Periferal erişimle PN mümkünse de ürün seçiminde ve damarların uzun süreli kullanımında sınırlamaları vardır. PN verme süresinin uzunluğu, amacı ve belirlenen erişim yerine göre uygun kateter seçilmelidir[3, 4].

6.2.1.2.1. Santral venöz kateterler (SVK)

Çağdaş SVK poliüretan veya silikondan yapılmıştır. Bazı yeni kateterler, kolonizasyonu ve kateterlerin dış yüzeyinden buna bağlı bakteri ilerlemesiyle oluşan kateter ilişkili kan enfeksiyon (CRBSI) riskini azaltmak amacıyla antiseptik veya antibiyotiklerle kaplanmıştır. CRBSI riski taşıyan erişkin hastalarda bu kateterlerin kullanımı önerilmektedir[5].

Kateterler aşağıdaki özelliklerine göre alt gruplara ayılabilirler:
- Giriş yeri – periferik veya santral
- Yerleştirme yöntemi – küçük kesi ile perkütan veya cerrahi *cut down*
- Tedavi süresi – kısa süreli, uzun süreli veya kalıcı
- İntravenöz kesim ve çıkış yeri arasındaki mesafe – tünelli veya tünelsiz
- Lümen sayısı – bir, iki veya üç

– Ven dışındaki kateter ucunun yeri – dışarıda kalan uç veya tamamen implante edilmiş, çok sayıda perkütan girişe uygun bir zarla kaplı tamamen gömülü hazne (Tablo 6.2.1.2.1.)[3, 4, 6].

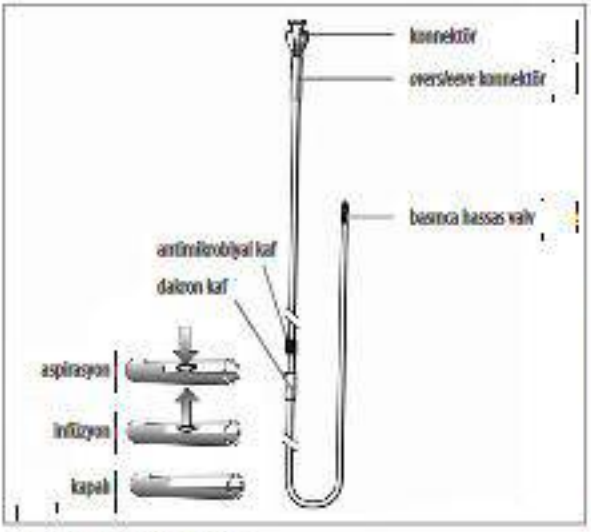
Bütün SVK dışarıdan iğne ile girilerek veya cerrahi yolla takılabilir. Fakat ven lümeninin daralması ve takip eden tromboz nedeniyle cerrahi yöntem önerilmemektedir. PN için tüm kateterler mümkün ise tünelli olarak yerleştirilmelidir[3, 7].

Santral yerleşim için tasalanmış kateterlerin çapı 18 ile 12 g arasındadır (5–10 French). PN için superior vena kavaya en iyi erişim perkütan yolla subklaviyan veya internal juguler venin kanüle edilmesiyle sağlanır. İnternal juguler ven kanülasyonu ise, kateterin boyundaki çıkış yerinin steril pansumanla tespitinde zorluk yaratarak, enfeksiyon riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle, uzun süreli parenteral nütrisyon için internal juguler ven kullanıldığında, kateter çıkış yerinin tünelle göğüs duvarına alınması uygun olur. Kateter eksternal juguler ven yoluyla da yerleştirilebilir. Fakat bu yolla subklaviyan vene ve superior vena kavaya ilerlemek zordur[8].

Bazilik veya sefalik vene klasik uzun, geniş kateter yerleştirilmesi komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeniyle uygun bir yaklaşım olarak görülmemektedir. Son zamanlarda çok küçük çaplı kateterler geliştirilmiş ve periferik yolla yerleştirilen bu küçük santral venöz kateterler (PICC), düşük riskli, maliyet etkinliği olan bir yöntem olarak yeniden gündeme gelmiştir. Periferik yolla yerleştirilen santral ven kateterler, silikon veya poliüretan, tek ya da iki lümenli, 20–22 g (1,9–4,8 French) arası olan küçük çaplı kateterlerdir. Antekübital bölge veya proksimalinden girilerek, kateter ucu superior vena kavada olacak şekilde yerleştirilir. Bu kateterler bir porta bağlanarak, periferik erişim sistemi portu (PAS portu) adı verilen bir sistem oluşturulabilir. Periferik yolla santral ven kateterizasyonun en önemli avantajı doğrudan subklaviyan veya internal juguler ven kateterizasyonuna bağlı komplikasyonların önlenmesi ve yerleştirme kolaylığıdır[3, 8].

Tablo 6.2.1.2.1. Eksternal kateterler ve tamamen implante edilmiş aygıtların (TID) avantaj ve dezavantajları

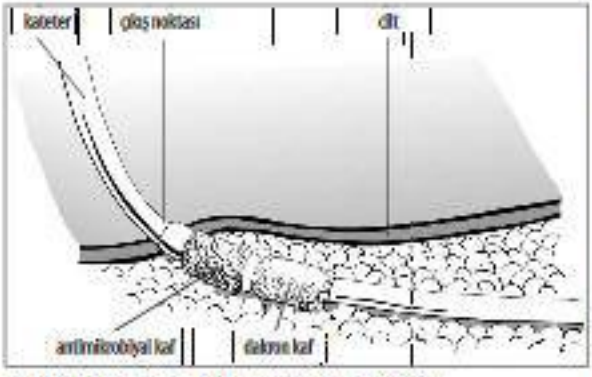
	Tamamen implante edilen aygıt	Eksternal kateter
Kullanılmadığı zaman pansuman gerektirmez	Evet	Hayır
Yüzme ve banyo sorun yaratmaz	Evet	Hayır
Vücut yapısını az bozar	Evet	Hayır
Bağlantı yapılması rahatsızlık doğurur	Evet	Hayır
Kullanım için iğne ile girilmesi gerekir	Evet	Hayır
Sepsis olasılığında antibiyotikli kapama	Zor	Evet
Bölgesel enfeksiyon için tedavi	Genellikle çıkarma	Sıklıkla çıkarmadan mümkün
Eksternal kısmın değiştirme yapmaksızın onarımı	Hayır	Evet
Trombozu bağlı tıkanmada ürokinaz veya alteplaz ile kapama tedavisi	Genellikle başarısız	Genellikle başarılı
Diğer tıkanıklık hallerinde açma	Genellikle başarısız	Genellikle başarılı



Şekil 6.2.1.2.2. Groshong kateter.

Çoğu SVK'nin tam uçta yer alan bir ağzı vardır. Bir kısmında yan duvarda, hemen uçtan önce bir veya iki ağız bulunur. Groshong kateterinde, kateterin uzunlamasına kesilmiş duvarı nedeniyle basınca duyarlı valf oluşturan ve sıvı infüzyonuna veya enjektörle hafif bir emme uygulandığında kan almaya olanak sağlayan bir sistem vardır (Şekil 6.2.1.2.2.). Birden çok ağzı olan kateterlerin en önemli sakıncası, en yakın ağızla kateter ucu arasında internal tromboz gelişimidir. Bu antibiyotik ve/veya trombolitik ajanla kapama yapılmasını zorlaştırır ve sıklıkla başarısız kılar. Çok lümenli santral venöz kateterler, yalnız PN ile geçimsiz sıvıların sürekli verilmesinin gerekmesi durumunda kullanılmalıdır (örn. yoğun bakım hastaları ve konkomitan kemoterapi gerektiren hastalar)[25].

Uzun süreli veya kalıcı eksternal santral ven kateterler, iki ya da üç hafta sonra fibröz doku tarafından işgal edilerek kateteri sabitleyen ve enfeksiyona karşı engel oluşturan silikon kılıf ve dakron kaftan oluşan ikici bir tabaka ile güçlendirilmiş bir dış yapıya sahiptirler. Bazı kateterlerde enfeksiyona karşı kimyasal bir engel oluşturan ve gümüş iyonları ile doyurulmuş kollajen içeren ikinci bir kaf bulunur (Şekil 6.2.1.2.3.)



Şekil 6.2.1.2.3. Uzun süre kullanılmak kateterlerin deri alt kısmı (Hickman, Broviac ve Groshong kateterleri)

Santral ven kateterlerinin cilt altında tünelle yerleştirilmesi yöntemi, kateterin çıkış yeri ile damar içinde kalan kesimi arasında bakteri ilerlemesi azaltılarak septik komplikasyonların engellenmesi amacıyla geliştirilmiştir. Fakat bu etki prospektif çalışmalarla doğrulanabilmiş değildir. Bunun nedeni, septik komplikasyonlarda bakteri giriş yerinin

kateterin çıkış yeri değil, kateterin dış ucu olmasıdır. Tünelli kateterlerin en önemli yararı, hattın sıkı tespit edilmiş olması ve çıkış yeri bakımının daha kolay yapılabilmesidir[8, 9]. Juguler veya femoral yolla yerleştirilen santral ven kateterlerinde tespit ve bakımın daha iyi yapılabilmesi için tünel kullanılması gereklidir. Kaflı kateterlerin çıkarılması çoğunlukla küçük bir cerrahi girişim gerektirir.

6.2.1.2.2. Kateter yerleştirme

Bazı hastalarda önceden, örneğin ameliyat sırasında yerleştirilen santral venöz kateterler kısa süreli PN için kullanılabilir. Bu tür kateterlerin bazen aseptik olmayan şartlarda takıldığı gözden uzak tutulmamalı ve her zaman kontaminasyon ve sepsis riski olduğu bilinmelidir.

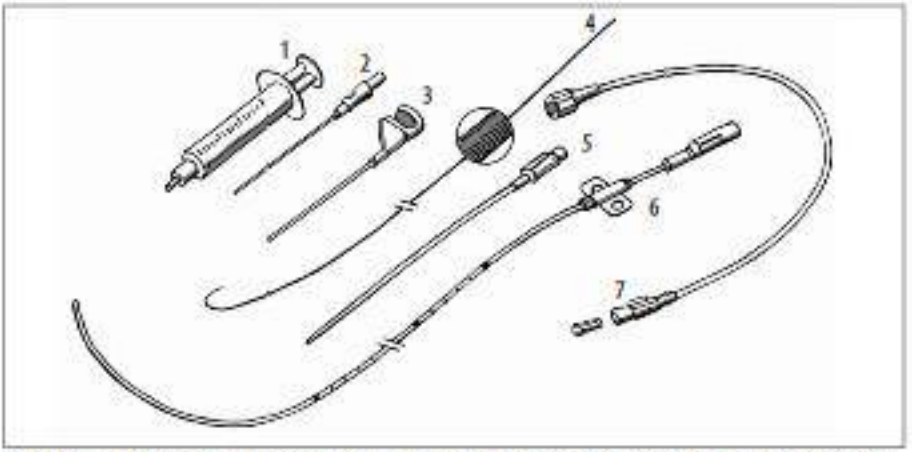
PN için kateter yerleştirilmesi hiçbir zaman acil bir işlem değildir ve elektif koşullarda yapılmalıdır. Hasta veya yakınları işlem hakkında bilgilendirilmeli ve işlemin olası yarar ve komplikasyonları anlatılmalıdır. Çoğu ülkede yazılı onam imzalanması gerekmektedir. İşlem sırasında kooperasyonun sağlanması amacıyla hastanın, mümkün olduğunca bilgilendirilmesi uygun olur.

Aşağıdaki koşullar da mutlaka değerlendirilmelidir:

- venöz anatomi
- intravasküler hacim
- pıhtılaşma parametreleri
- var olan enfeksiyonlar
- hastanın lokal anestezi ile işlemi kaldırıp kaldıramayacağı
- hastada mevcut olan tıbbi aygıtlar (örn. kalp pili)

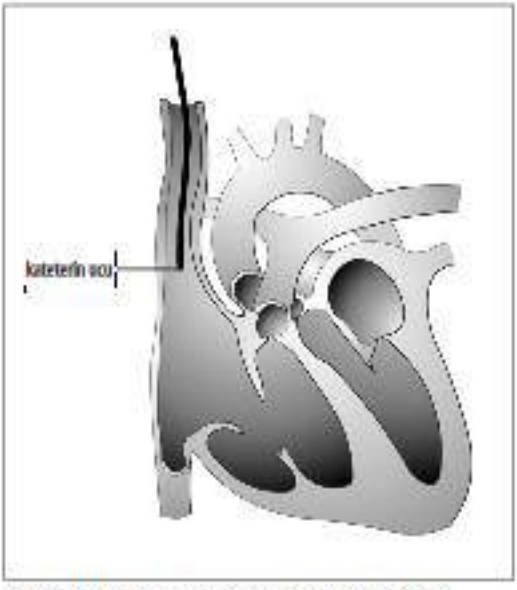
Majör ven trombozlarının %50'den fazlası asemptomatik olduğundan özellikle önceden girişim yapılan hastalarda ve tromboflebit hikayesi olanlarda, juguler ve subklaviyan venin Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi uygun olur[7]. Damar seçimi ve damara giriş yeri hastanın anatomisine, hastanın tercihine ve bazen hekimin deneyimine göre belirlenir[6]. Girişim öncesi hasta iyi bir şekilde hazırlanmalı, boyun ve göğsündeki kılar tıraş edilmeli ve bölge yıkanmalıdır. Hareket kısıtlaması olmayan hastalara işlem öncesi duş almaları önerilir. Girişim deneyimli bir hekim tarafından steril koşullar altında, yani ameliyathanede steril teknikle ve cerrahi asepsi kurallarına uyularak yapılmalıdır.

Subklaviyan veya juguler ven kateterizasyonu için hasta ameliyat masasına sırt üstü ve hava embolisini önlemek için başı aşağıda olacak şekilde yatırılmalıdır. Boyun ve gövde antiseptiklerle hazırlanmalı ve örtülmelidir. Günümüzde yaygın olarak Seldinger yöntemi kullanılmaktadır (Şekil 6.2.1.2.4.). Kateter giriş ve ilerleme yeri lokal anestetikle infiltre edilerek ve artere girme riskini azaltmak için tercihen ultrason kılavuzluğunda iğne ile vene girilir[9]. Venöz kanın arteriyel kandan farkı gözlemlenerek, girişin artere değil, vene yapıldığından emin olunmalıdır. Sonra kılavuz tel



Şekil 6.2.1.2.4. Kateter yerleştirme seti (Seldinger tekniği) 1. enjektör, 2. giriş iğnesi, 3. kanül, 4. kılavuz tel, 5. genişletici, 6. kateter, 7. uzatma yolu.

vene ilerletilerek, üzerinden dilatör geçirilir. Santral venöz kateter genellikle kılavuz tel üzerinden ilerletilir. Fakat pudralı eldivenle teması önlemek için kateterin, kılavuz tel üzerinden dilatörle birlikte yerleştirilen ayrılabilir bir kanül içinden ilerletilmesi tercih edilmelidir[5]. Büyük ayrılabilir kılıf (*peel-away*) kullanıldığında hava embolisi ve damar yaralanmasına karşı dikkatli olunmalıdır[6].



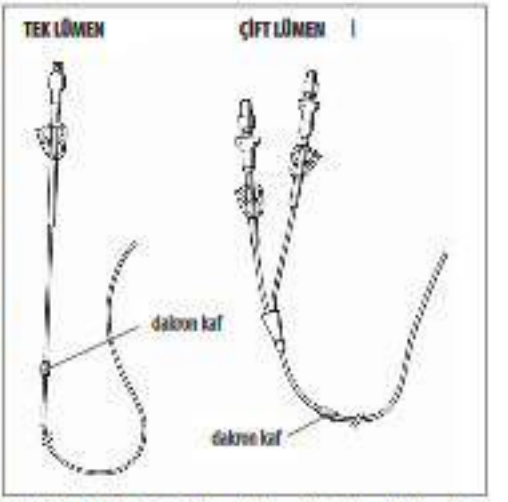
Şekil 6.2.1.2.5. Sağ atrium üzerine yerleştirilmiş kateterin ucu.

Kateteri subklaviyan vene yerleştirirken, çok medialden, klavikula ile birinci kaburga arasındaki açıya yakın olacak şekilde girmekten kaçınılmalıdır. Bu kateterde mekanik basıya ve zedelenme veya yırtılmaya yol açabilir.

Tromboz insidansı düşük olduğundan, sağ internal juguler veya sağ subklaviyan ven kateterizasyonu tercih edilir. Yine aynı nedenle santral venöz kateterin ucu, hemen sağ atriumun üzerinde olacak şekilde, distal vena kava superior içinde olmalıdır[7] (Şekil 6.2.1.2.5.). Bunu sağlamanın en iyi yolu, santral venöz kateteri floroskopi altında yerleştirmek ve yerini maksimum inspirasyonda kontrol etmektir. Yerleştirildikten sonra yeniden

pozisyon verilemeyen tünelli kateterler (Broviac – Şekil 6.2.1.2.6., Hickman veya Groshong) ve cilt altına implante edilen sistemler mutlaka floroskopi altında konmalıdır.

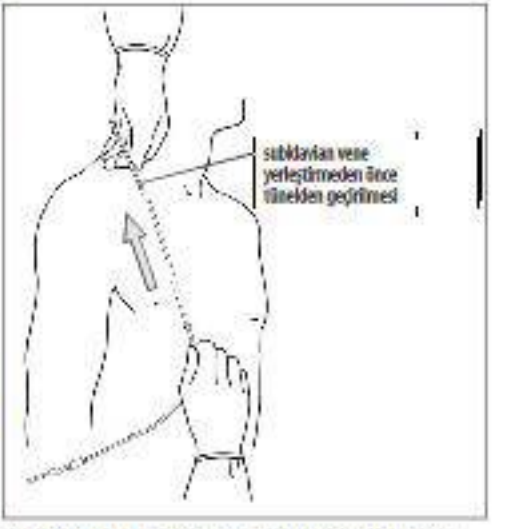
Uzun süreli ve kalıcı kateterler için mutlaka tünel yapılmalıdır. İşlem öncesi hastanın hem ayakta hem de oturur pozisyonda muayene edilmesi ve kateter çıkış yerinin özellikle evde PN alacak hastalarda, hastanın görüş bölgesi içinde ve her iki elle de ulaşılabileceği konumda seçilmesi önerilmektedir[5, 6]. Burası genellikle kostal açı düzeyindedir, fakat pendüloz meme yapısı olan kadınlarda dikkatli olunması gerekir. Böyle olgularda meme dokusu içinde tünel yapmaktan kaçınılmalı ve çıkış yeri memenin üzerinde veya altında tutulmalıdır[8]. Ayrıca hastanın giyim tarzına ve sutyen yerine de dikkat edilmelidir.



Şekil 6.2.1.2.6. Uzun süre kalıcı tek lümenli (solda) ve çift lümenli (sağda) kateterler.

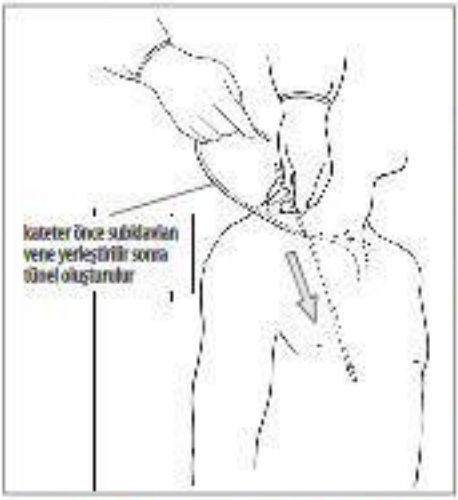
Çeşitli tünel yapma yöntemleri tanımlanmıştır. Günümüzde çoğu tünelli kateterler, işlemi basitleştiren tünel yapıcı aksam ile birlikte sunulmaktadır. Genellikle iki temel teknik kullanılmaktadır:

- Ayrılamayan başı olan kateterlerde (örn. Broviac kateteri) kateter, önce tünelden geçirilmeli, sonra bölünerek ayrılan (*peel-away*) kanül içinden ilerletilerek damara yerleştirilmelidir. (Şekil 6.2.1.2.7.)
- Ayrılabilen başı olan kateterlerde (örn. Groshong kateteri) kateter, önce aynı yöntemle damara yerleştirilmeli, sonra tünel oluşturulmalıdır (Şekil 6.2.1.2.8.)



Şekil 6.2.1.2.7. Ayrılamayan başı olan kateterlerde tünel yapımı (örn. Broviac kateteri).

Her iki durumda da, kateter ucu distal vena kava içinde olmalı ve kalıcı kaf, çıkış yerinden 2 cm uzaklıkta olmalıdır. İlk teknikte, bu kateterin vasküler ucu kesilerek, ikinci teknikte ise çıkışı uygun yere getirilerek sağlanır. İşlem sonrası kateter tıkanmaya neden olmayacak şekilde bir

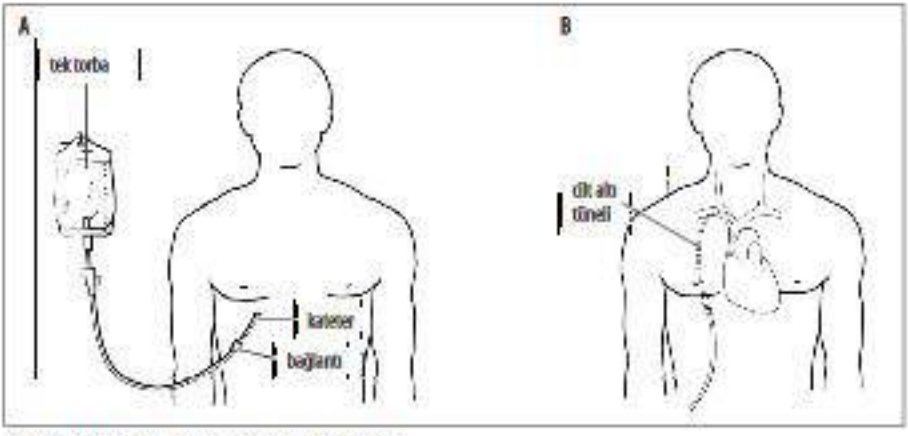


Şekil 6.2.1.2.8. Ayrılabilen başı olan kateterlerde tünel yapımı (örn. Groshong kateteri).

ya da iki dikişle bağlanmalı ve deriye tespit edilmelidir. Bir dikiş cilt kesisini kapatmak, ikinci dikiş 1–1,5 cm distalden kateteri tespit etmek için konulur. Dikişler 3 hafta sonra alınmalıdır. Eğer varsa kateterle birlikte gelen tespit parçası (örn. kateter kanatları) veya diğer cihazlar (örn. Statlock) kullanılmalıdır[5]. Tek torba sistemine bağlanmış bir tünelli kateter örneği şekil 6.2.1.2.9'da gösterilmiştir.

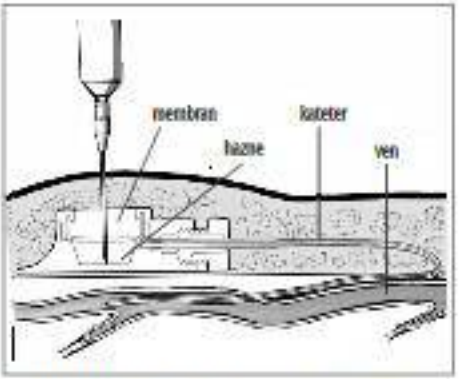
Klasik yöntemle superior vena kavaya erişilemezse, femoral venin körlemesine ya da ultrason eşliğinde ponksiyonu ile veya doğrudan safen ven dallarından girilerek, vena kava inferior kateterize edilebilir. Bu kateterler için karın duvarında tünel yapılmalıdır. Dökülen epitel hücreleri ile kateter giriş yerinin kontaminasyonunu önlemek amacıyla, tünel 180° döndürülerek son kısmının aşağıya doğru yönlenmesi sağlanmalıdır. Bu yol da mümkün olmazsa diğer venöz erişim seçenekleri inferior vena kava, hepatik venler, azigos veni ve geniş kolateral venlerdir (örn. interkostal venler)[8].

Tamamen implante edilen kateterlerin yerleştirilmesinde tek fark port için bir cep oluşturulmasıdır. Genellikle göğüs duvarı üzerinde enlemesine bir kesi yapılarak, port sternum kenarının 3 cm açığına yerleştirilir ve pektoral fasiaya tespit edilir (Şekil 6.2.1.2.10.).



Şekil 6.2.1.2.9. Tek torbaya bağlanmış tünelli bir kateter.

Periferik yolla yerleştirilen santral kateterler ve periferik erişim yollu portlar, bazilik ya da sefalik ven yoluyla yerleştirilir. Yerleştirme işleminden önce, giriş yeri ve sağ üçüncü interkostal aralık arasındaki mesafe ölçülerek, kateter, ven içinde bu mesafe kadar ilerletilir. Yerleştirme işlemi, hastanın başı kateter konacak kol tarafına bakıyor şekilde floroskopi veya ultrasonografi kılavuzluğunda da yapılabilir[9].



Şekil 6.2.1.2.10. Tamamen implante edilmiş kateter.

Yerleştirme işlemi röntgen kontrolü ile yapılamıyorsa, yerleştirmeden hemen sonra maksimum inspirasyonda akciğer filmi çekilmelidir. Başarısız işlemlerden sonra da aynı işlem yapılmalıdır. Floroskopi eşliğinde yapılan yerleştirmelerde akciğer filmi 24 saat sonra istenmelidir. Radyolog bu grafileri, kateter ve ucunun konumu ve pnömotoraks veya plevral boşluklarda sıvı olması gibi komplikasyonlar açısından değerlendirmelidir.

6.2.1.2.3. Kateter bakımı

Bir santral kateterin kullanılma süresi, doğrudan kateter bakımının kalitesi ile ilgilidir. Kateter enfeksiyonlarını önlemek ve kateterin tıkanmasını engellemek için, ucu dışarıda olan santral venöz kateterlere ve tamamen implante edilen kateterlere çok dikkatli bir bakım yapılmalıdır. Bu tercihan yazılı protokollere göre ve kullanılan kateter tiplerine uyarlanmış şekilde yapılmalıdır[5, 10, 11, 16, 17]. Kanıta dayalı yaklaşımlardan oluşan gruplandırılmış bakım protokolleri (*care bundles*) ile santral kateter bakımı daha iyi olmaktadır.

Burada temel noktalar el hijyeni, deri antisepsisi için klorheksidin/alkol kullanımı, optimal yer seçimi ve çıkış yerinin günlük değerlendirilmesi ile kateter kullanımının gerekli olup olmadığının sorgulanmasıdır[18]. Santral kateterin çıkış yeri steril gaz bezi veya hava geçirgen, kendiliğinden yapışan su geçirmez ürünlerle kapatılmalıdır. Gaz bezi pansumanı 48 saatte bir veya ıslandığında ya da kirlendiğinde değiştirilmelidir. Kendinden yapışan pansuman malzemesi kullanılarak yapılan pansumanların haftada iki kez ya da nemlendiğinde (örn. terleme) değiştirilmesi yeterlidir[8, 12, 17, 19]. Pansuman veya diğer girişimler sırasında steril teknik kullanılmalıdır. Pansuman açıldığında çıkış yeri çevresindeki deri, merkezden dışarı doğru hareketlerle alkol ve povidon-iyodin veya tercihen %70 alkol içindeki %2 klorheksidin solüsyonu ile temizlenmelidir. Bu işlem genellikle üç kez tekrarlanır. Yeni pansuman kapatılmadan derinin kuru olması beklenmelidir[12, 19]. Antiseptik deri merhemleri, kateter enfeksiyonlarının önlenmesinde yararlı değildir[13].

Kateter yıkama ile ilgili geniş bir yelpazede yer alan uygulamalar vardır. Santral venöz kateterler her kullanım sonrası serum fizyolojikle yıkanmalıdır. İnfüzyonlar

arası süre sadece 3–5 saat ise veya kateterin basınca duyarlı valfi varsa heparinizasyon gerekmez. Daha uzun süreli aralar veriliyorsa, çoğu merkez serum fizyolojikle yıkama ardından kateteri hacmi kadar 100–500 IU/ml heparinle doldurularak kapatılmaktadır. Yıkama için hiçbir zaman aşırı güç kullanılmamalıdır[5, 7, 8, 11, 12, 15, 20, 21].

SVK, tıkaç, enjeksiyon kapağı veya basınç valfli kapak ile kapatılabilir. SVK, tüp sistemi bağlanırken, ayrılırken veya lümenin hava ile teması olduğunda, hava embolisi veya kan geri dolumu sırasında gelişebilecek trombozu önlemek için kıskaçla kapatılmalıdır[15]. Kalıcı SVK, yıkama ve kapağın kapanması arasındaki süreyi kısa tutmak amacıyla çıtlı kıskaç konarak üretilmektedirler. Standart santral venöz kateterlerde genellikle kıskaç olmadığından, bunları kullanırken çıtlı kıskaç içeren özel uzatma yolları eklenmelidir. Bu yollar haftada bir değiştirilmekte ve heparin kullanımına gerek bırakmadan kateterin kapatılmasını sağlayarak ve infüzyon seti ile kateter başı arasındaki "hassas" bileşkeden uzak girişime olanak vererek üç yollu stopkaktan daha iyi sonuç vermektedir. Geri kaçışı engelleyen valf sistem olan, iğnesiz intravenöz girişim hazne bağlantıları SVK enfeksiyon oranlarını azaltmadığından, haznesi gümüş ve/veya klorheksidin veya antibiyotikle kaplı iğnesiz sistemler geliştirilmiştir. Kısa dönem sonuçları bunların yararlı olduğunu göstermektedir.

Kan geri dolumunu önlemeye yönelik en iyi önlem uygun yapılan yıkamalardır[5, 11, 20, 22]. Bu amaçla, yıkama yapılan enjektörün, yıkamanın hemen sonunda kateterin ucundan ayrılması uygun olur. Böylece klempleme yapılana kadar pozitif basınç korunmuş olunur.

İnfüzyon ve uzatma setleriyle kapakların değişme süreleri, kateter ve donanım tipine ve yerel politikalara göre 24 saatten bir haftaya kadar değişebilir. Bu konuda en iyi yol üreticiler tarafından verilen kılavuzlara uyulmasıdır[15].

Mikrobiyal veya parçacıklara bağlı kirlenmeyi önlemek amacıyla yol içi (in-line) filtreler kullanılabilir. Antibakteriyel 0,22 µm filtreler tek torba karışımlarla kullanılamazlar. Bu durumda 1,2 veya 5 µm filtrelerin kullanılması gerekir. Filtrelerin ömürlerine göre değiştirilmesi gerektiği ve filtrenin altındaki bütün bileşkelerin (en az bir) kontrol edilemediği unutulmamalıdır. Uzun süreli PN uygulamalarında filtrelerin yararını gösteren sağlam veriler bulunmamaktadır. Yol içi filtreler tedavi maliyetini artırırlar ve ek girişime gerek gösterirler. Bu nedenlerle biz filtreleri sadece aynı yoldan ek ilaç veya sıvılar verilmesinin gerekmesi halinde kullanmaktayız.

Kateter bakımının en önemli unsurları gereksiz tüp, uzatma seti ve stopkak kullanımından kaçınılması, kateterin yalnız nütrisyon için kullanılması ile yıkama solüsyonlarının aseptik hazırlanması, infüzyon yollarının bağlanma ve ayrılmasında kurallara uyulması ve kateterin kullanılmadığı zaman kapatılmasıdır[13]. PN için kullanılan kateterler, kan almak için kullanılmamalıdır[2, 5]. Eğer kan almak şartsa, bu aseptik koşullarda yapılmalı ve sonrasında yol iyice yıkanmalıdır[7, 16, 19]. Bazı yazarlar uzun süreli TPN kullanımında trombotik komplikasyonları azalttığını gösterdikleri, düşük doz varfarin (günde 1 mg) önermektedirler. Bizim uygulamamız, kalıcı kateter konulan hastalara en az 2 ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin vermek şeklindedir. Pıhtılaşmaya eğilimli hastalarda formel antikoagülasyon yapılmalıdır.

Özet

Parenteral nütrisyon için sıklıkla santral venöz erişim yolu gerekmektedir. Kateter seçimini etkileyen unsurlar tedavinin şekli ve süresi, erişim yeri, güvenliği ve fiyatıdır. Parenteral nütrisyon için kateter yerleştirme işlemi ameliyathanede ya da uygun bir ortamda, deneyimli bir hekim tarafından elektif bir girişim olarak, steril teknikle ve aseptik koşullarda yapılmalıdır. Sağ internal juguler ven ve sağ subklaviyan ven tercih edilmelidir. Kateter floroskopik olarak kontrol edilerek ucu superior vena kava içinde hemen sağ atrium üzerinde olacak şekilde konmalıdır. Floroskopi olanağı yoksa yerleştirme sonrası film çekilerek kateterin yeri kontrol edilmelidir. Superior vena kavaya erişim mümkün olmazsa, femoral ven veya küçük çaplı özel kateterler kullanılarak periferik ven yoluyla erişim sağlanabilir. Kateterin uygun seçimi, usulüne uygun yerleştirme ve kateter kakımının kalitesi, güvenli, başarılı ve komplikasyonsuz bir tedavi için anahtar unsurlardır.

Kaynaklar

1. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:A7–56.
2. Messing B, Matuchansky C. Techniques for the provision of parenteral nutrition. Eur J Gastroent Hepat 1995; 7:507–513.
3. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr 2009; 28:365–377.
4. Ryder M. Device selection: a critical strategy in the reduction of catheter-related complications. Nutrition 1996; 12:143–145.
5. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TSJ. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2008; 8:763–776.
6. Cowley K. Make the right choice of vascular access device. Prof Nurse 2004; 19:43–46.
7. Baskin JL, Pui C-H, Reiss U et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. Lancet 2009; 374:159-169.
8. Sands MJ. Vascular access in the adult home infusion patient. JPEN 2006; 30:57–64.
9. Egebo K, Toft P, Jakobsen C-J. Contamination of central venous catheters. J Hosp Infection, 1996; 32:99–104.
10. Ishikawa Y, Kiyama T, Haga Y et al. Maximal sterile barrier precautions do not reduce catheter-related bloodstream infections in general surgery units: a multi-institutional randomized controlled trial. Ann Surg 2010; 251:620–623.
11. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine: access technique and its problems in parenteral nutrition – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 9. Ger Med Sci 2009; 7:1–18.
12. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc 2006; 81:1159–1171.
13. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. Review. Ann Int Med 2000; 132:391–402.
14. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006; 355:2725–2732.
15. Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18:CD004084.
16. Casey AL, Elliott TS. Prevention of central venous catheter-related infection: update. Br J Nurs 2010; 19:78–82.
17. Murphy LM, Lipman TO. Central venous catheter care in parenteral nutrition: A review. JPEN 1987; 11:190–201.

18. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M. Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. Am J Infect Control 2010; 38:430–433.
19. Macklin D. Catheter management. Semin Oncol Nurs 2010; 26:113–120.
20. Hadaway L. Technology of flushing vascular access devices. J Infus Nurs 2006; 29:129–145.
21. Mitchell MD, Anderson BJ, Williams K, Umscheid CA. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. J Adv Nurs 2009; 65:2007–2021.
22. Polaschegg HD. Loss of catheter lock fluid is caused by hydraulic effects and not by diffusion. Blood Purif 2009; 28:226.

6.2.1.3. Santral kateter yerleştirmenin komplikasyonları ve bakım

M Pertkiewicz, A Sitges-Serra, SJ Dudrick
Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- Santral ven kateteri yerleştirilmesi ve mekanik, enfeksiyöz ve trombotik komplikasyonlarının gözden geçirilmesi
- Kateter ilişkili komplikasyonların nasıl önleneceğinin öğrenilmesi
- Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının belirti ve bulgularının fark edilmesi

Santral ven kateteri (SK) ile ilgili komplikasyonlar, kateter yerleştirmeye bağlı olan erken ve uygun olmayan kateter kullanımı, yerleşim yeri ve bakımla ilgili olan geç komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. Komplikasyonlar teknik, septik ve trombotik olarak da sınıflandırılabilir[1].

6.2.1.3.1. Erken komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar temel olarak teknikle ilgilidir ve şunları içerir:

- kateteri uygun yerleştirememe ve pozisyon verememe
- lokal hematom veya apse
- giriş yerinden veya tünelden kanama
- yanlış yere yerleştirme ve migrasyon
- arteriyel ponksiyon veya laserasyon
- kateter embolisi
- hava embolisi
- havayolu yaralanması
- aritmi
- hemotoraks
- pnömotoraks
- hemo/hidroperikard ve kalp tamponadı
- santral ven trombozu ve/veya tromboemboli
- frenik sinir, vagus, rekürren laringeal sinir ve brakial pleksus yaralanması
- subaraknoid kanama

- klavikula veya birinci kaburga osteiti
- duktus torasikus yaralanması ve şilotoraks
- supuratif mediastinit

Santral venöz kateterlerde, yerleştirme ve bakımın deneyimli kişilerce yapılması ve bakımda protokollere bağlı kalınması, komplikasyon gelişme riskini azaltır. Uygun hidrasyon, koagülopatinin düzeltilmesi, venöz anatominin Doppler'le incelenmesi veya ultrasonografi eşliğinde girişim, uygun pozisyon verilmesi, PEEP'in azaltılması, ven yerinin belirlenmesinde küçük iğne kullanılması ve Seldinger tekniğinin kullanılması da komplikasyonları azaltmada önemli unsurlardır[2].

6.2.1.3.2. Geç mekanik komplikasyonlar

Tıkanmış kateterleri açmak için tıkanma nedenine göre ürokinaz, sodyum hidroksit, hidroklorik asit veya %70'lik etanol kullanılabilir. Dış kesimi yırtılan kalıcı kateterlerin onarımı için özel onarım kitleri kullanılabilir. Kateterler seyrek olarak intralüminal kesimlerinden kırılabilir ve embolize olabilirler. Bu durumda embolize olan kateter parçasını çıkartmak için, radyolojik girişim ve/veya cerrahi girişim gerekebilir.

Tromboz

Santral ven trombozu, ultrasonografi ile değerlendirildiğinde sık (%50'ye varabilir) görülür. Fakat klinik olarak görülme sık değildir. En ciddi olgularda yüksek morbiditeye ve %25'e varan ölüme neden olabilen tehlikeli bir komplikasyondur. Proksimalde giriş yeri çevresinde (örn. juguler, subklaviyan, aksiler veya femoral ven) ve/veya distalinde (örn. superior veya inferior vena kava, iliak ven) kateterin ucuna bağlı endotelyal hasar nedeniyle görülebilir. Bazen kateter çevresindeki trombüs sağ atrium içine ilerleyebilir veya tromboz pulmoner arter ve dallarında yerleşebilir[3].

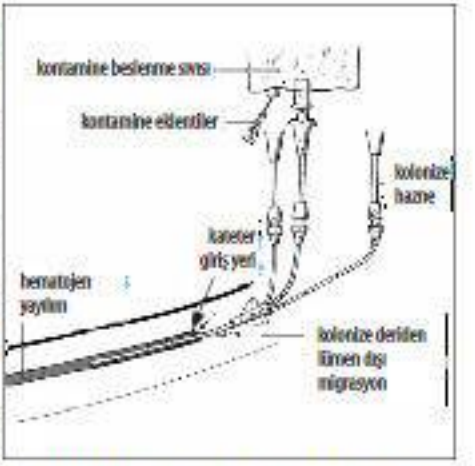
Tromboz gelişimi, giriş bölgesi ve kateter ucu yerinin uygun seçimi, dikkatli yerleştirme, infüzyon ve yıkama teknikleri kullanılması ve hemen yerleştirme sonrası subkutanöz heparin yapılması ile engellenebilir. Tromboz gelişimi için yüksek riskli hastalara subklinik dozlarda warfarin gibi düzenli antitrombotik tedavi yapılmalıdır. Bütün olgularda trombüsü eritici tedavi yapılıp yapılmaması gerekliliği açıklık kazanmamıştır. Plazminojen aktivatörü, ürokinaz veya streptokinaz ile trombolitik tedavide başarı sağlanmışsa, kateterin çıkarılması her zaman gerekmeyebilir[3].

6.2.1.3.3. Septik komplikasyonlar

Enfeksiyon, santral venöz kateterlerin en ciddi komplikasyonu olmaya devam etmektedir. Kateter ilişkili kan dolaşımı (*bloodstream*) enfeksiyonu ifadesi, intravasküler kateterlerin septik komplikasyonlarını anlatmak amacıyla bugün için tercih edilen tanımdır. Pratik açıdan bu enfeksiyonlar için şu şekilde tanımlar yapılabilir:

- Kateter kolonizasyonu. Genel veya lokal enfeksiyon bulguları olmaksızın alınan örnekte (kateter baş kısmı, kateterden alınan kan, lümen içi sürüntü veya

çıkarılan kateter) mikrobiyal patojen üremesidir. Semikantitatif (>15 cfu) veya kantitatif (>1000 cfu) kateter parçası kültürleri anlamlı kolonizasyonu, anlamsız olandan ayırt etmeye yardımcıdır.
- Kateter çıkış yerinde, tünelde veya tamamen implante edilen kateterlerin hazne kısmında enfeksiyon vardır. Kateter veya port çıkarılır ve uygun lokal ve sistemik tedaviler yapılır
- Kateter ilişkili bakteriemi ve sepsis gelişmiştir. Bu SVK olduğu sürece her an oluşabilecek en ciddi kateter komplikasyonudur.



Şekil 6.2.1.3.1. Kateter enfeksiyonunun en sık nedenleri.

Patogenez

Kateter dış yüzeyinde, lümen içinde veya her ikisinde birden kolonize olabilir (Şekil 6.2.1.3.1.). Belirgin bakteriyel veya fungal çoğalma gelişirse, patojenler kan akımında yerleşerek enfeksiyonun klinik bulgularının gelişmesine yol açarlar. Kolonizasyon yoluna bağlı olarak kateter ilişkili kan enfeksiyonları, kateter lümeninden ve kateter dış yüzeyinden kaynaklananlar şeklinde ayrılabilir[4,5].

En sık görülen endolüminal kolonizasyon nedenleri:
- kateter baş kısmının (*hub*) kolonizasyonu
- uygun olmayan bağlantılar nedeniyle kırılan veya sızdıran yollar
- kontamine beslenme sıvısı karışımı (hazırlama, infüzyon, bağlantı, katkı eklenmesi vs. sırasında)
- kateterlerin başka amaçlarla da kullanımı (SVB ölçümü, kan ürünleri verme, kan alma)

En sık görülen lümen dışı kontaminasyon kaynakları
- mikroorganizmaların, ciltteki çıkış yerinden kateter boyunca ilerlemesi
- kateter yerleştirilirken doğrudan kontaminasyon "üçüncü gün ateşi"
- nadiren, vücuttaki diğer bir enfeksiyon odağından kaynaklanan hematojen yayılım (akciğerler, üriner sistem, yara vs)

Yukarıda belirtilen mekanizmaların anlaşılması ve SVK ile ilişkili enfeksiyon patogenezinin zaman içinde değişebildiğinin akılda tutulması büyük önem taşımaktadır. Örneğin, çıkış yeri enfeksiyonu saatler içinde hızla ilerleyerek bakteriemi ve ciddi sepsise neden olabilirken, endolüminal kaynaklı enfeksiyonlar SVK kullanımının ilk haftası içinde seyrek görülür[4,5].

Kateter kaynaklı kan akımı enfeksiyonları klinik olarak bölgesel ve/veya yaygın manifestasyonlar gösterebilir:

- ***Bölgesel bulgular:*** kızarıklık, ağrı, şişlik, çıkış yerinde seröz veya iltihabi akıntı. Tünel iltihabı sıklıkla bir akıntının eşlik ettiği ve deri altındaki tünel boyunca uzanan ağrılı, enflamatuvar bir şerit şeklinde kendini gösterir.
- ***Yaygın bulgular*** özgül olmayabilir ve başlangıçta kateter sepsisinin belirtileri gibi düşünülmeyebilir. Subfebril bir ateşten, septik şok ve organ yetmezliğine kadar giden geniş bir tablo şeklinde kendini gösterebilir. Özgül olmayan erken belirtiler, sıklıkla titremenin eşlik ettiği ateş, negatif azot dengesi, serum CRP, üre ve karaciğer enzim düzeylerinde hafif bir artış, karın kaslarında ve farinkste hafif bir ağrı ve dispne şeklinde olabilir. Belirtiler sıklıkla yeni infüzyonun başlamasından 1–3 saat sonra veya kateterin kapatılmasını takiben ortaya çıkar. Üst gastrointestinal sistem kanaması, bulantı, kusma, mental ve görsel bozukluklar, letarji, aritmi, böbrek ve solunum yetmezliği gibi özgül olmayan belirtiler de eşlik edebilir. Kateter enfeksiyonları dinamik bir süreçtir ve zaman içinde değişen ve erken tanınıp tedavi edilmezse hastanın ölümüne neden olabilen geniş bir yelpazede yer alırlar[6].

Kateter ilişkili enfeksiyon gelişiminde diğer faktörlerin yanı sıra kateter kalış süresi de önemli olduğundan, enfeksiyon gelişim oranın, bir zaman dilimi içinde gelişen atak sayısı şeklinde tanımlanması en iyi yoldur. Hastanede PN alanlar için 0,45–1,0 enfeksiyon atağı/1 yıllık SVK kullanımı, evde PN alanlar için 0,1–0,5 enfeksiyon atağı/1 yıllık SVK kullanımı kabul edilebilir oranlar olarak görülmektedir[7]. Günümüzde kateter enfeksiyonları en sık Staphylococcus epidermidis ve Staphylococcus aureus gibi Gram-pozitif organizmalara bağlıdır[4, 8].

Önleme

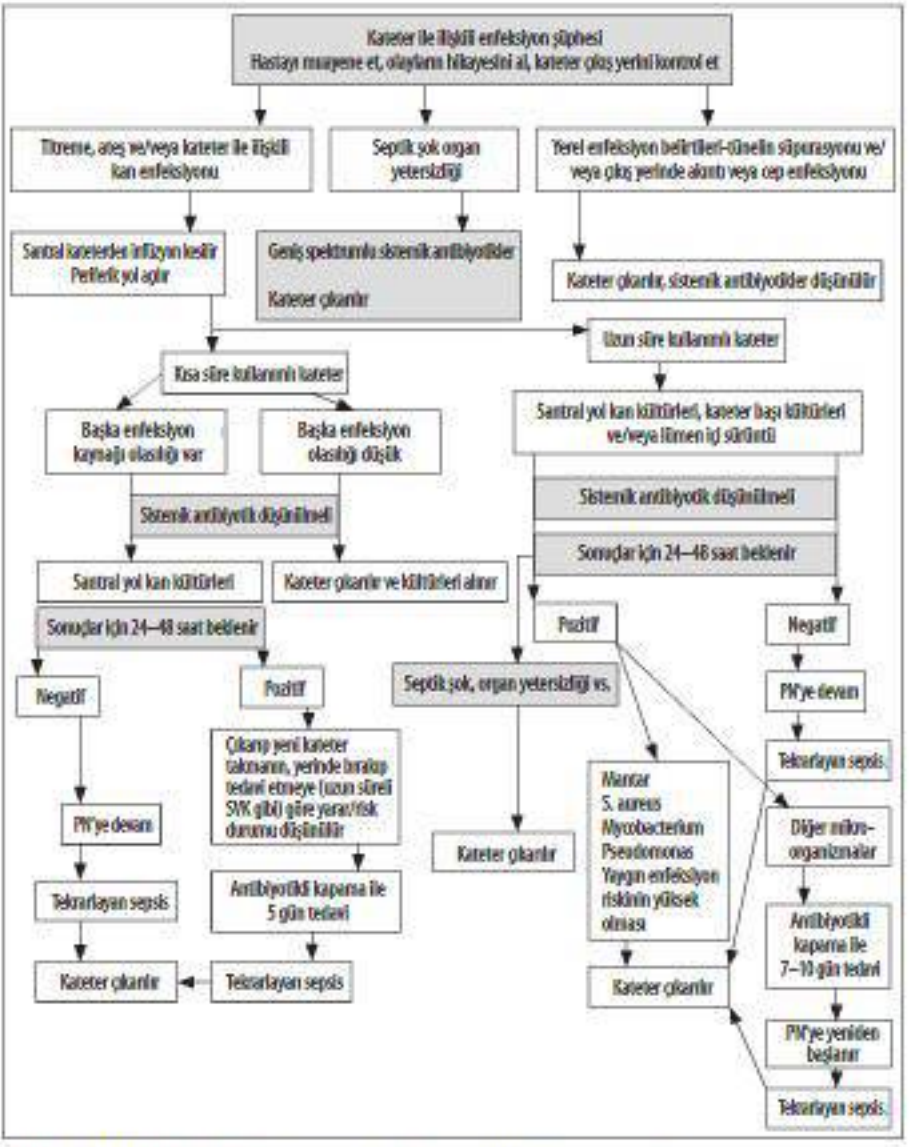
En önemli tedbirler, yerleştirme sırasında bulaşmaya karşı tüm çabaların gösterilmesi, bütün bağlantıların aseptik koşullarda yapılması ve nütrisyon ekibi tarafından geliştirilen ve denetlenen protokollere göre pansumanların yapılmasıdır[2, 9, 10]. Profilaktik antibiyotik kullanımı ve yol içi filtreler genellikle önerilmemektedir. Cilt altı tünel oluşturulması, çıkış yerinden bakteri göçünü azaltmakta ve bu internal juguler ven ve femoral kateterlerde biraz yarar sağlamaktadır. Bu yarar subklaviyan ven için gösterilememiştir. Kalıcı kateterlerde çıkış yerinden 2 cm yukarıya konan dakron kaf fibröz doku ile kaplandığında enfeksiyona karşı fiziksel bir engel oluşturur. Bütün önlemlere karşın SVK ilişkili enfeksiyon oranının yüksek olabileceği düşünülen kısa dönem kateterizasyon yapılacak hastalarda, antimikrobial ajanlarla kaplı SVK akılda tutulmalıdır[11, 12]. Kateterle ilişkili enfeksiyonları azaltmak için, enfeksiyon bulguları olmasa da, önceden belirlenmiş aralıklarla kateteri değiştirmenin yararı randomize çalışmalarla desteklenememiştir[2]. Son zamanlarda antiseptik solüsyonla (örn. etanol, taurolidin) kateterin doldurulmasının, özellikle yüksek riskli hastalarda yararlı olabileceği öne sürülmüştür[13].

Tanı ve tedavi

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu olan çoğu olguda kateter çıkarılmalı ve kateter ucu, çıkış yeri çevresel deri sürüntüsü ve kateter içi kan örnekleri alınmalıdır. Kan kültürleri ya periferik venlerden (2 örnek) ya da kateter (1 örnek) ve periferik venden (1 örnek) alınmalıdır. İkinci yaklaşım kuantitatif tekniklerin kullanılabilmesine veya pozitifliğe gidiş zamanının hesaplanmasına da hizmet eder[8].

Özgül olmayan klinik belirtilerle (titreme, ateş vs.) SVK ilişkili enfeksiyon şüphesi var ve SVK gereksiz olarak çıkarılıyorsa, hastalar yeniden kateter yerleştirilmesinin risklerine maruz kalmaktadırlar. Bu hastaların yarısına varan bir kısmında kateter enfeksiyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle lümen içi enfeksiyon kuşkusu doğduğunda farklı bir yaklaşım önerilmektedir.

- İnfüzyon geçici olarak durdurulur, yukarıda tanımlanan şekilde kan kültürleri ve kateter baş kısmından (*hub*) pamuk uçlu prob veya endolüminal fırça ile kültürler alınır[14]. Kateter başı içinden gram boyama da yararlıdır. Kateter çıkarılmaz ve heparinli sıvı ile doldurularak steril kapakla kapatılır. Bu dönemde 24–48 saat süreyle intravenöz sıvılar ve gerekiyorsa PPN verilir.
- SVK enfeksiyonu doğrulanamazsa PN'ye aynı SVK yoluyla tekrar başlanır.
- Kan kültürleri alındıktan sonra ampirik sistemik antimikrobiyal (antibiyotik ve/veya antifungal) tedaviye başlanır. Kültür sonuçları alınınca bu tedavi kültür sonuçlarına göre düzenlenir. Antimikrobiyal tedaviye enfeksiyonun şiddetine, kaynağına ve hastanın durumuna bağlı olarak 1–6 hafta süreyle devam edilir[8].
- Kateterin enfeksiyon kaynağı olduğu doğrulanırsa, uygulama, tanıya ve SVK ihtiyacına göre değişir:
  - Fungal, Staph. aureus, Mycobacterium veya Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu varlığında, organ komplikasyonu riski yüksek ve eradikasyon zor olduğundan kateter çekilmeli ve uygun sistemik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.
  - Tünelsiz kateterlerde, çıkarmanın riskleri ve bedeli, lokal tedavi beklentileri ile kıyaslanmalıdır. Genelde en iyi yaklaşım, kateterin çıkarılması ve uygun antibiyotik tedavisi başlandıktan 24 saat sonra yeniden takılmasıdır.
  - Tünelli SVK'de yukarıdaki patojenler söz konusu değilse lokal tedavi denenebilir. Bu olgularda kateter, uygun yüksek konsantrasyonda antibiyotik içeren heparinli solüsyonla doldurularak 12–24 saat beklenir ("*antibiotic lock*"). Bu tedaviye 7–10 gün süreyle devam edilir ve bu süre zarfında SVK kullanılmaz (Şekil 6.2.1.3.2.). Bu yöntem, özellikle kateter enfeksiyonu şüphesi olan olguların %80'ine varan bir kısmının kurtarılabildiği evde PN alan hastalarda değer taşımaktadır[17]. Diğer bir seçenek kapamanın etanol ya da taurolidin ile yapılmasıdır. Antibiyotikle tıkama tedavisinin, sistemik antibiyotiklerle desteklenip desteklenmemesi gerektiği tartışmalıdır.



Şekil 6.2.1.3.2. Kateter ile ilişkili enfeksiyon şüphesinde hasta yönetiminin şematik diyagramı.

Komplikasyonlar

Koagülaz negatif staphylococci (Staph. epidermidis) ile oluşan kateter enfeksiyonlarının çoğu komplikasyonsuz olarak düzelirken, diğer mikroorganizmalara bağlı olanlar ciddi sorunlara neden olabilir. Staph. aureus bakteriemisi akut endokardite yol açabilir. Staph. aureus bakteriemisi olan her hastada tercihen transözofageal yolla ekokardiogram yapılmalı ve kateter mutlaka çekilmelidir. Septik yayılım akciğer,

eklemler, karaciğer, dalak ve yumuşak dokulara da olabilir. Staph. aureus septik tromboflebite de yol açabilir. Bu durumda tekrarlayan ciddi bakteriemi ve etkilenen ekstremitede ödem gelişir. Bu nedenlerle, komplike olmayan Staph aureus bakteriemisi en az 10 gün semisentetik penisilinlerle veya metisiline dirençli üreme olması halinde vankomisinle tedavi edilmelidir. Komplike enfeksiyonlarda en az altı haftalık tedavi önerilmektedir. Candida albicans ve diğer fungal enfeksiyonlarda da kateter çekilmeli ve flukonazol veya flukanozole dirençli olgularda amfoterisin B ile sistemik tedavi yapılmalıdır.

Özet

SVK ile ilişkili komplikasyonlar, yerleştirme, idame veya kateter çıkarılması sonrası ciddi klinik sorunlar doğurabilir. Burada temel olarak yerleştirmeye bağlı erken ve geç dönemde görülen enfeksiyöz ve trombotik komplikasyonların kısa tanımları yapılmıştır. Etiyoloji ve önlemeye yönelik kuralların bilinmesi, uygun profilaksi, tanı ve tedavi için gereklidir.

Kaynaklar

1. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:47–56.
2. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr 2009; 28:365–377.
3. Baskin JL, Pui CH, Reiss U et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. Lancet 2009; 374:159–169.
4. Sitges-Serra A, Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. World J Surg 1999; 23:589–595.
5. Sitges-Serra A, Mermel LA. Intravascular catheter-related infections: an overview. Nutrition 1997; 13:1.
6. Paston MJ, Meguid RA, Muscaritoli M et al. Dynamics of central venous catheter-related sepsis in rats. J Clin Microbiol 1993; 31:1652–1655.
7. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc 2006; 81:1159–1171.
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1–45.
9. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. Ann Int Med 2000; 132:391–402.
10. Rodriguez-Paz JM, Pronovost P. Prevention of catheter-related bloodstream infections. Adv Surg 2008; 42:229–248.
11. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TS. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2008; 8:763–776.
12. Nil-Weise BS, Stijnen T, van den Broek PJ. Anti-infective-treated central venous catheters for total parenteral nutrition or chemotherapy: a systematic review. J Hosp Infect 2008; 69:114–123.
13. Casey AL, Elliott TS.: Prevention of central venous catheter-related infection: update. Br J Nurs 2010; 19:78,80,82 passim.
14. Kite P, Dobbins B, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. Lancet 1999; 354:1504–1507.
15. Andris DA, Krzywda EA, Edmiston CE et al. Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in silicone vascular catheters. Nutrition 1998; 14:427–432.
16. Messing B, Man F, Colimon R et al. Antibiotic lock technique is an effective treatment of bacterial-related sepsis during parenteral nutrition. Clinical Nutrition 1990; 9:220–225.
17. Del Pozo JL. Role of antibiotic lock therapy for the treatment of catheter-related bloodstream infections. Int J Artif Organs 2009; 32:678–688.

6.2.2. Parenteral nütrisyon için farklı sistemler

M Perkiewicz, SJ Dudrick
Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- Parenteral nütrisyonun farklı uygulamalarını ve bunların avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi

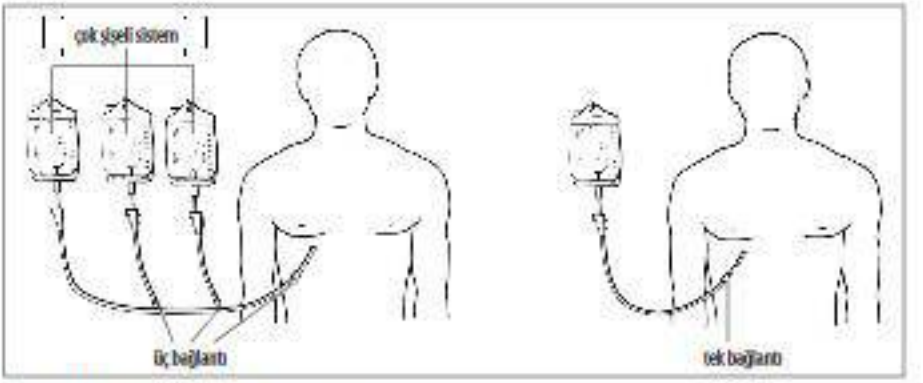
6.2.2.1. Çoklu şişe sistemi (ÇŞ)

Amerika Birleşik Devletleri'nde parenteral nütrisyonun (PN) erken dönemlerinde glikoz ve amino asit solüsyonları ve diğer nütrisyon bileşenleri doktor ve/veya hemşireler tarafından servislerde litrelik cam şişelerde karıştırılırdı. Sonraları bunlar eczacılar tarafından daha büyük şişelerde (1–2 L) ve nihayet teknolojideki gelişmelerle PVC torbalarda hazırlanmaya başlanmıştır. Yağ emülsiyonları kullanıldığı zaman bunlar Y-konektörlerle ayrı olarak verilirdi ve bu yönteme 2+1 denilirdi[1–3].

Öte yandan Avrupa'da çoklu (ikili ya da üçlü) şişe sistemleri (ÇŞ) kullanılırdı. Burada amino asit, glikoz ve yağ emülsiyonları aynı anda ya da sırayla farklı 0,5–1 L şişelerde verilirlerdi. Mineral ve vitaminler farklı şişelere konur ve kimyasal etkileşimle çökelmenin önlenmesine çalışılırdı. Her gün 6–8 şişenin değiştirilmesi sık görülen bir uygulamaydı ve farklı akım hızlarında sıvıların verilmesini ve çok sayıda eklemenin yapılmasını gerektiriyordu. Solüsyon hazırlama ve verme hataları ile hiperglisemi ve elektrolit bozuklukları sıktı. Bu kan şekeri ve elektrolitlerin yakın monitorizasyon ve kontrolünü gerektirmekteydi[4]. Bazen ürünlerin kullanımı optimalden çok uzaktı. ÇŞ'nin tek avantajı (halen de vardır) uygulama esnekliği ve hasta gereksinimlerine göre hızla değiştirilebilir (örn. YBÜ hastaları) olmasıydı. ÇŞ sistemi kullanılarak uyum sorunlarının aşılabileceği ve elektrolit ve mineral dozlarının ayarlanabileceği öne sürülmekteydi. Çünkü geçimsiz bileşenler ayrı şişelere konulabiliniyordu. Fakat etkileşimleri denenmemiş bileşenlerin aynı anda verilmesi fizikokimyasal geçimsizliklere neden olabilmektedir. Bu durum aynı santral yoldan verilen ilaçların etkisiyle daha da önem kazanarak Y-yolu veya üçlü musluk distalinde veya kateter lümeninde kontrol edilemeyen çökelmeler oluşumuna neden olabilmektedir. Bu durum uzatma setlerinin şeffaf duvarından görünür çökelmeler şeklinde olabilmektedir.

6.2.2.2. Hepsi bir arada sistemler

Hepsi bir arada (HBA, üçü bir arada) sisteminde parenteral nütrisyonun bütün bileşenleri tek bir hazne içindedir (Şekil 6.2.2.1.). Bu tek torbadan tüm besin ögelerinin, su, elektrolit, eser element ve vitaminlerin verilebilmesini sağlar. Bu sistem ilk olarak 1972 yılında Fransa Montpellier'de Solassol ve Joyeux tarafından parenteral nütrisyonu daha uygun hale getirmek ve hastanın tüm nütrisyon rejimini tek bir silikon torbadan ve tek infüzyon hattından almasını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir[5].



Şekil 6.2.2.1. Çoklu şişe ve hepsi bir arada sistemleri.

HBA sisteminin avantajları:

- hazırlama, işleme ve verme sırasında maliyet azalması
- daha iyi nütrisyon dengesi, kullanımı ve özümleme
- İV yolların, enjektörlerin, iğnelerin ve bağlantı sistemlerinin maliyetinde azalma
- uygulama kolaylığı
- infüzyon sistemlerinde kontaminasyonun azaltılması
- metabolik komplikasyonlarda (örn. hiperglisemi, elektrolit dengesizlikleri) azalma ve dolayısıyla monitorizasyon maliyetinde azalma

Ayrıca:

- Glikozun bir kısmı yerine yağ kullanılması fazla glikoz verilmesine bağlı yan etki riskini azaltır
- Yağ emülsiyonları eklenmesi ozmolariteyi düşürerek ven irritasyonunu azaltır ve uyarlanmış formülasyonların periferik damarlardan verilebilmesine olanak sağlar
- Daha az bağlantı bulunması, kapalı sistem olması, şişe değişimi ve diğer manipülasyonların azalması nedenleriyle sepsis oranı azalır[13, 14].
- HBA sisteminin daha basit olması nedeniyle, ev PN uygulamalarının rahatlığı, etkinliği ve güvenliği artmıştır[15].

On yıl önce bir merkezde servislerde ÇŞ hazırlama yerine deneyimli hemşireler tarafından HBA sistemine geçilmesiyle bir yılda hasta başına olan septik olayların 12,8'den 3,5'e gerilemiştir. Hemşireler için hasta başına günde 30 dakika zaman tasarrufu olmuştur. Hasta mobilizasyonu ve ev PN uygulamaları daha kolaydır. Nütrisyon karışımları ile geçimli ilaçlar (örn. simetidin) torbaya eklenerek sürekli infüzyon şeklinde verilebilirler. Bu daha iyi farmakodinamik yarar sağlar ve ek infüzyon yollarının risk ve maliyetlerini azaltır. HBA sisteminin tek dezavantajı zaten hazırlanmış olan torbadan herhangi bir bileşenin çıkarılmasının mümkün olmamasıdır (örn. torba hazırlanıp takıldıktan sonra beklenmeyen bir potasyum yüksekliğinin fark edilmesi hali).

Yönetsel açıdan bakıldığında ise kalite kontrolü ve güvenlik standartlarının garanti edilebilmesi için, ek maliyetler getiren eğitimli personel, özel donanım ve temiz bir oda gerekmektedir. Üretim yöntemine göre bu maliyetler değişmektedir. Günümüzde hasta gereksinimlerine ve yerel organizasyonlara bağlı olarak HBA sistemi tek şişe ve flakonlardan veya iki ya da üç bölmeli hazır torbalardan hazırlanmaktadır. Buna karşın toplam tasarruf, harcamalardan fazla olmaktadır. Üretim derecesine göre değişmekle birlikte hastanelerde HBA sisteminin kullanımı, ÇŞ sistemine göre %12–40 oranında tasarruf sağlamaktadır[16, 17].

Özet

Çoklu şişe (ÇŞ) ile hepsi bir arada (HBA) sistemlerinin avantaj ve dezavantajlarının kısa bir derlemesi yapılmış ve HBA yönteminin avantajları vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? – an affirmative answer. Ann Surg 1969; 169:974–984.
2. Shils ME. Guidelines for total parenteral nutrition. JAMA 1972; 220:1721–1729.
3. Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Englert DM et al. 100 patient-years of ambulatory home total parenteral nutrition. Ann Surg 1984; 199:770–81.
4. Nub M, Bos LP, Winkelman A. Simultaneous and consecutive administration of nutrients in parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 1979; 32:1505–1510.
5. Solassol C, Joyeux H, Etco L et al. New techniques for long-term intravenous feeding: an artificial gut in 75 patients. Ann Surg 1974; 179:519–522.
6. Burnham WR, Knott CE, Cook JA, Langman MJ. Simplified intravenous nutrition using Intralipid-based mixtures in patients with serious gastrointestinal disease Postgrad Med J 1983; 59:360–364.
7. Messing B, Beliah M, Girard-Pipau F et al. Technical hazards of using nutritive mixtures in bags for cyclical intravenous nutrition: comparison with standard intravenous nutrition in 48 gastroenterological patients. Gut 1982; 23:297–303.
8. Campos ACL, Paluzzi M, Meguid MM. Clinical use of total nutritional admixtures. Nutrition 1990; 6:347–356.
9. Driscoll DF. Total nutrient admixtures: theory and practice. Nutr Clin Pract 1995; 10:114–119.
10. MacFie J, Courtney DF, Brennan TG. Continuous versus intermittent infusion of fat emulsions during total parenteral nutrition: clinical trial. Nutrition 1991; 7:99–103.
11. Meguid MM. Clinical applications and cost-effectiveness of AIO. Nutrition 1989; 5:343–344.
12. Rollins CJ, Elsberry VA, Pollack KA et al. Three-in-one parenteral nutrition: a safe and economical method of nutritional support for infants. JPEN 1990; 14:290–294.
13. Didier ME, Fischer S, Maki DG. Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. JPEN 1998; 22:291–296.
14. Durand-Zaleski I, Delaunay L, Langeron O et al. Infection risk and cost-effectiveness of commercial bags or glass bottles for total parenteral nutrition. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:183–188.
15. Driscoll DF, Lowell JA, Nompleggi D et al. Continuous vs intermittent cimetidine infusion in critically ill hospitalized patients: role of TPN admixture as drug vehicle. Nutrition 1990; 6:383–388.
16. Pichard C, Schwarz G, Frei A et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. Clin Nutr 2000; 19:245–251.
17. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – guidelines on parenteral nutrition, Chapter 10. Ger Med Sci 2009; 7: doc18.

6.2.3. Parenteral nütrisyon desteğinin farmasötik yönleri Parenteral nütrisyon (PN) karışımı nasıl hazırlanır, eczacının rolü ve işlevi nedir?

S Mühlebach, DF Driscoll, G Hardy
Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- Hepsi bir arada (AIO, HBA) PN karışım sistemi kavramını ve faydalarını anlamak
- Dokümantasyon işlemi (protokol) dahil olmak üzere PN karışımlarının hazırlanması için gerekenleri tanımlamak
- Kullanıma hazır aseptik PN karışımlarının hazırlanması, uygulanması ve dokümante edilmesi hakkında bilgi sahibi olmak (risk değerlendirme)
- PN'de özellikle geçimlilik ve stabilite ile ilişkili önemli farmasötik kalite konularını kavramak
- Ekip yaklaşımı içinde kaliteli PN sunmak için gereken organizasyonel ve profesyonel gereksinimleri bilmek (farmasötik uzmanlık)
- Klinik nütrisyonda hazır ticari çok bölmeli PN torbalarının avantaj ve kısıtlılıklarını tanımlayabilmek.

Giriş

Parenteral nütrisyonun (PN) amacı, oral/enteral nütrisyon mümkün olmadığında (total parenteral nütrisyon, TPN) veya gereksinimlerin tamamını karşılayamadığında (parsiyel parenteral nütrisyon, PPN) malnütrisyonu tedavi etmek veya önlemek için gerekli besinlerin intravenöz yolla verilmesidir.

Farklı substratlar (karbonhidratlar, lipitler, amino asitler, su, elektrolitler, vitaminler ve eser elementler) aşağıdaki şekilde parenteral olarak uygulanabilir:

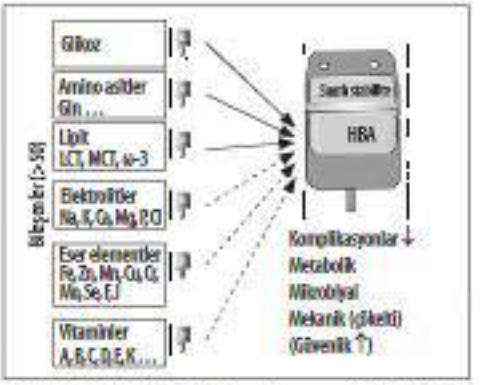
- ayrı kaplar – 'çoklu şişe sistemi'
- tercihen karışım halinde ve eğer mümkünse tek bir torba içinde uygulanan PN karışımı genellikle aşağıdaki şekilde adlandırılır:
  - İkisi bir arada (İBA – amino asit-glikoz sistemi). İBA, lipit emülsiyonu içermeyen bir formülasyondur.
  - Hepsi bir arada (HBA – amino asit-glikoz-lipit sistemi). HBA sistemleri, emülsiyon formunda lipitleri de kapsayacak şekilde tüm gerekli PN bileşenlerini içerir – Şekil 6.2.3.1.

HBA karışımlar, pratik olarak tüm endikasyonlar ve uygulamalar için güvenli, etkin ve düşük riskli formülasyonlardır[1]. Steril ve büyük hacimli parenteral infüzyon sıvılarıdır ve iki şekilde bulunurlar. Bunlar kişiye özel gereksinimler için steril nütrisyon ögelerinden (ör: amino asitler, glikoz, lipit, elektrolitler, eser elementler ve vitaminler) aseptik koşullarda hazırlanan karışımlar ya da kullanıma hazır ve seri şekilde standart olarak üretilmiş çok bölmeli ve uzun raf ömürlü ticari torbalardır (aşağıya bakınız). PN karışımlarının (sadece HBA değil) sınırlayıcı (kalite) yönleri fiziko-kimyasal uyumluluk, stabilite ve mikrobiyal kontaminasyon riskleridir.

	Tek bileşenli torbalar	Kombine bileşenli torbalar	İkisi bir arada karışımlar	Hepsi bir arada karışımlar
Amino asitler				
Glikoz				
Lipit				
Kullanıma hazır	(-)	(+)	+	++

Şekil 6.2.3.1. Parenteral nütrisyonda İkisi Bir Arada (İBA) ve Hepsi Bir Arada (HBA) sistemleri.

TPN karışımlarıyla karşılaştırıldığında PPN osmolaritesi daha düşük olduğundan, PPN'nin mikrobiyal kontaminasyon ve sonraki mikrobiyal üreme riski daha yüksektir. Herhangi bir PN sıvısı lipit içerdiğinde, karışım artık bir solüsyon olmayıp emülsiyon halini alır. Bu da son karışımın stabilitesiyle ilişkili ek sorunlar oluşturduğundan instabilite riski ortaya çıkar – Şekil 6.2.3.2.



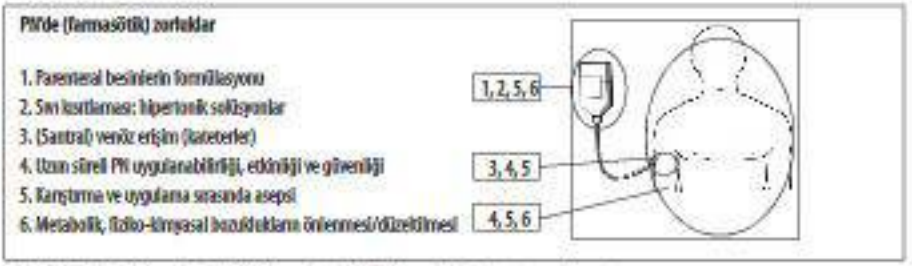
Şekil 6.2.3.2. Hepsi Bir Arada karışım kavramı ve özellikleri[13].

6.2.3.1. HBA karışımının hazırlanması ("compounding")

Parenteral nütrisyon çoklu şişe infüzyonları ile (çok nadiren uygulanır ve tavsiye edilmez) veya daha yaygın olarak eczacı tarafından steril bileşenlerden hazırlanan bireyselleştirilmiş tek torba veya kullanıma hazır ticari tek torba şeklinde uygulanabilir.

Kişiye özel hazırlanmış karışımlar, aseptik olarak tek kullanımlık steril plastik torbaya transfer edilir ve doktora ve hastaya infüzyona hazır olarak tek bir torba içinde, büyük hacimli formda kompleks bir farmasötik formülasyon olarak sunulur. Bireyselleştirilmiş PN rejimi ile hastaya özgü (güncel) ihtiyaçların karşılanması mümkün olur. Bu, özellikle uzun süreli PN uygulamalarında (evde parenteral nütrisyon) ve metabolik ihtiyaçların hızla değişmesi halinde, örneğin spesifik hastalığa bağlı metabolik bozuklukları olan yenidoğanlar ve diğer hastalarda, sıvı kısıtlaması halinde, asit-baz bozuklukları varlığında ve hızla değişen enerji ihtiyaçları olanlarda, özellikle yoğun bakım ünitesi ortamında çok önemlidir.

Geçmişte güvenli ve etkin PN sunmak büyük zorluklar taşıyordu. Günümüzde önemli farmasötik gelişmelerle, büyük kolaylıklar sağlanmıştır[53] (Şekil 6.2.3.1.1.). İlk



Şekil 6.2.3.1.1. Etkin ve güvenli PN için gereksinim.[18] Numarak referanstan uyarlanmıştır.

yıllarda enfeksiyöz komplikasyonlar, ciddi/fatal etkileri nedeni ile sağ kalımı sınırlayıcı bir özellik taşıyordu. Çeşitli manipülasyonlar nedeniyle klasik PN uygulamasında asepsise ulaşmak güçtü (çoklu venöz giriş bölgesi, bileşenlerin bireysel formülasyonunun uygun olmaması nedeniyle uygulama sırasında torba değişikliği ve bileşenlerin uygulanmasında sırasında potansiyel mikrobiyal kontaminasyon).

En güncel kılavuzlara göre HBA PN preparatlarının özellikleri şunlardır[1]:

- terapötik ve farmasötik olarak hastaya uygun
- mikrobiyal saflığı bozan maddeler ve pirojenlerden arındırılmış
- doğru dozda ve karışımda (kanıtlanmış uyumluluk)
- doğru şekilde etiketlenen, depolanan ve uygulanan

Bazı ülkelerde PN karışımları bugün için kabul edilemeyecek bir şekilde, optimal koşullardan uzak ve farmasötik standartlara uygun olmayan şartlarda, steril bileşenler kullanılarak (makrobesinler; mikrobesin ampulleri ve vialleri) servis ortamında hemşireler ve klinisyenler tarafından hazırlanmaktaydı. Bu karışımın daha sonra kullanılabilmesi için depolanma imkanının olmaması, ekonomik sorunlar da taşımaktaydı. Sonuç olarak mikrobiyal kontaminasyon riski de artıyordu. Buna karşın alternatif çoklu şişe sistemiyle karşılaştırıldığında (metabolik) komplikasyonlar azalmış ve tek taşıyıcı sistem kullanımının daha uygun olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 6.2.3.2.).

Mikrobiyal riskte belirgin azalma, hastaların sağ kalımı ve santral venöz giriş yolunun uzun süre güvenle kullanılması açısından önkoşuldu[5, 6]. PN karışımlarının, mikrobiyal kontaminasyonu engelleyecek koşullarda, uygun temiz odalarda, mutlak aseptik teknikler kullanılarak hazırlanması ilerlemenin temel taşıydı[7]. Bu da karmaşık PN tedavilerinde, farmasötik uzmanlık ve sorumluluk gerektirmekteydi (ekip yaklaşımı).

PN karışımı kullanılan ülkelerin çoğunda, karışımın fiziko-kimyasal stabilitesini ve mikrobiyolojik bütünlüğünü garanti altına almak için, üretimde katı farmasötik uygulamalar, hazırlama ortamı standartları, kalite kontrol ve kalite güvencesi (belgelendirme) geliştirilmiştir. PN kullanılan ülkeler arasında farmasötik hazırlama koşulları farklılık gösterse de, PN karışımlarının mümkün olan en iyi aseptik koşullar altında ve bir eczacı gözetiminde hazırlanması gerekir.

Bu gereksinimler çoğunlukla eczane içinde yer alan merkezi i.v. karışım hizmeti (CIVAS) alanında karşılanmaktadır. Burada, laminar hava akımı olan tezgahların bulunduğu temiz odalarda, PN karışımlarını içeren parenteral ürünlerin mutlak aseptik şartlarda hazırlanması konusunda eğitilmiş ve deneyimli personel tarafından sıkı kurallara uyularak karışımlar hazırlanır. Bu nedenle, tüm hastaların ihtiyaçlarını karşılamak ve PN rejimlerini hastalara zamanında ulaştırmak için makul erişilebilir bir merkezde gerekli ekipmana ve lisanslara ve sorumlu eczacıya sahip bir hazırlama ünitesi gereklidir. Sorumlu eczacı uygulama standartlarını farmakopilerde belirtildiği şekilde ilgili GMP (İyi Üretim Uygulaması) standartlarına göre temellendirmelidir[8,9].

Sonuç olarak, PN karışımları hazırlanırken güvenilir birleştirme süreçleri oluşturulmalı ve izlenmelidir (aşağıya bakınız). Uygun miktarlarda bileşenleri bir araya getirebilmek, karışım sırasını belirlemek ve gerektiğinde her bir karışımın takip edilebileceği bir dokümantasyonu sağlayabilmek için bir hazırlama protokolü oluşturulmalıdır. Bu protokol PN'nin tanımlanması ve uygun muhafazası için gerekli olan etiketlemeyi de içerir.

Erişkinlerde PN miktarı genellikle minimal su ihtiyacı olan yaklaşık 30 ml/kg'a eşittir. Karışım sürekli olarak hastane ortamında veya siklik (kesintili) tarzda uzun süreli bir tedavi şekli olarak (örn. evde PN) ya da seçilmiş durumlarda (örn. sınırlı venöz erişim yolu) hastanede verilmelidir. Bu karışımlar yüksek konsantrasyonları nedeniyle yüksek osmolariteye (erişkinlerde TPN için ≥2000 mosm/kg) sahiptir ve bu osmolarite yüksekliği genellikle periferik venöz uygulamayı olanaksız kılmaktadır. Bu nedenle, çoğunlukla santral venöz erişim gerekir ve toleransı ayarlamak için pompa-destekli uygulama önerilir.

Karışımı oluşturan kimyasal bileşenlerin toplam sayısı elliye ulaşabilir (Şekil 6.2.3.1.2.). Kullanıma hazır HBA karışımlarının hemen kullanılması amaçlanmaktadır ve stabilitelerinin sınırlı olması nedeni ile günlük ya da haftalık olarak hazırlanırlar (birleştirme merkezleri veya hastane eczaneleri). Ancak sınırlı bir süre için 2–8 °C'de depolanabilirler (stabilite verilerine göre 1 hafta veya 10 güne kadar[10]). HBA karışımları, gerçek nütrisyonel değerlendirmeye dayanan bireyselleştirilmiş bir rejim olma ve akut hastalık ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde ayarlanılabilme avantajlarına sahiptir.

Parenteral nütrisyon için hazırlanmış torbaların, tıbbi hataları azaltmak için doğru ve tam olarak etiketlenmesi zorunludur – Şekil 6.2.3.1.2.

- **Hasta (ad, doğum tarihi, vücut ağırlığı)**
- **Uygulama tarihi**
- **Ürün bilgileri**
  - Bileşim, günlük doz (SI ünitesi olarak)
  - Enerji ve protein içeriği
  - Depolama önerileri
  - Uygulama önerileri
  - Son kullanım tarihi (depolama dönemi, uygulama dönemi)
- **Üretim tanımı**
  - Üretim tarihi
  - Lot numarası
  - Üretici

Şekil 6.2.3.1.2. PN karışımlarının doğru etiketlenmesi (güvenlik özellikleri)[8].

6.2.3.1.1. Birleştirme ("compounding") işlemleri – bireysel kullanıma hazır PN karışımları

Tüm PN karışımı bileşenleri, farmasötik endüstri şirketlerinden veya hastane üretim ünitelerinden steril ve pirojensiz enjeksiyonlar/infüzyonlar şeklinde elde edilebilmektedir. HBA karışımları her basamakta özgül farmasötik birleştirme düzenlemeleri ve mutlak aseptik şartlara uygun olarak hazırlanmalıdır. Mikrobiyolojik (aseptik hazırlama) ve fiziko-kimyasal stabilitenin (emülsiyon dağılımı, çözünürlük, ayrışma, absorpsiyon, vb) değerlendirilmesi özel farmasötik bilgi gerektirir. Bu parametreler PN kalitesini etkiler[9, 11–13].

Kullanıma hazır HBA karışımının nihai sterilizasyonu mümkün değildir; bu nedenle mutlak aseptik teknik şarttır ve aseptik birleştirme tekniklerinde yetkin olan eczacılar tarafından uygulanmalıdır. Karıştırma işleminin amacı, her bir içeriği, depolama ve hastaya uygulanması için gerekli olan stabiliteyi (gerekliyse) sağlayacak bir formülasyonda ve şekilde son sunum taşıyıcısına aseptik olarak transfer etmektir.

Çeşitli doldurma yöntemleri mevcuttur:

- esas bileşenlerin yer çekimiyle doldurulması, küçük hacimli ürünlerin enjektör aracılığıyla transfer edilmesi
- enjektörler veya volümetrik aygıtlar (buretler) aracılığıyla doldurma
- azot basıncı altında doldurma
- negatif basınç altında doldurma (vakum pompası kullanarak)
- otomatik karıştırma aygıtlarıyla hacim kontrollü doldurma (pompa yardımıyla)

Doldurma işlemi, kapalı bir sistemde ve temiz oda alanında (laminar hava akımlı tezgahlar veya izolatörler) yapılırsa dış kontaminasyondan en iyi şekilde korunma sağlanır.

Bireyselleştirilmiş PN karışımının hazırlanmasında farmasötik görevler (protokol):

- İşlemi yapan, doğru karıştırma işlemleri konusunda eğitim almış ve değerlendirilmiş olmalı ve aseptik çalışma prensipleri konusunda bilgili olmalıdır.
- Tüm karıştırma yüzeyleri temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (alkolle); her süreçte kontaminasyon seviyesi rutin izlemleri yapılmalı ve belgelendirilmelidir.
- Taşıyıcılar, torbalar ve ampullerin olası çatlakları, kırıkları ve diğer hasarları/kontaminasyonları gözlemlenmelidir. Torbalar ve ampuller (primer paketler) karışım alanına girmeden önce temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
- Karıştırma işlemi, çevredeki hava akımı hareketlerini azaltacak şekilde laminar hava akımı olan bir alanda yapılmalıdır (örn. başlangıç materyalleri, işlemi yapan kişinin solunda olmalıdır, böylece işlemi yapan işi sağ el yönünde çalışmaya devam eder).
- Yırtılarak açılan paket bölümleri çıkarılmalı ve kirlenmiş kauçuk kapaklar uygun, etkili, uçucu bir dezenfektanla (örn. izopropanol %70 veya etanol %60) silinmelidir.

- Elektrolit, eser element ve vitamin eklemeleri, farmasötik kurallara uyularak ve mutlak stabilite karıştırma kuralları izlenerek makrobesin içeren torbalara enjektör yardımı ile eklenmelidir. Potansiyel olarak uyuşmazlığı olan maddeler (örn. kalsiyum ve fosfat) ayrı olarak eklenmelidir. Maksimal osmolarite kısıtlaması gerekliyse (örn. neonatal PN) elektrolit ilavesinin solüsyonun osmolaritesi üzerine etkileri özellikle dikkate alınmalıdır (bakınız elektrolitler bölümü). Pediatrik veya neonatal karışımlar hazırlanırken, azalan makrobesin hacmi ve instabilite riskinin yüksek olması nedeniyle, eser elementler ve elektrolitler ayrı olarak verilmeli ya da direkt olarak enjeksiyon giriş yeri aracılığıyla son taşıyıcı içine (torba) enjekte edilmelidir.
- Uyuşmazlık reaksiyonu potansiyeli olan kombine mikrobesinlerin karıştırılmasında (örn. Vitamin C'nin demir katalize edici hızlı oksidasyonu) stabilite testi yapılmalıdır. Sonuç olarak multivitaminlerin ve eser elementlerin birlikte uygulanması genellikle önerilmemektedir. HBA karışımına eser elementlerin ilavesi (uygulama süresince genellikle uyumlu kalan) ve multivitaminlerin ayrı olarak infüze edilmesiyle bu sorunun üstesinden gelinebilir[1].
- Şişelerde olan solüsyonlar, filtreli transfer yolunun ucundaki iğne ile kauçuk kapak delinerek lipit uyumlu plastik torbaya aktarılır. Bu torbalar, etilen vinil asetat (EVA) veya çok katmanlı farklı plastiklerden (oksijen ve ışık geçirgenliği azaltılmış olan çok katlı torbalar) yapılmışlardır. Ekleme sırası önemlidir. Örneğin, kalsiyum içeren amino asit solüsyonu ilk olarak transfer edildiyse, (potansiyel) uyuşmazlık gösteren bu bileşenin maksimum seyrelmesini sağlamak amacıyla fosfatla birlikte glikoz en son transfer edilmelidir. Yine de torba, çökelme belirtileri açısından doldurma süreci boyunca gözlenmelidir.
- Eğer HBA PN karışımı hazırlanıyorsa lipit emülsiyonu en son eklenmelidir, böylece lipit eklenmeden önce aköz faz, instabilite belirtileri açısından gözlenebilir (bakınız stabilite bölümü).
- Bileşenlerin tümü son taşıyıcıya eklendikten ve kalan hava (oksijen) çıkartıldıktan sonra, doldurma seti çıkarılmalı, doldurma ağzı bir klemple kapatılmalı ve açılmaya dayanıklı bir kapakla güvence altına alınmalıdır.
- Mikrobesinlerin kimyasal stabilitesinin muhtemel bir sorun oluşturduğu düşünüldüğünde bu mikrobesinler HBA karışımı uygulamasından önce veya sonra enjeksiyon girişi (ev PN'si) veya farklı bir yol aracılığıyla (hastane ortamında) ayrı olarak eklenmelidir.
- Tamamlanan formülasyon etiketlenmelidir. Etiket, toplam hacim, toplam bileşen içeriği, uygun verilme zamanı ve son kullanma tarihini içermelidir (Şekil 6.2.3.1.2.). İlaç uygulama güvenlik ölçütü olarak SI üniteleri kullanıldığında, (% olarak değil, hacim başına ağırlık [mg/ml] veya molar konsantrasyonlar şeklinde; ve ünite şeklinde ifadeler kullanmadan, ör: 8 IU (internasyonal ünite) insülin 81 U gibi algılanabilir) yanlış anlama veya hatalı etiketleme önlenebilir. Ancak her merkezinin kendi kuralları vardır ve en önemli faktör tam bir anlaşılırlık ve tutarlılıktır.

- Son karışım, üretim koşulları ve mevcut stabilite verilerine göre, güvenli zaman limitine kadar 2–8°C'de saklanabilir, fakat uygulama zamanı genellikle 24 saatle sınırlıdır.

6.2.3.1.2. PN karışımlarının endüstriyel üretimi ve karışımların kullanıma hazır hale getirilmesi

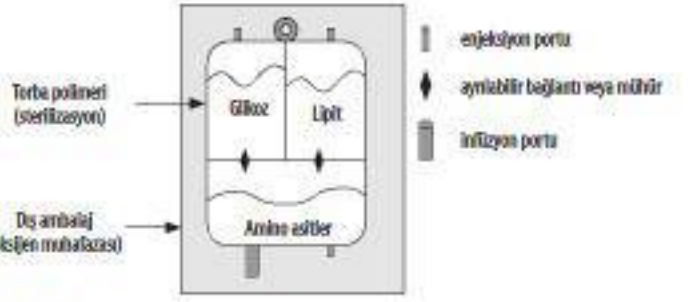
PN karışım teknolojisinde, özellikle de plastik torba üretimindeki farmasötik gelişmeler, ya hazır karışım olarak ya da raf ömrünü uzatmak amacıyla çok bölmeli torbalarda (ÇBT) her bir bileşeni farklı bir bölümde sunulan standart PN torbalarının ortaya çıkmasını sağladı.

Bunun sonucu olarak standart PN karışımları, ya tam olmayan karışımlar (örn. lipit içermeyen) veya daha yakın zamanlarda lipitleri de içerecek şekilde, karıştırılmaya hazır çok bölmeli torbalar (ÇBT) şeklinde, büyük ölçekli sanayi tesislerinde üretilebilmektedirler[20] (Şekil 6.2.3.1.3.).

Çok bölmeli torbalarda bileşenler, kullanımdan hemen önce, sıkarak veya çalkalayarak kapalı sistem içinde kolaylıkla karıştırılmaktadırlar. Bu sistemler standart formülasyonların karıştırılmadan önce oda sıcaklığında kolaylıkla depolanmasına olanak sağlamaktadır. Yine de vitamin, eser element ve gerekmesi halinde ek elektrolit ilavesini gerekmektedir. Tam HBA karışımının hazırlanmasını tamamlamak amacıyla veriş seti de aseptik olarak eklenmelidir (Tablo 6.2.3.1.1.). Bununla birlikte ÇBT koruyucu alüminyum kesesinden çıkarıldığında, depolama süresinin sınırlandığı bilinmelidir. Yukarıda açıklandığı gibi HBA torbalar karıştırma sonrasında 2–8°C'de depolanmalı ve 24 saat içinde uygulanmalıdır.

Bu yeni sistemler aseptik üretim olanakları olmayan hastanelerde veya acil durumlarda kontaminasyon riskinin azaltılmasına ilişkin sorunları ortadan kaldırmaktadır. Ancak bu daha uygun sistemlerin kullanılmasında dahi tüm eklemeler, eklenecek olan ürünlerin özelliklerine ve sırasına ilişkin yazılı protokoller doğrultusunda ve sadece iyi eğitimli personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır (yukarıya bakınız).

Hastanelerde PN karışımları bileşimi ve kullanımı üzerinde yapılan çalışmalar, PN rejimleri standardizasyonunun gerekli olduğunu ve çok uluslu bir çalışmada bunun



Şekil 6.2.3.1.3. Standart PN için endüstriyel çok bölmeli torba[20].

Tablo 6.2.3.1.1. PN karışımı hazırlamada farklı yöntemler. Multi-vitamin preperatları kullanılıyorsa, HBA karışımıyla stabilite testi yapılmadıkça vitaminlerin ayrı uygulanması önerilmektedir.

	Karıştırma yöntemi	Karıştırma ürünü	HBA PN karışımı elde etmek için eklenmesi gerekenler
Temel hazırlama – amino asit solüsyonu* – glikoz solüsyonu* – su ve/veya elektrolit solüsyonu – ayrı şişeler veya torbalarda lipit emülsiyonu	Ayrı bir torbaya doldurarak	Torba 125–3000 ml	Karıştırma işleminden önce veya sonra enjeksiyon girişi yoluyla torbaya eklenen elektrolitler, eser elementler (ve vitaminler)**
MCB-2 – belirli miktarda elektrolitler ile birlikte veya elektrolitler olmadan iki farklı bölmede amino asit ve glikoz solüsyonları içerir	Ayrılabilir mühürleri kırarak	Torba 1000–2000 ml	Karıştırma işlemi sonrasında transfer seti aracılığıyla eklenen lipit emülsiyonu** Karıştırma işlemi sonrasında enjeksiyon yoluyla eklenen eser elementler (ve vitaminler)** Gerekli olduğunda lipit emülsiyonunu karıştırmadan önce elektrolitler ve ilave sıvılar eklenebilir***
MCB-3 – belirli miktarda elektrolitlerle birlikte 3 ayrı bölmede amino asit solüsyonu, glikoz solüsyonu ve lipit emülsiyonu içerir	Ayrılabilir mühürleri kırarak	Torba 1000–2500 ml	Eser elementler (ve vitaminler) karıştırma işleminden sonra enjeksiyon portu yoluyla eklenir** Gerekli olursa elektrolitler ve ilave sıvılar karıştırma işlemi sonrasında eklenebilir**
Endüstriyel karışım – kullanıma hazır bir torbada amino asit, glikoz, yağ emülsiyonu ve belirli miktarda elektrolitleri içerir ve soğukta saklanır	Endüstriyel koşullarda ayrı bir torba içine doldurularak karıştırılmıştır	Torba 1000–2500 ml	Kullanımdan hemen önce enjeksiyon portu yoluyla eser elementler (ve vitaminler) eklenir***

* elektrolitlerle birlikte veya elektrolitler olmaksızın

** stabilite testleri gereklidir ve bu nedenle HBA karışımına eklendiğinde hazırlığın hastane eczanesinde yapılması önerilmektedir.

eczanelerde %80–90 oranında uygulanan bir politika olduğunu göstermektedir[14]. Bu standartlarda endüstriyel ÇBT formülleri bulunmasına karşın, bu torbalar ihtiyaçları hızla değişen veya çok yüksek veya çok düşük olan özellikli hastaların gereksinimlerini karşılamamaktadır. Endüstriyel ÇBT'nin normal olarak sadece üretim yapan firmanın ürünlerini içerdiği unutulmamalıdır (şirketin kendi amino asit ve lipit formülasyonları). Ayrıca ÇBT'ler yine de eklemelerle kullanıma hazır hale gelmektedirler.

PN ihtiyacı olan birçok hasta bireyin gereksinimlerine göre gerekli düzenlemeler yapılarak ve elektrolit ve mikrobesinler eklenerek başlangıçta endüstriyel ÇBT'lerle uygun şekilde tedavi edilebilir. Eğer hastane içinde uygun PN karışımı hazırlama olanağı yoksa ticari karıştırma merkezlerinden hazır PN karışımlarının satın alınması veya endüstriyel olarak üretilmiş hazır formülasyonların kullanımı düşünülmelidir. Bu koşullar yoksa (örn. acil hallerde, mesai saatleri dışında veya hastane eczanesinde uygun koşullar olmadığında) hasta servislerinde hazırlama düşünülmelidir (bireysel risk değerlendirmesi ve dokümantasyon ile birlikte). Bu durumda hastayı korumak

için bileşim karıştırma düzeni ve hazırlama alanı olanakları ve şartlarına ilişkin sıkı hazırlama protokollerine uyulmalıdır.

ÇBT bile olsa PN hazırlayan personel aseptik hazırlama konusunda eğitilmelidir. Bu ürünlerin ekonomik ve ergonomik etkileri halen tam bir sonuca bağlanamamıştır[15]. ÇBT bir kez hazırlandıktan ve infüzyona hazır hale geldikten sonra infüzyon süresi normalde 24 saati aşmamalıdır. Örneğin 2 litre ÇBT seçilirse, fakat hastanın nütrisyonel ihtiyaçları 24 saat içinde 63 ml/saat infüzyon hızında 1,5 litre gerektiriyorsa, ilave hacmin kalmasına karşın torba değiştirilmelidir. İnfüzyon oda/ortam ısısında olduğundan, infüzyonun 24 saatin ötesinde devam etmesi geçimsizlik ve instabilite riskini artıracağı bilinmelidir; bu koşullarda spesifik stabilite testinin daha uzun sürelerle yapılması zorunludur.

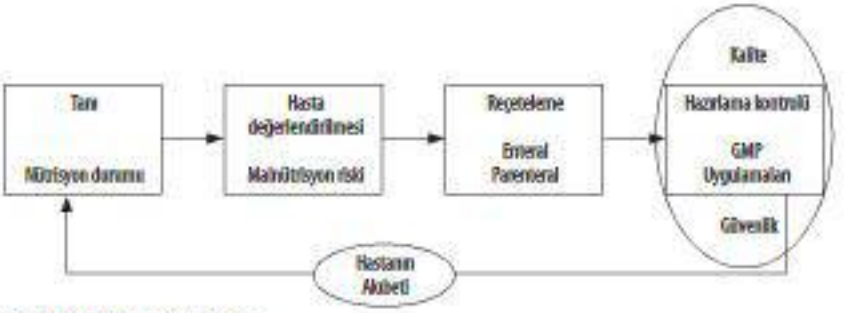
Yenidoğanlar, kritik hastalar veya uzun süreli ev PN'si uygulanan hastalar gibi özgül endikasyonlarda bireyselleştirilmiş HBA karışımlarının kullanılması genellikle bir zorunluluktur. Bu nedenle geniş bir yelpazede yüksek kaliteli ürünler sağlayabilmek için çalışmalar sürdürülmelidir. Bununla birlikte, farklı hacimlerin verilmesi ve zamanlamanın ayarlanması ile standart karışımların yenidoğanlarda bile kullanılabilmesi mümkün olabilir[16, 17].

6.2.3.1.3. Nütrisyon ekibinde eczacı

Klinik nütrisyon, farklı uzmanlık alanından kişilerin birlikte çalışmasını gerektirir. Ekip yaklaşımı gerekliliği kolaylıkla anlaşılabilir[19]. Eczacı, nütrisyon ürünlerinin, özellikle parenteral nütrisyon ürünlerinin seçilmesi, hazırlanması ve güvenle kullanımı konusunda önemli rol oynar (Şekil 6.2.3.1.4.). Buna karşın bu stratejinin klinik faydalarını doğrulayan iyi tasarlanmış çalışmalar bulunmamaktadır. Alman kılavuzları[20] ve ESPEN evde parenteral nütrisyon kılavuzları deneyimli eczacının ekipte bulunmasını desteklemektedir. Eczacı ile multidisipliner nütrisyon destek ekibi arasında yakın işbirliği önerilmektedir; bu tip bir işbirliğinin kapsamı eczacının yeteneklerine, klinik nütrisyon bilgi düzeyine ve eczacılık uygulamasındaki deneyimine (klinik) dayanmaktadır.

Farmasötik faaliyet alanları şunları içermektedir[1]:

- PN'de kullanılan ürünler ve ekipman konusundaki farmasötik bilginin aktarımı.
- Bileşenler ve verilen diğer karışımlar/ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler veya geçimsizlikler ve bunların önlenmesi.
- PN rejimlerinin stabilitesi ve bunların doğru şekilde kullanılması (depolama, ışıktan koruma, uygulama, vb.) konusundaki yönergelerin hazırlanması.
- Hastaya özgü karışım reçetelerinin, bu karışımların ve eş zamanlı kullandığı ilaçların kontrolü.
- PN seçimi, bileşimi ve uygulamasına ilişkin öneriler ve hastanede yatan hastalar ve eve PN ile taburcu edilen hastalara ilişkin diğer yaklaşımlar.



Şekil 6.2.3.1.4. Nütrisyon destek ekibi.

- İlaçlarla ilişkili sorunlar ve gözlemlerle ilgili danışmanlık: ilaçların karıştırılması, stabilitesi, geçimsizliği, biyoyararlanımı, yan etkilerin dokümantasyonu/açıklanması.
- İlaç güvenliğini artırmaya yönelik önlemler konusunda görüş bildirmek (kanıta dayalı tıp/eczacılık).
- Tedavi edici stratejiler konusunda önerileri de kapsayacak şekilde tedavi rejimlerinin entegrasyonu ve standardizasyonu konusunda destek.
- Advers reaksiyonlar ve ilaç allerjileri veya nütrisyonel bileşenler konusunda danışmanlık rolü.
- Eğitim desteği.
- Tıbbi ve hemşirelik standartları yanında farmasötik monitorizasyonla kalite güvenliği ve kalite iyileştirme konusunda işbirliğinin sağlanması.

Özet

PN karışımının birleştirilmesi ve hazırlanması normalde hastane eczanesi içinde yapılmalıdır. Bunun nedenleri:

- Eczacının gözetimi altındaki iyi eğitimli personel, PN bileşenleri arasındaki olası kimyasal/farmasötik etkileşimler konusunda bilgilidir, bu nedenle yaşamı tehdit edici potansiyel stabilite problemleri karışım yapılmadan önce çözülebilir.
- Sıkı bir şekilde kontrol edilen karışım koşulları, steril bileşenlerin aseptik olarak işlenmesine (örn. izolatörler veya laminar akım kabinleri içinde) ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin en aza indirilmesine olanak sağlar.
- Karıştırma ("compounding") ve kullanıma hazır preparatların uygulanmasına ilişkin geliştirilmiş protokoller kolaylıkla uygulanabilir.
- Büyük hastane eczanelerinde, onaylı otomatik doldurma cihazlarının kullanımı daha düşük maliyetle, yüksek miktarlarda PN karışımı üretimine imkan sağlamaktadır, böylece daha fazla sayıda hastaya hizmet verilebilmektedir. Karışım işlemi, bilgisayar yardımlı cihazlarla daha verimli bir şekilde yapılabilir[118].

Kaynaklar

1. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z et al. Practical handling of AIO admixtures – guidelines on parenteral nutrition. Ger Med Sci 2009; 7(Doc18.). /Available at: http://www.egms.deistatic/en/journals/gms/2009-7/000077.shtml/
2. Mühlebach S. Practical aspect of multichamber bags for TPN. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2005; 8:291–295.
3. Driscoll DF. Compounding TPN admixtures: then and now. JPEN 2003; 27:433–438.
4. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of TPN. JPEN 2003; 27:291–299.
5. Sitges-Serra A, Linares J, Perez J. A randomised trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. JPEN 1985; 9:322–325.
6. Seydman DR, Murray SA, Kornfeld SJ. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. Am J Med 1982; 73:695–699.
7. Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. United States Pharmacoeia 2009; 797:318–354.
8. GMP for small scale production in: Pharmacopoeia Helvetica. 10th ed. 2006; Chap.20.1
9. PIC/S: Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments. Pharmaceutical Inspection Convention. PE 010-1, April 1st 2008. /Available at: http://www.cooperala.com.ar/pics_guides/PE%20010%201%20GPP%20Guide.pdf/
10. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. Curr Opin Clin Nutr 2005; 8:297–303.
11. ASPEN Board of Directors. Safety practices for parenteral nutrition. JPEN 1998; 22:49–66.
12. Hardy G, Ball P, McElroy B. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998; 1:291–296.
13. Hartmann B, Berchtold W, Aeberhard P, Mühlebach S. Umfang, Rationalität und Qualität der parenteralen Ernährung. Aktuel Ernaehr Med 1998; 23:43–49.
14. Maisonneuve N, Raguso CA, Pscloni-Giacobino A et al. Parenteral nutrition practices in hospital pharmacies in Switzerland, France, and Belgium. Nutrition 2004; 20:528–535.
15. Genton L, Mühlebach S, Dupertuis YM, Pichard C. Ergonomic and economic aspects of TPN. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2006; 9: 149–154.
16. Gräflein C. Parenterale Ernährung mit stabilitätsgeprüften, modularen Standardlösungen in der Neonatologie (Dissertation in German). Zürich: Universität Basel 2004. /Available at: http://pages.unibas.ch/diss/2004/DissB_6720.pdf./
17. Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. Clin Nutr 2005; 24: 74–80.
18. Skouroliakou M, Konstantinou D, Papasarantopoulos P, Matthaiou C. Computer assisted total parenteral nutrition for pre-term and sick term neonates. Pharm World Sci 2005; 27:305–310.
19. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L et al. Managing the patient journey through enteral nutritional care. Clin Nutr 2006; 25:187–195.
20. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28:467–479.

6.2.3.2. Parenteral nütrisyon (PN) karışımlarının stabilitesi ve geçimliliği

S Mühlebach ve DF Driscoll

Yazarlar G Hardy'ye değerlendirme ve önerileri için teşekkür ederler.

Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- PN karışımlarının fizikokimyasal stabilite mekanizmalarını anlamak
- Birleştirmeden intravenöz infüzyona kadar geçen süreçte karışım instabilitesi ve geçimsizliğinin potansiyel tehlikeli klinik sonuçlarını önlemek için bir çerçeve oluşturmak

Giriş

HBA karışımları, günlük olarak verilen, su, glikoz, 15–20 amino asit, çeşitli yağ asidi kompozisyonunda lipitler, 10–12 elektrolit, 9 eser element ve 11–12 vitamini tek bir torbada içeren parenteral nütrisyon formülasyonlarıdır. Pratik nedenlerle, vücutta etkin ilaç konsantrasyonlarını sürdürmek, sıvı kısıtlaması gereken hastalarda verilen sıvı miktarını azaltmak, kateterden birden fazla yolla infüzyon yapılmasına bağlı kontaminasyon riskini düşürmek ve/veya infüzyonla ilişkili ek ekipman maliyetleri azaltmak amacıyla bazı nutrasötikler (spesifik amino asitler, PUFAlar, mikrobesinler) veya ilaçlar (örn. insülin, H_2 reseptör antagonistleri (örn. ranitidin) veya proton pompa inhibitörleri (örn. omeprazol)) karışıma eklenebilir. Tüm bu bileşenler ve katkı maddeleri, bunların eklenme sırası ve verilme yöntemleri, PN karışımı stabilite ve kalitesini etkilemektedir.

6.2.3.2.1. Stabilite

Stabilite, karışım içindeki bileşenlerin verilen aralığın dışında degrade olmaması anlamına gelirken, geçimlilik, tanımlanan zaman sürecinde bileşenlerin bir başkasıyla etkileşmeyeceği anlamındadır (depolama, dağıtım ve biyodispozisyonu içerecek şekilde uygulama). Eğer bir karışımın kalitesi değişirse istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir ve son formülasyonun etkinlik ve toksisitesi (istenmeyen advers etkiler) etkilenebilir. Son olarak PN sırasında ilaç güvenliği büyük önem taşır. Doğru hastaya doğru HBA karışımının uygun şekilde uygulanmasından, mikro damarlarda potansiyel olarak emboli yapabilen çözünmeyen materyalin geçişini önlemek ve aynı zamanda mikropları elimine ederek steriliteyi sürdürmek amacıyla filtrelerin kullanımına kadar bir alanda ilaç güvenliği söz konusudur. Fakat geçimlilik ve stabiliteyle ilişkili reaksiyonlar, önlenebilir ilaç hatalarıdır ve bunlardan kaçınmak ve ürün güvenliğini optimize etmek için farmasötik sorumluluklar vardır[1]. Stabilite ve geçimlilikle ilişkili önlemlerin bilinmesi ve uygulanması iyi bir PN uygulaması için büyük öneme sahiptir.

Karışımdaki değişikliklerin en az olmasını sağlayan lipit, elektrolit, vitamin, eser element (ve ilaçların) stabilite özellikleri:

- submikron damlacıklardan geniş çaplı (>5 µm) yağ globüllerine kadar lipit partiküllerinin boyutu ve dağılımı
- mikrobesinlerin kalitatif ve kantitatif biyoaktivitesi
- bileşenlerin farmakolojik/toksikolojik aktivitesi ve profili (ilaç etkileri, tolerans, allerjiler)
- tüm bileşenlerin biyodispozisyonu

Her zaman karışımlar aseptik koşullarda üretilmeli (örn. önceden hazırlanan formülasyonlara basitçe elektrolit ve eser elementlerin eklenmesinden tüm formülasyonun birleştirilmesine kadar) ve son karışım hazırlama, depolama ve uygulama sırasında stabil olmalıdır. Klinik olarak instabiliteye en duyarlı olan unsurlar, lipit emülsiyonu, etkileşme özelliği gösteren elektrolitler, bazı amino asitler, vitaminler ve bazı ilaçlardır.

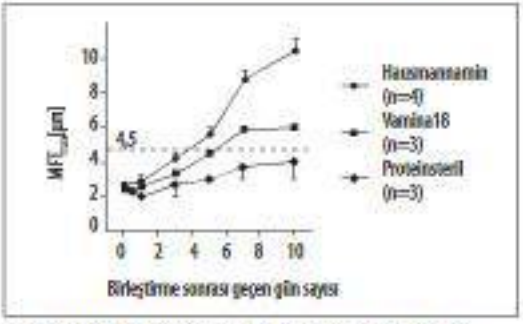
Reaksiyonlar depolama ortamından, çevresel koşullardan (oksijen, ışık, ısı) ve kimyasal olarak reaktif, çözünmüş katkı maddelerinin varlığından etkilenebilir.

6.2.3.2.2. Lipit emülsiyon stabilitesi

Amfoterik emülgatörün mekanik ve elektrostatik itme kuvvetleri küçük, submikron yağ damlacıklarının birleşimi için gereken termodinamik eğilimi ortadan kaldırır. Bu durum damlacıkların homojen dağılımını ve sonuç olarak su-yağ lipit emülsiyonunun stabilitesini sağlar. Submikron lipit damlacıklarının fiziksel stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri zeta potansiyelidir. Ticari lipit emülsiyonları içindeki her bir yağ damlacığı tek kat yumurta fosfolipitleri ile kaplıdır (zayıf mekanik kuvvet). Bu durum yüzeye zeta potansiyeli olarak adlandırılan net negatif yüzey yük verir (kuvvetli elektrostatik itme kuvveti) ve bu potansiyel yüksüz (veya düşük yüklü) yağ damlacıkları arasında normalde mevcut olan çekici kuvvetlerin üstesinden gelir. Bu da koalesansı ve büyük boyutlu ve emboli potansiyeli olan yağ globülleri oluşmasını engeller[20].

Ticari olarak bulunan lipit emülsiyonlarının ortalama partikül boyutu, doğal şilomikronlara benzer şekilde 0,25–0,5 µm'dir. Çapı 5 µm'nin üstünde olan yağ emülsiyon partikülleri, pulmoner ağın küçük damarlarında (örn. kapillerler) birikme ve olası tıkanma riski taşırlar. Bunun yanında retiküloendotelyal sistemin immün hücreleri tarafından fagosite edilerek oksidatif stres ve doku hasarına neden olabilirler[21].

Fiziksel stabilite, partikül boyutu ve boyut dağılımı, yüzey potansiyeli ve agregasyon durumunu saptayan çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bununla birlikte, emboli yapma potansiyeli taşıyan geniş çaplı yağ globülleri önemli bir sorundur ve bu endişe verici durum en aza indirilmeye çahşılmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopisi tarafından hacim ağırlıklı yağ yüzdesinin beş mikrometrenin üstünde olmaması veya $PFAT_5$'in %0,05'i aşmaması şeklinde bir düzenleme getirilmiştir[40]. Bu ölçümler temel olarak kontrollü laboratuar şartları altında üretici firmalar tarafından yapılmakta ve günlük klinik uygulamalarda rutin olarak uygulanmamaktadır. Fakat yine de HBA karışımının "ömrü" için bu seviyelerin uygun durumda tutulması gereklidir. Bu nedenle anlamlı değişikliklere işaret eden basit yöntemler rutin uygulamadaki kalite kontrolü için önemli araçlardır (Şekil 6.2.3.2.1.).



Şekil 6.2.3.2.1. Yüksek divalent katyon konsantrasyonları olan HBA karışımında, lipit emülsiyon stabilitesi üzerine farklı amino asit solüsyonlarının etkisi[41]. MFT_{max} – ortalama maksimum yağ damlacığı çapı.

HBA PN içindeki iyonik olarak yüklü her bir katkı maddesi damlacığı, iyonik atmosferinin üst katmanına diffüze olur, emülgatörün oluşturduğu stabilize edici yükü değiştirir (negatif yüklü fosfat parçası). Ortamı pH'sı, elektrolitler, eser elementler ve yüklü diğer katkı maddeleri,

damlacıklar arasında yakınlığı veya agregasyonu (kremleşme olarak tanımlanır) kolaylaştıran, damlacıklar arası itme kuvvetini azaltma potansiyeline sahiptirler. Bu kolaylaştırma süreci koalesans ve büyük çaplı yağ globüllerinin oluşumuna neden olabilir.

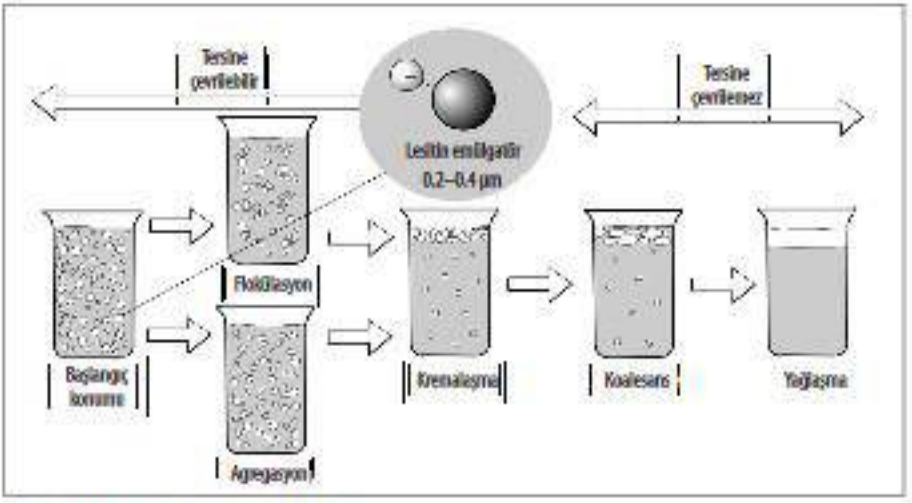
Yağ pH'sı zamanla azaldığından (yağ trigliseridlerinin hidrolizi), pH bir dereceye kadar lipit emülsiyonunun yaşına bağlıdır. Glikoz gibi asidik bileşenlerin eklenmesi sonrasında pH'nın daha fazla düşmesi, özellikle direkt olarak karıştırıldığında yağ emülsiyonu stabilitesini azaltabilir. pH 5,0'ın altına düştüğünde lipit emülsiyon stabilitesi büyük tehlikeye girer. Farklı firmalar arasındaki farklı üretim şartları nedeniyle görünürde benzer olan lipit emülsiyonlarının stabilitesi farklılık gösterebilir. Primer doğal lipit kaynağı (yağ asitlerinin tipi) ve emülgatör (örn. soya veya yumurtadan elde edilen doğal lesitin) emülsiyonun özelliklerini büyük çapta etkiler.

Amino asit solüsyonları, elektrostatik bariyeri ve karışımın tamponlama kapasitesini arttırıp, submikron lipit damlacıklarının birleşme eğilimini azaltarak emülsiyonlar üzerinde koruyucu etki gösterir. Bu nedenle birleştirme sırasında HBA karışımına ilk olarak amino asitler eklenmelidir; amino asit karışımı lipit stabilitesi için çok önemli olabilir (Şekil 6.2.3.2.1.). Bazı asidik amino asit formülasyonları, yüzey potansiyelini azaltarak saf LCT-bazlı HBA'ları destabilize edebildiğinden, amino asit solüsyonunun kompozisyonuna ve pH'ına bağlı olarak farklı derecelerde etkiler görülür.

Ters yüklü katyonların ilavesi, itme kuvvetlerini daha az negatif veya daha az pozitif yüklü partiküllere çevirir. Katyonun değerliği arttıkça, negatif yüklü damlacıklar arasındaki köprüleşme kapasitesi nedeniyle destabilize edici gücü de o kadar artar. Farklı etkiler nedeniyle değişiklikler görülse de HBA karışımlarında monovalent (esas olarak Na^+ ve K^+) ve divalent (esas olarak Mg^{++} ve Ca^{++}) katyonların son konsantrasyonlarının sırasıyla 130 mmol/L ve 8 mmol/L değerini aşmaması gerektiği şeklinde genel bir kanı vardır[28]. Bu, monovalent katyonlarla karşılaştırıldığında divalent katyonların destabilize edici gücünün daha yüksek olduğunu ve göreceli konsantrasyon oranının yaklaşık 15 olduğunu göstermektedir. Ayrıca, herhangi bir HBA karışımında son lipit konsantrasyonu 20 g/L'nin altında olmamalıdır (%2 w/v). Bu nedenle emülsiyon stabilitesinin teorik ekstrapolasyonunun zor olduğu ve Şekil 6.2.3.2.1'de gösterildiği gibi deneysel testin önemli olduğu açıktır.

Lipit emülsiyon instabilitesi fazları (Şekil 6.2.3.2.2.):

- İlk görünür değişiklik kremalaşmadır – HBA'nın üstünde yoğun beyaz tabaka ve altında daha az yoğun tabaka. Ortalama partikül boyutunda anlamlı bir değişiklik olmadan kremalaşma ortaya çıkabilir ve hafif bir çalkalamayla yağ dağılırsa HBA ürün kullanılabilir.
- Bir sonraki basamak, hem mekanik hem de elektrostatik bariyerlerin başarısız olduğu noktada çok büyük yağ globüllerinin oluşumunu ifade eden koalesanstır. Büyük çaplı yağ globülleri zamanla aktif olarak artar. Bu durum tek-partiküllü optik algılama tekniği kullanılarak ışık sönmesi yoluyla ölçülebilir[7]. Bu durum mikroskobik analiz yöntemiyle de doğrulanabilir.



Şekil 6.2.3.2.2. Lipit emülsiyon instabilitesi faktörleri.

– Bu süreç devam ettikçe, büyük çaplı yağ globülleri, yağ dağınık fazdan ayrılıncaya kadar logaritmik olarak genişlemeye devam eder.

Bu noktada, serbest yağ karışım içine salınmış, hem mekanik hem de elektrostatik engeller devre dışı kalmıştır. Bu basamak geri dönülmez bir basamaktır ve emülsiyonun "kırıldığı" şeklinde ifade edilir. Hastaya infüze edilmesi halinde potansiyel olarak tehlikeli olabilir.

Not: Geniş çaplı partiküllerin cihazla ölçümü veya görsel kırılma kanıtı ile aktif koalesans belirtileri gösteren HBA karışımları hastalara uygulanmamalıdır.

Lipit peroksidasyonu

Oksijen varlığında poliansatüre esansiyel yağ asitleri, reaktif radikallere peroksidize ve degrade olabilir (zincir reaksiyonu) ve sonuçta aldehitler gibi toksik son ürünler ortaya çıkar. Bu durum oksidatif stres ve toksisiteye neden olabilir. Birçok HBA torbası oksijen geçirgendir. Birçok eser element, ısı ve güneş ışığı maruziyeti, karışım içindeki peroksidasyon sürecini artırırken, uygun şekilde verilen antioksidatif vitaminler (özellikle yağda çözünen tokoferoller ve suda çözünen vitamin C) peroksidasyonu azaltır. Daha az geçirgen çok katmanlı torbaların kullanılması, ışıktan koruma, depolama sırasında soğutma, infüzyondan hemen önce eser elementlerin eklenmesi, torbaların kaplanması ve ışıktan korunmuş intravenöz uygulama setlerinin kullanılması ile infüze edilen peroksit yükü azaltılabilir[8, 9]. Poliansatüre ω–6 yağ asitleri RES tarafından fagosite edildiğinden, önemli düzeyde bu yağ asitlerinden kaynaklanan geniş çaplı yağ globülleri içeren anstabil HBAların intravenöz uygulaması, endojen olarak peroksidasyon ve toksisiteye neden olabilir[10].

6.2.3.2.3. Vitamin stabilitesi

Bazı vitaminler kimyasal olarak instabildir, ultraviyole ışığıyla parçalanırlar (örn. A, B_2, K vitaminleri), havayla oksidize olurlar (örn. çözünmeyen kalsiyum oksalat oluşturmak üzere kalsiyumla reaksiyona giren oksalik aside degrade olan vitamin C) ya da torba veya infüzyon setinin içinde absorbe olurlar (örn. A vitamini). Sonuç olarak klinik yetmezlik sendromları gelişebilir veya istenmeyen parçalanma ürünleri infüze edilebilir (örn. oksalat). Bu labil vitaminler ile PN bileşenleri arasındaki etkileşimler çok çeşitlidir ve bu nedenle teorik sonuçlara varmak güçtür. PN karışımlarına ancak stabilitesi belgelendiğinde veya açıkça anlaşıldığında vitaminler eklenmelidir.

Zamana bağlı parçalanma kinetikleri nedeniyle, etkileşim zamanını ve sonuçta ortaya çıkan degradasyonu azaltmak için, vitaminler infüzyondan hemen önce HBA'ya eklenmelidir. Lipit emülsiyonları şeklinde formüle edilen yağda çözünür vitaminler lipit içeren HBA karışımları veya lipit infüzyonlarına eklenebilir.

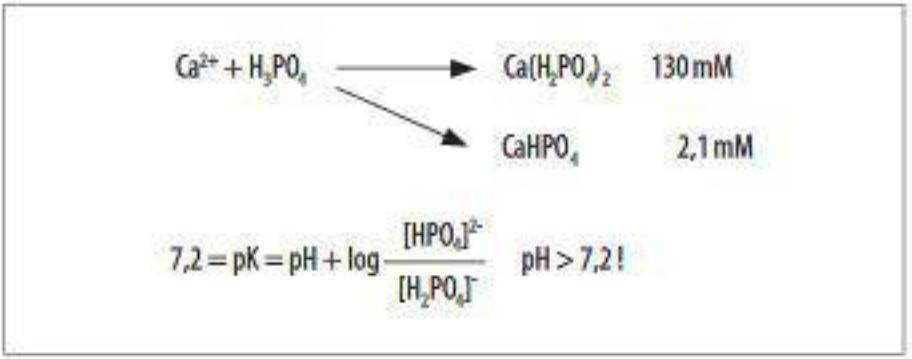
Lipit emülsiyonlarının bazı vitaminleri ultraviyole ışığı degradasyonundan koruduğu bildirilmiştir, fakat bu peroksidasyona engel olmamaktadır. Bu nedenle genellikle depolama veya uygulama sırasında vitamin içeren HBA karışımlarının ışıktan korunması tavsiye edilmektedir.

Eser elementler ve multi-vitaminlerin kombinasyonu halinde geçimsizlik potansiyeli yükselir (örn. demir ve vitamin C) ve özgül stabilite verileri olmadığında bu kombinasyon önerilmemektedir. Ticari multi-vitamin preparatları PN uygulamasından önce veya sonra küçük infüzyon ve hatta yavaş enjeksiyon şeklinde güvenle uygulanabilir[10]. Oksijen geçirmez torbalar, oksidasyona eğilimli vitaminlerin stabilitesini artırmaktadır ve gelecekte vitamin de içeren çok bölmeli torbaların kullanımı mümkün olabilecektir[11].

6.2.3.2.4. Kalsiyum ve fosfat stabilitesi

Parenteral nütrisyon karışımlarında kalsiyum ve fosfat geçimliliği ve bunların stabilitesi çeşitli faktörlerin karmaşık etkileşimlerine bağlıdır:

- pH
- kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları
- kalsiyum ve fosfat tuzlarının yapısı
- magnezyum konsantrasyonu
- amino asit solüsyonu kompozisyonu ve konsantrasyonu (kalsiyumla kompleks oluşturma)
- glikoz konsantrasyonu
- lipit emülsiyonu varlığı
- karıştırma sırası
- karıştırmadan itibaren geçen süre
- sıcaklık
- infüzyon hızı



Şekil 6.2.3.2.3. pH'nın kalsiyum x fosfat çözünürlüğü üzerine etkisi (su çözünürlüğünde 60 faktör farkı).

Yüksek kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları, klorür gibi inorganik kalsiyum tuzları kullanımı ve sodyum veya potasyumun monobazik ($H_2PO_4^-$) veya dibazik ($HPO4^-$) tuzları kullanımı, çözünürlük farkı nedeniyle çökelme riskini 60 katına kadar artırırlar (Şekil 6.2.3.2.3.).

Benzer şekilde, düşük amino asit ve glikoz konsantrasyonları ve yüksek lipit konsantrasyonları (periferik formüllerdeki gibi), artmış pH, yüksek çevre ısısı ve düşük infüzyon hızları da (neonatal PN infüzyonlarında olduğu gibi) çökelme riskini artırır.

Ayrıca bikarbonat veya demir dekstran ilavesi veya aynı tüpten yıkama yapmadan kalsiyum ve fosfat eklenmesi de kalsiyum ve fosfat çökelmesine neden olabilir.

Kalsiyum/fosfat uyumunu etkileyen farklı faktörler olduğundan, günlük klinik uygulamada tüm bu faktörlerin kontrolü zordur. Bununla birlikte görünemeyen mikro çökeltilerin saptanması için ışık ekstinksiyonu ile birlikte kontrast oluşturan siyah/beyaz arka plana karşı yüksek şiddette ışık kullanılarak gözle değerlenme ve çökelmiş materyalin fiziksel karakterizasyonu (polarizasyon mikroskobisi, infrared spektroskopi), hem erişkinlerde hem de yenidoğanlarda yapılan son çalışmalarda yüksek ve düşük osmolarite infüzyonları için kullanılmaktadır. Erişkinlerde düşük osmolarite formülasyonlarında (amino asitler ≤30 g/L; glikoz 50 g/L) kalsiyum konsantrasyonları (glukonat tuzu olarak) 2.5 mmol/L ve fosfat konsantrasyonu (sodyum mono- ve dibazik fosfat enjeksiyonu inorganik kombinasyonu olarak) 15 mmol/L düzeyini geçmemelidir[12].

Yüksek miktarda kalsiyum ve fosfat alınımı gerekli ise (yenidoğanlar ve çocuklar) organik fosfat tuzu (örn. glikozo-1-fosfat veya gliserol fosfat) kullanılmalıdır. Buna karşın bu tuzlar, yüksek oranda geçimsizlik gösterebilen bir reaktan olan inorganik fosfat salınımına neden olabilen hidroliz reaksiyonu gösterebilirler[9].

6.2.3.2.5. Eser element geçimliliği

Eser elementlerin HBA'da geçimliliği ile ilgili sınırlı bilgi vardır. En iyi bilinen eser element çökelmeleri: demir fosfat, bakır sisteinat ve C vitamini ile çözünmez elemental selenyum içine selenit redüksiyonudur[13].

Kalsiyum ve fosfat, eser elementler ve vitaminleri içeren geçimlilik özellikleri:
- karışım içinde, kimyasal şartlardan kaynaklanan çözünmez komplekslerin çökelmemesi
- karışım bileşenleri arasında kimyasal reaksiyonların olmaması
- tüm bileşenlerin biyoyararlılığı

Karışım doğrudan hazırlanabilir ve hazırlama, depolama ve uygulama boyunca geçimli kalmalıdır. Kalsiyum ve fosfat arasındaki reaksiyonlar, yüksek nütrisyonel gereksinimler ve eş zamanlı uyumluluk sorunları nedeniyle klinik olarak en önemli konulardır. Karışım bileşenlerinin, mikrobesin ve ilaçlarla olan reaksiyonları, depolama, çevresel faktörler (oksijen, ışık, sıcaklık) ve birleştirme koşullarından etkilenebilir.

6.2.3.2.6. İlaç geçimliliği
İlaç ve nütrisyonel karışımlar arasındaki etkileşimlerin daha özellikli yönleri için Bölüm 6.2.3.3'e bakınız.

6.2.3.2.7. Sterilite (aseptik işleme)
HBA karışımları buhar veya filtrasyonla sterilize edilemez. HBA hazırlama kurallarına sıkı bir şekilde uyulduğunda mikrobiyal kontaminasyon riski oldukça düşüktür. Bununla birlikte, eczanede hazırlanan HBA karışımlarının çevredeki mikroplarla (bakteriler ve mantarlar) ve serviste hazırlanan HBA preparatlarının deri bakterileriyle potansiyel olarak kontamine olabileceği bilinmelidir. Tamamlanmış HBA'nın 2–8°C'de depolanması, düşük pH (örn. 5,5) ve bazı eser elementlerin (örn. Cu, Zn) eklenmesi mikrobiyal üremeyi azaltır, fakat bileşenlerin fiziko-kimyasal stabilitesini olumsuz etkileyebilir. Hazırlamada kullanılan bütün ürünlerin bir araya getirilmesinde ve steril torbaların mekanik bütünlüğünün sağlanmasında büyük özen gösterilmelidir.

Filtreleme
Parenteral karışımda istenmeyen partiküller bulunmamalıdır (steril veya non-steril) ve hazırlık, depolama ve uygulama sırasında da bu durum korunmalıdır. Özellikle, dibazik kalsiyum fosfat gibi zaman içinde oluşan steril, fakat potansiyel olarak emboli yapabilen partiküller oluşumunun önüne geçilmelidir. Benzer şekilde, karışım hazırlama işlemlerinin ("compounding") uygun yapılmamasına bağlı kontaminasyondan kaçınılmalı ve infüzyon sırasında asepsiye özen gösterilmelidir. Yol içi filtre kullanımı, partiküllerin engellenmesi yöntemlerindendir.

Yol içi filtrasyonun özellikleri:
- bazı çözünmez çökeltilerin geçişini engelleyerek emboli riskini azaltır
- bazı mikroorganizmaların kan akımı içine geçişini engelleyerek enfeksiyon riskini azaltır

Teorik olarak bu mekanik eliminasyon yönteminin üç faydası vardır: 1) embolik partikülleri filtreler, 2) patojen organizmaları tutar, 3) hava geçişini önler. Buna karşın, teorik olarak yeni sorunlar ortaya çıkarabilir – fiziko-kimyasal etkileşimleri değiştiren yeni bir faktör olması, aktif içeriğin absorpsiyonu ve hatta partiküllerin serbestleşmesi gibi.

Kalsiyum-fosfat çökelmesi durumunda yol içi filtre kullanımıyla ilişkili fatalite tanımlanmıştır. Burada çökelme, sadece filtreden sonra ısıtılmış PN karışımı içinde oluşmuştur. Bugün için filtrelerin kullanımı ile ilgili standart bir öneri yoktur, fakat her merkezde risk değerlendirmesi yapılmalı ve bir politika oluşturulmalıdır. Alman PN kılavuzlarında sıralı filtrelerin spesifik risk taşıyan hastalarda (çocuklar ve immün-kompromize hastalar gibi) partikülleri elimine etmede yararlı olduğu belirtilmektedir. Diğer hastalarda bu öneriler çelişkilidir[14]. Bunun aksine Amerika'da FDA, İBA karışımı için 0,2 µm filtre ve lipit içeren HBA karışımları için 1,2 µm filtre kullanımını önermektedir.

Özet

HBA stabilite ve geçimliliği bir dizi karmaşık kimyasal ve fiziksel etkileşimi içermektedir ve geniş bir yelpazede yer alan çeşitli bileşenlerin eklenmesinin net etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle tüm bileşenleri basitçe ve sadece klinisyenin arzu ettiği miktarlarda karıştırmak güvenli olmayabilir. Bu bileşenler, üretici firmaların önerilerine, spesifik analiz sonuçlarına ve/veya literatürde belirtilen verilere göre hazırlanmalıdır. HPB karışımları, makro- ve mikrobesinlerin türleri ve miktarlarına ilişkin kılavuzlara uyularak, sıkı bir şekilde denetlenen koşullarda (standart hazırlama işlemleri, GMP) farmosötik süpervizyon altında hazırlanmalıdır. PN kalitesinin sağlanması ve güvenli ve etkin PN uygulaması için uygulama öncesinde ve sırasında çökelme, renk değişimi, gaz oluşumu, agregasyon, kremalaşma ve koalesans gibi instabilite ve geçimsizlik belirtilerinin doğrudan gözle inspeksiyonu ve uygun cihazlarla denetlenmesi büyük önem taşır.

Kaynaklar

1. Mühlebach S. Incompatibility reactions in drug therapy – preventable medication errors. Eur Hosp Pharm J Practice 2007; 13:30–31.
2. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in TPN mixtures. Int J Pharmaceutics 1999; 66:1–21.
3. Driscoll DF, Ling PR, Bistrian BR. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. Clin Nutr 2006; 25: 842–850.
4. Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. Chapter 729. In: The United States Pharmacopeia 31/National Formulary 2008; 26:285–287.
5. Davis SS. The stability of fat emulsions for intravenous administration. In: Johnston IDA ed. Advances in clinical nutrition. Lancaster, UK: MTP Press limited 1982; 213–239.
6. Schmutz C, Werner R, Keller U, Mühlebach S. Emulsion stability of all-in-one TPN admixtures assessed by microscopy. Comparison of different lipid emulsions and amino acid solutions. Clin Nutr 1993; 12:59–60.
7. Driscoll DF. Examination of selection of light-scattering and light obscuration acceptance criteria for lipid injectable emulsions. Pharm Forum 2004; 30:2244–2253.

8. Steger PJ, Mühlebach SF. Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. JPEN 2000; 24:37–41.
9. Gräflein C. Parenterale Ernährung mit stabilitätsgeprüften, modularen Standardlösungen in der Neonatologie (Dissertation in German). Zürich: Universität Basel 2004. /Available at: http://pages.unibas.ch/diss/2004/DissB_6720.pdf./
10. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z et al. Practical handling of AIO admixtures – Guidelines on Parenteral Nutrition. Ger Med Sci 2009; 7(Doc18.). /Available at: http://www.egms.de/static/en/journals/ gms/2009-7/000077.shtml/
11. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. JPEN 2002; 26:310–316.
12. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. Am J Health Syst Pharm 2008; 65:73–80.
13. Allwood MC, Martin H, Greenwood M, Maunder M. Precipitation of trace elements in parenteral nutrition mixtures. Clin Nutr 1998; 17:223–226.
14. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z et al. Access technique and its problems in parenteral nutrition – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 9. Ger Med Sci 2009; 7(Doc 19.). /Available at: http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2009-7/000078.shtml/.

6.2.3.3. İlaçlar ve nütrisyonel karışımlar

S Mühlebach

Yazarlar G Hardy'ye değerlendirme ve önerileri için teşekkür ederler.

*Çeviren: **O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- PN'ye ilaç eklenmesi halinde ortay çıkan önemli geçimsizlikleri anlamak
- PN alan hastalara ilaç uygulamalarının genel kurallarını bilmek

6.2.3.3.1. Parenteral nütrisyon ve ilaç tedavisi

Parenteral nütrisyon ihtiyacı olan hastalarda, gastro-intestinal sistemde şiddetli fonksiyonel veya anatomik yetmezlikler vardır. İntestinal emilimin azalması, ilaçlar gibi oral yolla uygulanan ksenobiyotiklerin akıbetini etkiler, biyoyararlanımın bozulmasına veya kaybolmasına neden olur. Bu durumda parenteral ilaç uygulanmasını gerekir. Ek intravenöz girişten veya venöz erişim yolunun zorluğundan (örn. yenidoğanlar) kaçınmak amacıyla parenteral nütrisyon karışımına ilaç eklemek, komplike ilaç tedavilerini basitleştirebilir. Bu ayrıca sıvı kısıtlaması yapılan hastalarda hacim yükünü düşürebilir veya daha konforlu bir tedaviye olanak sağlar (örn. evde PN).

PN rejimleri ve ilaç dozları büyük çeşitlilik gösterir. Literatürde bu konuda yeterli bilgi yoktur ve ilaç formülasyonlarındaki farklılıklar (pH gibi) ve bileşenler, bir ilaçtan diğerine veya bir üreticiden diğerine etkileşim açısından genelleme yapmayı güçleştirmekte ve hatta olanaksızlaştırmaktadır. Potansiyel instabilite reaksiyonlarının karmaşıklığı, hastanede uygulanan farklı PN rejimlerinin sayısına ve aynı zamanda HBA karışımlarına ilaç ilavesine de sınırlamayı gerektirmektedir. Simetidin, ranitidin[1] ve insülin gibi az sayıda seçilmiş ilaç yaygın olarak eklenebilse de PN karışımları bu kompleks ve çok sayıda etkileşim olasılıkları nedeniyle ilaçların eklenmesi için uygun ortamlar değildirler.

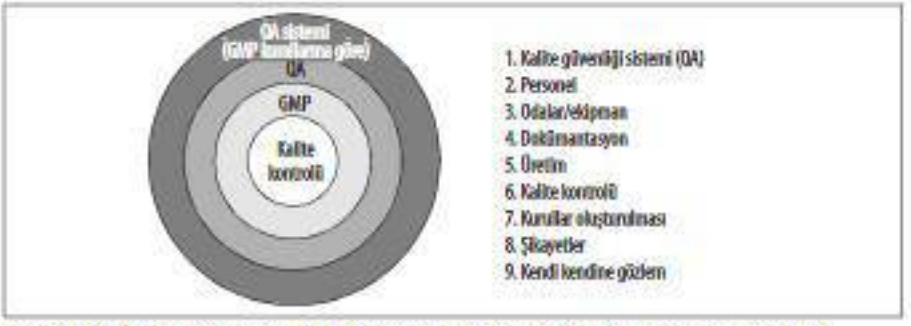
İstisnai olarak ilacın HBA karışımına eklenmesi gerekirse, stabilitesi ve ilacın etkinliği belgelenmelidir.

Önemli uyarı: Sadece, klasik olarak in vitro ölçülebilir fiziko-kimyasal özelliklerle karakterize edilen 'sıradan' (sentetik) küçük moleküllü ilaçların fiziko-kimyasal stabilitesi konu edilmektedir. Sinyalleyici proteinler, monoklonal antikorlar ve füzyon proteinleri (reseptör yapıları) gibi makro moleküler rekombinant biyoteknoloji ilaçları, üretim ve çözünürlüklerine bağlı olarak biyolojik aktivitelerinde ek önemli özellikler taşırlar. Bunlar normal olarak sadece in vivo (etki) çalışmalarla değerlendirilebilirler. Bu ilaçların kesinlikle herhangi bir PN karışımına eklenmesi uygun değildir ve bu bölümde ele alınmayacaklardır.

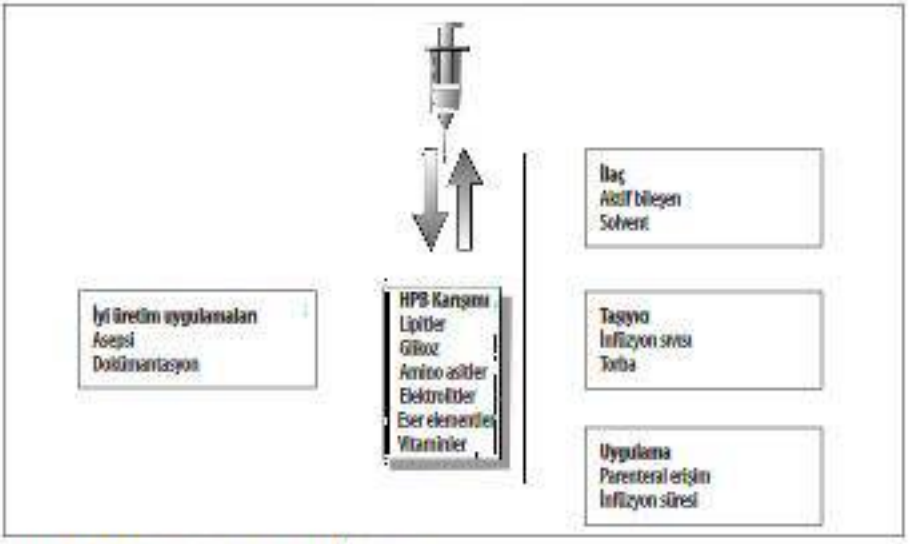
En sık kullanılan yöntem, ilaçları Y-konnektör veya üç yollu stopkak aracılığıyla aynı yola infüze veya enjekte etmektir. Bu durum, örneğin heparin tuzları veya mevcut katyonik ilaçların neden olduğu emülsiyon destabilizasyonu veya dağılımı gibi çeşitli geçimsizliklerle sonuçlanabilir (aşağıya bakınız). Bu nedenle, geçimliliği bilinmeyen ilaçlar asla aynı yoldan infüze edilmemeli veya PN karışımlarına ilave edilmemelidir.

Uyumluluğun kanıtlanması durumunda bile mikrobiyal kontaminasyondan kaçınmak, yüksek kalite formülasyonunu korumak (Şekil 6.2.3.3.1.) ve kritik ilaç hatalarını önlemek için çözünmüş ilacı HBA parenteral nütrisyonuna eklerken iyi üretim uygulaması (GMP) kurallarına uyulmalıdır[2].

İlacın parenteral nütrisyona eklenmesinin farklı özellikleri olan yeni bir formülasyon yarattığı akılda tutulmalıdır. Bu durum sonuçta hem parenteral nütrisyonun hem de ilacın biyoyararlanımını etkiler (Şekil 6.2.3.3.2.). Bu nedenle farmasötik deneyim, HBA PN karışımının depolanma ve uygulama zamanına ilişkin fiziko-kimyasal stabilitesini değerlendirmek ve belgelendirmek için, güvenli ve etkin tedavinin en önemli basamağıdır[4].



Şekil 6.2.3.3.1. Üretim yerinde yapılanma. HBA PN karışımlarının hazırlanmasında ("compounding") farmasötik GMP kurallarına uyulmalıdır (QA sistemi ve GMP ilaç hazırlanmasında büyük önem taşımaktadır)[2].



Şekil 6.2.3.3.2. PN'ye ilaç ekleme: Farmasötik özellikler.

6.2.3.3.2. İlaç stabilitesi gereksinimleri

İlaç tedavisini güvence altına alabilmek için HBA karışımı içindeki aktif ilacın stabilitesi çok önemlidir. Yukarıdaki H_2 antagonisti örneğinde olduğu gibi, ilacın (stresle ilişkili) mukozal hasarı önlemesi (kritik hastalık sırasında) veya masif GI rezeksiyon sonrasında hipersekretuvar durumu azaltması amaçlanmaktadır. HBA karışımı içinde klinik olarak kabul edilebilir aktif bileşen miktarı esas olarak ilgili monograf için belirtilen farmakopi spesifikasyonlarına dayanmaktadır (ürün kalitesi). Örneğin zaman içinde yapılan herhangi bir ölçümde ilaç spesifikasyonu ilacın ±%10'unu gerektirebilir (örn. 100 mg ilaç için spesifikasyon 90 – 110 mg arasında). İlaç degradasyonu nedeniyle bu tip bir spesifikasyondan sapmak, farmakolojik etkide değişme, sonuç olarak terapötik yetmezlik ve yukarıdaki örnekte fatal gastrointestinal kanama ile sonuçlanabilir.

6.2.3.3.3. Geçimsizlik ve etkileşimler

Geçimsizlikler *in-vitro* olarak ortaya çıkan fiziko-kimyasal reaksiyonları içermektedir. Farmakolojik etkileşimler *in-vivo* ortaya çıkmakta ve ilaç etkisini değiştirmektedir (sinerji veya antagonizma, advers ilaç reaksiyonları).

HBA karışımları parenteral nütrisyonun esasını oluşturur. Kullanıma hazır formlar için kısıtlı stabilite ve kısıtlı raf ömrü sorunları vardır. Kimyasal olarak reaktif, çok sayıda bileşen olması ve lipit içeren HBA karışımlarının yağ/su (y/s) emülsiyonu olma özelliği, ilaçların eklenmesi açısından karmaşık bir yapıya neden olur.

Uyumsuzluklar, çözünür bileşenler arasındaki direkt reaksiyonların yanında, torbanın yapısına veya torba içindeki havaya (oksijen) bağlı reaksiyonlardan



Şekil 6.2.3.3.3. PN'de geçimsizlik reaksiyonları.

kaynaklanabilir. Bu fiziko-kimyasal reaksiyonlar konsantrasyon, sıcaklık, pH ile, ışık teması, katalistler (mikrobesinler) gibi diğer faktörlere bağlıdır.

İlaçlar Y-yolundan ya da üç yollu stopkak aracılığıyla infüzyon veya enjeksiyon şeklinde eklendiğinde, temas zamanı hariç (zamana bağlı reaksiyonlar) geçimsizlik reaksiyonları açısından bir fark yoktur (Tablo 6.2.3.3.1.).

İlacın HBA ile karıştırılmasında aşağıdaki özellikler dikkate alınmalıdır:

- PN formülasyonunun emülsiyon özelliğindeki değişiklikler
- İlaç formülasyonunun HBA torba materyali ile reaksiyonu (EVA, poliolefin, çok tabakalı plastikler)
- İnaktivasyona neden olan özgül besinlerle olan reaksiyon (oksidasyon, vb)
- Toksisiteye neden olacak şekilde bileşenlerle reaksiyon (örn. çökelme, serbest radikal oluşumu)

6.2.3.3.4. Emülsiyon değişiklikleri

HBA karışımının suda yağ (y/s) emülsiyonu, amfofilik fosfolipit emülgatör (lesitin) aracılığıyla stabilize edilmektedir (bakınız Bölüm 6.2.3.2.). Stabilite aynı zamanda trigliserid kaynağı ve konsantrasyonuna, amino asit yapısına, glikoz içeriğine (viskozite), elektrolit ve eser element konsantrasyonuna ve pH'a bağlıdır. Beş ile 8 pH aralığında

Tablo 6.2.3.3.1. Uyumsuzluk reaksiyonları[12].

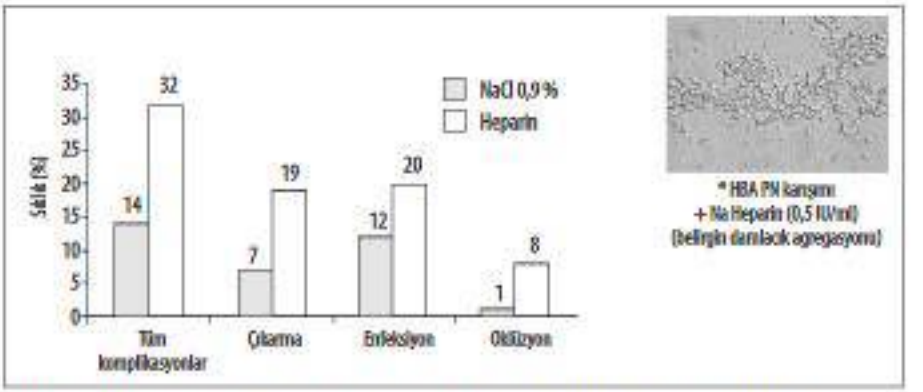
Kimyasal reaksiyonlar	Fiziksel reaksiyonlar
Oksidasyon / Redüksiyon (katekolaminler)	Çökelme (Çözünürlük) (mikronaire pH > 5)
Hidroliz (benzokaindeki antibiyotikler)	Bağlanma (diazepam)
Polimerizasyon, kondenzasyon (Maillard ürünleri)	Permeasyon (lipofil)
Kırılma reaksiyonları (prostaglandinler)	Değişen sistemlerin destabilizasyonu (örn. emülsiyon)
Rasemat oluşumu (L-a-epinefrin)	Termal reaksiyonlar (çözülme, çökelme, aynşma, vb.)
Epimerizasyon (tetrasiklinler)	
Kompleks oluşumu (Ca + klorürler)	

emülgatörün negatif yüklü fosfat kısmı elektriksel geri tepme aracılığıyla küçük yağ damlacıklarının (250–500 nm çapında) koalesansını engeller. Buna karşın, bu zeta potansiyeli (polivalan) katyonik ajanlar (pozitif yüklü, aminoglikozidler gibi ilaçlar) veya divalent katyonik ilaç tuzları (örn. Ca- veya Mg-heparin) etkisiyle azalır.

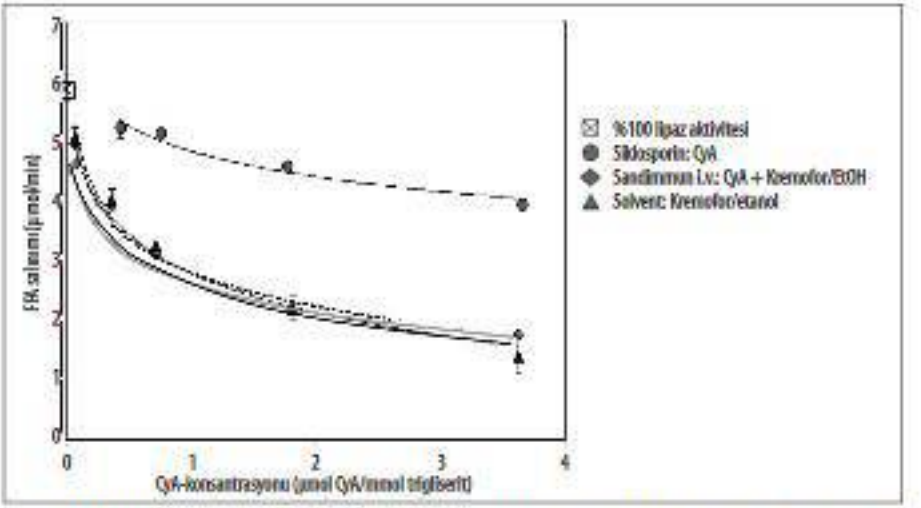
Hem pıhtılaşmayı azaltmadaki etkinliği hem de lipit içeren PN karışımlarıyla ciddi uyumsuzluk riski nedenleriyle (heparinin negatif yüklü sülfat grupları ve katyon karşıtları Ca^{++}, Mg^{++}) kateterlerin yıkanmasında heparin kullanımı sorgulanmaktadır. Çok kısa süreli heparin teması ile bile emülsiyonunun ayrışması olasılığı vardır[6]. Bozzetti ve arkadaşlarının[7] yaptığı ev parenteral nütrisyonunda santral venöz kateter komplikasyonlarına ilişkin çalışmada, araştırmacılardan Thul'un yaptığı alt analizde kateter yıkanması için serum fizyolojik yerine heparin kullanıldığında kateter komplikasyon oranlarının arttığı gösterilmiştir. Bu durum, düşük heparin-Na konsantrasyonlarında dahi ortaya çıkan, sonuçta kateter tıkanması ve enfeksiyöz komplikasyonlarda artışa neden olarak kateterin çıkarılmasını gerektiren, heparin ve HBA karışımları arasındaki geçimsizlik sorunlarıyla bağıntılıdır (Şekil 6.2.3.3.4.). Alman PN kılavuzlarında[4] SVK'nın heparin ile yıkanması önerilmemektedir.

Yağ damlacıkları arasında itme güçlerinin azalması sonuçta geri dönüşsüz kremalaşma ve yağlanmaya neden olmaktadır (bakınız Bölüm 6.2.3.2.). Bu nedenle, düşük pH (örn. midazolam, vankomisin) veya çok yüksek pH'ya (asiklovir, furosemid, metoklopramid, fenitoin, barbituratlar, vb.) sahip ilaçlar, en azından ışık mikroskobunda emülsiyon değerlendirmesi yapılmadan lipit içeren HBA karışımlarına eklenmemelidir.

Kremoforlar veya tvinler gibi amfofilik solventler aracılığıyla miçeller şeklinde çözülen son derecede lipofilik ilaçlar (log $P_{oktanol} \geq 3$) lipit emülsiyonuyla etkileşime girebilirler. Sonuçta ortaya çıkan formülasyon, artmış o/w emülsiyon stabilitesi gösterse bile ilacın ve trigliseridlerin biyodispozisyonunu değiştirebilir (serbest yağ asidi



Şekil 6.2.3.3.4. Kateterin serum fizyolojik veya heparinle yıkanmasına ilişkin HPN komplikasyonları (lipit damlacığı agregasyonu ile geçimsizlik). Şekil Pr. Paul Thul, Charite Berlin (Clin Nutr 2002;21:475) den uyarlanmıştır *Tez C. Gräflein (www.unibas.ch/diss/2004/DissB 6720 htm).



Şekil 6.2.3.3.5. i.v. Intralipid® ile karıştırılan siklosporinin (Sandimmun®) İlaç Besin Etkileşimi. CyA, Sandimmun® i.v. ile lipaz inaktivasyonu veya lipit emülsiyonu içinde solvent. Solvent (CyA içermeyen) i.v. Sandimmun® içindeki konsantrasyona karşılık olarak ifade edilmektedir[6].

salınımı – bakınız Şekil 6.2.3.3.5.). Paklitaksel veya amfoterisin B gibi dar terapötik pencereye sahip diğer lipofilik ilaçlar da benzer reaksiyonlar gösterebilir. Lipozomal formülasyonlarda da benzeri özellikler dikkate alınmalıdır. Tedavi etkinliği ve güvenliği belgelendirilemediğinde bu tip ilaç karıştırmaları yapılmamalıdır.

6.2.3.3.5. Torba veya uygulama seti materyalleri ile olan geçimsizlikler

Lipit içeren HBA karışımları için, akışkanlaştırıcı (plastisizer) içermeyen plastik maddeler kullanılmalıdır. Bunun nedeni lipitlerin, polivinil klorürden (PVC) ftalatların ayrılmasına neden olabilmesidir. Etil vinil asetat (EVA) ve poli-olefinler (çok katlı plastikler) akışkanlaştırıcı içermeyen ve yaygın olarak kullanılan uygun materyallerdir. Diazepam, nitrogliserin ve dihidropiridinler gibi çok sayıda lipofilik ilaç, intravenöz uygulama setleri üretiminde kullanılan plastik materyaller (çoğunlukla PVC) tarafından absorbe edilebilirler. Albümin, insülin ve büyüme faktörü gibi proteinler de yüzeyde absorpsiyona uğrayabilirler. Bu nedenle, aktif ilaç kaybından kaçınmak için bu tip ilaçlar, geniş hacimli parenteral besleme sıvılarına eklenmemelidir.

6.2.3.3.6. İlaçlar ve PN bileşenlerinin inaktivasyonu

PN inert bir araç değildir, fakat değişmeden uygulanması istenilen esansiyel besinleri içerir. Organik besinler, aldehit-, hidroksil- veya amino- grupları (glikoz, amino asitler) veya diğer bileşenlerle kimyasal reaksiyona girme eğilimi olan konjuge çift bağlar (PUFA) içerir. Bu tip ilaçlar düşük stabilite ve yüksek geçimsizlik profili (örn. katekolaminler) ile karakterizedir. Birçok kısa etkili ilaç, özellikle YBÜ'de kullanılanlar, yüksek kimyasal reaktivite gösterirler. Bu ilaçlar hızlı inaktivasyon potansiyelleri nedeniyle

HBA karışımlarına eklenmemelidirler. Demir, bakır ve selenyum gibi eser elementlerin varlığı, ilaçlar (örn. epinefrin) veya besinlerin (örn. askorbik asit) oksidatif veya redüktif degradasyonunu katalize edebilir. Bu reaksiyonlarda sadece kısmi renk değişikliği olabilir (örn. Maillard reaksiyonu) ve her zaman gözle görülemezler. Buna karşın UV spektrofotometre, ilgili bileşenin spesifik absorpsiyon analizini yapması nedeniyle ile bu tip ilaç inaktivasyonlarını saptayabilir.

Stabilite için ilaçlara eklenen şelatörler, eser element ve elektrolitlerin kullanılabilirliğini, pozitif veya negatif yönde etkileyebilirler (örn. proforol formülasyonlarındaki EDTA).

Asit/baz özellikleri (pK_a) nedeniyle çoğu ilacın çözünürlüğü, solüsyonun pH'ına bağlıdır (pK_a). Aynı ilacın farklı üreticilere ait preperatları arasında pH farklılıkları olabilmesi nedeni ile genelleme yapmak zorlaşmaktadır. Zayıf asitler ve zayıf bazlar, suda çözünür tuz oluşturabilmek için yüksek veya düşük pH'a ihtiyaç duyarlar. Bu tuzlar tamponlanmış HBA karışımına eklendiğinde çökeltiler oluşabilir. Bunun sonucunda çözünme ürününe bağlı olarak ilaç ve/veya besin konsantrasyonu azalır. Y-bağlantısı veya üç yollu stopkak kullanıldığında lokal pH farklılıkları daha belirgin olabilir. Çökeltiler zararlı ve hatta fatal olabilir. Yol içi filtre kullanımı çökeltilerin geçişini engellemeyebilir. Örnek olarak, çözünürlük ürünü aşırı olduğunda kalsiyum-fosfat çökeltileri oluşur. Tuz soğukta daha fazla çözünür ve bu nedenle, sadece çevre ısısından vücut ısısına doğru değişikliğe bağlı olarak PN karışımı ısındığında, tuz çökelmesi olabilir (bakınız Bölüm 6.2.3.2.).

İkili PN karışımlarının aksine, lipit içeren HBA karışımları gözle değerlendirilemez ve lipit emülsiyonları için kullanılan 1.2 µm por boyutuna sahip filtreler küçük partikülleri temizleyemez. Bu nedenle <5 veya >7 pH'da çözünen ilaçlar (alkaloidler, virostatik ilaçlar, vankomisin vb.) PN karışımları için sorun taşır.

PUFA peroksidasyonu hasta için zararlı olabilen serbest radikal oluşumuna neden olur (oksidatif stres). Oksidasyon/redüksiyon süreçlerine duyarlı olan ilaçlar PUFA veya radikallerle reaksiyona girebilirler ve peroksidasyon zincir reaksiyonlarını değiştirebilirler. Trisiklik fenotiazinler gibi moleküller (örn. klorpromazin) bu tür elektron transfer süreçleriyle kolaylıkla etkileşime girer ve bu nedenle HBA karışımına eklenmesi uygun değildir.

6.2.3.3.8. PN hastalarında ilaç tedavisi için pratik kılavuz

- Kısa süreli PN tedavisi alan hastalarda en azından akut dönem hastane tedavisi sırasında, farklı ilaç tedavileri için çok lümenli kateterler kullanılmalıdır.
- HBA karışımları birçok ilaç için uygun olmayan oldukça karmaşık ve reaktif bir ortamdır (geçimsizlikler).
- İlaçların PN'ye eklemesi yerine, yeterli yıkama sıvı eşliğinde aralıklı intravenöz verilmesi tercih edilmelidir. PN uygulaması sonlandırılırken uygulamanın metabolik etkileri (örn. glikoz yükü ve insülin stimülasyonu) dikkate alınmalıdır. İnsülin söz konusu olduğunda, uygulamanın son yarım saati boyunca PN miktarı giderek azaltılarak bu sağlanabilir.

- Karışıma ilaç eklenmesi istendiğinde veya gerekli olduğunda nütrisyon ekibinin önerileri alınmalı ve her koşulda bu önerilere uyulmalıdır.
- İlacın aktif bileşeninin fiziko-kimyasal özelliklerinin bilinmesi, olası geçimliliği tahmin edebilmek için bir ön koşuldur (pH, pKa, formülasyon ekleri, vb.).
- Reaktif bileşenler arasındaki molar konsantrasyon oranları dikkate alınmalıdır.
- Ekleme işlemi uygulamadan hemen önce, maksimum seyreltme ile ve gözle görünür değişiklikler izlenerek yapılmalıdır.
- Karışan ilacın terapötik etkisini, indirekt biyoyararlanım testi olarak değerlendirilir.
- Standart PN formülasyonları ve standart ilaç protokolleri kullanımı, referans için bir veritabanı oluşturulmasına olanak sağlayacaktır.

Aşağıdaki durumlarda karıştırma yapılmamalıdır:
- Lipofilik ilaçları çözen çözücülerin varlığında (etanol, kremofor, vb)
- Kimyasal instabilitesi olan ilaçlar
- Terapötik endeksleri veya aralıkları dar olan ilaçlar (sitotoksikler vb.)
- Eliminasyon yarı ömrü kısa olan ilaçlar (uygulama hızı değişiklikleri sınırlı olanlar)

Aşağıdaki durumlarda karıştırma yapılabilir:
- Stabilitenin yeterli olduğu bilindiğinde (literatür, deneysel analiz)
- İlaç formülasyonu HBA karışımının pH'sı ile uyumlu olduğunda
- Bileşenlerin HBA karışımlarıyla geçimsizliği olmadığında (özellikle divalent katyonlar)
- Katılan ilaçların terapötik indeksi geniş olduğunda (analjezikler, sedatifler, H_2-antagonistleri)
- Ekleme işlemi belgelendirilmiş protokollere göre aseptik koşullarda yapılabilir (kontrollü alanlarda eczanede)
- Basit stabilite testi yapılması mümkün olduğunda (pH, lipit damlacığı boyut analizi, renklenme ve çökelme gözlemi)
- Yol içi filtre kullanıldığında

• İnfektif	Mikrobiyal kontaminasyon *Aseptik hazırlama/karıştırma: GMP*
• Metabolik	Besin uygulaması / toleransı / etki *PN ile ilişkili hiperglisemi, lipit intoleransı*
• Mekanik	Kateter tıkanmaları *Hazırlama/karıştırma uyumsuzlukları çökelmeler*
• Yanlışlık	Zararlı reaksiyon ürünleri *Lipit emülsiyonu bozulması; lipit peroksidasyonu (PUFA)*
• Uygunluk	Manipülasyonlar, hasta bakımı *I.v. giriş sayısı, oksijenat yönetimi, mobilite, evde PN (Yaşam kalitesi)*
• Ekonomik	Maliyet etkinliği *Standartlar, çok bileşenli torbalar*

Şekil 6.2.3.3.6. Stabilite ve geçimlilik konuları PN uygulamalarında en önemli risklerdendir.

Özet

PN verilen hastalarda karışıma ilaçların eklenmesi cazip gözükse de, potansiyel etkileşimler ve karmaşık sonuçları nedeni ile PN'ye bağlı riskleri arttırır (Şekil 6.2.3.3.6.).

Burada ilaçlarla PN karışımları arasındaki en önemli uyumsuzluk reaksiyonları belirtilmiştir. HBA karışımlarının özelliklerine vurgu yapılmıştır

(emülsiyonlar, bileşenlerin kimyasal reaktivitesi, ürünlerin konulduğu torbalar ve potansiyel olumsuz etkiler).

Genel bir kural olarak HBA karışımlarına ilaç eklenmesinden kaçınılmalıdır. Terapötik ve pratik nedenlerle bundan kaçınmak mümkün değilse, analitik değerlendirme dahil farmasötik uzmanlığı kapsayan sıkı GMP protokolünün uygulanması, güvenli ve etkin bir nütrisyon ve ilaç tedavisi için önemlidir. Sadece, uzun uygulama süresi, geniş terapötik indeksi ve uygun fiziko-kimyasal özellikleri olan seçilmiş ilaçlar eklenebilinir. Standardizasyon, kuruma özgü kılavuzları geliştirmeye olanak sağlar[10–13], İlgili (farmasötik) uzmanların sorumluluklarını belirlemek için bireysel risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Puzovic M, Hardy G. Stability and compatibility of histamine H2-receptor antagonists in parenteral nutrition mixtures. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10:311–317.
2. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. Brit Med J 2003; 326:684–687.
3. Pharmacopoeia. Helvetic. 10: GMP in small scale production Chap. 21.1.1.
4. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z et al. Practical handling of AIO admixtures – Guidelines on Parenteral Nutrition. Ger Med Sci 2009; 7(Doc18.). /Available at: http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2009-71000077.shtml/
5. Mühlebach S, Deuster S. Chemisch-physikalische Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel. In: Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie 2005; 234–239.
6. Raupp P, von Kries R, Schmidt E et al. Incompatibility between fat emulsion and calcium plus heparin in parenteral nutrition of premature babies. Lancet 1988; 1:700–703.
7. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB et al. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100 000 catheter days. Clin Nutr 2002; 21:475–485.
8. Schmid U, Mühlebach S. Interactions of drugs and i.v. lipids: influence of cyclosporin on the fat clearance *in-vitro* Clin Nutr 2001; 20:27.
9. Driscoll DF, Baptista RJ, Mitrano FP et al. Parenteral nutrient admixtures as drug vehicles: theory and practice in the critical care setting. DICP 1991; 25:276–283.
10. King JC, Catania PN. Guide to parenteral admixtures. Updated quarterly, Pacemarq Inc. St. Louis MO (USA).
11. N.N. Drug-Nutrient interactions. In: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients (ASPEN). JPEN 2002; 26:425–444.
12. Trissel LA, Handbook of injectable drugs. 15th ed. Bethesda, MD (USA): American Society of Hospital Pharmacists 2008.
13. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. JPEN 1999; 23:67–74.

6.2.4. Parenteral nütrisyonda kullanılan ürün ve karışımların bileşimi

M Perkiewicz, B Szczygiet, L Sobotka, SJ Dudrick

Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri

- Parenteral nütrisyon ürünlerinin, karışım haline getirilme temellerini öğrenmek
- Hastalık ile ilişkili ürünlerin temel bileşimini bilmek
- Hepsi bir arada (HBA, AIO) karışımların klinik kullanımını bilmek

Giriş

Parenteral nütrisyon (PN) 2 alt grupta incelenebilir:

- Total parenteral nütrisyon (TPN) – gereken tüm besinler önemli bir oral ya da enteral alım olmaksızın intravenöz yolla verilirler.
- Ek parenteral nütrisyon – hasta gereksinimlerinin bir kısmı gastrointestinal yolla sağlanırken, kalan miktar parenteral yolla verilir.

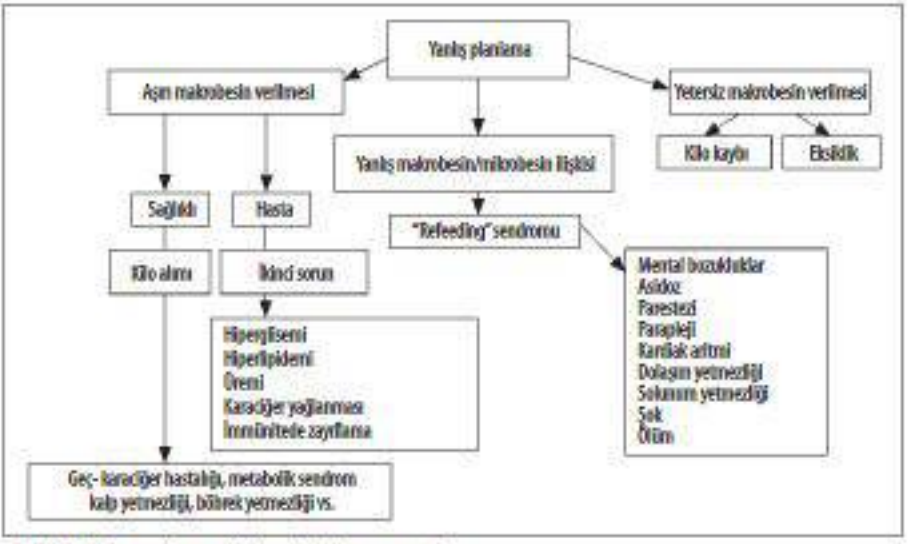
Parenteral nütrisyon solüsyonlarını hazırlamada en iyi yöntem, tüm besin ögelerini bir torbada karıştırmak ve hepsini birlikte vermektir. Hepsi bir arada torbalar temel solüsyonlardan gerekli eklentiler yapılarak veya iki ya da üç bölmeli hazır ticari ürünlerden yine eksik bileşenler eklenilerek hazırlanabilir. Fakat bu şekildeki klinik uygulamalar stabilite sorunları ve bazı bileşenlerin geçimsizlikleri nedeni ile sınırlanabilir.

6.2.4.1. Parenteral nütrisyon planlaması

Parenteral nütrisyon karışımlarının bileşimi ve özgül besin ürünlerinin verilmesi, hastanın gereksinimlerine ve metabolik durumuna göre planlanmalıdır. Bunun nedenleri şunlardır:

- Yiyecekler gastrointestinal sistemden seçici olarak emilirler ve bazı besinlerin emilimi (ör: eser elementler) hastanın gereksinimine göre bağırsaklar tarafından kontrol edilir.
- Diğer taraftan İV beslenen hastalar iç ortamı intestinal emilimle kontrol edemezler- intravenöz olarak verilen besinler iç ortamın bütününü ilgilendirirler ve metabolize edilmeleri, asimile edilmeleri veya atılımları gerekir.
- Parenteral nütrisyon alan hastalar önceden var olan mikrobesin ögeleri eksikliği içinde olabilirler. PN ile hastaların anabolik hale gelmeleri sonucu bu eksiklikler aşikâr ya da abartılı hale gelerek zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu durum "refeeding" sendromuna neden olabilir.
- Aşırı ya da hesapsız olarak parenteral nütrisyon yapılması halinde kısa sürede fazla beslenmenin getirdiği istenmeyen sorunlar gelişebilir – Şekil 6.2.4.1. PN ile beslenen hastalar besin bileşimi ve miktarını kendileri belirleyemediğinden, optimum besin bileşimi ve ürünlerin seçimi konusunda nütrisyon ekibine bağımlıdırlar.
- PN gerektiren hastalar çeşitli organ yetmezlikleri, sepsis, kanser veya travmaya maruz kalmış olabilirler. Bu hastalarda besinlerin metabolizması sağlam bireylerden oldukça farklıdır.
- Aynı hasta aktivitesine, hastalığın dönemine, eşlik eden organ disfonksiyonlarına ve eşlik eden metabolik bozukluklara bağlı olarak hastalığının farklı dönemlerinde farklı miktar ve oranlarda parenteral nütrisyona gereksinim gösterir ve farklı miktarları tolere edebilir.

Bu, üstesinden kolay gelinecek bir durum değildir ve aynı ya da benzer hastalar, yerel koşullara, kişisel deneyimlere, kaynaklara ve geleneklere bağlı olarak farklı ekipler tarafından oldukça farklı şekillerde beslenebilirler.



Şekil 6.2.A.1. Uygun olmayan nütrisyonel planlamanın sonuçları.

TPN tam olmalıdır. Bu, bütün besin ögelerini (amino asitler, karbonhidratlar, yağ, su, elektrolitler, vitaminler, eser elementler) yeterli miktar ve oranlarda içermeli anlamındadır. Buna karşın, aşağıdaki özellikler göz önüne alınarak besin miktarının ve bileşiminin ayarlanması ve hastaya özgü ürün hazırlanabilmesi mümkündür:

- Bu hastalığa ve/veya organ disfonksiyonuna bağlı gelişen metabolik bozukluklar
- Önceden olan veya eşlik eden eksiklik veya aşırı yüklenmeler
- Farmakolojik özellikleri nedeni ile sonuçları etkileyebilecek özgül besin substratları (ör: glutamin, ω-3 yağ asitleri, antioksidanlar, dallı zincirli amino asitler vs.) verilmesi endikasyonu[1]

Bu nedenle nütrisyon ürünü bileşiminin kesin planlamasında aşağıdaki noktalar önemlidir:

- Hastanın metabolik durumunun ve hastalığın metabolizma ve beslenme durumu üzerindeki etkisinin bilinmesi
- Hastanın gereksinimlerinin belirlenmesi veya tahmin edilmesi
- Tedavi amaçlarının belirlenmesi

Metabolik durum ve beslenme düzeyi, klinik değerlendirme ve laboratuvar tetkikleri ile ortaya konulur. Makrobesin ve mikrobesin gereksinimleri, devam eden patofizyolojik süreç ile primer hastalık ve tedavinin eşlik eden komplikasyonlarından da (ör: kateter enfeksiyonu, sepsis, pnömoni, ameliyatlar vs.) etkilenir[1, 2, 4].

Enerji

Enerji gereksiniminin belirlenmesi, uygun enerji substratlarının verilmesi ve yetersiz ya da aşırı beslenmenin önlenebilmesi için şarttır (Bölüm 2.3. ve 5.1.). Enerji tüketimin belirlenmesi için indirekt kalorimetri en doğru yatak başı değerlendirme yöntemidir, fakat her yerde yoktur. Bu nedenle çeşitli formüller kullanılmaktadır, ör: Haris-Benedict (H-B) denklemi istirahat halindeki bazal enerji tüketimini (BET) hesaplamada kullanılabilir. Toplam enerji tüketimi (TET) ise BET'in travma ve aktivite katsayıları ile çarpılmasıyla hesaplanır. Fakat bu hesaplamalar çoğu kez fazla enerji verilmesine neden olur.

Klinik uygulamalarda, bu denkleme güvenilmediğinde toplam enerji gereksinimi, genellikle (basitçe) hastanın ağırlığı, seçilen kilokalori değeriyle çarpılarak hesaplanabilir. Fakat bu yaklaşım vücut yağ oranını dikkate almamaktadır. Bu nedenle obez (kcal/kg daha az) veya malnütrisyonlu hastalarda (kcal/kg daha çok) klinik değerlendirmeye göre modifikasyonlar yapılabilir[5]. Verilen enerji miktarı, zaman içinde ve hastanın cevabına göre az veya aşırı beslenmeyi önlemek amacıyla değiştirebilir.

Amino asitler

Amino asit gereksinimi hastanın ağırlığına ve klinik durumuna göre hesaplanır (bakınız Bölüm 5.4). Sağlıklı bir yetişkin için günlük protein gereksinimi 0,8–1 g/kg/gün iken, ciddi katabolizma, aşırı protein kayıpları veya ağır malnütrisyon halinde daha yüksek miktarlar gerekir. Diğer yandan böbrek veya karaciğer yetmezliği (bakınız bölüm 8'deki ilgili kısımlar) olan bazı hastalarda, amino asit bileşimi ve toplam amino asit oranının modifikasyonu gerekir.

Piyasada farklı konsantrasyonlarda (%3,5–15) ve bileşimde amino asit solüsyonları bulunmaktadır. Erişkinlerde genel kullanım için üretilmiş amino asit solüsyonları genellikle tüm esansiyel amino asitleri de içerecek şekilde 13–20 amino asit karışımıdır. Genel amino asit solüsyonlarının optimal bileşimi bilinmediğinden ve bazı özel hallerde bazı amino asitler kondisyonel olarak esansiyel amino asit haline geldiğinden (Bölüm 5.4.) tama en yakın yelpazede amino asit içeren solüsyonların kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bazı amino asit solüsyonları elektrolit de içerdiğinden, toplam elektrolit gereksinimleri hesaplanırken bunların da hesaba katılması gerekir. Verilen amino asitlerin protein sentezine girebilmeleri için yeterli protein dışı enerji de sağlanmalıdır. Bu nedenle 150 kcal : 1 g N (veya yaklaşık olarak 25 kcal : 1 g amino asit) oranı çoğu hasta için uygundur. Piyasada bulunan amino asit solüsyonları, kondisyonel esansiyel amino asitleri (glutamin, sistein, tirozin) ya içermez ya da yetersiz olarak içerirler. Bu amino asitler, özgül ihtiyaçlar oluşması halinde dipeptitler ya da L-amino asitler şeklinde verilebilirler[6, 7].

Su ve elektrolitler

Sıvı ve elektrolit miktarı hastanın gereksinimine göre günlük olarak hesaplanarak verilmelidir (bakınız Bölüm 2.7. ve 5.5.).

Glikoz ve lipit emülsiyonları

Glikoz (dekstroz), genel klinik kullanımda parenteral nütrisyon için kullanılabilecek tek karbonhidrat kaynağıdır.

Yağ normal beslenmede olduğu gibi genellikle toplan enerjinin %25–40'ını karşılayacak şekilde verilir. Bazı hastalarda (ör: solunum yetmezliği bulunan ve yağ toleransı ve kullanımı iyi olan) toplam enerjinin %50'ye varan kısmı lipit emülsiyonları ile verilebilir. Bu normal solunum katsayısının (RQ) korunmasına yardım eder.

Diğer yandan yağ emülsiyonları glikozdan daha pahalıdır ve bazı merkezlerde yağ oranları %15–20 ile sınırlandırılır. Bu daha ekonomik bir yaklaşımdır ve günlük esansiyel yağ asitleri (EYA) de karşılanabilmektedir. MCT/LCT içeren yağ emülsiyonlarının, LCT içeren emülsiyonların yarısı kadar EYA içerdiği hatırda tutulmalıdır. Bu oran zeytinyağı bazlı emülsiyonlarda ise %30'dur.

Yağ miktarını sınırlandırmanın bir başka nedeni de fitosterol alınımının kısıtlanması ve özellikle uzun dönem tedavide buna bağlı karaciğer komplikasyonlarının önlenmesidir. Bu yaklaşımla günlük esansiyel yağ asitleri gereksinimi karşılamak için yetecek miktarda yağ verilir. Bu da soya bazlı LCT emülsiyonları için 15–25 g trigliserite, balık yağı emülsiyonları içinse 8–15 g trigliserite karşılık gelmektedir.

Kritik hastalık sırasında insülin direnci ve/veya bozulmuş yağ kullanımı da göz önüne alınmalıdır (bakınız, Bölüm 2.14.). Belirgin hipertrigliseritemisi olanlarda lipit emülsiyonları alınımı buna göre ayarlanmalıdır (Bölüm 5.3.). Normoglisemiyi sağlamak için insülin kullanımı gerekebilir. Bozulmuş yağ metabolizması nedeni ile alımdaki kısıtlamaları aşmanın bir yolu da 3–4 yağdan oluşan daha kompleks emülsiyonlar verilerek farklı metabolik yolakların kullanımını sağlamak ve daha iyi ω-3 : ω-6 oranı elde etmektir. Fakat bu yaklaşımın klinik yararları halen tam olarak gösterilememiştir[8–11].

Mikrobesinler

Eser element ve vitaminler günlük temel gereksinimleri karşılamak üzere piyasada karışımlar halinde mevcuttur (Bölüm 5.6.). Fakat çoklu vitamin preperatlarının bileşimi, dozun artırılması ya da bazı vitaminlerin de eklenmesi gereken bir grup hasta için yeterli olmayabilir. Son zamanlarda günlük temel B_1, B_6 ve C vitaminleri gereksinimleri, Avrupa'da satılan çoklu vitamin preperatlarındaki miktarların iki katına çıkarılmıştır. Beslenme bozukluğu gösteren hastaların çoğunda tiyamin eksikliği da olduğundan, biz rutin olarak 25 mg/gün tiyamin eklemekte hatta ciddi eksiklik riski taşıyan hastalarda bu miktarı daha da artırmaktayız. Eser element karışımları yanık, Gİ fistüller gibi hastalık hallerinde verilmesi gereken temel eser element gereksinimlerini de sağlarlar. Bunların dozları, tıkanma sarılığı veya böbrek yetmezliği gibi atılımda değişikliklere neden olan hallerde yeniden ayarlanmalıdır (azaltma)[12–20].

6.2.4.2 PN ürünleri

Parenteral nütrisyon alan her hasta titiz bir şekilde izlenmelidir. Metabolik değişiklikler klinik durumun gerektirdiği düzey ve sıklıkta monitorize edilmelidir. Parenteral

nütrisyon rejiminin bileşimi, elde edilen verilere göre gerekirse yeniden düzenlenmelidir (bakınız, Bölüm 8). Parenteral nütrisyon uygulamaları için aşağıda ve Tablo 6.2.4.1'de gösterilen bazı temel öneriler getirilebilir.

- Tolere edilebilmesi için periferal PN ürününün, ozmolaritesi düşük (<850 mosm/L) olmalıdır. Bunu sağlayabilmek için üründe yağ hacmi ve miktarı artırılabilir ve elektrolit düzeyleri temel gereksinime yetecek düzeyde tutulur.
- Santral venöz kateterizasyonla verilecek standart ürünler, çoğu hasta için uygundur. Kullanıma hazır ticari iki ya da üç bölmeli ürünlerin herhangi biri başlangıç ürünü olarak seçilebilir. Torbada bulunmayan besin ögeleri (özellikle vitaminler) gereksinimlere uygun miktarlarda eklenmelidir[2, 3].
- Orta düzeyde stres altındaki hastalarda amino asit şeklinde verilen protein miktarı artırılır. Strese bağlı olarak elektrolit gereksinimleri de değişebilir (bakınız, Bölüm 2.7.).
- Ağır stres altındaki hastalar glutamin eklenmesinden ve çinko ve selenyum miktarlarının artırılmasından yarar görebilirler.
- Böbrek hastalarında, böbrek yetmezliğinin derecesine ve renal replasman tedavisine göre su, elektrolit, eser element ve bazen vitamin miktarları hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Diyaliz altındaki hastalarda protein alınımı azaltılmamalı ve diğer klinik durumlardakilere benzer miktarlarda verilmelidir[21].
- Parenteral nütrisyon sırasında gelişen veya kötüleşen hepatik ensefalopati halinde amino asit dozları azaltılmalı ve karaciğer yetmezliğini kompanse edebilecek özel amino asit solüsyonları (dallı zincirli amino asitlerden zengin) verilmelidir. Bakır ve manganez atılımı da bozulabildiğinden sadece temel düzeyde çinko ve selenyum verilmeli, çoklu eser elemanları içeren preperatlardan kaçınılmalıdır[22].
- Kalp yetmezlikli hastalar su ve tuz tutulumu riski altındadırlar ve bu nedenle PN miktarı sınırlandırılmalıdır. Bu hastalarda, hastanın tolere edebileceği düzeye kadar konsantre yağ emülsiyonları (%20 ya da daha fazla) miktarı artırılıp, dekstroz dozu azaltılarak toplam sıvı hacmi düşürülebilir.
- Ağır malnütrisyonlu hastalar vitamin ve hücre içi elektrolit eksikliğindedirler ve "refeeding" sendromu riski altındadırlar. Bu grup hastalara yüksek miktarlarda potasyum, magnezyum, vitaminler ve özellikle fosfor verilmelidir. Enerji miktarı da başlangıçta düşük tutulmalı ve kademeli olarak ve dikkatlice artırılmalıdır. Bu hastalarda sıklıkla glutamin eksikliği de olduğundan glutamin eklenmesi gerekli olabilir. PN başlamadan önce vitamin eksikliklerinin tamamlanması doğru olur[23, 24].
- Solunum yetmezliği olan hastalarda glikoz miktarının azaltılması yararlı olabilir. Solunum katsayısını normal tutmak için, glikoz miktarı azaltılıp yağ miktarı artırılarak enerji ihtiyacı karşılanmalıdır.
- İnsülin kullanan diyabetik hastalar yağ metabolizması bozuklukları gösterebilirler ve bu hastalarda potasyum, fosfor ve tiyamin gereksinimi artmıştır.
- Ciddi hiperlipidemisi olan hastalara yağ emülsiyonları mutat dozlarda verilmemelidir. Bu hastalara esansiyel yağ asitleri gereksinimi karşılayacak kadar,

sınırlı miktarda yağ verilmesi önerilir. Eğer serum trigliserit düzeyi 700 mg/dl (7,7 mmol/L) üzeri ise yağ infüzyonu ertelenmeli ve uygun hipertrigliseridemi tedavisi yapılmalıdır.

- Kısa bağırsak sendromu nedeni ile uzun süreli PN gerektiren hastalar diğer hastalardan oldukça farklıdırlar. Bu hastaların gereksinimleri fiziksel aktiviteleri, kalan bağırsakların emilim kapasitesi ve besinlerin GI kayıplarından (sodyum ve magnezyum gibi elektrolitler de benzer şekildedir) önemli ölçüde etkilenirler. Bu hastalar metabolik kemik hastalığından da mustarip olduğundan, diğer PN alan hastalara göre daha fazla miktarlarda kalsiyum ve D vitamini de verilmelidir[10].
- Ameliyat sonrası Gİ fistülü olan hastalarda, protein, su, elektrolit ve eser element gereksinimi, fistül debisiyle orantılı olarak artmıştır.
- Kritik hastalarda, hastalığın akut fazında verilen enerji miktarı o dönemki enerji tüketimine eşit ya da daha az olmalı, akut dönem geçtikçe kademeli olarak artırılmalıdır[5, 25].

Özel substratların eklenmesi

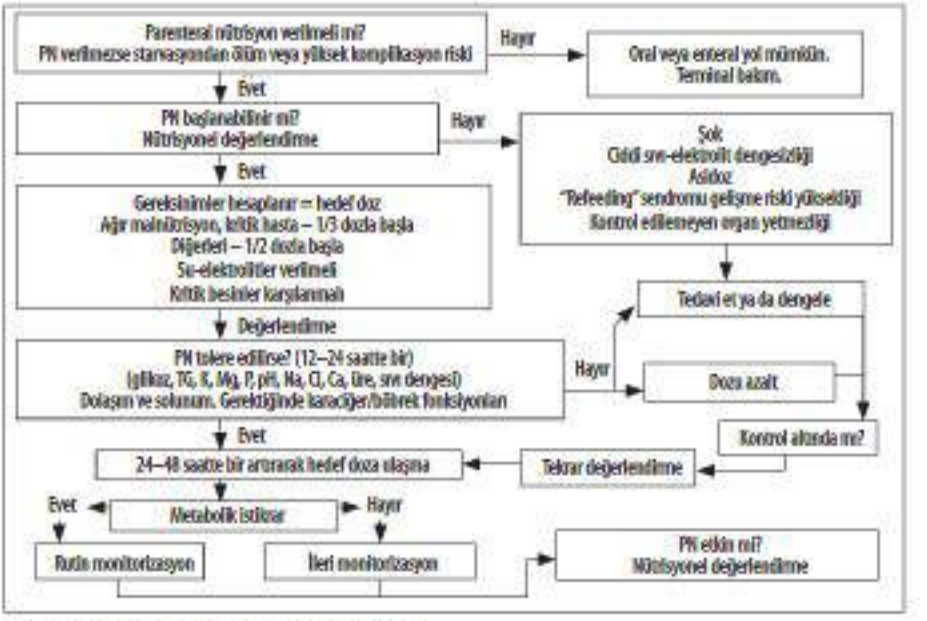
Nütrisyon ürünlerinin bileşimi glutamin ve ω-3 yağ asitleri gibi bazı özel substratlar eklenerek değiştirilebilir[25]. Bu özel substratların basitçe standart karışımlara eklenmesi önerilmez. Bunlar sisteme eklenecekse, bazı klasik makrobesinlerin, protein, karbonhidrat ve lipit kaynaklı kaloriler arasındaki dengeyi korumak için azaltılması gerekebilir. Temel araştırmalar bu ürünlerin kullanımını onaylıyor olsa da, tamamlayıcı substratların gereksinim ve dozlarının ortaya konduğu kesin kılavuzların veya objektif ölçütlerin olmaması nedeni ile kesin yargılara ulaşılamamaktadır.

6.2.4.3. Parenteral nütrisyona başlanılması

Parenteral nütrisyona genellikle bir açlık dönemi sonrası yemek yiyemeyen ve bazen de bu durumun hastalık, hiperkatabolizma vb. nedenlerle komplike olduğu hastalarda başlanılır. Bunun sonucu olarak beslenme bozuklukları, insülin direnci ve sıvı- elektrolit dengesizlikleri, metabolik komplikasyonları ağırlaştırabilir ve "refeeding" sendromuna zemin hazırlayabilir. Bu durum kritik ya da septik hastada söz konusu olursa, hastanın metabolik kapasitesini aşan bir düzeydeki beslenme desteği, klinik sonuçları ile hastalık gibi bir sendroma yol açabilir. Örneğin inatçı bir şekilde devam eden bir hiperglisemi, zaman içinde diyabetin klinik bulgu ve sonuçlarına neden olabilir.

Olası ciddi metabolik bozuklukları ve "refeeding" sendromu gelişimini önleyebilecek ve hastanın gereksinimlerini ve metabolik kapasitesini kesin olarak ölçebilecek bir yöntem yoktur. Bu nedenle parenteral beslenmeye başlanırken, hesaplanan veya tahmin edilen miktarlardan daha az düzede bir enerji ile başlanılması ve hastanın metabolik cevabına göre besin miktarının kademeli olarak artırılması daha uygundur. Bu şekildeki tedbirli bir yaklaşımla çoğu hastada "refeeding" sendromu ve beslenme intoleransı önlenebilir (Şekil 6.2.4.2.)

Kritik hastalığı veya başka ciddi bir hastalığı olan belirgin starvasyonlu hastalarda malnütrisyonu ve beslenme dengesizliklerini hızla düzeltmek gibi bir yaklaşımdan



Şekil 6.2.4.2. Parenteral nütrisyon uygulama algoritması.

kaçınılmalıdır. Böyle hastalarda parenteral yolla yoğun bir beslenme desteği yapılabilir gözükse ve bu yönde bir baskı hissedilse bile bundan uzak durulmalıdır. İyi niyet ve aşırı hevesle yapılan bu tür yaklaşımlar, hastalarda istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Başlangıçta gereksinimlerin yarısının, üçte ikisinin, dörtte üçünün karşılanması bile, hastanın alışageldiği beslenme miktarının üzerinde olacaktır ve starvasyon nedeni ile metabolik kapasitesi daralan hasta, artan besin sunumuna zaman içinde uyum sağlayabilecektir. Genellikle hücresel düzeyde besinlerin kullanımı ve güvenliği günler içinde normale dönecektir. Daha sonra da tam doz besin gereksinimi güvenli bir şekilde ve yüklenme sendromu ortaya çıkmadan yapılabilecektir.

Karşı konulamaz metabolik süreçler ters tepebileceğinden PN başlanırken çok dikkatli davranılmalıdır. "Daha fazla" her zaman "daha iyi" anlamında değildir. Malnütrisyonlu hastanın rehabilitasyonu sırasında iki ilkeyi dikkate almak gerekir. Birincisi starvasyon sırasında tüm organlarda hücre kitlesinin daraldığı ve sınırlandığı ve bunun da hücresel işlevleri bozduğudur. Bu nedenle besin sunumu, doku ve hücrelerin azalmış metabolik kapasitesiyle uyumlu olarak daha düşük düzeyde tutulmalıdır. Bu kapasite normal düzeye gelene kadar bu şekilde yaklaşıma devam edilmelidir. Başlangıçta çok fazla enerjiyi çok hızlı bir şekilde vermek, aşırı yakıtla bir motoru boğmak ve motoru bozmak gibidir. Kronik olarak uzun bir süredir malnütrisyonu olan hastalarda, haftalar ya da aylardır olan starvasyonu, kısa sürede

beslenme desteği ile telafi etmekten özellikle kaçınılmalıdır. Hastanın hücre kitlesinin büyüyen bir çocuktakine benzer şekilde, doğal bir genetik kontrol altında adım adım artması sağlanmalıdır. Bu metabolik süreci hızlandırmaya çalışmak, organizmada aşırı yüklenmeye neden olarak normal nütrisyonel ve metabolik işlevlerin geri dönmesi yerine işlev bozukluklarına neden olur.

PN'ye başlarken dikkatli bir yaklaşım ve monitorizasyon, nütrisyonel rehabilitasyonu sağlamak ve normal metabolizmayı en az olumsuzluk ve komplikasyonla desteklemek için en iyi yoldur. Son olarak fazla beslemenin iyatrojenik ve tamamen önlenebilir bir durum olduğu hatırlanmalı ve bunun PN veya EN tekniklerinin doğal bir sonucu olmadığı fakat deneyimsizlik, yetersiz değerlendirme veya bilgisizlik sonucu ortaya çıktığı bilinmelidir.

Hastaların günlük sıvı ve elektrolit gereksinimlerinin de karşılanması gerektiğinden, PN rejimi besin (protein ve enerji), hacim (sıvı) ve eklentiler (elektrolitler, eser elementler ve vitaminler) açısından besin ürünlerinin adım adım artırıldığı ve sıvı-elektrolit ve vitaminlerin gerekli miktarlarda başından beri verildiği bir destek olarak görülmelidir.

Özet

Parenteral yoldan beslenen hastalar bütün besinleri metabolize etmek ve atmak zorunda olduklarından, nütrisyon formüllerinin bileşimi, gereksinimlere, metabolik kapasiteye, metabolik bozukluklara ve eşlik eden eksiklik ve fazlalıklara göre ayarlanmalıdır. Bu bölümde PN için nütrisyonel formüllerin çeşitli örnekleri ve hastalık veya değişen beslenme durumlarında ortaya çıkan gereksinimler kısaca gözden geçirilmiştir. Her zaman klinik durumun bütün yönleri ile anlaşılması ve her aşamada tedavinin bireysel olarak planlanması ve en uygun ürünün verilmesi önemlidir.

Tablo 6.2.4.1. Substratların günlük dozları ve bazı parenteral nütrisyon sistemlerinin özellikleri

	Azot g	Glikoz g	Yağ g	Enerji kcal	Na mmol	K mmol	Ca mmol	Mg mmol	P mmol	Eser elementler	Vitaminler	Hacim
Periferal	6–10	150–250	50–80	900–1700	80	50	5	8	10–30	Bazal	Bazal	2500–3000
Standart	8–14	200–400	50–70	1200–2200	100	60–80	5	8	12–30	Bazal	Bazal	2250–3000
Orta stres	10–16	200–400	30–700	1200–2200	100–120	75–100	5	10	10–30	Bazal	Bazal+B_1	2500–3000
Ağır stres**	12–16	200–350	30–70	1200–2200	100–120	80–100	0–5	10	10–20	Bazal+Zn, Se	Bazal+B_1	2500–3500
Böbrek yetmezliği[1]	6–8	200–400	30–70	1200–2200	bry.	bry.	6	bry.	bry.	bry.	Bazal+B_1	bry.
Karaciğer yetmezliği[2]	4–8	150–300	25–60	1000–2000	80	40–60	6	bry.	10–20	Zn, Se	Bazal+B_1	2000–3000
Sepsis**	9–12	150–400	20–70	900–2.200	100	60–100	0–5	9–8	10–30	Bazal+Zn, Se	Bazal+B_1	2500–3000
Ağır malnütrisyon*	4–12	100–400	20–60	600–2.200	50–70	80–100	6	10–16	20–60	Bazal+Zn, Se, Cu	Bazal+B_1	1500–2500
Kalp yetmezliği	6–12	150–300	20–70	900–2.200	50–70	80–100	6	10–12	15–35	Bazal+Zn, Se	Bazal+B_1	1500–2250
Çoklu organ yetmezliği**	6–14	150–250	20–60	900–2.000	100–120	60–100	0–5	9–8	10–20	Zn, Se+bry.	Bazal+B_1	2000–3500
Diyabet	6–14	150–350	30–70	900–2.200	100	80	6	8–10	15–50	Bazal	Bazal+B_1	2000–3000
Yağ intoleransı	6–14	200–450	0–20	900–1600	100	80	6	8–10	10–20	Bazal	Bazal	2500–3000
Kısa bağırsak	6–14	150–400	20–100	900–2.400	50–250[3]	50–100	9–12	10–16	10–40	Bazal+Zn, Cu	Bazal+B_1	1000–3500

bry. – her zaman izleyerek belirlenmiş dozlar verilmelidir.
[1] hiperkalsemi veya [2] karaciğer safsuyuna önerilir.
*glutamin içeren amino asit solüsyonlarının veya glutamin eklenmesi önerilir veya ** kuvvetle önerilir.
Enerji, asit ve elektrolit miktarı kantarlara gereksinimine ve/veya kayıplarına (ürin, ostil, diğil kusul) göre değişiklik gösterebilir.
Tüm sistemlere insülin eklenmesi gerekebilir.
Bazal vitaminler – (Cemavit veya solüvit N + Vitalipid N Adult).
Bazal eser elementler – (Addamel N 1 ampul veya Decan).
Zn, Cu, Se – ekstra veya sadece idame gerekebilir.
+B_1 – eksiklik veya artış gereksinim kalite göre 10–200 mg/gün ek vitamin dozları.
[3] kısa bağırsak ve aşırı idrar atımı halinde 5500 mmol ve 350 mmol'lük düzeylere kadar artabilir.
Not: Tüm izleyerel formüllerin stabilitesi doğrulanmalıdır (bakınız, Bölüm 6.2.3.3–6.).

Kaynaklar

1. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002; 26:1–138.
2. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. Ger Med Sci 2009; 7:Doc18.
3. Maisonneuve N, Raguso CA, Paoloni-Giacobino A et al. Parenteral nutrition practices in hospital pharmacies in Switzerland, France, and Belgium Nutrition 2004; 20:528–535.
4. Schloerb PR, Henning JE Patterns and problems of adult total parenteral nutrition use in US academic medical centers. Arch Surg 1998; 133:7–12.
5. Kreymann G, Adolph M, Mueller MJ, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Energy expenditure and energy intake – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. Ger Med Sci 2009; 7:Doc25.
6. Stein J, Boehles HJ, Blumenstein I et al, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Amino acids – Guidelines on Parenteral Nutrition. Ger Med Sci 2009; 7:Doc24.
7. Bérard MP, Pelletier A, Olivier IM et al. Qualitative manipulation of amino and supply during total parenteral nutrition in surgical patients. JPEN 2002; 26:136–143.
8. Adolph M, Heller AR, Koch T et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Lipid emulsions – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. Ger Med Sci 2009; 7:Doc22.
9. Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. Proc Nutr Soc 2009; 68:252–260.
10. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28:467–479.
11. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg 2010; 145:547–551.
12. Biesalski HK, Bischoff SC, Boehles HJ, Muehlhoefer A, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Water, electrolytes, vitamins and trace elements – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 7. Ger Med Sci 2009; 7:Doc21.
13. Buchman AL, Howard LJ, Guenter P et al. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. Gastroenterology 2009; 137:1–6.
14. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:548–562.
15. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. Biofactors 2009; 35:5–13.
16. Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. Nutrition 2006; 22:952–955.
17. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. Gastroenterology 2009; 137:61–69.
18. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. Gastroenterology 2009; 137:7–12.
19. Forbes A. Iron and parenteral nutrition. Gastroenterology 2009; 137:47–54.
20. Shike M. Copper in parenteral nutrition. Gastroenterology 2009;137:13–17.
21. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2009; 28:401–414.
22. Plauth M, Cabré E, Campillo B et al., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009; 28:436–444.
23. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition 2010; 26:156–167.
24. Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. Gastroenterol Res Pract 2011; in press./Epub 2010 Aug 25; pii:410971./
25. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.

6.2.5. Parenteral nütrisyonun metabolik komplikasyonları

L Sobotka, G Wanten, ME Camilo
Çeviren: ***O Abbasoğlu***

Öğrenim hedefleri
- Parenteral nütrisyona bağlı akut ve uzun dönem metabolik komplikasyonların tanımlanması
- Metabolik komplikasyonların yetersiz ya da aşırı beslenmeye bağlı olabileceğinin farkına varılması
- Metabolik komplikasyon ölçütlerinin ve gelişiminde rol alan substratların bilinmesi
- Metabolik komplikasyonların önlenmesi ve taranmasında gerekli protokolleri uygulayabilmek.

Giriş

Parenteral nütrisyonun metabolik komplikasyonları, eksiklik halleri, akut metabolik komplikasyonlar ve kronik (uzun dönem) metabolik komplikasyonlar olarak incelenebilir (Tablo 6.2.5.1).

Akut komplikasyonlar, parenteral nütrisyon (PN) sırasında verilen formülasyon ve/veya doz aşağıdaki özellikler göz önüne alınmadığında görülebilir:
- her hastanın kapsamlı klinik, nütrisyonel ve biyokimyasal değerlendirilmesi
- nütrisyon gereksinimlerinin doğru değerlendirilmesi ve PN başlamadan önce su ve elektrolit dengesinin sağlanması
- hastanın metabolik durumu ile uyumlu uygun ürün seçilmesi

PN uygulamalarında akut ölümcül komplikasyonların önlenmesi için, her zaman biyokimyasal değerlendirme yapılması ve PN öncesi sıvı ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi gerektiğinin farkında olunmalıdır.

PN'nin kronik komplikasyonları daha sorunludur. Uzun dönemde görülen bu kronik komplikasyonların çok sayıda nedeni vardır ve bunlar bütün yönleriyle tam olarak bilinmemektedir.

Metabolik komplikasyonlar daha çok nütrisyon destek birimi olmadığında veya hekim parenteral nütrisyonu yararlı bir destek tedavisinden çok acil ve "yaşam kurtarıcı" bir tedavi olarak algıladığında görülür[1, 2]. Özellikle ağır malnütrisyonlu ve organ disfonksiyonu olan hastalar, PN hızla ve agresif olarak verildiğinde "refeeding" sendromu riski altındadırlar[3]. PN ilişkili karaciğer hastalığı riski, ince bağırsak uzunluğunun 150 cm den az olduğu, kolonun kalmadığı, uygun safra dolaşımının bulunmadığı (sıklıkla terminal ileum veya ileoçekal valf rezeksiyonuna bağlı) kısa bağırsak sendromunda, sık (kateter) enfeksiyon gelişiminde, ince bağırsaklarda aşırı bakteri üremesinde, enteral nütrisyon yapılmaması halinde ve hiperkalorik beslenme durumunda artmıştır[1, 4]. Bu risk çocuklarda daha da artmıştır. Bunun nedeni çocuklarda özellikle de prematür ve dismatür infantlarda karaciğerin daha immatür olmasıdır[5].

Tablo 6.2.5.1. Parenteral nütrisyonun komplikasyonları ve bunların önlenme ve yönetimleri

Eksiklikler	
Eksiklik	**Önleme ve tedavi**
Elektrolit eksikliği: K, Mg, P, Ca	Plazma ve idrar düzeyleri izlemi Eksikliğin engellenmesi
Eser element eksikliği: Fe, Zn, Cu, Se, vs.	Eksiklik bulgularının izlemi (cilt değişiklikleri, anemi, kalp yetmezliği) uygun tamamlama
Vitamin eksikliği: B1, B2, B6, B12, C, Folik asit, A, E	Bulguların izlemi, uygun tamamlama
Esansiyel yağ asiti eksikliği	Erişkinlerde sık değil, 500 ml %20 lipit solüsyonunun haftada 1 ya da 2 kez verilmesi yeterli
Akut metabolik komplikasyonlar	
Komplikasyon	**Önleme ve tedavi**
Sıvı ve elektrolit bozuklukları	Sıvı ve plazma minerallerinin uygun izlemi. Günlük kilo ölçümü ve düzenli biyokimyasal izlem
Hiperglisemi veya hipoglisemi	Süreklı veya siklik TPN. Kan şekeri izlemi ve gerekmesi halinde insülin infüzyonu
Hiperkalsiüri	Rehabilitasyon, D vitamini toksisitesinden kaçınma
Hipertrigliseritemi	Serum lipit düzeylerinin izlemi, lipit emülsiyonu dozunun azaltılması, lipit ürününün değiştirilmesi (MCT veya yapılandırılmış lipitler)
Karaciğer yağlanması	Yağ ve karbonhidrat alımının azaltılması, hiperalimentasyondan kaçınma. Siklik TPN
Uzun dönem metabolik komplikasyonlar	
Komplikasyon	**Önleme ve tedavi**
Parenteral nütrisyona bağlı karaciğer hastalığı (PNALD)	Bağırsakların uyarılması (enteral nütrisyon), aşırı bakteriyel çoğalmanın önlenmesi, ursodeoksilolik asit, E vitamini
Kemik hastalığı	D vitamini dozunun ayarlanması, mobilizasyon, alüminyum toksisitesinin önlenmesi, bifosfonat kullanımı, densitometri izlemi

6.2.5.1. Akut metabolik komplikasyonlar

Bu komplikasyonlar yaşamı tehdit eden işlevsel bozukluklara neden olabilirler ve Tablo 6.2.5.2'de özetlenmişlerdir.

Besin eksikliğine bağlı komplikasyonlar

Dengeli ve yeterli miktarda makro- ve mikro-besinlerin verilememesi, kısa ya da uzun dönemde eksikliklere yol açabilir. Hastaların besin gereksinimlerinin tam olarak değerlendirilmesi genellikle zordur: yaş (bebek, çocuk, yaşlı), hastalık şiddeti ve kötü beslenme işi daha da karmaşıklaştırır. Uzun süreli PN uygulamalarında esansiyel besinlerden birinin eksikliği çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Az görülse de en sık söz konusu olan eksiklikler esansiyel yağ asitleri (esas olarak linoleik asit), çinko, bakır, krom ve suda eriyen vitaminlerdir (bakınız Bölüm 2.8. ve 2.9.).

Tablo 6.2.5.2. Akut metabolik komplikasyonların tanımları

Komplikasyon	Bulgu
Hiperglisemi	>12 mmol/L (bu değer bile çok yüksek olabilir)
Hipoglisemi	< 3 mmol/L
Ketoasidoz	Arteriyel pH ≤7,30 + ≥2 idrar veya serum ketonu ölçümü
Hiperozmolar hiperglisemik non-ketozis	Çok yüksek kan şekeri + serum ozmolaritesi >305 mOsm/L + idrarda keton olmaması
Na, K, Cl, iyonize Ca, Mg, P bozuklukları	Referans değerleri dışında serum değerleri
Hipertrigliseritemi	Lipit emülsiyonundan >8 saat sonra ölçülen üst referans değerinin >%150'si (süt görünümünde plazma için değerlendirme yapılmalı)
Hipervolemi*	> üst sınırın 2 katı
Hiperkloremik asidoz	Serum Cl >115 mmol/L + arteriyel pH <7,30
Karaciğer işlev bozukluğu:* AST, ALT, alkalen fosfataz, bilirubin	> üst sınırın 2 katı: özellikle hiperbilirubinemi karaciğer yetmezliğini düşündürür
Sıvı yüklenmesi	Kalp yetmezliği, ödem veya ardışık 3 gün boyunca kilo alımı >0,45 kg/gün
Koagülopati	Protrombin zamanı ve/veya parsiyel tromboplastin zamanı >%150 üst referans değeri

* Konsantrasyon >taban değerin iki katı olması besin yüklenmesi anlamına gelebilir.
6. referanstan uyarlanmıştır.

Akut eksiklikler içinde dört tanesi özel önem taşımaktadır. Bunlar "refeeding" sendromunun temel özellikleridir (bakınız Bölüm 7.3.):

- ***Hipoglisemi.*** İnsülin salınımı, duyarlılığı veya uygulamasındaki değişikliklere veya yüksek glikoz içeren sıvıların ani kesilmesine bağlıdır.
- ***Hipofosfatemi.*** Ölüme neden olabilir. Belirtiler arasında parestezi, kas güçsüzlüğü, konfüzyon, konvülsiyon, koma (bakınız "refeeding" sendromu) yer alır. PN başlanılmadan önce serum fosfat konsantrasyonu düzeltilmesi ve biyokimyasal monitorizasyonla gerekli eklemelerin yapılması önemlidir. Hipofosfatemi, ani ve hızlı karbonhidrat solüsyonlarının verilmesi ve inorganik fosfatın fosforilasyon için artmış hücresel geri alınımıyla ilişkilidir.
- ***Hipokalemi.*** Potasyumun protein ve glikojen sentezi için hızla hücresel geri alınımına bağlıdır. Uygun eklemeler ve sık potasyum düzeyi bakılması ile bu komplikasyon önlenebilir.
- ***Akut Wernicke ensefalopatisine neden olan tiyamin eksikliği.*** Bu komplikasyon başlangıçta İV 100 mg tiyamin infüzyonu ve sonrasında günlük idamesi ile engellenebilir. Hazır hepsi bir arada torbalara üretim sırasında stabilite sorunları nedeni ile vitaminlerin eklenmediği bilinmelidir. Vitaminler kullanmadan önce eczacı tarafından torbalara eklenmelidir. Deneyimsiz yerlerde bu eklemeler ihmal edilince ciddi ve geri dönüşsüz hasarlar gelişebilmektedir.

Tablo 6.2.5.3. Aşırı besin yüklenmesine bağlı gelişen bazı akut metabolik komplikasyonlar

Besin	Aşırı olan etki	Öneriler
Glikoz	Hiperglisemi*	glikoz infüzyon hızı <4-5 mg/kg/dk plazma glikoz düzeyi >7mmol/L olursa insülin verilmeli beyin ödemi gelişmemesi için yavaş düzeltme yapılmalı
Yağ	Hipertrigliseridemi*	lipit infüzyon hızı <1,5 g/kg/gün sepsis veya dislipidemi için değerlendirme
	Soya yağı alerjisine bağlı aşırı duyarlılık (deri döküntüleri, titreme, ateş)	beslenmenin kesilmesi ile hemen düzelme balık yağı verilmesi gerekebilir
Amino asitler	Hiperazotemi	infüzyon hızı <1,7 g protein/kg(IBW)/gün infüzyon hızını azalt, olası bir hipohidrasyon, böbrek işlev bozukluğu veya katabolik süreçler açısından kontrol edilmeli
Kalsiyum	Hiperkalsemi	iyonize kalsiyum ölçülmeli, yüksekse kalsiyum veya D vitamini toksisitesi düzeyi belirlenmeli, kemik metastazı ve tiazid grubu diüretik aşırı dozu açısından hasta değerlendirilmeli kalsiyum veya D vitamini alımı azaltılmalı/kesilmeli, fosfor alımı artırılmalı
D vitamini	Hiperkalsemi (seyrek)	iyonize kalsiyum ölçülmeli, yüksekse D vitamini kesilmeli, iyi hidrasyon sağlanmalı ve diüretik verilmeli

* Bu komplikasyonlar yağların toplam kalorinin %30'unu karşıladığı, glikozla karışımı bir rejim verilerek önlenebilir.

Aşırı beslenmeden kaynaklanan metabolik komplikasyonlar

Aşırı beslenme organ disfonksiyonuna yol açabilen metabolik bir yüklenme yapar. Çoğu klinisyen bu durumun yeterince farkında değildir. Bunu önlemenin tek yolu hastaların dikkatli değerlendirilmesi ve beslenme destek tedavisinin kademeli olarak ve yakın monitorizasyonla artırılmasıdır (bakınız Bölüm 7.2.). Bu komplikasyonların önüne geçilebilmesi için bazı örnekler ve öneriler Tablo 6.2.5.3.'te verilmiştir.

Biyokimyasal monitorizasyon

Plazma ve bazen de idrar örneklerinde yapılan tetkiklerle akut metabolik komplikasyonların gelişimi engellenebilir. Biyokimyasal tarama için önerilen zaman aralığı hastanın klinik ve nütrisyonel durumuna ve parenteral nütrisyonun evresine göre belirlenmelidir. Bütün hastalarda PN başlanmadan önce detaylı kan ve idrar tetkikleri yapılarak elektrolit dengesizlikleri düzeltilmeli, sonraki kıyaslamalar için temel veriler elde edilmeli ve hepatik ya da renal hastalıklar gibi organ işlev bozuklukları belirlenmelidir. Makrobesin miktarlarının adım adım artırıldığı erken dönemde (3–5 gün), kan şekeri, üre, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor ve iyonize kalsiyuma günlük olarak bakılmalıdır. Ağır hastalarda bunlara arteriyel kan gazları da eklenmelidir[3]. Hastanın tolere ettiği ve hedeflenen miktarlara ulaşılınca tüm laboratuvar tetkikleri haftada 2–3 kez tekrarlanmalıdır. Ev PN'si yapılması halinde, bu hastalar akut hastalara göre daha istikrarlı olduklarından tetkikler arasındaki süre uzatılabilir[1].

Nütrisyonla ilgili hekim, hastaların kullanmakta oldukları ve elektrolit ve asit baz dengesini etkileyebilen ilaçları da değerlendirmelidir. İlaçlarla ilişkili riskleri belirleyebilmek için, beslenme destek ekibi içinde bir eczacının da yer alması önemlidir.

6.2.5.2. Uzun dönem metabolik komplikasyonlar

Karaciğer yağlanması

Karaciğer yağlanması TPN'nin sık görülen bir komplikasyonudur[5, 7]. Plazma aminotransferaz düzeylerinde artma ve ultrasonografik olarak karaciğer parankiminde yapısal değişmelerin görüldüğü karaciğer büyümesi ile kendini gösterir. Sıklıkla aşırı beslenmeye özellikle de fazla glikoz verilmesine bağlıdır. Bazı yazarlara göre siklik beslenme ile (örneğin gece TPN uygulayarak gündüzleri İV beslenmenin yapılmadığı bir dönem ayırarak) karaciğer yağlanması azaltılabilir[11]. Bu komplikasyon verilen toplam enerji miktarının hastaların gerçek gereksinimlerine kadar azaltılması ile geri döndürülebilir.

Kolestatik karaciğer hastalığı

Parenteral nütrisyonla ilişkili kolestatik karaciğer hastalığı siroza ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen ciddi bir komplikasyondur[5]. Bu komplikasyon yeni doğanlarda ve çocuklarda çok daha sık görülür (Bölüm 8.21. ve 8.22.). Sarılık ortaya çıkar ve plazma gama-glutamil transferaz ve alkalen fosfataz düzeyleri yükselir. Histolojik olarak kolestaz ve eşlik eden portal ve periportal infiltrasyon ve yaygın fibrozis görülebilir. Hastalığın son döneminde siroz bulguları ortaya çıkar.

Kolestatik karaciğer hastalığının etiyolojisinde yer alan etkenler:

- Safra asitlerinin enterohepatik döngüsünde azalma (kısa bağırsak sendromu, fistüller). Bu safra asitlerinde azalmaya ve safranın litojenitesinde artmaya neden olur.
- İnce bağırsaklarda aşırı bakteri çoğalması ve portal endotoksemi (örneğin kör lup). Bu ince bağırsaklarda sekonder safra asitleri (özellikle litokolik asit) yapımına yol açar. Sekonder safra asitleri hepatotoksiktir ve intrahepatik kolestazı doğrudan artırır. Bakteri artışını portal vende endotoksin artışı (LPS) izler. Bu da sitokin salınımını uyarır ve safra transportu azalır.
- Lipit peroksidasyonu ürünleri ve α-tokoferol (E vitamini) gibi antioksidanların eksikliği.
- Safra kesesi motilitesinin bozulması (bakınız kolelitiazis ve akalkülöz kolesistit)
- Soya kaynaklı parenteral lipit emülsiyonlarında yer alan fitosteroller. Lipit emülsiyonlarının balık yağı gibi fitesterolsüz emülsiyonlara çevrilmesi, kolestatik hasarı geri döndürebilir.
- Yağ asitlerinin karaciğerde β-oksidasyonunu azaltan ve buna bağlı olarak hepatositlerde re-esterlenmiş yağ asitleri birikimine neden olan aşırı glikoz verilmesi (karaciğer yağlanması). Bazı yazarlar ekzojen glikoz ile *de novo* yağ asitleri sentezinden de bahsetmektedirler.

Karaciğer işlev bozukluğu az da olsa bir miktar oral/enteral beslenme ve kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları gibi enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi/tedavi edilmesi ile engellenebilir ya da geri döndürülebilir. Belirli amino asitlerin (örneğin taurin veya kolin) verilmesinin yararlı olabileceğini öne süren çalışmalar da vardır. Bilgi ve teknikteki gelişmelerle, zaman içinde bu komplikasyonun görülme sıklığı azalmıştır. Yağ emülsiyonlarının kullanımının artması ile esansiyel yağ asidi eksikliği nadiren görülür hale gelmiştir. Kısa bağırsak sendromunda TPN ile kronik karaciğer hastalığı gelişmesi, eş zamanlı ince bağırsak ve karaciğer transplantasyonu yapılmasına gerek gösterir.

Kolelitiazis ve akalkülöz kolesistit

Enteral beslenme yapılmaması halinde azalmış safra kesesi motilitesi ve safra bileşimi değişiklikleri, safra kesesi çamuru ve taş gelişim için zemin hazırlar ve bu durum kolesistit ve koledokolitiazisle sonuçlanabilir. Safra kesesi kontraksiyonlarını artırmak için kolesistokinin (CCK) verilmesi ile bu komplikasyonun önlenebileceği öne sürülmüşse de pratik uygulamada bu durum pek yer bulamamıştır. Safra kesesi motilitesini uyarmak için oral veya enteral nütrisyon verilmesi bu uygulamaya eş yarar sağlayabilir.

Kemik hastalığı

Parenteral nütrisyona bağlı kemik hastalığı, kemiklerden kalsiyum kaybı (kemik histoloji ve dansitometrisinde görülür) ile kendini gösterir ve serum alkalen fosfataz yüksekliği, hiperkasiüri, kemik ağrıları ve sonunda kırıklar ile seyreder[1, 8].

Etiyolojik etkenler:

- uzun süreli hareketsizlikle birlikte olan kemik demineralizasyonu
- D vitamini toksisitesi
- fosfat alınımında azalma
- TPN'de amino asit fazlalığı (özellikle kükürt içeren)
- alüminyum kontaminasyonu
- TPN'de magnezyum olmaması
- heparin veya kortikoid verilmesi
- yetersiz kalsiyum ve D vitamini alınımı

Bu sorunun engellenebilmesi için alınabilecek önlemler tam bilinmemekle birlikte, fosfat ve magnezyumun yeterli miktarlarda verilmesi, egzersiz ve D vitamini alınımın ayarlanması ile birlikte yeterli kalsiyum verilmesi yararlı gözükmektedir.

Özet

Parenteral nütrisyon, besinlerin yetersiz ya da aşırı miktarlarda verilmesine ya da parenteral nütrisyon ürünlerinin uygun olmayan bileşimine bağlı olarak çok çeşitli metabolik sorunlarla komplike olabilmektedir. Ciddi (uzun dönem) komplikasyonlar

arasında kolestatik karaciğer yetmezliği ve kemik demineralizasyonu sayılabilir. Bu komplikasyonları önlemek için her hastaya göre besin gereksinimlerinin dikkatli hesaplanması ve verilmesi büyük önem taşır.

Kaynaklar

1. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28:467–479.
2. Ziegler TR, Leader LM. Parenteral nutrition: transient or permanent therapy in intestinal failure? Gastroenterology 2006; 130:37–42.
3. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. New Engl J Med 2009; 361:1088–1097.
4. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Intestinal failure. Aliment Pharmacol 2006; 24:19–31.
5. Kelly D. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology 2006; 130:70–77.
6. Buzby GP, Knox LS, Crosby LO et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. Am J Clin Nutr 1988; 47:366–381.
7. Cavicchi M, Beau P, Crenn P et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. Ann Intern Med 2000; 132:525.
8. DeLuca HF. Vitamin D and the parenteral nutrition patient. Gastroenterology 2009; 137:79–91.

7. NÜTRİSYON DESTEĞİNİN İZLENMESİ

7.1. Klinik izlem

S Allison
Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri
- Nütrisyon desteğin normal bir klinik uygulamada nasıl izlendiğini pratik olarak anlayabilmek
- İzlem programının nasıl geliştiğini ve işlediğini öğrenmek

Giriş
Nütrisyon ekibini, eğitmek için ve kontrolün ele alınıp, düzenli ve sistematik şekilde yürütülmesi ve böylelikle ekibin her bir elemanın bu sürecin amacını anlayabilmesi ve kayıtlı bilginin yorumuna katılabilmesi için ihtiyaçlarına ve şartlarına uygun bir sistem geliştirmek gereklidir.

Herhangi bir değişikliği anında fark edebilmek ve alınan yöntemi değerlendirmek, ayrıca da ekibin her üyesinin hem güncel verileri hem de önceki verileri seri bir şekilde görebilmesi için kâğıt veya elektronik veri formları kullanılmalı ve bunlar hastanın oda kapısına veyahut da yatağının ucuna yerleştirilmelidir. Bu yöntem notları ya da bir düzene konmamış dağınık veri listesini düzenlemek için gereken zamandan tasarruf sağlar.

Ekip, bir süre sonra böyle bir sisteme alışır ve örneğin yeniden beslenme sendromunu destekleyen K^+, PO_4^-'teki ani düşüşler gibi olumsuz durumlar gözlendiğinde hızla hareket etmesini öğrenir. Böyle bir sistem, klinik, ve laboratuvar nütrisyon ölçümlerinin koordinasyonuna yardım ederek, değişen yapılardaki gözlemlere izin verir ve bu şekilde yoruma yardımcı olur.

7.1.1. Amaçlar ve Hedefler

Hangi ölçümlerin yapılacağına karar vermeden önce, gerçekçi amaç ve hedefleri dikkate almak yararlıdır.
- ***Akut hastalık esnasında:*** Vücut kompozisyonunun değişmesi ya da restorasyonu gerçek değildir. Vücut dokusunun daha fazla kaybını önlemek veya yavaşlatmak en iyi yöntemdir. Sıvı retansiyonu ya da adipoz dokudaki ortalama ve gereksiz bir artış kilo alımına neden olur. Pozitif nitrojen dengesi de, gerçek dışı bir amaçtır. Diğer yandan, yeniden beslenme, doku kütlesinde artış olmamasına rağmen,

iskelet kas gücü, solunum kas gücü, bağışıklık fonksiyonu, ruh hali gibi organ fonksiyonlarındaki hızlı gelişme ile birliktedir. Kas kitlesinin kaybı sadece hastalık veya travmaya katabolik cevap sonucu değil hareketsizlik ve yetersiz besin alımı ile ilgilidir. Aksine erken mobilizasyon ve yeterli beslenme kas kitlesinin azalmasını minimalize eder ve kas kitlesinin kazanılmasını artırır.

- ***Akut hastalıktan iyileşme:*** Yeterli beslenme, bu anabolik dönem süresince, normal fonksiyon durumuna dönmeye yardım ettiği gibi, yağ dokusu yağsız dokulardan daha hızlı normale dönmesine rağmen, kayıp dokuların tamirine de yardım eder.
- ***Kronik hastalık veya malnütrisyon:*** Uzun süre yeterli beslenme, sadece genel fonksiyonların gelişmesine değil, vücut kitlesinin de artmasına neden olur.

7.1.2. Birleşmiş nütrisyon

Beslenme hastanın diğer klinik durumlarından farklı olarak düşünülmemelidir ki bu durum nütrisyon ekibi tarafında benimsenmeli ve beslenme planı ve izlem sistemiyle birleştirilmelidirler. Diğer bir deyişle, nütrisyonun monitorizasyonu patolojiye, farmakolojiye ve hastanın duruma uygun olmalıdır. Aynı zamanda beslenme teknikleri ve onun enteral beslenmedeki ishal veya parenteral beslenmedeki ateş gibi olası komplikasyonlarının kaydı da buna eşlik etmelidir (ilgili bölüme bakınız).

7.1.3. Parametreler

- ***Klinik bulgular:***
  - Hastanın uyanıklığı ve ruh hali
  - Vital bulgular
    - Ateş
    - Nabız
    - Kan basıncı
  - Susuzluk veya ödem bulgusu
  - Uygun sistemlerin klinik incelemesi (akciğerler, kalp, karın vb. gibi)

- ***Nütrisyonel parametreler:***
  - İştah
  - Ağızdan yiyecek alımı (nereden uygunsa)ve bütün yollardan total alım (nereden uygunsa)
  - Gastrointestinal

- ***Antropometrik***
  - Günlük ağırlık (sıvı dengesi için gerekli)
  - Haftalık ağırlık (uzun dönem doku yenilemesi ve BMI da değişiklik)
  - Haftalık orta kol çevresi ve triseps deri kıvrımı ölçümü (tartma zor olduğu zaman faydalıdır)

- ***Fonksiyonel:*** Bu testler çok yararlıdır fakat mutlaka esansiyel değildir:
  - El dinamometresi – istemli kas gücü için
  - "Peak expiratory flow rate" – solunum kas gücünü yansıtır
  - Ruh hali skoru
  - Hayat kalitesi skoru
  - Günlük yaşam aktivitesi skoru (yaşlılarda)

- ***Sıvı dengesi kayıtları:*** Hergün kilo ölçümü sıvı dengesi için, iyi bir gösterge iken sıvı dengesi kayıtları; örneğin idrar çıkışı, fistül kayıpları ve gastrik aspirasyondaki değişikler yetersiz ve hatalı olsa da, yine de bize bilgi verir.
- ***Laboratuvar verileri:*** (bkz. Bölüm 7.2.) Bu verileri yukardaki diğer verilerle birlikte seri olarak tutulur. Kayıt tutma sıklığı klinik duruma göre belirlenir. Hastanede PN alan pek çok hasta için, haftada iki defa hematolojik ve biyokimyasal değerler ve kısa bağırsaktaki Mg, Zn ve Se gibi eser element ve minerallere benzer ilgili diğer veriler kayıt edilir. Yeni kanıtların ışığında, kan glukozunun sık sık ölçülmesi ve insülin ile kontrolü kritik durumdaki hastalar için oldukça önemlidir.
- ***Sonuç verileri ve denetleme:*** Hastalığın bütün komplikasyonları, tedavisi ve beslenme teknikleri kayıt edilmelidir. Antibiyotik kullanımı enfeksiyon oranlarını tahmin etmek için iyi bir yol göstericidir. Yatış süresinin, maliyetlerin ve hastaneden taburcu olma süresinin hepsi yukarıda belirtilen seri verilerle birleştiği zaman iyi bir datadır. Aktivitelerin uzunluğunu ve maliyet etkilerini göstererek, nütrisyon ekibinin tüm aktivitelerinin zor koşullara dayandığının bilinmesine yardımcı olarak denetleme ve araştırma programları için gerekli materyalleri sağlar.

Özet

Klinik ve laboratuvar parametrelerinde dikkatli uygun ve sistematik izlem hangi yol olursa olsun nütrisyon desteğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Aynı zamanda etkin takım performansı ve pratiğin gelişmesi için komplikasyonlar ve sonuçlar kaydedilmelidir.

7.2. Bazı laboratuvar ölçümlerinin beslenmeye cevapları

L Cynober

Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- Nütrisyon desteğinin etkinliği kontrol etmeye uygun parametreleri belirlemek
- Verilerin yorumlanmasında ortaya çıkan şaşırtıcı ana faktörleri listelemek
- İlgili metotların ve dozajların hangi sıklıkta kontrol edilmesi hakkında bilgi sağlamak

Giriş

Malnütrisyon, artmış mortalite, morbidite ve ek maliyetlerle birlikte hastanede daha uzun süre kalmaya neden olur. Optimal nütrisyon desteği sonuçları düzeltebilir. Bu desteğin etkinliği mental ve fizik fonksiyonlar dahil sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir (bakınız Bölüm 7.1.)[1].

Bu bölümde tanımlanan biyokimyasal parametreler kısa ve uzun dönemde beslenmeye olan cevabı kontrol etmede önemlidirler. Bu paremetreler başka amaçlar için kullanılan (malnütrisyon riski altındaki hastaların tanınması, malnütrisyonun tanınması, malnütrisyonlu hastaların komplikasyon riskinin tanınması gibi) parametrelerden farklı olabilir.

7.2.1. Nitrojen dengesi

Yetersiz beslenmiş hastalar, nitrojen alımları kaybı karşılamakta yetersiz olduğu (kronik malnütrisyon) veya nitrojen kayıpları arttığı için (hiperkatabolik hastalar) negatif nitrojen dengesi durumundadırlar. Bu yüzden etkili nütrisyon desteği nitrojen dengesinde hızlı bir düzelmeye yol açabilir[2].

Nitrojen dengesi kavramı kolaysa da, klinik ortamda tam tespiti daha zordur:

- Hasta total enteral veya parenteral nütrisyon alıyorsa, N alımı yaklaşık olarak tahmin edilir (1 gram proteinin 160 mg N içerdiği kabul edilir).
- Nitrojen atılımını ölçmek daha zordur.
  - İhtisaslaşmış ünitede bile 24 saatlik idrarın tam olarak toplanması zordur.
  - Nitrojen retansiyonunun protein artışıyla ilgisi bulunmayabilir (renal yetmezlikteki gibi).
  - Fizyolojik olarak, idrarla nitrojen çıkışı, toplam nitrojen kaybının %85'ini temsil eder ve nitrojen kaybı üre kaybına diğer kayıplar için 8 mg/kg ekleyerek hesaplanır. Fakat bazı durumlarda, ekstra renal kayıplar artabilir (yanık travmasında deri kaybı, malabsorpsiyon hastalıklarında fekal kayıp gibi).

Fizyolojik olarak, idrarla olan nitrojen kayıpları genellikle üre şeklindedir. Aşağıdaki formülü kullanarak üre kayıplarından idrarla nitrojen kaybını hesaplamak oldukça kolaydır:

$$\text{İdrar nitrojen kayıpları (g/gün)} = \frac{\text{idrar üresi (g/gün)}}{2{,}14} + 4\ \text{(g/gün)}$$

Bu formülde

- 2,14 ürenin moleküler ağırlığı ve nitrojen içeriği arasındaki orandır (1g N=2,14 g üre).
- 4g ise idrardaki üre olmayan nitrojen kayıplarını dikkate almak için gerekli olan sabit sayıdır.

Malesef, böyle bir formül amonyak salgısı arttığı ve üre olarak atılan nitrojen oranı az olduğu için katabolik hastalarda yarar sağlamaz. Bu durum total üriner nitrojen kaybının az hesaplanmasına ve böylelikle nitrojen dengesinin yüksek tahmin edilmesine yol açar[5]. İdrardaki hem üre hem amonyak tespiti, idrardaki nitrojen kaybının daha iyi tahminini sağlamasına rağmen doğru amonyak ürinin tespiti kolay değildir.

Doğru nitrojen atılımını ölçmeye yarayan alternatif:
- Klasik Kjeldahl yöntemi zaman alıcıdır ve tehlikeli reaktiflerin manipülasyonunu içerir.
- Kemoluminometreye dayalı metot (Antek) doğrudur fakat pahalı materyaller içerir.

Gün be gün, N atımı değişimleri ile karşı karşıya kaldığından N dengesi her gün ölçülmelidir ve sonuçlar 3 günlük periyotlar olarak toplanmalıdır. Hiperkatabolik hastalarda negatif nitrojen balansı 7–10 gün içinde düzelmezse daha aktif nütrisyon programı gerektirir (N/cal oranında N alımının artırılması veya immün destekleyici diyet gibi hastalığa özgü diyet kullanılması). Yukardaki metotlara dayalı nitrojen dengesi çalışmaları araştırma amaçlıdır. Ne yazık ki nadiren klinikte kullanılır. Paris'te Üniversite hastanelerinde iki tane kemoluminometreye dayanan alet vardır ve N dengesi ağır stres altındaki hastalarda ölçülmektedir (yanık merkezleri gibi).

7.2.2. Nütrisyon durumunun göstergesi olan proteinler

Afrika da Ingenbleek tarafından yapılan kronik malnütrisyon çalışması karaciğerde sentezlenen bazı proteinlerin, örneğin albümin (ALB), transferin (TRF), transthyretin (TTR) ve retinol-bağlayıcı proteinin (RBP) malnütrisyon sırasında sentezlerinin azaldığını göstermiştir[6]. Daha sonraki çalışmalar bu proteinlerin plazmadaki konsantrasyonlarının nütrisyon desteğinin etkinliğine paralel olarak normal değerlere ulaştığını göstermiştir[5]. Beslenmeme durumunda, azalma ve yeniden beslenme döneminde artış oranları; bu proteinlerin yarı ömrüne bağlıdır. (Tablo 7.2.1). Her ne kadar, malnütrisyon bu proteinlerin plazma seviyesini etkileyebilirse de; uzun dönem açlıkta bile, serum albümin normal olabilir ve hastalarda albümin konsantrasyonunu etkileyen temel etkenler; enflamasyona bağlı yeniden dağılım ve sıvıya bağlı dilusyondur[6].

Tablo 7.2.1. Nütrisyon durumunu gösteren proteinler

	Yarı-ömür zamanı	Sağlıklı şahıslarda plazma konsantrasyonu**
Albümin (ALB)	20 gün	42±2 g/L
Transferin (TRF)	8 gün	2,8±0,3 g/L
Transthyretin (TTR)*	2 gün	310±35 mg/L
Retional binding protein (RBP)	½ gün	62±7 mg/L

* prealbümin olarak bilinendirilmiş
** mean±SD

- ALB'nin uzun yarı-ömrü nütrisyon etkinliğinin monitorizasyonu için bu parametreyi uygunsuz kılar.
- TRF yararlı olabilmek için demir durumuna fazla bağlıdır.
- RBP ölçümü çok pahalıdır ve RBP'nin plazma konsantrasyonu; böbrek fonksiyonundan ve A vitamini durumundan çok etkilenir.
- Bütün bu nedenlerden dolayı, TTR nütrisyon desteğinin yararının değerlendirilmesi için en uygun proteindir. Elde birçok yöntem bulunmaktadır; en uygunu "nephelometry"dir[97].

Fakat TTR değişimi, nütrisyon durumunun değişikliklerine spesifik değildir. TTR seviyeleri (diğer proteinlerde olduğu gibi) karaciğer hastalığından ve dilüsyondan etkilenir. En önemlisi, bu proteinlerin sentezi, interleukin-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler tarafından baskı altında kalır. Diğer bir deyişle, TTR seviyeleri; enflamatuvar durumdan etkilenir. Bu yüzden, enflamatuvar durumun protein göstergelerinin (C-reaktif protein veya α1-glikoprotein asit) plazmadaki seviyelerini TTR ile birlikte ölçmek zorunludur. (Tablo 7.2.2) Eğer, CRP sabitken, TTR plazma konsantrasyonları düşerse, bu nütrisyon durumundaki bozulma ile ilgilidir; eğer CRP artarken TTR düşerse TTR azalma nütrisyon durumunun bozulması ile alakalı olmadan enflamatuvar yanıtla ilgilidir.

Plazma TTR, en azından her 3 günde bir ölçülmelidir. Gün be gün meydana gelen değişiklikler, absolu değerlerden daha önemlidir.

TTR belirlenmesi prognostik faktör olarak da ilginçtir: kritik hastaların yeterli nütrisyon almalarına rağmen ısrarlı bir şekilde düşük TTR seviyeleri morbidite ve mortalite belirleyicisidir.

Nütrisyon durumunun protein göstergeleri ve akut-faz proteinlerini (PINI gibi) birleştiren indeksler nütrisyon desteğinin etkinliğini göstermek için, yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü değerli değillerdir.

Fibronektinde kısa yarı-ömürlü bir proteindir ve ekstra hepatik dokular tarafından sentez olabilmesi avantajı vardır. Mamafih, doğru olarak belirlenmesi pratikte zordur.

Tablo 7.2.2. Plazma TTR seviyesi değişiminin CRP değişimi ile birlikte yorumu

Protein C-reaktif	Transthyretin	Yorum
=	↓	Nütrisyon durumunun bozulması
=	↑	Nütrisyon durumunun düzelmesi
↓	↑	Enflamasyonun azalması (beslenme durumunun düzelmesi veya düzelmemesi ile)
↑	↓	Enflamatuvar yanıt

IGF -1 ve onun bağlayıcı proteinleri

IGF-1'in plazma seviyeleri ve onun bağlayıcı proteinleri, özellikle BP3 nütrisyon durumuna bağlı olarak değişebilir. Bu değişimler çok hassas ve relatif olarak spesifiktir[8]. Ayrıca bunların belirlenmesi fazla zaman alır ve pahalı radioimmüno assayler, rutin kullanım için dozaj, büyük bir şehirdeki birçok hastanenin tek birinin laboratuvarı için santralize edilmezse uygun değildir.

7.2.3. Diğer laboratuvar belirteçleri

Kas proteolizisi göstergesi olarak 3-Methyhistidine (3-MH) atılımı

3-MH bir amino asittir ve kasılabilir proteinlere (aktin ve miyozin gibi) yerleşmiştir. Bunun sentezi post-transkripsiyonel olup (histidin protein yapısına katılır ve sonra enzimatik olarak C3'e metillenir), bu yüzden proteoliziz ile salgılanan 3MH tekrardan proteinlerin yapısına girmez. Bu nedenle, 3-MHnin idrarla atılımı özellikle kas kitlesi için düzeltildiğinde (yani 3-MH/kreatinin olarak ifade edildiğinde) kas protein yıkımını yansıtır. 3-MH; iyon değişimi kromotografisi veya ters faz HPLC ile ölçülür. 3-MH/kreatinin oranı normalde 0.23±0,07'dir ve ne cinsiyete ne de yaşa bağlı değildir.

Katobolik hastalarda etkin nütrisyon desteği azalmış 3-MH/ kreatin oranı ile birlikte iken, kronik malnütrisyonda ise artış gözlenir. Bu durum; yerleşmiş malnütrisyonda kas proteolizinin azalması ile ilgilidir ve bu durumda 3-MH/ kreatin oranındaki artış tekrar beslenme sırasında protein sentezinin artmasına ikincildir. Buradaki en büyük problem 3-MH ölçümü için 24 saatlik idrarın doğru miktarda toplanmasıdır. 3-MH aynı zamanda, bağırsağın düz kaslarında da bulunmaktadır. Mamafih, birçok çalışma, katabolik dönemde meydana gelen değişmelerin yalnızca kasların proteolizisi ile ilgili olup diğer bölgelerden salınımla ilgili olmadıklarını göstermiştir. Sonuç olarak; 3 MH vücuda et ile girer. Bu yüzden, parametreler sadece total enteral nütrisyon (bitkisel ve süt proteini) alan veya total parenteral nütrisyon (3-MH den yoksun) alan hastalar için uygundur.

Pratikte, 3-MH her hafta 3 ardışık gün ölçülmeli ve sonuçlar 3 günlük periyotlar şeklinde birleştirilmelidir.

Bağırsağın fonksiyonel kitlesi göstergesi olarak sitrulin

Sitrulin karpuz hariç, yiyeceklerde yoktur. Eritrositlerde sentez edilir ve böbreklerden atılır. Plazma sitrulin seviyesinde azalma bağırsak fonksiyonları azalmasının göstergesidir. Plazma seviyesindeki artış pek çok klinik durumda gösterildiği gibi bağırsak fonksiyonlarına paraleldir[9]. Kısa bağırsak sendromlu hastalarda plazmadaki normal veya orta derecede sitrulin parenteral nütrisyondan ayrılan hastalardan bağımsız pozitif prognostik faktördür. Şüphesiz renal yetmezlik durumunda plazma sitrulin seviyesinin değeri yoktur.

Immünolojik göstergeler

Lenfosit sayımı devam eden hastalıktan etkilenebildiği için spesifite eksikliği gösterir. Deri duyarlılık testleri, kısa dönemde nütrisyon desteğinin yararının değerlendirilmesinde faydalı değildir.

Mikronütrientler

Eser elementler (özellikle çinko ve selenyum) ve vitamin durumu (özellikle C, D, E, B_6) ihtiyaca bağlı olarak değerlendirilir. Bununla birlikte vakaların büyük bir kısmında eser element ve vitaminleri kolaylıkla ölçecek güvenli bir gösterge yoktur (bakınız Bölüm 2.8. ve 2.9.).

Özet

Malnütrisyonlu hastalarda beslenme desteği primer bir tedavidir ve bu nedenle yararı mutlaka izlenmelidir. Malnütrisyonu teşhis eden parametreler ile etkinliğini tayin eden paremetreler farklıdır çünkü malnütrisyonu teşhis eden parametreler yeterince duyarlı değildir. Azot dengesi, plazma transthyretin ve idrar 3-methylhistide tayinleri optimal bir karışım oluştururlar. Yalnız kullanıcı günlük pratikte bu parametrelerin özelliğinin sınırlı olduğunu bilmeli ve 24 saatlik idrar (N dengesi ve 3 metilhistidin için) dikkatle toplanmalıdır. Ölçümler her 3 günde veya 3 günlük devrelerde (idrar parametreleri için) yapılmalıdır. Bunlara ek olarak, CRP seviyeleri ölçülerek sonuçlar enflamatuvar durumunun değişikliklerine göre yorumlanmalıdır.Multidisipliner bir ekip (doktor, biyolog, diyetisyen) bu monitorizasyonu en iyi şekilde kullanabilir.

Kaynaklar

1. Soeters PB, Shols AMWJ. Advances in understanding and assessing malnutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12:487–494.
2. Konstandinides F. Nitrogen balance studies in clinical nutrition. Nutr Clin Pract 1992; 7:231–238.
3. Cynober L, Aussel C, eds. Exploration de l'état nutritionnel. Cachan: Editions Médical Internationales 1998; 172 sayfa.
4. Bernstein LH. Utilizing laboratory parameters to monitor effectiveness of nutritional support. Nutrition 1994; 10:58–60.
5. Carpentier YA, Barthel J, Bruyns J. Plasma protein concentration in nutritional assessment. Proc Nutr Soc 1982; 41:405–417.
6. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part II: Laboratory evaluation. Nutrition 2000; 16:131–140.
7. Cardenas D, Blonde-Cynober F, Ziegler F et al. Should a single centre for the assay of biochemical markers of nutritional status be mandatory in multicentric trials? Clin Nutr 2001; 20:553–558.
8. Donahue SP, Phillips LS. Response of IGF-1 to nutritional support in malnourished hospital patients: a possible indicator of short changes in nutritional status. Am J Clin Nutr 1989; 50:962–969.
9. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. Clin Nutr 2008; 27:328–339.

7.3. Yeniden beslenme sendromu *(Refeeding)*

Z Satanga, L Sobotka
Çeviren: ***G Korfalı***

Öğrenim hedefleri

- Yeniden beslenme sendromu riski olan hastaları saptamak
- Yeniden beslenme sendromunun etiyolojisini anlamak
- Yeniden beslenme sendromunu önleme ve tedavi yöntemlerini bilmek

Giriş

Yeniden beslenme sendromu sebebi ne olursa olsun ağır malnütrisyonlu hastaların yeniden beslenmesinin ölümcül komplikasyonudur[1]. İlk defa 2. Dünya Savaşını takiben konsantrasyon kampından serbest kalan esirlerde tarif edilmiştir[1]. Ağır malnütrisyonlu olan bu hastaların oral beslenmesi diyare, kalp yetmezliği ve nörolojik komplikasyonlara (koma, konvülziyon dahil) bağlı ölümle sonuçlandı.

Bununla beraber şimdilerde bile yeniden beslenme sendromu az görülen bir komplikasyon değildir. İnsidansı %18–28 arasında değişmektedir (bağırsak fistüllü hastaların %10 unda,kanser hastalarının %25'inde, anoreksiya nevrozalı hastaların %28 inde görülür)[2-5]. Yeniden beslenme sendromunun bazı formları nütrisyon desteğine başlanan ağır malnütrisyonlu hastaların %50'sinde görülür bunların da yarısında nütrisyon desteğine başladıktan sonraki üç gün içersinde gelişir. Malnütrisyonlu hastaların parenteral veya enteral, yeniden beslenmesiyle sık şekilde oluşur. Bir çalışmada; beslenme desteğine başlanan malnütrisyonlu kanser hastalarında fosfat konsantrasyonu <0,40 mmol/L baz alındığında yeniden beslenme sendromu insidansı %24,5 olarak bulunmuştur. Hatta, enteral beslenenlerde (%37,5) parenteral beslenenlere (%18,5) oranla daha sıktır[4]. Bu çalışmada, hastaların %61,5'inde beslenmeye başlandıktan sonraki üç gün içinde görülmüştür.

Tablo 7.3.1. Yeniden beslenme sendromu riski olan hastalar[1,7–10]

İstenmeyen kilo kaybı – 1 ay içinde vücut ağırlığının >%5 kaybı – 3 ay içinde vücut ağırlığının >%7,5 kaybı – 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10 kaybı – İyi beslenmeyen çocuklar **Artmış besin kaybı/ Azalmış besin absorpsiyonu** – Bulgu ve/ veya diyare – Gastrointestinal sistemin disfonksiyonu veya enflamasyonu – Kronik pankreatit – Kronik antiasit kullananlar (bunlar mineralleri bağlarlar) – Kronik yüksek doz diüretik kullananlar – Bariyatrik cerrahiden sonra	**Düşük Besin Alımı** – >7 gün üzerinde aç kalan hastalar – Uzun süre hipokalorik beslenen veya aç kalanlar – Nörolojik hastalıktan dolayı yutma problemi olanlar – Anoreksiya nervoza – Kronik alkolizm – Yaşlılarda depresyon – Kanserli hastalar – Kronik enfeksiyon hastalıkları (AIDS, tüberküloz) – Katabolik hastalıkları iyileşme dönemi – Postoperatif hastalar – Diyabetik hiperozmolar durumlar – Çok fazla kilo kaybeden morbid obezler – Evsizler – Monotonotik /eksantrik diyetler – Açlık grevi yapanlar

7.3.1. Patofizyoloji

Özellikle karbonhidratlarla hızla besleme bir dizi metabolik ve patofizyolojik komplikasyonlara ki bunlar kardiyak, solunum, hepatik, hepatolojik ve noromuskuler sistemde klinik komplikasyonlara hatta ölüme neden olur.
Yeniden beslenme sendromu aşağıdakilerle ilgilidir[1, 7–12]:

- Sıvı ve tuz retansiyonu ödem ve kalp yetmezliğine neden olur kardiyak atrofi ile artabilir.
- Hipokalemi, glikojen ve proteinin hücresel sentezi sırasında, amino asit ve glukozda olduğu gibi potasyumun hızla hücresel alımı sonucu olur; potasyum proteinler üzerindeki negatif yüklenmeyi dengeleyen ana intraselüler katyondur.
- Artmış glukoz fosforilasyonu ve ATP sentezi sonucu hipofosfatemi
- Hücresel alım ve ATP sentezinin olaya karışması sonucu hipomagnezemi
- Tiyamin eksikliği, glikolizde kofaktör olması nedeniyle Wernicke ensefalopatisine ve/veya kardiyomiyopatiye neden olur; eksiklik glukoz metobolizmasını (piruvat dehidrogenaz reaksiyonu) bozarak ardı sıra laktik asidozise neden olur.

Ağır nütrisyon eksikliğinde oral veya parenteral alımı takiben bağırsak mukozasında atrofi, pankreas fonksiyonunda bozukluk, ağır diyareye neden olur. Bu da elektrolit ve mineral dengesizliğine yol açar. Yeniden beslenme sendromu için kesin bir tanı vermek zordur pek çok iyi beslenmiş hasta, birkaç gün aç kaldıktan sonra yeniden beslediğinde, herhangi bir semptom vermeden potasyum ve fosfat konsantrasyonlarında düşme gibi orta derecede biyokimyasal değişiklikler gösterebilir. Asemptomatik olgulardan riski belli ve hayatı tehdit edici semptomları olan olgulara kadar geniş spektrumda ve değişik olgu vardır.

7.3.2. Klinik bulgular [1, 7–12]

Ağır hipofosfatemi (<30 mmol/L) parestezi, epilepsi, krampla birlikte nöromuskuler fonksiyon bozukluğuna veya güçsüzlük, bozulmuş kas kontraktilitesi dahil kas iskelet fonksiyon bozukluğuna neden olur. Solunum kas fonksiyonunun olaya dahil olması hipoventilasyon ve solunum yetmezliğine neden olur. Ağır hipopotasemi sonucu rabdomiyoliz tarif edilmiştir. Fosfat eksikliği trombositopeni, kan pıhtılaşmasının ve lökosit fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Fizyolojik değişiklikler şuur bulanıklığı, konfüzyon ve sonunda komaya yol açar.

Magnezyum (<0,50 mmol/L) ve/veya potasyumun (<3 mmol/L) düşük plazma konsantrasyonu kardiyak aritmi ve kardiyak arreste neden olur. Hipomagnezemi ve hipokalemi: nöromuskuler ve diğer bozukluklara (güçsüzlük, paralizi, parestezi, konfüzyon, rabdomiyoliz ve solunum yetmezliği gibi) yol açar.

Ağır malnütrisyonda elektrolit bozuklukları dahil kardiyak atrofi, sinus bradikardisi ve uzamış QT aralığı olabilir[13]. Bu değişiklikler kalbi hipofosfatemi ve

hipokalemiye daha duyarlı hale getirir genellikle QT aralığı 470 ms[14] aşarsa ventriküler aritmi ve ani ölüm olur.

Tiyamin eksikliği ile birlikte sodyum retansiyonu ve ekstraselüler sıvı artışı konjestif kalp yetmezliğine neden olur (yaş beriberi). Malnütrisyon nedeniyle kalp kasları azalmış hastalarda bu daha belirgindir. Tiyamin eksikliği tipik nörolojik sekele yol açar "Wernicke" ensefalopati sendromu (kuru beriberi).

Tiyamin istenen miktarda depolanmaz karbonhidrat metabolizmasındaki hızlanma (ki burada kofaktördür) akut bozukluğa yol açar. Risk altındaki hastalara daima profilaktik tiyamin verilmelidir.[15]

7.3.3. Yeniden beslenme sendromu riski altındaki hastalar için önlem ve tedavi rehberi [1, 7–10, 16–19]

Yeniden beslenme sendromunu önlemede ilk adım oluşabileceğini düşünmektir. Çünkü başlangıcı hızlıdır (beslenmeye başlandığı saatler içinde). Genel faktörler: malnütrisyonun derecesi, erken dönemde yeterli fosfat, tiyamin, potasyum ve magnezyum desteği olmaması ve alkolizm, gastrointestinal bozukluklar veya kötü eksantrik diyetler gibi mikronütriyent elektrolit ve mineral eksikliğini artıran durumlarda sendromun olabileceğini düşünmek gerekir.

Genel Öneriler

- Hastanın risk altında olduğunu fark etmek
- Yeterli değerlendirme, plan ve takibi sağlamak
- Oral, enteral veya parenteral yolla beslendiğinde risklerini kabul etmek
- Dolaşım volümünü dikkatle yerine koymak: sıvı dengesini ve nabzı monitorize etmek
- Enerji alımı dikkatli ve 1–10 günde giderek artacak şekilde yapılmalı
- Beslenmeye başlamadan önce elektrolit ve vitamin desteği ampirik olarak yapılabilir

1–3. gün

- Enerji (bütün yollardan): 10 kcal/kg/gün ile başla ve yavaşça 15 kcal/kg/gün artır; %50–60 karbonhidrat, %30–40 yağ, %15–20 protein.
- Elektrolitler: ilk olarak bazal değeri ölç, 4–6 saat sonra tekrar ölç, daha sonra günde bir kere ölç. Profilaktik olarak destekle (plazma seviyesi yüksek değilse), çoğu zaman intravenöz yol kullanılır. Genellikle doz hastaya ve plazma konsantrasyonuna göre değişir fakat günlük gereksinimler şöyledir:
  - Fosfat 0.5 mmol/kg/gün
  - Potasyum 1–2.2 mmol/kg/gün
  - Magnezyum 0.3–0.4 mmol/kg/gün

Seviye sık sık ölçülmelidir ve gerekirse ilave edilmelidir.

- Sıvılar: renal fonksiyonu yürütecek şekilde sıvı kısıtlaması yap, kayıp ve eksikleri yerine koy, kilo alımına mani ol: amaç sıvı dengesini sıfırda tutmaktır hastanın günlük gereksinimi genellikle 20–30 ml/kg/gün dir.
- Tuz: sodyum kısıtlaması <1 mmol/kg/gün. Ödem olursa daha fazla kısıtlama yap.
- Mineral ve eser elementler: diyetle (RDI) %100'ü. İlk haftada demir desteklenmemeli.
- Vitaminler RDI %200. Beslenmeye başlamadan 30 dakika önce 200–300 mg intravenöz veya oral olarak başlanan tiyamin 3 gün verilmeli.
- Hergün izlenecekler
  - Kilo ölçümü (sıvı dengesi)
  - Klinik muayene: ödem, kan basıncı, nabız hızı, kardiyovasküler ve solunum sistemleri
  - Biyokimya: fosfat magnezyum, potasyum, sodyum, kalsiyum, glukoz, üre, kreatin, (tiyamin)
  - Ağır olgularda elektrokardiyogram

4–6. gün

- Enerji (bütün yollardan): 10–20 kcal/kg/gün; %50–60 karbonhidrat, %30–40 yağ, %15–20 protein
- Elektrolitler yukarıdaki gibi desteğe devam et plazma konsantrasyonuna göre azalt veya çoğalt. Eğer sendrom oluşmuşsa normal seviyeye yaklaştırmaya çalış. Eğer;
  - Fosfat → 0,6 mmol/L ise 12 saatte intravenöz olarak 30–40 mmol fosfat ver
  - Magnezyum → 0.5 mmol/L ise 12 saatte intravenöz olarak 24 mmol magnezyum sülfat ver.
  - Potasyum → 3.5 mmol/L ise 4 saatte intravenöz olarak >20–40 mmol potasyum klorid ver.
- Tekrar ölç gerekiyorsa tekrarla.
  - Mineral ve vitaminler: 1–3. günde olduğu gibi.
  - Sıvılar hidrasyon ve kilo değişimine bağlıdır. genellikle 25–30 ml/kg/gün yeterlidir.
  - 1–3. günde olduğu gibi izle.

7–10. gün

- Enerji (bütün yollardan): 20–30 kcal/kg/gün; %50–60 karbonhidrat, %30–40 yağ, %15–20 protein.
- Elektrolit, vitaminler ve mineraller: yukarıda olduğu gibi. Demir 7. günden itibaren desteklenmeli.
- Sıvı: sıvı dengesi sıfır olmalı. Yaklaşık 30 kcal/kg/gün
- İzle:
  - Kilo ölçümü ve biyokimya: haftada iki kez
  - Klinik muayene: her gün

Özet

Yeniden beslenme sendromu şiddetli malnütrisyonlu hastalardaki (anoreksiya nevroza, kanser, postoperatif dönem, yaşlılık, alkolizm vb.) beslenme desteğinin bir komplikasyonudur. Özellikleri enteral veya parenteral yeniden beslenme sırasında su ve tuz tutulumu ve serum seviyelerindeki azalma ile potasyum, magnezyum ve fosfor eksikliğidir. Özellikle tanınmadığında, yüksek mortalite ve morbidite ile birliktedir. Bu nedenle takipne, taşikardi ve aritmi gibi potansiyel klinik semptomların bilinmesi, önlem, tanı ve tedavi için gereklidir.

Kaynaklar

1. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M et al. Nutrition in clinical practice – the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr 2008; 62:687–694.
2. Fan CG, Ren JA, Wang XB, li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. Nutrition 2004; 20:346–350.
3. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N et al. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. J Intern Med 2005; 257:461–468.
4. González Avila G, Fajardo Rodriguez A, González Figueroa E. The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment. Nutr Hosp 1996; 11:98–101.
5. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphataemia during nutritional rehabilitation: in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. J Adolesc Health 2003; 32:83–88.
6. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML et al. Malnutrition and total parenteral nutrition: a cohort study to determine the incidence of refeeding syndrome. Rev Gastroenterol Mex 1997; 62:260–265.
7. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. Nutrition 2001; 17:632–637.
8. Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphataemia. Nutr Rev 2003; 61:320–323.
9. Hearing SD. Refeeding syndrome. BMJ 2004; 328:908–909.
10. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Review of the refeeding syndrome. Nutr Clin Pract 2005; 20:625–633.
11. Crook MA, Panteli JV. The refeeding syndrome and hypophosphataemia in the elderly. J Intern Med 2005; 257:397–398.
12. Afzal NA, Addai S, Fagbemi A et al. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. Clin Nutr 2002; 21:515–520.
13. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD et al. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. Am Heart J 1978; 95:584–594.
14. Cooke RA Chambers JB, Singh R et al. QT interval in anorexia nervosa. Br Heart J 1994; 72:69–73.
15. Betrosian AP, Thireos, Toutouzas K et al. Occidental beriberi and sudden death. Am J Med Sci 2004; 327:250–252.
16. Fainstuch J. The refeeding syndrome: a review. J Parenter Enteral Nutr 1990; 14:667–668.

17. Brooks MJ, Melnik G. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. Pharmacotherapy 1995; 15:713–726.
18. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphataemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. Arch Surg 1996; 131:1043–1047.
19. WHO. Severe malnutrition: report of a consultation to review current literature. Geneva: World Health Organization 2004. /Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/Lit_review_report.pdf/

8. FARKLI KLİNİK DURUMLARDA NÜTRİSYON DESTEĞİ

8.1. Ağır malnütrisyonda nütrisyon desteği

L Sobotka
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri
- Ağır malnütrisyonlu hastalardaki metabolik durumun karakterize edilmesi
- Ağır malnütrisyonlu hastaların nütrisyonel destek metotlarının bilinmesi
- Ağır malnütrisyonlu hastalardaki nütrisyonel destekle ilgili olası risklerden kaçınılmasının kavranması

Giriş

Ağır malnütrisyon tüketime göre enerjinin ve diğer temel besin maddelerinin yetersiz alımı sonucu ortaya çıkar. Bu aynı zamanda azalmış intestinal emilim nedeniyle besinlerin kaybına bağlı olarak da oluşabilir. Ağır malnütrisyonun gelişim hızı, besinlerin alımındaki yetersizliğin derecesine ek olarak metabolik hıza bağlıdır. Bu durum basit açlık sırasında uzun bir dönem içinde yavaş bir şekilde gelişirken, strese yanıt ve enflamasyon ağır malnütrisyon gelişimini hızlandırabilir (bakınız Bölüm 2.14.). Böylece hızla malnütrisyon gelişebilir ve daha da önemlisi yağ dokusunun varlığı malnütrisyonu gizleyebilir.

Etiyolojiden bağımsız bir şekilde ağır malnütrisyon, vücuttaki protein, yağ, glikojen, potasyum, fosfat, magnezyum, eser element ve vitaminlerin azalması ile birliktedir. Yağ dokusunun kaybı malnütrisyon hızına bağlıdır. Kronik malnütrisyonda ciddi yağ dokusu kaybı söz konusu iken, stres malnütrisyonda bu durum yoktur.

Malnütrisyon sıklıkla enfeksiyonlara eğilim, yara iyileşmesinde gecikme ve cerrahi komplikasyon artışı gibi sorunlara yol açtığı için, ağır malnütrisyonlu kişilere öncelikle oral ya da enteral yoldan beslenme desteği yapılmalıdır. Parenteral nütrisyon sadece gastrointestinal fonksiyon bozukluğu söz konusu olduğu durumda uygulanmalıdır.

8.1.1. Nütrisyon desteği

Ağır malnütrisyonlu bir hastada beslenme desteği başlandığında aşağıdaki noktalar mutlaka dikkate alınmalıdır:

- Malnütrisyonlu çocuklarda görülen anormal intestinal permeabilite bozuklukları[1] ya da yetişkinlerde görülen villus atrofisi[2] örneklerinde olduğu gibi, ağır malnütrisyon intestinal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu sindirim ve emilim bozukluğu ve diyare ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu değişiklikler geçicidir ve

yeniden beslenme süresince hızlıca düzeltilir[5]. Malnütrisyonlu hastada beslenme desteğinin başlamasından sonra da uzun süre devam eden intestinal fonksiyonel bozukluk söz konusu ise, genellikle majör gastrointestinal hastalık, sistemik enflamasyon[4, 5], bakteri artışı veya araştırılması, tanı konup tedavi edilmesi gereken bir başka patolojinin mevcut olacağı unutulmamalıdır.

- Beslenme ürünlerinin içerikleri ve uygulama hızları planlanırken "refeeding sendromu" riski mutlaka dikkate alınmalıdır (bakınız Bölüm 7.3.). Su ve tuz miktarı fazla olmamalıdır. Bununla birlikte nütrisyon desteği ile kandaki düzeyleri normale ulaşan substratların, hücreler tarafından hızla kandan alınıp tüketilmesi sırasında plazma konsantrasyonlarının tehlikeli bir şekilde düşmesinin engellenebilmesi için fazladan potasyum, fosfat ve magnezyum eklenmelidir. Bu problem özellikle parenteral nütrisyonla birlikte akut ve şiddetli bir şekilde görülür.

Nütrisyon tedavisinin hedefleri

Ağır malnütrisyonlu bir hastada nütrisyon desteği başlandığında iki temel nokta hedeflenmelidir:

- Hücresel ve fizyolojik fonksiyonun normal haline döndürülmesi – kısa dönem hedef
- Malnütrisyon sürecinde kaybedilmiş dokuların tekrar oluşturulması – uzun dönem hedef

Beslenme desteğinin ilk 10 gününde hücresel fonksiyonlarda düzelme gözlenir. Bu göreceli olarak hızlı iyileşme esas vücut kitlesindeki artışla ilgili bir durum olmayıp, muhtemelen eksikliklerin yerine konmasına[6, 7] ve hücresel fonksiyondaki düzelmeye[8, 9] bağlıdır.

İleri derecede tükenmiş hastaların hücreleri, dokularını tekrar eski haline döndürebilmek için, büyüme çağındaki bir çocuğun hücreleri gibi davranarak enerji ve amino asitleri hızla tüketirler. Beslenme formülasyonu sadece acil besin ögesi yetersizliklerini düzeltmeyi ve temel gereksinimleri karşılamayı hedeflememeli, beraberinde hastalığın anabolik fazı ya da iyileşme döneminde kaybedilmiş dokuların tekrar oluşturulması için yeterli düzeyde ekstra enerji ve protein içermelidir. Yeniden beslenme safhasında proteinler (amino asitler), karbonhidratlar ve lipitler ile birlikte mutlaka yeterli miktarda vitamin (özellikle tiyamin), potasyum ve fosfat verilmelidir. Vücut hücre kitlesinin yerine konulması için enerji ve protein alımı giderek artırılmalı ve refeeding sendromundan kaçınılmalıdır. Dikkatli bir klinik ve laboratuvar izlem gereklidir[10]. Bu arada nütrisyon desteğinin hasta yönetiminin sadece bir parçası olduğu ve bu bakımın yüksek standartta ve iyi koordine edilmiş diğer yönleri (psikoterapi vb) olmadıkça başarısız kalacağı unutulmamalıdır.

8.1.2. Oral nütrisyon desteği

Eğer hasta yiyebiliyorsa nütrisyon desteği bu yolun kullanılmasıyla başlamalıdır. Dengeli bir diyet verilmeli ve bunun kompozisyonu ve toleransı deneyimli bir diyetisyen ile kontrol edilmelidir. Yeniden beslenmenin ilk haftasında potasyum, magnezyum ve fosfat plazma konsantrasyonlarının tehlikeli bir şekilde azalmasının engellenebilmesi için,

periferik intravenöz yolla ek infüzyonlarının yapılması gerekebilir. Hastalar uygun bir şekilde izlenmeli ve yukarıda bahsedilen elektrolitlerin plazma düzeyleri mutlaka kontrol edilmelidir. Vitamin (özellikle suda eriyenler) yetersizliği de beklenebileceği için (örneğin tiyamin yetersizliği glukoz metabolizmasını bozar ve laktik asidoza neden olur) yeniden beslenmenin ilk günlerinde mutlaka verilmelidir[11].

Tekrar beslenmenin ilk günü hastaya hesaplanan enerji, karbonhidrat, yağ ve proteinlerin yarısı verilmelidir. Besin ögelerinin miktarları kademeli olarak artırılarak 3–5 gün içinde ya da tolere edişine göre hesaplanan tam doza yükseltilmelidir. Eğer alım yetersiz kalıyorsa ek enteral ya da parenteral beslenme gerekebilir.

8.1.3. Enteral nütrisyon

Eğer bir hasta bağırsak fonksiyonu normal olmasına karşın yiyemiyor veya yutamıyorsa, bu hasta midesine ya da ince bağırsağına yerleştirilen bir beslenme tüpü yoluyla beslenmelidir. Kullanılacak ürün hastanın gereksinimlerine ve toleransına göre belirlenmelidir (bakınız Bölüm 6.1.3.).

Uygulama hızı 20–30ml/saat ile başlar ve genellikle 3–5 gün içinde gereksinimlerin karşılandığı tam doza ya da maksimum toleransa kadar kademeli olarak artırılır. Standart ürünler elektrolit, mineral ve eser elemetlerin sadece temel gereksinimlerini içermektedir. Bundan dolayı ciddi ölçüde beslenme yetersizliği olan hastalarda elektrolit, vitamin ve eser elementlerin parenteral veya enteral suplemanları gerekebilir (yukarıya bakınız). Klinik ve biyokimyasal izlem uygun bir şekilde yapılmalıdır.

8.1.4. Parenteral nütrisyon

Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gerekli besinlerin oral ya da enteral yolla alımına engel oluyorsa parenteral nütrisyon uygulanmalıdır. Beslenme solüsyonunun içeriği hastanın gereksinimlerini karşılayacak ve yetersizliği de, fazlalığı da engelleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Kusması, diyaresi veya fistülü olan hastalarda, aşırı kaybı karşılayabilmek için su ve tuz ilavesi gerekebilir. Tam tersine su ve tuz atılımında yetersizliğe yol açan akut hastalıklar ve ağır malnütrisyona bağlı ödemle seyreden hastalarda, su ve tuz kısıtlaması gerekebilir. Uzun süren gastrointestinal bozukluğu takiben, olası bir mineral veya eser element yetersizliğine özellikle dikkat edilmelidir. Potasyum ve fosfat düzeyindeki akut düşüşler önceden hesaplanmalı ve bu ürünlerin ekstra miktarları verilmelidir. Enerji gereksinimi için 35 kcal/kg/gün ve protein miktarı olarak 1,5 g/kg/gün hesaplanması ile başlanıp, gerekirse hastanın nekahat ve mobilite durumuna göre hafifçe artırılabilir. Gastrointestinal fonksiyon normale dönmeye başladığında, dikkatli bir şekilde oral ya da enteral beslenmeye başlanmalı ve parenteral beslenme kademeli olarak azaltılmalıdır. Hangi yol ya da yol kombinasyonları kullanılırsa kullanılsın en önemli nokta, toplam nütrisyonel gereksinimlerin karşılanmaya devam edildiğinden emin olunmasıdır.

8.1.5. İzlem

Ağır malnütrisyonlu bir hastada nütrisyon desteği başlandığında, nütrisyon desteğinin etkileri aşağıda belirtilen noktalar kullanılarak dikkatli bir şekilde izlenmelidir:

- Sıvı dengesini anlamak için günlük kilo ve sıvı dengesi takibi yapılmalıdır.
- Herhangi elektrolit, vitamin ve eser element fazlalığı ya da azlığına ait bulgular muayene ile anlamaya çalışılmalıdır (bakınız Bölüm 2.7., 2.8. ve 4.6.)
- Beslenmedeki glukoz toleransının değerlendirilmesi ve uygulanan insülin dozunun ayarlanması için kan şekeri izlenmelidir.
- Kreatinin, üre, elektrolit (özellikle K, P, Ca ve Mg) ölçümleri sıklıkla (klinik durumuna göre günlük ya da haftalık) yapılmalıdır. Haftalık albümin düzeyi ile birlikte bazen transthyretin (prealbümin) veya transferin gibi yarılanma ömrü daha kısa proteinlerin izlenmesi faydalıdır.
- PN'ye bağlı hepatobiliyer komplikasyonların erken bulgularının saptanabilmesi için karaciğer fonksiyon testleri ve INR izlenmelidir.
- Eğer mümkünse folat ve B12 vitamini (sık olmayarak) ve tüm eser element taraması (sadece uzun süreli beslenmede) yapılmalı, bakılabilen merkezlerde selenyum ve çinko seviyeleri kontrol edilmelidir.
- Serum lipit düzeyinin haftada bir kez kontrol edilmesi faydalıdır. Kolesterol ve lipit düzeyleri infüzyon kesildikten 4 saat sonra alınan kan örneklerinde incelenmelidir.

8.1.6. Rehabilitasyon

Kasların tekrar normal fonksiyonları kazanabilmesi ve sarkopeninin önlenebilmesi için hareketlenme ve egzersizin çok önemi vardır[12, 13]. Nütrisyonun düzeltilmesi mental düzeyin ve kas gücü ve solunumunda dahil olduğu hücresel fonksiyonların iyileşmesine neden olarak rehabilitasyonu hızlandıracaktır[14]. Erken dönemde gerçek doku kazancı genellikle minimaldir ve hastalar genellikle aktiviteleri normale dönüp evde beslenecek hale gelmeden hastaneden taburcu edilmemelidir.

Özet

- Ağır malnütrisyonlu kişiler K, P, Mg, Zn ve vitaminlere, iyi beslenmiş kişilere göre daha fazla gereksinim duyarlar.
- Son enerji ve protein gereksinimi daha fazladır (sırasıyla 40–50 kcal/kg/gün ve 1,5 g/kg/gün) ve defisitlerin yerine konmasındaki hıza bağlı olarak ayarlanmalıdır.
- Ağır malnütrisyonlu hastalarda eğer mümkünse oral ve/veya enteral beslenme önerilmektedir. Standart formüllerin uygulandığı bir enteral beslenme rejimine eksik elektrolit, mineral ve vitaminlerin parenteral infüzyonla eklenmesi gerekebilir.
- Beslenmedeki erken dönem hedef fonksiyonların iyileştirilmesi ve rehabilitasyonun hızlandırılmasıdır. Esas vücut kitlesinin yeniden yapılanması haftalar ya da aylar sürecek uzun dönemli bir amaç olacaktır.

Kaynaklar

1. Campbell DI, Lunn PG, Elia M. Age-related association of small intestinal mucosal enteropathy with nutritional status in rural Gambian children. Br J Nutr 2002; 88:499–505.

2. Hulsewé KW, van der Hulst RW, van Acker BA et al. Inflammation rather than nutritional depletion determines glutamine concentrations and intestinal permeability. Clin Nutr 2004; 23:1209–1216.
3. Jenkins AP, Thompson RP. Enteral nutrition and the small intestine. Gut 1994; 35:1765–1769.
4. Huang Q, Li N, Zhang W et al. Na+-dependent neutral amino acid transporter ASCT2 is downregulated in seriously traumatized human intestina epithelial cells. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46:71–79.
5. Edrees WK, Lau LL, Young IS et al. The effect of lower limb ischaemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25:330–335.
6. Briet F, Jeejeebhoy KN. Effect of hypoenergetic feeding and refeeding on muscle and mononuclear cell activities of mitochondrial complexes I-IV in enterally fed rats. Am J Clin Nutr 2001; 73:975–983.
7. Briet F, Twomey C, Jeejeebhoy KN. Effect of malnutrition and short-term refeeding on peripheral blood mononuclear cell mitochondrial complex I activity in humans. Am J Clin Nutr 2003; 77:1304–1311.
8. Pichard C, Hoshino E, Allard JP et al. Intracellular potassium and membrane potential in rat muscles during malnutrition and subsequent refeeding. Am J Clin Nutr 1991; 54:489–498.
9. Pichard C, Jeejeebhoy KN. Muscle dysfunction in malnourished patients. Q J Med 1988; 69:1021–1045.
10. Gentile MG, Pastorelli P, Ciceri R et al. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. Clin Nutr 2010; 29:627–632.
11. Van den Berg PJ, Bijlstra PJ, Brekelmans GJ. Thiamine deficiency as a single cause of life-threatening lactic acidosis in a patient with acute axonal polyneuropathy. Intern Emerg Med 2009; 4:539–541.
12. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. Am J Clin Nutr 2010; 91:1123–1127.
13. Karagounis LG, Hawley JA. Skeletal muscle: increasing the size of the locomotor cell. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42:1376–1379.
14. Adamo ML, Farrar RP. Resistance training and IGF involvement in the maintenance of muscle mass during the aging process. Ageing Res Rev 2006; 5:310–331.

8.2. Perioperatif nütrisyon

O Ljungqvist, M Braga, K Fearon
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri

- Cerrahi hastaların nasıl besleneceğini ve preoperatif-postoperatif enteral ya da parenteral nütrisyon endikasyonlarını anlamak

8.2.1. Öncelikle bilinmesi gerekenler

Postoperatif metabolizma

Cerrahi girişimler vücutta gerçekleşen herhangi bir yaralanmada olduğu gibi, glikojen, yağ ve protein katabolizmasına sebep olan stres hormonları ve enflamatuvar mediyatörlerin salınımını içeren bir seri reaksiyonu başlatır. Elektif cerrahi sonrası sonuçlarla yakından ilgili olduğu son zamanlarda anlaşılan insülin rezistansının gelişimi önemli bir olaydır[1].

Substratlar stressiz durumdaki (fiziksel aktivite vb) kullanım amacından farklı olarak, yeterli iyileşme cevabının sağlanabilmesi için yaralanmış bölgedeki akut-faz proteinleri, lökosit, fibroblast, kollajen ve diğer doku bileşenlerinin sentezine olanak sağlamak için bu bölgeye yönlendirilirler.

Katabolik yanıtı minimalize edilebilmenin ve anabolizmayı desteklemenin birçok yolu vardır. Geleneksel olarak hastalar perioperatif dönemde uzun süre aç tutulmaktaysa da günümüzde nütrisyon desteğinin (enerji ve protein desteği) perioperatif bakımında önemli bir yeri olduğunu gösteren deliller artmaktadır. Buna ek olarak farmakonütrisyon (ilaç gibi etki gösterebilecek özel besinlerin verilmesi) ile cerrahi sonrası oksidatif stresin sınırlandırması ve metabolik yanıtın kontrol altına alınması amaçlanmaktadır.

Ciddi stres altındaki cerrahi hastaların beslenmesi sırasında glukoz seviyesinin normal düzeyde tutulması gerektiğini gösteren önemli kanıtlar, substrat regülasyonunun cerrahi sonuçları nasıl etkileyebileceğinin iyi bir örneğidir. Van Den Berghe ve ark. yoğun bakım ünitesinde ventilatör desteğine ihtiyaç duyan postoperatif hastalarda (özellikle torasik cerrahi) 4,5–6 mmol/L değerindeki glukoz seviyesini sağlamak için verilen yoğun insülin tedavisinin faydasını göstermişlerdir[2]. İnsülin kullanılarak glukoz seviyesinin normal düzeye getirilmesi, septik periyotlarda, böbrek hasarında, ventilatöre bağlı kalım süresinde, polinöropatide ve aynı zamanda mortalitede azalmalarla sonuçlanmıştır. Bu çalışma hasta beslenmesi sırasında insülin kullanımının, hem postoperatif hızlı ve başarılı bir beslenmenin sağlanması için, hem de daha ciddi katabolizmaya neden olabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için anahtar bir rol üstlendiğini göstermektedir. Glukoz seviyesini kontrol altında tutmak için insülin kullanımı, hiperglisemiden kaçınmak için önerilen diğer bir yaklaşım olan karbonhidrat kısıtlamasına göre daha iyi bir yaklaşımdır. İnsülinin yararlı etkilerinin normoglisemiyi sağlaması üzerinden mi yoksa net protein katabolizmasını azaltması ve hücre membran fonksiyonunu koruması üzerinden mi gerçekleştiği tartışma konusudur. Sıkı normoglisemi rejimi diğer tip yoğun bakım hastalarında denenmişse de bu durumlardaki sonuçlar cerrahi hastalarındaki kadar ikna edici olmamıştır. Bu konu kitabın başka bir bölümünde yer almaktadır (bakınız Bölüm 2.14.3.)

Erken postoperatif oral ve enteral beslenme

Son çalışmalar cerrahi stresi azaltmak için alınan önlemler ile postoperatif insülin direncinin azaltılabileceğini göstermiştir. Bu sayede hem normal beslenme daha kolay tolere edilebilir, hem de majör cerrahi sonrası bile iyileşme hızlanır. Cerrahi sonrası hızlanmış iyileşmeyi sağlayan bu tür programlar[3, 4], cerrahi stresi en aza indiren ve fonksiyonların geri dönüşünü kolaylaştıran birçok komponenti içermektedir. Bunlar perioperatif hazırlık ve medikasyon, sıvı dengesi, anestezi ve postoperatif analjezi rejimleri, perioperatif beslenme ve mobilizasyonu içermektedir. Son çalışmalar cerrahi sonrası hızlanmış iyileşmeyi sağlayan bu programların aynı zamanda komplikasyonları da azalttığını göstermiştir[5].

Cerrahi sonrası beslenmeyi kesmenin bilimsel bir desteği yoktur. Birçok hasta operasyondan sonra saatler içinde oral beslenmeye başlayabilir. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma, üst gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda cerrahi sonrası hemen yemek yemenin güvenli olduğunu göstermiştir. Bu rejim en azından kullanılan enteral beslenme kadar iyidir ve hatta bazı durumlarda daha da iyidir[6]. Eğer hasta hastane

yemeklerini tolere edemiyorsa veya yedikleri enerji gereksiniminin sadece bir kısmını karşılıyorsa, hastalara oral ek destek rejimleri reçetelendirilmelidir. Son meta analizler enteral beslenmenin postoperatif komplikasyonları ve hastane kalış süresini azalttığını göstermiştir. Ne yazık ki birçok nedenden dolayı oral beslenme geciktirilmektedir. Birtakım geleneksel, zararlı ve gereksiz rutinlerin değiştirilmesiyle normal beslenmeye geçişi geciktiren faktörler halledilebilir. Pratikte geç oral beslenmeye başlanması ya da gaz veya gaita çıkışı olana kadar beslenmeye başlanmaması, herhangi bir bilimsel temeli olmayan gereksiz bir uygulamadır.

Uygulanacak sıkı bir sıvı ve elektrolit rejimi, erken oral ve enteral beslenmede anahtar rol oynamaktadır[7]. Aşırı perioperatif sıvı ve sodyum yüklemesi ödeme ve gastrointestinal motilite gecikmesine yol açmaktadır. Kehlet ve ark.[8] majör abdominal cerrahi sonrası en az 2 gün boyunca epidural analjezi/anestezi uygulamasının bağırsak fonksiyonlarının devamlılığında önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Bu sayede ağrı için sistemik opiyatların kullanımına gerek olmaz ve opiyatların kullanımı ile bağırsak fonksiyonun bozukluğuna sebep olan etkiler ve postoperatif ileus gibi yan etkiler önlenmiş olur. Diğer faktörler gereksiz nazogastrik tüp, üriner kateter ve drenlerden kaçınmaktır. Mümkün olan en erken zamanda dren ve tüpler çıkartılmalıdır. Bu işlemlerin kombine şekilde uygulaması ile majör cerrahi uygulanan hastalarda bile postoperatif saatler içinde oral gıdaya başlanabilmekte ve normal gıda alımına da postoperatif 1–2 gün içinde geçilebilmektedir.

Modern cerrahi hasta tedavisinde kuralları belirli, gelişmiş iyileştirme protokolü uygulanması önerilmektedir ve bu sayede 1–2 gün içerisinde normal gıda alımına başlanabilir. Sonuç olarak, uzun bir dönem yutma veya gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olmadıkça hastaların ancak küçük bir kısmı perioperatif enteral veya parenteral nütrisyona ihtiyaç duyarlar. Bu hastalar büyük ölçüde cerrahi sonrası komplikasyon gelişme riski taşıyan, ciddi kilo kaybı olan (BMI yaşına göre 18–22,5 kg/m^2 altında) veya ciddi enflamatuvar aktivitesi olan hastalardır.

8.2.2. Nütrisyon ile ilgili komplikasyon riski düşük hastalar

Rutin elektif cerrahi uygulanacak hastalar genellikle normal nütrisyonel duruma sahiptirler. Onlar cerrahi öncesi akşama kadar normal besin yiyebilirler ve yemelidirler. Bununla birlikte, iyi beslenmiş hastalarda bile cerrahi sonrası erken dönemde splanknik perfüzyonda azalma, artmış immün cevap ve bozulmuş immün cevap geliştiği gösterilmektedir. Gastrointestinal kanserli hastalarda bazal beslenme durumuna bakılmaksızın spesifik immün-modülatör substratlarla zenginleştirilmiş preoperatif oral beslenme ürünlerinin kullanımı yoluyla postoperatif sonuçlarda anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir[9]. Bu yeni substratlar enerji veya nitrojen ihtiyacı için değil, daha ziyade hastanın cerrahi travma sonrası immün ve metabolik sistemlerini düzenlemek için verilir. Görüldüğü gibi bu durumda postoperatif komplikasyonlara duyarlılık düşürülebilir. Bu yaklaşım ucuzdur ve hastalar evde tedavi edilebilirler. Ancak uyum sağlamak için eks-

tra dikkat gerektireceği ve oral nütrisyon ürünleri veya beslenme içeceklerinin hastalar tarafından alınacağı düşünülmelidir.

Geleneksel olarak preoperatif dönemde bir gece aç kalmanın faydalı olduğu ve herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı kabul edilmektedir. Buna rağmen son on yılda birçok ulusal anestezi topluluğu preoperatif açlıkla ilgili rehberlerini değiştirmiş ve günümüzde elektif cerrahi için anesteziden 2–3 saat öncesine kadar berrak sıvı alımının serbest bırakılmasını önermişlerdir[10]. Bu değişiklik güvenli bulunmakta ve susuzluk şikayetini de önlemektedir. Anestezi öncesi 2 saate kadar berrak sıvı alımına izin verilerek aynı zamanda preoperatif dehidrasyonun önlenmesine de yardımcı olunmaktadır. Son yıllarda iso-osmolar, karbonhidrattan zengin içeceklerin preoperatif uygulanması ile hızlı bir şekilde mideden boşaldıkları ve bu ek karbonhidrat uygulamasının preoperatif açlık hissi ve anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak ve muhtemelen çok daha önemli olarak, preoperatif karbonhidrat tedavisi ile hastayı aç tutmak yerine metabolik olarak beslenmiş bir şekilde operasyona almak ve postoperatif insülin direncini azaltmak mümkün olmaktadır[12].

Postoperatif hastalarda tedavinin amacı, normal fonksiyonlara ve kendini iyi hissetme durumuna hızlı ulaşmak, minimum komplikasyon oluşturmak ve daha erken taburculuğu sağlamaktır. Bu, sadece iyi klinik uygulamayı yansıtmakla kalmaz aynı zamanda ekonomik açıdan da avantajlıdır. Bunun için katabolizma gelişimini minimale indirmek ve hastaları katabolik süreçten anabolik sürece geçirmek çok önemlidir ve beslenmenin bu noktada majör bir rolü vardır. Erken oral alım ve mobilizasyon bu uygulamadaki en önemli silahlardır.

Erken postoperatif iyileşme protokollerinin gelişmesi ve ağrı kontrolünde kullanılan yeni anestezi teknikleri, hastaların büyük bir kısmında erken postoperatif oral beslenmeye başlanmasına izin verir. Sonuç olarak, postoperatif yapay nütrisyon desteği gerektiren hasta sayısı giderek azalmaktadır.

Günümüzdeki rehberler, 7–10 gün süre ile oral yoldan kalorik ihtiyaçlarını karşılayamayacak hastalar için postoperatif yapay enteral ve parenteral nütrisyonu önermektedirler[13, 15]. Postoperatif yapay nütrisyon gerektiren hastalarda, enteral nütrisyon veya enteral ve ilave nütrisyon birlikteliği ilk seçenektir. Postoperatif parenteral nütrisyonun rutin kullanımı, cerrahi sonrası 1 hafta içerisinde yeterli oral alımı olan hastalarda ve iyi beslenme durumuna sahip hastalarda faydalı değildir[13,15]. Hastane yemekleriyle hedeflenen beslenme düzeylerine ulaşılamayan durumlarda destek ürünlerin kullanımı faydalı olabilir.

8.2.3. Malnütrisyonlu hastalar

Bu tür sorunlu ve majör cerrahiye giden hastalarda da temel amaç, komplike olmayan hastalarda olduğu gibi en kısa sürede iyileşmeyi sağlamaktır. Tedavinin dayandığı noktalarda bir farklılık yoktur. Düşük risk verilen cerrahi hastalarla ilgili rehberler yüksek riskli hastaların tedavileri için temel alınmaktadır. Ek olarak, yüksek risk veya malnütrisyonlu hastalar sıklıkla daha kompleks klinik gidişe sahip olacakları için, bu

hastalarda metabolik destek ve yeterli beslenme sağlamak için diğer önlemlerin alınması gerekmektedir.

Postoperatif morbidite ve mortalite üzerine beslenme durumunun etkileri hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda çok iyi dökümante edilmiştir[14]. On dört günden daha fazla yetersiz oral alım yüksek mortalite ile ilişkilidir. İki multivaryant analiz beslenme yetersizliğinin, genel olarak hospitalize hastalar ve özellikle kanser cerrahisi geçiren hastalarda artmış hastanede yatış süresi, maliyet, mortalite ve enfeksiyöz komplikasyonlar için bağımsız bir faktörü olduğunu göstermiştir[15]. Malnütrisyonlu hastalar aynı zamanda gecikmiş nekahat ve iyileşme dönemine sahiptirler.

Malnütrisyon ve cerrahi ile ilgili riskler nedeniyle, cerrahi geçirecek tüm hastaların beslenme durumu değerlendirilmeli ve taranmalıdır. Malnütrisyonu olanlar için perioperatif nütrisyon desteği düşünülmelidir.

Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı ESPEN çalışma grubu[11] tarafından şiddetli beslenme yetersizliği riski olarak kabul edilir:

- Altı ayda kilo kaybı >%10–15
- BMI <18 kg/m^2
- Subjektif Global Değerlendirme – C düzeyi
- Serum albümin < 30gr/L (karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu olmadan)

Literatürdeki çok sayıdaki çalışmayı temel alan çalışma grubu, hipoalbümineminin tek başına beslenme durumundan daha çok, enflamatuvar aktiviteyi ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar ve mortaliteyi yansıtacak bir belirteç olduğunu bildirmektedir[16].

Çeşitli çalışmalar, ağır malnütrisyonlu hastalarda enteral veya parenteral olarak 1 veya 2 hafta preoperatif beslenmenin cerrahi sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir[17]. Diğer taraftan, normal beslenme durumundaki hastalarda veya sadece hafif malnütrisyonlularda kullanımı hem yararlı değildir hem de artmış komplikasyonlar ile ilişkilidir. On yıl önce yapılan çalışmalarda preoperatif TPN için komplikasyonlarda artış gösterilmişti. Gösterilen yüksek enfeksiyon oranları, su ve tuz fazlalığı ve aşırı karbonhidrat alımından dolayı oluşan hiperglisemiden kaynaklanabilir.

Son çalışmaların sonuçları malnütrisyonlu hastalarda erken postoperatif enteral beslenmenin parenteral beslenmeye tercih edilmesi gerektiğini kuvvetle önermektedir[18]. Bu çalışmalarda, enteral beslenen cerrahi hastalarda, parenteral beslenenlere göre daha iyi sonuçlar alındığı ve beslenme ile ilgili maliyetlerin giderek azaldığı gösterildi. Gastrointestinal kanseri olan malnütrisyonlu hastalarda preoperatif olarak spesifik substratlarla zenginleştirilmiş bir diyet verildiği zaman postoperatif sonuçlar açısından ek iyileşmeler bildirildi[19].

Uzamış gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olan olgularda, bağırsak fonksiyonları geri dönene kadar PN verilmelidir. Bu durum, enteral beslenmenin kontrendike olduğu; intestinal obstrüksiyon, malabsorpsiyon, yüksek debili multipl fistüller, bağırsak iskemisi, bozulmuş splanknik perfüzyon ile birlikte şiddetli şok ve fulminan sepsisi kapsamaktadır[12].

8.2.4. Komplike cerrahi hastalar

Normal yemek yiyemeyecek hastaların durumları komplike olmayan hastaların durumlarından farklıdır. Nazogastrik, nazoenteral ve jejunal yollarla gerçekleştirilen enteral beslenme ya da enteral beslenmeye ilave olarak parenteral yolla uygulanan ek destek beslenmesi, tercih edilmesi gereken yöntemlerdir. Bununla birlikte uzamış gastrointestinal fonksiyonel yetersizlik durumlarında parenteral beslenme hayat kurtarıcı olabilir. Cerrahi sonrası ilk hafta içinde erken ve yeterli oral desteğin yapılmasının, özellikle malnütrisyonlu kişilerde sonuçları olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır.

Aşağıda sunulan koşullarda parenteral nütrisyonun bir takım faydaları olduğu kanıtlanmıştır.

- Postoperatif komplikasyon nedeniyle 7-10 gün kadar normal oral beslenmeye geçilemeyen hastalar.
- Daha önceden ağır malnütrisyonlu hastalarda acil cerrahi uygulanacağı zaman.
- Daha önceden iyi beslenmiş olmasına karşın oral gıdayı tolere edemeyen yanık veya büyük travma geçirmiş hastalar.

8.2.5. Beslenme reçetesi

Perioperatif bakımda ilk ve en önemli amaç, erken oral beslenmeyi sağlamaktır. Genel hastane yemeği postoperatif hastalarda en sık kullanılan ilk seçenektir. Bununla beraber bu alımın yeterliliğini izlemek ve kayıt etmek gerekmektedir.

Bazal ihtiyaçlarını yeterli miktarda yemekle karşılayamayacak hastalarda ilgili rehberlerden faydalanılarak beslenme reçetesi düzenlenmelidir. Oral beslenen ama aldıkları yetersiz kalan hastalara oral ek beslenme uygulaması yaygın bir şekilde önerilmektedir. Çok az miktarda veya hiç oral besin alamayan hastalara enteral tüp kullanılarak, standart polimerik besinler 20 ml/saat dozu ile başlanıp, toleransının gelişimine göre doz artırılmalıdır. Postoperatif enteral beslenme ile ilgili pozitif birçok çalışmada, ilk birkaç gün 18–20 kcal/kg gibi düşük düzeyli bir doz kullanılmış ve özellikle enfeksiyon açısından oldukça faydalı olduğu belirtilmiştir. Majör travma ve kanser cerrahisi ile ilgili birtakım çalışmalar, immün açıdan zenginleştirilmiş beslenmenin standart beslenmeye göre birtakım avantajlarının olabileceğini vurgulamaktadır.

Parenteral beslenme sırasında özellikle çok fazla ya da çok az su ve tuz uygulaması ve hiperglisemiden kaçınılmasına dikkat edilmelidir. Birçok hastada normoglisemi için insülin tedavisi verilmelidir. Bunun dışında total kalorinin %30–40'ı yağlardan sağlamak kaydıyla 25–30 kcal/kg/gün dozundaki standart reçeteler kullanılabilir. Enerji nitrojen oranı 150:1 olan, 0,15–0,2 gr N/kg gün hesabıyla uygulanan protein rejimi yeterlidir. Ayrıca genel olarak önerilen miktarlardaki mineral ve eser elementler de eklenmelidir (bakınız Bölüm 5.5. ve 5.6.).

8.2.6. Entegrasyon

Nütrisyonel bakım cerrahi hastaların optimal tedavisinde sadece diğer tedavileri destekleyen bütünleyici bir unsurdur ve kötü cerrahi, anestezi veya bakımla ilgili diğer ayrıntılardaki eksikliğinin yerini alamaz. Preoperatif hazırlık, iyi cerrahi ve anestezi, optimal postoperatif analjezi ve sıvı dengesi, erken mobilizasyon ve beslenme ile bütünleşmiş bir program ile birçok merkezde çok iyi sonuçlar elde edilmiş ve hastane kalış süresi azaltılmıştır.

Özet

Ameliyat olacak birçok hasta, operasyon sonrası normal beslenmeye hemen veya kısa sürede geçer. Birçok eski geleneksel yöntem değişmelidir. Ağrı kontrolünde kullanılacak doğru anestezi teknikleri oral yoldan beslenmeye dönüşü ve postoperatif ileusun engellenmesine yardımcı olmaktadır. Preoperatif beslenme kötü beslenmiş hastalarda cerrahi sonuçları iyileştirir ve preoperatif karbonhidrat (elektif cerrahide) postoperatif insülin rezistansını ve protein katabolizmasını azaltır. Postoperatif enteral beslenme postoperatif komplikasyonları azaltır. Postoperatif enteral veya parenteral beslenme daha önceden malnütrisyonu olan, postoperatif komplikasyon gelişmiş veya majör travma, yanık hastalarında yararlıdır. "İmmünite artırıcı besinler" olarak isimlendirilen besinlerin üst gastrointestinal kanser nedeniyle majör cerrahi operasyon geçirecek hastalar ile majör travma geçirmiş hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Beslenme, cerrahi hastaların optimal tedavisinde sadece diğer tedavileri destekleyen bütünleyici bir unsur olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sato H, Carvalho G, Sato T et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4338–4344.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359–1367.
3. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr 2005; 24:466–477.
4. Lassen K, Soop M, Nygren J et al., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. Arch Surg 2009; 144:961–9.
5. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2010; 29:434–440.
6. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2008; 247:721–729.
7. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359:1812–1818.
8. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 1997; 78:606–617.
9. Gianotti L, Braga M, Nespoli L et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. Gastroenterology 2002; 122:1763–1770.
10. American Society of Anesthesiologist Task Force. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 1999; 90:896–905.
11. Ljungqvist O. Too fast or not too fast before surgical stress. Nutrition 2005; 21:885–886.

12. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006; 25:224–244.
13. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:1–138.
14. Malone DL, Genuit T, Tracy JK et al. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. J Surg Res 2002; 103:89–95.
15. Correia MI, Caiaffa WT, da Silva AL, Waitzberg DL. Risk factors for malnutrition in patients undergoing gastroenterological and hernia surgery: an analysis of 374 patients. Nutr Hosp 2001; 16:59–64.
16. Khuri SF, Daley J, Henderson W et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. J Am Coll Surg 1997; 185:315–327.
17. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 1991; 325:525–532.
18. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 2001; 358:1487–1492.
19. Braga M, Gianotti L, Nespoli L et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg 2002; 137:174–180.

8.3. Kritik hastalar ve sepsisli hastalarda nütrisyon desteği

L Sobotka, PB Soeters, P Jolliet, C Pichard, P Singer
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Kritik hastalar veya sepsisli hastalarda nütrisyon desteği reçeteleme yeteneğini kazanmak
- Kritik hastalarda enerji maddelerinin önerilen dozlarını öğrenmek
- Kritik hastalarda kullanılan yeni maddeler hakkında bilgilenmek

Giriş

Travma, stres veya kritik hastalığa metabolik yanıt bölüm 2.14.'te ayrıntılı bir şekilde ve travmada nütrisyon desteği bölüm 8.4.'te tanımlanmaktadır. Kritik hastalıkta patofizyolojinin tanımlandığı bu bölümlerde söz edildiği gibi bu karmaşık metabolik reaksiyonu geri döndürmek zor veya imkansızdır. Vücut enerji gereksinimlerini kapsayan özel maddeleri olduğu kadar vücudun savunma ve iyileşme işlemleri için gereksinimlerini de sağlar ve enerjiye çevirir. Glikoneogenez ve karaciğer, kas ve adipoz dokuda artmış insülin direnci metabolik yolağı destekleyici olduğu kadar doku büyümesi ve rejenerasyonunu arturan bu reaksiyonun bir parçasıdır.

Bu yanıt sağ kalım için temeldir fakat vücut proteinlerinin (özellikle kas, cilt ve gastrointestinal doku) kaybında bir artış görülür. Hatta subakutta olduğu kadar kronik enflamasyonda da osteoporoz olduğundan yeterli konak yanıtına kemiğin de katkıda bulunuyor olması mümkündür. Periferik dokuların bu yanıtı sadece enfeksiyonun gerilemesi, enflamasyonun kontrolü, ısı kaybı gibi, primer hastalığın üstesinden gelmeyi başardığı zaman azalır.

Nütrisyon desteği negatif enerji ve protein dengesini karşılayabilir fakat iyileşme dönemi başlayıncaya kadar kas, cilt ve kemik gibi periferik dokularda protein kaybını tam olarak geri döndüremeyebilir. Derlenmeyi artırmak ve bazı metabolik değişiklikleri düzeltmek için özel maddelerin kullanımı bölüm 5.8'de tartışılmaktadır.

8.3.1. Parenterale karşı enteral nütrisyon

Yukarıdaki tartışmalardan nütrisyon desteğinin daima "destek" olarak görülmesi gerektiği, primer tedavi olmadığı anlaşılabilir. Kapsamlı yoğun bakım tedavilerinin yetersizliklerini karşılayamaz, fakat bu gibi yönetimlerin önemli bir parçasıdır.
Amaçları:

- Açlıktan kaçınarak negatif enerji ve protein dengesini ve kas kaybını en aza indirmek
- Özellikle karaciğer, immün sistem ve iskelet ve solunum kaslarında doku fonksiyonlarını sürdürmek
- Yoğun bakım sonrası derlenme periyodunu olumlu etkilemek
- Yararları olduğu gösterilmiş olan özel maddelerin kullanımı ile metabolik değişiklikler ve fonksiyonları modifiye etmek.

Enerji maddeleri ya enteral yol ile (nazogastrik veya nazojejunal tüp ile; gastrostomi veya jejunostomi yolu ile) veya parenteral olarak (periferik veya santral ven yolu ile) verilebilir.

Ortalama bir maliyet ile absorpsiyon, immün ve bariyer fonksiyonlarını sürdürmek için enteral besleme tercih edilir. Çalışmaların bazıları hastaların gereksinimlerinin en azından bir kısmının enteral yol ile karşılandığı zaman daha iyi sonuçlar göstermiştir. Son bulgular enteral nütrisyona ne kadar erken başlanırsa, YBÜ'nde kalma sürelerinin daha kısa ve sonucun daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak, bu pozitif etki sadece ciddi hastalığı olmayan ve gastrointestinal disfonksiyon nedeniyle uzun süreli parenteral nütrisyon uygulanan hastalarda belirgindir. Bu etki çoklu organ yetersizliği riski olan ciddi hastalarda tam olarak doğrulanmamıştır.

Pozitif etkileri için genellikle önerilmesine rağmen, enteral besleme problemsiz değildir, çünkü kritik hastanın tüm enerji ve protein gereksinimini enteral yol ile karşılamak sıklıkla zordur. Negatif enerji dengesi artan sayıda komplikasyon ile ilişkilidir[1, 2, 5]. Ayrıca, kritik durumlarda, splanknik kan akımı etkilendiği zaman, enteral nütrisyon bağırsağın proksimal bölümünde (enteral nütrisyonun verildiği yer) kan akımını artırabilir ve hipoksi, motilite bozukluğu ve intestinal mukoza hasarına yol açacak şekilde distal bölümlerin kan akımını azaltabilir. Hastanın 45° açı ile yarı-oturur durumda beslenmesi ile en aza indirilmesine rağmen, enteral nütrisyon artmış reflü ve aspirasyon ile de ilişkilidir.

Gastrointestinal disfonksiyonun uzadığı durumlarda enteral fonksiyonlar dönene kadar parenteral nütrisyon verilmelidir. Enteral nütrisyon enerji gereksinimini karşılamada yetersiz olduğu zaman destek parenteral nütrisyon beslenme yetersizliği başlamasını da önleyebilir.

Besinlerin bileşimi de veriliş yolu kadar önemli olabilir. Glutamin gibi maddelerin ilave edilmesinin yararları ileri sürülmüştür.

8.3.2. Enerji desteği

Geçmişte, nütrisyon desteğinin amacı kritik hastalarda katabolizmayı geri döndürmek ve pozitif azot dengesi oluşturmaktı. Nütrisyon önerileri temel olarak sepsis veya kritik hastalık sırasında yüksek düzeyde protein katabolizması ve yüksek metabolik gereksinim bulgularına dayanmaktaydı. Kritik hastalara günde 4000 kcal ve 1 kg'a kadar glukoz verilirdi. Ancak, enerji tüketimi ölçümlerinin sonuçları (endirekt kalorimetre veya çift işaretlenmiş su ile enerji ölçümü) modern bakım yöntemleri ile enerji gereksiniminin gerçekte çok daha düşük olduğunu göstermiştir[4]. Kritik veya stresli erişkin hastalarda dahi günlük enerji tüketimi nadiren 30–35 kcal/kg/gün'den yüksektir. Ayrıca, aşırı glukoz yükü daha fazla O_2 gerektiren hipermetabolizmaya ve daha fazla CO_2 üreterek, sonucunda artmış ventilasyon gereksinimine yol açabilir[5].

Enerji gereksinimini belirgin olarak aşan enerji alımı enerji tüketiminde daha fazla artışa yol açar. Bu fenomen nütrisyonun termik etkisi (NTE) olarak bilinir ve özellikle sınırlı respiratuvar ve kardiyak fonksiyonları olan kritik hastalarda zararlı olabilir. NTE'nin büyüklüğü asıl olarak enerji alımının miktarına bağlıdır ve eğer enerji alımı bazal (açlık) metabolizma hızının iki katı ise %30 artabilir. Nütrisyonun termik etkisi aynı zamanda nütrisyon desteği sırasında infüze edilen enerji maddesinin tipine de bağlıdır. Proteinler ve amino asitler en büyük NTE'e (verilen enerjinin %20–25'i) neden olurlar. Karbonhidratlar enerji tüketimini daha az derecede (verilen enerjinin %6–8'i) artırırlar ve uzun zincirli trigliseridleri (UZT yağ emülsiyonu) içeren yağ emülsiyonlarının NTE'si sadece %2–3'tür. Orta zincirli trigliseridleri (OZT yağ emülsiyonu) içeren yağ emülsiyonları UZT yağ emülsiyonlarından hafifçe daha yüksek termik etki oluştururlar.

Sonuç olarak, kritik hasta veya sepsisli hastanın toplam enerji gereksinimlerinin nadiren 35 kcal/kg/gün'ü aştığı ve aşırı enerji alımının enerji tüketimini ve solunum işini daha da artırdığı gibi yağlı karaciğere, bozulmuş karaciğer fonksiyonlarına, kolestatik sarılığa ve mental konfüzyona neden olabileceği söylenebilir.

8.3.3. Glukoz

Glukoz insan vücudunun hemen tüm hücrelerinde kullanılabilen evrensel bir enerji maddesidir. Stresli hastaya glukoz verilmesinin olasılıkla insülin etkisiyle (ya endojen üretilen veya eksojen olarak infüze edilen) normal protein katabolizmasını iyileştirdiği ve protein sentezini artırdığı da bulunmuştur[6]. Bununla birlikte, sepsis veya kritik hastalık sırasında glukoz toleransı azalmaktadır. Glukoz siklusunda artış (periferik dokularda ve yara yerinde artmış glikoliz ve karaciğerde artmış glikoneogenez) ve kas ve yağ dokusunda insülin direnci artmış, enfeksiyon riski ve kötü sonuç ile ilişkili hiperglisemiye katkıda bulunur. Ilımlı miktarlarda glukoz verilmesi ve normal düzeylerde tutacak şekilde sıkı kan şekeri kontrolü ile sonucun iyileştiği bazı çalışmalarda

gösterilmiştir[7]. Ancak farklı çalışmaların sonuçları birbirini tutmamaktadır. Yeterli miktarda glukoz vermeden (çok) sıkı glisemi kontrolünde oluşan hipogliseminin negatif sonuçlara yol açması olasıdır. Bu yüzden sadece ılımlı miktarda karbonhidrat infüze edilir veya sindirilirse pozitif sonuçların elde edilebilmesi olasıdır.

Direkt glukoz oksidasyonunun maksimal hızı olasılıkla değişmez[8] fakat YBÜ hastalarında dozu 4–5 mg/kg/dk'dan 3–4 mg/kg'a azaltılmalıdır. Bu yatak istirahati ve yapay ventilasyon nedeniyle daha az enerji gereksinimi nedeniyledir. Bu doz artan sayıda obez hastalarda aktüel vücut ağırlığına göre hesaplandığı zaman ciddi hiperalimentasyona neden olacağından ideal vücut ağırlığı temelinde hesaplanmalıdır. Bu dozun üzerinde glukoz alımı lipojenez hızında artışa (temel olarak yağ asitlerinin reesterifikasyonundan) ve sonuçta karaciğerde yağlanmaya yol açar[9]. Ayrıca, artmış karbondioksit üretimi solunum problemlerine neden olabilir ve yukarıda sözü edildiği gibi glukozun oluşturduğu yağ sentezi enerji tüketimini artırabilir.

Ancak, yukarıda sözü edildiği gibi belirli miktarda glukoz verilmesi uzamış strese efektif yanıt vermek için gereklidir:

- İnsülin bağımlı organlarda hatta aerobik koşullarda çok az glukoz tam olarak okside edilir. Gerçekte, yeterince oksijene olan organlar yağ asidi oksidasyonu veya keton cisim oksidasyonuna dönerler: keton cisim üretiminin septik ratlarda saf açlık sırasındakinden daha az önemli olduğu gösterilmiş olsa da stresli organizma glukozun tam oksidasyonuna dönmeye gereksinim duymaz[10]. Ancak hipokalorik diyet alan septik hastalarda keton cisim formasyonunun azalmadığı gösterilmiştir[11].
- Önemli miktarda glukoza karşılık glikoliz gereklidir. Bu tam Krebs siklusu olmayan eritrositler için esastır ve enerji gereksinimlerini karşılamak için glikolize bağımlıdırlar.
- Glukozun önemli kaderi onun hücre çoğalmasında nükleik asit sentezi için oluşturulan karbon iskeleti, ve glutatyon fonksiyonları için eşdeğerliğin azaltıldığı (örn NADPH) ve oksidatif strese direnç gösterildiği pentoz-fosfat siklusunda birincil madde olarak rol almasıdır.
- Stres ile ilişkili açlık durumunda glukoz metabolizmasındaki bu ürünler saf açlıkta olandan daha büyük oranda gereklidir. Çünkü birkaç gün sonra glikojen depoları biter, glikoneogenez yoluyla oluşan glukoz havuzundan, amino asitlerden derive edilen glukojenik karbon iskeleti yapılır. Bu stres açlığında net nitrojen kaybının tek başına açlıkta olduğundan neden daha çok olduğunu açıklar.
- Glukojenik karbon iskeletini (piruvat) sağlayan net protein kaybı ve glikoneogenez için gliserol sağlayan yağ asidi hidrolizi açısından, ciddi stres açlığında geri dönüşümsüz metabolize edilen (glikoneogenez için daha fazlası uygun değil) glukozun 100 g'dan fazla olmadığını tahmin edebiliriz.

8.3.4. Lipitler

Lipitlerin verilmesi kritik hastaların nütrisyon desteğinin değişmez bir parçasıdır. Lipit oksidasyonunun maksimum hızı 1,2–1,7 mg/kg/dk'ya ulaşabilir. Kritik hastalıklarda hepatosit, miyokard ve iskelet kaslarında primer enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır. Ancak sepsis ve kritik hastalıklarda yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine saf açlıkta olduğundan daha az derecede dönüştürülür (bakınız Bölüm 2.14.3.). Hatta kritik koşullarda yağ asidi dönüşümü artırılır[12]. Bu yüzden standart UZT lipit emülsiyonlarının infüzyonu 1mg/kg/dk'yı (1,4 g/kg/gün) aşmamalıdır.

Soya yağından elde edilen geleneksel lipit emülsiyonları aşırı miktarda çoklu doymamış yağ asidi (yağ asitlerinin %55'i linoleik asit olarak) ve yetersiz miktarda a-tokoferol içerirler. Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona duyarlı olduğundan bunların kullanımı artmış peroksidasyon metabolitlerinin üretimi ile ilişkili olabilir. Bu ayrıca hücre membran fosfolipitlerinde dengesiz bir yağ-asit paternine de yol açabilir. Linoleik asitte aşırı bir artış pro-enflamatuvar lökotrienlerin ve prostaglandinlerin sentezini artırabilir (bakınız Bölüm 5.8.2., 5.8.3.). Bu mediyatörler immün savunmayı deprese edebilir ve sistemik enflamatuvar yanıtı büyütebilir. Bu nedenle, ω-6 yağ asitlerinin miktarı (temel olarak linoleik asit) kritik hastaların diyetinde sınırlandırılmalıdır.

- Bu, prostaglandin sentezi prekürsörü olmayan orta zincirli yağ asitlerinin (OZT/UZT) ilave edilmesi ile sağlanabilir. Ayrıca, OZT lipit emülsiyonları hızla hidrolize edilirler ve ketogenez oluşturabilirler. Fakat aşırı OZT metabolik gereksinimde artışa neden olabilir (daha fazla NTE'ye bağlı olarak). Bundan dolayı, OZT/UZT lipit emülsiyonunun maksimum dozları 0,5–0,6 mg/kg/dk = 1,0–1,2 mg/kg/dk'yı aşmamalıdır[13].
- ω-6 yağ asitlerinin miktarı zeytinyağı bazlı lipit emülsiyonu kullanılarak azaltılabilir[14]. Bu emülsiyon temel olarak pro-enflamatuvar prostaglandin sentezi prekürsörü olmayan oleik asit (tekli doymamış ω-9 yağ asidi) içerir. Zeytinyağı bazlı parenteral nütrisyon kritik hastalarda iyi tolere edilir.

Lipit emülsiyonlarına ω-3 çoklu doymamış yağ asitlerini (eikasopentanoik-EPA ve dokosaheksa-enoik asit-DHA) ekleyerek ω-3/ω-6 oranının artırılması yeni bir yaklaşımdır[15, 16]. Bu ω-3 yağ asitleri pro-enflamatuvar eikosanoidlerin üretimini inhibe eder ve pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu kronik hastalıklarda ve operasyon sonrası akut stres yanıtında enflamatuvar aktivitenin azalmasına yol açar. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz bu enflamatuvar aktivite etkilerinin enfeksiyöz komplikasyonların azalmasına da yol açtığını gösterdi. Lipit solüsyonlarına EPA ve DHA ilavesi hücre membranları ve enflamatuvar süreç üzerine belirgin etkilere sahiptirler. Balık yağı ilaveli solüsyonlar olasılıkla kritik hastaların YBÜ kalış süresini azaltır.

8.3.5. Amino asitler

Uygun non-protein enerji alımına rağmen, kritik hastalıkta protein yıkımı protein sentezini aşar. Ciddi stresli veya septik hastalarda protein yıkımından derive edilen amino

asitlerin bir kısmı protein sentezinde yeniden kullanılır, fakat önemli bir bölümü geri dönüşümsüz şekilde yıkılır ve onların azot içerikleri üreye metabolize edilir ve idrar yolu ile atılır. Dallı zincirli amino asitler (DZAA: valin, lösin, izolösin), parsiyel olarak yıkılır, amino grubu glutamat oluşturmak üzere α-ketoglutarata verilir ve karbon iskeletleri piruvat veya asetil- coA oluşturmak için servis edilir. Kas dokusu, hepatosit, adipoz doku ve beyinde glutamat dolaşıma salınan ve karaciğerde Kupfer hücreleri ve dalakta ve böbrekte lenfositleri içeren lenfoid dokuya alınarak metabolize edilen glutamin oluşturmak için amide olur. DZAA'lerin amino grubu dolaşıma salınan karaciğere alınarak glukoza dönüştürülen alanin oluşturmak için transaminasyon reaksiyonu ile piruvata da transfer edilir. DZAA'lerin karbon iskeletlerinin bazıları yağ asidi sentezi için kullanılan ve okside edilebilen asetoasetat veya asetil-coA oluşturur. Amino asitler, bu nedenle toplam enerji gereksinimi hesaplanmasına dahil edilmeli ve stresli hastalarda amino asit alımı genellikle artırılmalıdır (1,5 g/kg/gün'e kadar). Bu, nütrisyon desteği sırasında enerji/azot oranın azalması ile sonuçlanır.

Daha yeni klinik çalışmaların sonuçları glutaminin özellikle parenteral verildiğinde (glutamin dipeptid olarak infüze edilen) kritik hastalık sırasında pozitif etkilere sahip olduğunu ileri sürer[17]. Bu nedenle YBÜ hastasında PN başlandığı zaman amino asit solüsyonu 0,2–0.4 g/kg/gün L-glutamin (0,3–0,6 g/kg/gün alanil-glutamin dipeptid) içermelidir.

Kritik hastalar için yapısal lipitler (gliserol belkemiği, ya uzun ya da orta zincirli trigliseridler randomize olarak esterifiye olur), kısa zincirli trigliseridler veya ornitin-α-ketoglutarat gibi yeni maddeler olduğu kadar hormonal manipülasyonun etkileri de halen araştırılmaktadır. İmmün nütrisyonun bir bölümü olarak glutamin ve arginin rutin kullanımı hala tartışmalıdır[18].

8.3.6. Vitaminler ve eser elementler

Sepsisli hastalardaki azalmış düzeyleri özellikle antioksidan özelliği olan vitamin ve eser element desteği gereksinimini düşündürmektedir. Ancak, vitamin verilmesinin enflamasyonu modüle edebileceği ve immün yanıtı iyileştirebileceği veya bütün ciddi hastalarda sonucu etkilediğine dair açık bulgular yoktur. Enteral beslenen kritik hastalarda çoğu kez enteral nütrisyon miktarı yetersiz verilebildiğinden vitamin ve eser elementlerin yetersiz alımı var sayılmalıdır[19]. Bu yüzden eser element eksikliğini önlemek için enteral nütrisyonun bileşimini ve nütrisyon dengesini bilmek gereklidir. Parenteral olarak beslenen hastalar bazen hem vitamin hem de eser element desteğine gereksinim gösterirler (bakınız Bölüm 6.2.4.). Kritik hastalık için kesin gereksinimler tanımlanmamıştır, çünkü vitamin veya eser element durumunu ölçmek akut-faz yanıtı ve aynı zamanda eser element ve vitaminlerin bağlanmalarındaki değişikliklerle karışmaktadır. Bu yüzden mevcut öneriler kritik olmayan hasta popülasyonundan elde edilen veriler temelindedir. Öneriler genellikle cömert olurken, ciddi hepatik veya renal yetersizlik sırasında bozulmuş safra veya idrar atılımı nedeniyle eser element birikiminden kaçınmak için mikro besin ögelerinin miktarı uyarlanmalıdır.

Tablo 8.3.1. Kritik hastalık sırasında önerilen günlük madde alımları

	Minimal doz (g/kg/gün)	Maksimum doz (g/kg/gün)	Öneri
Glukoz	2	6	Gerektiğinde insülin ver
Lipit emülsiyonu	0,5	1,5	OZT/UZT/balık yağı emülsiyonunu tercih et – metne bakınız
Amino asitler	1,2	2,0	Glutaminli özel ürünler – metne bakınız

Özet

Yaralanmaya katabolik yanıt altta yatan nedenin modere edilmesi ve tedavi edilmesi ile düzeltilebilir fakat nütrisyon desteği ile tam olarak geri döndürülemeyebilir. Ancak nütrisyon desteği açlığı engeller ve doku kaybını en aza indirirken fonksiyonların devamlılığını sağlar ve derlenmeyi düzenler. Bağırsak ve immün fonksiyonlar üzerine belirgin etkileri nedeniyle nütrisyon uygulamasının en azından bir bölümü enteral olmalıdır. Buna olabildiğince erken başlanmalıdır. Gastrointestinal disfonksiyon varlığında parenteral nütrisyon kullanılmalıdır. Enteral nütrisyon gereksinimleri karşılamada yetersiz ise destek parenteral nütrisyon verilmelidir.

Nütrisyon desteği uzman önerisi olmaksızın ve yanlış dozda verilirse zararlı olma potansiyeli vardır. Ayrıca diğer bakım yöntemlerindeki yetersizlikleri de karşılayamaz. Daha ayrıntılı açıklamalar ESPEN kılavuzundan sağlanabilir[20, 21].

Kaynaklar

1. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. J Am Diet Assoc 2010; 110:427–433.
2. Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. J Hum Nutr Diet 2006; 19:13–22.
3. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 2005; 24: 502–509.
4. Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y et al. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1999; 27:2133–2136.
5. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. J Am Diet Assoc 1998; 98:795–806.
6. Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. Eur J Clin Nutr 1999; 53:136–142.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359–1367.
8. Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. Surgery 2006; 139:686–694.
9. Minehira K, Tappy L, Chiolero R et al. Fractional hepatic de novo lipogenesis in healthy subjects during near-continuous oral nutrition and bed rest: a comparison with published data in artificially fed, critically ill patients. Clin Nutr 2002; 21:345–350.
10. Pailla K, El-Mir MY, Cynober L, Blonde-Cynober F. Cytokine-mediated inhibition of ketogenesis is unrelated to nitric oxide or protein synthesis. Clin Nutr 2001; 20:313–317.
11. Beylot M, Guiraud M, Grau G, Bouletreau P. Regulation of ketone body flux in septic patients. Am J Physiol 1989; 257:665–674.
12. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F et al. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. N Engl J Med 1987; 317:403–408.

13. Chan S, McCowen KC, Bistrian B. Medium-chain triglyceride and n-3 polyunsaturated fatty acid-containing emulsions in intravenous nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998; 1:163–169.
14. Webb AN, Hardy P, Peterkin M et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. Nutrition 2008; 24:1057–1064.
15. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. Nutr Rev 2010; 68:531–541.
16. Grimm H, Mertes N, Goeters C et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. Eur J Nutr 2006; 45:55–60.
17. Karinch AM, Pan M, Lin CM et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection. J Nutr 2001; 131:2535–2538.
18. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 2001; 286:944–953.
19. Kyle UG, Genton L, Heidegger CP et al. Hospitalized mechanically ventilated patients are at higher risk of enteral underfeeding than non-ventilated patients. Clin Nutr 2006; 25:727–735.
20. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006; 25:210–223.
21. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.

8.4. Travmada nütrisyon desteği

L Genton, CP Heidegger, C Pichard
Çeviren: ***M Uyar***

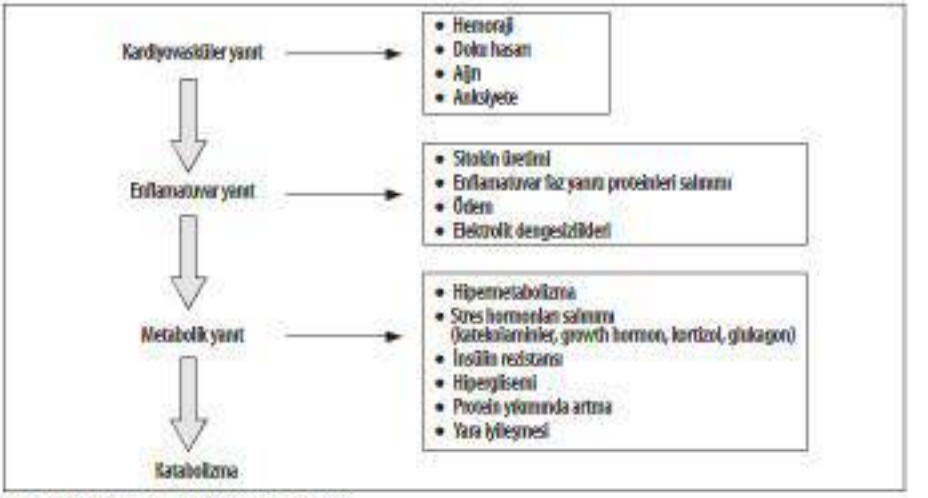
Öğrenim hedefleri
- Travma ile ilgili spesifik değişiklikleri tanımlamak
- Travma hastalarında nütrisyon desteğini reçetelendirebilmek
- Travma hastalarında kullanılan yeni maddeleri tanımak
- Ciddi kafa travması ile bağlantılı olan metabolik değişiklikleri ve nütrisyon desteği açısından sonuçlarını tanımlamak

8.4.1. Travmanın patofizyolojisi

Travma vücudun herhangi bir fiziksel hasarı olarak tanımlanır ve sıklıkla protein eksikliği olmayan veya az olan genç hastalarda görülmektedir. Travma erken bir kardiyovasküler yanıtı, hasardan birkaç saat sonra oluşan enflamatuvar yanıtı ve son olarak da, özellikle iyileşme sırasında göz önüne alınması gereken metabolik yanıtı içerir[1] (Şekil 8.4.1.)

Kardiyovasküler yanıt

Kardiyovasküler yanıt hemoraji, doku hasarı, ağrı ve anksiyete ile ilgilidir ve üç fazdan oluşur:
- Başlangıçta kan basıncının korunması için kalp atım hızı ve total periferik vasküler rezistans artar.
- Kan volümünün üçte birinin kaybından sonra kan basıncı düşer ve bu duruma bradikardi ve senkop eşlik eder.



Şekil 8.4.1. Travma karmaşık bir yanıtla ilişkilidir.

– Kan volümünün %44'ünün kaybedildiği son aşamada kalp atım hızı yeniden büyük bir artış gösterir.

Doku hasarı tek başına sempatik efferent aktivitedeki artmayı, taşikardiyi, kan basıncındaki artmayı ve iskelet kasına kan akımının redistribüsyonunu indükleyebilir. Bunun aksine, hemorajide kan akımının vital organlara yönlenmesi sağlanmaktadır. Travmada olduğu gibi hemoraji ve doku hasarının birlikte var olması durumunda, doku hasarına olan yanıt daha baskındır. Sonuç olarak, bağırsak mukozasında iskemi başlayabilir ve hayvan deneylerinde gösterilmiş olan bağırsaktan bakteri ve endotoksin translokasyonu gelişebilir.

Enflamatuvar yanıt

Enflamatuvar yanıt sırasında sitokin üretimi artar (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10). Sitokinler büyük olasılıkla bağırsak ile ilişkili lenfoid dokunun uyarılması sonucunda bağırsakta veya lokal olarak hasar gören dokuda üretilmektedir. Sitokin salgılanımındaki bu değişiklik, kompleks endokrin ve metabolik yanıtlardan sorumludur (bakınız Bölüm 2.14.). Eğer çok abartılı olursa multipl organ yetmezliği (MOF) gelişimi ile ilgili olabilir.

Multipl organ yetmezliğinin kimi travma hastasında erken, kimi hastada ise geç dönemde gelişmesi genetik polimorfizmin yanı sıra travma öncesindeki sistemik metabolik durum (nütrisyonel durum ve vücut kompozisyonu) ile açıklanabilir (bakınız Bölüm 2.13.).

Dahası, travmaya enflamatuvar yanıt meydana gelen olumsuzlukların sayısına da bağımlıdır ('birincil vuruş' veya 'ikincil vuruş' modeli). 'Birincil vuruş' ciddi

travmadan hemen sonra gelişen MOF'u, 'ikincil vuruş' ise travmadan birkaç gün sonra cerrahi, enfeksiyon ve/veya iskemi gibi sekonder uyaranlar sonucunda tetiklenen MOF'u belirtmektedir. Travmadan sonraki sistemik enflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) genellikle bir immünosüpresyon fazı izler.

Metabolik yanıt

Metabolik yanıt esas olarak katabolik hormonların (growth hormon, glukagon, katekolaminler ve kortizol) uyarılması ve insülin rezistansı tarafından yönlendirilen hipermetabolizmadan oluşur. Bu nöroendokrin yanıt sonucunda iskelet kasında proteinlerin amino asitlere yıkımı gerçekleşir. Salınan amino asitler de karaciğerde *denovo* glukoz yapımında, ayrıca karaciğerde ve immün hücrelerde protein sentezinde kullanılır. Karaciğerde yapılan glukozun ise, yaralara ait granülasyon dokusunda olduğu gibi gelişmemiş mitakondiriye sahip hücrelere anaerobik olarak enerji sağladığı düşünülmektedir. Travma hastalarında yara iyileşmesinde gecikme olmasının nedeni kenfosit fonksiyonundaki veya ilaç tedavisindeki değişiklikler olabilir. İntra- ve ekstraselüler elektrolit anormallikleri ile birlikte su ve Na retansiyonu oluşur. Bunun yanı sıra kandan ekstraselüler kompartmana albümin kaçışında artma görülür. Travmaya karşı bu kompleks reaksiyon yetersiz nütrisyon, katabolik ilaç uygulanımı (glukokortikoidler) ve fiziksel immobilizasyon ile birlikte ise hızlı bir kas kaybı ortaya çıkar.

8.4.2. Travma hastasında nütrisyon desteği

Beslenmenin zamanlaması

Beslenmeye başlama zamanı travma hastalarında sonucu etkiler. Travmalı olanlar da dahil olmak üzere kritik hastalarda hastaneye başvurudan sonraki 36 saat içinde enteral nütrisyona başlanması daha geç sürede başlanan enteral nütrisyon ile kıyaslandığında septik komplikasyon insidansında ve hastanede kalış süresinde azalma sağlar.

Erken enteral nütrisyon travma hastalarında pnömoni riskinde azalma sağlar ama içi boş organ hasarı olmayan açık abdomen olgularında karının kapatılma şansını etkilemez[7]. Eğer tolere edilebilirse nozokomiyal pnömoniyi ve multipl travmadaki diğer sıkıntıları azaltır[8].

Sonuç olarak, ESPEN rehberi ihtiyacını oral yoldan karşılayamayan ağır travma olgularında 24–48 saat içinde nütrisyon desteğine başlanmasını önermektedir[4, 5].

Beslenme veriliş yolu

Total enteral nütrisyon (TEN) besin maddelerinin daha iyi kullanılması, bağırsak mukoza atrofisini önlemesi, bağırsak florasını koruması, stres yanıtı azaltması ve immün yeterliliği koruması nedeniyle total parenteral nütrisyona (TPN) tercih edilmektedir[4, 6]. Abdominal travma indeksi >15 olan ve TEN ile beslenen hastalarda, TPN ile beslenenlere oranla intraabdominal abselere ve pnömonilere bağlı septik komplikasyonların sıklığı daha az olmaktadır.

Enteral beslenme travmanın şiddetine göre mideye (gastrik beslenme) veya jejunuma (ince bağırsak beslenmesi) verilebilir. Ciddi travma varlığında (Injury Severity Skoru >18 ve Abdominal Travma İndeksi >20) veya flail chest, spinal kord hasarı, ciddi pelvik fraktür, büyük yumuşak doku hasarı veya künt kafa travmasının eşlik ettiği daha az ciddi travma varlığında ince bağırsak beslenmesi önerilmektedir. Eğer laparotomi uygulanmışsa ve uzun süreli tüple beslenme öngörülüyorsa, nazogastrik tüp yerine ince çaplı bir jejunostomi tercih edilir (bakınız Bölüm 6.1.).

Ciddi şok, sepsis ve yetersiz resüsitasyon gibi durumlar splanknik kan akımında azalmaya ve bunu takiben nonoklüzif bağırsak nekrozuna neden olabileceğinden bu gibi durumlarda ince bağırsak yoluyla beslenme kontrendikedir. İnce bağırsağın besin maddelerini absorbe edebilmesi için artmış bir kan akımına ihtiyacı vardır. Şoktaki bir hastada ince bağırsak kan akımının artışı sağlanamaz.

Masif ince bağırsak rezeksiyonu, yüksek debili fistüller, enteral beslenmeye intoleranss ve non-oklüzif ince bağırsak nekrozu riskinin yüksek olduğu (şok resüsitasyonu, yüksek dozda α-agonistler ile tedavi, hemodinaminin stabil olmadığı aralıklı hemodiyaliz) uzun süreli gastrointestinal disfonksiyonu olan vakalarda total parenteral nütrisyon uygulanmalıdır. TPN tek başına veya yetersiz TEN'e destek olarak verilebilir.

Enerji ve protein gereksinimlerinin temini

Travma gibi stres oluşturan durumlarda hastaların 25-30 kcal/kg/gün kadar enerji ve 1,5 g/kg/gün kadar da protein ihtiyacı vardır[7]. Hesaplamalar ideal vücut ağırlığına göre yapılmalıdır. Torakal veya abdominal drenaj, ciddi deri hasarları, proteinüri veya intestinal sekresyona bağlı olarak gelişen tüm protein kayıpları tam olarak yerine konmalıdır, çünkü bunlar da en az temel gereksinimler kadar önemlidir. Stresin ortadan kalkmasıyla birlikte enerji gereksinimi aynı kalırken, protein gereksinimi 1,2 g/kg/güne düşer.

Nütrisyon desteğinin kompozisyonu açısından, travma hastalarının da içeren kritik hastalarda yapılan çeşitli meta-analizler ekstra L-arjinin, glutamin, ω-3 yağ asitleri ve/veya nükleotidlerce zengin olan immüniteyi artırıcı diyetlerin kullanımını önermektedir[8]. Bu diyetlerin septik komplikasyonları, hastanede, yoğun bakımda ve ventilatörde kalış sürelerini kısalttıkları gösterilmiştir. Özellikle majör travmalı hastalarda yapılan çalışmalar immün nütrisyon ürünlerinin standart izonitrojen izolipidik diyetlere göre daha faydalı olduklarını teyit etmiştir. Fakat her bir immün nütrisyon ögesinin fayda sağlaması için gerekli olan miktar bilinmemektedir. Bu formüllere mümkünse preoperatif dönemde başlanmalı ve postoperatif 5–7 gün süreyle devam edilmelidir. ESPEN enteral nütrisyon rehberi hem cerrahi hem de yoğun bakım hastaları için travma hastalarında enteral glutaminin yanı sıra arginin, nükleotidler ve ω-3 içeren immün formüllerin kullanılmasını önermektedir. ESPEN parenteral nütrisyon rehberi yoğun bakım hastaları için 0,2–0.4 g/kg/gün dozunda glutamin (0,3–0,6 g/kg/gün alanil-glutamin dipeptidi) verilmesini önermektedir.

Tablo 8.4.1. Travma hastalarında spesifik besinlerin etkileri

Spesifik besin	Çalışma dizaynı	Spesifik besinin etkileri	Kaynak
Probiyotikler	Glutamin ve probiyotikler içeren enteral ile standart enteral karşılaştırılması	Enfeksiyon hızı ve yatış süresinde azalma	9
Sinbiyotikler	Sinbiyotik içeren ve içermeyen enteral karşılaştırılması	Ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan akımı enfeksiyonuyla ilişkili sepsis riskinde azalma	10
	Sinbiyotik, glutamin, probiyotik, peptid içeren enteral karşılaştırılması	Bağırsak permeabilitesi ve enfeksiyonlarda azalma	11
Spesifik amino asit karışımı	Sistein, treonin, serin, aspartat karışımı içeren enteral ile alanin içeren enteral karşılaştırılması	Kas protein sentezinde artma	12
ω-3 yağ asitleri	Zeytinyağı ve soya yağı içeren parenteral karşılaştırılması	Kan şekeri, mekanik ventilasyon günleri ve yatış süresinde azalma	13
	Değişik konsantrasyonlarda ω-3 yağ asidi içeren parenteral karşılaştırılması	0,05 g/kg/gün daha yüksek dozlar ile yoğun bakım ve hastane kalış süresinde azalma, 0,1 g/kg/gün daha yüksek dozlarda mortalitede azalma	14

Travma hastalarında diğer spesifik besinlerin önemleri Tablo 8.4.1'de özetlenmektedir. Bu çalışmalar spesifik besinlerin yararlı olduğunu iddia etmektedirler ama güçlü önerilerin yapılabilmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Yara iyileşmesi ve nütrisyon

Yara iyileşmesi nütrisyon durumuna bağlıdır. Kritik hastalarda sıklıkla görülen orta dereceli veya şiddetli protein-enerji malnütrisyonu yara iyileşmesini bozar veya geciktirir[15]. Protein eksikliği yeni kapiller oluşumu, fibroblastik proliferasyon, proteoglukan üretimi ve kollajen sentezini etkiler. Yara iyileşmesi için yeterli protein alınımı şarttır. Amino asitler içinde özellikle arginin yara iyileşmesini ve immün fonksiyonları olumlu etkilemektedir. Yara iyileşmesinin kompleks mekanizmasıyla ilişkili diğer besinler ω-3 yağ asitleri, vitaminler, A, C ve E vitaminleri ve eser elementlerdir (çinko, bakır, selenyum, manganez). Fakat bunların yara iyileşmesini artırdığına dair bilgiler kesin değildir.

Ağır kafa travması ve nütrisyon

Ağır kafa travmalı hastalarda hipermetabolizma, hiperkatabolizma, hiperglisemi, akut-faz yanıtı ve immün sistem değişiklikleri olur (Tablo 8.4.2.).

Bu hastaların enerji tüketimi bazal metabolik hızın %140–180'ine eşittir[18]. Bu denli yüksek enerji tüketimi, katekolamin düzeyindeki artışa ve olasılıkla da otonom sinir sistemi hiperaktivitesine bağlıdır. Travma sonrasındaki ilk üç gün süresince en yüksektir ve Glasgow Koma Skoru ile ters orantılıdır. Deserebre veya dekortike aktivite gösteren hastaların enerji tüketimi flask güçsüzlüğü olan hastalardan daha yüksektir. Buna karşın, beyin ölümü olan hastaları hipometaboliktir ve bazal metabolik hızın %70–80'i kadar enerji tüketimi gösterirler.

Tablo 8.4.2. Abdominal ve gövde travması ile kafa travmasında oluşan metabolik değişiklikler arasındaki benzerlikler ve farklar

Metabolik değişiklik	Abdominal ve gövde travması	Kafa travması
Hipermetabolizma	+	++
Protein yıkımı	++	++
Hiperglisemi	+	+++
Akut faz yanıtı	++	++
İmmün sistem değişiklikleri	++	++

İmmobilite, nitrojen etkinliğinin azalması, steroid uygulanması ve besin maddelerinin alımında azalma sonucunda protein yıkımı artar. Protein yıkımı kasların zayıflamasına ve visseral protein düzeylerinin (prealbümin, albümin, transferrin) düşmesine neden olur. Serum albümin düzeylerindeki azalma, hem enflamasyon hem de sıvı dilüsyonu nedeniyle gelişen redistribüsyonun yansımasıdır. Travmadan sonraki ilk 2 hafta içinde günlük negatif nitrojen dengesi 3 ila 25 g N arasında değişir.

Kafa travması ve diğer travmalardan sonraki ilk 24 saatte sık görülen hiperglisemi, büyük olasılıkla anaerobik metabolizmayı uyararak ve dolayısıyla beyin dokusundaki intraselüler laktatı ve asidozu artırarak, önceden var olan iskemiyi şiddetlendirir. İntraselüler laktat düzeylerinin artması nöronal hasara katkıda bulunur. Hiperglisemi kafa travmasının ciddiyeti ve nörolojik sonuç ile doğru orantılı, Glasgow Koma Skoru ile de ters orantılıdır. Bu hastalarda ve diğer kritik hastalığı olanlarda kan glukoz kontrolünün sıkı kontrolü sonucu olumlu etkiler.

Akut faz yanıtı; ateş, enfeksiyon yokluğunda bile lökosit artışı, akut faz proteinlerinin (α1-antitripsin, fibrinojen, C-reaktif protein v.b.) düzeylerinin artması ve serum albümin düzeylerinin azalması gibi faktörleri içerir. Bu yanıt büyük olasılıkla sitokinler tarafından yönlendirilmektedir.

Sonuç olarak, ciddi kafa travması immün savunmayı etkilemektedir. Beyin hasarı olan hastalarda enfeksiyon insidansı %60 olarak bildirilmiştir. Bu durum, besin maddeleri, mineral veya sitokin eksikliği sonucunda hücresel immün yanıta anerji gelişmesi ile açıklanmıştır.

Nütrisyon desteği, intrakraniyal basınç ve periferik hemodinamikler stabilize edildikten sonra başlatılmalıdır. Diğer travmalarda olduğu gibi, enfeksiyöz komplikasyonlar üzerinde fazla etkili olmamasına rağmen, erken enteral nütrisyon tercih edilmelidir. Hastaların çoğunda ilk 72 saat içerisinde gastrik beslenme tolere edilebildiği halde postpilorik beslenme önerilmektedir. Gastrointestinal motilite fenobarbital ile indüklenen komaya bağlı olarak da azalmış olabilir. Aspirasyon pnömonisini önlemek için disfaji monitorizasyonu gereklidir. Başvurudan sonraki 48 saat içerisinde enteral beslenmeye başlanamamışsa, parenteral beslenme düşünülmelidir.

Enerji alımına ilişkin olarak, hekimler bu hastaları aşırı beslenmeye özen göstermelidir. Fazladan alınan besin maddelerinin glikojen veya lipide çevrilmesi enerji gerektirir ve dolayısıyla, O_2 tüketimi artar. Artmış O_2 tüketimi sonucunda CO_2 üretimi artar, serebral arterlerin dilatasyonu ve bunun sonucunda intrakraniyal basınç artışı

gelişir. Eğer CO_2 üretiminin zararlı bir faktör olduğu düşünülürse, total enerji alımı azaltılmalıdır[17].

Özet

Travma kardiyovasküler, enflamatuvar ve metabolik yanıtların bileşimi ile karakterizedir. Kardiyovasküler faz sırasında resüsitasyona ve vital fonksiyonların idamesine öncelik verilir. Nütrisyon desteği enflamatuvar ve metabolik fazlarda faydalıdır ve hastanın prognozunu olumlu yönde etkiler. Travma hastalarında TPN'ye oranla TEN uygulanmasının yanı sıra, geç TEN'e oranla erken TEN uygulanması sonucunda septik komplikasyonların sıklığı azalır. Travma hastalarında, travma sonrasındaki ilk 3–4 gün boyunca gastrik beslenmeye oranla postpilorik beslenme tercih edilebilir. Ciddi yaralanmaları olan hastalarda immüniteyi artırıcı enteral diyetler faydalı olabilir. Kafa travmalı hastalarda intrakraniyal basıncın kontrol edilmesine özellikle dikkat edilmelidir. Bu amaçla, hastaların aşırı beslenmesinden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Foëx BA. Systemic responses to trauma. Br Med Bull 1999; 55:726.
2. Dissanaike S, Phan T, Shalhub S et al. Effect of immediate enteral feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections. J Am Coll Surg 2008; 207:690–697.
3. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, Pecar J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? Clin Nutr 2004; 23:527–532.
4. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al., DGEM. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006; 25:224–244.
5. Singer R Berger MM, van den Berghe G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.
6. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP et al., DGEM. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006; 25:210–223.
7. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. Clin Nutr 2009; 28:378–386.
8. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. Int Care Med 2008; 34:1980–1990.
9. Falcao De Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. Clin Sci 2004; 106:287–292.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. J Trauma 2009; 67:815–821.
11. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. J Parent Enteral Nutr 2007; 31:119–126.
12. Mansoor O, Breuillé D, Bécheresau F et al. Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. Clin Nutr 2007; 26:30–40.
13. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. Intensive Care Med 2005; 31:1202–1208.
14. Heller AR, Rössler S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 2006; 34: 972-9.
15. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2008; 11:281–288.
16. Krakau K, Omne-Pontén M, Karlsson T, Borg J. Metabolism and nutrition in patients with moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review. Brain Inj 2006; 20:345–367.
17. Perel P, Yanagawa T, Bunn F et al. Nutritional support for head-injured patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18:CD001530.

8.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında nütrisyonel destek

H Lochs, A Forbes
Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- Enflamatuvar bağırsak hastalığında nütrisyonel ve metabolik düzensizlikleri tanımak
- İBH'nda nütrisyonel izlemi öğrenmek
- İBH'nda nütrisyonel destek endikasyonlarını tanımlamak
- İBH hastalarında enteral ve parenteral nütrisyonun nasıl kullanılacağını bilmek

8.5.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının nütrisyonel durum ve metabolizma üzerindeki etkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) genellikle malnütrisyonla ilişkilidir. Aktif fazdaki İBH hastalarında %75'e varan oranda kilo kaybı ve hipoalbüminemi vardır. Anemi ve vitamin eksiklikleri (özellikle vitamin D ve vitamin B_{12}) ile eser element eksiklikleri de tanımlanmıştır. Kas kitlesi ve vücut yağı kaybıyla giden malnütrisyon Crohn hastalığında ülseratif kolitten daha sıktır ve genellikle aktif fazla sınırlıdır. Hastalığın sessiz döneminde malnütrisyon daha az sıklıkta görülmektedir ve en sık kısa bağırsağı, yüksek çıkışlı fistülü olan hastalarda veya şiddetli stenozun gıda alımını azalttığı durumlarda sorun oluşturmaktadır[1, 2].

Malnütrisyon etiyolojisi kısmen gıdayla ilişkili semptomlar (örn. ağrı) ve akut enflamasyonda (örn. tümör nekroz faktör-alfa) yükselen birçok sitokinin anorektik etkisine bağlı anoreksiden, kısmen inflame (ve post-operatif olarak kısalma potansiyeli olan) bağırsağa bağlı malabsorpsiyon ve kısmen intestinal kayıplardaki artıştan (örn. albümin ve kan) kaynaklanmaktadır. Aktif İBH katabolizmasındaki enerji tüketimi artışı malnütrisyon gelişiminde küçük ama önemli bir rol oynamaktadır.

İBH çocukluk çağında gelişirse hastalarda %40'a varan oranda büyüme geriliği gelişir. Çocukların yaklaşık %90'ında İBH tanısı konmadan önce büyüme hızında yavaşlama vardır. Crohn hastası çocukların %7–30'u beklenen büyüme eğrisinde kalıcı olarak 5 persentilin altında kalırlar[3].

Tablo 8.5.1. İBH'nda nütrisyonel eksikliklerin özetini vermektedir. Sessiz İBH'nda enerji ve substrat metabolizması normale yakındır veya karbonhidrat oksidasyonu azalması ve yağ oksidasyonu artışı ile giden tipik enerji alımı yetersizliği değişiklikleri göstermektedir. Aktif faz sırasında hastalarda enerji tüketiminde hafif artış ve yağ oksidasyonunda relatif artış ve karbonhidrat oksidasyonunda azalma ile giden karma bir enflamatuvar reaksiyon ve malnütrisyon tablosu gelişir. Ancak, bu değişiklikler non-spesifiktir ve hastalara nütrisyonel destek verildiğinde hızla geri dönerler.

Tablo 8.5.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında nütrisyonel eksiklikler

Nütrisyonel eksiklikler	Crohn Hastalığı sıklığı (%)	Ülseratif Kolit sıklığı (%)
Kilo kaybı	65–75	18–62
Hipoalbüminemi	25–80	25–50
İntestinal protein kaybı	75	+
Negatif nitrojen dengesi	69	+
Anemi	60–80	66
Demir eksikliği	39	81
Vitamin B_{12} eksikliği	48	5
Folik asit eksikliği	54	36
Kalsiyum eksikliği	13	+
Magnezyum eksikliği	14–33	+
Potasyum eksikliği	6–20	+
Vitamin A eksikliği	11	bildirilmemiş
Vitamin B_1 eksikliği	+	bildirilmemiş
Vitamin C eksikliği	+	bildirilmemiş
Vitamin D eksikliği	75	+
Vitamin K eksikliği	+	bildirilmemiş
Çinko eksikliği	+	+
Bakır eksikliği	+	+
Metabolik kemik hastalığı	+++	+

8.5.2. Nütrisyonel destek endikasyonları

Nütrisyonel destek aşağıdaki durumlarda endikedir:

- malnütrisyonu tedavi etmek veya önlemek
- Crohn hastalığı'nın aktif fazlarını tedavi etmek
- remisyonu sürdürmek
- spesifik durumlarda semptomatik tedavi olarak

Malnütrisyonun Tedavisi ve Önlenmesi

Nütrisyonel durumun, spesifik eksiklikleri de içerecek şekilde düzenli olarak değerlendirilmesi İBH hastalarının tedavisi için önemlidir. Tablo 8.5.2. İBH hastalarında nütrisyonel problemleri tanımlamak için kullanılan parametreler konusunda genel bir fikir vermektedir. Bu hastalarda eksikliklerin gelişimindeki spesifik risk faktörleri dikkate alınmalıdır[4]. Doğal olarak, kısa bağırsak, fistül gibi spesifik durumlar diğer parametrelerin takibini gerektirir.

Hastalar – genellikle bilinçsizce – semptomlardan kaçınmak amacıyla düşük posalı, çok az meyve ve sebze içeren diyetler gibi diyet alışkanlıkları geliştirirler. Bu diyetler çok dengesiz olabilir ve nütrisyonel eksikliklere neden olabilirler. Bu nedenle

Tablo 8.5.2. İBH'nda nütrisyonel izlem

Parametre	Ne zaman?
Boy	Çocuklarda yılda 2–3 kez, her ziyarette
Vücut ağırlığı	Her ziyarette
Diyet hanrlatması	Her ziyarette
Hemoglobin, Eritrositler	Her ziyarette
Albümin	Aktif fazda her 14 günde bir, Sessiz hastalıkta yılda 1–2 kez
Ferritin	Aktif hastalıkta, her hafta
	Sessiz hastalıkta yılda 1–2 kez
Vitamin D/Ca	Her aktif fazda Sessiz hastalıksız yılda bir kez
Vitamin B_{12}, folik asit	Terminal ileum hastalığı veya rezeksiyonu olanlarda ve sulfasalazinle tedavi boyunca en az yılda bir kez
Çinko, selenyum	Yılda bir kez
Eser elementler, diğer vitaminler	Klinik ihtiyaca göre
Kemik dansitesi	İki yılda bir, anormallik varsa ve tedavi başlarsa yılda bir kez

diyetle alımın düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Birçok hasta değişen yeme davranışının farkında olmadığından, bu amaçla hastaya normal yiyip yemediğini sormak yeterli değildir. Bu nedenle gıda alımı hakkında iyi bir tahminde bulunmak için diyet öyküsü ve hatta prospektif diyet kaydı gereklidir.

Mikrobesinler

Birçok İBH hastasında eser elementler ve vitaminlerin suplementasyonu gerekli olabilir. Özellikle, demir eksikliği sıktır[5]. Hemoglobin düzeyi 10 g/dl olan herhangi bir hastada oral demir suplementasyonu başlanmalıdır. Bu başarılı olmazsa, intravenöz demir infüzyonu ayarlanmalıdır. Total doz (Ganzoni denklemiyle öngörülen), bölünmüş infüzyonlarda veya tek total doz infüzyonuna olanak sağlayan yeni preperatlarla uygulanabilir. İntravenöz demir suplementasyonuyla Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarının en az %80'inde hemoglobin cevap verecektir. Demir suplementasyonunun İBH hastalarının yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.

Crohn hastalığı aktivitesi yüksek veya sürekli olan hastaların vitamin D ve kalsiyum eksikliği ve düşük kemik dansite riski yüksektir[6]. Sık steroid tedavisi de ek risk faktörüdür. Düşük hastalık aktivitesinde ve herhangi bir steroid kullanımı öncesinde bile vitamin D eksikliği yaygındır. Bu nedenle bu hastalarda vitamin D seviyeleri ve kemik dansitesi düzenli olarak izlenmeli ve gerekirse parenteral olarak derhal vitamin D eklenmelidir. Birçok Crohn hastasında laktoz intoleransı veya diğer süt intoleransı formları bulunduğu için süt ve süt ürünleri tüketemediklerinden ve bu nedenle kalsi-

yum alımları düştüğünden bu durum agreve olur. Kalsiyum suplementasyonu gerekli olabilir fakat genel olarak vitamin D eksikliği daha büyük problem oluşturur.

Yaygın ince bağırsak hastalığı olan veya terminal ileum rezeksiyonu yapılan hastalarda ve vitamin B_{12} absorpsiyonunu inhibe eden ve folat metabolizmasını engelleyen sulfasalazin tedavisi sırasında vitamin B_{12} ve folik asit suplemanları gerekli olabilir. Son makaleler, ince bağırsak hastalığı olmayan hastalarda, ülseratif kolit için yapılan görünüşte sağlıklı ileoanal poşlu hastalarda da vitamin B_{12} eksikliğinin sık olduğunu göstermektedir.

Protein enerji malnütrisyonu

İBH hastalarında genellikle kilo kaybının önde olduğu malnütrisyon geliştiğinden, protein enerji malnütrisyonu tanısı genellikle antropometrik parametreler kullanılarak konulabilir. Bununla birlikte, hastaların enflamatuvar hastalıklarının altında yatan katabolik etkileri göz ardı edilmemelidir. Her ne kadar diyareden kaynaklanan eş zamanlı dehidrasyon, plazma albümin konsantrasyonlarında yalancı yükselmeye neden olursa da, malabsorptif bileşenin bulunmadığı ülseratif kolitte bile sayısal olarak düşük albümin yaygındır. Benzer şekilde, akut faz reaktanı ve (diğer taraftan) demir eksikliği göstergesi olduğundan ferritin seviyesi de yanıltıcı olabilir.

Büyüme geriliği çok kolay geri dönüşümsüz olabildiğinden tartışmalı olarak malnütrisyonun en ciddi sonucudur. Büyüme hızındaki düşüş, çocuk halen 10. sentilde olsa bile ciddi malnütrisyonu gösterebilir. Bu nedenle İBH olan çocuklarda büyüme hızı ve gelişmenin düzenli olarak kontrol edilmesi uygundur. Düzenli büyüme hızı ölçümleri kuvvetle önerilmektedir.

Hastalarda protein enerji malnütrisyonu varsa veya büyüme geriliği gösteriyorlarsa, yudumlayarak besleme veya enteral nütrisyon için suplemanlar verilmelidir. Normalde tek başına diyet danışmanlığı bu hastalarda etkili değildir. Malnütrisyonu ve düşük hastalık aktivitesi olan erişkin hastalara, örneğin standart diyetlerine ek olarak günlük 500 ml polimerik diyet sağlanmalıdır. Bu diyetin nütrisyonel durumu düzeltirken hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Büyüme geriliği olan çocuklar kadar malnütrisyonlu ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastalar enteral nütrisyonla tedavi edilmelidir. Standart polimerik diyet nazogastrik tüp veya gastrostomi tüpüyle sürekli olarak infüze edilmelidir. İnfüzyon hızlarının düşük olarak başlaması ve hedef oranlara kademeli olarak ulaşılması şeklindeki önceki tavsiyeler, son kanıtlarda sürdürülmemektedir. Özellikle büyüme geriliği olan çocuklarda, uzun süreli enteral nütrisyon için, gece boyunca yapılan infüzyon hastanın normal yaşam aktivitelerini sürdürmesine imkan sağladığı için avantajlıdır. Çocuklar (ve bazı erişkinler) her gece tüplerini yutmayı kolayca öğrenirler ve genellikle kendi hedef gereksinimlerine kadar oldukça kolay infüze edebilirler. Bu bağlamda gastrostomi tüpleri de elbette kullanılabilir. Hastalar gün boyunca olağan diyetlerini yemeye devam etmelidirler. Bu süreçle çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı büyüme hızlanması ve erişkinlerde eksiğin yerine konması sağlanır. Crohn hastalığı

olan hastalarda perkütan gastrostomi tüpleri (PEG) güvenle uygulanabilir ve uzun süreli seçenek için faydalı bir araç sağlar. Hiçbir fistül gelişimi gösterilmemiştir.

Uzun süreli parenteral nütrisyon sadece tekrarlayan rezeksiyonlara bağlı kısa bağırsak hastalığı olan olgularda gereklidir. Bu hastalar bölüm 6.2.4.'te açıklandığı gibi standart parenteral nütrisyon almalıdırlar. Kısa süreli parenteral nütrisyon, eğer hastalar enteral nütrisyonu tolere edemezlerse veya ileusu ya da yüksek debili fistülü olan hastalarda peri-operatif olarak, çok şiddetli aktif fazlarda gerekli olabilir. İBH ve kısa bağırsak nedeniyle parenteral nütrisyon verilen hastalarda uzun süreli sonuçlar diğer sebeplere bağlı kısa bağırsağı olan olgularınkinden daha iyidir.

Her ne kadar, birçok İBH hastasında malnütrisyon uzun süreli nütrisyonel destek gerektiren bir problem ise de, kısa süreli (3–4 hafta) enteral veya parenteral nütrisyon bile nütrisyonel duruma uzun süren fayda sağlayarak ve genel morbiditeyi azaltarak hastaların durumunu düzeltebilir.

Aktif faz tedavisi

Nütrisyonel tedavinin Crohn hastalığı'nın aktif fazında tek başına etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar steroidlerden daha az etkili ise de, hastaların %60'ında remisyon sağlayan ve kanıtının giderek sorgulandığı 5-ASA gibi diğer ilaçlarla gayet olumlu olarak karşılaştırılır. Bu etkiyi doğrulayacak iyi plasebo-kontrollü çalışmalar yoktur, fakat Crohn hastalığında plasebo cevapları normal olarak sadece %20–25 arasındadır. Yudum besleme, tüple besleme ve parenteral nütrisyon test edilmiş ve aynı oranda etkin oldukları bulunmuştur. Elemental diyetler polimerik diyetlerden daha üstün değildir ve parenteral nütrisyon enteral nütrisyondan daha etkili değildir. Yan etkiler ve hastanın rahatsızlığı en fazla parenteral nütrisyonda ortaya çıktığından, polimerik besinlerin oral olarak uygulanmasıyla başlanan enteral besleme ilk seçenek olmalıdır. Oral besleme başarısız olduğunda veya tolere edilemediğinde, enteral tüple beslemeye dönülmesi ve peptid ya da elemental gıdaların düşünülmesi endikedir. Parenteral nütrisyon sadece istisnai olarak endikedir.

Nütrisyonel tedavinin Crohn hastalığı'nın aktif fazını etkileme mekanizması açık değildir. Birkaç hipotez tartışılmıştır:

- Luminal bakteriler ve antijen maruziyetinde azalma veya değişiklik ile giden ***bağırsak istirahati*** enflamasyonu azaltır; sıvı gıda verilmesiyle mekanik istirahat da katkıda bulunabilir.
- ***Anabolizma indüksiyonu*** immün reaksiyonu değiştirir ve bu nedenle enflamasyonu azaltır
- ***Besinlerin yapısı*** da önemli olabilir; besinin lipit içeriğinin spesifik etkilere sahip olabileceğine, örneğin omega 3- ve 6-yağ asitleri dengesindeki değişmenin önemli olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

Birçok mekanizmanın katkıda bulunması olasıdır. Bağırsak istirahati için, birçok uzman nütrisyonel rejimin tek başına verilmesini tavsiye etmektedir (aksi takdirde sadece saf sıvılara izin verilmektedir). Spesifik likit diyet ve regüler diyet kombinasyonunun

Crohn hastalığı idamesinde etkili olduğu gösterilmiştir ve kombinasyonun remisyonun sağlanmasında iş görmesi olasıdır[6].

Crohn hastalığının aktif fazında nütrisyonel tedavinin etki mekanizması olarak anabolizmanın rolü, sadece enteral nütrisyon fazı sırasında vücut proteini kazanan hastalar uzun süre remisyonda kalırken, enteral nütrisyonun kesilmesinin hemen ardından pozitif nitrojen dengesine ulaşamayan hastalarda relaps geliştiğini gösteren bir çalışma tarafından vurgulanmıştır. Bununla birlikte, tanımlanmış enteral beslemeyle klinik iyileşme, antropometrik parametrelerde ölçülebilir bir etkinin önünde gelmektedir.

Erişkinlerde Crohn hastalığı'nın aktif döneminde, her ne kadar yudum besleme benzer oranda etkili ise de, hastalar diyetten her zaman kendi ihtiyaçlarını karşılayacak kadar içmediklerinden, tüple besleme tercih edilen nütrisyonel tedavidir. Hastanın uyumsuzluğu kısmen diyetin tadının kötü olmasına bağlıdır ve ilk seçenek tedavisi olarak tüple besleme seçeneğini sunmak her zaman mümkündür.

İleusu olan hastalar gibi, enteral nütrisyonu tolere edemeyen küçük bir hasta grubunda parenteral nütrisyon gerekli olacaktır.

Hastalar tipik olarak, nazogastrik tüp aracılığıyla sürekli infüzyon yoluyla 25–35 kkal/kg/gün almalıdır. Yüz yirmi ml/saat üstündeki infüzyon hızları diyare veya reflüye yol açma eğilimindedir. İnfüzyon hızını sınırlamak için, nütrisyon başlangıçta günde 20–24 saat infüze edilmelidir, fakat tolerans geliştiğinde süre istikrarlı bir şekilde kısaltılabilir. Bolus uygulaması yüksek oranda bulantı ve diyare gibi komplikasyonlarla ilişkilidir ve bu uygulamadan kaçınmak daha iyidir. Tekrar standart formül diyetleri kullanılabilir. Özel diyetlerin, özellikle elemental diyetler veya ω-3 yağ asitleri veya glutamin içeren diyetlerin ek bir yarar sağlayıp sağlamadığını araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Henüz belirgin avantaj gösterilmemiştir.

Enteral nütrisyona 20 ml/saat düşük infüzyon hızında başlamak ve bunu 2–3 gün içinde tam doza artırmak yararlıdır. Ek olarak, birçok hastada, şiddetli diyare nedeniyle dehidrate olan, ilk birkaç gün boyunca elektrolit solüsyonları parenteral olarak infüze edilmelidir. Şiddetli protein kaybettiren enteropatisi olan hastalarda enteral nütrisyona protein konsantresi eklenmesi avantajlı olabilir.

Tek başına enteral nütrisyon en az 2 ve tercihen 4 hafta boyunca sürdürülmelidir. Doz ve süre nütrisyonel durum ve hastalık aktivitesinde azalma gibi klinik parametrelere bağlıdır. Semptomlar iyileştiğinde, hastanın bazı ek gıdalar almasına izin verilebilir ve oral nütrisyonda artışla birlikte enteral nütrisyon azaltılabilir.

Çalışmalar, hafif – orta derecede aktif Crohn hastalığı'nda enteral nütrisyonun en iyi etkilerinin elde edildiğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda, kolonla sınırlı hastalığı olan hastalar ince bağırsak tutulumu olan hastalardan daha az olumlu cevap vermişlerdir[7].

En şiddetli olgularda ve enteral tedavinin başarısız olduğu hastalarda, parenteral nütrisyon kullanılmalıdır. Her ne kadar bu tür çalışmaların uygulanmasındaki derin zorluklar nedeniyle bu durumda parenteral nütrisyonun etkisine dair rando-

mize çalışmalar mevcut değilse de, bu tedavinin etkili olabileceğini gösteren çeşitli yayımlanmış raporlar mevcuttur[8].

Crohn hastalığı'nda aktif faz tedavisi olarak nütrisyonel tedavinin etkisi iyi belgelenmişse de bu veriler ülseratif kolitte eksiktir. Bu hastalarda parenteral nütrisyon sadece toksik megakolon olgusunda endikedir ve standart nütrisyonel tedavi sıvı ve elektrolit replasmanıyla kombine edilerek, hastaya ağız yoluyla hiçbir şey verilmemelidir.

Her ne kadar birçok klinisyen tarafından özellikle kötü beslenen hastalarda enteral nütrisyon ve ilaç tedavisi kombinasyonu kullanılmaktaysa da aktif Crohn hastalığı tedavisinde bu kombinasyon konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Aktif CH olan hastalarda oral alımın genellikle bu hastaların substrat ihtiyacını karşılamadığının bilinmesi gerekir. Steroid tedavisiyle, steroidlerin oreksijenik etkisi nedeniyle oral alım artabilir; ancak bunun pozitif nitrojen ve enerji dengesi başarısına kolaylıkla destek olacağı düşünülmemelidir: en fazla cevap veren ve en uyumlu hastada bile bu durum muhtemelen haftalar alır. Bu durumda enteral nütrisyonun hiçbir negatif etkisi tanımlanmamıştır.

8.5.3. Preoperatif nütrisyon

Birkaç çalışma albümin konsantrasyonları 35 g/L altında olan ve şiddetli kilo kaybı bulunan İBH hastalarında postoperatif komplikasyon sayısında artış kadar mental ve fiziksel fonksiyonun bozulduğunu göstermiştir. Bu nedenle preoperatif nütrisyonel destek bu hastalarda tercihen enteral yolla endikedir, fakat pozitif enerji ve nitrojen dengesini sağlamak gerekliyse parenteral olarak suplemente edilir[9, 10]. Gİ cerrahide preoperatif nütrisyonla ilgili pek çok çalışmada, hastanın sonucunu iyileştirmek için en az 5 gün preoperatif nütrisyonun gerekli olduğu sonucuna varılabilir. Cerrahi acil değilse, albümin 35g/L üstüne çıkana ve hastalık aktivitesi düşene kadar hastaların beslenmesi tercih edilebilir.

8.5.4. Relapsın önlenmesi

Hastalık veya kötü beslenme durumu relapsının önlenmesi önemli bir nütrisyonel araştırma alanıdır. Karbonhidratı düşük, posadan zengin spesifik diyetlerin yararlı olduğu kanıtlanmamıştır. ω-3 yağ asitlerinin etkilerine dair veriler halen tartışmalıdır, bu nedenle bugün için rutin relaps önleyici tedavide tavsiye edilmemektedirler. Bu nedenle iyi nütrisyonel durumun devamı hastanın iyilik durumu ve yaşam kalitesi için savunulabilir. Ön veriler steroidlere bağımlı kronik aktif Crohn hastalığı olan hastalarda, yudum beslemenin hastalık aktivitesinde kötüleşme olmadan steroidlerin giderek azaltılmasına imkan sağlayabildiğine işaret etmektedir.

Birkaç çalışma bireysel eliminasyon diyetlerinin relaps olasılığını azaltabileceğini göstermiştir. En iyi eliminasyon diyetleri, tüple beslemeyle aktif fazın başarılı tedavi edilmesinden sonra sağlanmaktadır. Hasta remisyona girdiğinde her 2 günde bir, bir gıda maddesini eklemelidir. Her bir yeni gıda maddesi eklenmesinden sonra kramp veya diyare gibi semptomları belgelemelidir. Çalışmalar birçok hastanın sadece bir

veya iki gıda maddesine intoleran olduğunu göstermiştir. Ardından hasta doktoru ve diyetisyeniyle, bu tip bir diyet günlüğüyle birlikte uygun bir eliminasyon diyeti oluşturmalıdır[11]. Sıklıkla semptomlara neden olan gıda maddeleri buğday ürünleri, süt ürünleri, farklı sebzeler, maya, domates ve narenciye meyveleridir, fakat özellikler bir hastadan diğerine büyük farklılık göstermektedir.

8.5.5. İBH'nda farmakonütrisyon

Birçok diyet bileşeni İBH tedavisinde farmakonütrisyon olarak kabul edilmiştir. Birçok veri ülseratif kolitte etkili olduğu görülen ω-3 yağ asitlerini dikkate almaktadır[12]. Crohn hastalığı'nda veriler halen tartışmalıdır. Glutamin eklenmesiyle hiçbir fayda gösterilmemiştir. Tüp besleme veya yudum beslemede yüksek miktarda TGFβ içeren göreceli olarak yeni bir ürünün çocuklarda Crohn hastalığı'nın aktif dönem tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomlar ve enflamatuvar parametrelerdeki azalmalar etkileyicidir. Bununla birlikte, bu diyeti standart polimerik diyetlerle karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

8.5.6. Semptomatik tedavi

- Şiddetli stenozu olan hastalarda diyette posa içeriğinin azalması ağrıyı ve obstrüksiyon riskini azaltmada faydalıdır.
- Terminal ileum hastalığı veya rezeksiyonu olan hastalarda, safra asitlerinin reabsorpsiyonu bozulabilir ve safra asidine bağlı diyare gelişebilir. Bu hastalar diyetlerinde uzun zincirli yağ asitlerinin azalmasından veya kolestiramin gibi safra tuzu bağlayıcı ajan kullanımından fayda sağlarlar.
- Enterokutanöz fistülleri olan hastalar enteral nütrisyon kullanımıyla fistül debisinde azalma sağlayabilirler. Hastaların % 60'a varan kısmında fistül kapanabilir, ancak bu durum pek çok olguda kısa ömürlüdür ve distal obstrüksiyon olduğunda ya da postoperatif fistüllerde standart gıdanın verilmesinden sonra yeniden açılır. Biyolojik anti-tümör nekroz faktör tedavilerin ortaya çıkmasından beri kombine nütrisyonel ve medikal/ilaç tedavisinin sonuçları anlamlı olarak düzelmiştir.

Özet

Enflamatuvar bağırsak hastalığının aktif dönemi sıklıkla protein enerji malnütrisyonuna ve çocuklarda büyüme geriliğine neden olur. Ayrıca, bazı hastalarda spesifik vitamin eksiklikleri, özellikle vitamin D ve demir ve kalsiyum eksikliği tanımlanmıştır. Bu nedenle tüm İBH hastalarında düzenli nütrisyonel izleme gereklidir.

Malnütrisyonu önlemek ve tedavi etmek için nütrisyonel destek endikedir. Diyet danışmanlığı genellikle yetersizdir, bu nedenle standart polimerik diyetlerle yudum besleme veya tüp besleme gereklidir. Günlük normal oral nütrisyona izin vermek için gece boyunca tüple besleme uygulanabilir. Hastalar her gece tüp yutabilirler veya Crohn hastalığı'nda bile PEG tüpü güvenle yerleştirilebilir.

Oral suplemanların absorpsiyonunda azalma veya sınırlı tolerans nedeniyle eksiklikleri olan hastalarda intravenöz vitamin ve demir suplementasyonu gerekli olabilir. Yeterli nütrisyonel destek İBH hastalarında yaşam kalitesini düzeltir.

Enteral (ve nadiren parenteral) nütrisyon da Crohn hastalığı'nın aktif döneminin tedavisinde etkilidir ve bu nedenle steroidlere tolerans göstermeyen veya steroid almaya istekli olmayan hastalarda medikal tedaviye alternatiftir. Kronik aktif CH olan hastalarda yudum beslenmesi, steroid dozunda azalmaya imkan sağlamakta ve hastalık aktivitesini azaltmaktadır. Eliminasyon diyetinin oluşturulması zordur, fakat remisyonun sürdürülmesinde yararlı olabilir. Farmakonütrienlerin rolü halen tartışmalıdır.

Kaynaklar

1. Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33:235–244.
2. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2009; 15:2570–2578.
3. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? Dig Dis 2009; 27:404–411.
4. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2006; 25:260–274.
5. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficienty anemia in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7:599–610.
6. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011; 300:191–201.
7. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009; 15:2081–2088.
8. Shiloni E, Coronado E, Freund HR. Role of total parenteral nutrition in the treatment of Crohn's disease. Am J Surg 1989; 157:180–185.
9. Kelly DG, Fleming CR. Nutritional considerations in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24:597–611.
10. Hussain A, Korzenik JR. Nutritional issues and therapy in inflammatory bowel disease. Semin Gastrointest Dis 1998; 9:21–30.
11. Gross M. Nutrition in chronic inflammatory bowl diseases. What your patient tolerates is permitted MMW Fortschr Med 2002; 144:40–43.
12. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R. Dietary conjugated linoleic acid and ω-3 polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13:569–573.

8.6. Karaciğer hastalığında nütrisyonel destek

M Plauth

Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- Karaciğer sirozu olan hastalarda yaygın görülen bir komplikasyon olarak protein-enerji malnütrisyonunu tanımlamak
- Karaciğer hastalığında nütrisyonel destek yöntemlerini tanımak
- Akut karaciğer hastalığı'nda nütrisyonel tedavinin temel prensiplerini açıklamak
- Kronik karaciğer hastalıklarında nütrisyonel tedavi önerilerini bilmek

Giriş

Fulminan karaciğer yetmezliği olmayan akut karaciğer hastalığı akut-faz yanıtıyla ilişkili herhangi bir hastalıkla aynı metabolik etkileri indükler. Nütrisyonel durum üzerindeki etki hastalığın süresine ve hastanın nütrisyonel durumunu tehlikeye sokmuş olan altta yatan herhangi bir kronik karaciğer hastalığının varlığına bağlıdır.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar malnütrisyon riski altındadır. İlerlemiş siroz hastalarında protein enerji malnütrisyon prevalansı yüksektir. Bu hastalarda total vücut proteininde anlamlı kayıp ve iskelet kası veya immünolojik performansta bozulma gibi eş zamanlı bir organ fonksiyonu kaybı gelişir[1]. Malnütrisyon riski altındaki olgular, nütrisyonel öykü ve subjektif global değerlendirme (SGD) veya antropometri (kol çevresi, deri katı kalınlığı) gibi standart klinik muayene ile güvenilir bir şekilde tanımlanabilir. Yatak başında, vücut hücre kitlesi kaybını ölçmek için bioimpedans analizi kullanılabilir (faz açısı). Diğer nedenlerle karşılaştırıldığında alkolik orijinli sirozda total vücut proteini büyük oranda azalır. Metabolik şartlar stabil ise yeterli nütrisyonla vücut hücre kitlesi yeniden oluşturulabilir.

8.6.1. Karaciğer hastalığında nütrisyon

8.6.1.1. Oral diyet

Genel olarak, karaciğer hastalığı olan hastalar normal diyeti tolere ederler. Hastaların çoğunluğu herhangi bir diyet kısıtlamasına ihtiyaç duymazlar ve hatta bu kısıtlamadan zarar görebilirler. Diyetteki yağın azaltılması kolestazı olan hastalarda steatore semptomlarının azaltılmasında yararlı olabilir, fakat bu kısıtlama yetersiz enerji alımı riskiyle ilişkilidir ve uygun klinik çalışmalarla desteklenmemektedir. En az bir geç gece öğününü içeren dört – yedi küçük öğünden oluşan modifiye yeme modeli stabil sirotik hastalarda nitrojen ekonomisi ve substrat kullanımını düzeltir.

Eğer hastalar mental durumda yavaşlama olmadan 70 g/gün değerinden daha fazla protein alabiliyorlarsa, diyetlerinde değişiklik yapılması gerekli veya etkili değildir[2, 3]. Sınırda protein intoleransı olan hastalarda (60–70 g protein/gün) bitkisel kaynaklı diyet veya posadan zengin diyet hepatik ensefalopatiyi önlemeye yardım edebilir. Ancak bu tip diyetlerin nitrojen ekonomisini sürekli olarak düzeltmeyeceği akılda tutulmalıdır.

8.6.1.2. Diyet suplemanları

Oral suplemanlar istenen miktarda özel bir substratın hastaya verilmesini sağlarken oral diyetin alınmasına izin verir.

Suplemental yudum besleme

Sadece yemekle nütrisyonel gereksinimlerine ulaşamayan kötü beslenen sirotik hastalarda örneğin her biri 300 kkal içeren iki adet 200 ml standart polimerik formül içeceğiyle suplemental yudum besleme kullanılabilir[3].

Dallı zincirli amino asitler (DZAA)

Çok nadiren günlük 1,0 g/kg/gün protein alımını tolere edemeyen sirotik hastada diyetteki proteinin 0,5 g/kg/gün düzeyine indirilmesi gerekebilir, fakat eğer mümkünse bundan kaçınılmalıdır. Bu durumda, yersiz ensefalopati riski olmadan 0,25 g/kg/gün DZAA içeren oral suplementasyon ile pozitif nitrojen dengesi ve nitrojen alımında iyileşme sağlanabilir. Ancak, protein intoleransının geçici bir fenomen olduğu ve daha sonra günlük diyet proteinindeki artış yavaş olduğunda, hastaların daha fazla protein alımına tolerans gösterebilecekleri iyi bilinmelidir. Uzun süreli DZAA suplementasyonunun daha iyi nitrojen birikimi ve karaciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, normal diyet DZAA (0,25 g/kg/gün) eklenmesi, stabil siroz hastalarında mental durum üzerinde olumlu etkiler oluşturmuştur[2–4].

Mikrobesinler

Kolestaz ve safra tuzu eksikliğine bağlı steatoresi olan hastalarda ve ayrıca alkol bağımlılarında yağda çözünen vitaminlerin eksikliği gözlenmektedir. Hem vitamin A hem de çinko suplementasyonu tat alma fonksiyonunu ve buna bağlı olarak muhtemelen istemli gıda alımını düzelterek nütrisyonel durumu indirekt olarak değiştirebilir. Sirozda, özellikle alkole bağlı sirozda, suda çözünen vitaminlerin eksikliği nadir değildir. Alkol bağımlıları karbonhidrat beslenmesi ile maskelenebilen ve önceden vitamin B_1 verilmemesi durumunda Wernicke ensefalopatisine neden olan vitamin B_1 eksikliği açısından özellikle risk altındadırlar[2–4].

Hem alkolik hem de non-alkolik karaciğer hastalığında çinko ve selenyum eksikliği gözlenmiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda ensefalopati ve çinko eksikliği arasındaki ilişki gösterilmişse de, üç randomize oral suplementasyon çalışması subklinik ensefalopati hastalarında çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur.

Osteopenili hastaların tedavisinde kalsiyum ve vitamin D suplementasyonu önerilmişse de, bu ölçümler primer biliyer siroz hastalarında kemik mineral dansitesini iyileştirmede başarısız olmuştur; östrojen replasmanı daha etkilidir.

Vitamin ve eser element eksikliği tanısını koymak zor olabileceğinden oral suplementasyon serbest olarak uygulanabilir. Kötü beslenen sirotik hastalar yeniden besleme sendromu gelişimi açısından risk altındadırlar ve bu nedenle potasyum, magnezyum ve fosfat serum düzeyleri izlenmelidir.

8.6.1.3. Enteral besleme

Birçok kötü beslenmiş sirotik hasta anorektiktir ve normal oral alımla besin gereksinimlerini karşılayamazlar. Bu durum likit formülle artifisiyel beslemenin, yeterli miktarda besin sağlamak için sadece normal oral nütrisyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Dahası alkolik karaciğer hastalarında günlük kalori alımının miktarı, yaşam süresiyle ile pozitif olarak ilişkilidir[8].

Esas olarak stabil karaciğer hastalığı veya akut alkolik hepatiti olan hastaları içeren birçok çalışmada aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

- Spontan oral nütrisyona ek olarak enteral nütrisyon, yaşam süresi ve karaciğer fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilidir.
- Yararlı etkiler en kolay, hasta ve kontrollerin isteyerek azaltılmış oral alımlarında görülmüştür. Bu çalışmalarda, birçok hasta mental durum üzerinde ters etki olmadan 1,8 g/kg/gün düzeyine kadar protein alımını tolere eder.
- Büyük ihtimalle, gözlenen sonuçlar tedavi gruplarında artan besin alımının sonucudur.
- Yararlı etkiler DZAA zengin formüller kadar standart formüllerle de gözlenmiştir[2,3].
- Noktürnal suplemental besleme total vücut nitrojenini gündüz beslenmesinden daha etkin şekilde düzeltir[5].

Alkolik hepatitte, konvansiyonel amino asit solüsyonları kullanılan parenteral nütrisyon, mortaliteye belirgin bir etkisi olmayan kontrollü çalışmalarda oral nütrisyona supleman olarak kullanılmıştır. Tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda tedavi gruplarında nütrisyonel durum ve karaciğer fonksiyonunun iyileştiği bulunmuştur. Artan nitrojen alımında nöropsikiyatrik durumla ilişkili hiçbir zararlı etki gözlenmemiştir. Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada, enteral nütrisyon alan şiddetli alkolik hepatit hasta grubu ile kortikosteroid tedavi alan kontrol grubu arasında 360 günlük mortalitede hiçbir farklılık bulunmamıştır. Ancak, steroid grubunda enfeksiyöz komplikasyon oranı daha yüksektir[3].

Tüple beslemeye ne zaman başlanacağı kararı tartışmalıdır. Yetersiz alım nedeni ile tüple besleme, oral beslemeye göre daha üstün sonuçlar ortaya koyarken, diğerleri varis kanaması riski nedeniyle kuşkuludur. Yavaş veya aralıklı GİS kanama enteral besleme için mutlak bir kontrendikasyon değildir. Herhangi bir durumda, hastalar aç bırakılmamalı ve tüple beslemeye başlama geciktirilmemelidir. Enteral beslemenin aralıklı (yaygın klinik uygulama) veya sürekli olup olmayacağı konusunda genel bir uzlaşı yoktur. Sirotik hastalar için likit enteral formül tercihen yüksek enerji dansitesi (1,5 kkal/ml) ve düşük sodyum içeriğine (40 mmol/gün) sahip olmalıdır, bu nedenle bu formüller sıvı retansiyonu olan hastalarda kullanılabilir[3].

8.6.1.4. Parenteral nütrisyon

Parenteral nütrisyon, oral nütrisyon veya enteral tüp beslemesine uygun olmayan veya istekli olmayanlar için saklanmalıdır.

DZAA içeriği yüksek (%40–45) ve aromatik amino asit ve metionin miktarı düşük olan solüsyonlar, hepatik ensefalopati tedavisinde değer taşıyabilirler, fakat nütrisyonel durum üzerinde belgelenmiş üstün etkileri yoktur. Hepatik ensefalopati tedavisinde DZAA etkinliği çelişkili sonuçlar ortaya koyan bir dizi kontrollü fakat çok heterojen çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmaların meta-analizi DZAA-zenginleştirilmiş solüsyonlar ile mental durumda düzelme olduğunu, fakat yaşam süresinde bir düzelme olmadığını göstermiştir. Sirotik hastalarda, yaşam süresi belirleyicileri olan enfeksiyon ve kanama gibi şiddetli ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar ensefalopatiye neden olmaktadır. Bu nedenle DZAA-zenginleştirilmiş solüsyonların kullanıldığı parenteral nütrisyonun

kısa süreli yaşam süresini düzeltmede başarısız olması sürpriz değildir. Ayrıca, 397 akut HE hastasının incelendiği yedi randomize kontrollü çalışmanın Cochrane analizinde parenteral DZAA uygulamasının HE seyri üzerinde anlamlı, pozitif etkisi olduğu, fakat yaşam süresi üzerinde bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Son zamanlarda, hemoglobinde izolösin olmaması nedeniyle, kanın üst Gİ-kanama sonrasında DZAA antagonizmasına yol açan biyolojik değeri düşük bir protein kaynağı olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar sadece izolösin infüzyonuyla ensefalopatinin üstesinden gelinse de, bu antagonizma hiperamonemiye neden olmaktadır. Bununla birlikte, iv infüzyon için izolösin solüsyonları ticari olarak mevcut değildir. DZAA-zengin amino asit solüsyonları yüksek miktarda izolösin ve diğer DZAAlar, lösin ve valin içerir[2,4].

Sadece az sayıda çalışma enerji sağlayan substratlar yağ ve karbonhidratın optimal kompozisyonu sorusuna değinmiştir ve sistematik çalışmalardan hiçbir veri elde edilememiştir. Siroz hastalarında infüze edilen lipitlerin plazma klirensi ve oksidasyonu normaldir. İki çalışmada glukoz ve lipitler 40–50: 50–60 (glukoz:lipit) kalorik oranda metabolik yakıtlar olarak kullanılmıştır. Bir çalışmada, tek başına glukozla karşılaştırıldığında, hem glukoz hem lipitin eş zamanlı olarak infüze edilmesinde substrat ve metabolit konsantrasyonlarının çok daha uygun olduğu rapor edilmiştir. Karaciğer nakil hastalarında saf soya fasulyesi yağ emülsiyonlarıyla karşılaştırıldığında ω-6 doymamış yağ asidi içeriği düşük olan MCT/LCT emülsiyonları kullanıldığında retikülo-endotelyal sistemin daha iyi fonksiyon gösterdiği gözlenmiştir. MCT ve/veya zeytinyağı ve/veya balık yağına bağlı yeni yağ emülsiyonları karışımının ω-6 doymamış yağ asitleri içeriği geleneksel soya fasulyesi temelli LCT emülsiyonlarından daha düşük olduğundan (ω-6:ω-3=8,1) yeni emülsiyonlar lökosit ve immün-fonksiyon açısından daha az supresif ve daha az pro-enflamatuvardır[4].

Stabil siroz hastalarında preoperatif parenteral nütrisyon rutin olarak tavsiye edilmemektedir. Şant içermeyen laparotomiye giden sirotik hastalarda malnütrisyon ölümü de içeren postoperatif komplikasyonların riskini artırmaktadır. Sirotik hastalarda, parenteral nütrisyon için DZAA-zengin solüsyon yerine konvansiyonel solüsyon kullanıldığında, karaciğer rezeksiyonu, splenektomili özofageal transseksiyon veya distal splenorenal şant prosedürleri sonrasında postoperatif ensefalopati oranında artış yoktur. Hepatoselüler kanser ameliyatı yapılan hastalarda pre- ve postoperatif parenteral nütrisyon, mortalite ve nütrisyonel durum açısından izotonik glukoz ve elektrolit solüsyonlarından üstündür[4].

8.6.2. Nütrisyonel tedaviyle ilişkili tanı için yorumlar

Önceki paragraflarda sunulan ve tartışılan kanıtlara dayanarak, hastalık durumlarına göre nütrisyonel tedaviye rehberlik etmek üzere aşağıdaki sonuç verilebilir.

Alkolik Steatohepatit (ASH)

ASH hastalara, oral alımla kendi kalorik gereksinimlerini karşılayamadıklarında ve ileus veya 4. derece ensefalopati gibi kontrendikasyonlar yoksa enerji dansitesi yüksek

polimerik enteral formüller kullanılarak destek enteral nütrisyon uygulanmalıdır. Hastalar yeterli oral diyeti sürdüremediklerinde nazogastrik tüple besleme (özofagus varisleri durumunda bile) tavsiye edilir. Parenteral nütrisyon, enteral nütrisyona uygun olmayan veya tolere edemeyen alkolik hepatit hastalarında malnütrisyon tedavisinde yararlı bir terapötik seçenektir[3, 4].

Karaciğer sirozu

Kompanse sirozu olan hastalar parenteral veya enteral nütrisyona ihtiyaç duyarlarsa tercihen besin dansitesi yüksek standart solüsyonlarla beslenebilirler. Terapötik hedef aşırı tuz ve su yüklemesi olmadan pozitif enerji ve besin dengesi sağlamak için yeterli miktarda enerji ve protein veya amino asit vermektir. Sirozda, karaciğer glikojen depoları tükenir ve bu nedenle oral veya enteral yolla yeterince beslenebilen fakat 12 saatten uzun süre geçici olarak gıda alamayan (noktürnal açlık dahil!) sirotiklere 2–3 g/kg/gün iv glukoz verilmelidir. Bu açlık dönemi 72 saati aştığında total PN gereklidir[4].

Klinik olarak stabil siroz hastalarında vücut kompozisyonunu *sürdürmek* için 1,3 × İET veya 25–30 kkal/kg/gün non-protein enerji artı 1,0–1,2 g/kg/gün protein önerilmektedir.

Replesyon gereken kötü beslenmiş hastalarda, alımlar daha fazla olmalı ve bu tip hastalar 35–40 kkal/kg/gün miktarında non-protein enerji artı 1,6 g/kg/gün miktarına ulaşan protein almalıdırlar. Bu hastalarda, düşük-evre ensefalopati (I-II[a]) yeterli protein desteği için bir kontrendikasyon değildir[2, 3].

Karaciğer sirozu ile ensefalopati

Yeterli nütrisyon tek başına hepatik ensefalopatiyi ortadan kaldırır ve parenteral nütrisyon sadece oral veya enteral nütrisyon mümkün olmadığında endikedir. Karaciğer fonksiyonunun daha fazla bozulmaması ve majör klinik komplikasyonların olmaması durumunda DZAA hepatik ensefalopati hastalarında mental durumu düzeltebilir. DZAA yoluyla ensefalopatinin düzelmesi mutlaka tek başına daha iyi nütrisyonun sonucu değildir. Ancak, DZAA-zengin solüsyonların kullanımı yaşam süresi üzerinde etkili değildir[2, 4].

Ana problem olarak ensefalopatisi olan hastalarda, hastanın protein-intoleran olduğunu düşünmeden önce diğer presipite edici sebepler dışlanmalıdır. Bu çok nadir durumu tedavi etmenin dışında, geçici protein kısıtlaması bile yararlı değildir. Proteine intoleran olduğu ispatlanmış hastalarda, oral DZAA suplementasyonu yeterli nitrojen alımına ulaşmada yararlı olabilir. Komadaki hastalara (ensefalopati III-IV[a]) 25–30 kkal/kg/gün non-protein enerji artı 1,0 g/kg/gün DZAA-zengin amino asit solüsyonları sunan TPN rejimleri güvenle verilebilir[2, 4].

Kronik karaciğer hastalığında perioperatif parenteral nütrisyon

Sirotik hastalar acil postoperatif nütrisyondan fayda görürler ve ensefalopatinin olmadığı durumlarda konvansiyonel amino asit solüsyonlarından ziyade DZAA-zengin

solüsyonları kullanmaya gerek yoktur. Erken enteral nütrisyonun en az parenteral nütrisyon kadar etkili olması mümkündür.

Akut karaciğer yetmezliğinde nütrisyon

Bu hastalarda kontrollü çalışmalar yoktur, fakat geçerli metabolik değişiklikler konusunda daha fazla bilgi veren çalışmalar vardır[7, 8]. Hipoglisemiyi önlemek veya tedavi etmek için parenteral glukoz (2,0 g/kg/gün) verilmesi mantıklıdır.

Prensip olarak, akut karaciğer yetmezliği hastaları, mümkün olduğunca parenteral nütrisyona göre enteral nütrisyona öncelik verilerek, diğer kritik hastalar gibi beslenmelidirler. Beslenme solüsyonlarının optimal içeriği, enteral nütrisyonun metabolik izlemi veya azalan enfeksiyöz komplikasyon oranlarının doğrulanmasına ilişkin sistematik çalışmalar yoktur. Bu sınırlı kanıta rağmen, yüksek hacimli merkezlerde enteral nütrisyon başarıyla kullanılmıştır[6].

Yağ hepatositler için önemli bir enerji kaynağıdır ve akut karaciğer yetmezliği hastalarının parenteral olarak beslenmesinde de yararlı gibi görünmektedir. Günümüzde, bu hasta grubunda fiziksel LCT ve MCT karışımları yaygın olarak kullanılmaktadır ve substrat kullanımı ve ω-6 yağ asidi içeriği açısından muhtemelen en güvenli seçeneği sunmaktadır.

Klinik uygulama derlemesinde, her ne kadar çoğunluk I.V. amino asitleri kullandığını rapor etmiş olsa da parenteral amino asit solüsyonlarının kullanımı evrensel kabul görmemiştir[6]. Yüksek arteriyal amonyak düzeyleri karaciğer yetmezliği (KY) hastalarında bağımsız kötü sonuç göstergesi olarak tanımlandığından, verilecek amino asidi izlenen amonyak düzeylerine göre ayarlamak akıllıca görünmektedir[4]. Karaciğer hastalığında, patofizyolojik düşünceler, DZAA zengin spesifik solüsyonların kullanılmasının akıllıca olduğunu gösterse de, akut KY'nde standart solüsyonlarla karşılaştırıldığında, sonuçların daha iyi olduğunu ortaya koyan klinik çalışmalar mevcut değildir.

Nütrisyon ve karaciğer transplantasyonu

Her ne kadar transplantasyon bekleyen kötü beslenmiş sirotik hastalarda nütrisyonel tedaviye başlanması mantıklı görünse de, bu tedavinin sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmemiştir. Hipermetabolik ve kötü beslenmiş hastaların karaciğer transplantasyonuna giderken mortalite riski yüksek ise de, tek başına malnütrisyon genellikle transplantasyon kontrendikasyonu değildir. Bu nedenle bu hastalarda yukarıda açıklanan stratejilerin uygun kombinasyonu ile nütrisyonel destek verilmesi tavsiye edilmektedir[2, 3].

Transplantasyon sonrasında, greftlenen hastalar substrat gereksinimi ve kullanımı açısından genel cerrahi hastalarından farklı değildir. Postoperatif olarak, erken enteral nütrisyon iyi tolere edilir ve komplikasyon oranları ile maliyetlerini azaltabilir.

Özet

Kronik karaciğer hastalığında protein-enerji malnütrisyonu yaygındır ve yetersiz alıma bağlı negatif besin dengesi sıktır. Bu nedenle, nütrisyonel tedavinin hedefi zararlı olabilecek kısıtlayıcı diyetleri uygulamak yerine, nütrisyonel durumu düzeltmek için yeterli miktarda enerji, nitrojen ve mikrobesin verilmesini sağlamaktır.

Kaynaklar

1. Peng S, Plank LD, McCall JL et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am J Clin Nutr 2007; 85:1257–1266.
2. Plauth M, Merli M, Kondrup J et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997; 16:43–55.
3. Plauth M, Cabr E, Riggio O et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin Nutr 2006; 25:285–294.
4. Plauth M, Cabré E, Campillo B et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrititon: hepatology. Clin Nutr 2009; 28:436–444.
5. Plank LD, Gane EJ, Peng S et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. Hepatology 2008; 48:557–566.
6. Schütz ET, Bechstein W-O, Neuhaus P et al. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. Clin Nutr 2004; 23:975–982.
7. Clemmesen JO, Hoy C-E, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. J Hepatol 2000; 33:941–948.
8. Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. Gastroenterology 2000; 118:1131–1139.

8.7. Renal hastalıkta nütrisyonel destek

W Druml, N Cano, V Teplan

Çeviren: ***H Akpınar***

Öğrenim hedefleri

- Renal hastalığı olan hastalarda metabolik anormallikleri anlamak
- Üremide nütrisyonel durum belirleyicilerini ve malnütrisyon sebeplerini bilmek
- Renal hastalıkta nütrisyonel desteğin amaçlarının yanı sıra diyetlerin tipi ve içeriğinin farkında olmak

Giriş

Akut ve kronik böbrek hastalığında (KBH) 'protein-enerji tükenmesi' terimi yakın zamanda bir uzman panelinde vücut protein kitlesi ve yakıt rezervleri kaybı olarak tanımlanmıştır[1]. Üç özellik mevcut olduğunda protein-enerji tükenmesi tanısı konmalıdır:

- serum albümin, transtiretin veya kolesterol düzey düşüklüğü
- vücut kitlesinde azalma (düşük veya azalmış vücut kitlesi veya yağ kitlesi veya protein ve enerji alımında azalma ile kilo kaybı)
- kas kitlesinde azalma (kas tükenmesi veya sarkopeni, orta kol kas çevresinde azalma)

Etiyoloji, tanı ve nütrisyonel tedavi (aynı zamanda nütrisyonel destek) kronik ve akut renal hastalığı olan hastaların standart bakımının parçası olmalıdır.

8.7.1. Patofizyoloji

KBH ve renal yetmezliği olan hastalar nütrisyonel destek, nütrisyonel gereksinim ve nütrisyonel rejim bileşeninin farklı (ve bazen çelişkili) amaçlarıyla oldukça heterojen olgu gruplarından oluşmaktadır.

Renal yetmezlik vücuttaki her metabolik yolu çok veya az etkileyen pan-metabolik ve pan-endokrin bir anormalliktir. Her bir hastada renal yetmezliğin çeşitli formlarında ve hastalığın seyri sırasında metabolik görünümlerin (ve nütrisyonel ihtiyaçların) farklılığına rağmen, hastaların metabolik değişikliklerinde ortak özellikler vardır (Tablo 8.7.1.).

Enerji metabolizması renal disfonksiyondan (oksijen tüketimini artırmaktan çok azaltan) büyük çapta etkilenmez ve daha çok eşlik eden komplikasyonlar tarafından belirlenir.

Tablo 8.7.1. KBH veya renal yetmezlik hastalarında temel metabolik anormallikler

Renal yetmezlik hastalarındaki metabolik anormallikler
Periferik insülin direnci
Lipolizin bozulması
Protein katabolizması aktivasyonu ile birlikte ya da aktivasyon olmadan düşük-derece enflamatuvar durum
Araya giren hastalığa karşı artmış katabolik yanıt
Metabolik asidoz
Hiperparatiroidizm, üremik kemik hastalığı
Vitamin D_3 aktivasyonunda bozulma
Renal anemi

Renal replasman tedavilerinin metabolik ve nütrisyonel sonuçları

Renal replasman tedavileri çok sayıda metabolik yan etkiye neden olur. Nütrisyonel substratların (örn. amino asitler ve suda çözünen vitaminler) kaybı, aynı zamanda sistemik etkiler (örn. biyo-geçimsizliğin bir sonucu olarak protein katabolizması aktivasyonu ve lipit peroksidasyonunda artış) bunların arasındadır. Akut renal yetmezliği (ARY) olan hastalarda, sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) metabolik yan etkileri tedavinin sürekli şekli ve yüksek sıvı döngüsüne bağlı olan birinci basamak tedavi haline gelmiştir. ARY hastasında nütrisyonel program tasarlanırken bu etkiler mutlaka dikkate alınmalıdır (aşağıya bakınız).

Stabil KBH hastalarında (evre 4–5), renal replasman tedavisinde veya ARY'de üç temel alana odaklanarak nütrisyonel tedavi düşünülebilir.

8.7.2. Renal hastalığı olan hastaların nütrisyonel tedavisi

8.7.2.1. Stabil kronik böbrek hastalığı (KBH) olan non-katabolik hastalar

Ek metabolik özellikler

Eş zamanlı hastalık ve kesin metabolik asidoz kompansasyonu olmadığında, hastalar genellikle (büyük oranda) katabolik değildir.

Tablo 8.7.2. KBH, HD veya KAPD (stabil) hastalarında günlük nütrisyonel gereksinimler

		Konservatif terapi	Hemodiyaliz	Peritoneal diyaliz
Enerji	(kkal.kg-1)	>35	30–35	>35*
Protein	(g.kg-1)	0,6–0,8	1,1–1,4	1,2–1,5
Fosfor	(mg)	600–1000	800–1000	800–1000
	(mmol)	19–31	25–32	25–32
Potasyum	(mg)	1500–2000**	2000–2500	2000–2500
	(mmol)	38–40	40–63	40–63
Sodyum	(g)	1,8–2,5**	1,8–2,5	1,8–2,5
	(mmol)	77–106	77–106	77–106
Sıvı	(ml)	Kısıtlanmamış	1000 ml + GA	1000 ml+UF+GA

* Diyalizattan gelen enerjiyi (glukoz) içerir
** Bireysel gereksinimler büyük farklılık gösterebilir
GA – günlük (idrar) atımı, UF – ultrafiltrasyon

Nütrisyonel durum

Hastalar, üremiyle ilişkili faktörler, metabolik asidoz ve eş zamanlı hastalık, bozulmuş iştah ve oral gıda alımı, üreminin gastrointestinal yan etkileri ve potansiyel olarak yanlış yönlendirilmiş diyet rejimleri nedeniyle yüksek malnütrisyon riski altındadırlar.

Nütrisyonel tedavinin amaçları

Nütrisyonel tedavinin amaçları, renal hastalığın erken evresinde malnütrisyonu önlemek ve/veya optimal nütrisyonel durumu sürdürmek, atık ürünlerin birikimini azaltmak veya kontrol etmek, hiperlipidemiyi tedavi ederek kardiyovasküler hastalığı önlemek, vitamin-D eksikliğini ve hiperparatiroidizmi tedavi ederek kemik hastalığıyla başa çıkmak ve renal disfonksiyonun ilerlemesini yavaşlatmak için renal anemiyi düzeltmektir.

Not: KBH olanlarda aşırı nütrisyonla oluşan toksik etkinin ortaya çıkmasıyla çok az vermeyle malnütrisyonun ortaya çıkması arasında hassas bir denge vardır.

Besin gereksinimleri Tablo 8.7.2'de özetlenmektedir. Protein, fosfor, potasyum, bikarbonat, aktif vitamin-D_3 analogları ve demire özellikle dikkat edilmelidir; gerektiğinde eritropoezi-uyarıcı ajanlar uygulanmalıdır.

Diyet tedavisi sırasında, en tartışmalı soru protein alımıyla ilişkilidir. Orta derecede (en azından) protein kısıtlaması (0,7–0,8 g/kg/gün) konusunda bir uzlaşı vardır. Eğer protein alımı <0,6 g/kg/gün düzeyine inerse amino asitlerin keto-analoglarının suplemanı[2, 3] verilmelidir. Her bir hastada elektrolit kısıtlamasının kapsamı değişiktir. Bu hastalarda bikarbonat suplementasyonu unutulmamalıdır. Parenteral nütrisyon (PN) ve enteral nütrisyon (EN) genellikle sadece akut hastalığı olan hastalara verilir (aşağıya bakınız).

8.7.2.2. Kronik renal replasman tedavisindeki hastalar

Kronik renal replasman tedavisi (hemodiyaliz (HD); kronik ambulatuvar peritoneal diyaliz (KAPD)) alan hastalar genellikle kötü beslenmektedir veya malnütrisyon gelişimi açısından çok yüksek risk taşırlar. HD hastalarında, hastaların >%20'sinde yaşam

Tablo 8.7.3. Hemodiyaliz hastalarında malnütrisyon nedenleri

Hemodiyalize alınan hastalarda malnütrisyon
Azalmış oral besin alımı (anoreksi, depresyon, kısıtlı diyetler, düşük sosyal durum)
Üreminin gastrointestinal sonuçları
Üremik toksisite: yetersiz diyaliz tedavisi
Metabolik asidoz
Endokrin faktörler (büyüme faktörü anormallikleri, eritropoietin ve erkek hormonlarında eksiklik, insülin rezistansı, hiperparatiroidizm)
Diyalizle ilişkili faktörler (besin kaybı, protein katabolizmasının ortaya çıkması)
Diyabetes mellitus
Azalmış fiziksel aktivite
Araya giren hastalık (örn. enfeksiyonlar)

süresini tehlikeye sokabilen orta derecede – şiddetli eksik beslenme bildirilmiştir[4]. Kötü beslenen HD hastalarında yıllık mortalite oranları ~%25–30'dur. Sürekli HD yapılan hastalarda protein-enerji tüketiminin ana sebepleri Tablo 8.7.3.'te verilmektedir. Azalan besin alımının rolü birincil derecede önemlidir[5–7]. Diyabetes mellitus HD hastalarında oldukça prevalandır ve protein depolarının tükenmesi ile birliktedir[8]. HD'nin kendisi katabolik bir olaydır ve her gün diyalizatta 10–13 g amino asit kaybedilmektedir. KAPD'de her gün diyalizatta 8–9 g protein kaybedilmektedir (her ne kadar ≤125 g glukoz kazanılabilirse de).

Renal replasman tedavisi sırasında nütrisyonel tedavi

Nütrisyonel tedavinin amacı, malnütrisyonu önlemek, saptamak veya tedavi etmek, sıvı, atık ürün, potasyum ve fosfor birikimini azaltmak, üremi komplikasyonlarını (kardiyovasküler hastalık, kemik hastalığı) önlemektir.

Nütrisyonel izlem

Tablo 8.7.4. diyaliz hastalarının rutin nütrisyonel izlemi, ölçüm sıklığı ve önerilen düzeyler hakkında tavsiyeler vermektedir. Tablo esas olarak diyet görüşmeleri, vücut

Tablo 8.7.4. İdame diyalizindeki hastalarda nütrisyonel değerlendirme parametreleri

KDOQI, NKF (HD ve peritoneal diyaliz) [5]	EBPG nütrisyon önerileri (HD) [9]
Pre-diyaliz serum albümin: aylık. Serum albümin ≥40 g/L olmalı (bromokresol yeşil metot)	Diyet görüşmesi: her 6–12 ayda bir veya >50 yaş veya >5 yıl HD hastalarında her 3 ayda bir
VA: olağan post-diyaliz (HD) veya post-drenaj (peritoneal diyaliz) yüzdesi, aylık	Ay boyunca ortalama post-diyaliz VA ve ortalama VA'da yüzde değişiklik. VKİ >23,0 olmalıdır
Standart (NHANES II) vücut ağırlığının VA yüzdesi, her 4 ayda bir	nPNG: HD'in başlamasından 1 ay sonra ve arından üç ayda bir. nPNG >1,0 g/kg/gün olmalıdır
Her 6 ayda bir SGD	Serum albümin: HD'in başlamasından 1 ay sonra ve arından üç ayda bir. Serum albümini >40 g/L olmalıdır
Diyet görüşmesi ve/veya günlük	Serum transtiretin >300 mg/L olmalıdır
nPNG, 6 ayda bir	Serum kolesterolü minimum laboratuvar eşik değerinin üstünde olmalıdır

KDOQI – Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi; NKF – Ulusal Böbrek Vakfı; EBPG – Avrupa En İyi Pratik Kılavuzu; HD – hemodiyaliz; VA – Vücut ağırlığı; VKİ – Vücut kitle indeksi; NHANES – Ulusal Sağlık ve Nütrisyon İncelenme Araştırması; nPNG – normalleştirilmiş protein nitrojen görünümü; SGD – subjektif global değerlendirme.

ağırlığı (VA), vücut kitle indeksi (VKİ), serum albümin ve transtiretin ve normalleştirilmiş protein nitrojen görünümüne (nPNG) dayanmaktadır.

Stabil durumlarda, pre- ve post-diyaliz kan üre nitrojeni (BUN) ve üre dilüsyon aralığından hesaplanan nPNG (g/kg/gün) günlük protein alımını yansıtır[37].

Besin gereksinimleri

- HD ve peritoneal diyaliz hastalarının protein, enerji, sıvı ve elektrolit ihtiyaçları Tablo 8.7.2'de özetlenmektedir. Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Birliği (ESPEN), Ulusal Böbrek Kuruluşu (NKF) ve Avrupa Diyaliz Transplantasyon Birliği (EDTA) tarafından >%50 yüksek biyolojik değeri olan proteinlerle önerilen protein alımları (g/kg/gün) sırasıyla 1,2–1,4, 1,2 ve >1,1 idi[6,7,39].
- Enerji alımı önerileri hastanın yaşı ve fiziksel aktivitesine göre 30 ile 40 kkal/gün arasında değişmektedir. Diyalizle ortaya çıkan kayıplar nedeniyle, suda çözünen vitaminler verilmelidir.
- Nütrisyonla ilgili son Avrupa En İyi Pratik Kılavuzunda (EPGB)[39] günlük tiyamin (1,1–1,2 mg), riboflavin (1,1–1,3 mg), piridoksin (10 mg), vitamin C (75–90 mg), folik asit (1 mg), vitamin B_{12} (2,4 µg), niasin (14–16 mg), biotin (30 µg) ve pantotenik asit (5 mg) alımı önerilmektedir. Vitamin D kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonun serum düzeylerine göre verilmelidir. Rutin HD anlamlı eser element kaybına neden olmaz. Ancak, yetersizliği olan hastalarda, çinko (15 mg/gün) ve selenyum 500–700 µg/gün) suplementasyonu yararlı olabilir.
- Sıvı, potasyum ve fosfat alımı azaltılmalıdır. Gerekirse, hastalara oral fosfat bağlayıcıları verilmelidir.

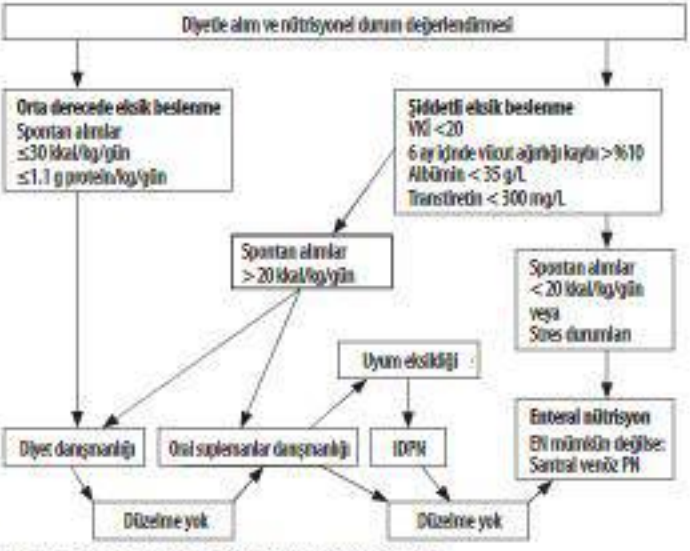
HD hastalarında nütrisyonel destek

- ***Önceden gerekli olanlar:*** protein-enerji tüketiminin tedavi edilebilir sebeplerini araştır, metabolik asidozu düzelt (hafta ortası pre-diyaliz bikarbonatı ≥20 mmol/L).
- ***Nütrisyonel danışmanlık,*** eksikliği olan diyaliz hastalarında nütrisyonel durumu düzeltir. Diyaliz hastalarında spontan alımları izlemek ve oral suplementasyonu uyarlamak için diyetisyenin düzenli müdahalesi gereklidir.
- ***Oral nütrisyonel suplemanlar (ONS)[40]:*** Çeşitli çalışmalar (altı kontrollü çalışmayı içeren) ONS'nin nütrisyonel parametreler üzerindeki pozitif etkisini bildirmişlerdir. ONS olağan öğünlerden 1 saat sonra ve HD devreleri sırasında alınmalıdır.
- ***İntradiyalitik parenteral nütrisyon (IDPN)[18]:*** IDPN diyaliz devresinin venöz yolu aracılığıyla verilen siklik PN'dur. Genellikle amino asitler, lipitler ve glukozu içeren PN karışımları uygulanır. IDPN 4 saatlik diyaliz devresi boyunca, ≤250 ml/saat sabit hızda infüze edilir ve eşit volümün eş zamanlı hemofiltrasyonu ile ilişkilidir. Hemofiltrasyona bağlı sodyum kayıplarını kompanse etmek için her bir litre IDPN'ye 4 g sodyum klorid eklenir. Otuz çalışma (dört randomize kontrollü çalışma dahil) IDPN'nin nütrisyonel etkisini göstermiştir[18]. Bu veriler oral suplemanlar ve IDPN'nin protein-enerji durumunu düzeltme kabiliyetini ortaya koymuştur. Bir diğer çalışmada, kötü beslenmiş, oral supleman alan 186 HD hastası bir yıl

boyunca IDPN alacak ve almayacak şekilde randomize olarak ayrılmışlardır[11]. Tek başına veya IDPN ile ilişkili olarak verilen oral suplemanlar, serum C-reaktif protein değerlerinden bağımsız olarak nütrisyonel durumda sürekli bir düzelmeyi ortaya çıkarmıştır. Oral suplemanlara IDPN eklenmesiyle mortalite, morbidite ve nütrisyonel durum açısından avantaj gözlenmemiştir. İlginç bir şekilde, iki yıllık prospektif takip, nütrisyonel tedavi sırasında erken nütrisyonel durum düzelmesinin (serum transtiretin artışıyla değerlendirilen) bağımsız bir yaşam süresi göstergesi olduğunu göstermiştir. FINES sonuçlarına göre, IDPN sadece ONS ile uyum sağlayamayan veya intoleran hastalara reçete edilmelidir.

- ***Enteral nütrisyon (EN):*** HD hastalarında nütrisyonel müdahale için karar algoritması Şekil 8.7.1'de verilmektedir. Nütrisyonel destek stratejisiyle ilgili olarak, oral suplementasyon ve IDPN sadece 7–8 kkal/kg/gün ve 0,3–0,4 g protein/kg/gün eşdeğerini sağlayabilir. Bu nedenle, spontan alımlar <0,8 g protein ve 20 kkal/kg/gün ise, önerilen nütrisyonel alımları garanti etmek için günlük nütrisyonel destek gereklidir. Bu hastalarda EN, PN'ye tercih edilmelidir[6].
- ***Diğer malnütrisyon tedavileri.*** İştahı artırmak, protein yıkımını azaltmak ve/veya günlük diyaliz, esansiyel veya dallı-zincirli AA formülleri, egzersiz, anabolik hormonlar ve nütrisyonel destek kombinasyonu, egzersiz ve anabolik ajanların yardımıyla protein sentezini artırmaya yönelik niyetler mevcuttur.

Bu yeni yaklaşımlar arasında, egzersizin nütrisyonel durumu ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. EPBG kılavuzlarına[10] göre: "optimal nütrisyonel müdahaleye dirençli şiddetli malnütrisyon olgusunda ve kontrendikasyon olmadığında, 3–6 aylık



Şekil 8.7.1. Hemodiyaliz hastalarında nütrisyonel destek karar algoritması[PN].

süreler için androjen önerilebilir; malnütrisyon semptomları ile zorlu hemodiyaliz seanslarına giren anstabil veya negatif nütrisyonel egzersiz sonrası azalmış iştahlı kötü beslenmiş hastalarda, 6–12 ay süreyle, günlük diyaliz (ya kısa günlük veya uzun noktürnal) kurtarma terapisi olarak dikkate alınmalıdır."

8.7.2.3. Akut renal yetmezliği (ARY) olan hastalar ve akut katabolik hastalığı olan HD/KAPD hastaları

Nütrisyonel tedavinin amaçları

ARY'de, nütrisyonel tedavinin amacı üremik toksisitenin azaltılması ve renal hastalık progresyonunun geriletilmesi değil (KBH'da olduğu gibi) ama diğer akut hastalıklarda olduğu gibi, immünokompetansın, yara iyileşmesi ve diğer tamir edici fonksiyonların uyarılmasıdır. Çoğu durumda, gereksinimler stabil KBH hastaları için tavsiye edilen minimal alımı ve normal olgular için önerilen günlük alımları (ÖGA) aşacaktır.

Metabolik özellikler ve nütrisyonel gereksinimler

Çoğu hastada, ARY sepsis, travma veya multipl organ yetmezliği gibi başka bir durumun komplikasyonudur. Bu nedenle metabolik değişiklikler, üremik durum artı altta yatan hastalık süreci, bunun komplikasyonları (örn. şiddetli enfeksiyon ve organ disfonksiyonu) veya renal replasman tedavisinin tipi ve yoğunluğu tarafından belirlenmektedir. Böbreğin boşaltım fonksiyonunun akut kaybı sadece su, elektrolit ve asit-baz metabolizmasını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda protein ve amino asit, karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerinde derin etkilere sahiptir.

Tablo 8.7.5. ARY hastalarında substrat gereksinimleri

Enerji	25–30	(maks. 35)	kkal/kg/gün
Karbonhidratlar	3–5	(maks. 7)	g/kg/gün
Lipitler	0,8–1,2	(maks. 1,5)	g/kg/gün
Amino asitler		Esansiyel + non-esansiyel amino asitler	
konservatif tedavi	0,6–0,8	(maks. 1,0)	g/kg/gün
ekstrakorporeal tedavi	1,0–1,5		g/kg/gün
+ hiperkatabolizma		(maks. 1,7)	g/kg/gün
Vitaminler		Multivitamin preperatları (Dikkat: vitamin C <200 mg/gün)	
Suda çözünür	1–2 amp.	(2 X ÖGA)	Günlük
Yağda çözünür	2–4 amp.		Haftalık
Eser elementler	Multi-eser-element preperatları Dikkat: toksik etkiler		
	2–4 amp.		Haftalık
Elektrolitler	Gereksinimler bireysel olarak ölçülmelidir Dikkat: TPN veya EN başladıktan sonra hipokalemi ve/veya hipofosfatemi		

amp. – ampul; ÖGA – önerilen günlük alım; TPN – total parenteral nütrisyon; EN – enteral nütrisyon

Bu nedenle, ARY'de optimal besin alımı, renal disfonksiyondan çok renal replasman tedavisinin tipi ve sıklığı kadar, ARY'ye neden olan hastalığın doğası, katabolizmanın kapsamından daha çok etkilenmektedir. ARY hastaları, besin gereksinimleri büyük farklılık gösteren oldukça heterojen olgulardan oluşan bir gruptur; bireysel gereksinimler hastalık süreci boyunca büyük farklılık gösterebilir.

Enerji metabolizması ve enerji gereksinimleri

Enerji metabolizması, ARY'den çok altta yatan hastalık ve ilişkili komplikasyonlar tarafından daha çok belirlenir. Sepsis veya multipl organ disfonksiyonu sendromu (MODS) olan hastalarda bile enerji gereksinimleri genellikle 25–30 kkal/kg/gün'den daha fazla değildir.

Not: Aşırı beslenmenin iyi belirlenmiş yan etkileri ve komplikasyonları ile enerji alımı gerçek oksijen tüketimini aşmamalıdır.

Amino asit ve protein gereksinimi

ARY, sadece hepatik glikoneogenez ve üreagenez uyarılmasıyla değil, aynı zamanda protein sentezi uyarılmasıyla birlikte 1,3–1,8 g protein/kg/gün protein katabolizmasının derin aktivasyonu ile karakterizedir. Amino asitlerin kullanımı değişir ve tirozin, arjinin, sistein ve serin gibi sağlıklı olgularda 'non-esansiyel' olarak kabul edilen amino asit, renal yetmezlikte 'koşullu esansiyel' hale gelebilirler.

Renal replasman tedavisine alınmayan hastalarda protein/amino asit gereksinimi genellikle 0,8–1,2 g/kg/gün ve günlük HD/SRRT artışı 1,2–1,5 g/kg/gün'dür.

Karbonhidrat metabolizması

ARY hastalarında hiperglisemi genellikle vardır. Ana sebep insülin direncidir, plazma insülin konsantrasyonları yükselmiştir ve insülinle uyarılan glukoz transportu %50 kadar düşer. İkinci özellik, esas olarak amino asitlerin dönüşümünden kaynaklanan ve eksojen glukoz infüzyonuyla azaltılabilen (fakat suprese edilemeyen) hızlanmış hepatik glikoneogenezdir. Ayrıca, ARY'de insülin metabolizması da bozulur.

Glukoz önemli bir enerji substratıdır fakat alım 4–6 g/kg/gün düzeyini aşmamalıdır. Aşırı glukoz alımının olumsuz etkileri iyi tanımlanmıştır. Hiperglisemi önlenmelidir ve normoglisemiyi sürdürmek için genellikle insülin gereklidir. Bununla birlikte, insülin oksidatif glukozun uzaklaştırılmasını düzeltmez ve mümkünse ARY hastalarında enerji gereksinimi glukoz ve lipitlerin kombinasyonundan karşılanmalıdır.

Lipit metabolizması

ARY lipit metabolizmasında da önemli değişikliklerle birliktedir. Lipoproteinlerin trigliserid (TG) içeriği artar ve yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol azalır. Bu bozuklukların majör sebebi lipolizin bozulmasıdır.

Sonuç olarak, ARY'de intravenöz olarak infüze edilen lipitlerin eliminasyonu gecikir (yarı ömür ikiye katlanır) ve klirens >%50 düşer. Lipit metabolizmasındaki bu değişiklikler ARY hastalarında nütrisyonel tedavide lipitlerin kullanımını engellememelidir. Aksine, infüze edilen lipitlerin miktarı hastanın lipitleri kullanma kapasitesini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır ve 1 g/kg/gün plazma TG seviyesini önemli ölçüde artırmayacaktır (bakınız Bölüm 2.5. ve 5.3.).

Mikrobesinler

ARY'de esas olarak renal replasman tedavisiyle ilişkili kayıplar nedeniyle suda çözünen vitamin gereksinimi artar. Renal replasman tedavisi sırasında yağda çözünen vitaminlerin kaybolmaması gerçeğine rağmen, ARY'de vitaminlerin plazma konsantrasyonları (vitamin K hariç) düşüktür. Benzer şekilde, HD/SRRT sırasında eser elementlerin kaybı ihmal edilebilir düzeydedir, fakat selenyum, çinko veya demir gibi çeşitli elementlerin plazma konsantrasyonları düşmektedir.

Vitamin A, vitamin C, vitamin E ve selenyum gibi çeşitli mikrobesinler vücuttaki oksijen radikal temizleme sisteminin bileşenleridir ve bu mikrobesinlerin tükenmesi kritik hastalarda immünokompetansın bozulmasına katkıda bulunur ve doku hasarını ortaya çıkarır/artırır.

Elektrolitler

Elektrolit gereksinimi ARY hastaları arasında ve aynı zamanda hastalık seyri sırasında büyük farklılık gösterir. Bu gereksinimler günlük temelde bireysel olarak saptanmalıdır.

Not: Birçok ARY hastasında, nütrisyonel tedavi sırasında veya düşük elektrolit solüsyonlarıyla SRRT sırasında hipokalemi/hipofosfatemi ortaya çıkabilir.

8.7.2.4. Nütrisyonel destek için kullanılan solüsyonlar

Enteral nütrisyon

Renal hastalığın gastrointestinal fonksiyon üzerindeki etkisi hakkında az şey bilinmesi gerçeğine rağmen, enteral nütrisyon renal yetmezliği olan hastalarda kullanılan esas nütrisyonel destek tipi olmuştur[12, 13].

Aşağıda listelendiği gibi üç tip enteral diyet kullanılmıştır:

- KBH hastaları için geliştirilen (semi)-elemental toz diyetler (kullanılmamalıdır)
- Non-üremik hastalar için geliştirilen standart polimerik kullanıma hazır likit diyetler ARY olgularında da kullanılabilir (Dikkat: hiperkalemi gelişimi)
- Polimerik 'nefro' diyetler (kullanıma hazır likit preperatlar):
  - KBH hastaları (renal replasman tedavisi almayanlar) için hazırlanan azaltılmış protein ve elektrolit (potasyum, fosfor) içeriği olanlar
  - Renal replasman tedavisi alan hastalar için orta derede protein içeriği, azaltılmış elektrolitleri ve karnitin gibi çeşitli ekleri olanlar (ARY hastalarına da uygundur).

Parenteral nütrisyon

Amino asit solüsyonları

Sadece esansiyel amino asitlerden oluşan solüsyonlar artık ARY'de kullanılmamalıdır. Renal yetmezlikteki metabolik değişiklikleri etkisiz hale getirmek için standart oranlarda veya özel bileşime sahip tüm esansiyel ve non-esansiyel amino asitleri içeren solüsyonları kullan ('nefro' solüsyonlar). Bazı nefro solüsyonlar dipeptid olarak (çünkü tirozin suda düşük çözünürlüğe sahiptir) tirozin içerir (renal yetmezlikte koşullu olarak esansiyeldir).

Lipit emülsiyonlar

Sadece LCT veya LCT ve MCT karışımı içeren emülsiyonlar ARY hastalarında güvenle kullanılabilir. Lipolizdeki bozulma nedeniyle, TG infüzyonu hastanın lipitleri kullanma yeteneğine göre adapte edilmelidir ve genellikle 1 g/kg/gün ile sınırlandırılmalıdır. İnfüzyon sonrasında plazma klirensi izlenmelidir.

Parenteral nütrisyon uygulaması

Tek bir torbada amino asitler, glukoz, lipitler artı vitaminler, eser elementler ve elektrolitleri içeren solüsyonlar ('Hepsi Bir arada Solüsyonlar') standart hale gelmiştir. Insülin solüsyona eklenebilir veya ayrı olarak uygulanabilir.

8.7.2.5. Nütrisyonel destek komplikasyonları ve izlemi

Nütrisyonel destek komplikasyonları non-üremik ve renal yetmezlik hastalarında benzerdir. Bununla birlikte, gastrointestinal fonksiyondaki bozulma, volüm yükü ve elektrolit toleransında azalma ve çeşitli besinlerin kullanımındaki değişiklikler nedeniyle metabolik komplikasyonların sıklığı yüksektir. Bu nedenle, renal yetmezlik hastalarında nütrisyonel tedavi sıkı bir izlem şeması gerektirir.

Not: Düşük infüzyon hızında nütrisyonun başlaması (enteral ve parenteral) ve alımın giderek artırılması ile besinlerin kullanımı garanti edilir ve metabolik komplikasyonların gelişimi en aza indirilir.

8.7.2.6. Renal transplantasyonun nütrisyonel tedavisi

Renal transplantasyon en yaygın solid-organ transplant işlemidir. Yeterli nütrisyonel durum transplantasyon sonrası sonucu düzeltebilir. Renal transplantasyonun nütrisyon tedavisi, pre-transplant dönem, transplant cerrahisi, erken post-transplant dönem ve geç post-transplant döneme ayrılır[14].

Pre-transplant dönem

Pre-transplant nütrisyonel tedavinin hedefi, erken ve geç post-transplant dönem sonuçlarını optimize etmektir. Pre-transplant nütrisyonel müdahale, enfeksiyon riskini azaltmak, yara iyileşmesini artırmak ve kas kitlesinin devamlılığını sağlamak için yeterli protein ve enerji alımını düzenlemelidir. Aynı zamanda kemik yapısını

sürdürmek için kalsiyum ve fosfor kontrolünü de sağlamalıdır. Obez transplant adaylarının vücut yağını kaybetmeleri uygun olabilir.

Transplant dönemi

Transplantasyon sırasında, cerrahi sıklıkla sıvı retansiyonu ve ardından mobilizasyonla ilişkili olduğundan, ana görev hafif veya şiddetli aşırı hidrasyonu önlemek ve tedavi etmektir. Ayrıca, elektrolit (özellikle potasyum ve asit-baz) dengesinin izlenmesi ve düzenlenmesi de kaçınılmazdır. Cerrahi ve iyileşme, enerji ve protein ihtiyacında artışa neden olur.

Hastaların cerrahi sonrasında karşılaştıkları olağan postoperatif strese ek olarak, renal transplant alıcıları protein katabolik oranı hızlandıran ve sıklıkla negatif nitrojen dengesi yaratan yüksek doz kortikosteroid alırlar.

Post-transplant dönem

Erken post-transplant dönemde nütrisyonel tedavinin temel amaçları şunlardır:

- Protein katabolizmasına rağmen visseral protein depolarının sürekliliği
- Yara iyileşmesinin geliştirilmesi
- Cerrahi ve immünosupresyonla ilişkili enfeksiyonun önlenmesi
- Renal fonksiyondaki hızlı değişikliklere eşlik eden elektrolit komplikasyonlarının önlenmesi

Renal transplant alıcıları transplantasyon sonrası farklı zamanlarda renal fonksiyonu yeniden kazanırlar. Bazı hastalar transplantasyon sonrasında birkaç gün veya hatta haftalar boyunca HD alabilirler. Bu hastaların nütrisyonel ihtiyaçları ARY hastaları veya kritik hastaların ihtiyaçlarına benzer (yukarıya bakınız). Elektrolit dengesi normalizasyonu, glomeruler filtrasyon hızındaki ardıl artış veya düzelmelere hemen eşlik etmeyebilir[15].

Kronik allograft nefropati tedavisinde düşük protein diyetinin rolü

Transplant böbreklerde renal yetmezliğin ilerlemesini yavaşlatmak için diyette protein kısıtlamasının etkinliği ve güvenliği tartışmalıdır. Diyetteki proteinin kısıtlanmasında, nütrisyonel durum ve vücut kas kitlesi dikkatle ve düzenli olarak izlenmelidir[18]. Diyette fosfor kısıtlaması (~800 mg/gün) akılcıca olabilir; bağlayıcı tedavi gerekli olabilir.

Özet

Renal yetmezlik hastalarında nütrisyonel desteğin amaçları, böbrek yetmezliğinin derecesi ve karakteri, malnütrisyon derecesi ve ilişkili hastalığa bağlıdır.

Kronik renal yetmezliği olan fakat eş zamanlı hastalığı olmayan hastalar, üremiyle ilişkili faktörler, metabolik asidoz, iştah ve oral gıda alımında bozulma ve üreminin gastrointestinal yan etkileri nedeniyle yüksek malnütrisyon riski altındadırlar. Nütrisyonel tedavinin esas amacı, malnütrisyonu önlemek, atık ürünlerin biriki-

mini azaltmak veya kontrol etmek ve kemik hastalığı ile kardiyovasküler hastalığı önlemektir.

Kronik renal replasman tedavisi, amino asitler ve suda çözünen vitaminler gibi bazı nütrisyonel substratların kaybına, fakat aynı zamanda protein katabolizmasının aktivasyonuna yol açar. Bu nedenle bu hastalara yeterli enerji, protein ve vitamin desteği verilmelidir.

Akut katabolik hastalık ile komplike hale gelen renal yetmezlik hastalarında ve/veya ARY hastalarında nütrisyonel tedavinin temel hedefi, immünokompetans, yara iyileşmesi ve diğer tamir fonksiyonlarının uyarılmasıdır. Çoğu durumda, normal olgular veya stabil KBY hastalar için gereksinimler tavsiye edilen en az alımı aşar. Bu hastalara yoğun nütrisyonel destek sağlanmalı ve atık ve toksik ürünlerin potansiyel birikimi daha yoğun renal replasman tedavisiyle önlenmelidir.

Renal yetmezlik vücutta her metabolik yolu az veya çok etkileyen pan-metabolik ve pan-endokrin bir anormalliktir. Başka hiçbir hasta grubunda toksik etkilerin ortaya çıkması ile malnütrisyon gelişimi arasında bu kadar dar bir aralık yoktur.

Pre-transplant dönem dahil olmak üzere renal transplantasyonun tüm fazlarında, nütrisyonel değerlendirme ve yoğun nütrisyonel eğitim büyük öneme sahiptir. Şiddetli obezite olgularında, cerrahi öncesi yağ kaybı önerilmektedir. İlk bir yıl boyunca, majör nütrisyonel hedef önceden var olan malnütrisyonu tedavi etmek ve aşırı kilo alımını önlemektir.

Kaynaklar

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73:391–398.
2. Teplan V, Schück O, Racek J et al. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto/amino acids: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2008; 120:478–485.
3. Teplan V. Effect of keto acids on asymmetric dimethylarginine, muscle, and fat tissue in chronic kidney disease and after kidney transplantation. J Ren Nutr 2009; 5:27–29.
4. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2006; 25:295–310.
5. Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). Clin Nutr 2000; 19:197–207.
6. Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (Part 2 of 2). Clin Nutr 2000; 19:281–291.
7. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2000; 35:1–140.
8. Cano NJ, Roth H, Aparicio M et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. Kidney Int 2002; 62:593–601.
9. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:45–87.
10. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2009; 28:401–414.
11. Cano NJ, Fouque D, Roth H et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. J Am Soc Nephrol 2007; 18:2583–2591.

12. Druml W, Mitch WE. Enteral nutrition in renal disease. In: Rolandelli RH, ed. Enteral and Tube Feeding. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2003.
13. Druml W. Nutritional support in acute renal failure. In: Mitch WE, Klahr S. Nutrition and the Kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 191.
14. Marine KA, Kasiske BL. Nutritional management of renal tranplantation. In: Kopple JD, Massry SG, eds. Nutritional management of renal disease. Baltimore, USA: Williams & Wilkins 1997; 669–685.
15. Martins C, Pecoits-Filho R, Riella MC. Nutrition for the post-renal transplant recipients. Transpl Proc 2004; 36:1650–1654.
16. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V Jr et al. Nutritional consequences of renal transplantation. Ren Nutr 2009; 19:95–100.

8.8. Pulmoner ve kardiyak hastalıkta nütrisyon

R Antonione
Çeviren: ***G Korfalı***

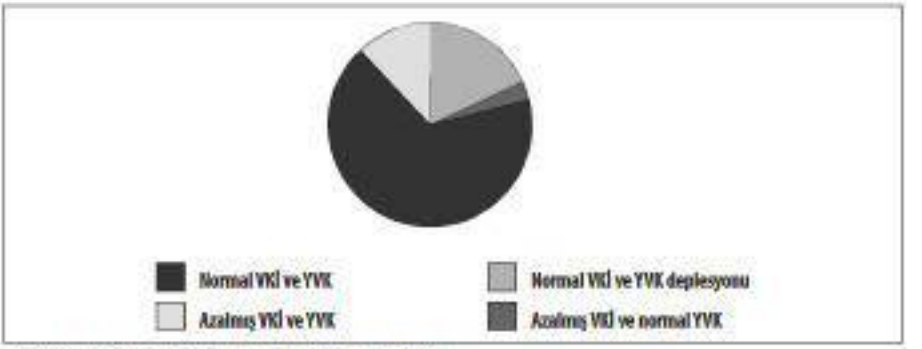
Öğrenim hedefleri
- Kardiyak ve pulmoner hastalığı olan hastalarda malnütrisyon epidemiyolojisini ve malnütrisyonun doğru olarak saptanmasının önemini bilmek
- Bu hasta alt grubunda malnütrisyon patofizyolojisi ve sonuçlarını anlamak
- Nütrisyona ait bakım planını hazırlayabilmek ve nütrisyon tedavisinin etkisini izleyebilmek
- Olası, gelecek, nütrisyon stratejilerini anlamak

8.8.1. Epidemiyoloji

Hem kronik pulmoner hastalık hem de kronik kalp yetmezliği (KKY) hastalarında protein enerji malnütrisyonuna sıklıkla rastlanır, fakat kısa süre öncesine kadar hastalığın ilerlemesinin kaçınılmaz sonucu olarak kabul ediliyordu ve nadiren medikal müdahale hedefiydi.

Pulmoner hastalık

Pek çok solunum araştırması, kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOAH) malnütrisyonu incelemiştir, dolayısı ile bizde bu konuya değineceğiz. Son çalışmalar KOAH hastalarının %25–40'ında (FEV1 <%50 olduğunda) belirgin kilo kaybı (son 3 ayda >%5 veya son 6 ayda >%10 kilo kaybı) olduğunu saptamışlardır. KOAH hastaları aynı zamanda genellikle normalden zayıftır (farklı çalışmalara göre %30–65). VKİ normal, fakat yağsız vücut kitlesi (YVK) azalmış olan hastalarda mortalite oranları düşük ağırlıklı (düşük VKİ) ve YVK deplesyonu gösteren hastalara benzerdir[1]. Dahası, hastaların %17–21'inde çok düşük VKİ (<20 kg/m²) görülmektedir, fakat aynı popülasyonun %38–45'inde yağsız vücut kitle deplesyonu bulunmaktadır[2].



Şekil 8.8.1. KOAH'ta farklı deplesyon kategorileri prevalansı[12].

Kas kitlesi, solunum fonksiyonunun, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin çok önemli göstergesidir. YVK kas kitlesiyle yakından ilişkilidir ve respiratuvar yetmezliği olan hastalarda nütrisyon değerlendirmesinin altın standardı olarak kabul edilmelidir. YVK, biyoimpedans analizi ve dual enerji X-ray absorbtiyometre aracılığıyla antropometrik ölçümlerle (deri kıvrımı saptaması) hesaplanabilir. Eğer YVK indeksi (kg YVK/m^2) erkeklerde, 16 kg/m^2 ve kadınlarda 15 kg/m^2'nin altındaysa hastalar "yağsız kitlesi tükenmiş" olarak sınıflandırılır. KOAH olan ambulatuar hastaların yaklaşık %15'i ve rehabilitasyon ünitesindeki solunum hastalarının %35'i yağsız kitle deplesyonu gösterir[3, 4] (Şekil 8.8.1.).

Kardiyovasküler hastalık

Farklı kriterler nedeniyle KKY hastalarında malnütrisyon prevalansını saptamak zordur; ancak, bu prevalansın %20 ile %70 arasında olduğu öne sürülmektedir. KKY'nin en ciddi komplikasyonlarından biri olan 'kardiyak kaşeksi' 6 ay veya daha uzun süreli bir periyotta önceki normal, ödemsiz ağırlığın >%6 kilo kaybı olarak tanımlanmıştır. Prevalansı %10–16'dır.

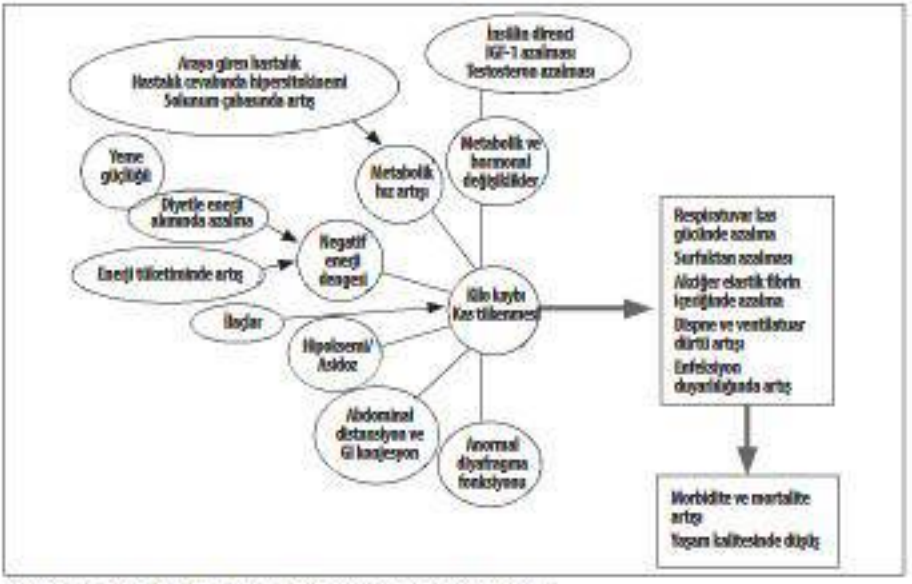
Kaşeksi; yaş, fonksiyonel hastalık klasifikasyonu, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve oksijen gereksiniminden bağımsız olarak advers prognoz gösterdiğinden, tanımlanması zordur. Kaşektik kardiyak hastanın mortalitesi 18 ayda yaklaşık %50'dir. Bu popülasyonda hemen her zaman klinikle ilişkili ödem ve/veya ekstraselüler sıvı kompartmanında artış olduğundan, KKY hastalarında YVK'nin saptanması çok önemlidir. Kaşektik KKY hastaları sadece YVK deplesyonu değil aynı zamanda yağ (örn. enerji rezervleri) ve kemik dokusu (örn. osteoporoz) kaybı göstermektedir. Sık rastlanan (%20–30) bir bulgu olan hipoalbümineminin ölüm riskinde 2 kat artışla ilişkili olduğu hatırlanmalıdır. Bu nedenle, sadece YVK kaybını değil aynı zamanda diğer protein-enerji malnütrisyonu ve enflamasyon parametrelerini içeren daha net kardiyak kaşeksi tanımları geliştirilmektedir[5].

8.8.2. Malnütrisyon patofizyolojisi ve sonuçları

Pulmoner hastalık

Pulmoner hastalıklarda malnütrisyon patofizyolojisi ve sonuçları Şekil 8.8.2'de gösterilmektedir. Eksik beslenme fosfokreatin ve glukojen deplesyonuna neden olan glukolitik ve oksidatif enzimleri azaltarak iskelet kası aerobik metabolizmasında bozulmaya neden olur[6]. Sonuçta laktik asidozda ortaya çıkan artış ventilatuar ihtiyacı artırarak respiratuvar kas yükünü agreve eder. Ayrıca, kronik hipoksi, reaktif oksijen bileşenleri ve sitokin konsantrasyonlarını artırmaya ilave olarak kalsiyuma bağlı proteolizisi stimüle ederek kas metabolizmasını etkiler. Asidoz ubikuitin proteazom yolu aracılığıyla kas yıkımını daha fazla artırır[7].

Protein sentezi ile protein yıkımı arasında, enerji tüketimi artışı ve yeterli diyet enerji alımına ulaşma güçlüğü ile ilişkili dengesizlik bu hastalarda görülen önemli kas yıkılmasına katkıda bulunur. İskelet kası zayıflaması ve disfonksiyonu ile atrofi ve yapısal modifikasyonlar (iskelet kompartmanında tip II fibrinlerde azalma) ve global ağırlık kaybı, daha fazla YVK azalması ile birlikte, azalan fiziksel aktivitenin saptanmasında temel faktörlerdir. Normal olarak beslenen KOAH hastalarıyla[8] karşılaştırıldığında tükenmiş KOAH hastalarında plazma glutamin, glutamat, alanin ile lösin gibi dallı zincirli amino asit konsantrasyonlarının düşük olduğu saptanmıştır; bu nedenle amino asit profilinde modifikasyonların potansiyel önemi hipotezini öne sürebiliriz. Ayrıca, farmakolojik müdahaleler (örn.



Şekil 8.8.2. Pulmoner hastalıklarda malnütrisyon patofizyolojisi ve sonuçları.

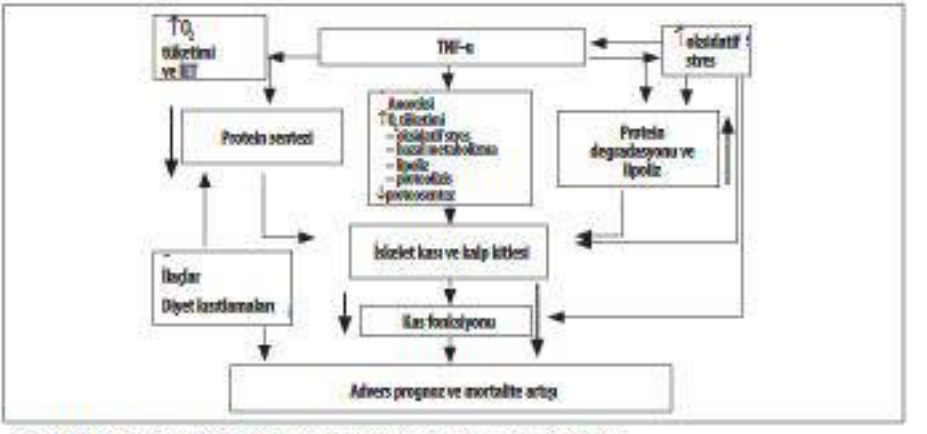
glukokortikosteroidler) protein ve kas degradasyonundaki artıştan kısmen sorumlu olabilirler ve beta-agonistlerin rolü belirsizliğini korumaktadır. Hormonal modifikasyonlar (insülin-rezistansı, testosteron azalması) da rol oynayabilir, fakat bu konu henüz tam olarak belirlenmemiştir.

KOAH düşük evreli bir enflamatuvar durumdur. Yüksek konsantrasyonda proenflamatuvar sitokinler akut faz mediyatör sentezini sürdürmek için karaciğerin muskuler amino asit gereksinimini stimüle ederler. Ayrıca sitokinlerin kas dokusu üzerindeki direkt eylemi YVK azalmasına katkıda bulunur[77]. Birçok KOAH hastasında, esas olarak ventilasyon ve sistemik enflamasyon sırasında enerji ihtiyacındaki artış nedeniyle istirahat enerji tüketiminde de (İET) artışı görülmektedir. Tüm sistemik enflamatuvar durumlarda, KOAH'ın insülin rezistansı ve hiperglisemi ile ilişkili olduğu, sonuçta daha fazla metabolik yük yarattığı görülmektedir.

VKİ'nin BODE indeksine dahil olması halinde, malnütrisyon, KOAH'taki en önemli sonuç ve mortalite belirleyicilerinden biridir. Respiratuvar kas gücünde azalma, aerobik metabolizma, surfaktan sentezi, akciğer parankimasında elastik fibrin içeriği, dispne ve ventilatuar dürtü artışı ve ventilatörden ayrılma süresinde uzama, mortaliteyi artıran ve yaşam kalitesini düşüren malnütrisyon sonuçları olabilir. Eksik beslenmeyle ilişkili immün fonksiyon bozulması enfeksiyon ve morbidite duyarlılığını artırarak sistemik ve pulmoner savunma mekanizmalarını azaltır.

Kardiyovasküler hastalık

Kardiyak kaşekside kas tükenmesine neden olan patofizyolojik değişiklikler tam olarak tanımlanmamıştır, fakat KOAH'ta bildirilen değişikliklere benzerdir. Metabolik, humoral, nöroendokrin ve immünolojik anormalliklerin, kalp yetmezliği şiddeti belirteçlerinden bağımsız olarak temel unsur oldukları görülmektedir (Şekil 8.8.3.).



Şekil 8.8.3. Kardiyak kaşekside kas tükenmesine neden olan patofizyolojik değişiklikler.

Ghrelin, epinefrin, norepinefrin, kortizol, renin aktivitesi ve aldosteron plazma seviyelerinde artış ile düşük sodyum seviyeleri ve insülin rezistansı kaşektik KKY hastalarının özellikleridir.

Oksidatif stres belirteçleri seviyelerinin yüksek olması, muhtemelen yaşlanma, komorbiditeler, kronik enflamasyon ve endotoksin nedeniyle pro-oksidan aktivitede artış olduğuna işaret etmektedir. Malnütrisyon, antioksidan vitamin alımında azalma ve amino asit eksiklikleri, oksidatif ürünler aracılığıyla organ hasarıyla yeterince başa çıkamaz ve iskelet kası ve kalp disfonksiyonunda artışa neden olur.

Kardiyak kaşeksi, anoreksiden sorumlu TNF-α plazma seviyelerindeki artışla bağlantılıdır. Anoreksinin aynı zamanda iyatrojenik temeli olabilir ve medikal kuralları yansıtabilir. Yorgunluk ve dispne de gıda alımını azaltarak malnütrisyona yardımcı olabilir. İntestinal ödemle absorpsiyonda azalma ve protein-kaybettirici enteropati enerji kaynakları alımını daha fazla bozar. Kaşektik KKY hastalarında hastalığın şiddetini artıran İET yüksektir. Malnütrisyondan kaynaklanan kardiyak disfonksiyon, iskelet kası kan akımında uzama ve bozulmaya ve doku iskemisi ve hipoksiye neden olur. Muskuler 'metabo-ergoreseptörler'in aktivasyonu endotelyal disfonksiyon aracılığıyla iskelet kasında belirgin modifikasyonlara neden olur; yukarıda açıklanan tükenme süreciyle kombine olan insülin rezistansı ve hücre ölümü/apoptozisi YVK deplesyonu üzerinde daha fazla yük oluşturur. Mineral, elektrolit ve mikrobesin eksiklikleri (örn. hipokalsemi, hipomagnezemi, vitamin B_1 veya selenyum eksiklikleri), kardiyak fonksiyonu engellemenin dışında tükenme sendromunu alevlendirebilir.

Obezite, hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyona neden olan aşırı beslenme kardiyovasküler hastalıkların majör risk faktörüdür. KKY hastaları aşırı kilolu olabilirler, fakat eksik beslenmenin aksine zararlı etkilerin ortaya çıkması daha fazla zaman alır. Bu nedenle, 'ters epidemiyoloji' kavramı, kötü beslenen KKY hastalarında zayıf kısa süreli sürviye odaklanmaktadır. Gerçekte malnütrisyon, pulmoner hastalıklarda olduğu gibi KKY'de negatif prognostik faktördür. Eksik beslenme ventriküler kitle ve debiyi negatif olarak etkiler; azalan kas gücü, sempatik sinir aktivasyonundaki gibi hemodinamik parametre değişikliklerini içerir; bozulan immün fonksiyon enfeksiyon duyarlılığında artışa neden olur; metabolik değişiklikler ile pro-enflamatuvar ve oksidatif aktivasyon endotelyal hasarı artırır ve prokoagülan durum kardiyovasküler sistem üzerinde ilave yük oluşturur[59].

8.8.3. Nütrisyon desteği ve müdahale

Pulmoner hastalık

Egzersiz sırasında istemsiz kilo kaybı ve/veya mekanik etkinlik azalması nedeniyle kronik respiratuvar hastalarda kalori desteği özellikle önemlidir. VKİ 21 kg/m^2'den düşükse, istemsiz kilo kaybı son 6 ay içinde %10 veya daha fazlasına veya son bir ay içinde %5'e ulaşırsa veya yağsız kitle veya yağsız vücut kitlesi deplesyonu varsa nütrisyon müdahale düşünülmelidir. Bu müdahale başlangıçta diyet danışmanlığı (çok parçalı öğünler, öğün

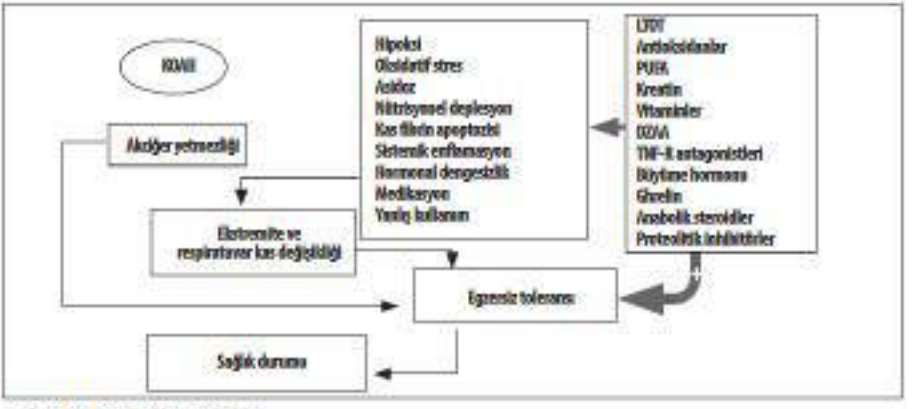
miktarında azalma) ve enerji yoğun suplemen uygulamasından oluşur. Yemekle ilişkili dispne ve sınırlı ventilatuar rezervler kronik ortamda suplemanların kompozisyonundan etkilenmezler (standart öğünlere karşı yağdan zengin öğünlerin faydası yoktur). Yağ içeriği yüksek olan öğünler erken tokluk duygusunu artırarak gastrik boşalmayı geciktirir, diyafram hareketi ve torasik dinamikleri engeller ve öğünle ilişkili oksihemoglobin desatürasyonunu artırarak respirasyon üzerinde daha fazla yük oluşturur. Protein sentezini uygun şekilde stimüle etmek için protein alımı 1–1,5 g/kg/gün olmalıdır[10–12]. Egzersiz performansı öncesinde amino asit suplementasyonunun (özellikle glutaminle) respiratuvar kaslar üzerinde ve infektif komplikasyonların azaltılmasında yararlı olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur[13].

Su, elektrolit, mineral ve diğer mikrobesin homeostazlarından ayrı olarak kan fosfat konsantrasyonlarının sürdürülmesine (ATP metabolizması) özellikle dikkat edilmelidir. Nütrisyon deplesyonu ve sistemik enflamasyon birbirine sıkıca bağlıdır. Yapılan çalışmalarda ω-3 poliansatüre yağ asitlerinin KOAH hastalarında enflamatuvar cevabı azaltabilme olasılığı test edilmektedir[11].

KOAH hastaları yeterli oral kalori alımına ulaşamadıklarında, tercihen enterik tüpler aracılığıyla artifisiyel nütrisyon periyodu dikkate alınmalıdır[14]. Tek başına nütrisyonel suplementasyonun yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamadığı ve rehabilitasyon programının (kuvvet eğitimi ve solunum jimnastikleri) her zaman dikkate alınması gerektiği vurgulanmalıdır. Sadece bu işlemlerin kombinasyonu YVK ve kas gücünde belirgin iyileşme ve mortalitede azalmaya neden olur[15] (Şekil 8.8.4.).

Hastalığın akut alevlenmesi

Akut respiratuvar yetmezlik, mekanik ve/veya pozitif basınç ventilasyonu sırasında hastalar kalori ihtiyaçlarını karşılayamayabilirler ve artifisiyel nütrisyona ihtiyaç duyabilirler. Parenteral nütrisyonla karşılaştırıldığında enteral yolun kullanımı



Şekil 8.8.4. KOAH tedavi stratejileri.

komplikasyonlarda önemli azalma sağlar. Mekanik ventilasyonun başlamasından itibaren ilk 24–48 saat içinde enteral suplementasyonun başlaması kuvvetle önerilmektedir. Akut durumlarda metabolik parametreler hızla değişebilir ve nütrisyonel formül kompozisyonu büyük önem kazanır. Ventilatuar dürtü ve CO_2 atılım hızını azaltmak için kontrollü karbonhidrat-yağ oranına sahip nütrisyonel suplementasyon kullanımı istenmektedir. Karbonhidrat oksidasyonu yağdan daha fazla CO_2 oranı oluşturmaktadır. Son çalışmalar günlük 150–250 g glukoz ile total enerjinin %30–50'sinin yağ olarak verilmesinin uygulanması gereken ideal miktarlara yakın olduğuna işaret etmektedir. Çoğunlukla hiperkalorik formüller kullanılmaktadır. Akut durumda total kalori alımı yaklaşık 20–25 kcal/kg olması gerekirken, iyileşme fazında veya mekanik aygıtlardan ayrılma sırasında hafifçe artırılabilir (25–30 kcal/kg).

Parenteral nütrisyon gerektiğinde, hem orta hem de uzun zincirli trigliseridleri içeren karma emülsiyonlar tercih edilmelidir (mekanik ventilatörlerden ayrılma süresinde kısalma, bakteriyal enfeksiyonlarda azalma). Aşırı derecede hipoksik hastalarda, parenteral lipitler çok düşük hızla uygulanmalıdır, çünkü yüksek hızlı infüzyonlar (>3 mg/kg/dk) pulmoner fonksiyonun bozulmasına neden olur. Protein alımı 1–1,5 g/kg/gün olmalıdır. Amino asit suplementasyonuna dikkat edilmelidir, çünkü bu suplementasyon metabolik hızı, respiratuvar dürtüyü ve respiratuvar merkezin CO_2 duyarlılığını artırır[12,16]. Mekanik olarak ventile edilen hastalar bakteriyal pnömoni riski altındadırlar.

Glutamin suplementasyonu hem akciğer endotelini hem de gastro-enterik mukozayı bakteriyal transmigrasyondan korur, yoğun bakım hastasında septik komplikasyon gelişimi olasılığını azaltır[17]. Akut, fakat şiddetli olmayan hastalığı olan vakalarda balık yağı (ω-3), hodan yağı ve antioksidan ürünleri kullanılabilir.

Kardiyovasküler hastalık

Pulmoner hastalarında olduğu gibi KKY hastalarında da nütrisyon müdahalesi multidisipliner olmalıdır. KKY'de malnütrisyonun pleimorfik patofizyolojisi nedeniyle, nütrisyon önerileri; doğru danışmanlık, diyet modellerinin optimizasyonu, gerekli olduğunda oral suplementasyon veya tüple besleme dışında, çoğunlukla eş zamanlı hastalıklar/komorbiditelere dayanır. Son zamanlarda yeni terapötik perspektifler öne sürülmüştür[12] (Tablo 8.8.1.). En ümit verici olanlar amino asitlerle anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri birlikte içeren entegre oral suplemanlardır. Dallı zincirli amino asit (DZAA) suplementasyonu, manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) ventriküler kitle ölçümlerinin gösterdiği gibi, fiziksel inaktivite tarafından indüklenen kardiyak kas atrofisini önleyebilir. Protein alımı ve DZAA suplementasyonu hem iskelet kasında hem de miyokardiyumda protein sentezini stimüle eder, protein yıkımı ve nitrojen kaybını azaltır. Tip II diyabetes mellitusta miyokardiyal protein sentezi inhibisyonu ve katabolizma artışı nedeniyle kardiyak amino asit metabolizmasının bozulduğunu gösteren açık kanıtlar vardır. ACE-inhibitör tedavisine eşlik eden amino asit suplementasyonu hafif-orta dereceli kalp disfonksiyonu olan tip II diyabetes mellitus hastalarında sol ventriküler dilatasyonu azaltma ve kardiyak fonksiyonu

Tablo 8.8.1. Kardiyak kaşeksi tedavisindeki olası besinler ve ilaçlar

Nütrisyonel suplemanlar	İlaçlar
Amino Asit Suplementasyonu	NSAID
Antioksidan Vitaminler	Anti-TNF-α Ajanlar
– Vitamin E	Talidomid
– Vitamin C	Statinler
– Vitamin A / karotenoid	ACE inhibitörleri / ARB'ler
Diğer Antioksidanlar	Anabolik steroidler
ω-3 Yağ asitleri	Diğer kortikosteroidler
– α-linolenik asit	Megestrol asetat
Hodan yağı, kanola yağı	Medroksiprogesteron
– EPA, DHA	Pentoksifilin
Balık yağı	Siproheptadin
Karnitin	Dronabinol
N-asetilsistein	Melanokortin blokörü
	β-blokörler

iyileştirme yeteneğine sahiptir. Biyokimyasal enerjinin mekanik kontraksiyona dönüşümü için gereken glutamat ve enerji substratlarındaki artıştan hipoteze dayalı faydalar çıkarılabilir.

Enflamasyon ve oksidatif stres KKY'deki yüksek mortalitenin önemli göstergeleridir. Bu hastalarda antioksidanlar konusunda yeterli çalışma yapılmamıştır. Bu tip bileşikleri içeren oral nütrisyonel suplemanlarla, nütrisyon durumu veya klinik sonucun iyileşmesine işaret eden randomize çalışmalar yoktur.

KKY potansiyel antioksidan tedavisinde, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, karvedilol, statinler, antioksidan vitaminler (vitamin E ve C) incelenmektedir.

Pentoksifilin önemli anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir (akut durumda sitokin-aracılı nitrik oksit sentetaz yolunda azalma, TNF-α ve nükleer faktör κB üretimi inhibisyonu, vücut ağırlığı kaybı ve kas proteini tükenmesinde azalma). Bazı çalışmalar (önemli metodolojik sınırlılıkları olanlar) pentoksifilinin KKY ve kaşeksi hastalarında kardiyak disfonksiyonu azalttığını (ejeksiyon fraksiyonunda artış) ve klinik sonuçlarda iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Tek başına pentoksifilinin KKY'de katabolik durumu düzeltememesi, nütrisyonel suplemanlarla kombine edildiğinde, anti-inflamatuvar ve antioksidan içeriklerin sinerjistik etkilere sahip olması mümkündür.

Anoreksi, malnütrisyonun ortaya konmasında çok önemli bir role sahip olduğundan, iştah uyarıcı ajanlar, özellikle megesterol asetat gibi anti-inflamatuvar özellikleri olanlar potansiyel olarak faydalı olabilirler, fakat önemli yan etkiler nedeniyle rutin kullanımları uygulanabilir görünmemektedir (trombotik risk ve serebrovasküler olaylarda artış). Anabolik ajanlar kardiyak kaşekside kas kitlesini iyileştirebilir. Büyüme hormonu (GH), insülin-benzeri büyüme faktörü–1 (IGF-1) veya her ikisinin kombinasyonu diğer seçeneklerdir, fakat çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur.

Ghrelin, KKY hastalarında ventriküler fonksiyonu iyileştirebilir, sistemik vasküler rezistansı azaltabilir ve kardiyak atımı artırabilir. Ghrelin veya ghrelin-reseptör agonistleri bu nedenle geleceğin terapötik ajanları olabilirler[20].

Özet

KOAH hastalarında malnütrisyon kötü prognoz göstergesi olduğundan, malnütrisyonun değerlendirilmesi önerilmektedir. Risk altındaki hastaları (VKİ <21 kg/m^2; 6 ayda >%5 veya 12 ayda %10 istemsiz kilo kaybı; yağsız kitle deplesyonu) desteklemek yönünde öneriler vardır, fakat entegre rehabilitasyon programı olmadan tek başına nütrisyonel müdahale nadiren fayda sağlar. Postprandial dispne ve erken tokluğu azaltmak için bireye göre planlanmış kalori alımı (metabolik stres ve aşırı CO_2 üretiminden kaçınmak için enerji ihtiyacının çok üstünde olmamak üzere) ve çok parçalı öğünler ile diyet davranışı değişiklikleri çok önemlidir. Standart veya yüksek karbonhidrat formülasyonlarıyla karşılaştırıldığında yağ içeriği yüksek diyetlerin hiçbir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Önerilen protein alımı 1–1,5 g/kg/gün düzeyindedir. Akut KOAH alevlenmelerinde metabolik aşırı yük ve aşırı CO_2 üretiminden kaçınmak için indirekt kalorimetre ile kalori ihtiyacının doğru tahmin edilmesi gerekir. Bugün için kabul edilen öneriler akut fazlarda yaklaşık 20–25 kcal/kg/gün ve iyileşme periyodu boyunca 25–30 kcal/kg/gün ve 150–250 g/gün glukoz, 1–1,5 g/kg/gün protein ve %30–50 yağ şeklindedir. Mekanik olarak ventile edilen hastalarda orta ve uzun zincirli trigliseridler ve ω-3 yağ asitleri içeren enteral formüller yararlı olabilir.

KKY'de malnütrisyon, negatif prognoz gösterdiğinden varlığının belirlenmesi önemlidir. Fakat ekstraselüler sıvılardaki artış nedeniyle YVK ölçümünün doğru yapılmasını gerektirdiğinden malnütrisyonun saptanması zordur. KKY'de kardiyak kaşeksinin karmaşık etiyopatofizyolojisi nedeniyle nütrisyonel müdahale multidisipliner olmalıdır, fakat tek başına nadiren malnütrisyonu geri çevirebilir. Günümüzde doğru danışmanlık, diyet modellerinin optimizasyonu, gerektiğinde standart oral suplemanlar veya tüple besleme önerilmekteyken, kalori ve protein gereksinimleri eş zamanlı hastalık/komorbiditeye bağlıdır. Anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri olan amino asitler gelecekte ümit veren seçenekler olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:79–83.
2. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM et al., on behalf of the COSMIC Study Group. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. Respir Med 2006; 100:1349–1355.
3. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CAP, Wouters EFM. Body composition and mortality in COPD. AJCN 2005; 82:53–59.
4. Lerario MC, Sachs A, Lazaretti-Castro M et al. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice? Br J Nutr 2006; 96:86–92.
5. Anker S, Sharmab R. The syndrome of cardiac cachexia. Int J Cardiology 2002; 85:51–66.
6. Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J 2003; 22:52–63.
7. Godoy I, Campana AO, Geraldo RR et al. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2003; 22:920–925.
8. Engelen MPKJ, Schols AM. Altered amino acid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic perspective? Cur Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6:73–78.
9. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow G. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1439–1444.

10. Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition 2003; 19:120–127.
11. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18(2):CD000998.
12. Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology. Clin Nutr 2006; 25:311–318.
13. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. Clin Nutr 2004; 23:1184–1192.
14. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. Am J Gastroenterol 2007; 102:412–429.
15. Nici L, Donner C, Wouters E et al., ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1390–1413.
16. Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2006; 100:561–567.
17. Biolo G, Zorat F, Antonione R, Ciocchi B. Muscle glutamine depletion in the intensive care unit. Int J Biochem Cell Biol 2005; 25:210–223.
18. Dorfman T, Levine B, Tillery T et al. Cardiac atrophy in women following bed rest. J Appl Physiol 2007; 103:8–16.
19. Sconzo miglio R, Negut C, Palisi M et al. Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodeling in patients with type II diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2008; 101(Suppl):111E–115E.
20. Kalantar-Zadeh K, Anker S, Horwich T, Fonarow G. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. Am J Cardiol 2008; 101(Suppl):89E–103E.

8.9. Akut ve kronik pankreatitte beslenme desteği

R Meier, L Sobotka
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri

- Pankreatik sekresyonun fizyoloji ve patofizyolojisinin anlaşılması ve sindirimdeki öneminin tanımlanması.
- Akut pankreatitte uygulanan sıvı resüsitasyonunun anlaşılması
- Akut pankreatit hastalarına erken dönem enteral veya parenteral beslenme başlanmasının potansiyel yararlarının ve sınırlarının anlaşılması
- Kronik pankreatitli hastalara beslenme ile ilgili öneriler verilebilmesi

Giriş

Pankreasın iki majör enflamatuvar hastalığı akut ve kronik pankreatittir. Her iki durumda da besinlerin sindirim ve emilimi kısa süreliğine veya kalıcı olarak bozulabilir. Beslenme desteği akut ve kronik pankreatit için farklıdır. Sağlıklı bireylerde pankreas, besinlerin sindirim ve emilim işlemlerinde önemli bir rol oynar. Pankreatik fonksiyonların bozulması kişide olumsuz sonuçlar doğurur. Akut ve kronik pankreatitte beslenme yetersizlikleri ortaya çıkabilir. Akut pankreatitte malnütrisyonun nedeni,

sistemik enflamatuvar yanıtın başlattığı akut katabolik stres iken, kronik pankreatitte ağrı ile birlikte besinlerin sindirim ve emilimindeki azalma malnütrisyon nedeni olmaktadır.

Akut pankreatitli hastalarda besin ve sıvı yönetimi önemli bir problem olabilir. Metabolizma ve beslenme alanındaki araştırmalara bağlı olarak bu konulardaki bilgi birikimindeki artışa rağmen, akut pankreatitte uygulanacak en uygun beslenme rejiminin ne olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir. Yıllarca ders kitaplarında, akut pankreatitte oral veya enteral beslenmenin zararlı olduğu savunulmuştur. Çünkü oral veya enteral beslenmenin ekzokrin pankreas sekresyonunu uyararak otodijestif süreci başlatacağı düşünülmüştür. Ancak akut nekrotizan pankreatitin uzun ve komplike seyri boyunca, spesifik beslenme yetersizliklerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Ayrıca, komplike olmayan akut pankreatit durumlarında erken beslenmenin sonucu değiştirip değiştirmediği de sorgulanmaktadır. Rasyonel bir akut pankreatit yönetiminin temeli olabilecek çok sayıda kanıt mevcut olmasına karşın, hala deneyimlerdeki ve tedavi edilen hasta tiplerindeki farklılıklara bağlı olarak tartışmalar devam etmektedir.

Kronik pankreatitin gelişme sürecinde enzim sekresyonu gittikçe azalmaktadır. Pankreas dokusunun %90'ından fazlası harap olduğunda steatore (dışkıda yağ kaybı) veazotore (dışkıda protein kaybı) ile seyreden sindirim bozukluğu ortaya çıkar. Kronik pankreatitin geç dönemlerinde, pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin kaybına bağlı olarak diyabet gelişir.

8.9.1. Akut pankreatit

Akut pankreatit, hafif hastalıktan şiddetli nekrotizan hastalığa kadar farklı bir yelpazede lokal ve sistemik komplikasyonlarla seyreder. Akut pankreatit, peripankreatik doku ve uzak organların da farklı derecelerde olaya katıldığı, pankreas dokusunun lokal olarak kendi kendini sindirmesine bağlı sistemik immüno-enflamatuvar yanıta neden olur.

Erkeklerde alkol tüketimi ve kadınlarda safra taşı, akut pankreatit için altta yatan nedenlerin en önemlileridir. Bu faktörlerin hangi mekanizmalarla akut pankreatite yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır.

Akut pankreatitteki esas patofizyoloji kolay pankreas dokusunun enflamasyon, ödem ve nekrozu ile birlikte ekstra-pankreatik organlardaki enflamasyon ve hasardır[1].

Hastaların yaklaşık %80'inde hafif, ödematöz pankreatit görülürken yaklaşık %20–25'inde ağır nekrotizan pankreatit görülür.

Hafif ve orta şiddetli pankreatitte mortalite düşüktür (%1), ancak ağır nekrotizan pankreatitte mortalite %19–30'a çıkar[2]. Eğer pankreas bezinin %50'sinden fazlası nekroze ise mortalite %50'ye ve eğer sepsis gelişirse %80'e kadar çıkar[3]. Akut pankreatite bağlı ölümlerin yaklaşık yarısı hastalığın ilk iki haftasında görülür ve esas olarak organ yetmezliğine bağlanır. Ölümlerin diğer yarısı bu dönemden haftalar/aylar sonra görülür ve infektif nekroza bağlı gelişen organ yetmezliği ile ilişkilidir.

Ağır nekrotizan pankreatitte beslenme desteği hayatidir, çünkü bu hastalarda hızla beslenme yetmezlikleri gelişir. Eğer hastalar, hastalığın başlangıç döneminde zaten malnütre iseler tablo daha da ölümcül seyreder.

8.9.1.1. Prognozun belirleyicileri

Pankreatitin şiddeti ve beslenme durumu akut pankreatitin prognozunu tahmin etmede belirleyici iki faktör olarak kullanılabilir.

Akut pankreatitin şiddetinin değerlendirilmesi

Klinik (Ranson skoru; Glasgow skoru; APACHE II skoru; Atlanta sınıflaması), laboratuvar ve radyolojik kriterleri içeren birçok prognostik skorlama sistemi kullanılabilir[4–7]. Atlanta sınıflamasına göre ağır pankreatit, klinik manifestasyonlara göre tanımlanır:

- Ranson skorunun ≥3 olması (Tablo 8.9.1.)[6]
- APACHE II skorunun ≥8 olması
- Organ yetmezliği bulguları varlığı
- İntrapankreatik patolojik bulgular (nekroz veya interstisyel pankreatit) olması.

Tablo 8.9.1. Akut pankreatit şiddetini değerlendirmede Ranson kriterleri[6]

Başvuru sırasındaki kriterler	İlk 48 saat sonrası kriterler
Yaş >55	Hematokrit düşüşü >%10
Lökosit >16000 /ml	BUN artışı >1,8 mmol/L
Glukoz >10 mmol/L	Kalsiyum <2 mmol/L
Laktatdehidrogenaz (LDH) >350 IU/L	PaO_2 <60 mmHg
Aspartattransaminaz (AST) >250 U/L	Baz açığı >4 mEq/L
	Sıvı sekestrasyonu >6 L

Bu sınıflama oldukça yardımcıdır, çünkü farklı klinik değerlendirme ve metodolojilerin karşılaştırılmasına da olanak sağlar. Akut pankreatit şiddetinin görüntüleme yöntemlerine göre değerlendirilmesi ise Balthazar skorlamasına göre yapılmaktadır. BT'de nekroz varlığı ve yokluğuna göre hastalığın şiddeti öngörülür (Tablo 8.9.2.)[7]. Bu değerlendirmelerin bazı temel noktaları aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 8.9.2. Balthazar BT derecelendirme sistemi[7]

CT grade		Pankreas nekrozunu oranı
A = 0	Normal görünümde pankreas	
B = 1	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi	
C = 2	Pankreasın, orta şiddette parapankreatik enflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği anomalileri	<%33 = 2 %33–50 = 4 >%50 = 6
D = 3	Tek bir lokalizasyonda sıvı koleksiyonu (özellikle anterior paarenal boşlukta)	
E = 4	Pankreas komşuluğunda iki veya daha fazla koleksiyon veya pankreas içerisinde gaz veya parapankreatik enflamasyon	
Total skor = BT grade (0–4) + nekroz (0–6)		

- Kontrastlı BT'de arteryel fazda pankreatik parankimin görüntülenmesindeki yetersizlik nekrozu gösterir ve eğer pankreasın %50'sinden fazlası etkilenmiş ise ağır bir atak olduğu anlaşılır.
- Serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ölçümü oldukça yararlıdır. CRP düzeyi bağımsız bir prognostik değerdir. 2–4. günlerde 210 mg/L'nin üzerinde veya ilk haftanın sonunda 120mg/L'nin üzerinde bir pik değeri multi-faktör skorlama sistemleri kadar belirleyicidir[8].

Beslenme durumu

Kötü beslenme ve fazla kilolu olma akut pankreatitli hastalarda sık görülen durumlardır. Her iki durum da, daha sonra görülebilecek komplikasyonlar ve yüksek mortalite için bilinen risk faktörleridir. Kötü beslenme, kronik alkol tüketenlerin %50–80'inde görülür ve alkol akut pankreatit için önemli bir etiyolojik faktördür (%30–40)[9].

Etkili bir beslenme desteği için, akut pankreatitin ağırlığı ile hastalığın başlangıcı ve seyri sırasındaki beslenme durumunun iyi değerlendirilmesi çok önemlidir. Akut pankreatitli hastalarda beslenme desteği planlamasında her iki faktör de gereklidir.

8.9.1.2. Sıvı ve besin resüsitasyonu dikkate alınarak fizyoloji ve patofizyoloji

Akut pankreatit sırasında spesifik ve non-spesifik metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Çeşitli pro-enflamatuvar sitokinler, bazal metabolik hızı artırır. Bu enerji tüketiminde artışla sonuçlanır. İstirahat enerji tüketimi hastalığın şiddeti ve süresine göre değişiklik gösterir. Eğer hastalarda sepsis gelişirse, bu hastaların %80'inde protein katabolizması ve besin ihtiyacı artar. Uzamış bir negatif nitrojen balansı prognozda olumsuz etkilidir[10]. Negatif nitrojen balansının prognozu belirleyen başlıca faktör olup olmadığı net değildir. Nitrojen balansı ile prognoz arasındaki ilişki sadece, nitrojen dengesi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin bir yansıması olabilir. Hastaların hastalığın şiddetine göre gruplandırıldığı çalışmalar halen eksiktir.

Karbonhidrat metabolizması

Akut pankreatitte glukoz metabolizması, enerji ihtiyacındaki artış tarafından belirlenir. Şiddetli enflamatuvar süreç sonucu ortaya çıkan metabolik yanıta bağlı olarak endojen glikoneogenez artar. Glukoz önemli enerji kaynağıdır ve proteinden glikoneogenezi de kısmen engeller. Bu durum protein katabolizmasının zararlı ve istenmeyen etkilerinin bir dereceye kadar önlenmesini sağlar[11]. Glukoz oksidasyonunun maksimum hızı yaklaşık 4mg/kg/dakika'dır. Hastaya fazla miktarda glukoz verilmesi, artmış lipojenez nedeniyle zararlı (ve hatta israf) olabilir. Bunun yanında hiperglisemi ve hiperkapni görülebilir. Ayrıca hiperglisemi enfeksiyon ve metabolik komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kan glukoz düzeyi monitorizasyonu mutlak gereklidir.

Protein metabolizması

Artmış protein dönüşümü ve negatif nitrojen balansı ağır akut pankreatitte sıklıkla görülür. Protein kayıpları, özellikle komplike ve uzun süreli hastalıklarda azaltılmalıdır. Eğer akut pankreatit sepsis gelişimi ile komplike hale gelirse, hastaların çoğu hipermetabolik durumda olur. Negatif nitrojen balansı, kötü prognozla ilişkilidir. Akut pankreatitli bazı hastalarda nitrojen kaybı 20–40g/gün'e kadar artabilir.

Lipit metabolizması

Akut pankreatitte hiperlipidemi yaygın bir bulgudur. Artmış lipit metabolizmasının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Akut bir ataktan sonra lipit serum konsantrasyonu normal değerlere döner. Şiddetli hiperlipidemisi olan bazı hastalarda akut pankreatit gelişebilir[12].

Sıvı bozuklukları

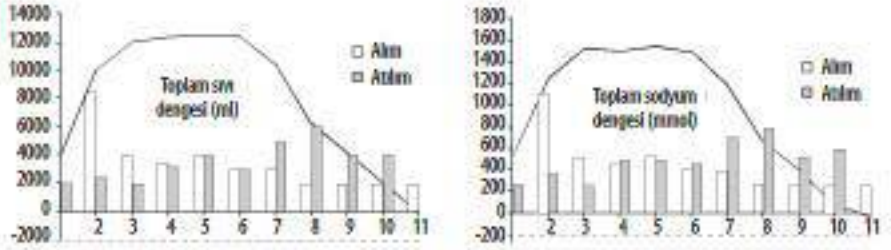
Akut fazın erken dönemlerinde hastalığın hafif formundan ağır yetmezliğe geçiş arasında çok ince bir sınır vardır. Özellikle bu dönemde sıvı sekastrasyonuna bağlı olarak, arteryel kan basıncında belirgin değişiklik olmaksızın, pankreatik ve splanknik mikrosirkülasyonda yetmezlikle beraber, intravasküler hacimde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalara göre akut pankreatitin başlangıcından hemen sonra pankreatik kan akımı %73 oranında azalmaktadır. Oluşan bu iskemi, lizozomalhidrolazlar gibi sindirim enzimlerinin intraselüler aktivasyonuna neden olarak, muhtemelen daha sonra gelişen asiner hücrelerdeki bozulmadan ve patolojinin hafif pankreatit tablosundan parankimal nekroza ilerlemesinden sorumludur. Splanknik hipoperfüzyonun bir diğer sonucu da intestinal hasardır. Bu durum, bariyer fonksiyonunda bozulmaya ve buna bağlı olarak daha sonra infektif komplikasyonlara ve çoklu organ yetmezliği gelişimine yol açabilir. Erken sıvı resüsitasyonunun bu bozuklukların gelişimini engellediği birçok kez gösterilmiştir. Örneğin, köpeklerde yapılan deneysel pankreatit çalışmalarında, 6,5 ml/kg/saat dozdan 4 saat laktatlı Ringer solüsyonu infüzyonunun pankreatik kan akımını artırdığı gösterilmiştir[13].

8.9.1.3. Akut pankreatitin tedavisi

Erken sıvı resüsitasyonu

Hipovolemi ve buna bağlı gelişen splanknik iskemi, akut pankreatit patogenezinde ve hastalığın progresyonunda çok önemli bir faktördür[13, 14]. Erken sıvı resüsitasyonunun, akut pankreatitli hastalarda mortaliteyi azalttığı yakın zamanda gösterilmiştir[15]. Karın ağrısı, yüksek CRP ve amilaz düzeyi olan tüm hastalar, ağır akut pankreatit gelişebilecek potansiyelde değerlendirilmelidir. Hasta yoğun bakım ünitesine alınmalı ve gecikmeden aşağıda belirtilen noktalar dikkate alınarak, yoğun sıvı resüsitasyonuna başlanmalıdır.

- Hartman solüsyonu veya laktatlı Ringer solüsyonu idrar çıkışını saatte 100–200ml tutacak şekilde, başlangıç dozu 1–2 L/saat olarak verilmelidir.
- Eğer 2–4 L sıvı verildikten sonra idrar çıkışı düşük ise idrar sondası takılmalıdır.
- Eğer idrar çıkışı artmıyor ise sıvı replasmanı ve santral venöz basınç (CVP) ölçümü için, santral venöz kateter takılmalıdır.



Şekil 8.9.1. Komplike olmayan pankreatitte sıvı ve sodyum dengesi.

- CVP ve idrar çıkışına göre 6–10 L/gün (veya daha fazla) sıvı (%0,9 NaCl ve laktatlı Ringer) verilmelidir.
- İlk 3 gün boyunca, hastalar 6–12 L sıvı ve 600–1200 mmol sodyum alabilir (Şekil 8.9.1.).
- Daha sonraki dönemde klinik olarak iyileşme (bağırsak hareketlerinde düzelme, CRP ve amilaz düzeylerinde düşme) ile birlikte belirgin ölçüde sıvı ve sodyum atılımı gözlenir.
- Ağır pankreatitin komplike formlarında sıvı atılımı gecikebilir ve bu nedenle hasta önlem alınana kadar ödematöz kalır.

8.9.1.4. Beslenme desteği

Enerji ve makro besin maddeleri ihtiyacı

Ağır pankreatitli hastalar hipermetaboliktir. Bu nedenle pankreatit ne kadar ağır ise hipermetabolizma da o kadar şiddetli olacaktır. Bu hastalarda istirahat enerji tüketimi değişkendir, tahmini enerji tüketimi %77–158 oranında bildirilmiştir[16]. Eğer sepsis veya çoklu organ yetmezliği gelişirse istirahat enerji tüketimi belirgin ölçüde artar.

Ağır akut pankreatitte kalori ihtiyacının hesaplanmasında Harris-Benedict formülünün yeterince sensitif olmadığı gösterilmiştir. Bu vakalarda yetersiz veya aşırı beslemeden kaçınmak için indirekt kalorimetri kullanılması önerilmektedir. Enteral veya parenteral beslenme için 25–35 kcal/kg/gün uygun dozdur. Aşırı besleme ve hiperglisemiden kaçınılmalıdır.

Kan glukoz düzeyi 10 mmol/L'nin üzerinde olmamalıdır. İnsülin tedavisi önerilir, ancak dozu 4–6 ünite/saatten fazla olmamalıdır. Bozulmuş olan glukoz oksidasyon hızı insülin tedavisi ile düzeltilemez. Normal olarak 3–6 g/kg/gün karbonhidrat önerilebilir.

Protein desteğinde optimal hedef, 1,2–1,5 g/kg/gün'dür. Sadece böbrek ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda verilen protein miktarı düşük tutulmalıdır.

Günlük 2 g/kg'a kadar yağ verilebilir, ancak kan trigliserid düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. Trigliserid düzeyi 12 mmol/L'ye kadar tolere edilebilir. Ancak pankreatik problemlerden bağımsız bir şekilde hipertrigliseridemiye bağlı olarak oluşacak metabolik problemler nedeniyle, kan trigliserid kan düzeyi, 3–4 mmol/L düzeyinin altında tutulmalıdır (bakınız Bölüm 5.3.) (Tablo 8.9.3.).

Tablo 8.9.3. Ağır akut pankreatitte önerilen besin dozları

Substrat	Miktar
Enerji	25–35 kcal/kg/gün
Protein	1,2–1,5 g/kg/gün
Karbonhidrat	3–6 g/kg/gün, kan glukoz düzeyine konsantrasyonuna göre (amaç <10 mmol/L)*
Yağlar	Kan trigliserid düzeyine göre 2 g/kg/güne kadar (amaç <3 mmol/L)

*Tedavide tüketilen enerji miktarı (TEE; indirekt kalorimetri) ölçülerek, özellikle obez hastalar başta olmak üzere aşırı beslenmeden kaçınılmalıdır.

Total parenteral nütrisyon (TPN) ekzokrin pankreas stimülasyonundan kaçınmak için kullanılırdı. Birçok prospektif, randomize klinik çalışmada akut pankreatit hastalarında enteral ve parenteral beslenme karşılaştırılmıştır[17–29]. Bu çalışmalarda, hafif-orta şiddetli pankreatitli hastalarda sonuçlar üzerinde bir etki gösterilememiştir[20–21]. TPN hastalığın seyrini değiştirmez ancak, TPN daha pahalıdır, katetere bağlı enfeksiyonların insidansı artar ve hastanede kalış süresi daha uzundur. Son yıllarda, bu komplikasyonların sıklıkla aşırı beslemeye bağlı olarak görüldüğü anlaşılmıştır. Van den Berghe ve ark.'nın yaptığı çalışmada, beslenme desteği yönteminden bağımsız olarak, insülin tedavisi ile hiperglisemi kontrolü yapılmasının yoğun bakım hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[24]. Son zamanlarda beslenme desteği parenteral yoldan enteral yola kaymaktadır. Akut pankreatitli hastalarda enteral beslenme, katabolizmayı ve esas vücut kütle kaybını azaltır; ayrıca akut-faz yanıtını modüle eder ve splanknik sitoksin yanıtını azaltarak visseral protein metabolizmasının korunmasını sağlar (Tablo 8.9.4.).

Ağır akut pankreatitte enteral ve parenteral beslenmenin karşılaştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlar, hafif-orta şiddetli pankreatitte yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlardan farklıdır. Kalferanzos ve ark.'nın yaptığı ilk prospektif çalışmada, hastaneye başvurudan 48 saat sonra başlatılan nazojejunal tüp beslenme ile semi-elemental diyet, TPN ile karşılaştırılmış ve enteral beslenmenin yan etki olmaksızın çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Ayrıca parenteral nütrisyon alan hastalara göre septik komplikasyonlar daha az görülmüş, TPN alan hastalarda beslenme desteğinin maliyeti üç kat daha yüksek bulunmuştur[22]. Bu bulgular diğer birçok çalışmayla da desteklenmiştir[20–23]. Windsor ve ark.[30], enteral beslenmenin akut pankreatitteki akut faz yanıtı hafiflettiğini ve aslında BT bulgusu olarak

Tablo 8.9.4. Erken enteral beslenmenin yararları

Bağırsak bütünlüğünü korur (bakteriyel arışı azaltır)
Sistemik immünitenin dengesini sağlar (immün yanıtı azaltır)
Oksidatif stresi azaltır
Hastalığın şiddetini hafifletir
Hastalığın iyileşme sürecini hızlandırır
Komplikasyonları azaltır (enfeksiyon riskini ve cerrahi ihtiyacını azaltır; hastanede kalış süresi kısalır; olası çoklu organ yetmezliği gelişme riskini azaltır)

pankreatik hasarda değişiklik olmamasına rağmen, hastalığın şiddetini azatlığını ve prognozu iyileştirdiğini göstermişlerdir. Enteral beslenme alan grupta sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis prevalansı azalır, bu da daha iyi bir prognozla (APACHE II skoru ve CRP) sonuçlanır. Abou-Assi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 156 akut pankreatit hastası başlangıçta intravenöz sıvı ve analjezik ile tedavi edilmiştir. Hızla iyileşme gösteren hastalara daha sonra oral beslenme başlanmış; tedaviye yanıt vermeyen hastalar ise, bir grup nazojejunal tüple enteral beslenme ve diğer grup TPN alacak şekilde randomize edilmiştir. Başlangıçta kayıt altına alınan hastaların yüzde yetmiş beşi oral rejim ile iyileşmiş ve 4 gün içerisinde taburcu olmuştur. Randomize edilen hastalarda enteral grupta yer alanlar, belirgin şekilde daha kısa bir süre (6,7 güne karşılık 10,8 gün) oral beslenmeye geçilmiş ve bu grupta metabolik ve septik komplikasyonlar daha az görülmüştür. Ek olarak, insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi, parenteral grupta anlamlı olarak daha fazla görülmüştür[21]. Petrov ve ark., 466 akut pankreatitli hasta içerisinden 70 hastayı, enteral veya parenteral beslenme verilmesine göre randomize etmişler, enteral beslenmenin, komplikasyon, tekli-çoklu organ yetmezliği ve mortalite görülmesindeki azaltmaya bağlı olarak, parenteral beslenmeye üstün olduğunu göstermişlerdir[25].

Ağır akut pankretitte, beslenmede ilk seçim şüphesiz enteral beslenme olmalıdır. McClave ve ark.'nın[28] yaptığı bir meta-analizde, parenteral beslenme ile karşılaştırıldığında enteral beslenmeye bağlı olarak, enfeksiyöz morbidite prevalansında ve hastanede kalış süresinde belirgin azalma olduğu ve organ yetmezliği gelişimi açısından ise azalma eğilimi olduğu gösterilmiştir. Ancak mortalite üzerine etkisi saptanamamıştır.

Hafif-orta şiddetli pankreatitte beslenme desteği

Hafif akut pankreatitli hastalarda beslenme desteğinin (enteral veya parenteral) prognoza etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur[27]. Eğer hasta 5–7 günden sonra oral beslenebiliyor ise enteral beslenme gereksizdir (Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzları: grade B).

Enteral veya parenteral beslenmenin ilk 5–7 gün içerisinde, hastalığın seyri üzerine olumlu bir etkisi yoktur ve bu nedenle önerilmemektedir (ESPEN kılavuzları: grade A). Erken enteral beslenme desteği, önceden ciddi malnütrisyonu olan veya ilk 5–7 gün içerisinde oral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda önemli olabilir. Şekil 8.9.2'de bu hastalarda sıklıkla kullanılan yaklaşım görülmektedir.



Şekil 8.9.2. Hafif-orta şiddetli pankreatitte beslenme tedavisi.

Ağır akut pankreatitli hastalarda beslenme desteği

Komplikasyonları veya cerrahi ihtiyacı olan ağır pankreatitli hastalarda, beslenme yetersizliğine bağlı yan etkilerden kaçınmak için erken beslenme desteği gereklidir. Ağır nekrotizan pankreatitte, mümkünse ilk olarak enteral beslenme uygulanmalıdır (ESPEN kılavuzları: grade A)[27]. Son dekatta, akut pankreatitteki beslenme stratejisi değişti. Beslenme yaklaşımı, parenteralden enterale doğru kaydı. Akut pankreatitte enteral beslenmenin, katabolizmayı ve esas vücut kütle kaybını azalttığı, akut-faz yanıtını modüle ettiği, visseral protein metabolizmasını koruduğu ve splanknik sitokin yanıtını azaltma potansiyeli olduğu gösterilmiştir[28]. Ayrıca enteral beslenmenin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Birçok prospektif, randomize klinik çalışmada, ağır akut pankreatiti olan hastalarda enteral ve parenteral beslenme karşılaştırılmıştır[18]. Ağır nekrotizan pankreatiti olan hastalarda, beslenme ihtiyacının tamamının enteral yolla verilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Tek başına enteral beslenmenin yetmediği bu durumlarda, parenteral beslenme ile kombine edilmelidir. Kombine beslenme desteği ile çoğunlukla hedeflenen beslenme amacına ulaşılabilmektedir. Eğer hipertrigliseridemi yok ise parenteral beslenmeye güvenle yağ eklenebilir[27]. Ağır akut pankreatitte beslenmeye yönelik pratik bir yaklaşım Şekil 8.9.3.'te gösterilmiştir.

Beslenme yolu

Beslenmenin verilme yolu (parenteral/enteral) hastanın toleransına göre belirlenmelidir. Hastaların çoğunda tüp yoluyla beslenme mümkündür, fakat bazı hastalarda parenteral beslenme ile kombinasyona ihtiyaç vardır (ESPEN kılavuzu: grade A). Birçok prospektif çalışmada, akut pankreatit hastalarının jejunal tüp yoluyla beslenebileceği gösterilmiştir[29]. Jejunal beslenme tüpünün, Treitz ligamanının distaline yerleştirilmesi başarıyla uygulanabilir. Tüpler floroskopi rehberliğinde ve endoskopi eşliğinde yerleştirilebilir. Jeunal tüpler genellikle iyi tolere edilirler[18, 28–30]. Nadiren de olsa, tüpün proksimale migrasyonu ve sonucunda pankreatik stimülasyona bağlı olarak akut pankreatitin şiddetlenmesi görülebilir[31]. Parsiyel ileus, enteral beslenme için kontrendikasyon oluşturmaz; çünkü bu hastalar, düşük hacimli ve devamlı jejunal beslenmeyi çoğunlukla tolere ederler. Birçok tek veya çok lümenli tüp mevcuttur. Pankreatit için cerrahi uygulandığında, postoperatif tüple beslenme için intraoperatif jejunostomi açılması doğru olacaktır[32].

- Komplikasyonlar gelişebilecek veya cerrahi ihtiyacı olabilecek ağır akut pankreatitli hastalarda besin alımının yan etkilerini engellemek için erken beslenme desteği gereklidir.

↓

- Agresif sıvı resüsitasyonu ile başlanır
- Erken dönemde, 24 saatlik devamlı jejunal beslenmeye, polimerik-,elemental-,veya immün destekleyici diyetle başlamaya çalışılmalıdır
- Eğer yan etkiler ortaya çıkar veya kalorik hedefe ulaşılamazsa, TPN enteral beslenme ile kombine edilmelidir
- Eğer enteral beslenme mümkün değilse (örneğin uzamış paralitik ileus), TPN verilirken yanında düşük miktarda elemental diyet, toleransa göre, jejunuma devamlı olarak verilmelidir (≤ 10–30 ml/saat)
- Hipertrigliseridemiden kaçınıldığı sürece intravenöz lipit kullanımı güvenlidir.

Şekil 8.9.3. Ağır pankreatitte beslenme tedavisi

Akut pankreatitte hangi beslenme ürünü kullanılmalıdır?

Çalışmaların çoğu, peptid bazlı ürünler kullanılarak yapılmıştır. Peptid bazlı ürünlerin kullanımıyla yararlı etkiler gösterilmiştir (ESPEN kılavuzları: grade A)[27]. Ancak halen birçok kurumda polimerik ürünler kullanılmaktadır. Peptid bazlı ürünlerle polimerik ürünlerin karşılaştırmasında sonuçlar üzerinde fark gösterilememiştir[28]. Yaygın olarak, standart bir polimerik ürünle başlanır ve eğer bu ürün tolere edilmezse peptid bazlı bir ürün denenir. Birçok klinik çalışmalarda, immün-modülatör substratlar (glutamin, arjinin, ω−3 çoklu doymamış yağ asitleri) veya prebiyotik ve probiyotik içeren ürünler de kullanılmıştır[28]. Henüz bu ürünler önerilememektedir, çünkü söz konusu çalışmaların validasyona ihtiyacı vardır. Prebiyotik ve probiyotik kullanarak intestinal bakteriyel translokasyonu önleme yaklaşımı oldukça cazip görünmektedir. Olah ve ark.'nın yaptığı iki çalışmada, ağır pankreatitli hastalarda enteral beslenmeye probiyotik eklenmesinin etkinliği incelenmiştir[34,35]. İlk çalışmada, 22 hastaya canlı Lactobacillus plantarum ve yulaf lifi; ve 23 hastaya da ısı ile öldürülmüş bakterilerle birlikte aynı ürün verilmiştir. Canlı bakteri verilen grupta, daha az sayıda pozitif kültür bulunmuş, antibiyotik ihtiyacı azalmış, daha az pankreatik enfeksiyon tespit edilmiş ve daha az sayıda cerrahi girişime ihtiyacı olmuştur (p=0,046). Ayrıca, hastanede kalış süresi daha kısadır (13,7 güne karşılık 21,4 gün)[34]. İkinci çalışmada, nazojejunal tüple beslenen 62 akut pankreatit hastası randomize edilmiştir. 29 hasta sadece lifli enteral beslenme almıştır. 34 hasta, lifli enteral beslenme ve dört laktobasilin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Tedavi grubunda komplikasyon prevalansı belirgin şekilde düşük bulunurken (p=0,049), kontrol grubunda çoklu organ yetmezliği, pankreatik septik komplikasyonlar, cerrahi müdahale ve mortalite prevalansı artmıştır[35]. Bu bulgular Besselink ve ark.'nın yaptığı çok merkezli büyük çalışma yayımlanana kadar heyecan verici idi[36]. Söz konusu çalışmada, 298 akut pankreatit hastası, altı probiyotik (dört laktobasili suşu ve iki bifidobakteria suşu) kombinasyonu verilen grup ile plasebo verilen grup olarak randomize edilmiş, her iki gruba da nazojejunal tüple, liften zengin enteral solüsyon verilmiştir. Probiyotik ve plasebo grubu arasında, enfeksiyöz komplikasyonlar prevalansı açısından fark (%30'a karşı %28) bulunmamış, ancak mortalite, probiyotik alan grupta belirgin olarak yüksek (%16'ya karşı %6) saptanmıştır. Probiyotik alan gruptaki dokuz hastada bağırsak iskemisi gelişmiştir. Bu komplikasyonların, verilen probiyotik kombinasyonuna mı bağlı, yoksa altta yatan başka faktörler nedeniyle mi geliştiği konusu net değildir. İki grup bütünüyle karşılaştırılabilir değildi. Hastaneye başvuru sırasında organ yetmezliği, plasebo grubuna göre probiyotik grubunda daha yaygındı (%16'ya karşın %27; p=0,02). İntestinal iskemi, vazopresör tedavi sırasında daha sık görülebilir. Plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda daha çok sayıda hasta vazopresör tedavi uygulanmış oluşu, bağırsak iskemisi gelişiminin bir diğer açıklaması olabilir. Besselink çalışmasında, sadece prebiyotik alan grupta herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir. Bu bulgu Karakan ve ark.'nın yaptığı çalışma ile de uyumludur[37]. Bu çalışmada, ağır akut pankreatit hastalarında nazojejunal enteral yolla, prebiyotik ve lifli ürünlerin verilmesinin standart enteral beslenmeyle karşılaştırılmasında, hastanede kalış ve beslenme tedavisi uygulanma süresini kısalttığı, akut-faz yanıtını ve tüm

komplikasyonların prevalansını azalttığı gösterilmiştir. Halihazırda, daha fazla klinik çalışmayla probiyotiklerin güvenli ve etkili olduğu gösterilinceye kadar, akut pankreatit tedavisinde probiyotikler önerilememektedir.

Bazı çalışmalar, ω−3 çoklu doymamış yağ asitleri veya glutamin içeren TPN ürünlerine odaklanmıştır. Wang ve ark., ω−3 çoklu doymamış yağ asitleri içeren ürünlerle besledikleri hastalarda TPN'den 5 gün sonra, kontrol grubuna kıyasla, eikozapentanoik asit (EPA) düzeyinde yükselme, CRP düzeyde azalma ve oksijenasyon indeksinde iyileşme elde etmişlerdir. Ek olarak bu hastalarda, devamlı renal replasman tedavisi uygulanan gün sayısı da belirgin olarak azalmıştır[38]. Glutamin ile yapılan bütün çalışmalarda yararlı etkiler gösterilmiştir[26]. Bu bulgular, Fuentes-Orozco ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı bir çalışmada da teyit edilmiştir[39]. Glutamin içeren ürünler ile beslenme; IL-10 düzeyi, lenfosit sayısı ve subgruplarının değerinde ve serum albümin düzeyinde belirgin artışa yol açmaktadır. Nitrojen balansı çalışma grubunda pozitif düzeylere doğru iyileşme gösterirken, kontrol grubunda negatif değerlerde kalmıştır. Enfeksiyöz morbidite kontrol grubunda çok daha sık görülmüştür. Hastanede kalış süresi ve mortalite oranı her iki grupta benzer bulunmuştur. TPN ihtiyacı olan ağır akut pankreatitli hastalarda, tedaviye ω−3 çoklu doymamış yağ asitleri ve/veya glutamin eklenmesi uygun olabilir.

Gastrik beslenme ile jejunal beslenmenin karşılaştırılması

Jejunal beslenmenin, mutlaka gerekli olup olmadığı konusu tam olarak net değildir. Ekzokrin pankreatik sekresyon uyarısının en aza indirmesi yönüyle jejunal beslenme yolu desteklenebilirse de ekzokrin pankreatik sekresyonun prognoz açısından önemli olup olmadığı tartışmalıdır. Yakın zamanda, ağır akut pankreatitte nazogastrik beslenme ile nazojejunal beslenmenin karşılaştırıldığı iki randomize çalışma yayımlandı[40, 41]. Bu çalışmalarda, nazogastrik beslenme de nazojejunal beslenme kadar güvenli bulundu ve ağrı, analjezik ihtiyacı, serum CRP düzeyi ve prognoz açısından yapılan değerlendirmelerde çok az farklılıklar tespit edildi. Çok lümenli bir tüp kullanmak kaydıyla gastrik yolla beslenme denenebilir. Eğer bu mümkün değilse nazojejunal yol kullanılabilir. Benzer yaklaşımları kullanan klinik çalışmalar beklenmektedir.

Oral beslenmenin yeniden başlanması

Oral beslenme hakkında çok sınırlı veri bulunmaktadır. Mide çıkış obstrüksiyonu geriledikten sonra, ağrı olmaması ve komplikasyonların kontrol altında olması şartıyla, miktarı artırılarak normal besinle ve/veya oral beslenme ürünleri ile oral beslenmeye geçilebilir. Oral alım arttıkça tüple beslenme tedricen azaltılabilir. Sadece iki çalışmada oral beslenmeye yeniden geçiş incelenmiştir[42,43]. Levy ve ark.'nın yaptığı çalışmada, oral beslenmeye yeniden geçildiği ilk ve ikinci günlerde, hastaların %21'inin ağrı şikayeti tekrar başlamıştır. Ağrının yeniden başlaması açısından risk faktörleri olarak, oral beslenmeye geçildiği zamanda, serum lipaz düzeyinin üst limitin üç katından fazla olması ve Balthazar BT skorunun yüksek olması tanımlanmıştır[42].

Pankreas cerrahisi uygulanacak hastalarda beslenme desteği

Birkaç küçük boyutlu çalışmada, postoperatif dönemde bir kateter jejunostomi yoluyla beslenmenin başarılı olduğu bildirilmiştir[29, 32, 44]. Hernandez-Aranda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, postoperatif dönemde parenteral beslenme veya jejunostomi yoluyla enteral beslenme alan gruplar arasında hiçbir fark bulunmamıştır[44]. Ayrıca ağır pankreatit nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda, uzun dönem enteral beslenme amacıyla kateter jejunostomi, beslenme riski olmaksızın güvenle yerleştirilmiştir[32]. Genel olarak bu hastalarda beslenme desteği, preoperatif dönemde hastanın klinik durumu ve hastalığın seyrine göre planlanmalıdır.

Özet

Akut pankreatit hastalarının %75–80'inde hafif-orta şiddetli hastalık vardır ve bu hastaların özellikli bir beslenme desteğine ihtiyacı yoktur. Eğer hastalarda ağrı ve gastrointestinal trakt sorunu yoksa erken oral beslenmeye birkaç gün içinde yeniden başlanabilir. Bu hastalarda özellikli bir enteral beslenme tipinin veya parenteral beslenmenin faydalı olduğuna dair bulgu yoktur. Daha önceden ciddi malnütrisyonu olan hastalara bir beslenme önerisi verebilmek için elde yeterli veri yoktur.

Ağır hastalığı, komplikasyonları veya cerrahi ihtiyacı olan hastalarda erken dönemde beslenme desteğine ihtiyaç vardır. Ağır pankreatiti olan hastalarda, jejunal yolla enteral beslenme uygulanmalı ve eğer enteral beslenme yetersiz kalırsa ek olarak parenteral beslenme yapılmalıdır. Gelecekte bazı faktörler netleştirilmelidir: (i) beslenme tedavisinin en uygun zamanı (ii) en uygun beslenme tipi (oral, gastrik, jejunal veya TPN); ve (iii) en uygun beslenme ürünü (semi-elemental diyet, immün-geliştirici diyet, prebiyotik veya probiyotikler). Hastaları başvuru esnasındaki beslenme durumlarına göre daha net bir şekilde sınıflandırabilmeyi sağlayacak çalışmalara da gerek duyulmaktadır.

8.9.2. Kronik pankreatit

Kronik pankreatit, pankreasın anatomisinde irreversibl değişikliklere ve hasara yol açan, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu içeren, fibrozis ve kalsifikasyonun görüldüğü, enflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik pankreatiti hastalarının %60–70'inde alkol esas etiyolojik faktördür.

Kronik pankreatit tanısı, görüntüleme yöntemlerinde (abdominal ultrason, endoskopik ultrason, endoskopik retrograd pankreatografi [ERCP], manyetik rezonans pankreatografi, BT) duktal değişikliklerin saptanması ile konur[45].

Kronik pankreatit seyri sırasında, enzim sekresyonları azalır ve sonucunda steatore ve azotore ile seyreden sindirim bozukluğu ortaya çıkar. Steatoreye bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin yetmezliği gelişir. Beslenme desteğini etkileyecek diğer faktörler ise ağrı ve glukoz intoleransıdır. Pankreatik enzimlerin sekresyonunda yetersizlik ve ağrı, malnütrisyonun ve kilo kaybının başlıca sebepleridir. Protein-enerji malnütrisyonu, sıklıkla kronik pankreatitin son döneminde, kısmen ağrının tetiklediği anoreksi

ve devamlı alkol kullanımına bağlıdır. Kronik pankreatitli hastaların %30–50'sinde istirahatteki enerji tüketimi artmıştır[46].

8.9.2.1. Kronik pankreatitte beslenme tedavisi

Makrobesinlerin kronik olarak sindirilememesi, kronik pankreatitli hastalarda görülen progresif beslenme ve metabolik bozuklukların başlıca sebebidir. Beslenmeye yönelik girişimler, sindirim bozukluğunun derecesine ve beslenme durumuna göre belirlenir.

Kronik pankreatitli hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi şarttır ve kolaylıkla yapılabilir. Kilo kaybı miktarı, vücut kitle indeksi, antropometri ve bazı laboratuvar değerleri kullanışlı parametrelerdir. Ayrıca, bazı beslenme değerlendirme skorları (örn. sübjektif global değerlendirme [SGA], ESPEN-Nütrisyonel Risk Skoru [ESPEN-NRS] ve mini nütrisyonel değerlendirme [MNA]), beslenme yetmezliğinde olan ve komplikasyon gelişme riski taşıyan hastaları saptamada kullanılabilir[47–50]. Beslenme müdahalelerinin esas amacı, malnütrisyonu engellemek için sindirim ve emilim bozukluğunu azaltmaktır.

Ekzokrin yetmezliğin tedavisi, diyet önerileri ve pankreatik enzimlerin eklenmesi ile başlar[51]. Hastaların yaklaşık %80'inde analjezikler, diyet önerileri ve pankreatik enzim ilavesi ile hastalık kontrol edilebilir; %10–15'inde oral ek beslenme ürünleri gereklidir; %5'inde enteral tüp beslenmeye ihtiyaç duyulur ve yaklaşık %1'inde parenteral beslenme gerekli olur (ESPEN kılavuzları: grade B ve C).

Yeterli beslenme tedavisi ve etkili ağrı kontrolü, beslenme durumu üzerine olumlu etki gösterir. Çoğu kez yemek sonrası ağrının azaltılmasından sonra kalori alımında artış sağlanmaktadır.

Diyet önerileri alkolün tamamen kesilmesi ile başlar. Ayrıca, istirahatteki enerji tüketimi arttığından, bu hastalara ek kalori desteği verilmelidir. Öğün sıklığı artırılmalıdır (günde 4–5 kez). Diyet karbonhidrat ve proteinden zengin olmalıdır. Eğer bilinen diyabetes mellitus var ise karbonhidrat alımı sınırlandırılmalıdır. Diyette günlük 1,0–1,5 g/kg protein miktarı genellikle yeterlidir ve iyi tolere edilir. Gerekli olan kalori hedefine ulaşmak için yağ da verilmelidir. Verilen kalorinin %30–40 kadarı yağlardan oluşan (özellikle bitkisel yağlar) diyet, gayet iyi tolere edilir. Eğer kilo kaybı ve/veya steatore devam ediyorsa, yağ emilimini artırmak için orta-zincirli trigliseridler (MCTs) denenebilir[51]. MCTs kolaylıkla hidrolize edilir ve orta-zincirli yağ asitleri (MCFA) ince bağırsaklardan emilerek direkt portal vene geçer. Orta-zincirli trigliseridlerin dezavantajları; düşük enerji kapasitesi ve tatsız oluşu nedeniyle içiminin zor oluşudur. Ayrıca kramplara, bulantı ve diyareye neden olabilir. Yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K), B_{12} vitamini ve diğer mikrobesinler, eğer serum seviyelerinde düşme varsa, beslenmeye eklenmelidir[52]. Genel olarak, düşük lifli bir diyet önerilir; çünkü lifler enzimleri absorbe edip besinlerin emilimini geciktirebilir.

Protein ve lipitlerin sindirimindeki bozukluğu düzeltmek amacıyla yeterli miktarda ekzojen pankreatik enzim verilmesi gereklidir[53]. Steatoreyi düzeltmek her zaman azotoreden daha zordur. Bu nedenle, yeterli miktarda lipolizi sağlamak için her yemekte yeterli dozda lipaz almak gereklidir. Belirlenmiş bir enzim dozu yoktur, hastaların her

yemekte 2–6 adet tablet alması gereklidir. Tedavinin sonlandırılmasının belirleyicileri; kilo kontrolünün sağlanması, steatorenin bitmesi veya 72 saatlik yağ dışkılamasının azalmasıdır. Enzimler, yeterli karışımı sağlamak için yemekten hemen önce verilmelidir. Eğer enzim tedavisine yanıt tatmin edici olmaz ise tedavide bir asit inhibitörü (proton pompa inhibitörü) denenebilir. Duedonal asit yükünün azaltılması, lipazın ince bağırsaklarda inaktivasyonunu engelleyebilir. Farklı içerikli, galenik enzim preperatları mevcuttur. Enkapsüle formların standart enzim preperatlarına göre üstün olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Hastaların %10–15'inde, oral supleman desteği ile kilo kaybı hafifletilir ve enteral tüp beslenme kullanımı geciktirilebilir.

Genel olarak enteral beslenme, oral kalori alımı yetersiz hastalarda endikedir. Yetersiz oral alımın sebebi, anatomik bir neden (örneğin piloroduedonal stenoz), devam eden enflamasyon, akut komplikasyonlar (yeni bir akut pankreatit atağı ve fistül gelişimi) veya tekrarlayan cerrahi girişimlere bağlı oral alamama olabilir. Bu gibi durumlarda kalori desteğinin nazojejunal bir tüp kullanılarak verilmesi önerilir. Uzun dönem tedavi için, jejunal tüplü bir perkütan endoskopik gastrostomi daha uygun olabilir. Besinlerin gece boyunca devamlı bir şekilde verilmesinin uygun olduğu gösterilmiştir. Polimerik diyet denenebilir, fakat klinik çalışmalar faydalı bir etkisini gösterememiştir. Eğer polimerik diyet tolere edilmez ise semi-elemental diyet önerilir.

Pankreas cerrahisi öncesi enteral beslenme oldukça faydalıdır. Abdominal cerrahi uygulanan hastalardan elde edilen verilerde, preoperatif dönemde enteral veya oral yolla immün sistemi geliştirici ürünler içeren beslenme desteğinin, (i) enfeksiyöz komplikasyonların prevalansını ve (ii) hastanede kalış süresini azaltarak prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir[54]. Ayrıca majör abdominal cerrahi sonrası, ince-iğneli kateter jejunostomi veya bir nazojejunal tüple erken dönemde enteral beslenme de oldukça faydalı olabilir.

Parenteral beslenme, kronik pankreatitli hastalarda nadiren kullanılır. Eğer mide boşalması sorunlu ise; hastanın gastrik dekompresyona ihtiyacı varsa; jejunuma tüp yerleştirilemiyorsa veya komplike bir fistül varlığında parenteral beslenme başlanmalıdır. Kronik pankreas yetmezliği nedeniyle uzun süre intravenöz yolla beslenen, bildirilmiş hasta serisi yoktur. Parenteral beslenme çoğunlukla kısa bir süre uygulanır (örneğin pankreatik cerrahi öncesi ciddi malnütrisyon varlığında enteral beslenme de mümkün değilse).

Özet

Kronik pankreatitli hastalarda beslenme düzenlenmesinin ana noktaları; alkol alımının kesilmesi, diyet modifikasyonları ve pankreatik enzim desteğidir. Ciddi sindirim ve beslenme bozukluğu olan kronik pankreatitli hastalarda, enteral veya parenteral beslenmenin faydalarını değerlendirecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyet önerilerinin başarısız olduğu durumlarla pankreatik cerrahi öncesi veya sonrasında enteral beslenme faydalı olabilir. Düşük moleküllü diyetlerin jejunal yolla verilmesi iyi tolere edilir. Kronik pankreatitli hastalarda enteral veya parenteral beslenme protokollerinin kullanıldığı çalışma sayısı yetersiz olduğundan, bu konudaki öneriler deneyseldir.

Kaynaklar

1. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Review in basic and clinical gastroenterology. Gastroenterology 2007; 132:1127–1151.
2. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999; 340:1412–1417.
3. Renner IG, Savage WT, Pantoja IL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. Dig Dis Sci 1985; 30:1005–1018.
4. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut 1984; 25:1340–1346.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:819–829.
6. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139:69–81.
7. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JE. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174:331–336.
8. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. Brit J Surg 1989; 76:177–181.
9. Robin AP, Campbell R, Palani CK et al. Total parenteral nutrition during acute pancreatitis: clinical experience within 156 patients. World J Surg 1990; 14:572–579.
10. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1989; 168:311–317.
11. Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and protein. In: Johnson LR et al. eds. Physiology of the Gastrointestinal Tract (2 edition). New York: Raven Press 1987; 1469–1487.
12. Greenberger NJ. Pancreatitis and hyperlipidemia. N Engl J Med 1973; 289:586–587.
13. Knol JA, Inman MG, Strodel WE, Eckhauser FE. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. J Surg Res 1987; 43:387–392.
14. Sobotka L. Acute pancreatitis-pancreatic perfusion and fluid resuscitation in ICU. Nutrition 1996; 12:844.
15. Gardner TB, Vege SS, Chari ST et al. Easter rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. Pancreatology 2009; 9:770–776.
16. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. Crit Care Med 1991; 19:484–490.
17. Sax HC, Warner BW, Talamini MA. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. Am J Surg 1987; 153:117–124.
18. McClave SA, Greene LM, Snider HL et al. Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. J Parenter Enteral Nutr 1997; 21:14–20.
19. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis:results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997; 84:1665–1669.
20. Windsor AC, Kanwar S, Li AG et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998; 42:431–435.
21. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. Am J Gastroenterol 2002; 97:2255–2262.
22. Gupta R, Patel K, Calder PC et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II >or=6). Pancreatology 2003; 3:406–413.
23. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. Dig Surg 2006; 23:336–345.
24. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insülin therapy in critically patients. N Engl J Med 2001; 345:1359–1367.
25. Jabbar A, Chang WK, Dryden GW, McClave SA. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. Nutr Clin Pract 2003; 18:461–482.
26. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: A systemic review of the literature. J Parent Enteral Nutr 2006; 30:143–156.
27. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V ESPEN guidelines on enteral nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006; 25:275–284.
28. Cravo M, Camilo ME, Marques A, Pinto Correia J. Early tube feeding in acute pancreatitis: a prospective study. Clin Nutr 1989; 8:14.
29. Kudsk KA, Campbell SM, O'Brian T, Fuller R. Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. Nutr Clin Pract 1990; 5:14–17.

30. Nakad A, Piessevaux H, Marot JC et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. Pancreas 1998; 17:187–193.
31. Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Uldeja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:695–707.
32. Weimann A, Braunert M, Muller T et al. Feasibility and safety of needle catheter jejunostomy for enteral nutrition in surgically treated severe acute pancreatitis. J Parenter Enteral Nutr 2004; 28:324–327.
33. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:1–5.
34. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Brit J Surg 2002; 89:1103–1107.
35. Oláh A, Belágyi T, Pótó L et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. Hepatogastroenterology 2007; 54:590–594.
36. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis:a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 371:651–659.
37. Karakan T, Ergun M, Dogan I et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution. A prospective randomized double-blind study. World Gastroenterol 2007; 13:2733–2737.
38. Wang X, Li W, Li N, Li J. ω-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. J Parenter Enteral Nutr 2008; 32:236–241.
39. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. J Parenter Enteral Nutr 2008; 32:403–411.
40. Estcock FC, Brumbacher GD, Steven A et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. Int J Pancreatol 2000; 28:23–29.
41. Kumar A, Singh N, Prakash S et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol 2006; 40:431–434.
42. Levy P, Heresbach D, Pariente EA et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. Gut 1997; 40:262–266.
43. Pandey SK, Ahuja V, Joshi YK, Sharma MP. A randomized trial of oral refeeding compared with jejunal tube refeeding in acute pancreatitis. Indian J Gastroent 2004; 23:53–61.
44. Hernande-Aranda JC, Gallo-Chico B, Ramirez-Barba EJ. Nutritional support in severe acute pancreatitis. Controlled clinical trial. Nutr Hosp 1996; 11:160–166.
45. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet 2003; 361:1447–1455.
46. Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1996; 41:533–539.
47. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. The rational clinical examination. Is this patient malnourished? JAMA 1994; 271:54–58.
48. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative TPN in surgical patients. New Engl J Med 1991; 325:525–532.
49. Guiguz Y, Vellas B, Garry P. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev 1996; 54:59–65.
50. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003; 22:321–336.
51. Di Magno ER. Medical treatment of pancreatic insufficiency. Mayo Clin Proc 1979; 54:435–442.
52. Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:525–542.
53. Di Magno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977; 296:1318–1322.
54. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 2001; 286:944–953.
Weblink: ESPEN guidelines http://www.espen.org/education/guidelines.htm/pancreas

8.10. Gastrointestinal fistüllerde nütrisyon desteği

B Szczygiel, M Pertkiewicz, T Naber, SJ Dudrick
Çeviren: ***H Gündoğdu***

Öğrenim hedefleri
- Değişik seviyelerdeki Gİ fistüllerin sindirim, emilim ve metabolizma üzerindeki etkilerini ortaya koymak
- Fistüllerin spontan iyileşmesinde nütrisyon ve metabolik bakımın rolünü anlamak
- Enteral nütrisyonun bağırsak bütünlüğünü sağlamak, enfeksiyon oranını azaltmak ve bakteriyel translokasyonu azaltmadaki rolünü anlamak

Giriş

Gastrointestinal (Gİ) kanalın fistülleri iki gruba ayrılabilir:
- İnternal; içi boş komşu organlar arasındaki anormal bir bağlantı şeklinde olanlar,
- Eksternal (Enterokutanöz- EK); gastrointestinal kanal ve deri arasında anormal bir bağlantıdan oluşanlar[1, 2].

Son zamanlarda, travma ve acil cerrahide hasar kontrol cerrahisi ile birlikte açık karının yaygın kullanımı, cerrahları çok zor bir durum olan entero-atmosferik fistül (EAF) ile baş başa bırakmaktadır[3].

EK fistüller nadiren oluşur (tüm karın ameliyatlarının %1–2.4'ü), fakat birçok tıbbi ve cerrahi sorunlar oluşturur[4, 5].

8.10.1. Fistülün komplikasyonları

Majör komplikasyonlar;
- sıvı ve elektrolit kayıpları (Bölüm 2.7'ye bakınız)
- sepsis
- malnütrisyon (hastaların % 55–90'ında)[5–8].

Fistülün doğru değerlendirilmesi ve fistül sonrası olası stenozun ekarte edilmesi, spontan iyileşme olasılığının saptanmasında ve nütrisyonel tedaviye karar vermede önemlidir. Gİ kanalın aşağı taraflarından kaynaklanan düşük debili fistül, proksimaldeki yüksek debili fistülden daha kolay kapanır. Bağırsak mukozasındaki fistüllerin spontan kapanma olasılığı çok düşüktür. Aynı şey, distalinde tıkanıklık olan veya malignite ile birlikte olan fistüller için de geçerlidir.

Yetersiz besin ögesi alımına bağlı malnütrisyon, proteinden zengin gastrointestinal sekresyonların kaybı ve sepsis EK fistüllerin en sık görülen komplikasyonları olduğundan, nütrisyonel uygulamanın bu hastalardaki kompleks tedavinin önemli bir

parçası olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Aslında, modern nütrisyonel destek tekniklerinin gelişmesinden önce bu hastaların çoğu ölmekteydi[6, 9, 10].

Günümüzde, cerrahlara en değişik gelen fistül entero-atmosferik fistüldür (EAF). Açık abdominal yaranın ortasından kaynaklanan bu fistüller çok zor kontrol edilirler ve öldürücü problemlere neden olurlar. Aslında, günümüz cerrahisinde en sık görülen fistüller olmaya adaydır, henüz temel cerrahi kitaplarında yer almamışlardır, tedavileri ile ilgili en iyi yaklaşım hakkında uzlaşı yoktur ve hala kafa karışıklığı sürmektedir[29].

8.10.2. Tedavi prensipleri

1964'de Chapman ve ark., EK fistüllerin tedavisinde bir zaman şeması ve öncelikleri belirlediler. Sıvı ve elektrolit dengesi, fistülün drenaj miktarı, enfeksiyonun tedavisi, nütrisyona dikkat edilmesi ve ameliyata karar verme temel noktalardır[9].

Fistül tedavisinde planlama şöyledir:

- sıvı-elektrolit ve asit baz bozukluklarının düzeltilmesi (Bölüm 2.7. ve 5.5'e bakınız)
- nazogastrik dekompresyon
- stoma debisinin azaltılması
- oktreotid, H_2 antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri ile mide ve bağırsak salgılarının farmakolojik blokajı
- emme ile drenaj
- derinin korunması
- enfeksiyonun erken tanı ve tedavisi
- nütrisyon desteği
- yoğun rehabilitasyon[3, 4, 7, 8, 11–15]

Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluklar bir enflamatuvar sürecin varlığı, bakteriyel çoğalma ve enterohepatik safra asidi siklusunun kesilmesi ile alakalıdır. Stomadan gelen sıvının bağırsağın distal kısmına verilmesi, karaciğer fonksiyon bozukluğu oranını azaltabilir[16]. Üst Gİ fistüllü (örneğin; özofagus, duodenum) bazı hastalarda enteral nütrisyon fistülden daha distaldeki bir bağırsak ansına verilebilir ve böylece parenteral nütrisyondan kaçınmak mümkün olabilir[7, 17].

Bizce erken cerrahiden kaçınılmalıdır ve apse, kanama veya peritonit gibi acil durumlardaki girişimlerle sınırlı olmalıdır. Acil ameliyatlar sırasında fistülün cerrahi onarımı önerilmez ve/veya endike değildir ve şartlar en iyi oluncaya kadar geciktirilmelidir. Zamanla lokal enflamasyon azalır ve cerrahi sonuçlar daha iyi olur.

1975'den beri üst sindirim kanalından kaynaklanan 212 postoperatif fistüllü hasta tedavi ettik. Tüm hastalara TPN ekibi tarafından TPN başlandı ve ardından EN verilerek izlendi. 212 hastanın 191'i (%90) yukarıdaki kurallara göre TPN ile tedavi edildi ve 21 hasta PN'u da içeren 3–17 günlük konservatif tedaviden sonra erken cerrahiye verildi. Konservatif tedavi edilen 191 hastanın 116'sında (%60,7) spontan iyileşme sağlanırken, fistülün iyileşmediği 41 hasta (%21,5) PN'dan 4–6 hafta sonra ameliyat

edildi. Geç ameliyata alınan 32 hastada (%78) fistül iyileşirken, erken ameliyata alınanların sadece 6'sında (%28,5) iyileşme görüldü. Tedaviye bağlı mortalite oranları sırasıyla %22 ve %71,5 idi[15].

EK fistüllerin spontan kapanmasında nütrisyonel desteğin etkisi hakkında literatür verileri tartışmalıdır. 1970'de Dudrick ve ark. TPN ile tedavi edilen, spontan kapanma oranı %70, mortalite oranı %6 olan gastrointestinal fistüllü 78 hasta bildirdiler[16]. 1974, 1976 ve 1978'de yayımlanan üç retrospektif çalışmada, TPN'nin uygulamaya girmesinden önce tedavi edilen hastalarla TPN ile tedavi edilenler karşılaştırıldı. Bu serilerde spontan kapanma oranlarında sırasıyla %27'den %56'ya, %34'den %81'e ve %35'den %65'e bir artış mevcuttu ve TPN ile tedavi edilen hastaların mortalite oranlarında belirgin bir azalma sağlanmıştı.

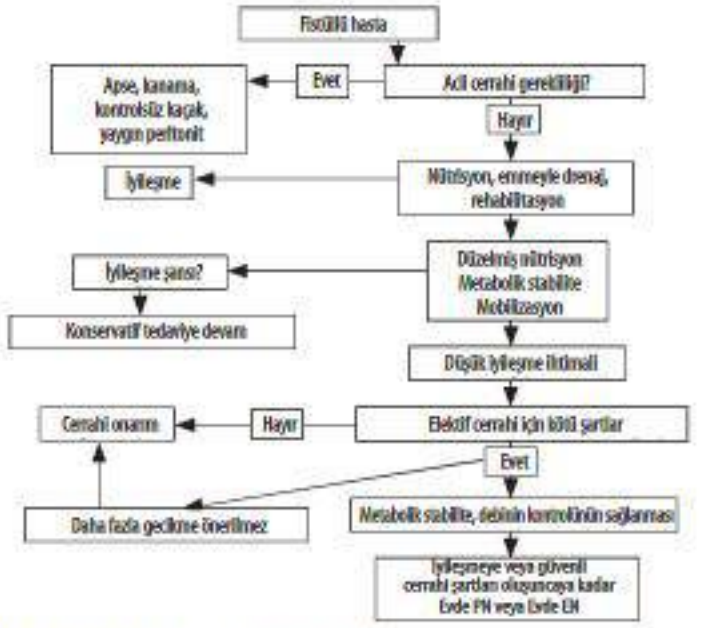
Farklı nütrisyonel girişimleri karşılaştıran prospektif randomize çalışmaların yetersizliğinden dolayı, nütrisyon desteğinin Gİ fistüllerin tedavisindeki sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi kısıtlı kalmaktadır. Nütrisyonel gereksinimlerin sağlanması kaydıyla, besin ögelerinin verilme yollarının sonuçları değiştirmediği anlaşılmaktadır. Hastaların bir kısmı, fistül debisini artırabilecek olan enteral nütrisyonla başarı ile tedavi edilebilir. Elemental diyetlerin standart diyetlerden daha faydalı, polimerik diyetlerden daha ucuz olduğu hiçbir kontrollü çalışmada gösterilememiştir.

Sekiz haftalık nütrisyon desteği ve yoğun rehabilitasyondan sonra spontan kapanma oluşmamışsa, fistülün ameliyatla onarımı gerekli hale gelir[12, 18]. BT veya MRI ile geniş enflamasyon görülen ve/veya genel durumu kötü olan hastalarda cerrahi girişim ertelenmelidir[18, 19]. Cerrah, EK fistülün ameliyatla düzeltilmesinin başarısız olabileceğini ve yeni fistül oluşumu ile sonuçlanabileceğini unutmamalıdır. Geniş rezeksiyonlardan kaçınılmalı ve gelecekteki nütrisyonel anatomiyi korumak için mümkün olduğu kadar çok bağırsak bırakılmalıdır. Bu nedenle, ameliyat sırasında eşzamanlı gastrik dekompresyon ve jejunal besleme amacı ile çift lümenli nazogastro-jejunal tüp yerleştirilmelidir. Bu, daha çok mide cerrahisi sırasında görülen üst Gİ kanal (mide ve duodenum) fistüllerinde önerilir. Halen, ince ve kalın bağırsak fistülleri daha yaygındır ve tedavileri daha zordur. Bu distal fistüllerde geçici bir proksimal stoma ile dekompresyon düşünülmelidir. Postoperatif dönemde antibiyotiklerle beraber total parenteral nütrisyon desteği devam ettirilmelidir. Hastalığın başlangıcındaki komplikasyonlar postoperatif dönemde de gelişebileceğinden, hasta çok dikkatli takip edilmelidir.

Fistülün kapatılması için cerrahinin zamanlaması hastanın genel durumuna ve fistülün tipine bağlıdır. Spontan kapanmanın sağlanamayacağı, genel durumu bozuk olan veya anastomozu tamamen ayrılan hastalarda, ameliyat hemen yapılmalıdır. Buna rağmen, hastalar preoperatif olarak iyi resüsite edilmeli ve nütrisyon durumları düzeltilmelidir.

Özet

Postoperatif EK fistüllerin yönetiminde, fistülün kapatılması ve bağırsak bütünlüğünün yeniden sağlanması tedavi amaçlarıdır.



Şekil 8.10.1. Gastrointestinal fistüllerin yönetimi için algoritma.

Bu amaçlara ulaşılması kolay değildir ve fistülün ortaya çıkmasından kısa bir süre önce ameliyat edilen malnütrisyondaki bir hastada çoğunlukla olanaksızdır. Fistülün tedavisi karışıktır ve bağırsak istirahati, parenteral nütrisyon, sekresyonun farmakolojik supresyonu, emme ile drenaj, fiziksel rehabilitasyon ve tüm vital fonksiyonların dikkatle izlenmesine bağlıdır. Enteral nütrisyon mümkün olduğu zaman, en azından nütrisyonel desteğin bir parçası olarak başlatılmalıdır. 3–5 haftalık nütrisyon desteğinden sonra spontan kapanma olmamışsa elektif cerrahi düşünülmelidir. Kontrol edilemeyen sepsis veya ciddi kanama olan hastalarda acil cerrahi endikasyonu vardır.

Kaynaklar

1. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. Surg Clin N Am 4996; 76:1009–1018.
2. Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. Management of postoperative enterocutaneous fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. Br J Surg 1982; 69:147–150.
3. Schecter WP, Hirschberg A, Chang DS et al. Enteric fistulas: Principles of management. J Am Coll Surg 2009; 209:484–491.
4. Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas. World J Surg 1999; 23:570–576.
5. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. Ann Surg 1979; 190:189–202.

6. Edmunds LH, Williams GH, Welch CE. External fistulas arising from the gastro intestinal tract. Ann Surg 1960; 152:445–471.
7. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. Gut 2002; 49:2–10.
8. Meguid MM, Campos AC. Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. Surg Clin North Am 1996; 76:1035–1060.
9. Chapman R, Foran R, Dunphy JE. Management of intestinal fistulas. Amer J Surg 1964; 108:157–164.
10. Dudrick SJ, Wilmore DW, Steiger E et al. Spontaneous closure of traumatic pancreatoduodenal fistulas with total intravenous nutrition. J Trauma 1970; 10:542–553.
11. Fukuchi S, Seeburger J, Parquet G, Rolandelli R. Nutrition support of patients with enterocutaneous fistulas. Nutr Clin Pract 1998; 13:59–65.
12. Lloyd D, Gabe SM, Winsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. Review Br J Surg 2006; 93:1045–1055.
13. Pertkiewicz M. Nutritional therapy for postoperative gastrointestinal fistula. PhD Dissertation, Warsaw 1999.
14. Ryan JA et al. Enteric fistulas. In: Rombeau JL, Caldwell MD eds. Clinical Nutrition, vol. II Parenteral nutrition. Philadelphia: WB Saunders 1986; 419.
15. Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B et al. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. World J Surg 2008; 32:445–453.
16. Rinsema W, Gouma DJ, van Meyenfeldt MF, Soeters PB. Reinfusion of secretions from high-output proximal stomas or fistulas. Surg Gynecol Obstet 1988; 167:372–376.
17. Levy E, Frileux P, Cugnenc PH et al. High-output external fistulae of the small bowel: management with continuous enteral nutrition. Br J Surg 1989; 76:676–679.
18. Foster CE 3rd, Lefor AT. General management of gastrointestinal fistulas. Surg Clin North Am 1996; 76:1019–1033.
19. Byrne WJ, Burke M, Fonkalsrud EW, Ament ME. Home parenteral nutrition: an alternative approach to the management of complicated gastrointestinal fistulas not responding to conventional medical or surgical therapy. JPEN 1979; 3:355–359.

8.11. Geniş bağırsak rezeksiyonunda nütrisyon desteği (kısa bağırsak sendromu)

CF Jonkers-Schuitema, G Wanten, B Szczygiel, A Forbes
Çeviren: ***H Gündoğdu***

Öğrenim hedefleri

- Geniş ince bağırsak rezeksiyonunun sindirim, emilim ve metabolizmaya etkisini anlamak
- İleo-çekal kapak ile birlikte ileum rezeksiyonunun, jejunum rezeksiyonundan daha tahrip edici olmasının nedenini anlamak
- Diyare, makro ve mikro besin ögelerinin malabsorpsiyonu, mide asidinin aşırı salgılanması, aşırı bakteri çoğalması ve okzalat cinsi böbrek taşlarının ve safra kesesinde kolesterol taşlarının gelişimi gibi ince bağırsak rezeksiyonu ile ilişkili ikincil durumları anlamak, tanımak ve tedavi etmek
- Kısa bağırsak sendromlu hastalar için nütrisyonun amaçlarını ve kalan ince bağırsağın yapısal ve fonksiyonel adaptasyonunda enteral nütrisyonun rolünü anlamak

Giriş

Kısa bağırsak sendromu (KBS) terimi nütrisyonel eksiklikler yaratan ince bağırsak rezeksiyonu için kullanılmaktadır. Besin ögelerinin emilimi için yetecek minimum ince bağırsak uzunluğu sağlıkta ve kalan bağırsakta emilim kapasitesi değişkenliği nedeniyle farklıdır. İnce bağırsak uzunluğunun kişiden kişiye çok farklı olması nedeniyle kalan bağırsağın tahmin edilmesi veya ölçülmesi çok zordur. Kısa bağırsak sendromu olan hastalarda bağırsak yetersizliği kaçınılmazdır, ama bağırsak yetmezliğinin en iyi tanımının fonksiyonel doğası; bağırsak yetmezlikli hastaların bir kısmı bağırsak uzunluğunda kayıp olmaksızın, enflamatuvar veya motilite bozuklukları nedeniyle absorpsiyon kapasitesini kaybedebilirler.

Kısa bağırsak sendromlu hastanın klinik ve metabolik durumu şunlara bağlıdır[1]:

- rezeksiyonun genişliği ve yeri
- ileoçekal kapağın varlığı veya yokluğu
- kalan sindirim kanalı ve ilgili organların fonksiyonları
- bağırsak yetmezliğine neden olan primer hastalığın seyri ve aktivitesi
- kalan bağırsakta adaptasyonun sağlanması
- hastanın yaşı
- kalan kolonun ve ince bağırsakla devamlılığının varlığı veya olmaması

Parenteral nütrisyon desteği gerekmeksizin oral nütrisyonu sağlamak için bir stoma ile sonlanan ince bağırsağın minimum uzunluğunun 80 cm olması gerekir. İnce bağırsakla kolon anastomozunda kolonun en az yarısı kalmışsa, hasta sadece 50 cm ince bağırsakla hayatını idame ettirebilir[2, 3, 4].

KBS hipovolemi, hipoalbüminemi, yağ asidi, vitamin eksikliği ve metabolik asidozu takip eden inatçı diyare, steatore, kilo kaybı, dehidrasyon, malnütrisyon ve yağ, vitamin, elektrolit ve eser elementlerin malabsorpsiyonu ile karakterize bir durumdur[1].

8.11.1. Kısa bağırsak sendromunun etyolojisi

Mezenterik vasküler tıkanma, Crohn hastalığı için rezeksiyonlar, karın ameliyatlarının komplikasyonları, malignite ve motilite bozuklukları yetişkinlerde en sık KBS nedenidir. Büyük karın travmaları, volvulus ve diğer bağırsak strangülasyonları, radyasyon enteriti, sklerozan peritonit ve multipl bağırsak fistülleri KBS ile sonuçlanabilir. Çocuklarda ise gastroşizis, nekrotizan enterokolit ve bağırsak atrezisi en sık görülen nedenlerdir[1–4].

8.11.2. Patofizyoloji

İnce bağırsağın geniş rezeksiyonları sonrası nütrisyonel eksiklikler rezeksiyonun genişlik ve yerine ve cerrahi işlemin nasıl sonlandığına bağlıdır;

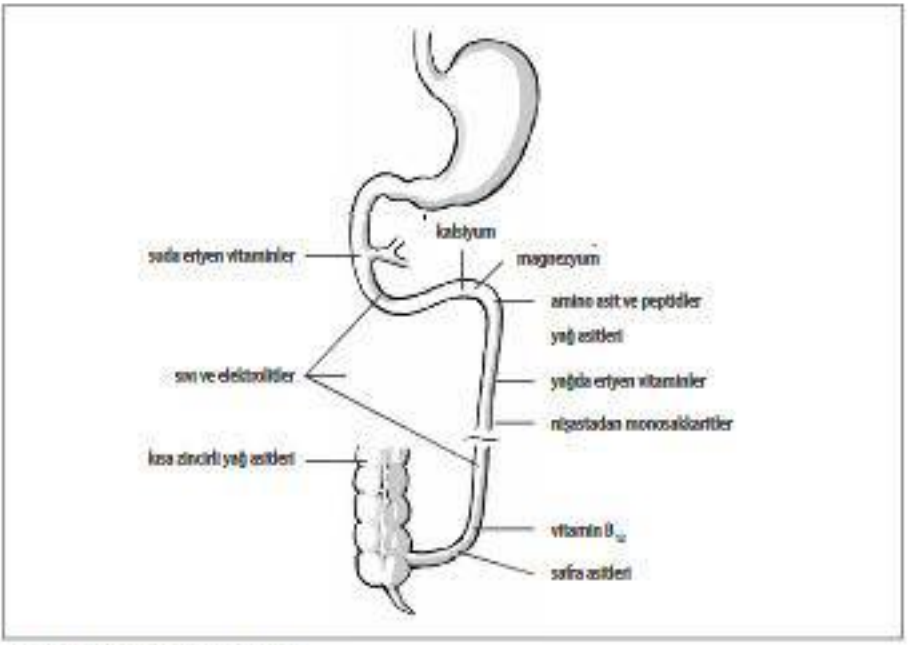
- uç-jejunostomi,
- uç-ileostomi
- kolon ile devam eden ince bağırsak

Distal ince bağırsak rezeksiyonu sırasında ileoçekal kapağın korunması özellikle önem taşımaktadır. Çünkü

- bağırsak geçişini yavaşlatır
- ince bağırsakta bakteri kolonizasyonunu önler ve bu şekilde;
  - sıvı ve elektrolit emilimini artırır
  - kalan ince bağırsak emilim kapasitesini, ileoçekal kapağın olmadığı duruma göre yaklaşık iki katı kadar artırır.

Protein, karbonhidrat, yağ ve diğer besinlerin sindirim ve emilimi duodenumda başlar ve hemen hemen jejunumun ilk 120–150 cm'de sonuçlanır. İnce bağırsak, günde %80'i distal ileumdan emilen 6–8 lt sıvı alır. İleum vitamin B_{12} ve safra tuzlarının emilimi için tek yerdir (Şekil 8.11.1).

150 ml'si dışında tamamı geri emilen 1–1,5 lt sıvı kolona ulaşır. Kolon kapasitesi çok değerlidir ve su tutulumunu 24 saatte 5 lt'ye kadar yükseltir. Bu, geniş jejunum rezeksiyonun orta derecede diyareyle sonuçlanmasının nedenini açıklar. Diğer taraftan, ileumun tamamının rezeksiyonu, sadece kolona gelen sıvı miktarında artışa değil aynı zamanda, safra tuzları ve emilmeyen yağ asitlerinin kolona ulaşması safra tuzu diyaresine, steatoreye ve yağda eriyen vitaminlerin belirgin şekilde kaybı ile seyreden diyare ve ciddi malabsorpsiyona yol açar. Kolonun korunması çözünebilir



Şekil 8.11.1. Besinlerin absorpsiyon yerleri.

liflerin ve kısa zincirli yağ asitlerinin sindirimine olanak sağlayarak enerji substratlarının emilimini %5 artırır. Kısa zincirli yağ asitleri (özellikle bütirat) kolonositler için yakıttır, ama bazen osmotik diyareyi artırabilir. Kısa bağırsaklı hastaların kalın bağırsağında nitrojen korumaya yarayan bir süreç olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

Gayta ile mikro besin ögelerinin kaybı vitamin, mineral ve eser element eksikliğinin gelişimine katkıda bulunur. Özellikle uç-jejunostomili veya proksimal ileostomili hastalar, daha fazla dehidrasyon görülmesi, elektrolit ve divalan katyonların (Ca, Mg, Zn) yetersizliği, ciddi malnütrisyona yol açan makro-besinlerin malabsorpsiyonu yüzünden çok güç takip ve tedavi edilir. Buna ek olarak, makro besin ögelerinin malabsorpsiyonu sıklıkla ciddi malnütrisyona neden olur.

8.11.3. KBS'nin komplikasyonları

Geniş ince bağırsak rezeksiyonunun nütrisyonel yetersizliklerin yanı sıra, tanınması, tedavi edilmesi ve mümkünse önlenmesi gereken bazı diğer sonuçları mevcuttur.

Mide asidi hipersekresyonu

Normalde jejunumdan salgılanan inhibitör hormonların (gastrik inhibitör polipeptid, vazoaktif intestinal polipeptid) kaybının sonucu olarak, genellikle ameliyat sonrası 3–6 ay içinde normale dönen gastrik hipersekresyon uyarılır ve gastrin düzeyi yükselir.

Mide asidi hipersekresyonu, ileum rezeksiyonuna göre jejunum rezeksiyondan sonra daha fazladır ve masif bağırsak rezeksiyonu sonrasındaki 24 saat içinde saptanabilmektedir. Gastrik asidin aşırı yükü ishali daha da artırır, pankreatik lipazın inaktivasyonu ve lümen içi safra tuzu dekonjugasyonu ile besinlerin emilimi bozulur. Damar yoluyla H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı bağırsaklarda besinlerin sindirim ve emilimini artırır ve akut peptik ülserden kanamayı önler. Enteral ilaç kullanımına erken geçiş genellikle mümkün olur.

Her ne kadar post-travmatik mide hipersekresyonu normalde belli bir süre ile olsa da kısa bağırsaklı hastalarda oral proton pompa inhibitörlerine süresiz devam etmek sıklıkla yarar sağlar. Mide sekresyonunun çoğu asittir; asit supresyonu ince bağırsaktaki asit volümünün azalmasına (günde 500 mL kadar) neden olur ve böylece bir yan etki olarak bakteriyel çoğalma görülebilir.

D-laktik asidoz

Kolonu intakt ve açıklanamayan metabolik asidozu olan KBS'li hastalarda bu nadir komplikasyon akla getirilmelidir. Kolonda laktozun bakteriyel fermantasyonu ile ozmotik ishali uyarabilen önemli miktarda D-laktik asit oluşabilir. Bunun bir kısmının absorpsiyonu bir metabolik asidoz nedenidir. Bu komplikasyonun tedavisi karbonhidrat kısıtlaması ve kolona ait bakterileri ortadan kaldırmak sureti ile D-laktik asidin üretimini azaltmak için emilmeyen antibiyotiklerin kullanılması şeklindedir. L-laktik

asidoz KBS'li hastalarda genellikle spesifik (özellikle septik) akut komorbidite ile birlikte görülür.

Nefrolitiyazis ve okzalat nefropatisi

Normalde gıdalarla alınan okzalat gaytada itrah edilen çözünmeyen bileşikler oluşturmak için lümen içi kalsiyuma bağlanır. KBS'li ve kolonu sağlam olan hastalarda, kalsiyum emilmeyen yağ asitlerine bağlanır ve bunun sonucu olarak kolondan serbest okzalat emilimi mümkün olmaz. Az sıvı alınması ile birlikte oluşan hiperoksalüri okzalat nefropatisi ve böbrekte okzalat taşlarının oluşumuna yol açabilir. Hastalar normal beslenirse, okzalattan zengin gıdaların (örneğin; çay, ıspanak, çikolata, kuruyemiş, dut ve kırmızı pancar) tüketimi sınırlanmalıdır. Okzalat problemi uç ileostomi/jejunostomili hastalarda görülmez, ama başka formattaki böbrek taşları yine de sıktır ve KBS hastalarının %25'inde nefrolitiyazis gelişir.

Safra taşları

KBS'li hastalarda, ileum rezeksiyonuna ve safra tuzu malabsorpsiyonuna ikincil, safrada safra tuzlarının düzeyinin azalmasına bağlı olarak kolesterol taşı gelişme riski iki üç kat artmıştır. Azalan kolesitokinin salgısı ve enteral beslenmenin olmaması safra kesesi kontraksiyonunu azaltır ve safra stazını artırır. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırları aşarsa, koledokolitiyazisi konfirme etmek veya dışlamak için karın ultrasonografisi yaptırılmalıdır[8].

Karaciğer fonksiyon bozuklukları

Uzun süre parenteral nütrisyon alan KBS'lu erişkin hastaların yarısında ve pediatrik hastaların yaklaşık %75'inde karaciğer fonksiyonları bozulabilir. KBS ile ilgili karaciğer hastalığının nedeni multifaktöriyeldir. Parenteral nütrisyon sonucu olabileceği gibi geniş bağırsak rezeksiyonuna bağlı sorunlardan da gelişebilir, ama genellikle pek çok nedenin aynı anda verdiği zararların sonucudur. PN'a bağlı karaciğer hastalığı riski çocuklarda ve yenidoğanda (özellikle prematürelerde) artmıştır. Aksine, PN'un siklik verilmesi (örneğin geceleri) devamlı infüzyona göre daha az risklidir.

Portal endotoksemi Gİ kanaldan endotoksin translokasyonu ile sonuçlanır. Bu durum özellikle ileoçekal kapak rezeke edildiğinde daha sıktır. Bakteriyel aşırı çoğalma, litokolik asit ve kolesitasise daha sık neden olan diğer sekonder safra asitlerinin üretimini artırarak, safra asitlerinin bağırsaktaki metabolizmasını değiştirir. Enterohepatik safra asit döngüsünün durması da safranın litojenik etkisini artırır.

Parenteral nütrisyon kompozisyonun iyi ayarlanamamış olması ile karbonhidrattan veya yağdan (>2g/kg/gün) gelen enerjinin aşırı (>40kcal/kg/gün) olmasıyla hiperalimentasyon yapılması karaciğer problemlerini hızlandırır. Spesifik yağ emülsiyonlarının (soya bazlı) aşırı kullanılması da kronik kolestaz riskini artırır.

Karaciğer fonksiyon bozuklukları, varsa bakteriyel aşırı çoğalmanın, kateter sepsisi dahil herhangi bir yandaş enfeksiyonun tedavisi ile düzeltilebilir. Ciddi olgularda

yağ infüzyonunun kesilmesi ve özellikle toplam enerjinin düzenlenmesi daima çok önemlidir[7, 8]. MCT, zeytinyağı ve balık yağının olduğu lipit emülsiyonlarının kısmen koruyucu olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

8.11.4. İnce bağırsak adaptasyonu

Bağırsak rezeksiyonunu takiben, kalan bağırsaktaki değişiklikler 48 saat içinde başlar ve iki yıl kadar sürer. Adaptasyon fazı sırasında villus hücre hiperplazisi ve artmış kript derinliği gibi yapısal değişiklikler mukozal yüzey ve kitlesini artırır. Bağırsaklardaki adaptasyon özellikle besin ögeleri ve sıvı emiliminde artış gibi fonksiyonel değişikliklere yol açar. Esasen fırçamsı kenar enzim aktivitesinde artma şeklinde fonksiyonel adaptasyon sıvı ve besin ögelerinin emilimini de artırır.

Adaptasyon şaşırtıcı bir şekilde en çok genç çocuklarda ve en az da yaşlılarda ve yaygın hastalığı olanlarda oluşur. Enteral nütrisyon, sitokinler ve hormonlar adaptasyonu etkileyen faktörlerdir.

Lümen içinde besin ögelerinin olması bağırsak adaptasyonunu artırmak için şarttır. Muhtemelen enteral besin ögelerinin epitel hücreleri ile direkt teması ve pankreatobiliyer ve bağırsak hormon salgısını uyarması adaptasyonu artırır. Diyetin içeriği de önemlidir. Düşük doz enteral nütrisyonun devamlı infüzyonu intestinal adaptasyonu tetikleyici optimal strateji gibi görünmektedir[9].

Diyetle alınan lif, kısa zincirli yağ asitleri ve glutamin[10] trofik faktörlerdendir. Daha kompleks moleküller ve yüksek konsantrasyonlu besin ögeleri daha güçlü etkiye sahiptir. Günümüzde, büyüme faktörleri üzerine çalışılmaktadır, özellikle de KBS'si olan hastalardaki sıvı dengesine etkisi ile glukagon-benzeri peptid 2'nin sentetik formu olan teduglutid en ümit verici olandır[11].

8.11.5. KBS'nin yönetimi

KBS'de metabolik ve nütrisyon tedavisi 3 döneme ayrılır[1–4]:

- erken postoperatif dönem
- bağırsak adaptasyon dönemi
- uzun dönem

KBS'nin erken postoperatif döneminde:

- sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenir
- antiasit, sekresyonları azaltıcı ve motilite düzenleyici tedaviler verilir
- parenteral nütrisyona başlanır

Diyare, aşırı stoma çıktısı ve nazogastrik tüp yoluyla olan yüksek miktarda sıvı kaybı dikkatlice izlenmeli ve yerine konmalıdır. Bütün kayıpları karşılayacak ve en az 1000 ml günlük idrar çıkışını sağlayacak kadar sıvı verilmelidir.

Antiasit tedavi, geniş ince bağırsak rezeksiyonundan hemen sonra sıklıkla oluşan peptik ülsere yatkınlığı azaltır. Antiasitler nazogastrik tüp ile veya oral yoldan verilebilir, ama proton pompa inhibitörleri kullanılarak mide asit hipersekresyonu ve buna bağlı hipergastrineminin kontrolü daha iyi sağlanabilir. Kısa bağırsaklı hastalarda İV uygulama enteral verilmesinden daha etkilidir.

Kodein, loperamid (Imodium), opium tentürü ve somatostatin veya oktreotid gibi ilaçlarla yapılacak antimotilite tedavisi ile diyare kontrol altına alınır ve besin ögelerinin emilimi artırılır. Loperamidin sedasyon etkisi daha az olduğundan tercih edilebilir. Antikolinerjik ajanlardan ve opioidlerle kombinasyonlarından ağız kuruluğu ve dehidrasyon için indükleyici etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır. Bazen, safra asitlerini bağlamak ve kalın bağırsaklardaki etkilerine bağlı ishali önlemek için kolestiramin verilir. Bu tedavinin bazen yan etkileri de olabilir. Kolestiramin doza bağlı olarak, safra asidi havuzunu bozar, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin tutulumunu azaltır.

Somatostatin ve oktreotid gibi sentetik formları, pankreas sıvı sekresyonu ve pek çok gastrointestinal hormon üzerine baskılayıcı etkisi ile enteral sıvı kaybını azaltabilir, ama besin ögesi absorpsiyonu konusunda etkileri yoktur. Ayrıca, bu ajanlar uzun süre kullanıldıklarında semptomatik safra taşı riskini artırırlar.

Sıvı resüsitasyonunu sağlamak ve malnütrisyonu önlemek için parenteral nütrisyona erken başlanmalıdır. Enteral nütrisyon, toleransın esas belirleyicisi olan dışkı miktarına bağlı olarak yavaş yavaş artırılabilir ve günde 30–40 ml/kg aşmamalıdır[5].

Sonuçta, bazı hastalar katı gıdaları ameliyattan sonra erken başlandığında tolere edebilir. KBS'lu hastalarda bolus beslenme ishale sebep olabildiği için, izotonik polimerik enteral ürünün özellikle gece boyunca sürekli infüzyonu önerilir ve bazı hastalarda nütrisyonel gereksinimleri karşılamaya yetebilir ve evde parenteral nütrisyona gerek olmayabilir. Sodyum gereksinimini karşılamak için enteral gıdalara konsantre sodyum solüsyonu eklenebilir. Makro besin ögeleri dengede olan bazı hastalarda oral magnezyum verilmesine ve oral rehidrasyon solüsyonlarının kullanılmasına rağmen magnezyum eksikliği direngen kalır, hasta ve bakıcısı sıvı dengesi için günlük ve kan biyokimyası için haftalık kontroller yaparak evde sıvı infüzyonu verebilir. Düşük volümdeki (<1 L/gün) sıvı ve sodyum gereksinimlerinin geceleri derialtı infüzyonla verilmesi daha güvenlidir.

Ciddi KBS'lu hastalarda, fatal sıvı ve elektrolit kaybını ve malnütrisyonun ilerlemesini önlemek için uzun süreli parenteral nütrisyon ve sekresyonları azaltıcı tedavi uygulanmalıdır. Bu PN (total veya suplemental) tedavisi evde TPN olarak uygulanır. Modern nütrisyon desteği sayesinde, daha önce yaşatılamamış pek çok kısa bağırsaklı hasta uzun dönem yaşam şansı bulmuştur (bakınız Bölüm 8.27.).

Bağırsaklardan emilim kapasitesini artırmak amacı ile STEP (seri transvers enteroplasti) gibi pek çok cerrahi girişim geliştirilmiştir. Yine de bu ameliyatlar cerrahi rutin bir işlem olarak önerilemez. Günümüzde, pek çok ülkede ince bağırsak transplantasyonu mümkün olmakla birlikte, evde PN uygulamasından daha yüksek

başarısızlık riski taşır. Bu nedenle, intestinal rehabilitasyon üzerine azami özen göstermek çok önemlidir[5, 14].

8.11.6. KBS'de diyet tedavisi

KBS'de, makro besin ögeleri (yağ, karbonhidrat ve protein), mikro besin ögeleri ve elektrolitler ile ilişkili olarak pek çok komplikasyonun en önemli sebebi malnütrisyondur. Daima sıvı elektrolit dengesini sağlamak ve Na, K, Ca, P ve Mg açığını düzeltmekle işe başlanır. Besin ögeleri ve sıvılar oral, enteral veya parenteral olarak verilebilir. (Tablo 8.11.1).

Sıvı ve elektrolitler

Normal sağlıklı bir insan 1,5–2 litre günlük sıvıya ihtiyaç duyar. Eğer diyare, yüksek debili stoma ve fistül ile kayıplar artarsa, ilave sıvı gerekir. Verilen ile çıkan miktar arasındaki dengeyi sağlamak önemlidir. İtrah (stoma / ishal) yüksek doz mono ve disakkaritlerin laksatif etkileri ile uyarılabilir. Bağırsağa sodyum sekresyonu şeklinde etkisi nedeniyle su ve hipotonik içecekler sıvı atılımını artırabilir. KBS'li hasta bir "net sekretör" olabilir. Yüksek tuz içeren oral rehidrasyon sıvıları (ORS) tolere edildiği sürece yararlı olur. Bu durumda en önemli sorunlardan biri, dehidrasyona bağlı susuzluk hissi nedeniyle hastanın çok miktarda su içme eğiliminde olması ve buna bağlı volüm artmasıyla elektrolit dengesizliği kısır döngüsünün oturmasıdır.

Bağırsak salgısı ile birlikte aşırı miktarlarda sodyum, magnezyum, potasyum ve kalsiyum da kaybeden hastalar bu durumdan çok zarar görür. Sıvı ve sodyum kayıpları genellikle baskındır, ama bazı hastalarda magnezyum kayıpları daha öndedir. Sıvı

Tablo 8.11.1 KBS'de nütrisyon

Yol	Dikkat edilmesi gerekenler
Oral	– Sıvı alımını izle – Elektrolit alımını izle – Yağ kısıtlamasını düşün, MCT ile enerji alımını artır – Laktoz ve diğer disakkaritleri kısıtla – Günde 20 g'dan fazla alkol alımını kısıtla
Enteral	– İlk tercih polimerik diyet – İshal olursa peptid temelli düşük yağlı diyet – Elektrolit alımını izle, ürüne 6 g/litre ekleyerek sodyum alımını artır
Parenteral	– Sıvı dengesini izle – Elektrolitleri izle

ve sodyum kaybı idrarda potasyum kaybına ve metabolik alkaloza yol açabilir. Bu nedenle hipokaleminin sadece KCl infüzyonu ile değil aynı zamanda bikarbonat ve tuz vererek düzeltilmesi gerekir. Bu elektrolitlerin kan düzeyini izlemek ve oral, enteral, subkütan veya intravenöz olarak vermek önemlidir. Bu elektrolitlerin idrarla atılması da aydınlatıcıdır (Bölüm 2.7'ye bakınız).

Sodyum

Diyetle sodyum verilmesi çok önemlidir. Bağırsak lümeninde varlığı pek çok besin ögesinin emilmesi için kesinlikle gereklidir ve bağırsak sıvısıyla fazlaca kaybı yüzünden ilave olarak önemlidir. Sodyum eksikliği kan üresinde yükselmeye bağlı prerenal yetmezlik, bozuk deri turgoru, kan basıncında postural düşme ve baş dönmesi ile karakterizedir. Sodyum, glukozla kombine olarak jejunumdan aktif olarak emilir, ORS verilmesinin arkasındaki rasyonel de budur.

Ekstra sodyum gereken hastalarda tuz isteği artar ve bütün besin ögelerine tuz eklenmelidir. Hastalar patates cipsini şekere v.s. tercih ederler. Hastalar çorba, et suyu, öğünlerinde ekstra tuz, patates cipsi ve diğer tuzlu gıdaları almak üzere teşvik edilmelidirler. Yüksek debili jejunostomisi olan hastalar çoğunlukla günde 200 mmol'den daha fazla sodyuma ihtiyaç duyarlar. Sadece tüple enteral beslenme kullanılıyorsa ürünün sodyum içeriği maksimum 35 mmol/L olmalıdır. Öte yandan sodyum içeriğini 100 mmol'e yükseltmek, ürüne (6 g/L) tuz eklemek (konsantre sodyum klorid solüsyonu kullanmak daha kolaydır) sureti ile kolayca başarılabilir. Enteral ürüne tuz eklendiği zaman hemen buzdolabına konmalı ve kontaminasyonu engellemek amacıyla maksimum 24 saat saklanmalıdır.

Potasyum

Sebze suları (ekstra tuz eklenmiş), çorbalar ve et suyu iyi potasyum kaynağıdır. Meyve suları ve süt de iyi potasyum kaynağıdır ancak bunlar kolonda fruktoz ve laktozun fermantasyonuna bağlı diyareye neden olabilir. Sıvı şeklindeki potasyum (KCl) da kullanılabilir.

Magnezyum

Proksimal ince bağırsak sıvısının magnezyum içeriği sadece 1 mmol'dür ama distal bağırsakta bu miktar artar. Bu nedenle distal stoması olan veya kolon devamlılığı olmayan hastalar daha fazla magnezyum kaybederler ve 0,7–1,2 mmol/L olan normal sınırlardan daha düşük Mg serum düzeyi saptanır. Pratikte 0,5 mmol/L civarında düzey belirgin bir problem yaratmaksızın pek çok hasta tarafından tolere edilirken, 0,4 mmol/L'nin altında kas eksitabilitesi (kramp) gelişebilir. Oral magnezyum oksit veya gliserofosfat yararlı olur, ancak doz magnezyum tuzlarının laksatif etkisi ile sınırlıdır. Eğer hasta semptom veriyorsa veya ikincil hipokalsemisi varsa intravenöz $MgSO_4$ ile hastaların eksiklerini tamamlamak gereklidir (yukarı bakınız). Subkütan magnezyum irritandır ama 4mmol/L e kadar dozları genellikle tolere edilir.

Kalsiyum

Normalde günlük ürünler kalsiyum için iyi bir kaynaktır. Ancak, laktozun normal dozları bile KBS'de diyareye sebep olabilir. Bu yüzden sütten ziyade, fermente mandıra ürünleri ve peynir önerilmektedir. Kalsiyumun bağırsaklardan emilimi D vitamininin aktif şeklince (kalsitriol) uyarılmaktadır. Yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi yetersiz ise oral veya parenteral D vitamini ilavesi yapılmalıdır[11]. Hipomagnezemi varlığında, hipokalsemi aktif bir şekilde düzeltilmelidir. Hipomagnezemi durumunda hipokalseminin düzeltilmesi çok zordur. Hipokalsemik hastalarda serum magnezyumu daima kontrol edilmeli ve gerekiyorsa düzeltilmelidir.

Su

Ekstrarenal veya renal sıvı kayıpları değerlendirilmeli ve idrar çıkışını 1–1,5 L/gün sınırları içinde tutmak için temel gereksinimlere ekstra sıvı (1,5–2 L/gün) eklenmelidir. Sıvı verirken sadece saf su değil oral rehidrasyon sıvısı olarak elektrolitli su kullanmak en uygunudur (Bölüm 5.5'e bakınız). Normal su ve düşük sodyumlu sıvılar verilmemeli ve hatta gerekirse kısıtlanmalıdır.

Sıvı gereksiniminin değerlendirilmesi ağırlık takibinin yanı sıra idrar üretimi ve renginin izlenmesi ile gerçekleştirilebilir. Hasta, kendi başına bu işi nasıl yapacağı konusunda eğitilmelidir. Ekstra atılım ekstra sıvı alımıyla karşılanmalıdır. Oral alınanlar bağırsaktan emilmiyorsa (yüksek debili stoma gibi) sıvı ve elektrolitler intravenöz olarak verilmelidir.

Makro besin ögeleri

KBS hastalarında makro besin ögeleri enteral veya parenteral yol ile karşılanabilirler. Bu besin ögelerinin emilimi enterositlerin absorpsiyon kapasitesinin global bir belirleyicisi olan D-xylose testi (normal renal fonksiyon durumunda), H_2 solunum testi ve/veya yağ dengesi ile kontrol edilebilir. Yeni verilere göre, dolaşımdaki sitrülin seviyesi bağırsak fonksiyonunun daha iyi bir göstergesi olabilir, ama bu rutin olarak kullanılamayabilir.

Emilim yeterli değilse, ekstra besin ögeleri eklenmelidir. Bazen yetersiz emilim nedeniyle önerilen gereksinimlerin iki katı kadar gereklidir. Neyse ki, bu adaptif hiperfaji ile rahatlatılır. Alternatif olarak geceleri enteral veya parenteral nütrisyon endikasyonu vardır.

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar bütün makro besin ögeleri arasında sindirilmesi en kolay olanıdır. Mono ve disakkaritler diyareye neden olabilir ve sınırlı miktarda alınmalıdır[1,15]. Bu yüzden enerji alımını artırmak için gerektiği zaman bütün öğünlere kolayca emilebilen ve çözünebilen maltodekstrin eklenmelidir.

Diyareyi düzeltmede liflerin rolü bağırsağın hangi kısmının kaldığı ile alakalıdır[16]. Eğer kolon varsa ve karbonhidratların çoğu ince bağırsaklardan emilebilir ve sindirilebilirse, çözünebilir liflerin eklenmesi sıvıların emilimini artırabilir ve dışkı

miktarını etkileyebilir. Üstelik çözünebilen lifler kolon epitelini olumlu yönde etkileyen kısa zincirli yağ asidi üretirler ve enerji gereksiniminin karşılanmasına destek olurlar (500kcal/gün kadar). Diğer emilmeyen karbonhidratlar lif gibi kalın bağırsakta fermente edilir, ama dışkı miktarını artırırlar[16].

Yağ

Yağ oral olarak iyi tolere edildiğinde önemli bir enerji kaynağıdır, diyet yoluyla oksalat nefropatisinden korunmada başarısızlık varsa kısıtlanmalıdır. Uzun zincirli yağ asitleri jejunum ve proksimal ileumdan emilir[15]. Eğer, yağ emilimi bozulursa, orta zincirli trigliseridler (MCT), bu durumdaki mükemmel metabolik profili nedeniyle, lipit kaynağı olarak diyete eklenmelidir. MCT'ler diyareyi önlemek amacı ile az miktarlarda eklenmelidir. Steatore çok belirgin ise semptomları azaltmak için MCT ve diğer yağlar kısıtlanmalıdır. Yağ enerji kaynağı olarak MCT'ler tercih edildiği zaman, esansiyel yağ asitleri için total enerji alımının minimum %2'si LCT'den sağlanmalıdır.

Protein

Normal şartlarda bağırsağın sadece proteini emip sindirmediğini, mukoza hücreleri ve enzimlerden bağırsağa ortalama 70 g protein salgılandığını unutmamak gerekir. KBS'de bağırsak salgısındaki bu proteinin çoğu kaybolur. Kalan bağırsak hastalıklıysa (enflamatuvar), protein kaybı daha abartılı olacaktır. Bu nedenle KBS, protein kaybettiren enteropatilerin bir formu sayılabilir.

Oral beslenmeye tam proteinli bir ürün ile başlanmalıdır. Eğer başarısız olursa, oligopeptidler test edilebilir, elemental diyetlere nadiren gerek olur, bunların yüksek yağ dışında, yüksek volümlü, yüksek ozmolariteli ve tadının kötü olduğu ve bu şekilde KBS'lu hastalar için başarılı bir kombinasyon olmadığı hatırlanmalıdır.

Protein oral olarak verildiğinde alımı gün içine yaymak önemlidir. Mandıra ürünleri laktoz içerirler ve diyareye sebep olabilirler. Bu yüzden fermente mandıra ürünleri ve peyniri kullanmak iyidir. Bu ürünlerdeki kazein midede kısmen parçalanır ve kısmen sindirildikten sonra yavaşça ince bağırsaklara salınır. Yeterli protein kaynağı olarak yumurta, kümes hayvanları, balık etleri ve yağsız kıyma da kullanılabilir.

Alkol

KBS'de alkol yasak değildir; günde maksimum 20 gram alkol miktarı aşılmamalıdır. Bira ve elma suyu, nispeten yüksek volümde hiponatremik sıvılar olduğu için şarap ve sert içkilerden daha kötü tolere edilir.

Mikro besin ögeleri

KBS'de vitaminler, mineraller ve eser elementler dikkatlice izlenmelidir. Terminal ileum yoksa vitamin A, D, E ve B_{12} eksikliği görülebilir. Terminal ileumda 100 cm'den daha fazlası rezeke edilen hastalara aylık B_{12} vitamini enjeksiyonları yapılmalıdır.

Kalsiyum ile birlikte D vitamini eksikliği hipokalsemi ve osteomalaziyle kırık riskinde artışa neden olabilir. Çinko ve selenyum eksiklikleri sık görülür ve enfeksiyon riskini artırır.

RDA dozlarını absorbe edemeyen hastalar, vitamin, mineral ve eser elementlerin tamamını günde 2–3 kez ADI dozunda almalıdır. Eksiklikler monitorize edilmeli ve gerekliyse oral veya parenteral olarak verilmelidir (Bölüm 5.6'ya bakınız).

8.11.7. KBS'de diyetisyenin rolü

KBS'lu hasta standart beslenme rejimi (tek rejim hiçbirine uymaz) ile tedavi edilemez. Her hasta, anatomik duruma ve adaptasyon presesinin evresine göre modifiye edilmiş diyetler almalıdır.

Diyetisyen hastayı aşağıdaki şekilde takip etmelidir

- besin ögeleri ve sıvı alımı: oral, enteral ve parenteral
- ağırlık değişikliğinin ölçülmesi
- malabsorpsiyon testleri
- besinlerin enteral kullanımının teşviki
- yenilen ve absorbe edilen miktarların eşit olmaması durumunun saptanması
- makro ve mikro besin ögelerinin malnütrisyonu
- suplemanların kullanımı, uyum sağlama
- hastayı malnütrisyondan koruyacak olan en uygun beslenme yolunun seçimi (oral, enteral veya parenteral)
- beslenmeye ve veriliş yöntemine ait komplikasyonların takibi (Tablo 8.11.2.)

Tablo 8.11.2 KBS'de olası beslenme komplikasyonları

Uygulama yolu	Komplikasyon	Tedavi
Oral	Dehidrasyon	– Ağırlık ve sıvı dengesinin izlenmesi – Elektrolitli ekstra sıvı kullanımı – Sodyumdan fakir sıvıların kısıtlanması – Enteral yol mümkün değilse parenteral yolun kullanımı
	Makro besin ögelerin malabsorpsiyonu	– Malabsorpsiyon oranının belirlenmesi (D-xylose testi, neles testi, sitrülin düzeyi ve/veya yağ dengesi) – Farklı besinlerin alım veya kullanımının artırılması (LCT yerine MCT) – Ağırlık değişikliklerinin izlenmesi
	Mikro besin ögelerin malabsorpsiyonu	– Hastanın dikkatli takibi – İlave multivitamin ve eser element kullanımı
Enteral	Dehidrasyon	– Sıvı dengesinin takibi – Ürüne ekstra sodyum eklе (6g/L) – İlave elektrolitli ve şekerli sıvı kullanımı (ORS)
	Makro besin ögelerin malabsorpsiyonu	– Malabsorpsiyon oranının belirlenmesi (D-xylose testi, neles testi, sitrülin düzeyi ve/veya yağ dengesi) – Kalorimetri – Ağırlık değişikliklerinin izlenmesi – Konsantre polimerik enteral ürün kullanılması veya TPN'ye geçilmesi
	Mikro besin ögelerin malabsorpsiyonu	– Hastanın dikkatli takibi – ADI'nin 5 katına kadar konsantre suplemanlar kullanarak alımın artırılması
	Tüpün tıkanması	– Su veya bikarbonatla (%8,4) her 4 saatte bir yıkama – Tüpü yıkamak için asla karbonatlı maden suyu veya diğer asidik yumuşak içecekleri kullanmamak gerekir
Parenteral	Dehidrasyon	– Sıvı dengesinin takibi – Çıkanlardan 1 litre fazla sıvı infüzyonu – %0,65 salin, glukoz/salin (%0.18) veya dengeli elektrolit solüsyonu kullan (Hartmann veya Ringer gibi) – Plazma sodyumu düşükse %0,9 salin kullan
	Elektrolit dengesizliği	– Elektrolitlerin dikkatli izlenmesi – Eğer hasta stabil değilse haftada iki kez Na, K, Mg, Ca, P, NaHCO'nun izlenmesi – Parenteral nütrisyona ek olarak elektrolitlerin kullanımı
	Safra taşı, karaciğer yetmezliği, ileus	– Karaciğer enzimlerinin düzenli takibi – Bilirübin yükseldiği durumunda parenteral yağ (soya bazlı) emülsiyonunu azalt/durdur

Özet

Kısa bağırsak sendromu (KBS) diyare, sıvı ve elektrolit eksikliği, besin ögelerinin malabsorpsiyonu ve kilo kaybı ile karakterizedir. Jejunumun rezeksiyonu sonrası ileum pek çok emilim fonksiyonunu üstlenebilir, ancak ileumun rezeksiyonu metabolik olarak daha sorunludur. İleoçekal kapağın çıkarılması intestinal geçiş zamanının daha da kısalmasına sebep olur ve ince bağırsaktan retrograd bakteri kolonizasyonu riskini artırır. Dikkatli sıvı ve elektrolit verilmesi ve nütrisyon tedavisi KBS tedavisinde çok önemli rol oynar. Pek çok hastada parenteral nütrisyon malnütrisyonu önlemek için gereklidir, fakat mümkün olduğu kadar çabuk TPN azaltılmalı, oral ve enteral beslenme nütrisyon başlanmalıdır. Enteral nütrisyon bağırsak fonksiyonlarını ve intestinal adaptasyonu stimüle eder. Bazı hastalarda oral veya enteral nütrisyon ile birlikte uzun süreli parenteral nütrisyon gerekir. Bu hastaların hayat kalitesi çok ilgi gerektirse bile bu tip bir bakım ev şartlarında verilir[1–10].

Kaynaklar

1. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA Technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124:1111–1134.
2. Wilmore DW. Indications for specific therapy in the rehabilitation of patients with the short bowel syndrome. Best Practice & Research Clin Gastroenterol 2003; 17:895–906.
3. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130:5–15.
4. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. Gastroenterology 2006; 130:60–66.
5. Joly F, Dray X, Corcos O et al. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. Gastroenterology 2009; 136:824–831.
6. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2006; 25:260–274.
7. Goossum A, Cabre E, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2009; 28:415–427.
8. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. Guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009; 28:467–479.
9. Murray CD, le Roux CW, Gouveia C et al. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. Clin Nutr 2006; 25:626–633.
10. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. Clin Nutr 2004; 23:1344–1352.
11. Pironi L, Tjellesen L, De Francesco A et al., ESPEN-home artificial nutrition working group. Bone mineral density in patients on home parenteral nutrition: a follow-up study Clin Nutr 2004; 23:1288–1302.
12. Szczygiel B, Jonkers-Schuitema CF, Naber T. Basics in clinical nutrition: nutritional support in extensive gut resections (short bowel) Eur e-J Clin Nutr Metab 2010; 5:63–68.
13. Boogaerts GP, Severijnen RS. Arguments for a lower carbohydrate-higher fat diet in patients with a short small bowel. Medical Hypotheses 2006; 67:280–282.
14. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. Growth hormone, glutamine, and modified diet for intestinal adaptation. J Amer Diet Assoc 2004; 104:1265–1272.
15. Jeppesen PB, Tappenden KA, Gilroy R et al. Teduglutide, a novel GLP-2 analogue, decreases fecal wet weight, sodium and potassium excretion in short bowel syndrome (SBS) patients dependent on parenteral nutrition (PN). Gastroenterology 2009; 136:A–139.
16. Baxter JP, Fayers PM, McKinlay AW. A review of the quality of life of adult patients treated with long-term parenteral nutrition Clin Nutr 2006; 25:543–553.
17. Persoon A, Huisman-de Waal G, Naber TA et al. Impact of long-term HPN on daily life in adults Clin Nutr 2005; 24:304–313.

8.12. Bariatrik cerrahinin nütrisyonla ilgili sonuçları

J Faintuch
Çeviren: ***H Özen***

Öğrenim hedefleri
- Morbid obez kişilerin kendilerine özgül karakterlerini tanımak için bir giriş yapmak
- Temel cerrahi yöntemleri ve postoperatif bakımı öğrenmek
- Sıklıkla hangi eksikliklerin gastrointestinal anatomi ve fizyolojinin yanısıra yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler tarafından tetiklendiğini anlamak
- Sık nütrisyon komplikasyonlarının yönetimiyle ilgili genel ilkeleri bilmek

Giriş

Obezite, yağ dokusunun aşırı birikimi ile sonuçlanan, şimdiki veya geçmişteki pozitif enerji dengesi durumu olarak anlaşılabilir. Enerji-dışı nütrisyonel kaynaklarının durumu tanı ile ilgili değilse de, obez kişilerin çok iyi beslendikleri küresel olarak varsayılır.

Bu inanç bazı durumlarda, özellikle şişmanlık cerrahisi işlemleri sonrasında, sarsılmıştır. Bu girişimler, fazla vücut ağırlığının (FVA) (şimdiki ağırlık ile ideal ağırlık arasındaki fark) %80'den fazlasını geçmemek kaydıyla en az %50'sini vermeyi amaçlayan, boyutları dikkatlice ayarlanmış restriktif ve/veya malabsorptif mekanizmalar yaratmak için tasarlanmıştır. Bundan dolayı kişilerin sadece az bir kısmı ideal ağırlıklarına ulaşırlar, kalanların çoğu ideal ağırlıklarının %20–25'i kadar yukardadırlar. Diğer taraftan nadiren bazı vakalar normalden daha az ağırlığa sahip olurlar.

Bundan dolayı, yetersiz nütrisyon şişmanlık için cerrahi işlem geçirmiş kişilerde son derece ender olmalıdır. Yirmi yıldan daha fazladır, özellikle 60'lı, 70'li ve erken 80'li yıllarda uygulanan kötü tasarlanmış jejunoileal baypas yerini, evrensel olarak doğru kabul edilen modern mide-temelli ameliyatlara bırakmıştır. Cerrahi dernekleri tarafından önerilen tek önlem günlük multivitamin-multimineral desteğinin alınmasıydı. Son günlerdeki deneyimler başka türlü, yani bu topluluğun çok sayıda makro ve mikro besin ögesi eksikliği riski altında olduğunu göz önünde tutmayı, önermektedir.

İlginç olarak, daha ameliyat olmadan önce, demir eksikliği anemisi ve düşük serum vitamin A, D, B_{12}, folat, selenyum ve çinko düzeyleri morbid obez adaylarda artık tanımlanmıştır[1]. Ernst ve ark. da bu dengesizliklerin çoğunun varlığını, serum albümin düşüklüğü ile birlikte magnezyum ve vitamin D yokluğunu da ekleyerek, doğrulamıştır[2]. Onların deneyiminde, şişmanlık cerrahisi adaylarının yaklaşık yarısı şu üç besin ögesinden en az birisinde anormal bulgular gösterdi: vitamin B_{12}, çinko ve 25-OH vitamin D_3.

8.12.1. Temel bariatrik yöntemler

Şekil 8.12.1 en uygun modelleri özetlemektedir. Bunların tümünün geleneksel (açık) tekniklerin yanısıra, şu an hastaların ve cerrahların çoğu tarafından tercih edilen, laparoskopik olarak da yapılabileceğini vurgulamak önemlidir. Daha yakınlarda, en azından deneysel olarak, doğal açıklıklardan girerek endoskopik cerrahi (NOTES-Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) yoluyla birkaç ameliyat yapılmıştır[28].

Bu yöntemde, iki kanallı bir endoskopla ya üstten (ösofagogastrik) veya alttan (anorektal) girilir. Mide veya rektum bilerek kesilir ve istenen visseral organda endoskoptan geçirilen aletlerle, laparoskopik işlemleri hemen hemen aynı şekilde taklit ederek, işlem yapılır. Karın boşluğu yıkanıp aspire edildikten sonra, mide veya rektal perforasyon zımbayla kapatılır. Şu sıralar vajinal seçenek de denenmektedir.

Anatomik oranları azaltan veya ya mideyi ya da duodenum-jejunumu baypas eden tamamen endoskopik yolla yerleştirilmiş protezler, peritoneal kaviteyi perfore etmeden veya bozmadan yapılan "sleeve"ler ve dikişler yavaş yavaş olgunluklarına ulaşmaktadır. Bu yöntemler, çeşitli marka ve modelleri dünyanın birçok bölgesinde şimdiden bulunan klasik ve nispeten iyi kabullenilmiş mide içi balonun peşi sıra gelmektedir.

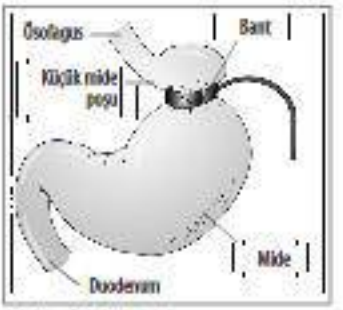
Son olarak, kalp pilinin bir benzeri olan mide pili (pacemaker) literatürde birkaç yıl önce ortaya çıktı. Gastrointestinal bütünlüğe saygı gösteren bu en az düzeyde invaziv teknik, yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla miyenterik pleksus boyunca sempatik/parasempatik liflerin uyarılmasına dayanır. Büyük beklentilerle karşılanmıştır ancak şimdiye kadar beklentilerin az bir kısmı giderilmiştir. Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar sürmektedir.

8.12.2. Perioperatif nütrisyon yönetimi

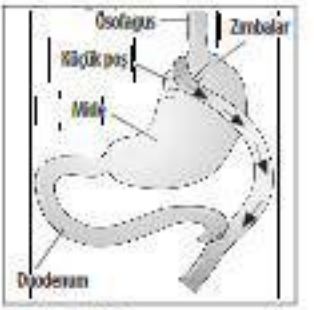
Genel bakım:
En sık kullanılan teknikler mide hacminin önemli derecede küçültülmesini içerdiğinden, işlemden önce kişinin yeme alışkanlıkları açısından daha küçük ve daha sık öğünler, yemek sırasında sıvı alınmaması veya az miktarda alınması ve gıdaların daha dikkatli kesilmesi ve çiğnenmesi yönünde yeniden öğretilmesi ve eğitilmesi gereklidir.

Uzmanlaşmış perioperatif bakım:
Birçok cerrah, cerrahiden önceki 4 hafta boyunca sıvı hipokalorik bir diyet önerirler ve bu dönemde hastaların vücut ağırlıklarının %5 ile %10'una kadarını vereceği varsayılır.

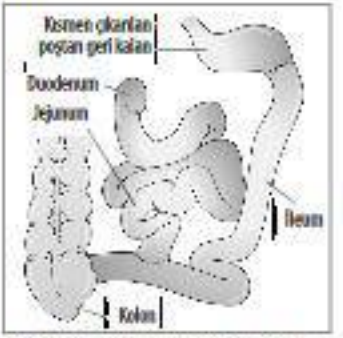
Bu yaklaşımın varsayımsal yararları şunlar olabilir:
- operasyon sonrası ilk dört haftada zorunlu olan sıvı diyete daha kolay uyum;
- karın içi yağ miktarının azalması ve tipik olarak büyük olan yağlı karaciğerin küçülmesinden dolayı daha az ameliyat zorluğu[29];
- sonuçta daha az komplikasyon ve daha kısa hastanede yatış süresi beklentisi



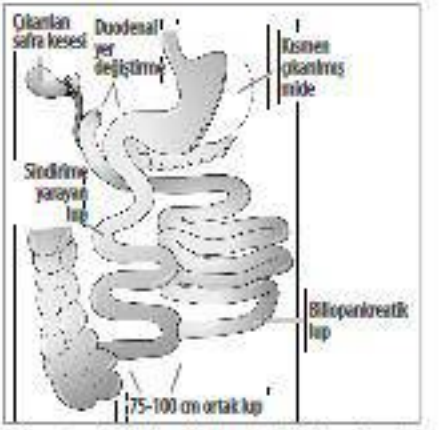
Ayarlanabilir mide bandı



Roux-en Y mide baypası



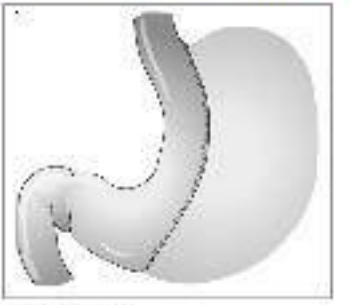
Bilio-pankreatik diversiyon (Scopinaro yöntemi)



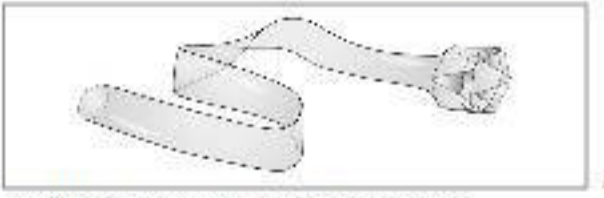
Bilio-pankreatik diversiyon (duodenal yer değiştirme yöntemi)



Mide içi balon



Sleeve gastrektomi



Endoskopik duodeno jejunal baypas: Sleeve?

Şekil 8.12.1. Cerrahi ve cerrahi olmayan bariatrik girişim örnekleri

Tablo 8.12.1. Mide küçültücü ameliyatlardan sonra diyet önerileri

1. Tüm katı gıdaları, özellikle et ve soğuk sunulan ince kesilmiş pişmiş etleri, çiğ veya liften zengin meyve ve sebzeleri ve sıcak-nemli hamur işlerini (pizza, taze ekmek) küçük parçalar şeklinde kes ve yavaş yavaş çiğne
2. İstenmeyen gastrointestinal belirtileri azaltmak ve dengeli ağırlık kaybını sağlamak için her gün altı küçük öğün
3. Öğünlerde sıvı alımından kaçın – içmek çok önemlidir ve sınırlanmamıştır fakat öğünlerden bir saat önce veya sonra yapılmalıdır
4. Konsantre basit karbonhidratlar (tatlılar, şekerli içecekler) önerilmez – bunlar dumping sendromunu uyarabilirler
5. Diğer yüksek enerjili ürünlerden uzak kalın: dondurma, çikolata, kremli kek veya pudingler/muhallebiler, kızartılmış atıştırmalıklar
6. Makro ve mikro besin ögeleri içeriklerinden dolayı yağsız et ve yağsız süt değerlidir ve günlük besin planına alınmalıdırlar
7. Alkol gereğinden fazla kalori sağlar ve ağırlık kaybıyla birlikte olduğunda sıkıkla klinik sıkıntıları yoğunlaştırır – mümkün olduğu kadar az tüketin
8. Günlük vitamin ve mineral verilmesini asla unutmayın
9. Sık kusma, ishal veya halsiz hissetme durumlarında tıbbi yardım ve değerlendirme daima istenmelidir.

İşlemden önce veya sonra yapılsın, böyle bir diyetin özellikleri konusunda bir uzlaşı henüz yoktur. Seçenekler, stresi olmayan obezlerde 14–21 kkal ve 1,2 g protein/kg şimdiki ağırlık/gün'den katabolik olumsuzlukların varlığında 2,1 g ve 17 kkal/ideal vücut ağırlığı/gün'e kadar değişir[6]. Otörlerin çoğu, hastaların vücut kompartmanlarının çok büyük olmasına rağmen, günde 60 g protein ve 800–1000 kkal'den azının veya enerjinin >%50 azaltılmasının akılsızca olduğunda anlaşırlar. Önerilen postoperatif ilkeler Tablo 8.12.1'de özetlenmiştir.

Birçok ekip, postoperatif sıvıların 4 hafta süreyle verilmesini ve sonraki 4 haftada yavaş yavaş daha katı gıdalara geçilmesini önerirler. İki aya kadar hemen hemen tüm hastalar Tablo 8.12.1'e göre uyarlanmış genel diyeti alabilmelidir.

8.12.3. Beklenen ağırlık kaybı

Ağırlık azalması eğrisi ilk haftalardan üç aya kadar daha diktir ve sonrasında giderek azalır. İlk ve ikinci yıl arasında vücut ağırlığı dengelenmeye yönelir. Geç ağırlık kazanımı, 5–10 yıl civarında, mümkündür fakat oldukça hafiftir (%10–20 kazanım). Hastaların çoğu, başarılı bir ameliyatın göstergesi olan, fazla vücut ağırlığındaki %50 azalmayı hala korurlar. Tipik bulgular Tablo 8.12.2'de gösterilmiştir.

Tablo 8.12.2. Mide baypası sonrası 0–12 aylarda vücut ağırlığı profili – [illegible]'den uyarlanmıştır

Zaman	BMI (kg/m²)	Fazla ağırlığın kaybı (%)
Preoperatif	48–50	
1 ay	45–47	19–21
3 ay	41–43	47–55
6 ay	38	65–70
12 ay	35	77–83

8.12.4. Nütrisyonla ilgili erken komplikasyonlar

Eğer hastalar nütrisyon bakımından yetersiz izlenirlerse ve özellikle striktürler veya anastomoz stenozları benzeri teknik güçlükler oluşursa, hızlı incelme evresi dikkati

hak eder ve hatta açlık grevinin bazı özelliklerini[8] taşır. Mide baypası olan kadın hastalardaki deneyimlerde, total kalori alımı üç aydan sonra sadece 529,4±47,4 kkal/gün idi ve 6. ayda ılımlı bir artışla 710,9±47,6 kkal/gün idi[9].

Wernicke sendromlu (akut tiyamin azlığına bağlı ensefalopati ve periferal paralizi) hastaların çoğu, özellikle hemen hemen tüm vitamin B_1 alımlarını şiddetli kısmaya bağlı olarak kaybeden kişilerde, 60–90 gün arasında kümelenir[10]. Bu, nadir olmayarak yasal davaya da neden olan, olası sekel yanında uzun süreli maluliyete neden olabilen yıkıcı bir komplikasyondur.

Öncesinde tiyamin verilmeksizin yüksek kalorili eklerin veya yapay nütrisyonun acele başlanması, karbonhidratlar hücrenin vitamin B_1 tüketimini artırdığından, klinik seyiri kötüleştirir.

Saç kaybı da hastaların %20–30 kadarında görülen, kadınlarda vücut imajını bozan bir derttir. Vücut proteinin ve muhtemelen esansiyel yağ asitleri, çinko ve vitamin A tükenmesini yansıtır ve bir yıl veya daha uzun sürebilir. İyi ki tamamen düzelir.

Olası erozyonla birlikte gastrit ve ösofajit veya kanamalı stoma ülserasyonları ilk aylarda nadir olmadığı için, özellikle proton pompası inhibitörleri cerrah tarafından reçete edilmemişse, anemi gözden kaçırılmaması gereken majör bir anormalliktir. Üstelik, bazı hastalar et ve diğer hayvansal ürünlerden korkmaya başlarlar ve bundan dolayı organik demir alımları büyük ölçüde azalır ve böylece durum kronik bir soruna doğru ilerler. Bahsedildiği gibi, bazı morbid obez hastalar ameliyattan önce zaten anemiktirler ve oral desteğin bu konuda etkinliği tam olarak kanıtlanmadığından bariatrik işlemden beş veya on yıl sonra bile süren bir problem sürpriz olmamalıdır (Tablo 8.12.3.).

Sistemik kontrolün önemi

İlginç bir gözlem "balayı" veya "Cinderalla" etkisidir. Birçok hasta, özellikle kadınlar, ameliyattan sonra fiziksel olarak çok çekici olacaklarına ve oldukça başarılı bir yaşam elde edeceklerine inanır görünmektedirler ve dolayısıyla oldukça ciddi komplikasyonlara bile yakınmaksızın aldırmamaya eğilimlidirler. Üstelik, ameliyatta yapılanların tekrar düzeltilebileceği ihtimaline büyük bir direnç olabilir ve bazıları bu olasılıktan sadece bahsedildiğinde bile şoka girerler.

8.12.5. Stabilizasyon dönemi

Hastaların çoğu ameliyattan sonraki 6 ile 24 ay arasında stabilleşirler. Böyle olmadığı konusunda da bazı kanıtlar vardır; ameliyat kişiye uymaya başlayarak gastrik poş genişler, anastomozlar çok az yararlı hale gelir ve bağırsak motilitesinin yanısıra emilim düzelmeye başlar.

Belki en bariz ilerleme yeni fizyoloji ile başa çıkmayı öğrenmekle ifade edilir. Hastalar hangi yiyeceklerin, ne miktarda ve günün hangi zamanında kendileri için en iyi olduğunu öğrendikçe beslenme durumu düzelir ve dumping, gastro-ösofageal reflü ve ishal gibi hoş olmayan belirtiler kaybolmaya meyleder.

Tablo 8.12.3. Besin ögesi eksikliği riski ve klinik sorunlar[8,10,11,12]

Tanım	0–6 ay	9–24 ay	>2 yıl
B_1, Wernicke	+++	+	+
Demir	++	++	++
B_{12}, folik asit		+	++
Kalsiyum, vitamin D		+	++
Potasyum, magnezyum	+	+	+
Hipoalbüminemi		+	+
Çinko, selenyum, bakır		+	++
Vitamin A, C, E, K	+	+	++
Protein-kalori malnütrisyonu		+	+
Tekrar ağırlık artışı, yetersiz kayıp		+	++
Saç dökülmesi	+++	+	
Hipoglisemi	+		
Refeeding sendromu	+	+	+
Osteoporoz, diş çürümesi			++

En az belirtiye neden olan öğünlerin en besleyici olmaları şart olmadığından, şüphesiz hastalar yardımsız olarak kendi kendilerine karar vermeye bırakılmamalıdır. Eğer yanlış seçimler yapılırsa, bir uçta protein-kalori malnütrisyonuna yol açılırken, diğer tarafta yeniden obeziteye yol açılabilir. Nütrisyonun izlenmesi bütün evrelerde çok önemlidir.

8.12.6. Uzun süreli nütrisyonel komplikasyonlar

Geçmişte ameliyattan sonra iki yıldan daha fazla ve bazen çok daha az süre geçmiş semptomsuz kişiler iyileşmiş kabul edilir ve izlemden çıkarılırlardı. Bugün ise, morbid obezitenin tedavi edilemez bir hastalık olduğu kabul edilir. Bundan başka, şişmanlık cerrahisinin, metabolik ve metabolik olmayan, nadir fakat potansiyel olarak yaşam boyu olabilen komplikasyonları vardır[13]. Bu nedenle hastalar yaşam boyu her yıl eksiksiz bir kontrolü hak ederler.

Geç değişiklikler daha hafif olmaya eğilimlidirler fakat daha az rahatsız edici değillerdir. Her ne kadar dislipidemi, diyabet, hiperürisemi, hipertansiyon ve birlikte bulunan birçok diğer hastalığın gerilemesi gibi olumlu yöndeki erken sonuçların zamanla daha iyi olduğu belirlenmişse de, diğer taraftan, kemik demineralizasyonu, hızlanmış diş çürümesi, malabsorpsiyona neden olacak girişimler durumunda yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve çeşitli mikrobesin ögelerinin dengesizliği konusunda şüpheci olmak için nedenler vardır.

Osteopeni ve osteoporosis

Yıllarca obez nüfusun sağlam kemikleri olduğu ve steatore ile sonuçlanan malabsorpsiyona neden olan girişimler yapılmadıkça sadece istisna olarak osteoporosisten

sıkıntıları olduğu düşünülmüştür. Şimdi, tüm şişmanlık cerrahisi adaylarının bazı durumlarda yetersiz absorpsiyonla birlikte olan kalsiyum, magnezyum, vitamin D ve diğer yağda eriyen vitaminlerin yetersiz alımı konusunda riskte oldukları ve düzenli değerlendirmenin ihmal edilmemesi gerektiği kabul edilir. Oldukça sık diş demineralizasyonu ve kırılması, örneğin, Brezilya deneyiminde kanıtlanmıştır.

Anemi değişken olabilir ve ağırlık kazanımı, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi eşlik eden hastalıkların kısmen tekrarlamasıyla, daha sonraki izlemde sürekli bir tehdittir.

Kronik besin ögesi dengesizliği

Aksi önerilmesine rağmen, bu kişilerin çoğu kötü yeme alışkanlıklarına bağımlıdır ve ameliyattan sonra, yeni fiziksel ve fizyolojik sınırlamalara bağlı olarak daha küçük miktarlarda olsa bile, "ayaküstü hazır yemek" ve "boş kalori"den zengin diyetlere devam ederler. Bu nedenle bu hastalar göreceli olarak vitaminler ve eser elementlerden mahrumdurlar ve gerçek bir klinik sorunla karşılaştıklarında diğer insanlara göre ağır eksikliklere daha çok müsaittirler.

Bir örnek olarak, geç Wernicke sendromu nadirdir, fakat bizim deneyimimizde mide baypasından yıllar sonra, kusma ve zaten yetersiz olan tiyamin depolarını tüketen hızlı ağırlık kaybının akut komplikasyonu olarak, ortaya çıktı.

Yeterli ağırlık vermede başarısızlık ve özellikle ameliyattan beş veya daha fazla yıl sonra tekrar ağırlık kazanımı bu bölümün kapsamı içinde değildir, fakat tekrarlayan metabolik düzensizliklerin bir nedeni olarak kayıt edilmelidir.

8.12.7. Ek gıdalarla nütrisyon desteğinde öncelikler

Hem erken hem geç dönemde eksikliklere yatkınlığın olması nedeniyle, klinik ve biyokimyasal izlem yanında tedavi amacıyla yerine koymanın önemi, belli durumlarda diğer besin ögelerinin de önemli olmasına rağmen, öncelikle burada gösterilen besin ögelerine doğru yönlendirilmelidir.

Protein

236 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, ameliyattan 17,9±15,8 ay sonra %4,7'sinde ağır protein-kalori malnütrisyonu ve hipoalbüminemi saptadık. Grubun üçte ikisinde problemin altında cerrahi komplikasyonlar varken diğerlerinde sadece spesifik olmayan kusma veya anoreksi rol oynuyordu. Hastaların yaklaşık yarısında hastaneye yatırma ve enteral nütrisyon gerekti ve birkaç ölüm kaydedildi[12].

Ernst ve ark. ameliyat öncesi bile dikkate değer hipoalbüminemi gözlediler[32]. Sıvı oral protein ürünleriyle olan sınırlı deneyim, mekanik obstrüksiyon yokluğunda, özellikle bu ürün ilerlemiş hipoalbüminemi oluşmadan erken verilirse, gastrointestinal rehabilitasyon aracılığıyla güzel bir sonuç beklenebileceğini akla getirmektedir.

Demir, folat, B_{12}, bakır, vitamin C

Birçok yöntem duodenumu baypas ettiği, mide asiditesini azalttığı veya midenin büyük kısmını, özellikle fundusu çıkardığı için, anemi herhangi bir bariatrik önlemden sonra sürekli bir endişedir. Daha önceden bahsedildiği gibi, temel besin bileşenlerinin diyetle alımı da güvenilir değildir. Sonuç olarak çok önemli besin ögelerinin emilimi engellenir ve mikrositik anemi (sık) yanısıra makrositik şekiller (daha az görülen) belirli aralıklarla taranmalıdır. Anemi prevalansı, kadınlarda daha yüksek olarak, %3'ten %25'e kadar dağılır. B_{12}'nin 2–4 ay aralarla kas içine enjeksiyonu, malabsorpsiyona neden olan veya karma ameliyatları geçirmiş olan kişilerde önerilir. Diğerleri, günde 1000 µg vererek, oral yola güvenir.

Tiyamin

Literatür şimdilerde, son dekadlarda geleneksel alkolik tipten obezite ortamına kayan, Wernicke sendromu raporlarından oldukça zengindir. Nadir fakat korkutucu bir hayalet olup tiyamin beraberinde, patofizyolojisinde kısmen rol oynayabildiklerinden, vitamin B_6 ve B_{12} içeren güçlü önleyici tedbirleri hak eder. Yüksek riskli hastalara, yani sık sık kusan veya total diyetle alımı dramatik olarak azalanlara, 10 mg/gün ile 100 mg/gün arasında değişen B_1 verilmelidir. Tüm akut durumlarda enjeksiyonla verilmesi tercih edilir[10].

Yağda eriyen vitaminler

Yıllardır yağda eriyen vitaminler malabsorpsiyona neden olan girişimlerle, özellikle steatoreye neden olanlarla, uğraşan profesyonellerin ayrıcalıklı kaygısıydı. Şimdi, herhangi bir şişmanlık cerrahisi sonrasında, her ne kadar daha az sıklıkta olsa da, A, D, E ve K vitaminlerinde küçük değişikliklerin olabileceği kabul edilir. Vitamin D aşağıda ayrıca tartışılacaktır.

Kalsiyum, magnezyum, vitamin D

Nadiren erken dönemde eksiklikleri olan, özellikle magnezyum, vakalar bildirilmişse de, kemikteki metabolik değişikliklerin yavaşlığından dolayı bu değişkenler uzun dönemde konuyla ilgili olurlar. Geçmişte şişmanlık cerrahisinden dışlanan ergenler ve >65 yaşındaki kişiler şimdi bu tip ameliyatlara kabul edildiklerinden ve şişmanlık cerrahisi bunlarda özel risklere neden olabileceğinden, yukarıdaki maddelerdeki değişiklikler, bu yaşlarda olanlarda daha dikkatli olmak üzere, araştırılmalıdır. Erişkinlerin en az 1200 mg kalsiyum/gün, tercihen 1500 mg, uygun dozda magnezyum ve vitamin D ile birlikte tüketmeleri önerilir.

Aşağıdaki durumlarda sekonder hiperparatiroidizm özellikle olası görünmektedir:

- perioperatif vitamin D eksikliği
- Afrika etnik kökenli olmak
- 45 yaşından büyük kadınlar

Lif

Lif eksikliği obez kişilerin diyetinde sıklıkla saptanır ve ameliyat sonrası daha da kötüleşmeye eğilimlidir. Çiğ veya tam olarak pişirilmemiş meyve ve sebzelerin sindirimi zordur ve mide ileri derecede daraltıldığında bezoarlar bile oluşabilir. Ayrıca, onlarca yıl diyet yaptıktan sonra birçok kişi yüksek lifli diyetten bıkmıştır ve devam etmeye direnç gösterir. Şişmanlık cerrahisi geçirmişler için henüz niceliksel öneriler yoktur, fakat lif eklenmesinin yeni beslenme programının önceliklerinden biri olması konusunda uzlaşı vardır.

Multivitamin, multimineral preperatları

Doksanlı yıllarda birkaç cerrahi dernek ameliyattan sonraki bir yıl süresince şişmanlık cerrahisi geçirmiş hastalar için günlük ticari vitamin desteği önermeye başladı. Sonrasında bu süre iki yıla uzatıldı ve şimdi merkezlerin çoğu yaşam boyu sürmesini önermektedir.

Bu durum, tam ve dengeli bir diyet tüm esansiyel bileşenleri taşır ilkesine aykırı mıdır? Şüphesiz bazı şişmanlık cerrahisi adayları uygun olarak yönetilmekte, ameliyata iyi adapte olmakta ve sonuçta hem vücut kompozisyonu hem beslenme alışkanlıkları bakımından esasen normal kişiler olmaktadırlar. Bu olgular için, özellikle daha az yıkıcı bir ameliyat yapılmışsa, dışarıdan verilen ekler gereksiz olarak addedilmektedir. Bununla birlikte bu ana maddelerden herhangi biri yoksa, ekleri kesmemek akıllıca olacaktır.

Geleneksel ürünlerin yetersizliği konusundaki tartışma sürmektedir. Obeziteye karşı yapılan ameliyat sonrası besin ögeleri yetersizliğine duyarlılık yapısaldır (idiosyncratic) ve diğer kişilerden belirgin olarak farklıdır. İster bir hap veya ister bir sıvı oral ek seçilsin, kişisel temelde şişmanlık cerrahisi sonrası ağırlık kaybı gereksinimleri yönünde ayarlanmalıdır.

Anti-inflamatuvar ω-3 yağ asitleri

Akut-faz proteinlerinin ve adipokinlerin sistemik boşalımı obez fenotipinin özelliğidir, fakat yağ kütlesi ve özellikle visseral yağdan kurtulunduğunda diğer birlikte olan hastalıklarla beraber kaybolacaklarına inanılır[15]. Buna rağmen, böyle gerilemenin ne kadar hızlı ve etkili biçimde ortaya çıkacağı ve kardiyovasküler sisteme olan gerçek yansımaları belirsizdir.

Güncel kanıtlar enflamasyonun atheroskleroza kötü etki ettiği inancını vermektedir, böylece anti-inflamatuvar ve anti-trombotik ω-3 yağ asitlerinin verilmesi, özellikle biyokimyasal normalleşme tatminkar değilse, çekici olmalıdır. Eicosopantenoik asitin (EPA) bir öncüsü olan keten tohumu α-linolenik asiti (ALA) ile yapılan bir çalışmada enflamatuvar belirteçlerin olumlu yanıtı gözlendi[14].

Hala, morbid obez toplumda kardiyovasküler risk göstergelerinin değeri konusunda az şey bilinmektedir. Klasik Framingham kohort protokolleri gibi başlıca çalışmalar BMI>40 kg/m^2 olan çok az kişiyi kapsamıştır. Böyle aşırı ağırlıklarda, uç noktadaki yaşların (çevirenin notu; çok yaşlı veya çok genç) etkilerine benzer şekilde, fizyolojik

yanıtların farklı olması veya hastaların aslında genetik olarak özel bir topluluğu temsil etmeleri olasıdır. Bu nedenle, eğri (skewed) korelasyonlar ortaya çıkabilir ve aksi yönde epidemiyoloji bir olasılıktır[15].

Tüm bu sorulara rağmen, bizim devam eden büyük arterlerde invaziv olmayan yapısal ve fonksiyonel ölçüm çalışmalarımız, bu pozitif ilk bulguları güçlendirmektedir. Bu nedenle, bu gibi durumlarda anti-inflamatuvar eklerin kullanılmasını doğru varsaymak mantıklıdır.

8.12.8. Gebelikte öneriler

Şişmanlık cerrahisi adaylarında ağırlık kaybı ve vücut şekillenmesinden sonra duygusal yaşama başlamak veya yenilemek olağandır ve doğurganlık yaşında olan kadınların önceliklerinde çocuk doğurma isteği önde gelir. Gerçekten, ağırlık kaybı seksüel performansı ölçülebilir derecede artırır ve fertiliteye yararlıdır. Bununla birlikte bazı merkezlerde, nütrisyonel dengesizliklerin fetusa zararlı olabileceği korkusuyla, bariatrik işlemden sonraki ilk 18 ay içinde gebelik kontrendike olarak kabul edilir.

Bugün, bu kural çiğnense bile, bebeklerin genellikle sağlıklı olduğunu ve sekelli veya malformasyonlu olmadıklarını gösteren çeşitli seriler vardır. Uzun süreli büyüme ve gelişme hakkında veriler henüz yoktur, fakat beklentiler iyimserdir.

Bu kadar iyi görünüme rağmen, olası tehlikeler küçümsenmemelidir. Şişmanlık cerrahisinden sonra kadınlarda 4000 gramın üzerinde doğum ağırlığının daha sık olduğunun ve erken membran rüptürü gibi problemlerden kaynaklanan doğum güçlüklerinin beklenebileceğinin ve doğum eylemi için indüksiyon tedavisine veya sezaryene gereksinimin arttığının bazı kanıtları vardır.

Stabil olmayan bir vücut kompozisyonu döneminde gebelikteki ağırlık kazanımının izlenmesi ve kontrolü zordur. Gebelik süresince ve izleyen lohusalık ve emzirme dönemlerinde, özellikle anemi, protein ve kalsiyum metabolizmasıyla ilgili olan birçok temel besin ögesinin dengesinde sağlığa zararlı değişikliklerin olma olasılığı vardır. Bazı güncel ilkeler aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 8.12.4.)

8.12.9. Çocuk ve ergenlerdeki bakım

Çocuklardaki bariatrik girişimler çoğunlukla, konservatif programlar başarısız olduğu zaman, Prader-Willi ve diğer ailesel sendromlara doğru yöneltilmiştir. Bu kişilerde cerrahi sonuçların yetersiz ve ağırlık kaybında başarısızlık olabileceği belirtilmelidir.

Tablo 8.12.4. Gebe hastalar için reçeteler. [16]'dan uyarlanmıştır

Besin ögesi	Doz	Yorumlar
Protein	60 g/gün	En az olarak, daha fazlası gerekebilir
Folat	400 µg/gün	Gebe kalmadan önce tüm üreme çağındaki kadınları kapsar
Demir	50-100 mg elemental demir	Rutin olarak tüm adet gören kadınlarda
Kalsiyum	1000 mg/gün	1500 mg/gün'e kadar

Göreceli olarak genç standart, genetik nedenlere bağlı olmayan obez 13–19 yaş arasındakiler de, dikkatle yürütülmüş klinik tedavi başarısızsa ve özellikle insülin direnci ve metabolik sendromun diğer izleri halihazırda çıkmışsa, operasyonun yapılması artarak düşünülmektedir. Bu hastalardaki sonuçlar daha yaşlı kişilerdeki sonuçları daha fazla anımsatır ve yansıtır.

Bu topluluktakilerin nütrisyonel gereksinimleri konusunda henüz bir uzlaşı yoktur ve ön sonuçlar cerrahi işlemin boy kısalığına veya büyümede duraklamaya neden olmadığı izlenimini vermektedir. Bununla beraber, bu hastalar daha yaşlı kişilerde görülen eksikliklerin aynılarından zarar görmeye eğilimli olduklarından, büyüme işinin hala devam ettiği bu kırılgan dönem boyunca erişkin yaşa erişinceye kadar titiz bir izlemi kesinlikle hak ederler[17].

8.12.10. İyi beslenmemiş şişmanlık cerrahisi geçirmiş kişilerin yeniden beslenmesi

Şişmanlık cerrahisi geçirmiş obez hastanın belirgin protein malnütrisyonuyla hastaneye yatırılması ihtiyacı sık değildir. Tetikleyici neden gastrointestinal obstrüksiyon veya stenoz gibi cerrahi komplikasyonlar, travma veya diğer büyük girişimler ve uzun süreli kusma, ishal, anoreksi veya malignansi gibi 'tüketici' hastalıkları içeren tıbbi durumlar olabilir.

Psikiyatrik bozukluklar da, özellikle bazen erken 'balayı' dönemini izleyen depresyon, olasıdır. Hasta sosyal, duygusal ve profesyonel başarı hayallerinin, hatta ek plastik cerrahi girişimleriyle de, gerçekleşmediğini görür.

Çoğu depresyonun üstesinden gelir ve, hafifçe buruk ve düş kırıklığına uğramış olsa da, tam ve üretken bir yaşama başlar. Bununla birlikte, bu kişilerin bazıları tekrar aşırı yiyerek tepki verirler, diğerleri içkiye başlayabilirler, intihar vakaları da ara sıra bildirilmiştir ve tek tük birkaçı öğünleri kaçırarak düzensiz olarak yemeye başlayabilir ve sonunda yetersiz beslenmeye doğru gider. Bu sapma, obezite ve hatta morbid obezite sınırları içindeki BMI ile, bir paradoks olarak, maskelenebilir ve dolayısıyla diğerlerinin hepsinden daha tehlikelidir.

Hücre dışı ve teknik olarak hücre içi dengesizlikler her zaman göze çarpıcı değildir, *refeeding* sendromu riski akılda bulundurulmalıdır ve koruyucu önlemler alınmalıdır. Bunlar alışılmış malnütrisyon için kabul edilmiş olanlardan, örneğin sıradan malnütrisyona bağlı *refeeding* sendromunun özelliği olan hipofosfatemi burada hiçbir zaman olmayabilir, bir derece farklıdır. Diğer taraftan, Wernicke sendromu, ağır alkolikler dışında, hemen hemen tüm diğer topluluklara göre daha olasıdır[11,18] (Tablo 8.12.5.).

Özet

Obezite daima malnütrisyonun bir şekli olarak sınıflandırılmıştır, fakat şimdi tartışılmaz olarak yetersiz beslenme ile bağdaşmaz olmadığı netleşmiştir. Ağır obeziteyi tedavi etmek için planlanan bariatrik tedavi, beraberindeki hastalıkları gideren ve yaşamı uzatan, son derece önerilen bir cerrahi ilerlemedir, fakat besin ögesi eksikliğini

Tablo 8.12.5. Yetersiz beslenmiş obez hastaların nütrisyonel rehabilitasyonu[11,18]

1. Vitamin B1 (50–100 mg) enjeksiyonu herhangi bir kalori verilmeden önce yapılmalıdır ve hastanede yatış süresince devam edilmelidir
2. Hücre içi elektrolitleri (fosfat, potasyum ve magnezyum) tahlil edilmeli ve enteral veya parenteral yerine koyma derhal fakat dikkatle başlanmalıdır
3. Ek besin ögelerinin, özellikle anemiyle (vitamin B12, folat, vitamin C, demir, bakır) ve kalsiyum metabolizmasıyla, fakat aynı zamanda çinko, selenyum ve vitamin A ile ilgili olanların, araştırılması bir öncelikdir
4. Vitaminlerin ve eser elementlerin dengeli bir karışımı unutulmamalıdır. Eksikliklerinden şüphelenildiğinde özel bileşenlerin önerilen dozlarının 2-3 katı verilmelidir;
5. Kalori verilmesi, 10–12 kkal/ideal vücut ağırlığı/gün (veya, daha az ise şimdiki vücut ağırlığı)'den daha fazla olmayan bir değerle başlayıp, yavaş yavaş artırılmalıdır
6. Ödem ve hatta pulmoner ödemle sonuçlanabileceğinden, hasta dehidrate görülse bile sıvı ve sodyum vermekte fazla enerjik olmamalıdır
7. Bir striktür bölgesinin veya parsiyel obstrüksiyonun altına nasoenteral tüp yerleştirmek için endoskopik yardım gerekli olsa bile enteral yol doğal olarak ilk seçenektir. İntravenöz solüsyonlar sadece özel durumlarda kullanılmalı ve mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

şiddetlendirebilir. Bu nedenle yeni bir profil ortaya çıkmaktadır; tipik olarak gizli kalmış ve tanı almamış çoklu kronik eksikliklerden muzdarip opere edilmiş obez kişi. Hem Wernicke sendromu gibi dramatik alevlenmelerle hem anemi ve kemik kaybını içeren daha hafif fakat önemli bozukluklarla mücadele etmek için planlı ve sürekli bir çaba gerekir.

Tedavinin hala kişiye göre ayarlanması gerekse de, burada genel ilkelerin yanısıra gebelik ve *refeeding* sendromu için ilkeler sıralanmıştır.

Kaynaklar

1. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition? Part A: vitamins. Obes Surg 2008; 18:870–876.
2. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. Obes Surg 2009; 19:66–73.
3. Mintz Y, Horgan S, Savu MK et al. Hybrid natural orifice translumenal surgery (NOTES) sleeve gastrectomy: a feasibility study using an animal model. Surg Endosc 2008; 22:1798–1802.
4. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A. Acute technical feasibility of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model: a potentially novel treatment for obesity and type 2 diabetes. Surg Endosc 2008; 22:772–776.
5. Fris RJ. Preoperative low energy diet diminishes liver size. Obes Surg 2004; 14:1165–1170.
6. Rinaldi Schinkel E, Pettine SM, Adams F, Harris M. Impact of varying levels of protein intake on protein status indicators after gastric bypass in patients with multiple complications requiring nutritional support. Obes Surg 2006; 17:100–104.
7. Guajardo-Salinas GE, Hilmy A, Martinez-Ugarte ML. Predictors of weight loss and effectiveness of Roux-en-Y gastric bypass in the morbidly obese Hispano-American population. Obes Surg 2008; 18:1369–1375.
8. Fainstuch J, Soriano FG, Ladeira JP et al. Refeeding procedures after 43 days of total fasting. Nutrition 2001; 17:100–104.

9. Dias MC, Ribeiro AG, Scabim VM et al. Dietary intake of female bariatric patients after anti-obesity gastroplasty. Clinics 2006; 61:93–98.
10. Chaves LC, Faintuch J, Kahwage S, Alencar Fde A. A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. Obes Surg 2002; 12:328–334.
11. Kuga R, Ishida RK, Faintuch J. Recurrent obesity and hyperlipidemia after anti-obesity gastroplasty. Clinical Nutrition 2005; 24:642.
12. Faintuch J, Matsuda M, Cruz ME et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. Obes Surg 2004; 14:175–181.
13. Faintuch J, Ishida RK, Ribeiro AS et al. Increased Gastric Cytokine Production After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. Arch Surg 2007; 142:962–968.
14. Faintuch J, Hone LM, Barbeiro HV et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementation with alpha-linolenic acid. Obes Surg 2007; 17:341–347.
15. Faintuch J, Marques PC, Bortolotto LA et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors: are morbidly obese subjects different? Obes Surg 2008; 18:854–862.
16. Beard JH, Bell RL, Duffy AJ. Reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. Obes Surg 2008; 18(8):1023–1027.
17. Nadler EP, Youn HA, Ren CJ, Fielding GA. An update on 73 US obese pediatric patients treated with laparoscopic adjustable gastric banding: comorbidity resolution and compliance data. J Pediatr Surg 2008; 43:141–146.
18. Faintuch J. The refeeding syndrome: a review. J Parenter Enteral Nutr 1990; 14:667–668.

8.13. Yaşlılarda nütrisyon

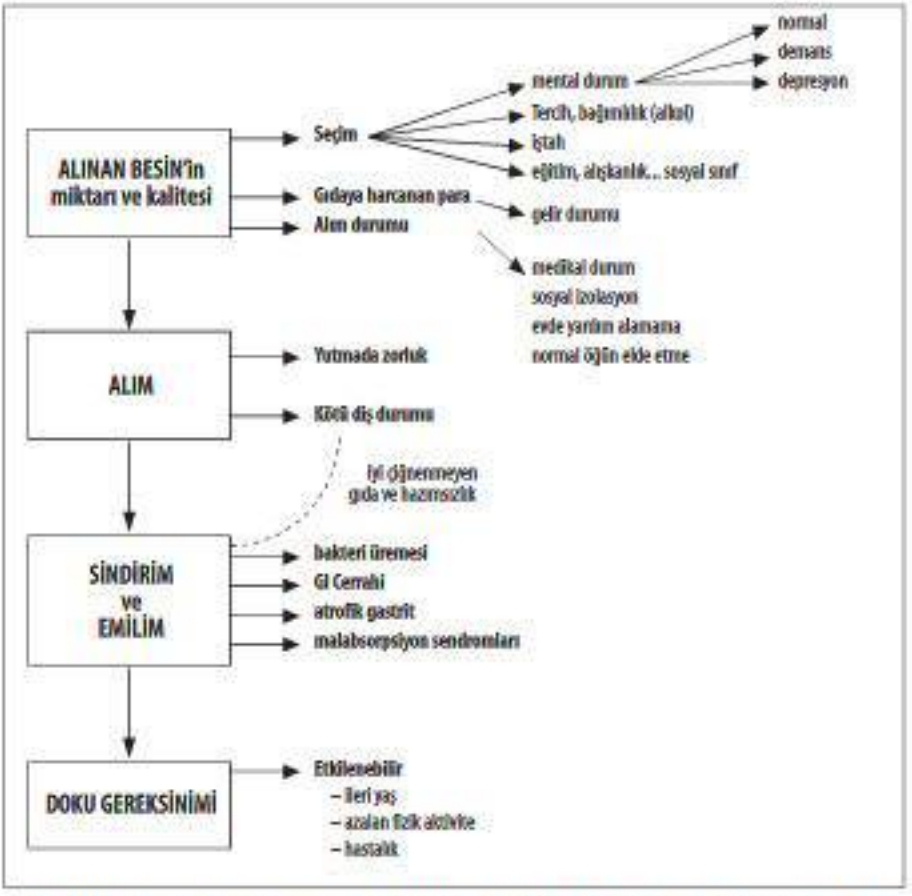
Z Stanga, S Allison, M Vandewoude, SM Schneider
Çeviren: ***M Çivi***

Öğrenim hedefleri

- Yaşlanma ve sarkopeni ile ilişkili bazı fizyolojik değişiklikleri anlamak
- Yaşlılarda protein-enerji malnütrisyonu (PEM) mekanizmasını anlamak
- Yaşlılarda PEM'in prevalansını, nedenlerini ve sonuçlarını bilmek
- Yaşlı hastalarda hastalık ve sağlık durumlarında PEM'i tarayabilmek ve değerlendirebilmek
- Yaşlılarda PEM'i tedavi edebilmek ve yönetebilmek

Giriş

65 yaşın üstündeki grup özellikle batı ülkelerinde nüfus artışına orantılı olarak biçimlenir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusun en hızlı artan bölümü 85 yaş veya üzerindekilerdir[1]. Bu demografik değişikliklerin sağlık hizmetleri üzerine etkisi akut, kronik ve uzun dönem bakım işlemlerinde şimdiden bilinmektedir. Avrupa Seneca anketi toplumda sağlıklı yaşlılar arasında düşük bir yetersiz beslenme insidansı gösterdiği halde, sağlığı bozulmuş yaşlılar arasında mikro besin ögesi eksikliğinin de eşlik ettiği protein-enerji malnütrisyonu(PEM) büyük bir sorundur[2]. Ciddi PEM polikliniğe başvuran yaşlı hastalarda %10–38, eve bağımlılarda %5–12, hastanede yatan yaşlılarda %26–65, ve yaşlı bakım evlerinde %5–85 olarak bulunmuştur[3]. Morley de toplum içine karışan yaşlıların %15'inde çeşitli malnütrisyon dereceleri bildirmiştir. Exton Smith ve ark. 1977 de toplumdaki yaşlı



Şekil 8.13.1. Yaşlıda nütrisyon durumunu etkileyebilecek faktörlerin ilişkisi (Kaynak: Sağlık ve Sosyal Güvenlik Bölümü, Londra, 1979).

İngiliz nüfusunda %4 malnütrisyon insidansı bildirdiler. MEALS-ON-WHEELS akrostişi kullanılarak da anımsanabilen malnütrisyonun temel nedenlerini tanımlayan şema Şekil 8.13.1'de gösterilmiştir (Tablo 8.13.1.). Beden kitle indeksi (BKI) ve antropometrik ölçümler kullanılarak Güney İngiltere'de elde edilen geniş bir bilgi tabanında, Edington[4], kanser veya kronik hastalığa sahip ve evde yaşayan hastalar arasında malnütrisyon prevalansı oranını %10 olarak bulmuştur. McWhirter ve Pennington[5], hastaneye kabulde kötü beslenen yaşlı hastaların sadece %40 olmadığını, aynı zamanda bunun yaygın olarak tanınmadığını, yetersiz beslenenlerin sadece %5'inin diyet yardımı istediklerini buldular. Hastanede kalış süresince çoğunda ağırlık kaybı olurken bu %5'lik kesim kilo almıştır.

Tablo 8.13.1. "Meals-on-Wheels" – ağırlık kaybının nedenleri için akrostiş (Miller ve ark.'dan 1991)

- (M) İlaçlar
- (E) Emosyonel sorunlar (depresyon)
- (A) Anoreksiya, istemsiz anoreksiya veya yaşlıların suistimali
- (L) Gediklmiş hayat paranoyası
- (S) Yutma bozukluklan (disfaji)
- (D) Ağızla ilgili faktörler
- (N) Parasızlık (yoksulluk)
- (W) Ne konuştuğunu bilememe (demans)
- (H) Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipoadrenalizm
- (E) Emmelik sorunlar (malabsorpsiyon)
- (E) Yeme sorunları (kendi kendine yiyememe)
- (L) Düşük tuzlu, düşük kolesterollü diyet
- (S) Taşlar, sosyal sorunlar

8.13.1. Yaşlılarda PEM'in saptanması[6–10]

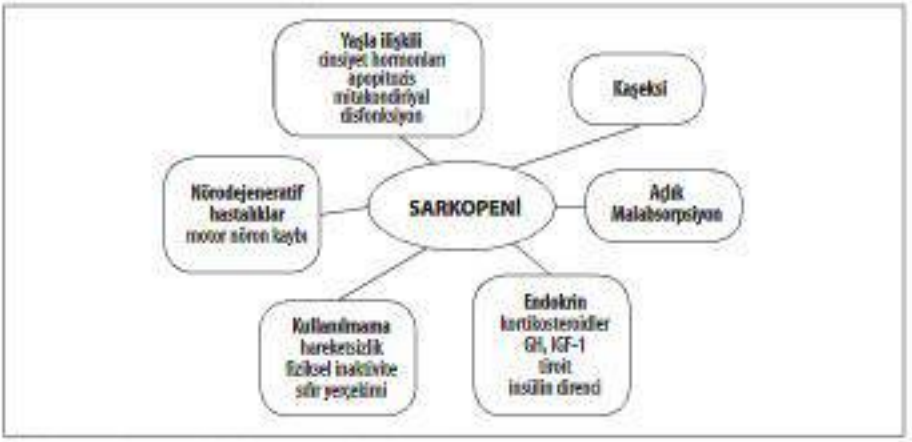
Yaşlanma, kas kaybı (sarkopeni) ve kemik kaybının (osteoporozis) nütrisyon yönünden sonuçları arasında özellikle morbidite ve yetersizlik terimlerinde direkt sonuçlara sahiptir. Diğer nütrisyon problemleri, örneğin mikro besin ögesi eksikliği temelde akut veya kronik hastalığın bir sonucu olarak görülür. Yaşlılar özellikle hastalığa bağlı malnütrisyona maruz kalırlar, çünkü hastalık sadece yetersiz rezervle başlamaz aynı zamanda derlenme ve iştah ve hareketliliğin kazanılmasını da azaltır. Özellikle kas fizyolojisinde oluşmuş değişiklikler nedeniyle, hastalık sırasında kaybedilen yağsız vücut kitlesinin restorasyonu gençlerden daha yavaş ve daha zordur. Bu durum, normal fonksiyonlara dönüşü geciktirir ve daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur. Ancak bu zorluklar kötümser yaklaşıma yol açmamalıdır. Nütrisyon dikkati ve desteği halen bakımın en hayati ögesidir.

8.13.1.1. Vücut yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler

Nütrisyon yönünden insanın dört dönemi vardır. ***Birincisi*** çocukluk ve adölesandaki büyüme ve gelişme dönemidir. ***İkincisi*** 20'li ve erken 30'lu yaşlardaki konsolidasyon dönemidir, ki bu dönem kas kitlesi ve kemik yoğunluğu artmaya devam eder ve fiziksel aktivite en üst seviyededir.

İskelet kası: sarkopeni

Üçüncü yaş döneminde, Otuzlu yaşların ortalarından itibaren diyet ve egzersiz alışkanlıklarına bağlı olarak kas kitlesi azalmaya, yağ kitlesi ise artmaya (özellikle karında) meyilli olur. Dağ tırmanışı gibi güç egzersizlere devam eden bazı fit bireylerde bu değişiklikler ertelenebilir, fakat çoğumuz hayatımızın ortalarında ekzersiz performansı ve kas gücünde kademeli azalmanın eşlik ettiği bu değişikliklerden muzdarip olmaya başlarız: bu azalma yaşlılık sarkopenisi olarak adlandırılır. Sarkopeni bulguları şunlardır: azalmış kas kütlesi ve kesit alanı, kasların yağ ve konnektif doku ile infiltrasyonu, tip 2 ve aynı zamanda tip 1 liflerin sayısı ve büyüklüğünde azalma, internal



Şekil 8.13.2. Sarkopeninin belirteçleri (12 nolu kaynaktan adaptasyon).

nükleus akümülasyonu, yüzük şeklinde ve düzensiz lifler, myofilamentler ve Z çizgisi arasında uyumsuzluk, sarkoplazmik retikulum ve t-tübüler sistemin çoğalması, lipofusin ve nemalin rod yapıların akümülasyonu ve motor ünite sayısında azalma.

Yaşlılık sarkopenisi sıktır, ABD 3. Ulusal Sağlık ve Nütrisyon Muayene Sürveyansı verilerinin analizine göre kadınlarda ve erkeklerde sırası ile ılımlı sarkopeni %45ve %59 ve ciddi sarkopeni %7 ve %10 olarak çıkmıştır[11].

Yaşa bağlı sarkopeni patofizyolojisi karışıktır, bulgular arasında diğer hormonal değişiklikler (düşük seks hormonları, vitamin D,GH ve IGF-1, insülin direnci), kronik enflamasyon ve en önemli olarak amino asitlerin anabolik özelliklerinin kaybı vardır (daha düşük alım, daha yüksek splanknik ekstraksiyon, kas düzeyinde daha düşük protein sentezi stimülasyonu) (Şekil 8.13.2.). İlerleyen yaşla bu gibi tedbirlere kas kitlesinin restorasyonu ve idamesi daha dirençli hale gelmesine rağmen bu düzenli fiziksel aktivite ile iyileşebilir görünmektedir.

Dördüncü yaş döneminde, 80 yaşın üstünde, vücut kompozisyonu ve fonksiyonlarındaki azalma artar ve artmış bağımlılıkla sonuçlanır.

Hastalarda olduğu kadar iyi beslenmiş yaşlılar arasında da sarkopeni göreceli olarak sık olduğundan, sağlık bakım sistemine dahil bütün yaşlı hastalar basit araçlar kullanarak sistematik olarak taranmalıdır. Sarkopeni tanısı kas kitlesi bozukluğu ve kas gücü ve/veya fonksiyonlarındaki kayıp kombinasyonu esasıdır[12, 15](Tablo 8.13.2.).

Tablo 8.13.2. Sarkopeni için tanı kriterleri (12 nolu kaynaktan alınmıştır)

Evre	Kas kitlesi	Kas gücü		Performans
Presarkopeni	↓			
Sarkopeni	↓	↓	veya	↓
Ciddi sarkopeni	↓	↓		↓

Göreceli sarkopeni fizyolojik olarak düşünülür iken, akut ve kronik hastalık sırasında klinisyen sıklıkla daha ciddi formları ile karşılaşır[12].

Sarkopeni yaşlılarda birkaç sonuca neden olur: düşme, sonucunda kırıklar, azalmış solunum fonksiyonları, artmış morbidite ve yetersizlik, hastalıklara azalmış direnç. Kaslar yaralanmaya metabolik yanıt sırasında yarah doku onarımı, immün sistem, karaciğer ve bağırsak için sağlanması gereken glutamin gibi amino asitlerin majör kaynağıdır. Bu nedenle sarkopeni hastalıklara ve travmaya yanıtı bozabilir, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir[14–16].

Yukarıda tanımlandığı gibi sarkopeninin önlenmesi ve tedavisi zordur. Dirençli antrenman kas kitlesi ve gücünde antrenman kesilir kesilmez yok olan geçici iyileşme sağlayabilir. Sağlıklı durumda, protein alımının 1g/kg/gün ve hastalıktan 1,5 g/kg/gün kadar yüksek olmasının nitrojen dengesini korumada optimum olabileceğine dair bulgular vardır. Erken mobilizasyon ve fizyoterapi eğer mümkünse yardımcıdır. Bu gibi tedbirlere yanıt hastanın mental durumu ve istekle uyumuna bağlıdır. Her zaman olduğu gibi, bakım insani ve etik düşünceler kılavuzluğunda olmalıdır. Gelecekte, farmakolojik yaklaşım, örneğin selektif androjen reseptör modülatörleri de yardımcı olabilir.

Diğer yağsız kitle

Yaşla birlikte; bağ dokusu, kollajen (örneğin derideki ve kemikteki), bağışıklık hücreleri, taşıyıcı proteinler gibi diğer protein yapılarının ağırlıkları da ayrıca azalır. Vücut hücre ağırlıklarındaki bütün bu düşme hastalık sırasındaki gereksinimlerini karşılayacak rezervini bozar. Tüm vücut potasyumunda yaşla birlikte olan azalma, proteindeki azalmadakinden orantısız olarak daha büyüktür. Çalışmalar göstermiştir ki bu durum; vücutta en yüksek potasyum konsantrasyonlarına sahip olan iskelet kas kitlesinin, protein içeren diğer dokulara göre daha çok azalmasıyla ilgilidir.

Yağ kitlesi

Vücut yağı, özellikle merkezi yerleşimli olanlar, orta yaşta artar; ancak 75'li yaşlardan sonra artan anoreksiya ile birlikte azalmaya meyilli olur.

Kemik kitlesi

Her iki cinsiyette de erken 30'lardan sonra kemik dansitesinde kademeli bir kayıp olur. Ancak bu kayıp kadınlarda menopoz döneminde artar. Osteoporoz, aynı cinsiyetteki sağlıklı genç popülasyonun ortalama kemik dansitesinden 2 standart deviasyon aşağıda olan dansiteyi tanımlar ve yaşla birlikte kırık riskini artırır. Bu durum PEM, düşük vücut ağırlığı, yetersiz vitamin D ve kalsiyum alımı, yetersiz fiziksel egzersiz ve düşük seks hormon düzeyleri ile olumsuz yönde artar[17].

Termoregülasyon

Yaşla birlikte termoregülasyon bozulabilir ve protein enerji malnütrisyonu bunu daha da artırır. Düşük vücut ağırlığı soğuğa karşı termojenik yanıtı inhibe eder ve

böylelikle bireyleri hafif hipotermi derecelerine duyarlı hale getirir. Vücut iç ısısında 1–2 °C'lik bir düşüş, kognitif fonksiyonların, koordinasyon ve kas kuvvetinin bozulması için yeterlidir ve bu yaşlı zayıf bireyleri kazalara ve düşmelere karşı özellikle duyarlı hale getirir[18–20].

Su

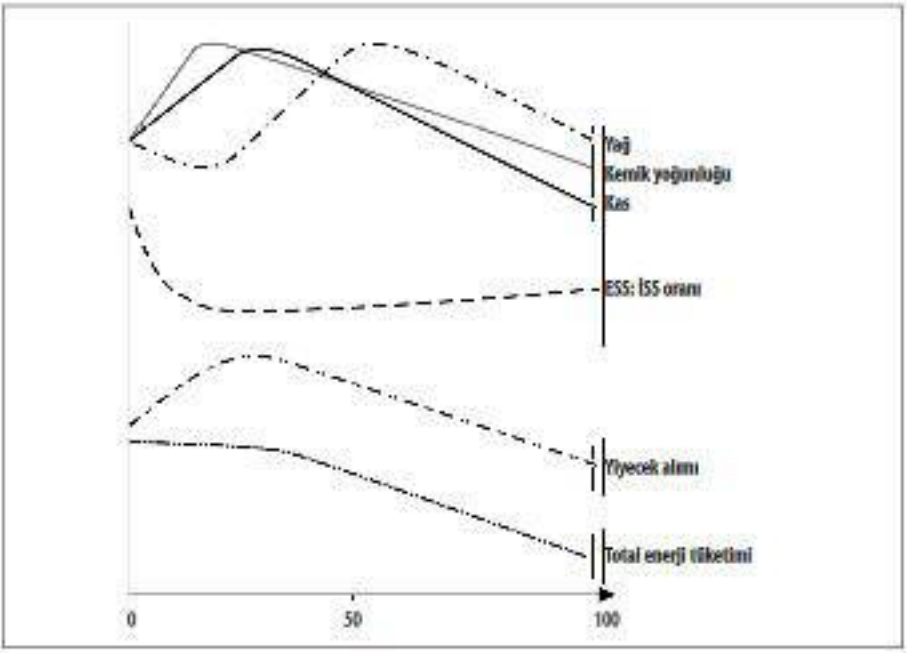
Total vücut suyu (TVS) yaşla birlikte azalır (kadınlarda 3. dekattan 8. dekata kadar %17'lik düşüş; erkeklerde aynı dönemde %11'lik bir azalma). Bu azalma temel olarak, hücre içi su (İSS) miktarındaki azalmayı yansıtır, çünkü hücre dışı su miktarı (ESS) sabit kalır. İSS'deki değişim, total vücut potasyumundan(TVP) tahmin edilen yağsız vücut kitlesinde (%73 su içerir) yaşa bağlı azalmadan kaynaklanmaktadır. İSS yaşam boyunca azaldığı halde TVP'u ile orantılı kalır. Potasyum her zaman yalnız hücre içinde bulunduğundan dolayı, TVP/İSS oranının sabit kalması potasyumun hücre içi konsantrasyonunun normal yaşlanmayla muhtemelen değişmediğini göstermektedir. İSS'de yaşa bağlı azalma veya artmış ESS/İSS oranı, yaşlılıkta karşılaşılan su metabolizması hastalıklarına kendi başlarına neden olmazlar. Ancak, yaş ilerledikçe hastalıklar sık görülmeye başlanır ve bunları tedavi etmek için ilaç kullanımı da artar. Bu ikisi, vücudun yapısını, sıvılarını ve elektrolit fizyolojisini değiştirebilir.

Enerji dengesi[10, 21–28]

Günlük enerji tüketimi bazal veya istirahat enerji tüketiminden, diyete bağlı termogenezisten ve aktivite sırasındaki harcamadan oluşur. Yaşla birlikte bütün bu bileşenlerde değişimler olabilir. Birincisi, yağsız vücut kitlesi azaldıkça, vücut ağırlığına bağlı BMH azalır, ancak yağsız vücut kitlesi başına düşen BMH sabit kalır veya çok hafif azalır. Düzenli egzersizler ile yağsız vücut ağırlıklarını koruyanlar için BMH değişmeyebilse de, çalışmalar 30 ve 75'li yaşlar arasında BMH'de %10–20'lik bir azalmaya işaret etmektedir (Şekil 8.13.3.); İkinci olarak, azalmış besin alımıyla birlikte diyete bağlı termogenezis azalır; Üçüncü olarak, aktivite özellikle yetersizliklere bağlı olarak azalır. Bu değişimler, enerji alımında azalma meydana gelmesine rağmen, orta yaşta pozitif bir enerji dengesinin oluşmasına neden olur ve vücut yapısında yukarıda sözü edilen değişimlere yol açar. Ancak ileri yaşlarda anoreksiyanın başlamasıyla birlikte enerji dengesi negatife döner. Vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi azalır. Benzer şekilde, kronik hastalıkla ilişkili olan anoreksiya ve kilo kaybı da BMH'deki düşüşle ilişkili olabilir.

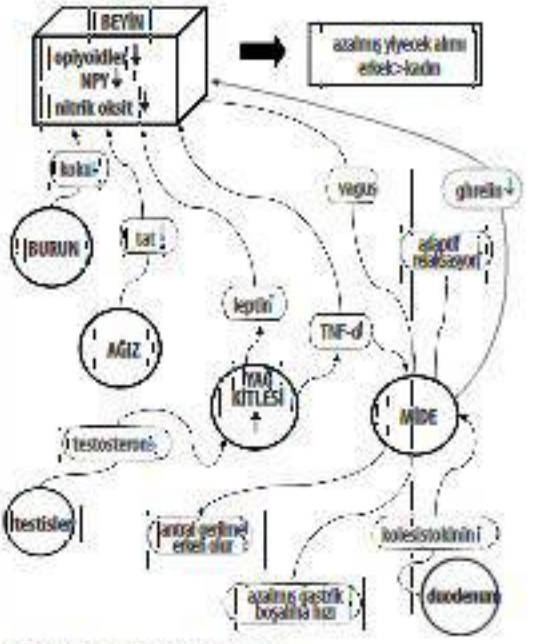
8.13.1.2. Yaşlılarda iştah[24–29]

Tat duyusunun iki bileşeninde yaşla birlikte azalma olur, bunlar koku ve tat tomurcuklarıdır. Bu değişimler birlikte etki ederek, besinin haz verici niteliğinin algılanmasında bir azalmaya yol açar. Yaşlanmayla birlikte oluşan tat eşiğindeki artış, yaşlı insanlar için besinlerin daha zengin tatlara sahip olması gerekliliğine işaret eder (Şekil 8.13.4.). Yaşlı bakım evi sakinlerinden gelen besinlerin - yiyeceklerin kalitesiyle ilgili pek çok şikayet, yaşlanmayla birlikte besinlerin haz verici niteliğinin azalmasına bağlanabilir. Schiffman



Şekil 8.13.3. Vücut kompozisyonu, yiyecek alımı ve enerji tüketiminde yaşla ilişkili değişiklikler.

ve arkadaşları, yiyeceklerin aroma yönünden zenginleştirilmesinin, bazı yaşlılarda, azalmış olan yemek keyfini iyileştirebildiğini bildirmişlerdir[29]. Geriatrik kişiler, sıklıkla anoreksiyadan, azalmış tat duyusundan şikayet ederler ve yiyecek tüketimi azalmıştır. Yaşlılıktaki anoreksiya ile ilgili tat keskinliğindeki azalma, hipotalamus ve bütün beyinde değişmiş amino asit ve katekolamin miktarları, membran akışkanlığı ve reseptör fonksiyonlarında azalma gibi pek çok neden öne sürülmüştür. Çinko eksikliği de iddia edilmiştir, ancak çinko verilmesi, herhangi bir düzelme sağlamamıştır. Yaşlanmayla birlikte iri yiyeceklerin mideden boşalma hızındaki azalma, erken doymayla ilişkilendirilmiştir. Morley'in grubu, yaşlılarda, antral dolmanın ve doygunluğun çok daha hızlı olmasına yol açan, mide fundusunun yiyeceklere gösterdiği adaptif gevşemede bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Besinlerin intraduodenal infüzyonu, genç kişilerde açlığın baskılanmasına yol açtığı halde, yaşlılarda bu olmaz. Bu gözlem, yaşlılarda bir besine verilen erken doyma yanıtının, bağırsaktan gelenden daha çok mideden gelen sinyallerle oluştuğunu göstermektedir. Morley'in grubu göstermek için bu fenomeni kullandı: Yemekten 60 dakika önce verdikleri bir sıvı yüklemesi (ki mideden 60 dk. içinde boşalır), daha sonra verilen yemekten edinilen kaloriyi artırıyordu, ancak sıvı yüklemesini yemekten hemen önce yaptıklarında bu olmuyordu. Bu ağızdan besin alımı sırasında uygulanacak en iyi stratejinin yemeklerden bir saat önce bir aperatif almak olduğunu göstermektedir. Besin bir kez alındıktan sonra, kan dolaşımına karışan besin ögeleri



Şekil 8.13.A. Yaşlılıkta anoreksia - 27 nolu kaynaktan adapte edilmiştir.

kadar mide ve bağırsaklardan gelen çok çeşitli mesajlar ve depolanmış besinler beyne doygunluk veya açlık durumunu iletmek üzere birbirleriyle etkileşirler. Bu iletiçiler periferik bir doygunluk/doyma sistemi gibi hareket ederler. Bu nedenle "İştah" semptomu pek çok intrensik (koku, tat, görme, işitme duyuları ve hormonlar, vb. gibi internal sinyallerin algılanması) ve ekstrensik faktörün (sosyal ve duygusal sorunlar, alınan ilaçlar vb.) oluşturduğu karmaşık bir süreçtir. Yaşlı erkeklerde testosteron seviyelerinin düşmesiyle birlikte iştahın azalmasına katkıda bulunan, testosteron verilmesi ile tersine dönen leptin düzeyinde bir artma olur.

8.13.1.3. İnce bağırsaklarda bakteri artış

Son 60 yıldan beri "durgun loop sendromu" strüktürlü, divertikülozlu veya ince bağırsağında cerrahi sonucu gelişmiş lezyonu olan hastalardaki malabsorpsiyon ve pek çok yetersizliğin bir nedeni olarak görülmektedir. İnce bağırsakların üst kısımlarındaki anormal bakteriyel kolonizasyonun bu malabsorpsiyondan sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. Bakterilerin aşırı artışı diyabetik nöropati ve sklerodermayı içeren çeşitli motilite bozukluklarında ve gastrik aklorhidri durumlarında olduğu gibi ince bağırsaklarda herhangi bir anatomik defekt olmaksızın da oluşabilir. 1977'den beri anatomik olarak normal ince bağırsağı olan birkaç yaşlı hastada bakteriyel kontaminasyon tanımlanmaktadır. Haboubi ve Montgomery ince bağırsaklardaki bakteriyel

büyümenin, yaşlı kimselerdeki klinik olarak anlamlı malabsorpsiyon ve malnütrisyonun nedeni olduğunu doğrulamışlardır. Ayrıca ince bağırsakta anatomik bir defektin veya gastrik hipoklorhidrinin olup olmamasına göre de malnütrisyon ve malabsorpsiyonun şiddetinin artacağını göstermişlerdir[30]. Bu Malabsorpsiyon, antibiyotik tedavisi ile tamamen düzeltilebilir. Ağızdan çekuma geçiş zamanı, ki ileri yaşlarda artma eğilimindedir, anatomik yönden normal bağırsakları olan bu özel yaşlı grubunda selektif olarak uzamıştı.

8.13.1.4. Yaşlı bağışıklık sistemi

Yaşam döngüsü boyunca, çocuklukta adenoidlerin genç yetişkinlerde ise timusun küçülmesiyle başlayan bağışıklık sistemi dokularında miktar olarak bir azalma olur ve bağışıklık fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkilidir[31]. Bağışıklık sisteminin yaşlanmasıyla ilgili klasik görüş, ilerleyen yaşla birlikte progresif T-hücre disfonksiyonuna zemin hazırlayan bir immün yetmezlik durumuyla ilgilidir. Bu durum; enfeksiyöz hastalıklara karşı artmış duyarlılıkta olduğu gibi, artrit, kanser, damar hasarı ve otoimmün-immünkompleks hastalıkları gibi yaşlılarda görülen pek çok kronik dejeneratif hastalığın etiyolojisinde bulunur. İmmün yaşlanma genellikle T lenfositlerin proliferasyonunda azalma ve T-helper hücrelerinin aktivitesinde bozulma ile karakterizedir. Bu durum ise T hücre bağımlı antijenlere verilen hücresel ve hümoral yanıtın bozulmasına yol açar (Bu bozukluklar, Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu [AIDS] olan hastalarda görülen bozukluklarla benzerdir) (Tablo 8.13.3.).

Paradoksal olarak otoantikorlarda ve monoklonal antikor üretimi ile birlikte benign monoklonal B-lenfosit proliferasyonlarında artış vardır. İmmün sistem, eikosanoidlerin, prostaglandin ve lökotrienlerin öncülü olan lipitlerden de etkilenir; eikosanoid sentezi, vitamin E ve C, selenyum ve bakır gibi diyetteki antioksidanlarla etkilenip değişebilir. Çinko eksikliği de bozulmuş T-hücre fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Deney hayvanlarında suboptimal çinko alımı; timus bezinde belirgin atrofiye, lökositlerde

Tablo 8.13.3. Yaşlı bireylerde protein – enerji malnütrisyonunun (PEM) immün sistem üzerine etkileri: sağlıklı yaşlı bireylerle karşılaştırma (33 nolu kaynaktan alınmıştır)

İmmün durum	Sağlıklı yaşlı birey	PEM'li yaşlı birey
Gecikmiş cilt hipersensitivitesi	Azalmış	Belirgin olarak azalmış
Total lenfosit sayısı	Normal	Azalmış
T-hücre proliferasyonu	Azalmış	Belirgin olarak azalmış
CD3	Azalmış	Belirgin olarak azalmış
CD4	Normal	Azalmış
CD8	Normal	Orta derecede azalmış
CD4/CD8	Normal	Azalmış
İnterlökin-1 salınımı	Azalmış	Belirgin olarak azalmış
İnterlökin-2 salınımı	Normal	Azalmış
İnterlökin-6 salınımı	Artmış	Azalmış
Antikor üretimi	Artmış	Azalmış
Bağırsak immün bariyer fonksiyonu	Orta derecede azalmış	Belirgin olarak azalmış

azalmaya ve antikor-bağımlı hipersensitivite ile gecikmiş-tip hipersensitivite yanıtında azalmaya neden olur. Yaşla birlikte insanların hastalıklara duyarlığının artması, bozuk beslenme durumu ve immün-yeterlilik arasındaki negatif etkileşimin önemini gösterir. Yeterli beslenme, hastalık prognozu bakımından hayati öneme sahiptir, özellikle bağışıklık fonksiyonları zaten azalmış olan zayıf yaşlılarda.

Chandra yaşlılıktaki beslenme ve immüniteyle ilgili dört temel sonuç bildirdi[32, 33]:

1. İmmünolojik zayıflama aslında yaşlanmanın önlenemez bir parçası değildir; bu yüzden pek çok yaşlı, gençlerde görülen immün yanıtla karşılaştırılabilecek düzeyde güçlü immün yanıt kapasitesini korumaktadır.
2. Nütrisyon yönünden yetersizlikler bu yaş grubunda oldukça sıktır. Yaşlıların yaklaşık %35'i PEM bulguları veya özel besin eksikliği bulguları göstermektedir.
3. Nütrisyon yönünden eksikliklerin düzeltilmesi yaşlılarda bile bağışıklık sistemini güçlendirir.
4. Uygun nütrisyon önerileri ve diyet tedavisi, bazen medikal ilaçlarla desteklenebilir, solunum sistemi hastalıklarının azalmasını sağlar.

8.13.2. Yaşlılarda ilaç etkileşimleri

Herkeste yaşla birlikte fizyolojik fonksiyonlarda kaçınılmaz olarak bir azalma olur ve bu eninde sonunda sağlığı etkiler. Şu anda 65 yaş ve üstü insanlar, toplumun % 13'ünü oluşturmaktadır ve kronik hastalık ve yetmezliklere bağlı olarak da reçete edilen veya edilmeden alınabilen ilaçların %30'una yakınını tüketmektedirler. Evde yaşayan ve pek çok sorunu olan ortalama yaşlı birey günde 3 ila 7 (veya daha fazlası) arasında ilaç alır; Bu sayı uzun-dönemli bakım kurumlarında kalanlarda 10 ve daha fazlasına çıkar. İlaçlar genellikle iştah, besin absorpsiyonu, metabolizması ve alımı üzerine olan etkileri aracılığıyla beslenme durumunu etkiler. Bu etkilere ek olarak, besinin kendisi veya yiyecek ve içecekteki özel bileşenler, ayrıca vitamin, mineral katkıları da ilaçları etkileyebilir. Yaşlı hastalarda besin ve ilaç etkileşimlerinin çok olması sadece bunların metabolizmasıyla ilgili değil, aynı zamanda yaşlılıktaki tek tip olmayan organ bozukluğuna, altta yatan kronik hastalığa, diyet programlarına, zaten bozulmuş olan beslenme durumuna ve yaşlanmayla ilgili diğer faktörlere bağlıdır.

Gastrointestinal kanalda yaşa bağlı gelişen pek çok değişiklik tanımlanmış olmasına rağmen, bu değişimler çoğunlukla ilaç emilimi üzerine çok az etki gösterir. Azalmış vücut hacmi, azalmış yağsız vücut kitlesi ve artmış yağ kitlesi ile birlikte azalmış vücut suyu gibi yaşa bağlı vücut bileşenleri değişiklikleri; yağda çözünen ilaçların yaşlılarda, vücutta dağılım hacimlerinin artacağı, buna karşılık suda çözünen ilaçlarınkinin ise azalacağı anlamına gelir. Bu şu anlama gelir: örneğin digoxin gibi yüksek oranda suda çözünen ilaçlar çok daha az dozlarda tedavi edici konsantrasyonlara ulaşabilecektir. Dahası suda çözünen ilaçların pek çoğu böbrekler tarafından atılır ve glomerular filtrasyondaki yaşa bağlı azalmalar bu ilaçların vücuttan atılmasını geciktirecektir. Pek çok ilaç plazma proteinlerine, özellikle de albümine bağlanır. Albümin genelde aktif

hale geçen ilacı serbest bırakır. Sağlıklı bir yaşlanmada albümin seviyesinde belirgin bir değişiklik olmaz, ancak yaşlı ve hasta kimselerin genelde hipoalbüminemisi olur. Büyük ölçüde albümine bağlanan ilaçlar (örneğin: warfarin, tolbutamid), hipoalbüminik hastalarda çok yüksek serbest ilaç seviyelerine ulaşacaklardır ve toksisite için önemli bir risk yaratacaktır. Farmakokinetik değişikliklerle birlikte farmakodinamik değişimler de ileri yaşta sıklıkla olur. Nütrisyon durumuna veya nütrisyonun ilaca etkilerinden dolayı sıklıkla reçete edilen ilaçlara ve reçete olmaksızın kullanılabilen ilaçlara özel dikkat sarf etmek gerekir.

8.13.3. Yaşlılarda malnütrisyon ve sonuç[34–40]

Yetersiz beslenmenin fizyolojik ve klinik sonuçları Bölüm 1.4'te anlatılmıştır. Ancak, yaşlılarda belirli özellikler vardır. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve standardize edilmiş mortalite arasında ilişki vardır. Hayatın erken döneminde en büyük risk gereğinden fazla kilolu olmaktır. On yıl aralarla bunun kaydığı varsayılır, ki yaşlılar arasında düşük VKİ en yüksek mortaliteye sahiptir. Bizim ilk femur kırığı çalışmamızda mortalite ile antropometrik olarak değerlendirilen beslenme durumu arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. 15 yıl sonra bunu, sonucun en iyi belirleyicisinin üst kol orta çevresi (ÜKÇ) olduğu ile doğruladık. ÜKÇ de her 1 cm azalma için olası ölüm oranı artar; faktör 0,89, p=0,0087. Aynı zamanda femur kırığı sonrası mortalite ile yaş, demans ve TCK önemli korelasyon gösterdi. Birkaç çalışma da beslenme durumu ile komplikasyon oranı, uzamış iyileşme ve daha uzun süre hastanede kalış zamanı ile zıt bir ilişki göstermiştir. Aksine, beslenme girişiminin daha hızlı rehabilitasyon, daha yüksek iyileşme oranı ve daha düşük mortalite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Temelde yaşlılarla ilgili yapılan perioperatif çalışmalarda özellikle malnütrisyonlu hastalar arasında oral destek veya enteral beslenmenin bir sonucu olarak daha düşük enfeksiyon oranları gösterilmiştir.

8.13.4. Yaşlılıkta yetersiz beslenmenin saptanması[41–48]

Yetersiz beslenmenin erken tanısı, zamanında girişim yapılmasını sağlar. Mini Nütrisyon Değerlendirilmesinin (MNA) ilk kısmında görüldüğü gibi (Tablo 8.13.4.) malnütrisyon taraması, gezen, hastanede olan ve düşkünler evinde yaşayan yaşlı nüfusta yapılabilir. Test (puan aralığı 0–14); global davranış, subjektif faktörler, ağırlık ve boyu kapsayan 6 bölüm içerir. Yüksek riskli (11 puan veya aşağısı) hastalar için malnütrisyonun derecesini ve en uygun nütrisyon planını belirlemek için ileri beslenme değerlendirmeleri kullanılabilir.

27 data setinden (n=6257 hasta) benzer verilerin yakın bir yeniden değerlendirmesi ile daha geniş MNA-SF elde edilmiştir. Bu sonuçlar MNA-SF'nin iyi beslenmiş, malnütrisyon riskinde olanlar ve malnütre olanları ayırabildiğini göstermiştir. Son olarak VKİ her zaman elde edilemediğinden, baldır çapı (eşik değer 31 cm) VKİ yerine kullanılabilmekte ve MNA-SF uygulamasını daha kolay hale getirmektedir[49].

Tablo 18.13.4. Mini nütrisyon değerlendirmesi (Mini Nutritional Assessment MNA®)

A	Çiğneme veya yutma güçlükleri, sindirim sorunları, iştah kaybı nedeniyle geçen 3 aydan daha uzun süredir yiyecek tüketiminde azalma var mı? 0 = ciddi iştah kaybı 1 = hafif iştah kaybı 2 = iştah kaybı yok	?
B	Son aylarda ağırlık kaybı? 0 = 3 kg'dan daha fazla ağırlık kaybı 1 = bilmiyor 2 = 1–3 kg arasında ağırlık kaybı 3 = ağırlık kaybı yok	?
C	Hareketlilik? 0 = yatağa veya koltuğa bağımlı 1 = yataktan/koltuktan kalkabilir, fakat evden çıkamaz 2 = evden çıkabilir	?
D	Son 3 ay içinde psikolojik gerginlik veya akut hastalığa maruz kaldı mı? 0 = evet 1 = hayır	?
E	Nöropsikolojik sorunlar? 0 = şiddetli demans veya depresyon 1 = hafif demans 2 = psikolojik sorunlar yok	?
F	Vücut kitle indeksi (VKİ) [(Vücut ağırlığı (kg)) / (boy (m²)] 0 = VKİ. 19'dan az 1 = VKİ. 19-21 2 = VKİ. 21-23 3 = VKİ. 23 veya daha yüksek	?

Tarama skoru (en çok 14 puan)

12 puan veya üzeri:	normal-risk yok	→ Tamamlayıcı bir değerlendirmeye gerek yok
11 puan veya altı:	olası malnütrisyon	→ Değerlendirmeye devam edilmeli

En geçerli nütrisyon riski değerlendirme aracı Mini Beslenme Değerlendirmesinin ikinci kısmında gösterilmiştir ve Toulouse Üniversitesi, New Mexico Tıp Okulu ve Nestle Araştırma Merkezi (İsviçre) arasındaki işbirliği ile geliştirilmiştir. Skala antropometrik ölçümleri, diyetle ilgili davranışları, global ve subjektif faktörleri kapsayan 12 maddeden oluşur. On–onbeş dakika süre alır ve puan aralığı 0–30'dur. 24–30 arasındaki nütrisyon riski olmadığını, 17–23,5 arasındaki puan nütrisyon riski olduğunu, 17'den daha az puan yüksek nütrisyon riski veya olasılıkla malnütrisyonu gösterir. Geçerlilik çalışmaları hastaların %75'inin ileri değerlendirme yapılmaksızın sınıflandırılabildiğini göstermiştir.

Çoğu gözlemsel ve girişimsel çalışmalar beslenme ile ilgili grupları sınıflandırmak için vücut kitle indeksi (VKİ) ve kol antropometrik değerlerini kullanmıştır. Bu değerleri karşılaştırmak için çok yaşlılar (>75) hakkındaki veriler yetersiz olmasına rağmen, bunlar aynı yaş ve cinsiyette olan referans bir nüfustan alınmış % değerlere göre olmalıdır. ÜKÇ ve TCK >%15 ise normal, %5–15 ise hafif ve <%5 ise ağır malnütrisyonlu olarak değerlendirilmiştir. Bu ölçümler özellikle yatağa bağımlı veya mental durumu bozuk yaşlılarda yararlıdır. 79 yaşın üstünde 758 kişide VKİ ve TCK, kol kas alanını (KKA;

Tablo 8.13.4. Mini nütrisyon değerlendirmesi (MND®). İkinci bölüm

G	Bağımsız yaşıyor (hastanede ya da bakım evinde değil)? 0 = Hayır 1 = Evet	?
H	Her gün 3 çeşitten fazla ilaç alıyor? 0 = Hayır 1 = Evet	?
I	Bası yarası veya cilt üleri 0 = Hayır 1 = Evet	?
J	Günde kaç öğün yemek yiyor? 0 = 1 öğün 1 = 2 öğün 2 = 3 öğün	?
K	Protein alımı için seçilen yiyecek? Her gün en az bir porsiyon süt, peynir, yoğurt evet? hayır? Her hafta 2 veya daha fazla yumurta veya baklagiyat evet? hayır? Her gün et, balık veya kümes hayvanı evet? hayır? 0,0 = 0–1 evet varsa 0,5 = 2 evet varsa 1,0 = 3 evet varsa	?
L	Her gün 2 veya daha fazla porsiyon sebze veya meyve? 0 = hayır 1 = evet	?
M	Her gün ne kadar su(su, meyve suyu, kahve, çay, süt....) tüketiliyor? 0,0 = 3 bardaktan az 0,5 = 3–5 bardak 1,0 = 5 bardaktan fazla	?
N	Beslenme şekli? 0 = yardımsız yiyemiyor 1 = kendi kendine beslenmesinde bazı zorluklar var 2 = kendi kendine sorunsuz besleniyor	?
O	Nütrisyon durumunun kendi görüntüsü? 0 = malnütrisyonlu görünüyor 1 = nütrisyon durumu belirsiz 2 = nütrisyon durumunda sorun yok görünüyor	?
P	Aynı yaştaki diğer kişilerle karşılaştırıldığında, sağlık durumu nasıl? 0,0 = iyi değil 0,5 = bilmiyor 1,0 = iyi 2,0 = daha iyi	?
Q	Üst kol çevresi (ÜKÇ) kaç cm? 0,0 = 21'den az 0,5 = 21–22 1,0 = 22 den fazla	?
R	Baldır çevresi (BÇ) kaç cm? 0 = BÇ 31'den az 1 = BÇ 31 ve 31'den büyük	?
Değerlendirme skoru (en fazla 16 puan)		?
Tarama skoru		?
Total değerlendirme skoru(en fazla 30 puan)		?
Malnütrisyon belirleme skoru		
17–23,5 puan:	malnütrisyon riskinde	?
17 puandan daha düşük:	malnütrisyonlu	?

ÜKÇ – TCK'dan hesaplanan) kullanan Campbell ve arkadaşları düşük değerler ile ölüm oranı arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Boy yaş ile de azalır, bu nedenle VKİ için normal sınırlar artabilir, ki daha genç bir grupta normal ve yetersiz beslenenler için sınır değer olan 20 ile kıyaslandığında daha yüksek bir değer olan 22 olarak hesaplanabilir. Kollar yana açıldığında iki el arasında kalan mesafenin yarısı (suprasternal çukurdan, gerilmiş kolda üçüncü ve dördüncü parmak arasındaki alana kadar olan kısım) veya oturulduğunda dizden topuğa kadar olan uzaklık gibi horizontal ölçüm cihazları ile boy ölçülebilmesine rağmen, kifozis varlığında veya ayakta duramama gibi durumlarda boy ölçümleri sorundur. Vücut kitle göstergeleri bu gibi bilgilerden derive edilmiştir.

Tablo 8.13.5. Yaşın bir fonksiyonu olarak kreatinin boy indeksi (Driver ve McAlevy 1980'den uyarlanmıştır)

Yaş grubu (yıl)	Hasta sayısı	Kreatinin atılımı (mg/24 sa)	Kreatinin boy indeksi
25–34	73	~1862	10,6
45–54	152	~1689	9,6
65–74	687	~1409	8,0
75–84	29	~1259	7,2

Serum kreatinini ve idrar kreatinin atılımı kas kitlesinin göstergesidir ve bu nedenle yaş ile azalır (Tablo 8.13.5.). Kreatinin boy indeksi (KBİ) de yaşla birlikte azalır ve nütrisyon değerlendirmesinde bir parametre olarak kullanılmaktadır.

– KBİ=[ölçülmüş idrar kreatinini / boydan hesaplanan üre kreatinini]×100

Kas kuvveti, FEV_1 (zorlu ekspiryum volümü) veya tepe ekspiratuar akım hızı gibi fonksiyonel ölçümler savunulmuş ve daha genç olan yetişkin nüfusta kullanılmıştır, fakat çok yaşlılarda değerlendirmek zor olabilir.

Nazik geriatrik hastaların değerlendirilmesi medikal olmayan özellikleri ve fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesini içerecek şekilde standart medikal değerlendirmeden farklıdır. Bu değerlendirme tedavi için plan yapmayı ve takibini destekler. Yaşlılarda nütrisyon değerlendirmesi bütün geriatrik değerlendirme formlarında bulunan fonksiyonel yeterlilik, fiziksel sağlık, kognitif ve mental sağlık ve sosyal çevresi gibi temel özelliklerin kısa bir değerlendirmesi ile desteklenmelidir. Bu özelliklerin değerlendirilmesinde standart araç kullanımı daha güvenilir ve etkilidir. Fonksiyonel yeterlilik GYA (günlük yaşam aktivitesi) ve AGYA (araçlı günlük yaşam aktivitesi) ölçümleri ile tahmin edilir. GYA kişinin her gün yapması gereken kendi bakım aktiviteleridir (örneğin: yemek yemek, giyinmek, banyo yapmak, yataktan koltuğa gitmek, tuvalete gitmek, mesane ve bağırsak kontrolü). Bu aktiviteleri yapmada yetersiz olan hastalar yeterli nütrisyon sağlayamayabilir ve 12–24 saat bakıcıya gereksinim duyabilir. AGYA ev ya da dairede tek başına yaşamada yetersiz olduğu aktivitelerdir(örneğin: yemek hazırlamak, ev işi yapmak, ilaç almak, etrafta dolaşmak, parasını kontrol etmek, telefon kullanmak). GYA ve AGYA yapmak için hastanın yeterliliğini ölçmek ve ne çeşit bir yardıma gereksinimi olduğunu saptamak için ve Katz GYA Skalası ve

Tablo 8.13.6. Geriatrik Depresyon Skalası-4 (Yesavage JA ve ark, 1983'den)

Soru	Evet	Hayır
Temel anlamda hayatınızı sürdürüyor musunuz?	0	1
Hayatınızı boş hissediyor musunuz?	1	0
Size kötü bir şeyler olacağından korkuyor musunuz?	1	0
Çoğunlukla mutlu olduğunuzu hissediyor musunuz?	0	1

Skor: eşik değer = 2

Lawton AGYA Skalası güvenilir araçlardır. Kognitif fonksiyon bozukluğu için birkaç tarama testi geçerlidir: Kognitif fonksiyonların önemli noktalarının çoğunu etkin şekilde test ettiği için Mini-Mental Durum Değerlendirmesi gözdedir. Depresyon için geçerli birkaç tarama testinden Geriatrik Depresyon Skalası kullanımı kolaydır ve yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (Tablo 8.13.6.). Hastanın sosyal çevresini etkileyen faktörler karışıktır ve saymak zordur. Tedavi yaklaşımını etkileyen bu faktörler sosyal iletişim ağı, sosyal destek kaynaklarının elde edilebilirliği, özel gereksinimleri, çevre güvenliği ve elverişliliğini içerir. Bu bilgiler deneyimli hemşire veya sosyal hizmet uzmanı tarafından hazırlanabilir.

8.13.5. Besin ögesi gereksinimlerinde değişiklikler

Toplam enerji[10, 21-25]

Yukarıda anlatıldığı gibi yaş ile toplam enerji harcamasını oluşturan bileşenlerin azalması toplam enerji gereksiniminin azalması anlamına gelir. Çoğu vakada yağsız vücut ağırlığı başına düşen BMH'nın değişmemesine veya önemsizce azalmasına rağmen toplam vücut ağırlığı başına düşen enerji harcaması düşer. Hastanede yatan hasta ağırlığını korumak için tahmin edilen BMH'nin aşağı yukarı 1,3 katı kadar, eğer ağırlık artışı isteniyorsa BMH'nin 1,5–1,7 katı kadar bir enerji alımına gereksinim duyar.) 30–35 kcal/kg/gün'lük bir alım hastanede yatan yaşlı hastaların çoğunun gereksinimlerini karşılayacaktır.

Protein[22, 49-55]

İlerlemiş karaciğer ve böbrek hastalıkları yok ise toplam enerjinin %12–15'i kadar diyet protein alımı iyi tolere edilir. Günde 0,8 g/kg protein olan güncel RDA miktarı, çoğunlukla birinci kalite protein sağlandığında ve enerji gereksinimi tam olarak karşılandığında uygundur. Ancak, Munro, bazı yaşlı kişilerin günde 0,8 g/kg protein aldıkları zaman önemli miktarda vücut proteini kaybetmeye devam ettiklerine işaret etmiştir. Munro, yaşlılıkta azalmış kalori alımının yanı sıra protein olarak kalorinin %12–14'den daha azının tüketilmemesini ve RDA'ın üzerinde küçük bir miktar artırılmasını gereksinim için önermiştir. Toulouse grubu, yaşlılık için ideal bir protein alımının günde 1g/kg olmasını önermiştir. Çünkü, uzun zamanlı bir toplum izlem çalışmasında, bu miktarlarda veya daha fazla yiyenlerde daha az yiyenlere kıyasla hastalıkları ve hastane kabulleri daha az olarak bulunmuştur. Yaşlı bireylerde artmış protein alımı ile birlikte artmış protein sentezi olmasına rağmen, tek öğünde 30 g'dan daha fazla protein sindirimi kaslarda protein sentezi uyarısını daha fazla artırmaz. Bu yüzden sadece proteinin kalitesi ve miktarı değil farklı öğünlere dağılımı da önemlidir[54]. Hasta yaşlıların gereksinimleri daha yüksektir, örneğin 1–15 g/kg/gün. Böbrek sorunlarını ortaya çıkarır endişesiyle yaşlı hastalara yüksek proteinli diyet (kalorinin %15'inden daha fazla) sağlama ile ilgili sıkça izah edilen kaygı olmasına rağmen önceden bir böbrek hastalığı olmayan hastalarda böbrek sorununun oluştuğuna dair bir delil yoktur. Hareketsiz, yatağa bağımlı veya dolaşamayan hastalar inaktivitenin etkisi

nedeniyle negatif nitrojen dengesinde olabilir. Aşırı protein sağlama bu süreci geri döndürmez. Yeterli miktarda protein alınırken yapılan uygun egzersiz programı kas kitlesini korur veya en azından kayıp oranını azaltır.

Yağ

Diyette yağ alımı, besin ögesi dengesinde negatif bir etkiye sahip olmaksızın toplam enerjinin %30 veya daha azı ile sınırlandırılabilir. Gerçekten bu, arteriyel hastalığı önlemek için "sağlıklı diyet" diye adlandırılan bir durumdur. İlginç olarak, esansiyel yağ asitleri (EYA) için RDA, toplam enerji alımının %2–3'ü gibi az bir miktarı, hayvansal ve bitkisel besinlerden elde edilen sadece 9–10 g EYA, linoleik ve linolenik asit ile sağlanmış olabilir. Aslında yağın günlük enerji alımının %20'sinden daha azı olarak sınırlandırılması, diyetin kalitesini etkileyebilir. Parenteral nütrisyonda, uzun süreli tedaviler için %30'a azaltılmasına rağmen aslında akut hastalık sırasında enerjinin %40–60'ı yağdan sağlanabilir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol hayat süresince sabit kalırken serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesi beşinci dekatın üçüncüsünde doğrusal olarak artar, 6. ve 7. dekatta en yüksek düzeye gelir ve 70 yaştan sonra azalır.

Karbonhidratlar

Hem basit hem de kompleks karbonhidratlar için RDA yoktur, çünkü tek başına şeker esansiyel bir besin ögesi olarak kabul edilmemiştir. Diyetlerin çoğu karbonhidratı günlük enerjinin % 45–50'si olarak içerir. Ancak, mevcut uzlaşı, toplam enerjinin % 55–60'ı olacak şekilde nişasta gibi yavaş emilen karbonhidratlarda bir artışı onaylıyor. Karbonhidratlar, enteral beslenme ve parenteral ürünlerde enerjinin büyük kısmını sağlar. İlerlemiş yaş ile karbonhidrat toleransı azaldığı için karbonhidratlar kompleks kaynaklardan sağlanır ve olası olduğu her zaman kan şekerleri izlenmelidir. Yaşlıların çoğunda intestinal enzim, laktaz eksikliği gelişir. Hidroliz olmaksızın laktoz emilemez, fakat kolonik bakteriler tarafından metabolize edilir. Gaz formasyonunda olan son metabolitler, diyette süt ve diğer süt ürünlerinden sakınmayı gerektiren gazlı olma, kramp ve diyare gibi semptomları oluştururlar. Bu sakınca, sütün yüksek besin değerine sahip olması nedeniyle talihsiz bir durumdur.

Lif

Polisakkarit bitki materyallerini içeren diyet posası ince bağırsak enzimleri tarafından sindirime uğramaya dirençlidir. Pektin gibi çözünen lifler, aslında, kolonik mukoza için önemli besin ögeleri olan asetat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerine yıkılır. Bu ürünler emilebilir ve enerji gereksiniminin %5'ini karşılayabilir. Çözünmeyen lifler sindirilemez ve yaşlılıkta olağan bir durum olan konstipasyonu önlemede dışkı hacminin artmasına yardım ederler. Bu nedenle, özellikle yaşlılıkta enteral ürünlerin, oral desteklerin ve normal besinlerin lif içeriklerine dikkat edilmelidir[28].

Sıvılar

Bir besin ögesi olarak su, sıvı kompartmanlarında hızlı yer değiştirme eğilimleri olması nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda önemlidir. Günlük sıvı gereksinimi genel olarak yaklaşık 1 mL/kcal(sindirilen) veya 30 mL/kg olarak tahmin edilir. Sıvı dengesinin değerlendirilmesi, yaşlı hastaların karşılaştıkları kognitif değişiklikler ve spesifik olmayan bazı şikayetlerin teşhisi için anahtar niteliğindedir. Dehidrasyon ve elektrolit dengesizliği spesifik olmayan anlaşılması zor şikayetleri teşhis etmeye yardım eder.

Vitaminler[56, 57]

Vitamin gereksinimleri 65 yaş üstündeki kişiler için tanımlanmamıştır ve nüfus gruplarının besin ögeleri alımları için nütrisyon değerlendirmesi nadiren 75 yaş üstünü temsil eden kişileri içermiştir. Klinik olarak öneminin çelişkili olmasına rağmen subklinik vitamin yetersizlikleri yaşlı kişiler arasında yaygındır. Hastalığın fizyolojik stresi depoların aniden boşalmasına ve yetersizliklerin oluşmasına neden olabilir. Akut veya kronik hastalık durumlarının etkileri çalışmaların çoğunda açıkça belirlenmemiştir. Bazı vitaminler için gereksinimlerin ilerlemiş yaş ile değişmediğini açıklanmıştır. Yaşlı kişiler toksisiteden sakınmak için karaciğerden yeterli hızda retinil esterleri temizleme yeteneğine sahip olmayabilirler. Bu nedenle, spesifik seviyeler belirlenmemesine rağmen vitamin A için gereksinimlerin düşük olması önerilmiştir. Beta karoten için belirlenen gereksinim yoktur ve toksik alım seviyesinden bahsedilmemektedir. Yaşlılık, beta karotenin dolaşımını zorlaştırır, fakat soluk derinin dışında sağlığa zararlı hiçbir yan etki görülmemektedir. Vitamin E ve vitamin K için gereksinimler değişmez, fakat antibiyotiklerin sülfa ilaçların veya vitamin K antagonistlerinin kullanımı ile vitamin K düzeyleri etkilenebilir. Vitamin D alımı için gereksinimler ilerleyen yaş ile artabilir ve eksiklik riski belirgin şekilde artabilir. Yaşlı bakımevinde kalan yaşlılar, örneğin, yeterli güneşe maruz kalmayabilirler, böbrekleri 25-hidroksi vitamin D'yi yeterli bir şekilde 1–25 hidroksi vitamin D'ye dönüştüremeyebilir. Yaşlıların diyetleri süt ürünlerine intoleransı veya sevmeme nedeniyle yetersiz olabilir. Vitamin D desteği günde en az 700–1000 IU olmalıdır ve hem düşme hem de kırıkları önlemede gereksinimleri karşılamalıdır. Ciddi vitamin D eksikliği olan veya aşırı kilolu bireylerde 25-hidroksi vitamin D için ideal olarak hedef değer en az 75 nmol/L olmalıdır, ki bunun için 700–1000 IU'den daha fazla vitamin D gerekir[57].

Vitamin B_{12} ve vitamin B_6 için gereksinimin arttığına dair bazı kanıtlar olmasına rağmen suda eriyen vitamin gereksinimleri yetişkinlikte oldukça sabit kalır. Folat gereksinimleri azalabilir, fakat diğer suda eriyen vitaminler için gereksinimlerin değiştiğine dair kanıt yoktur. Parenteral solüsyonlara rutin vitamin eklemeleri yapılması nedeniyle parenteral beslenen hastalar yetersiz vitamin alımı yönünden enteral beslenen hastalardan daha az risktedir. Gerçekten, tüple beslenen yaşlı hastalar genellikle RDA'i %100 karşılayacak yeterli miktarlarda enteral ürün almazlar. Hastalık veya stres sırasında bazı vitamin ve minerallerin gereksinimi arttığı için bu hastalar ilave destekler verilmedikçe kronik bir şekilde gereğinden az beslenmiş durumda olabilirler.

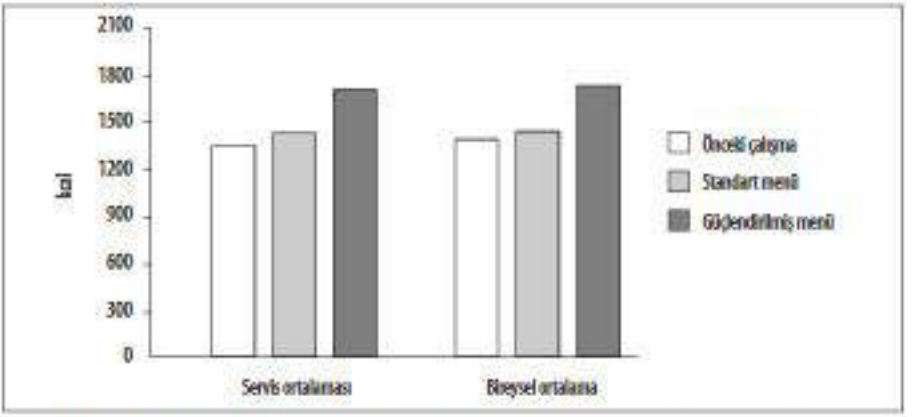
Mineraller[38]

Minerallerin (kalsiyum, fosfor, magnezyum, demir, çinko, iyot, krom, molibden ve selenyum) gereksinimleri yaşın ilerlemesi ile değişmez gibi görünür, fakat serum düzeylerini korumak için uygun olan miktarlar hem parenteral hem de enteral ürünler ile sağlanabilir. Kronik hastalarda uzun zamanlı beslenme desteğinin artan kullanımı ile mineral ve eser element yetersizlikleri daha sıkça oluşabilir. İki büyük sorun demir (anemi) ve kalsiyum (osteoporozis) tüketimine bağlıdır. Çinko, magnezyum ve diğer bazı eser elementler optimal konsantrasyonlardan daha az olabilir, fakat onların tüketimleri hakkında yapılacak önerilerden önce daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Bunlara ek olarak diyetteki sodyum ve onun hipertansiyondaki rolü çelişkilidir.

8.13.6. Nütrisyon uygulaması[34–41]

Günümüzde hastanede yatan hastaların metabolik gereksinimlerini karşılamada yetersiz yediklerini gösteren kuvvetli deliller vardır. Nottingham'da yeni yapılan bir çalışma, hastaların maksimum menü seçtiklerinde günde 1800 kcal aldıklarını göstermiştir (Şekil 8.13.4.). Ancak, porsiyon ölçümlerinin sık sık tahmin edilen miktarların %80'inden daha azını içerdiği, yaşlıların oturduğu bölgelerde, besinlerin israf oranının % 40–60 olduğu, enerji ve protein alımlarının önerilen düzeylerin %75'inden daha azı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hastaların çoğunun hastanede neden kilo kaybettiklerini açıklar. Porsiyon hacimleri azaltıldığı ve besinin enerji, protein yoğunlukları artırıldığı zaman, israf %30 düşmüş ve enerji alımları önerilen düzeylerin %96'sına yükselmiş, ancak menünün proteinden daha güçlü hale getirilmesi gerektiğini gösterir şekilde protein alımı yine de düşük kalmıştır. Yaşlı hastalarda hastane yiyeceklerinin kullanımını düzeltmek ve hedef belirlemek için stratejilerin oluşmasına gereksinim vardır. Bu stratejiler; daha uygun menüleri, yaşlılığın az ve sık yeme alışkanlığını karşılamak için daha uygun yeme planlarını, yemekler arasında hafif atıştırmalık yemeklerin kullanımını, yemek yedirmede hastalara yardım için deneyimli yardımcıların bulunmasını içerir. Stockholm'de Odlund-Olin, Londra'da Gall ve Kopenhang'da Kondrup, yaşlı hastalara verilen hastane yemeğinin enerji yoğunluğunun artırılmasının, ağırlık artışına ve fonksiyonların düzelmesine neden olduğunu göstermişlerdir.

Yaşlı bir hasta için nütrisyon uygulama planının yapılması, daha genç hastalarda olduğundan daha fazla faktörlerin incelenmesini gerektirir. Oral tedavi tercih edilir ve yakınlarının, hemşirenin ve doktorların kısmi çabasını gerekir. Peake ve arkadaşları, yaşlı hastaların oral destekleri kullanımlarının sadece %52 civarında olduğunu (tüketilmesi istenen 353 mL, tüketilen sadece 183 mL) göstermişlerdir. Kullanımı etkileyen faktörler; hastaya sunumda başarısızlık, personel denetleme eksikliği, aşırı miktarda tüketilmesinin istenmesi, mide bulantısı, lezzet alma yeteneği ve lezzettir. Potter, desteklerin hemşire denetimi altında verildiği zaman % 100 kullanım ile sonuçlandığını açıklamıştır.



Şekil 8.13.5. Gıda alımı: kahvaltı+öğlen+akşam+ekler (kahvaltı+ekler: 600kcal (40 nolu kaynaktan alınmıştır).

Oral veya enteral diyet alan kronik hastalığı olan yaşlı hastaların diyetlerinde lif miktarındaki artış, bağırsak motilitesini artırmaya, yeterli sıvı miktarı da normal bağırsak fonksiyonlarına yardım eder. Oral destek, nazogastrik tüp ve intravenöz beslenme yapılan kontrollü çalışmalar, yaşlıların bu tip beslenme girişimleri ile iyileşmiş bir sonuca ulaşacaklarını göstermiştir.

Bası yaraları

Yaşlılar bası yarası için özel risklere sahiptir. Tanımlanan başlıca risk faktörleri; hareketsizlik, fiziksel durum ve beslenme durumu olarak açıklanmıştır[36]. Bası yarasının başlaması ile enflamatuvar yanıt ve beslenme durumu daha çok kötüleşir, kısır döngü oluşur. Bu yüzden beslenme desteği, bu durumun yönetiminde önemli bir rol oynar.

Yaşlanma ile birlikte osteopeni[17]

Yaşamın ilerleyen safhalarında kemik kaybı ile oluşan negatif kalsiyum dengesine bağlı önemli deliller vardır. Diyet hikayesinde hatalar doğal olarak olsa da, özellikle bu alanda uzun süre alan genel sonuçlar verici çalışmalar yapmak zordur. Birkaç çalışma yaşam boyu kalsiyum tüketimi ve fiziksel aktivite ile sağlıklı genç kadınların kemik yoğunlukları arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Kadın ve erkeklerde yapılan birkaç çalışma ile de kalça kırıkları ve kalsiyum tüketimi arasında zıt bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan hareketsizlik, hastalık, ekzersiz eksikliği, yetersiz beslenme, ilaçlar (kortikosteroidler, tiroit hormonları, heparin, diüretikler, antasidler, antibiyotikler, antikonvülzanlar) ve endokrin hastalıklar (hiperadrenokortikalizm, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm) gibi durumları kapsayan birçok faktör negatif bir kalsiyum dengesine ve bunun sonucunda oluşan kemik kayıplarına katkıda bulunur. Yetersiz beslenme, özellikle PEM, kas gücünün

değişmesi ve kemik kitlesinin azalması ile osteoporotik kırıkların oluşmasına katkıda bulunur (yukarıya bakınız).

Yaşlanma ve kemik kaybı ile birlikte ortaya çıkan kırıklar asıl olarak vücut kompozisyonu ile ilgili bölümde tartışıldığı gibi yaşamın ilerleyen safhalarında oluşan düşük kemik kitlesine /yoğunluğuna bağlıdır. Bu düşük kemik kitlesi/yoğunluğu, büyümede düşük kemik kitlesi veya yaşlanma ile oluşan hızlı kemik kaybı nedeniyle oluşabilir. Ömür boyu yüksek kalsiyumlu bir diyetin rolü, yaşın ilerlemesi ile olan kayıpların geciktirilmesini sağlayan daha yüksek bir kemik kitlesinin gelişmesidir. Yaşamın ilerleyen safhalarında kalsiyum desteği, kayıp oranını azaltarak kemik kitlesine yarar sağlar görünmektedir.

Yaşlı diyabetik[55]

Glukoz toleransı yaşın ilerlemesi ile azalır, böylece 65 yaş üstü kişilerin %18'i ve daha fazlasında insüline bağlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) oluşur. Aslında bu kişilerin yaklaşık yarısında tanı konmamıştır. Yaşlılarda teşhis edilen diyabet prevalansının gelecek 20 yılda %44'e yükseleceği tahmin edilmektedir. Yaşlı diyabetik hastalar sağlık sisteminden diyabetik olmayanlardan daha fazla yararlanırlar ve 65–74 yaş arası diyabetiklerin her yıl yaklaşık %30'u hastaneye yatırılırlar. Bu nedenle, bütün yaşlı hastalar bu durum için taranmış olmalıdır.

Yetişkinlikte başlayan diyabetes mellitusu olan orta yaşlı kişilerin %80'inin obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında NIDDM ile obezite arasında kuvvetli bir birliktelik gösterilmiştir. Obezitenin, doku insülin direnci ve dolaşımdaki insülin seviyelerinde telafi edici bir artış nedeniyle karbonhidrat metabolizmasını etkilediği düşünülür. Bu, fiziksel aktivitenin artırılması ile düzeltilebilir ve abdominal yağlanma ve vücut ağırlığının artması ile daha kötü hale gelebilir. Ağırlık kaybını sağlamak için yapılan kalori kısıtlaması bazı hastalarda glukoz metabolizmasını normale döndürebilir. Yeterli sebze, düşük yağ ve düzenli balık (ω-3 yağ asidi) alımını içeren sağlıklı bir yeme programı oluşturulmalıdır.

Kardiyovasküler sistem ve yaşlanma[60]

Sigara içme, hipertansiyon ve aktivite azlığı gibi diğer risk faktörleri tarafından şiddetlendirilen ve genel olarak diyete bağlı bir durum olan koroner arter aterosklerozisi genç yetişkinlikte başlar ve yaşın ilerlemesi ile artar. Ayrıca, damar darlığı ve stenoz yaşla birlikte artar; 55–64 yaşlarında, üç büyük koroner arterlerden en az birinin tıkanma prevalansı %50'den daha fazladır. Kardiyovasküler fonksiyon üzerine yaşın etkisi değerlendirildiğinde önemli hale gelen asemptomatik koroner arter hastalığı yaşam sırasında çoğu kişide gizli bir şekilde vardır. Daha az yağ ve daha çok balık ve sebze ile geliştirilmiş diyet alışkanlıkları, halk sağlığı üzerine önemli bir etki oluşturabilir ve kardiyovasküler hastalığı azaltabilir.

Batı toplumlarında yaşın ilerlemesi ile kan basıncı da artar. Bu artış ile ilgili tam mekanizmalar açıkça belli değildir, fakat tuz ve yağ alımı gibi diyet faktörleri önemlidir.

Yaşlılıkta malnütrisyon ve mental fonksiyonlar

Mikro besin ögelerinin alımının uygun miktarların altında sürdürülmesi bir seri mekanizma yolu ile kognitif performansın bozulmasına yol açabilir. Aksine, malnütrisyon genellikle kronik hastalıklar nedeniyle önceden var olan mental bozukluğun sonucudur. Alkolizmde vitamin B_1 yetersizliği veya düşük bir vitamin B_{12} düzeyi önemli olmasına rağmen, önemli kognitif hasara neden olan ağır yetersizlik yine de nadir olarak görülür.

Yaşlılıkta kanser

Batı nüfusunda bütün kanserlerin aşağı yukarı yarısı 65 yaş üstü kişilerde görülmektedir ve onların çoğu bir beslenme kökenine sahiptir. Gastrointestinal, prostat ve meme kanserleri, 60 yaş üstü hastalarda kanserlerin yarısından fazlasından sorumludur. Kanser insidansı yaşın ilerlemesi ile artmasına rağmen 85–90 yaşlarında azalmaya başlar. Obezite, menopoz sonrası meme kanseri ve erkeklerde bağırsak kanseri riskini önemli ölçüde artırır. Obezite ve immünite durumu yaşlı kişilerde tümör oluşumunu destekleyici etken olabilir.

Diyetin kanser yaygınlığını azaltacağı kavramı eskidir. Stocks ve Karn, 1933 yılında, tam, kepekli ekmek, sebze ve taze sütün fazla tüketiminin çeşitli bölgelerde kanser insidansında bir azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Kanser etiyolojisinde diyetin rolü, dünyada yaygın olarak yapılan güçlü çalışmalar ile belirlenir. Malnütrisyon varlığında olduğu gibi, aynı zamanda kanser hastalarının bakımında da nütrisyon desteğinin önemli bir yeri vardır.

8.13.7. Etik düşünceler

Tıbbi etik; özerklik (hastaların kendilerine yapılacak girişimlere onay vermesi), yararlılık (sadece hastaya yararlı olan şeylerin yapılması), zarar verici bir hareketin olmaması (zarardan sakınma) ve adalet (herkes için eşit bakım) temeline dayanır. Bu düşünceler, yaşlıların beslenme bakımlarının planlanmasında önemli rol oynarlar. Sonuca varmak için yapılan yeni bir çalışmada, demansı olan yaşlı hastalara yapılan yapay nütrisyon desteğinin yararlı olmadığı ve risklerin yarardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, büyük bir strok etkisiyle oluşan disfaji durumunda hastaların geçmişte tüple beslenme ile ilgili herhangi bir isteklerinin olup olmadığı ve buna itibar edip etmediklerinin araştırılması önemlidir. Bireysel olarak hastalar açık bir şekilde yararlanmış olmalarına rağmen, bu grupta genel kullanım önerileri vermeden önce PEG (perkütan endoskopik gastrostomi) ile beslenmenin yararları ile ilgili daha fazla somut delile gereksinmemiz vardır. Hastanın, yaşamın sonuna yakın olduğu ve yapay nütrisyonun boş veya gerçekten zararlı veya rahatsız edici olduğunun bilinmesi önemlidir.

Özet

Yaşlılar, özellikle kronik mental veya fiziksel hastalığa sahip oldukları zaman yetersiz beslenmeye yatkın bir gruptur. Yaşlı hastaların hepsi malnütrisyon riski için taranmalı ve uygun bir bakım planlanmalıdır. Ciddi malnütrisyon varlığında nütrisyon desteğinden yarar sağlandığına dair net kanıtlar vardır. İyi beslenme ve hatta vitamin ve mineral desteği kullanımının yaşlılıkta yaşam kalitesini ve sağlığı korumada önemli bir koruyucu role sahip olduğu ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Herhangi bir bakım planı yaparken etik düşünce önemlidir, hastanın özerkliğine, yarar sağlamaya ve zarardan sakınmaya dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Andres R. In: Andres R, Bierman EL, Hazzard WR, eds. Principles of geriatric medicine. New York: Mc Graw-Hill, 1985; 311.
2. De Groot LCPGM, van Staveren WA, Dirren H, Hautvast JGAJ. Seneca: nutrition and the elderly in Europe – follow-up study and longitudinal analysis. Eur J Clin Nutr 1996; 50:1–127.
3. Ley JE, Glick Z, Rubenstein LZ, eds. Geriatric Nutrition: a comprehensive review. New York: Raven Press 1995.
4. Edington J, Kon P. Prevalence of malnutrition in the community. Nutrition 1997; 3:238–240.
5. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. BMJ 1994; 308:945–948.
6. Nutrition and Health in Old Age. Report of a committee on medical aspects of food policy. London: HMSO 1979.
7. Shock NW, Gruelich RC, Andres R. Normal human aging: the Baltimore longitudinal study of aging. Washington, DC: US Department of Health and Human Services 1984: NIH publication no. 84-2450.
8. Vellas B, Hunt WC, Romero LJ et al. Changes in nutritional status and patterns of morbidity among free-living elderly persons: a 10-year longitudinal study. Nutrition 1997; 13:515–519.
9. Forbes GB, Reiner JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. Metabolism 1970; 19:653–663.
10. Fukagawa NK, Bandini LG, Young JB. Effect of age on body composition and resting metabolic rate. Am J Physiol 1990; 259:233–238.
11. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal mucle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. J Am Geriatr Soc 2002; 50:889–896.
12. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010; 29:154–159.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al., European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39:412–423.
14. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55:221–231.
15. Lehmann AB, Bassey EJ. Longitudinal weight changes over four years and associated health factors in 269 men and women aged over 65. Eur J Clin Nutr. 1996; 50:6–11.
16. Horan MA, Little RA, eds. Injury in the ageing. Cambridge University Press 1998. ISBN 0-521-62160-7.
17. Markovic V, Kostial K, Simonvic I, Nordin BE et al. Age related changes in metacarpal bone density in men an women in two districts in Yugoslavia, one providing a high calcium intake, the other a low intake. Am J Clin Nutr 1979; 32:540–549.
18. Collins KJ, Exton-Smith AN. Thermal homeostasis in old age. J Am Geriatr Soc 1983; 31:519–524.
19. Collins KJ. Low indoor temperatures and morbidity in the elderly. Age Ageing 1986; 15:212–220.
20. Mansell PI, Fellows IW, Macdonald IA, Allison SP. The syndrome of undernutrition and hypothermia – its pathophysiology and clinical importance. Q J Med 1988; 69:842.

21. Elia M. Energy expenditure in the whole body. In: Kinney JM, Tucker UN, eds. New York: Raven Press 1992.
22. Munro HN, Suter PM, Russell RM. Nutritional requirements of the elderly. Ann Rev Nutr 1987; 7:23–49.
23. Poehlmann ET, Melby CL, Badylak SF. Relation of age and physical exercise status on metabolic rate in younger and older healthy men. J Gerontol 1991; 46:54–58.
24. Clarkston WK, Pantano MM, Morley JE et al. Evidence for the anorexia of aging: gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults. Am J Physiol 1997; 272:243–248.
25. Cook CG, Andrews JM, Jones KL et al. Effects of small intestinal nutrient infusion on appetite and pyloric motility are modified by age. Am J Physiol 1997; 273:755–761.
26. De Castro JM. Age-related changes in natural spontaneous food intake and hunger in humans. Appetite 1993; 22:255–272.
27. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. Am J Clin Nutr 1997; 66:760–773.
28. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. High food wastage and low nutritional intake in hospital patients. Clin Nutr 2000; 19:445–449.
29. Schiffman SS, Warwick ZS. Effect of flavor enhancement of foods for the elderly on nutrition status: food intake, biochemical indices, and anthropometric measures. Physiol Behav 1993; 53:395–402.
30. Haboudi NY, Montgomery RD. Small-bowel bacterial overgrowth in elderly people: clinical significance and response to treatment. Age and Ageing 1992; 21:13–19.
31. Thomas ML, Weigle WO. The cellular and subcellular basis of immunosenescence. Advances in Immunology 1989; 46:221–261.
32. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. Lancet 1992; 340:1124–1127.
33. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and risk of infection in old age. Immunology 1989; 67:141–147.
34. Allison SP. Cost-effectiveness of nutritional support in the elderly. Proc Nutr Soc 1995; 54:693–699.
35. Campbell AJ, Spears GF, Brown JS et al. Anthropometric measurements as predictors of mortality in a community population aged 70 years and over. Age Ageing 1990; 19: 131–135.
36. Ek AC, Unosson M, Larsson J et al. The development and healing of pressure sores related to the nutritional state. Clin Nutr 1991; 10:245–250.
37. Larson J, Unosson M, Ek AC, Nilson L et al. Effect of dietary supplement on nutritional status and clinical outcome on 501 geriatric patients – a randomised study. Clin Nutr 1990; 9:179–184.
38. Odlund-Olin A, Österberg P, Hadell K et al. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. JPEN 1996; 20:93–9.
39. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. A recipe for improving food intake in elderly hospital patients. Clin Nutr 2000; 19:451–454.
40. Potter JM, Roberts MA, Reilly JJ, McColl JH. An evaluation of protein energy supplementation in medically ill admissions to a geriatric unit. Proc Nutr Soc 1998; 57:88.
41. Chernoff R. Physiologic aging and nutritional status. Nutrition in Clinical Practice 1990; 5:8–13.
42. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessment of nutritional status of the elderly: the mini-nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. Nutrition Reviews 1996; 54:59–65.
43. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardised measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963; 185:914–919.
44. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969; 9:179–186.
45. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C et al., MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging 2009; 13:782–788.
46. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The mini-mental state examination. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:812.
47. Mc Nair DM, Lon M, Dropplemann LF. The Profile and Mood States (POMS) Manual. San Diego: Educational and Industrial Testing Service 1971.
48. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psych Res 1983; 17:37–49.
49. Gersovitz M, Motil K, Munro H et al. Human protein requirements: assessment of the adequacy of the current Recommended Dietary Allowance for dietary protein in elderly men and women. Am J Clin Nutr 1982; 35:6–14.

50. Munro HN, Young VR. Protein metabolism and requirements. In: Exton-Smith AN, Caird FI eds. Metabolic and nutritional disorders in the elderly. London: John Wright 1980; 13.
51. Munro HH. In: Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL, Owen OE eds. Nutrition and Metabolism in Patient Care. Philadelphia: WB Saunders Company 1988.
52. Young VR. Amino acids and proteins in relation to the nutrition of elderly people. Age and Ageing 1990; 19:10–24.
53. Winterer JC, Steffee WP, Davy W et al. Whole body protein turnover in aging man. Exp Gerontol 1976; 11:79–89.
54. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. J Am Diet Assoc 2009; 109:1582-1586.
55. Vandewoude MF, Paridaens KM, Suy RA et al. Fibre-supplemented tube feeding in the hospitalised elderly. Age Ageing 2005; 34:120–124.
56. Suter PM. Vitamin Requirements. In: Chernoff R ed. Geriatric Nutrition. Rockville, MD: ASPEN Publications 1990.
57. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporos Int 2010; 21:1121–1132.
58. Lindeman RD, Beck AA. Mineral requirements. In: Chernoff R ed. Geriatric Nutrition. Rockville, MD: ASPEN Publications 1990.
59. Finucane P, Sinclair AJ eds. Diabetes in Old Age. Chichester: John Wiley Ldt. 1995; ISBN 0-471-95344-X.
60. Bendich A, Deckelbaum RJ. Preventive Nutrition. Humana Press 1997.

8.14. Yanık hastalarında nütrisyon desteği

MM Berger
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Erken sıvı resüsitasyonu ve bağırsak fonksiyonu arasındaki etkileşimi ve erken enteral nütrisyonun faydalarını öğrenmek
- Majör yanıklı hastalarda spesifik enerji, makrobesin ve mikrobesin ögelerine gereksinimi öğrenmek
- Yanık hastalarında enteral nütrisyonun avantajlarını öğrenmek

Giriş

Batılı ülkelerde yanık yaraları insidansı azalmıştır, ancak bunun tüm dünyada oldukça büyük bir problem olduğu bilinmektedir. Kabaca yanık hastaları metabolik yanıtlar bakımından diğer travma hastalarıyla benzerlik göstermekle birlikte daha yoğun ve uzun sürelidir. Masif akut-faz yanıtı karakteristiktir. Yanıklar herhangi bir ağır yaralı hastada meydana gelebilen şok, ARDS, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine benzer ek morbiditeye maruz kalırlar[1]. Fakat yanık hastaları bazı spesifik ve ek tıbbi karakteristikleri nedeniyle özel ortamlarda tedavi edilirler.

- Cilt bariyeri bozulduğundan cilt yüzeyinden akut yetmezlik sendromlarına neden olabilen çok miktarda sıvı protein, mineral, mikro besin kaybı meydana gelir.
- Güç venöz yol ve cilt harabiyetinden dolayı enfeksiyona eğilim artmıştır (kateter ilişkili enfeksiyon için yüksek risk)

- Onarılacak yüzeyin geniş olması uzamış nütrisyonel destek gereksinimini açıklar.
- Yanık hastaları diğer travma hastalarına kıyasla yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha uzun süre kalmakta ve daha fazla uzamış nütrisyonel destek gerektirmektedir.

Yanığın büyüklüğü yaralanmaya yanıtı belirleyecektir. Yanıklar, küçük: vücut yüzey alanının (BSA) %10–20'si, büyük: %20–40, majör: %40–60 ve masif: >%60 olarak ayrılabilir. Hastanın entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu ve nütrisyonel olarak daha hassas olduğu inhalasyon hasarının olmadığı durumlarda BSA <%20 yanıklı hastalar yapay nütrisyonel destek olmadan bakılabilir. Aşağıdaki bölüm BSA ≥%20 yanık olan hastalara yoğunlaşmıştır.

8.14.1. Yanık hasarlarında patofizyoloji ve sıvı resüsitasyonu

Vücut yüzey alanının >%20 yanık olduğu durumlarda ilk 12–24 saatte histamin, çeşitli sitokinler ve lipit peroksitlerinin salınımı nedeniyle kapiller permeabilitede geçici artış, intravasküler boşluktan ekstra vasküler alana plazma kaçışı olur. Permeabilite değişiklikleri 24 saat kadar sürer, 24 saatte maksimuma ulaşır, temel olarak bol miktarda sıvı gereksiniminden sorumludur, ki bu da jeneralize ödeme yol açar. Kayıp yaralanmanın genişliğiyle orantılıdır. Ayrıca su, vücut yüzeyinden buharlaşma ile kaybolur ve plazma yanık bölgesinden akar. Ödem gastrointestinal sistemi de içeren tüm vücudu etkiler[2]. Parkland formülü (4 ml × vücut ağırlığı (kg) × toplam yanık alanı(%)-Ringer laktat olarak) sıvı resüsitasyonunda en sık kullanılan formüldür: organ fonksiyonlarında kötü sonuçlarla (splanknik iskemi ve abdominal kompartman sendromu riskini içeren) birlikte olan aşırı resüsitasyona neden olduğu bilinmektedir.

Yüksek dozlarda askorbik asidin (66 mg/kg) intravenöz olarak yaralanmadan sonraki ilk 24 saatte verilmesi endotelyal stabilizasyonu sağlar ve antioksidan mekanizmalar ile kapiller kaçışı azaltabilir: bu işlem erken resüsitasyon sıvı gereksinimini azaltır, ancak henüz rehberlere girmemiştir.

Başlangıç resüsitasyon döneminden sonra serbest su gereksinimi halen yüksek olabilir (normal hidrasyonun üzerine 2–3 lt), özellikle ıslak yatakta bakımı yapılan olgularda. Sıvı %5 dextroz olarak veya nazogastrikten su şeklinde (glikoz yüklenmesinden kaçınmak için) verilebilir. Albümin sadece albüminemi <18 g/L durumunda düşünülmelidir. Sıvı şifti çok fazla olan hastalar günlük olarak tartılmalıdır.

8.14.1.1. Metabolik yanıt

Travmaya metabolik yanıt 1940'larda Sir Cuthbertson tarafından ilk kez tarif edilmiş olup temelde iki fazlıdır, bunu geç derlenme fazı takip eder[1].

- Yaralanmanın hemen sonrasında azalmış doku perfüzyonu ve yüksek düzeylerde katekolamin salınımı ile birlikte olan hemodinamik instabilite periyodu vardır. Bu başlangıç fazına klasik anlamda "ebb fazı" adı verilir. Bu faz azalmış total oksijen tüketimi (VO_2) ve düşük metabolik hız ile karakterizedir. Ebb fazı hasarın

ağırlığına ve hemodinamik resüsitasyonun başarısına bağlı olarak birkaç saat içerisinde sonlanabilir veya resüsitasyonun niteliği ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak birkaç gün devam edebilir.

- Ebb fazının yerini yüksek VO_2, artmış istirahat enerji tüketimi (REE), artmış substrat akımı ve artmış potasyum ve azot kayıpları ile karakterize **"flow fazı"** alır. Total kardiyak 'output' ve total VO_2'indeki gibi visseral kan akımı ve splenik oksijen tüketimi artar[5]. Bu faz sırasında özellikle ağır yanıklı olgularda vücut ısısı genellikle yükselmiş ve santral termoregülasyon yukarıya doğru yön değiştirmiştir. 1970'li yıllardaki literatürde istirahat enerji tüketiminin yanığın şiddeti ve genişliği ile orantılı olarak %150-200'e yükseldiği bildirilmiştir. Modern yönetim bu durumu bir hayli azaltmış ve yüksek enerji ihtiyacı azalmıştır. Yanığın boyutlarına[6] bağlı olarak ilk haftalarda en büyük artış olur iken bundan sonra normale dönüş yavaş olmaktadır. Yaralanmadan sonra nitrojen dengesi haftalarca negatif kalır, bunun nedenleri:
  - Cilt yüzeyinden aşırı protein kayıpları meydana gelir.
  - İskelet protein katabolizması belirgin olarak artar.

  Protein sentezi hastalığın anabolik fazı veya nekahat döneminde bozulmuş olabilir. Akut faz reaktanları ve bazı visseral proteinlerin sentezi artar. Net azot dengesi böylece negatif olacaktır. Bu değişiklikler iyi hasta yönetimi ve nütrisyonel destek ile maskelenebilir ancak baskılanamaz.
- İyileşme fazı akut faz gerilemeye döndüğü ve yanık yüzeyi kaplandığında başlar. Bu faz fiziksel rehabilitasyon ve doku iyileşmesinin tamamlanması için yüksek enerji düzeylerine gereksinim gösterir (ancak ilk 2–6 haftadakinden daha az). Majör yanıkların ardından bu faz iki yıla dek sürebilir.

8.14.2. Tedavi

8.14.2.1. Nütrisyonel olmayan önlemler

Hipermetabolik yanıt ve böylece nütrisyonel ihtiyaçlar önemli nütrisyon dışı yöntemlerle azaltılabilir. Bunlar:

- Radyan ısı kullanılarak (25–31°C) ılık bir çevrede bakımının yapılması
- Enfeksiyon, ağrı ve anksiyete yönetimi
- Erken cerrahi debridman ve greftleme
- Erken enteral nütrisyon
- Farmakolojik ajanlar: Beta bloker ajanların verilmesi istirahat enerji tüketiminin azaltılmasında en başarılı uygulamalardan biridir ve sınırlı riskler taşır. Güncel bir çalışmada şiddetli yanığı bulunan çocuklarda beta blokerlerin enerji tüketimi ve protein katabolizmasını azaltmada güvenli bir yol olduğu gösterilmiştir[7].

8.14.2.2. Nütrisyonel gereksinimler

Enerji

Şimdilerde kullanılmayan hiperalimentasyon kavramı 1970'li yıllarda yanık hastaları için geliştirilmiş ve enerji gereksinimlerinin tahmin edilmesi için pek çok formül bulunmuştur. Oldukça sık site edilen Curreri formülü tipik bir örnektir: Benzer formüller genellikle aşırı nütrisyona neden olduğu için artık kullanılmamalıdır. İndirekt kalorimetre ile istirahat enerji tüketiminin gerçek ölçümleri genellikle çeşitli formüllerden elde edilenden daha düşük total enerji gereksinimi gösterir. En doğru ve yararlı olan modern Toronto eşitliği[8], cinsiyet, ağırlık, boy, yanık yüzdesi, ateş, önceki günlerin kalori alımı ve travmadan beri devam eden süre gibi tüm faktörleri içeren tek formüldür (Tablo 8.14.1.).

Tablo 8.14.1. Yanık hastalarında enerji ihtiyacını tahmin etmede kullanılan formüller

Toronto[8]	TEE = −4343+(10,5×%BSA yanık)+(0,23×CI)+0,84×(EREE)+114×T°C)−(4,5×hasar sonrası gün)
EREE	kadın için: = 66,5+(13,8×ağırlık)+(5,0×boy)−(6,8×yaş) erkek için: = 655,1+(9,6×ağırlık)+(1,8×boy)−(4,7×yaş)

EREE: Harris-Benedict'e göre hesaplanmış REE, BSA: vücut yüzey alanı, TEE: Total enerji harcaması, CI: önceki gün sırasındaki kalori alımı

Modern literatüre göre yanık hastalarında REE, Harris-Benedict formülüne göre hesaplanandan 1,3–1,5 kat fazladır, buna rağmen nadiren, hafifçe yükselme meydana gelebilir. REE zaman içerisinde değişir, yanık şiddeti ve komplikasyonlara bağlı olarak 2–6 hafta arasında süren bir pik yapar[6]. Yetersiz nütrisyon ve fazla nütrisyon her ikisi de zararlı sonuçlara sahip olduğundan bireysel kalori alımını ayarlamak için özellikle uzun ve komplike dönemler geçiren hastalarda REE'nin tam saptanması istenir. Ağır yanık hastalarında REE'nin indirekt kalorimetrik olarak hesaplanması şiddetle önerilmektedir.

İndirekt kalorimetrenin mümkün olmadığı durumlarda Toronto eşitliği kullanılmalıdır. Bu REE'nin Harris-Benedict eşitliğine göre tahminini içerir ve çeşitli faktörlerle düzeltilir[8]. İlk birkaç gün içinde nütrisyonel desteğin başlanması ve acil klinik durumlar için basit hesaplamalar kullanılabilir. Bunlar: 30–35 kcal/kg/gün yanık <%40 BSA için ve 35–50 kcal/kg/gün yanık >%40 BSA için şeklinde verilebilir. Daha büyük yanıklarda eğer mümkünse indirekt kalorimetri veya Toronto eşitliği kullanılmalıdır. Günlük vücut ağırlığının saptanması nütrisyonel destek yeterliliğinin monitorizasyonunda hayati önem arz eder.

Proteinler

Dirençli kas protein katabolizması şiddetli yanıklı hastalarda majör bir problemdir. Net sonuç harap edicidir. Yaralanmadan sonraki ilk 21 günün ardından, kritik travma hastaları, tam nütrisyonel desteğe rağmen total vücut protein içeriğinin %16'sını kaybederler[9]. İlk 10 günde bu protein kaybının üçte ikiye yakını iskelet kasından kalan kısmı organlardandır.

Yanık hastasındaki tam azot dengesi ilk haftada yanan her %10'luk vücut yüzey alanı için yaklaşık 10 gr azotun dokudan kaybına bağlı olarak oldukça zordur[10]. Geniş yanıklarda kayıplar çok olduğundan nütrisyon desteği ile kompanse edilemez. İdrar azotu ya da üre azotunun ölçümü net katabolizmanın gösterilmesinde faydalıdır. Azot atılımı aç kalmış normal bireylerde 2–3 gr/gün kadar iken geniş yanıkları olan hastalarda 30 gr/gün kadar yüksek olabilir. Larsson ve arkadaşlarının yanık ve travma hastalarında 1984'de tanımladıkları 45–50 kcal/kg/gün enerji verilmiş (modern standartlardan yüksek) azot dengesi 0,2 gr/kg/gün (=1,25 gr/protein/gün) alımı ile düzeltilmiştir, bu normal bireylerin minimum gereksinimlerinin iki üç katıdır. Azot alınımında daha fazla yapılan artışlar azot dengesinde ilave iyileşmeler sağlamamıştır. Pratikte biz bu çalışmadakinden bir miktar daha az enerji ve bir miktar daha fazla azot verebiliriz.

Avrupa'da güncel uygulamalar 1,3–1,5 g/protein/gün (0,2–0,25 g nitrojen/kg/gün) vermektir. Daha yüksek alımlar genellikle okside olur, anabolik amaç için kullanılmaktan çok üre yapımında artışa katkıda bulunurlar. Sağlıklılarda azot dengesi sadece nitrojen veya proteine değil enerji desteğine de bağlıdır.

Akut-faz yanıtı sırasında fraksiyonel sentezi artmasına rağmen, plazma albümin seviyeleri azalır. Yaralanma sonrası erken dönemde artmış kapiller permeabilite, sıvı dilüsyonu ve artmış katabolizmaya bağlı olarak serum konsantrasyonları sıklıkla 20 g/L'nin altındadır. Birkaç hafta 25–30 g/L arasında kalan serum albümin düzeyleri iyi tolere edilmektedir. Yanık hastalarında sistematik bir temele dayanan rasyonel albümin kullanımı yoktur, fakat serum albümini <18 g/L olduğunda onkotik basınç düşer. Sonuç çalışmaları, ağır yanıklı çocuklarda albümin desteğinden yarar sağlanamadığını[11] ancak zararlı da olmadığını göstermiştir.

Karbonhidratlar

Yaralanma endojen glikoz üretim ve döngüsünde güçlü bir artış başlatır[12]. Glikoz enflamasyonlu doku ve yaraların iyileşmesi için tercih edilen hücresel bir yakıttır. Travma sonrasında glikoz oksidasyon hızı kontrol olguların %130'una hatta bazen daha fazla bile yükselmekte ve endojen glikoz üretimi, glikoneogenez ve protein yıkımı baskılanamamaktadır.

Denovo lipojenezin artmasından olan yağlı karaciğer, genellikle ağır yanıklarda gözlenir. Bu durum aşırı miktarda karbonhidrat alımı ile birlikte hiperkalorik nütrisyondan kaynaklanır[13,14]. Tüm bu düşüncelerin temelinde 5 mg/kg/dk (7 g/kg/gün)'ün üzerinde glikoz vermekten kaçınma ve yukarıda bahsedilen maksimum glikoz oksidasyon kapasitesinden ötürü enteral veya parenteral lipit eklenmesi mantıklı görünmektedir[15].

Kritik cerrahi hastalarda sıkı glikoz kontrolünün mortaliteyi azalttığı gösterildikten sonra[16], 2001 yılında başlayan glikoz kontrolü tartışmasına rağmen glikozun 4 ve 6,1 mmol/L arasında tutulmasının majör yanıklarda faydalı olacağı ile ilgili veriler yeterli değildir. Buna rağmen retrospektif veriler ılımlı glikoz kontrolünün (<8 mmol/L) güvenli[17] ve daha az enfeksiyon[18] ile daha iyi deri greft[19] oranları olduğunu göstermiştir.

Yağlar

Yaralanmaya metabolik yanıtın bir parçası olarak meydana gelen artmış lipoliz, oksidasyon için çözünen serbest yağ asitleri seviyelerinde yükselme ve glikoneogenez için gliserol salgılanmasında artış yapar. Bu artış, azalmış insülin duyarlılığı ile birlikte karşıt düzenleyici hormon seviyelerinde (katekolamin ve glukogan) yükselme sonucunda oluşur. Yağ desteğinin, enerjinin %30'unu aşmaması önerilir. Prospektif randomize bir çalışmada normal yağ desteğinin enfeksiyöz komplikasyonlara katkıda bulunabilir iken düşük oranda yağın (total kalorinin %15'i) enfeksiyon hızını azalttığı vurgulamışlardır[20]. Yağ asidi çeşidi önemsiz görünmektedir ve total miktar kontrol edilmelidir. Sedatif ilaç propofol (yoğun bakımda sıklıkla kullanılır) LCT emülsiyonda dilüe edilmiştir, günlük toplam yağ dozu hesaplanır iken göz önünde bulundurulmalıdır.

Vitaminler, iz elementler ve mineraller

Yanıklı hastalar özellikle bakır, demir, selenyum ve çinko içeren belirgin iz element eksikliğine maruz kalırlar. Hastalar yaralanma sonrası ilk haftada negatif dengeye neden olan hemoraji, kutanöz doku eksüdatları, drenler yolu ile büyük miktarda sıvı kaybederler[16, 21, 22]. Eksüdatif doku kayıplarında özellikle ağır yanıklar sonrasında iz elementlerin tükenmesi beklenmektedir-bu kayıplar yara kapanıncaya dek sürer. İz element metabolizmasındaki dalgalanmalar yaralanma sonrasında haftalarca devam eden düşük plazma konsantrasyonları olarak yansımaktadır. Yanık hastaları için kesin iz element ve vitamin gereksinimleri halen saptanamamıştır, ancak tüm güncel veriler bu gereksinimin arttığını göstermektedir. Düşük plazma düzeylerinin yorumu azalmış demir, selenyum ve çinko düzeyleri ve artmış bakır düzeyleriyle karakterize akut-faz yanıtıyla komplike hale gelir. İz elementlerin eksütadif kayıplara göre verilmesi örneğin glutatyon peroksidaz gibi selenyuma bağlı enzimatik aktivitenin sağlanmasında olduğu gibi serum düzeylerini bir noktaya kadar restore eder[23, 24, 25]. Suplementasyon enfeksiyöz komplikasyonlarda azalma ile birliktedir[26].

İz elementler ve vitaminlerin nütrisyonel fonksiyonlarına ilaveten antioksidan fonksiyonları bulunmaktadır ki yanık hastalarında yanık hasarı sonrasında artmış serbest radikal üretimi nedeni ile bu çok önemlidir. Bu nedenle verilecek destek yaralanmanın ilk saatlerinde erken dönemde başlanmalıdır.

Ağır yanıklı hastalarda mikrobesinlerin özellikle önemli olan görevleri:

- Suda çözünen B kompleks vitaminler belirgin miktarlarda depo edilmez ve hızla tüketilirler. Karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak gereksinimleri şiddetle artabilir (Vitamin B_1).
- Vitamin C, kollajen sentezinde önemlidir ve antioksidan etkiye de sahiptir. Bu yüzden günlük toplam 1–2 g alımı önerilmektedir.
- Vitamin A ve E doku onarımında yer almaktadır
- Yağda çözünen vitaminler D ve K yağ depositlerinde depolanır ve uzamış hastalık süresince yavaş yavaş tüketilir: yanıklarda vitamin D'nin geç eksikliğine ilişkin raporlar vardır.

- Yanık yaralanmalarında bakır, selenyum ve çinko kütanöz eksüdalar yolu ile büyük miktarlarda kaybedilir. Majör yanıklı hastalarda vücut depolarının tükeneceği beklenmeli ve erken dönemde yerine konulmalıdır. Kollajen matürasyon için bakıra bağlı olduğundan, bakırın yanıklarda özel bir önemi bulunmaktadır. Selenyum glutatyon peroksidaz aktivitesi için temel teşkil ederken Zn immünite ve hücre replikasyonu için gereklidir.
- Magnezyum ve fosfatın eksüdalar yoluyla büyük kayıpları olması yanıklarda artmış gereksinimi açıklar[31].

Tablo 8.14.2. Günlük intravenöz olarak verilmesi gereken iz element dozları – bir PN dozu multi-iz element ve bir multivitamin ile birlikte (+1 g vitamin C, 100 mg α-tokoferol, 100 mg vitamin B, enteral)

İz element	Doz	Yanık genişliğine bağlı olan süre
Bakır	3–4 mg	%20–40 BSA yanık: 14 gün
Selenyum	300–400 mcg	%41–60 BSA yanık: 21 gün
Çinko	30 mg	>%60 BSA yanık: 30 gün

Tedavi süresi yaranın kapanmasına bağlıdır, ancak yukarıdaki süreleri aşmamalıdır. Çocuklarda, yukarıdaki dozlar vücut yüzeyine göre ayarlanmalıdır. Bu dozlar 1,8/m² içindir. BSA: vücut yüzey alanı.

Yanıklarda nutrasötikler

Glutamin ve arjinin

Her iki amino asitte yaralanma sonrasında esansiyeldir. Yanık hastalarında bağırsak mukozasının fonksiyonlarını ve immün fonksiyonları koruyarak septik komplikasyonların azalmasına yardım eder. Glutamin desteği önemlidir, hemen tamamı tükenmiştir[27, 28]. Minimum doz olarak 30 g/gün verilmelidir, ancak bunu enteral yol ile vermek her zaman kolay değildir[29]. Glutaminin öncüsü ornitin α-ketoglutarat (OKG) kullanılarak yapılan bir seri çalışmada hem hayvanlarda hem de insanlarda doku iyileşmesi ve immünitenin sağlanmasında ümit vaat eden sonuçlar gösterilmiştir[30]. Günde 30 grama dek arjinin desteği de önerilmektedir, ancak yanıklarda halen kesin sonuçlar yoktur. Güncel kanıtlara dayanarak, kritik yanık hastalarında sadece glutamin rutin nütrisyonel tedaviye girmiştir.

ω-3PUFA

Bu yağ asitleri 3-5 g/gün dozuna kadar potansiyel immünomodülatör ve antiinflamatuvar ajanlardır. Bazı veriler sonuçları iyileştirmeye etkili olduğunu göstermiştir. Spesifik yanık çalışmaları yoktur. Diğer yağ asitlerinin görevleri tanıtılmayı beklemektedir.

İmmünomodülatör diyetler (IMD)

Arjinin içeren IMD'lerin kullanımı kritik hastalarda tartışmalıdır[31]. Bu sınıfa giren ağır yanıklı hastaların çoğu sıklıkla aynı zamanda septik olgulardır. Antioksidan mikro besinler ile kombine glutamin diyetlerin bir rolü olabilir[28], yara iyileşmesi için arjinin gerekmesine rağmen dışarıdan verilmesini destekleyen net çalışmalar yoktur.

8.14.2.3. Nütrisyonel uygulama yolları

Yanık hastaları enteral nütrisyondan belirgin fayda sağlarlar. Bununla beraber ağır yanık sonrası şok fazında oluşan sıvıların yer değişimi bağırsak duvarında ödem ve belirgin gastrointestinal pareziye yol açar. Bu nedenle enteral nütrisyonu bu olaydan önce başlamak çok önemlidir, anlamı yaralanmadan hemen sonra ve kesinlikle ilk 12 saat içinde enteral nütrisyonun başlanmasıdır. Yaralanmadan hemen sonra gastrik yolu enteral nütrisyon için kullanma oldukça yüksek başarı oranlarıyla ilişkilidir[58]. Lozan'daki pratik uygulama, abdominal sorunları bulunan (abdominal veya elektrik yanığı) bazı hastalar dışında erken enteral yolun kullanımı yönündedir.

Enteral nütrisyon

Enteral nütrisyon diğer kritik hastalarda olduğu gibi yanıklarda da tercih edilmektedir (bakınız diğer bölümler). Bunların kullanımı prospektif randomize çalışmalarla desteklenmiştir[59]. Erken dönemde besin ögelerinin enteral verilmesi splanknik perfüzyonu düzeltebilir (hayvan çalışmaları), hipermetabolik yanıtı köreltebilir ve intestinal IgA üretimini[34] uyarır ve bağırsak mukoza bütünlüğünü sağlar. Yaralanma sonrası ilk haftanın sonunda pek çok hastanın enerji gereksinimi enteral olarak sağlanmalıdır ve erken parenteral nütrisyon lehinde kanıt yoktur.

Yanık hastalarında bu hastalarda gereken ağır sedasyon ve analjezi ile ilişkili olarak bazen mide boşalmasında gecikme gözlenir. Ağır yanıklı hastalarda postpilorik nütrisyon bu sorunları çözer hatta uzun cerrahi uygulamalar sırasında nütrisyon desteğine devam edilerek enerji kayıplarından kaçınılabilir[58]. Pulmoner aspirasyonu önlemek için dikkatli izleme gereksinim vardır. Yavaş ve sürekli gastrik ya da postpilorik infüzyon bolus uygulamadan daha iyi tolere edilir. Mide aspirasyonu postpilorik nütrisyon ile birlikte yapılmalıdır.

Yanıklarda, diyare tüple nütrisyonun sık bir komplikasyonudur. Bunun nedenleri antibiyotikler, hiperozmolar gıdaların aşırı hızlı verilmesi gibi birden fazladır. Enteral nütrisyona lif eklenmesi, bu problemi azaltmak için iyi bir yoldur. Diğer taraftan sedasyon için yüksek dozda opiyatları kullanan merkezler ağır konstipasyon gözlemişlerdir, pratikte yaralanmanın 1. gününden itibaren lif içeren besinler ile birlikte laksatif kullanımı eklenmelidir.

Enteral nütrisyonun majör bir kısıtlılığı vardır: yetersiz nütrisyon yapabilir. Sadece enteral nütrisyonda ısrar edilmesi uzamış yetersiz enerji verilmesine neden olabilir. Pek çok hastanın tekrar eden açlık periyotlarıyla birlikte yinelenen cerrahi işlemler ve uygun nütrisyon süresinin kısalması sebebiyle yetersiz enerji sunumuna neden olabilir. Nütrisyonel gereksinmeler enteral yol kullanarak karşılanmaz ise parenteral ek nütrisyon verilebilir. İki teknik birbirini tamamlayıcıdır.

Enteral erişim yolu

Kişilerin kullanmaya alışkın oldukları teknikte en iyi oldukları bilinmektedir; ancak zor olgularda diğer intestinal giriş yollarını akılda tutmak gereklidir. 106 yanık hastasında yapılan bir çalışmada, vücut yüzey alanı >%60 yanığı olan ağır yanıklı hastalarda enerji desteği belirgin olarak yetersiz olmasına rağmen, yanıktan hemen sonraki 6 saatte

başlanan gastrik nütrisyonun hastaların çoğunda yeterli olduğunu göstermişlerdir[36]. Nazogastrik nütrisyon tüpleri çok kolay yerleştirildiği gibi çokta kolay yer değiştirmektedir. Nazojejunal tüpler genellikle iyi tolere edilirler ve gece gündüz nütrisyon sağlanabilir. Son olarak, yüzdeki ağır yanıklarda cerrahi sebeplerden ötürü burun deliklerinde bir tüp bırakmak oldukça zor olabilir ve perkütan endoskopik gastrostomi veya jejunostomi nütrisyon tüpleri uygun alternatifler olabilir[37], radyolojik olarak da uygulananları vardır. Bu tekniğin kendine özgü riskleri bulunmaktadır, ancak ünitemizde çoğu ağır yanık hastalarında başarıyla kullanılmaktadır.

Parenteral yol

İntravenöz yol yanık sonrası ilk 2–3 haftada gereken büyük miktarda mikrobesin ögeleri verebileceğimiz tek yoldur (Tablo 8.14.2.). Fakat parenteral nütrisyon (TPN) yanıklarda nütrisyonel destek için kesinlikle ikinci seçenektir. Ancak enteral yol ile yetersiz enerji alan olgularda malnütrisyonu önleyerek veya düzelterek yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Santral venöz yol enfeksiyon ve sepsis riski taşır. Yanık hastalarında periferal nütrisyonun yeri yoktur. TPN ile kolaylıkla (EN ile daha az) başarılan yüksek kalori ve karbonhidrat alımından kaçınılmalıdır. Bundan dolayı yanığın yönetiminde TPN sırasında günlük enerji alımının izlenmesi özellikle önemlidir.

Özet

Ağır yanıkları olan hastaların nütrisyonel gereksinimleri artmıştır. Enerji gereksinimi zaman içerisinde değişir, yaralanma sonrası ilk haftada büyük bir artış gözlenmektedir. Enteral nütrisyon ilk seçenektir, ancak gastrointestinal yetersizliği olan hastalarda besin alımı yetersiz ise parenteral nütrisyon ikinci seçenektir. Yanık yaraları kapanıncaya dek eksüdalarından büyük miktarda iz element kaybı olur: akut kayıplar geç iyileşmeye katkıda bulunur: erken intravenöz destek ile bu durum geri çevrilebilir. Nütrisyonel destek günlük kilo değişiklikleri ve enerji alımının izlenmesini de içerir.

Kaynaklar

1. Berger MM, Chiolério R. Energy, trace element and vitamin requirements in major burns. Critical Care & Shock 2002; 2:91–103.
2. Kinsky MP, Milner SM, Button B et al. Resuscitation of severe thermal injury with hypertonic saline dextran: effects on peripheral and visceral edema in sheep. J Trauma 2000; 49:844–853.
3. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burnsed patients using ascorbic acid administration. Arch Surg 2000; 135:326–331.
4. Dubick MA, Williams C, Elgjo GI, Kramer GC. High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burns-injured sheep. Shock 2005; 24:139–144.
5. Goodwin CW. Metabolism and nutrition in the thermally injured patient. Critical Care Clinics 1985; 1:97–117.
6. Cunningham JJ. Factors contributing to increase energy expenditure in thermal injury: a review of studies employing indirect calorimetry. JPEN 1990; 14:649–656.
7. Herndon DN, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. New Engl J Med 2001; 345:1223–1229.
8. Allard JP, Pichard C, Hoshino E et al. Validation of a new formula for calculating energy requirements of burns patients. JPEN 1990; 14:115–118.

9. Gamrin L, Essén P, Forsberg AM et al. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water and electrolytes. Crit Care Med 1996; 24:575–583.
10. Berger MM, Cavadini C, Bart A et al. Cutaneous zinc and copper losses in burns. Burns 1992; 18:373–380.
11. Sheridan RL, Prelak K, Cunningham JJ. Physiologic hypoalbuminemia is well tolerated by severely burnsed children. J Trauma 1997; 43:448–452.
12. Long CL, Nelson KM. Nutritional requirements based on substrate fluxes in trauma. Nutr Res 1993; 13:1459–1478.
13. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ et al. Glucose requirements following burns injury. Ann Surg 1979; 190:274–285.
14. Tappy L, Chioléro R, Berger MM. Autoregulation of glucose production in health and disease. Curr Opin Clin Metab Care 1999; 2:161–164.
15. Sheridan RL, Yu YM, Prelak K et al. Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. JPEN 1998; 22:212–216.
16. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insülin therapy in critically ill patients. New Engl J Med 2001; 345:1359–1367.
17. Cochran A, Davis L, Morris SE, Saffle JR. Safety and efficacy of an intensive insülin protocol in a burns-trauma intensive care unit. J burns Care Res 2008; 29:187–191.
18. Pham TN, Warren AJ, Phan HH et al. Impact of tight glycemic control in severely burnsed children. J Trauma 2005; 59:1148–1154.
19. Gore DC, Chinkes D, Heggers J et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burns injury. J Trauma 2001; 51:540–544.
20. Garrel DR, Razi M, Larivière F et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burns patients. JPEN 1995; 19:482–491.
21. Berger MM, Cavadini C, Bart A et al. Selenium losses in 10 burnsed patients. Clin Nutr 1992; 11:75–82.
22. Voruganti VS, Klein GL, Lu HX et al. Impaired zinc and copper status in children with burns injuries: need to reassess nutritional requirements. Burns 2005; 31:711–716.
23. Berger MM, Spertini F, Shenkin A et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double blind, placebo controlled trial. Am J Clin Nutr 1998; 68:365–371.
24. Berger MM, Binnert C, Chioléro RL et al. Trace element supplements after major burns increase burnsed skin concentrations and modulate local protein metabolism, but not whole body substrate metabolism. Am J Clin Nutr 2007; 85:1301–1306.
25. Berger MM, Baines M, Raffoul W et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. Am J Clin Nutr 2007; 85:1293–1300.
26. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. Crit Care 2006; 10:153.
27. Peng X, Yan H, You Z et al. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burnsed patients. Burns 2006; 32:589–593.
28. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH et al. The effect of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Clin Nutr Supplements 2004; 1:55–60.
29. Soguel L, Chioléro RL, Ruffieux C, Berger MM. Monitoring the clinical introduction of a glutamine and antioxidant solution in critically ill trauma and burns patients. Nutrition 2008; 24:1123–1132.
30. Coudray-Lucas C, LeBever H, Cynober L et al. Ornithine a-ketoglutarate improves wound healing in severe burns patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. Crit Care Med 2000; 28:1772–1776.
31. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? Intensive Care Med 2003; 29:669–671.
32. Raff T, Hartmann B, Germann G. Early intragastric feeding of seriously burnsed and long-term ventilated patients: a review of 55 patients. Burns 1997; 23:19–25.
33. Chen Z, Wang S, Yu B, Li A. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burns patients. Burns 2007; 33:708–712.
34. Lam NN, Tien NG, Khoa CM. Early enteral feeding for burnsed patients – an effective method which should be encouraged in developing countries. Burns 2008; 34:192–196.

35. Jenkins ME, Gottschlich MM, Warden GC. Enteral feeding during operative procedures in thermal injuries. J burns Care Rehabil 1994; 15:199–205.
36. McDonald WS, Sharp CW, Deitch EA. Immediate enteral feeding in burns patients is safe and effective. Ann Surg 1991; 213:177–183.
37. Patton ML, Haith LR Jr, Germain TJ et al. Use of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in burns patients. Surg Endosc 1994; 8:1067–1071.

8.15. Kanser hastalarında nütrisyon desteği

F Bozzetti, MF von Meyenfeldt
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri
- Cerrahi ve cerrahi olmayan kanser hastalarında nütrisyon desteği için yaygın olarak kabul edilen endikasyonları listelemek
- Eve parenteral ve enteral nütrisyonun olumlu ve olumsuz yönlerini belirlemek
- Su, enerji ve nitrojen açısından güvenli bir beslenme rejiminin neler olacağını açıklamak

Giriş

Kanser hastalarında nütrisyon desteği kullanımındaki mantık, kanser kaşeksisinin engellenmesi ve bununla ilişkili komplikasyonların ve mortalitenin önlenmesidir. Ancak bu amaç kısmen gerçekleştirilebilir. Çünkü kanser kaşeksisi sadece basit bir açlık ya da malnütrisyon olmayıp, daha çok multipl metabolik bozuklukların sonucunda oluşan karmaşık bir durumdur.

Kanserli hastalarda metabolizma ile etkileşime girerek, esas vücut kütlesi kaybına, yağ dokusunda azalmaya ve oral alınan besin maddelerinin kötü kullanımına neden olan birçok mediyatörün keşfedilmesiyle birlikte tüm dünyaca kabul edilen kanser hastalarının beslenmelerine dair bu görüş, kanser hastalarında nütrisyon desteğinin önemli olmadığı anlamına gelmemektedir. Aksine nütrisyon desteği ve antikaşektik ajanlar kilo kaybı olan hastalarda çok önemlidir. Karşılıklı olarak etkileşime girerler ve bu kombinasyon daha iyi bir beslenme ve klinik sonuçlar için olmazsa olmazdır.

8.15.1. Nütrisyon desteğinin genel özellikleri

Kaşektik hastaların klinik görünümü açlığa bağlı ciddi kaybı olan hastalara benzediği ve bu hastaların yemek alımı çoğunlukla azalmış olduğu için, kaşeksinin de ciddi bir nütrisyon desteği ile tamamen normale dönebileceği düşünülmüştü.

Nütrisyon desteğinin beslenme parametreleri üzerindeki etkileri Tablo 8.15.1'de verilmektedir. Uygulanacak nütrisyon desteğinin etkisi, daha çok gelecekte oluşacak nütrisyon yetersizliğinin önlenebilmesi yönünde olacaktır. Eğer kayıp daha çok iştahsızlığa bağlı ve tümör çok agresif değilse, nütrisyon desteği vücut depolarının ve

Tablo 8.15.1. TPN ve EN ile değişen metabolik ve nütrisyonel parametreler

	Tümörlü Hasta	
Değişken	TPN	EN
Ağırlık	↑	↑
Triceps deri kalınlığı	↑	↑±
Kol çevresi	↑	±
Esas vücut kitlesi (40 K)	±	↑
Nitrojen balansı	↑	↑
Plazma glukozu	↑	±
Plazma NEFA	↓	↓
Glukoz dönüşümü	↑	↑
Glukozun yeniden kullanımı	±	±
Glukoz oksidasyonu	↑	
Laktattan glukoneogenesis	↓	
Alanİnden glukoneogenesis	↓	
Plazma laktatı	↑	↑
Periferik glukoz dengesi		↑
Periferik gliserol dengesi		±
Periferik NEFA dengesi		±
Protein dönüşümü	±	±
Protein sentezi	±	±
Protein katabolizması	±	±
Periferik tirozin dengesi		±
Periferik alanin dengesi		↑
Periferik laktat dengesi		↑
Serum albümin	±↓	±↓
Serum retinol bağlayıcı protein		
Serum prealbümin	±	±
İdrar 3-metilhistidin	↓	±

kompartmanlarının belli bir miktar doldurulması için yeterli olabilir. Bununla birlikte, birçok organın tümör tarafından tutulduğu ve kayıpların ciddi boyutlara ulaştığı bir noktada başlanan nütrisyon desteği, ancak metabolik oto tüketimi azaltmakta yardımcı olabilir.

Kanser kaşeksisinin gelişmesinde motor güç olarak sitokinlerin tanımlanması ve omega-3 yağ asidi "eicosapentaenoic acid" (EPA)'in sitokin aktivitesini bloke edici etkisinin ortaya konması, kanserdeki metabolik değişikliklere yeni müdahale olanaklarını mümkün kılmıştır. Böylece EPA ilaveli nütrisyon desteğinin esas vücut kütlesinin korunmasında klasik nütrisyon desteğinden daha etkili olması

beklenebilir. Günümüzde metabolik düzeltici-temelli nütrisyon desteği konusundaki bu sınırlı deneyim, bu yorumların doğruluğunu ortaya koymakta ve fonksiyonel bütünlüğün sürdürülebildiğini göstermektedir. Bu, yaşam parametreleri kalitesinde ve sürdürülebilir kas gücünde kendini gösterir. Bu tür metabolizmaya yönelik nütrisyon desteği rejimlerinin tam olarak belirlenmiş endikasyonları henüz tanımlanmamışsa da, çoğu kez bu tür rejimlerin sitokin bağımlı katabolik durumlarda uygun olmayan bir biçimde kullanıldığına dair ortak bir kanı vardır. Bu tür endikasyonlar altta yatan metabolik bozukluğun bir göstergesi olan "kilo kaybı" fenomeni üzerine oturtulmamalı, daha çok mekanizmaların aktif hale gelmesi gerçeğine dayandırılmalıdır. Bu gelişmenin klinik önemi daha henüz ortaya konmamıştır.

8.15.2. Nütrisyon rejimleri

Kısa süreli nütrisyon desteği (genellikle perioperatif PN veya EN) alan kanser hastalarında normalde özel ürünlere gerek olmasa da, hiperglisemi riskini veya postoperatif katabolizmayı azaltmak veya immünolojik durumu iyileştirmek için bu ürünler kullanılabilir. Aksine, kaşektik durumun düzeltilebilmesi için, kaşektik durumun karakteristik metabolik değişikliklerine göre nütrisyon rejiminin ayarlanması çok önemlidir (Tablo 8.15.2.).

Enerji Tüketimi

İstirahat enerji tüketimi (REE) yoğun bir şekilde araştırılmış ve progresif kilo kaybı olan kanser hastalarında tüm çalışmalarda olmasa da artmış REE bulunmuştur. İleri evre kanser hastalarında toplam enerji tüketimi (TEE) üzerine ise çok az sayıda araştırma yapılmıştır.

Gibney ve ark.[1] serbest yaşayan (hastane dışı), malnütrisyonu olmayan küçük hücreli akciğer kanserli 8 hastanın bir veya iki gün için TEE'ni ölçmüş ve bazal enerji tüketiminde %6 yükselme ve sadece 1,36'lık bir TTE/REE oranı raporlamışlardır. Moses ve ark.[2] pankreas kanserli kaşektik hastalarda REE'nin sağlıklı bireyler için tahmin edilen değerden yaklaşık %9 daha yüksek olduğunu, ancak TEE/REE

Tablo 8.15.2. İleri evre kanser hastaları için PN rejimi

Substrat	Doz
Su	≤30ml/kg
Protein dışı enerji	~25kcal/kg
Glukoz	~% 50 (~3,0 g/kg)
Yağ (L/MCT+ ω-3)	~% 50 (~1,3 g/kg)
Amino asitler	1,5–2 g/kg
Sodyum	≤ 1 mmol/kg

oranının ise sağlıklı bireylerde 1,5 iken, pankreas kanserli kaşektik hastalarda sadece 1,24 olduğunu bulmuşlardır. Bu değerin sedanter yaşayan sağlıklı bireylerde de 1.4'e kadar düştüğü kabul edilir.

Bundan dolayı ileri evre kanser hastalarında ortaya çıkacak orta düzeydeki hipermetabolizma, azalmış aktivite enerji tüketimi yoluyla dengelenir ve total enerji gereksinimi anormal artış göstermez. Çoğunlukla REE 23 kcal/kg/gün olduğu ve TEE'ninde 27–31 kcal/kg/gün aralığında olduğu belirtilmektedir. Biz de ileri evre solid tümörlü hospitalize hastalarda metabolik holter (sensewear-Armband) ile ardışık 3 gün boyunca sürekli ölçümler yaparak çok benzer değerler bulduk[9].

Kalorik substratlar

Kanser hastasında enerji yakıtı olarak yağların öncelikli kullanımı aşağıda belirtilen nedenlere dayanmaktadır;

- Çeşitli otörler[4–9] emilim sonrası endojen yağ oksidasyon ve mobilizasyonun çok verimli olduğunu (0,7–1,9 g/kg/gün) ve bunun da kilo kaybı olan ve olmayan hastalarda 6,3–17 kcal/kg/gün'e (istirahat sırasında metabolik tüketimin yaklaşık %60–78'i) karşılık geldiğini yayımlamışlardır.
- Sağlıklı kontrol hastaları, kilosu stabil kanser hastaları ve kilo kaybı olan kanser hastalarında LCT yada LCT/MCT emülsiyonları uygulanması sonrası lipit klerensi (g/kg/gün) sırasıyla 1,4, 2,3 ve 3,5 ile 1,2, 1,6 ve 2,1 olarak raporlanmıştır[8].
- Malnütrisyonlu kanser hastalarında LCT emülsiyonu verildikten sonra oksidasyon oranı (g/kg/gün) 1,3–1,6 ve LCT/MCT'de ise oran 0,62'dir[8, 10].

Bazı araştırmacılar, uzun süre lipit verilmesinin potansiyel toksisitesi hakkında endişe duymaktadır ve dozun 1 g/kg/gün üzerinde olmamasını önermektedir. Bu öneri özellikle soya yağı emülsiyonları ile ilgili deneyimlere dayanmaktadır, LCT/MCT ve diğer modifiye yağ emülsiyonları daha ümit vericidir.

Su ve asit

Peritoneal karsinomatozisten dolayı asidi olan ve obstrükte olmaya yakın hastalarda (HPN uygulanan kanser hastaları için en sık endikasyondur) üçüncü boşluğa potansiyel yayılmayı ve sıvı fazlalığını engellemek için, su ve sodyum verilmesinin sınırlandırılması önemlidir. Peritoneal efüzyon oluştuğunda klinisyen sıvı yükünü büyük ölçüde azaltmak zorunda olabilir ve bu durum güvenli beslenme programını kesinlikle tehlikeye dönüşebilir.

Amino asitler

Protein alımı konusunda en son geçerli öneri, genellikle bildirilen 1–1,5 g/kg/gün değerinin üzerinde amino asit alımının sağlanmasıdır[11].

8.15.3. Endikasyonlar

Kanser hastalarında nütrisyon desteği için öneriler şunlardır:

- Eğer varsa malnütrisyonu düzelterek, katabolik durumu kırarak, sindirim sistemi aktivitesini koruyarak ve immün cevabı artırarak operatif riskleri azaltmak
- Hastalığın veya tedavisinin komplikasyonları sebebiyle malnütrisyonlu hastalarda, agresif onkolojik tedavilerde toleransı artırmak
- Malign obstrüksiyon ya da cerrahi tedavi veya radyasyondan dolayı gelişen komplikasyonların neden olduğu intestinal bozukluktan etkilenen hastalarda hayatı sürdürmek

8.15.4. Perioperatif nütrisyon

Malnütrisyonu olan cerrahi hastalardaki optimal nütrisyon desteği kavramı, malnütrisyonla ilişkili olarak artmış komplikasyonların farkına varılması temeline dayanmaktadır. Bununla birlikte son yılarda cerrahi hastadaki açlığın bazı erken negatif etkilerinin sadece starvasyonun kendisinden kaynaklanacak kadar basit olmadığı ve bağırsağın beslenememesinin önemli bir faktör olduğu gösterildi. Bu nedenle hastaların nütrisyon durumuna bakılmaksızın erken postoperatif EN başlanması önerilmektedir. Ayrıca bazı otörler postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlarının kaynağı ne olursa olsun (hastalığın kendisi, kötü beslenme, cerrahi travma, genel anestezi, kan transfüzyonundan kaynaklanabilir) immünsüpresyon sonucu oluştuğunu ifade etmektedirler. Böylesi bir durum özel nütrisyon ürünleri kullanılarak, immün cevabın modülasyonu ile geriye döndürülebilir.

Kanıta dayalı literatürde perioperatif nütrisyon hakkında 3 farklı senaryo tanımlanmaktadır.

Malnütrisyonlu hastalarda nütrisyon

En az 2 RCT[12, 13]'ve RCT'nın post hoc analizleri, %10'dan fazla kilo kaybı olan hastaların izotonik hipokalorik infüzyonlara göre preoperatif ve postoperatif nütrisyondan (özellikle PN) fayda gördüğünü, komplikasyon ve mortalite oranlarının azaldığını göstermiştir. Cerrahiden önce PN başlanan hastalarda postoperatif glukoz toleransının iyileşmesi ile de ilişkili olabilecek bu başarı, hastanın ameliyattan 1–2 hafta önce hastaneye yatırılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle günümüz koşullarındaki finansal kısıtlılıklar ve kaynakların en iyi şekilde kullanılması dikkate alındığında bu yaklaşım demode olmaya başlamıştır. Braga ve ark.'nın[14] yaptığı çalışmada majör abdominal kanser cerrahisi uygulanacak hastalarda, beslenme durumuna bakılmaksızın preoperatif ayaktan 5–7 gün süreyle nükleotid, omega-3 yağ asidi ve arjininle zenginleştirilmiş oral nütrisyon ürünlerinin (3x250 ml) kullanılması ile standart EN ürünlerine göre postoperatif morbidite ve yatış süresinin azaldığı gösterilmiştir.

Malnütrisyonu olmayan hastalarda nütrisyon

Hem preoperatif hem postoperatif dönemdeki standart PN ve EN'nun sonuçları çelişkilidir ve ancak RCT'ın %50'sinde klinik fayda gözlenmiştir. Pankreatektomi sonrası

TPN uygulaması standart IV sıvı verilmesine göre daha yüksek komplikasyon riski taşır.

453 gastrointestinal kanserli hastadan oluşan multisentrik İtalyan RCT'da izotonik sıvıya glutamin eklenmesinin yararı gösterilememiştir[15].

Bununla birlikte birtakım çalışmalarda "immüno-nütrisyon rejimi" olarak adlandırılan perioperatif EN uygulamasının, enfeksiyonların/komplikasyonların ve postoperatif hospitalizasyon süresinin azaltılmasında başarılı olduğu saptanmıştır.

Enteral-parenteral nütrisyonun karşılaştırılması

Elia ve ark.[16] nütrisyon durumdan bağımsız olarak postoperatif EN ve PN verilmesinin etkilerinin karşılaştırıldığı bir düzine çalışmayı değerlendirmişler ve mortalitede fark olmadığını, ancak hem nütrisyon durumu iyi olan hem de malnütrisyonlu hastalarda EN'un hastanede kalış süresinde, herhangi bir komplikasyonda ve enfeksiyöz komplikasyonlarda azalmaya neden olduğunu saptamışlardır.

Perioperatif nütrisyon uygulanan gastrointestinal kanserli hastaların değerlendirildiği RCT'ın, Milan'daki[17] iki büyük enstitü tarafından koordine edilen bir reanalizinde de, kilo kaybı önemsenmeksizin (komplikasyonlar için bağımsız bir majör risk faktördür) nütrisyon desteğin etkinliği açısında EN'nun (özellikle immün substratlar ile zenginleştirilmiş), PN'dan (özellikle izotonik sıvılarla) daha iyi olduğu gösterilmiştir (Şekil 8.15.1.).

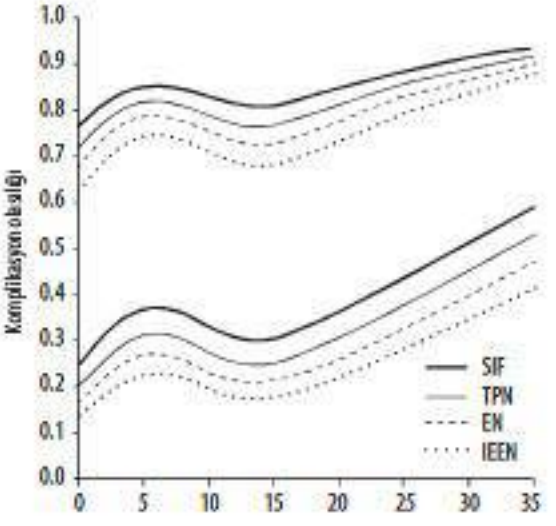
Genellikle EN yoluyla daha iyi bir başarı elde edilmesinin nedeni tartışmalıdır. Bu durum EN yoluyla daha etkin bir şekilde beslenme ürünlerinin verilebilmesi veya bağırsak sisteminin fonksiyonel devamlılığının sağlanabilmesi (postoperatif sakız çiğnemenin faydalı olduğuna dair çalışmalar vardır) ya da intravenöz beslenmenin doğasında var olan risk faktörleri etkisi ile ilişkili olabilir.

Parenteral nütrisyonda ise kolaylıkla fazla sıvı verilebilmesi, hiperglisemiye neden olabilmesi, su ve tuz yüklemesi ve diğer metabolik problemler, komplikasyonları artırır ve klinik tabloyu kötüleştirir. Her zaman PN'da bu problemlerin hepsi görülmese de mutlaka dikkate alınmalıdır.

Perioperatif bakımın geleceği

Her ne kadar optimal perioperatif beslenme desteği sorunsuz bir postoperatif dönem yaratma çalışmalarında önemli bir kilometre taşı olsa da, günümüzdeki araştırmalar nütrisyon desteğinin dışında bazı bileşenleri olan multimodal yaklaşımlara odaklanmaktadır. Bu multimodal yaklaşımlar içinde; daha iyi bir preoperatif hazırlık ve premedikasyon, kısıtlanmış sıvı dengesi, postoperatif bağırsak motilitesini korumayı amaçlayan daha gelişmiş anestezi ile postoperatif analjezi yöntemleri (torasik epidural analjezi, parenteral opiyatlardan kaçınma), nazogastrik tüp, üriner kateter ve drenlerin en kısa sürede çekilmesi, erken mobilizasyon ve rutin hastane yemeklerine erken başlanması bulunmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, cerrahi stresin azaltılması postop insülin rezistansını minimalize eder ve buna bağlı olarak muhtemelen normal beslenmeye toleransı artırır, hatta büyük cerrahi operasyonlardan sonra bile



Şekil 8.15.1. Kilo kaybının derecesi (%) ve nütrisyonel destek tipine bağlı postoperatif komplikasyon riski. Bozzetti ve ark.[17]'dan modifiye. SIF: standart izotonik sıvı, TPN: total parenteral nütrisyon, EN: enteral nütrisyon, IEEN: immün zenginleştirilmiş enteral nütrisyon.

hastaların hızlı toparlanmasına olanak sağlar. Cerrahi sonrası toparlanma sürecini iyileştirme amaçlı programlar stresi minimalize etmeyi ve fonksiyonların geri dönüşünü kolaylaştırmayı kombine eden yaklaşımlardan oluşmaktadır[18].

Kuzey Avrupa'da özelleşmiş merkezlerde geliştirilen bu tür programların, cerrahların, anestezistlerin, hemşirelerin, diyetisyenlerin ve fizyoterapistlerin bir ekip olarak hasta ve hasta yakınları ile bilgilendirme ve kooperasyon içinde çalıştığı kompleks bir işlem olduğu unutulmamalıdır. Hastaların erken taburculuğundan sonra yakın takipleri konusunda da tüm tedbirlerin alınması hayatidir. Eğer bu ayrıntılardan herhangi birinde eksiklik oluşursa bu program başarısız olacaktır. Son bir diğer nokta da, bu programlar hastanede kalış süresini kısaltmada etkili olsa da, mortalite ve morbidite üzerindeki net etkilerinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Sonuç olarak, ESPEN'in cerrahi hastalarda parenteral nütrisyon kılavuzunda da[19] belirtildiği gibi, modern cerrahi pratikte hastaların hızlandırılmış iyileşme programına göre değerlendirilmesi ve böylece 1–3 gün içinde normal beslenmeye geçilmesi önerilmektedir. Bu nedenle, nütrisyon durumu iyi olan elektif cerrahi uygulanacak hastalarda perioperatif nütrisyonel destek yapılmasının rutin kullanımdaki yeri oldukça sınırlıdır. Sadece küçük bir hasta grubu bu tarz tedavilerden fayda görebilir. Bu hastalar cerrahi sonrası komplikasyon gelişme riski yüksek olan, belirgin kilo kaybı olan, düşük kilolu (BMI<18,5 kg/m^2 veya yaşlı) veya enflamatuvar aktivite gösteren hastalardır. Hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar geliştiğinde nütrisyon desteği çoğunlukla gerekmektedir.

8.15.5. Cerrahi olmayan kanser hastaları

Kemoterapi ve radyoterapi hastalarında "adjuvant PN" kullanımı ile ilgili küçük klinik çalışmalar mevcuttur. Ne bu çalışmalarda, ne de metaanalizlerde herhangi bir fayda saptanamamıştır[20]. Bununla birlikte, bu çalışmalar bazı metodolojik hatalar (güçsüz çalışmalar, 15 yıllık data taramaları) içermesinin yanında, etik olarak kabul edilmekle birlikte sadece marjinal malnütrisyonlu hastaları içermektedir. Bu nedenle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan malnütrisyonlu hastalarda nütrisyon desteğinin faydalı olup olmadığı sorusu cevapsızdır. Hatta bu soru etik açıdan randomize bir çalışma ile araştırılamayabilir.

Günümüz uygulamalarında, bu hastaların nütrisyon yetersizlikleri kanser tedavi programlarını tehlikeye düşürecek boyutta ise, nütrisyon desteği verilmesi önerilmektedir.

Kilo kaybı olan hastalarda kemoterapi ilaçlarının daha düşük dozlarda sitotoksik etki gösterdiği ve beraberinde tedaviye cevabın ve surveyin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

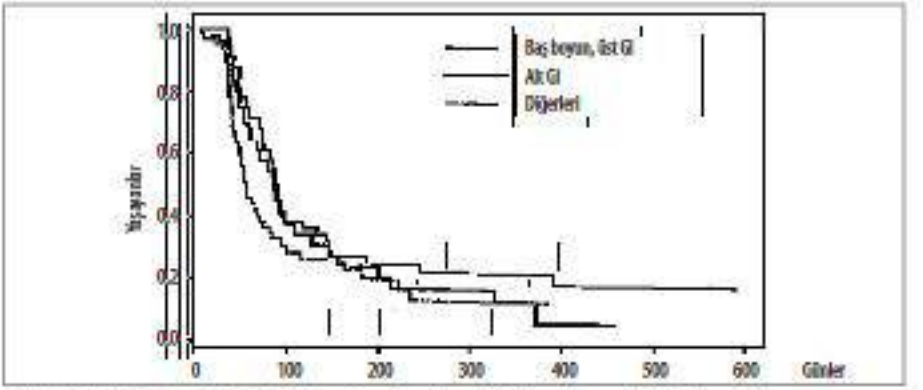
Son zamanlarda yapılan randomize klinik çalışmalarda yoğunlaştırılmış, kişiselleştirilmiş, uzun dönem beslenme danışmanlığı ve beslenme desteği verilmesinin beslenme durumundaki bozulmayı önleme ve yaşam kalitesini artırmada oldukça etkili olduğu[21,22], baş-boyun ve gastrointestinal kanserli RT-KT alan hastalarda bahsedilen özellikte bir beslenme desteğinin standart bakımla karşılaştırıldığında tedavi yanıt ve surveye belirgin katkısı olduğu gösterilmiştir.

Obstrüktif üst sindirim sistemi tümörü veya iyatrojenik lokal mukozit, yutkunmaya engelse enteral nütrisyon tüp yoluyla uygulanmalıdır.

8.15.6. Evde nütrisyon desteği

Palyatif kanser tedavisinin bile uygun olmadığı ileri evre kanser hastalarında PN veya EN'nun potansiyel olarak faydalı mı yoksa faydasız mı olduğu son yıllarda ciddi ölçüde tartışılmaktadır. Ev PN'un benign intestinal yetersizlikli hastalarda uygulanması ile yaşam süresinin uzadığı, fakat kanser hastaların ev PN'na rağmen öldüğü pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Diğer yandan hastaların bir kısmının (bu hasta grubu çoğunlukla peritonitis karsinomatozaya bağlı bağırsak obstrüksiyonu olan hastalardır) tümör progresyonuna bağlı ölümden önce, açlıktan öldüğü de bilinmektedir.

Evde nütrisyon desteği uygulamasını belirleyecek son karar, sağlık sigorta sisteminin maddi zorlamalarına ve kür olamayacak bir hastanın tedavisinden çok, hastalığın etkin tedavisi konusunda yetişmiş bir hekimin bireysel tavrına bağlı olacaktır. PN hasta yaşamını destekleyen bir uygulama olarak gösterildiği için, iştahsız, aç veya kronik tıkanıklığı olan kanser hastalarında nütrisyon desteğinin verilip verilmemesi konusundaki karmaşa randomize çalışmalarla çözülemeyebilir. Hastaların PN alan ve almayan hastalar olarak randomize edilmesi etik değildir. Bu hastalar için primer tedavi olarak sadece subkütan hidrasyon uygulamasını kabul eden birçok palyatif ba-



Şekil 8.15.2. İtalyan Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği kayıtlarındaki 620 kanser hastasındaki sağkalım eğrisi.

kım doktoru, bir grup hastanın PN alarak randomize edilmesine sadece ölüm süresini uzattığı için karşı çıkmaktadır.

Farklı hasta grupları üzerinde tartışırken, bazen bu ikilem olmaz: yapay nütrisyon desteği için uygun aday olmadıkları konusunda herkesin hemfikir olduğu biyolojik olarak terminal hastalardan farklı olarak, onkolojik açıdan terminal kanser hastaları aylarca yaşayabilir.

İleri evre kanser hastalarında evde parenteral nütrisyon uygulama kriterleri aşağıda sunulmaktadır[23]:

- Yutamayan ve kronik tıkanıklığı olan hastalar
- Hayat beklentisi 2-3 aydan fazla olup, malnütrisyonu tümör progresyonuna değil, açlığa bağlı olan hastalar
- Nütrisyon ile ilgilisiz majör semptomları olmayan (ya da kolay kontrol edilen) hastalar
- Vital organları tümör içermeyen hastalar (beyin, akciğer, karaciğer, vs)

HPN alan hastalar ortalama 3 ay kadar sağ kalım gösterirken, olguların % 25–30'unda 6 aydan daha uzun yaşamışlardır (Şekil 8.15.2.). Eğer HPN terminal olmayan hastalarda uygulanacak olursa ortalama HPN uygulama süresi 5,1 aydır[24]. Bu rakamlar politik sebepler ve savaş kuşatmaları nedeniyle tam açlık çeken normal sağlıklı insanların 60–75 günlük sağ kalım süresi ile karşılaştırıldığında daha iyi değerlendirilebilir ve sadece antiemetik ve antisekretuvar kullanılarak palyatif tedavi edilen malign obstrüksiyonlu hastalarda 2 aydan daha azdır.

HPN alan kanser hastalarında Rotterdam Symptom Checklist[25] kullanılarak yaşam kalitesine yönelik yapılan son çalışmalarda, ölüm öncesi 2–3 aya kadar yaşam kalitesine ait birçok belirtecin değişmediğini ve daha sonra azaldığını göstermiştir. Bu bilgiler yaşam beklentisi özellikle açlığa bağlı olarak değişebilecek ve bu arada kanser

bağımlı sağ kalım süresi 2–3 aydan daha fazla olan hastaların HPN için potansiyel aday olduğu yaklaşımını büyük ölçüde desteklemektedir.

Özet

Kanser hastalarında 3 alanda nütrisyon desteği önerilmektedir.

Perioperatif durumlarda malnütrisyonlu hastalarda ve özellikli immünonütrisyonun kullanımı sayesinde kilo kaybı olmayan hastalarda dahi nütrisyon desteğinin yararı ispatlanmıştır.

Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan onkolojik hastalarda anoreksi, bulantı-kusma, oral mukozit veya kanser tedavisine bağlı progresif kilo kaybı (tedavinin etkinliğini azaltır ve etki süresini geciktirir) görülen hastalarda nütrisyon desteği önerilmektedir.

Kür olamayan ve tümörün progresyonundan çok kronik malign obstrüksiyona bağlı açlıktan ölen bazı kanser hastalarında, PN geçici hayat kurtarıcı bir prosedürdür.

Nütrisyon rejimdeki genel değişiklikler özellikle uzun dönem (ev) PN için raporlanmıştır.

Kaynaklar

1. Gibney E, Elia M, Jebb SA et al. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. Metabolism 1997; 46:1412–1427.
2. Moses AW, Slater C, Preston T et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. Br J Cancer 2004; 90:996–1002.
3. Bencini L, DiLeo A, Ponzessere D, Bozzetti F. Total energy expenditure in patients with advanced solid tumours. A preliminary report. Nutr Ther&Metab 2008; 26:45–47.
4. Arbeit MA, Lees DA, Corsey R, Brennan MF. Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. Ann Surg 1984; 199:292–298.
5. Hansell DT, Davies JWL, Burns HJG, Shenkin A. The oxidation of body fuel stores in cancer patients. Ann Surg 1986; 204; 638–642.
6. Legaspi A, Jeevenandam M, Fletcher Starnes H Jr., Brennan MF. Whole lipid and energy metabolism in the cancer patient. Metabolism 1987; 36:958–963.
7. Shaw JF, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. Ann Surg 1987; 205:368–376.
8. Korber J, Pricelius S, Heidrich M, Muller MJ. Increased lipid utilization in weight-losing and weight-stable cancer patients with normal body weight. Eur J Clin Nutr 1999; 53:740–745.
9. Selberg O, Weimann A, Meyer HJ et al. Lipolysis and lipid oxidation in weight-stable patients with malignant tumors of the digestive system. Infusionstherapy 1991; 18:80–84.
10. Lindmark L, Eden E, Ternell M et al. Thermic effect and substrate oxidation in response to intravenous nutrition in cancer patients who lose weight. Ann Surg 1986; 204:628–636.
11. Baracos V. In: G Mantovani ed. Cachexia and wasting. Milan: Springer Publ. 2006; 631–634.
12. Meguid MM, Curtas MS, Meguid V, Campos C. Effects of preoperative TPN on surgical risk-preliminary report. Br J Clin Prac Suppl 1988: 63:53–58.
13. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R et al. Perioperative parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomised clinical trial. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2000; 24:7–14.
14. Braga M, Gianotti L, Nespoli L et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg 2002; 137:174–180.
15. Gianotti L, Braga M, Biffi R et al., GlutamItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2009; 250:684–690.

16. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer:a systematic review. Int. J Oncol 2006; 28:5–23.
17. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 2006; 26:698–709.
18. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr 2005; 24:466–477.
19. Braga M, Ljungqvist O, Soeters Petal. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. Clin Nutr 2009; 28:378–86.
20. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology 2001; 121:970–1001.
21. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology patients receiving radiotherapy to gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer 2004; 91:447–452.
22. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomised controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2002; 57:659–668.
23. Bozzetti F, Amadori D, Bruera E et al. Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminal cancer patients. Nutrition 1996; 12:163–167.
24. Scolapio JS, Fleming R, Kelly DG et al. Survival of home parenteral-nutrition treated patients: 20 years experience at the Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 1999; 74:217–222.
25. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002; 21:281–288.

8.16. Kanser kaşeksisi

F Bozzetti
Çeviren: ***H Sungurtekin***

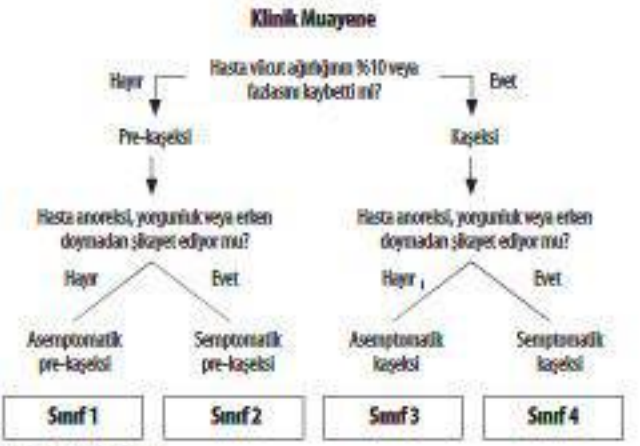
Öğrenim hedefleri
- Kanser kaşeksisinin ne olduğu, tanımlaması ve sınıflamasını bilmek
- Kanser kaşeksisinin patofizyolojisini ve açlıktan farkını anlamak
- Kanser kaşeksisinin hastaların prognozuna etkisini anlamak

8.16.1. Tanımlama

Güncel ESPEN Onkolojide Parenteral Nütrisyon Rehberi[1] uzlaşısının ardından, kanser kaşeksisi klinik olarak ağır, kronik, istemsiz ve ilerleyici kilo kaybı ile karakterli kompleks bir sendrom olarak tanımlanmıştır ki anoreksi, asteni ve erken doyma ile birlikte olabilir ve konvansiyonel nütrisyon desteğine zayıf yanıt verir.

Bu tanımlayıcı ve niteleyici cümlelerden sonra iki tane daha objektif tanımlama[2,3] ve kanser kaşeksisinde bir sınıflama[3] yapılmıştır.

Fearon ve ark.[2] ileri evre pankreas kanserli 170 hastanın verilerine dayanarak kanser kaşeksisinin üç ana faktör ile tanımlandığını: vücut kilo kaybı ≥%10, besin alımı ≤1500 kcal/gün ve C reaktif protein ≥10 mg/L vurgulamışlardır. Bu tanımlama kuşkusuz güçlü klinik ve patofizyolojik kanıtlarla desteklenmiştir ve prognostik olarak



Şekil 8.16.1. Kanser kaşeksisinin evreleri

geçerliliği onaylanmıştır, ancak bazı dezavantajları vardır: ağırlığın farklı dönemlerinde hastaların sınıflandırılması mümkün olmayabilir ve özellikli olmayan durumlarda ayaktan kanser hastalarının diyetinin kalori içeriğini saptamak güçtür. Son olarak bu tanımlama kan tetkiki gerektirir ve hastanın iki kez değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bozzetti ve Mariani[20] güncel olarak kanser kaşeksisi için alışıldık vücut ağırlığının ≥%10 kaybı, bu durumun karakteristik semptomlarından: anoreksi, erken doyma ve yorgunluk ile birlikte olabilir veya olmaz olarak önermişlerdir (Şekil 8.16.1.). Kilo kaybı <%10 pre-kaşeksi olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak, biz dört evreye ayırdık:

- Evre I: kilo kaybı <%10 ve semptomsuz
- Evre II: kilo kaybı <%10 ve bir veya daha fazla semptom
- Evre III: kilo kaybı ≥%10 ve semptomsuz
- Evre IV: kilo kaybı ≥%10 ve bir veya daha fazla semptom

Bu sınıflama çeşitli solid tümörleri olan 1300 hastada onaylanmıştır. Evre ne kadar yüksek ise o kadar yüksek kötü prognostik indeksler vardır.

Bu sınıflamanın temel avantajı non-spesifik ayaktan durumlarda bile kullanımı kolaydır. Bundan başka prospektif çalışmalara katılmış olan hastaların homojen gruplarının kolayca tanımlanmasına izin verir ve kanser kaşeksisine farklı tedavi yaklaşımları ile ilgili mevcut literatürün yorumlanmasına da yardımcı olur.

8.16.2. Patogenez

Kanser kaşeksisinin sonuçları iki mekanizmaya bağlıdır: besin ögelerinin alımında azalma ve çeşitli pro-enflamatuvar sitokin ve tümör spesifik kaşektik faktörlerin

Tablo 8.16.1. Açlık, yaralanma ve kanserde metabolik ve nütrisyonel parametreler

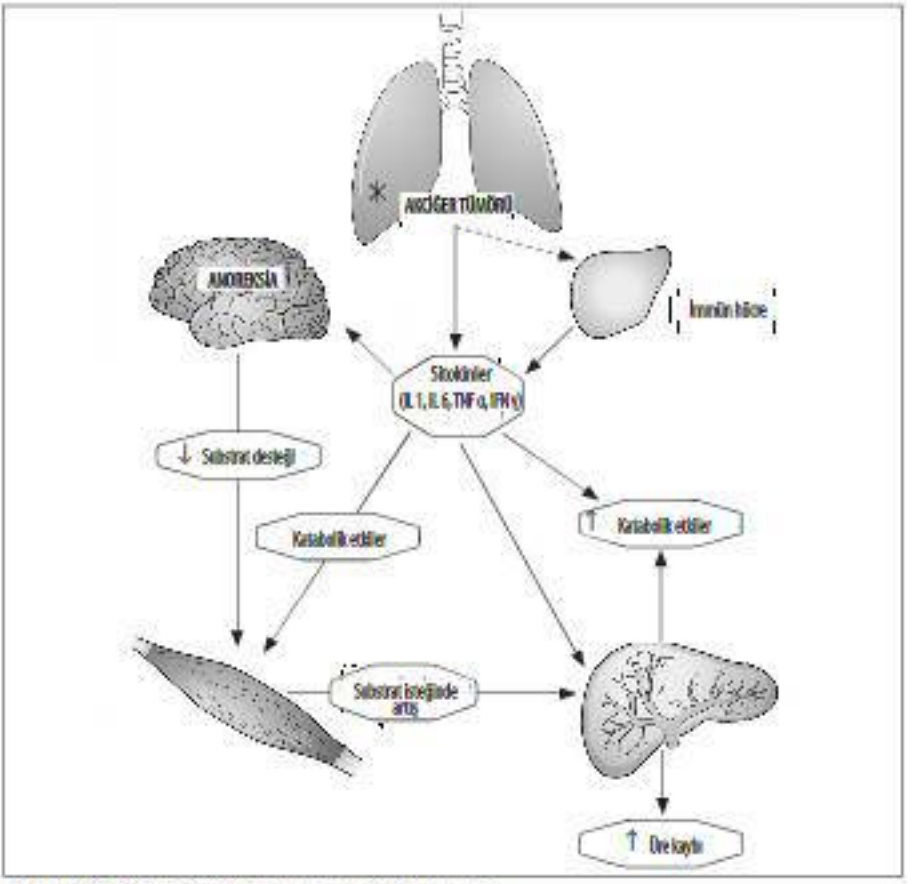
Parametre	Açlık	Yaralanma	Tümör oluşumu
Anoreksi	Evet	Evet	Evet
Ağırlık	↓	↓	↓
Bazal metabolik hız	↓	↑	↑
Kan glikozu	↓	↑	±
Kan laktatı	±	↑	↑
Serum insülin	↓	↓	±
Plazma glukagon	↑	↑	±
Total plazma amino asitleri	↓	↑	↓
Üriner nitrojen atılımı	↓	↑	±
Glikoz toleransı	↓	↓	↓
Tüm vücut glikoz-turnover hızı	↓	↑	↑
Tüm vücut glikoz geri dönüşüm (%)	↑	±	±
Tüm vücut glikoz geri dönüşüm hızı	±	↑	↑
Tüm vücut protein turnover	↓	↑	±
Tüm vücut protein sentezi	↓	↑	±
Tüm vücut protein katabolizması	±	↑	Bilinmiyor
Alaninden glikoneogenez	↑	↑	↑
Plazma alanin			↓
Alaninin kastan salınımı	↑	↑	↓
Glutamin salınımı		↑	±
DZAA salınımı		↑	↑

salınımına bağlı olarak metabolik değişiklikler. Kanser kaşeksisi basit açlıktan farklıdır: bu iki durum Tablo 8.16.1'de verildiği gibi farklı metabolik modeller gösterirler.

İnsan kanser hücreleri hepatik akut faz yanıtını indükleme kabiliyeti olan çeşitli pro-enflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-2, IL-8, IFN-γ), MIF ve PTHrP açığa çıkarırlar. Bunların bazıları kanser hücresi tarafından salınır ve lokal olarak enflamasyonu uyarıcı etki yaparlar ve tümör kitlesinin içinden geçen vücudun kendi enflamatuvar hücrelerini aktive ederler. Daha sonra bunlar kendi sitokin kaskatlarını başlatma/tetikleme için aktive ederler (Şekil 8.16.2.).

Tümör spesifik faktörler proteolizi indükleyen faktör (PIF) ve lipit mobilize eden faktörleri (LMF) içerir.

PIF kaşektik hastaların idrarında bulunan bir sülfat glikoproteindir, çeşitli tümörlerden (pankreas, karaciğer, kolon-rektum, yumurtalık ve akciğer) etkilenir ve ubiquitin-proteazom yolunun NF-kβ bağımlı aktivasyonu yolu ile iskelet kasının katabolizmasına katılır.



Şekil 8.16.2. Akciğer tümörüne bağlı kanser kaşeksisinin patogenezi.

LMF, GTP bağımlı sürecin adenilat siklaz ile aktivasyonu yolu ile adipoz dokunun spesifik mobilizasyonuna katılır.

Kanser hastalarında görülen sitokinlerin metabolik etkileri ve temel metabolik değişiklikler Tablo 8.16.2. ve 8.16.3.'te sırasıyla verilmiştir. Hem nöroendokrin stres yanıtın (yetersiz nörohumoral anabolik aktivite ve/veya katabolik aktivitenin artışı) hem de otonom sinir sisteminin regülasyonunda (sempatik aktivasyon) bozulmanın kanser kaşeksisinin başlamasında rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır.

Yaş ve fiziksel aktivitenin düzeyi, son zamanlarda dikkat çekildiği gibi[40] metabolizma ve nütrisyonel desteğe konakçı yanıtı üzerine anlamlı olarak etkilidir; kanser hastaları sıklıkla yaşlıdır ve hastalığın ileri dönemlerinde fiziksel aktivite anlamlı olarak azalmıştır.

Tablo 8.16.2. Protein, karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine sitokinlerin etkileri

Sitokin	Protein	Karbonhidrat	Lipit
TNF	kas proteolizisinde artış protein oksidasyonunda artış hepatik protein sentezinde artış	glikojenolizde artış, glikojen sentezinde azalma glikoneogenezde artış glikoz klirensinde artış laktat üretiminde artış	lipojenezde azalma
IL-1	hepatik protein sentezinde artış	glikoneogenezde artış glikoz klirensinde artış	lipolizde artış LPL sentezinde azalma yağ asidi sentezinde artış
IL-6	hepatik protein sentezinde artış		lipolizde artış yağ asidi sentezinde artış
IFN-γ			lipojenezde azalma lipolizde artış LPL aktivitesinde azalma

LPL: lipoprotein lipaz

Tablo 8.16.3. Kanser hastasında metabolik anormallikler

Karbonhidrat
– amino asit, laktat ve gliserolden artmış glikoneogenez – glikozun kaybolması ve geri dönüşümünde artış – insülin direnci
Lipit
– lipolizde artış – gliserol ve yağ asidi dönüşümünde artış – glikoz tarafından inhibe edilemeyen lipit oksidasyonu – lipojenezde azalma – lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma – NEFA plazma düzeylerinde süreklı olmayan artış – lipit plazma düzeylerinde süreklı olmayan artış
Protein metabolizması
– kas protein katabolizmasında artış – tüm vücut protein turnover'ında artış – karaciğer protein sentezinde artış – kas protein sentezinde azalma

Yukarıda bahsedilen faktörlere ilave olarak, baş ve boyun veya gastrointestinal sistem tümörlerinde besin alımı sadece ilerlemiş kanserlerin hemen tamamında olan anoreksiden değil aynı zamanda besinin geçişindeki mekanik problemler nedeniyledir. Bu böyle tümörü olan hastaların neden daha fazla ve şiddetli kilo kaybı gösterdiğini açıklar.

Son olarak, onkolojik tedavinin komplikasyonları, spontan besin alımının geçici veya kalıcı olarak bozulmasına neden olabilir (Tablo 8.16.4., 8.16.5., 8.16.6.).

Tablo 8.16.4. Sindirim sisteminin radikal rezeksiyonunun nütrisyonel sonuçları

	Nütrisyonel sonuçlar
Dil veya farinks	Tüple beslenme ihtiyacı (disfaji)
Torasik özofagus	Gastrik staz (vagotomiye bağlı) Yağların malabsorpsiyonu (vagotomiye bağlı)
Mide	Dumping sendromu, anemi, demir, kalsiyum, vitaminler ve yağların malabsorpsiyonu
Duodenum	Biliyer-pankreatik yetersizlik
Jejunum (120 cm'ye dek)	Glikoz, yağlar, protein, folik asit, vitamin B_{12}, vb.nin azalmış absorpsiyonu
İleum (60 cm) veya ileo-caecal kapak	Vitamin B_{12}, biliyer tuzlar ve yağların malabsorpsiyonu
İnce bağırsak (75%)	Glikoz, yağlar, protein, folik asit, vitamin B_{12} vb.nin malabsorpsiyonu, diyare
Jejunum ve ileum	Tam malabsorpsiyon
Kolon (subtotal veya total rezeksiyon)	Su ve elektrolit kaybı
Pankreas	Malabsorpsiyon ve diyabet
Karaciğer	Geçici hipoalbüminemi

Tablo 8.16.5. Radyoterapi ile ilişkili nütrisyonel komplikasyonlar

Radyasyonlu bölge	Erken etkiler	Geç etkiler
Baş ve boyun	Odinofaji Kserostomi Mukozit Anoreksi Disosmi Tat alma bozukluğu	Ülserasyon Kserostomi Diş kaybı Kemik radyasyon nekrozu Trismus Tat alma bozukluğu
Torakis	Disfaji	Fibrozis Stenozis Fistül
Abdomen ve pelvis	Anoreksi Bulantı Kusma Diyare Akut enterit Akut kolit	Ülserasyon Malabsorpsiyon Diyare Kronik enterit Kronik kolit

Tablo 8.16.6. Nütrisyon üzerine kemoterapötiklerin kötü etkileri

Sıklıkla aşırı bulantı ve kusma ile ilişkili olan kemoterapötik ilaçlar	
İlaç	Şiddeti ve Süresi
Nitrogen mustard (mustine hydrochloride; mechlorethamine hydrochloride USP)	Tüm hastalarda oluşur. Şiddeti olabilir, fakat genellikle 24 saatte azalır.
Chloroethyl nitrosoureas	Değişken, fakat bazen ağır olabilir.
Streptozotocin (streptozocin)	Neredeyse tüm hastalarda oluşur. 5 günlük aralarla verilen her artışlı doz ile tolerans iyileşir.
Cis-platinum (dsplatin)	Çok ağır olabilir. İntravenöz hidrasyon ve süreklı 5 gün infüzyon ile tolerans iyileşir. Bulantı birkaç gün sürebilir.
Imidazole carboxamide (DTIC; dacarbazine)	Tüm hastalarda oluşur. 5 günlük aralarla verilen her artışlı doz ile tolerans iyileşir.
Sıklıkla mukozitis ile ilişkili olan kemoterapötik ilaçlar	
İlaç	Şiddeti ve Süresi
Methotrexate	Uzamış infüzyonlar ve renal fonksiyon bozukluğu var ise oldukça ağır olabilir. Radyasyon ile şiddeti artar. Yeterli citrovorum kurtarma faktörü (folinic acid; leucovorin) uygulaması ile önlenebilir
5-Fluorouracil (fluorouracil USP)	Şiddeti yüksek dozlar, sık aralıklar ve arteriyel infüzyonlar ile artar.
Actinomycin D (dactinomycin USP)	Oldukça siktir; oral alım ile önlenebilir. Şiddeti radyasyon ile artar.
Adriamycin (doxorubicin)	Şiddetli ve ölümcül olabilir. Karaciğer hastalığı varlığında artar. Şiddeti radyasyon ile artar.
Bleomycin	Şiddetli ve ölümcül olabilir.
Vinblastine	Sıklıkla ülseratif.

8.16.3. Kilo kaybının klinik özelliklere ve sonuçlara etkisi

Kanser kaşeksisinin en belirgin özelliği olan kilo kaybı uzun zamandır kanser hastalarında prognostik faktör olarak bilinmektedir. Birçok çalışmada kilo kaybı azalmış sağkalımın anlamlı bir tahmin ettiricisi olarak gösterilmiştir[5–15]. Daha spesifik olarak kanser hastalarında *in-vivo* nötron aktivasyon analizi ile değerlendirilen vücut proteinlerindeki açlık[16] veya biyoelektrik impedans faz açısı ölçümü[17, 18] ile bulunan düşük canlı hücre membranlarının bütünlüğü daha kısa sağ kalımı göstermiştir. DEXA ile yapılan vücut kompozisyonu çalışmaları ilerlemiş solid malignitesi olan erkeklerde iskelet kas kaybının daha düşük sağkalım için tahmin ettirici olduğunu göstermiştir[19].

Ayrıca, kemoterapi hastaları onkolojik tedavi alır iken malnütrisyonda iseler azalmış yaşam kalitesi[20, 21], yüksek oranda hastaneye yeniden yatışlar ve daha uzun hastane yatış sürelerine[22] sahiptirler. Sonuç olarak kanser hastalarının %4–23'ü hipofaji ve ilerleyen malnütrisyondan dolayı eninde sonunda ölürler[23–26].

Malnütrisyon ve kötü sağkalım arasındaki ilişki nütrisyonel durumun iyileştirilmesiyle daha iyi sonuçlar alınacağı anlamına gelmez. Bununla birlikte veriler malnütrisyon/kaşeksinin güçlü tedavisinin faydalı olabileceği inancını desteklemektedir. Gerçekten malnütrisyonlu kemoterapi hastalarının kemoterapinin süresi ve hızı bağlamında daha zayıf toleransa sahip oldukları gösterilmiştir[20, 21, 27–29]. Yeterli onkolojik tedavinin mümkün olması ve uygulanması potansiyel olarak tedavi edilebilir tümörlerin prognozunu saptamada kesin olarak majör bir rol oynar.

Eşlik eden onkolojik tedavi olsun ya da olmasın, nütrisyonel ve antikaşektik tedavinin hasta topluluklarında sağkalımı iyileştirebildiği randomize klinik çalışmalar[30, 31] ve karşılaştırmalı prospektif çalışmalarda[32] gösterilmiştir.

Özet

Kanser kaşeksisi baş-boyun veya üst gastrointestinal kanseri olan veya ileri dönemdeki tüm hastalarda sık görülen bir bulgudur. Kanser kaşeksisi basit açlıktan farklıdır çünkü sadece besin ögelerinin alımında azalma değil, sitokin kaskadı ve diğer tümör spesifik aktörlerin salınımı ile gerçekleşen çeşitli metabolik değişikliklere de bağlıdır. Kaşeksinin karakteristik bir özelliği olan kilo kaybı yaygın olarak kötü prognostik ve tahmin ettirici faktör gibi kabul edilmiştir.

Kaynaklar

1. Bozzetti F, Bozzetti F, Arends J et al. Guidelines on parenteral nutrition in oncology. Clin Nutr 2009; 28:445–454.
2. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, for the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect on weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006; 83:1345–1350.
3. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal from SCRINIO Working Group. JPEN 2009; 33:361–367.
4. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction. Clin Nutr 2007; 26:667–676.
5. Dewys WD, Begg C, Lavin PT etal. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69:491–497.
6. Stanley K. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. JNCI 1980; 65:25–32.
7. Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, Lober J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. Acta Chir Scand 1982; 148:363–366.
8. Fein R, Kelsen DP, Geller Net al. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. Cancer 1985; 15:2512–2518.
9. Edington J, Winter PD, Cole SJ et al. Outcomes of undernutrition in the community with cancer or cardiovascular disease. Proc Nutr Soc 1999; 58:655–661.
10. Van Bokurst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Kuik DJ Klop WM et al. The impact of nutritional status on the prognosis of patients with advanced head and neck cancer. Cancer 1999; 86:519–527.
11. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. J Nutr 2002; 132:3465–3466.
12. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. Ann Oncol 2004; 15:1013–1017.
13. Ross PJ, Ashley S, Priest K Priest K et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer 2004; 90:1905–1911.
14. Aviles A, Yanez J, Garcia EL et al. Malnutrition as an adverse prognostic factor in patients with diffuse large cell lymphoma. Arch Med Res 1995; 26:31–34.

15. Lai SL, Perng RP. Impact of nutritional status on the survival of lung cancer patients. Zhonghua Yi Za Zhi 1998; 61:134–140.
16. Kadar L, Albertson M, Areberg J et al. The prognostic value of body protein in patients with lung cancer. Ann NY Acad Sci 2000; 904:584–591.
17. Toso S, Piccoli A, Gusella Metal. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. Nutrition 2000; 16:120–124.
18. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL et al. Bioelectric impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. Am J Clin Nutr 2004; 80:1634–1638.
19. Bosaeus IG, Ellegard L, Malmros Vet al. Body composition, gender, and survival in advanced cancer. Gun Nutr 2007; (Suppl 2):111.
20. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer 1998; 34:2132–2133.
21. Ross PJ, Ashley S, Norton et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer 2004; 90:1905–1911.
22. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr 2003; 22:235–239.
23. Warren S. The immediate cause of death in cancer. Am J Med Sci 1932; 184:610–615.
24. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. Eur J Cancer 1972; 8:149–154.
25. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. Cancer 1974; 33:568–573.
26. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB. Causes of death in cancer patients. J Med 1975; 6:61–64.
27. Tubiana M, Attié E, Flamant R, Gérard-Marchant R, Hayat M. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. Cancer Res 1971; 31:1801–1810.
28. Swenerton KD, Legha SS, Smith THortobagyi GN et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. Cancer Res 1979; 39:1552–1562.
29. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. Anticancer Res 2002; 22:3661–3668.
30. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. Cancer 1998; 82:395–402.
31. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomised, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol 2005; 23:1431–1448.
32. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism, and function. Cancer 2004; 100:1967–1977.

8.17. Radyasyon enteropatisi

F Bozzetti
*Çeviren: **H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

– Radyasyon enteropatisinin doğal seyrini ve onun yönetiminde parenteral nütrisyonun rolünü anlama

Giriş

Abdominal radyasyon tedavisi belirgin gastrointestinal, jinekolojik, genitoüriner ve pelvik kemik hasarlarına yol açabilir. Kansere multidisipliner yaklaşımın bir parçası

olarak kullanıldığından, son yıllarda radyasyon enteropatisinin (RE) sıklığı artmıştır. RE'nin prevalansının tam olarak tahmin edilmesi güçtür. Çünkü geç ortaya çıkan ve daha şiddetli olan olgular radyasyon tedavisinin bitiminden yıllar sonra meydana gelebilir, hafif olgular sıklıkla radyoloğun takibinden kaçar. Hastalar başka bir hastanede yatırılabilir ve postoperatif pelvik cerrahiye gidebilir.

RE'nin prevalansı yaşlı ve ince hastalarda, diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden hastalığı olanlarda daha sıktır. Majör abdominal cerrahi vakalarında daha önce uygulanmış primer laparotomi RE riskini 2 veya 4–7 kat artırır. Önceki veya eşlik eden kemoterapide riski artırır. Abdominal radyoterapiye giden hastaların yaklaşık %5–7'sinde cerrahi girişim gerektiren gastrointestinal komplikasyonların geliştiği tahmin edilmiştir[1].

RE standart klinik yaklaşımı gerektiren tek bir durum değildir. Güncel kanıtlar plazma sitrülin seviyelerinin epitelyal radyasyon kaynaklı ince bağırsak hasarının gösterilmesi ve izlemi için kullanılabileceğini göstermiştir, ancak rutin klinik pratiğe girmemiştir[2].

Tedavi planlaması için RE'nin başlangıcı, klinik görünümü ve patolojik özelliklerini anlatan yararlı bir sınıflama bulduk[3] (Tablo 8.17.1.).

Tablo 8.17.1. Gastrointestinal traktüste radyasyon etkilerini sınıflama

Dönem	Başlangıç ve doğal seyir	Etkilenen yapılar	Semptomlar/Bulgular
Akut	– Tedavinin ilk günleri içerisinde – Birkaç hafta sürebilir, genellikle 4–6 haftadan sonra geri döner	Mukoza	Bulantı, kusma, abdominal kramplar, az miktarda kan bulunan diyare
Subakut	– Birinci yıl içinde – Birkaç yıl sürebilir	Mukoza ve submukoza iskemi ardından epitelyal defolme ve iyileşme	Kısmi tıkanıklık, kanama, abdominal ağrı
Kronik	– Genellikle 9–12–24 aylar sonra, bazen yıllar veya onyıllar sonra	Tüm intestinal tabakalar ilerleyici obliteratif endarterit	Bağırsak tıkanması, perforasyonu, kanama

8.17.1. Parenteral nütrisyonun rolü

Genel bir kural olarak, akut RE'li hastalar asla cerrahiye alınmamalıdır. Semptomlar zamanla ve bağırsak istirahatinin sınırlı bir periyodu esnasında intravenöz sıvı/beslenme ile yatışacaktır. Aksine, komplike kronik RE'ye maruz kalan hastalar daima cerrahi için adaydırlar. Çünkü bu dönemde tıkanma veya stenoz geri dönüşümsüzdür ve kanama veya perforasyonun kendiliğinden iyileşeceği beklenmemelidir[4]. Bununla beraber bağırsaktaki hasar yaygın ise veya geniş ince bağırsak rezeksiyonu gerekli ise, hastaların yaşaması için uzun dönem TPN gerekecektir. Esas tartışılan konu subakut RE'de yaklaşım etrafında toplanmıştır. Makul davranış biçimi Tablo 8.17.2'de özetlenmiştir. Majör problem kronik RE'de lokalize ve diffüz tip arasındaki ayırımdır ki bu en uygun yaklaşımın agresif mi yoksa bekleme politikası mı olduğunu belirlemek için gereklidir.

Tablo 8.17.2. Subakut radyasyon enteropatisinde tedavi yaklaşımı

Dönem	Önerilen yaklaşım
Lokalize RE	Kısa dönemli TPN veya medikal tedaviden sonra iyileşme yok ise, cerrahi
Yaygın RE	Önce TPN deneyin: a) semptomlar gerilerse evde PN düşün (>4–6 ay) b) sadece semptomlar gerilemez veya PN'den sonra oral/enteral nütrisyon yeniden başlandığında başlar ise cerrahiyi düşün

Düz abdominal grafi, ince bağırsağın kontrastlı grafileri, kolonoskopi ve abdominal BT veya MRI görüntüleme, hastanın semptomlarının dikkatli değerlendirilmesi hastalığın doğası ve şiddeti için çok önemlidir. Sıklıkla enteropati beklenenden daha yaygındır.

Yaygın RE'de cerrahiye giden hastalarda, ardından gelecek evde PN uygulaması (geri dönmeyen tıkanıklığa bağlı veya yaygın ince bağırsak rezeksiyonu ihtiyacında) hasta ve ailesi ile cerrahiden önce görüşülmelidir.

Randomize bir çalışmada[5], başlangıç radyasyon tedavisinden sonra ince bağırsak radyasyon hasarı tanısını 8 aydan fazla bir süredir alan hastalarda iki aylık PN'nin (metilprednizolonlu/ metilprednizolonsuz), Vivonex-HN'den (metilprednizolonlu/ metilprednizolonsuz) nütrisyonel indeksleri düzeltmede ve radyolojik klinik parametreleri iyileştirmede daha iyi olduğu göstermişlerdir.

Bizim sınırlı deneyimimizde, subakut RE'ye bağlı tıkanıklığı olan 10 hastanın 5'inde 6 aydan bir yıla kadar değişen PN uygulamalarından sonra tüm semptomların remisyonuna bağlı olarak oral beslenme yeniden başlatılmıştır[6].

8.17.2. Uzun dönemli HPN'de sonuçlar

RE'ye bağlı intestinal yetersizlikte HPN alan hastaların sıklığı Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve İtalya'da kurumsal veya ulusal kayıtlarda sırasıyla %4, %8 ve %18 olarak bildirilmiştir. 3–5 yıl yaşam ömrü %65 olarak hesaplanmıştır[7–10]. İtalyan Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği tecrübelerinde 15 yıllık yaşam %53'tür.

Hastaların 1/4–1/3'ünde HPN kesilmiş ve oral alım başlamıştır, bu sonuçlar değişik raporlarda tutarlıdır. Bu hastalarda kanserin tekrarlaması en sık ölüm nedenidir (~%50). Birçok vakada kanserin tekrarlaması ve RE arasında ayırıcı tanı güç olabilir. Bazen RE'de daha hızlı ve yeterli olan TPN'ye nütrisyonel yanıt, tekrarlayan kanser hastalarında daha ağır olarak iki durum arasında ayırıma yardımcı olur.

Özet

Akut RE önlenmesi güçtür, sıklıkla geri dönüşümlüdür ve hastalar gerekli ise total bağırsak istirahatı ve TPN gibi konservatif yaklaşımlarla tedavi edilebilir.

Kronik RE'de önceki rezeksiyon cerrahilerine bağlı olan kısa bağırsak sendromu veya ince bağırsağın büyük bölümünü içeren RE'lerde PN rol oynayabilir. Bu hastalarda PN süresiz olarak gerekebilir.

Multipl dağılmış lezyonlar nedeniyle cerrahi yapılmayan ağır subakut RE'de, orta süreli PN evde veya hastanede endike olup intestinal tıkanıklığın geri dönmesini sağlar ve oral beslenmenin yeniden yapılabilmesine yardım eder.

Kaynaklar

1. Cerrotta A, Gardani G, Lozza L et al. Ileal obstruction following radiosurgical treatment for rectosigmoid neoplasm. Radiol Med 1995; 89:643–646.
2. Lutgens L, Lambin P. Biomarkers for radiation-induced small bowel epithelial damage: an emerging role for plasma citrulline. World J Gastroenterol 2007; 13:3033–3042.
3. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Gennari L. Radiation enteropathy. Tumori 1995; 81:117–121.
4. Galland RB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. Br J Surg 1987; 74:742–747.
5. Loiudice TA, Lang JA. Treatment of radiation enteritis: a comparison study. Am J Gastroenterol 1983; 78:481–487.
6. Bozzetti F. Radiation enteropathy. In: F Bozzetti, M Staun, A Van Gossum eds. Home Parenteral Nutrition. Oxon UK: CAB International Publ. 2006; 95–103.
7. Howard L, Ament M, Fleming CR et al. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. Gastroenterology 1995; 109:355–365.
8. Howard L, Heaphey L, Fleming CR et al. Four years of North American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991; 15:384–393.
9. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. Am J Gastroenterol 2002; 97:662–666.
10. Silvain C, Besson I, Ingrand P et al. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 1992; 37:1065–1071.
11. Van Gossum A, Vahedi K, Malik A et al. Clinical, social rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition: result of a European multicentre survey. Clin Nutr 2001; 20:205.

8.18. Kanserde antikaşektik ajanların etkileri

F Bozzetti

*Çeviren: **H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Okuyucunun antikaşektik/oreksijenik (oreksijen: anoreksijenik peptid) ajanların kanser kaşeksisi tedavisindeki potansiyel ve artan rolü hakkında bilgilerini güncellemek

Giriş

Uzun zamandır bilinmektedir ki özellikle katabolik durumlar ve kanser kaşeksisinde yapay beslenme desteği sınırlı bir etkiye sahiptir.

En çok arzulanan etki daha fazla nütrisyonel bozulmanın önlenmesidir. Malnütrisyon primer olarak multipl bozukluklardan ziyade açlığa bağlı olduğu zaman, tümörün büyümesi çok hızlı değil ise ve eksik durumu geri döndürmek için zaman ve imkân olduğunda ve kombine yaklaşımda etkili onkolojik tedavi ve nütrisyonel destek uygulanıyor ise depolar tam olarak doldurulabilir.

Birçok kanser hastasında, açık sadece açlığa değil, metabolik bozukluklara da bağlı olduğundan yapay beslenmenin hayal kırıklığına uğratan sonuçlarından sonra son çalışmalar, kaşeksinin bazı mediyatörleri ile potansiyel olarak etkileşen ajanlar üzerine odaklanmıştır.

Bu ajanların tek başına çalışmadığına dikkat çekilmelidir, fakat yeterli spontan gıda alımının varlığından ziyade hipofaji varlığında enteral veya parenteral desteklenen hastalarda verilebilir.

Kontrollü, randomize çalışmalarda nütrisyonel parametreleri, yaşam kalitesini ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilen ajanlar burada anlatılmıştır.

8.18.1. İştahı uyaran ajanlar

Progestajenik ajanlar[1]

Kanser hastalarının malnütrisyonu sadece anoreksi ve hipofajiden kaynaklanmadığı için, basit olarak besin alımının artırılması ile olayın geri döneceğini beklemek gerçekçi değildir, buna rağmen iştahın artması kendisi yaşam kalitesini iyileştirir ve marjinal/yaklaşan kaşeksi ile toksik onkolojik tedavi durumlarında etkili olabilir.

İştahı uyaran ajan olarak, yoğun bir şekilde çalışılmış ve onaylanmış tek ajan megestrol asetattır (MA)-Megace®. MA 20 ve 40 mg tabletler veya 40 mg/ml'lik süspansiyon olarak mevcuttur. MA pro-enflamatuvar sitokinlerin down regülasyonu ile hastaların %70'inde iştahı iyileştirir. Bu subjektif faydaya rağmen artmış gıda alımı ve kilo artışı hastaların sadece %20'sinde görülür.

MA ile bazı problemler vardır: birincisi kilo artışı iskelet kas kitlesinde artıştan ziyade sıklıkla sadece ödem ve yağ toplanmasına bağlıdır. Tersine progestojenler dolaşan androjen düzeylerini azaltarak kas kitlesini azaltabilir ve bu neden birçok klinik çalışmada bazı subjektif faydalar ve kilo alma görülmesine rağmen hastanın yaşam kalitesinde iyileşme olmadığını açıklar. İkincisi optimal doz bilinmemektedir; alışıldık doz 240–480 mg/gün olmakla birlikte, MA 1600 mg/gün'e dek uygulanabilir. Bu miktarın üzerinde iştah üzerine daha fazla etkileri olabilir, ancak tromboembolizm, erkeklerde impotans ve kadınlarda vajinal kanama veya akıntı, hiperglisemi, hipertansiyon, periferal ödem, alopesi ve adrenal yetmezlik gibi yan etkilere yol açar. Düşük dozlarda iki haftalık deneme periyodundan sonra iştah üzerinde beklenen etki oluşmaz ise günlük dozun artırılması önerilmiştir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (örn. prednizolon 10 mg günde iki kez) iştah, performans durumu ve fiziksel olarak iyi hissetme üzerine geçici etkili yapar; bu sık görülen steroid yan etkileri ile birliktedir. Birkaç aylık yaşam beklentisi olan hastalarda uygun olmadığı gösterilmiştir.

Kannabinoidler

Sentetik bir kannabinoid olan dronabinol kanser kemoterapisinden kusan ve bulanan hastalar ve konvansiyonel tedavilere yeterince yanıt vermemiş anoreksik hastalarda kullanılmıştır. Potansiyel faydaları analjezi, iyi hissetme, kas gevşemesi ve insomniden kurtulmadır.

Birçok ülkede kullanımı ruhsatlandırılmıştır ve yemeklerden önce 2,5 mg dozunda günde iki kez olarak başlangıç dozunda kullanılır. Bu dozu tolere edemeyen hastalar yatmadan önce 2,5 mg tek dozdan fayda görebilir. Hastaların yaklaşık %50'si günde iki kez 10 mg dozu tolere ederler.

8.18.2. Antikatabolik ajanlar

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

Bu ilaçlar sistemik enflamasyonu azaltabilir ve vücut yağını korurlar.

Yaygın malignitesi olan malnütrisyonlu hastalarda ölünceye dek peroral uygulanan indometazinin (50 mg günde iki kez) plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama yaşam süresini artırdığı görülmüştür. Bu etkiler prostaglandin sentezi inhibisyonuna bağlanmıştır (prostaglandinler tümör hücre proliferasyonu, metastatik formasyon ve kanser kaşeksisinin gelişiminde önemli faktörler olduğundan)[2].

Plasebo+megestrol asetat alımı ile karşılaştırıldığında, ibuprofen (400 mg, günde 3 kez)+ megestrol asetat (160 mg, günde 3 kez) kullanımı kiloda artma ve yaşam kalite skorunda iyileşme ile sonuçlanmıştır[3].

ω-3 yağ asitleri

Eikozapentanoik asit (EPA) balık yağının doğal bir ω-3 yağ asidi olup pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır, tümör spesifik kaşektik faktörlerin (örn. PIF) etkilerini bloke eder ve ubiquitin proteazom yolunu inhibe eder.

Plasebo ile karşılaştırıldığında ilerlemiş kanser hastalarında balık yağının ölünceye dek diyete eklenmesi (18 g, ω-3 PUFA ve vitamin E), immün yetmezliği onarır (T helper hücrelerinde artma) ve yaşam süresini uzatır. Pankreatik kanserli kilo kaybı olan bir grup hastada, balık yağı ile beslenme desteği (310 kcal, 16,1 g protein, 1,09 eikazopentanoik asit) günde iki kez, birkaç hafta için kiloda anlamlı artma, performansta ve iştahta iyileşme ve istirahat enerji harcamasında azalma sağlamıştır[4].

EPA balık yağı kapsülleri veya yüksek kalorili oral solüsyonların bir parçası (örn. Prosure) olarak verilebilir. Bu kombinasyon nütrisyonel çöküşü durdurur[5] ve fiziksel aktiviteyi artırır[6]. EPA'nın büyük randomize kontrollü bir çalışmasında hasta uyum problemi olmuş fakat post hoc doz-yanıt analizi plazma EPA ve yağsız kas kitlesinde artışta lineer bir ilişki göstermiştir[7].

Oral EPA alımına zayıf uyum ve azalmış besin ögesi ilişkisi, neden Cochrane meta analizinin EPA'nın oral alımından hiçbir fayda elde edemediğini açıklayabilir[8].

8.18.3. Anabolik ajanlar

Anabolik steroidler

Anabolik androjenik steroid uygulaması iskelet kası androjen reseptörlerinde mRNA görünümünü artırır, protein degradasyonu ile oluşan amino asitlerin hücre içi

kullanımını artırır, net kas protein sentezini uyararak iskelet kas kitlesinde net artışla sonuçlanır. Günümüze dek onkolojideki pilot çalışmalar bilimsel toplantılarda sunulmuş özetlerdir. Bir androjen olan oxandrolone günde 2,5–20 mg bölünmüş dozlar halinde kullanılmıştır.

8.18.4. Diğer ajanlar

Kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında, ATP infüzyonları ile tedavi edilen ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda kilo alımında artış, stabil serum albümini, kas fonksiyonlarında iyileşme ve yaşam kalitesinde artma gözlenmiştir[9, 10].

Özet

Bu çalışmaların sonuçları dikkatli incelemeyi ve gelecek araştırmaları önerir iken, nütrisyonel desteğe kombine edildikleri zaman, bu ajanlar kaşeksi mediyatörleri sentezini farmakolojik olarak kontrol altına alma veya bazı metabolik yollar ile bu mediyatörlerin zararlı etkisini azaltabilme ile gelecekte yararlı bir role sahip olacaklar gibi görünmektedirler.

Kaynaklar

1. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol 2005; 23:8500–8511.
2. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A et al. Anti-inflammatory treatment may prolog survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. Cancer Res 1994; 54:5602–5606.
3. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer 1999; 79:495–500.
4. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. Cancer 1998; 82:395–402.
5. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. Nutr Cancer 2000; 36:177–184.
6. Moses AW, Slater C, Preston T et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with ω-3 fatty acids. Br J Cancer 2004; 90:996–1002.
7. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG et al. Effect of a protein and energy dense ω-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. Gut 2003; 52:1479–86.
8. Dewey A, Baughan C, Dean T et al. Eicosapentaenoic acid EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1):CD004597.
9. Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A et al. Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92:321–328.
10. Agteresch HJ, Burgers SA, van der Gaast A et al. Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate on tumor growth and survival in advanced lung cancer patients. Anticancer Drugs 2003; 14:639–644.

8.19. AIDS'te nütrisyonel destek

CF Jonkers-Schuitema, HP Sauerwein
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri
- HIV ile enfekte kişilerde tükenmenin başlıca nedenlerini tanımlamak
- İlaç tedavisinin nütrisyonel sonuçlarını bilmek
- HIV/AIDS'li hastalar için nasıl bir nütrisyon desteğine gerek olduğunu açıklamak
- HIV enfeksiyonundaki metabolik değişiklikleri kavramak

8.19.1. Tarihçe ve patofizyoloji

Kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) ilk kez 1981 yılında hastalık kontrol merkezi (Centers for Diseases Control-CDC) tarafından tanımlandı. Çok sayıda genç erişkinde hücresel immünitenin baskılanmasıyla birlikte olan, Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP), Cytomegalovirus veya Candidiasis gibi sık görülmeyen fırsatçı enfeksiyonlar veya Kaposi sarkomu gibi nadir cilt kanserleri bildirildi. 1983 yılında Barre-Sinoussi tarafından izole edilen bir retrovirüs, insan immünyetmezlik virüsü (Human Immundeficiency Virus-HIV) olarak adlandırıldı[1].

HIV, cinsel temas ve kan yoluyla bulaşarak tüm dünyaya yayılmıştır. Bu tür temasların güvenli olmadığı ülkelerde bulaş yüksektir. Genç erkekler, genç kadınlar, çocuklar (doğum sırasında vertikal bulaşarak veya anne sütü ile), eşcinseller, iv ilaç bağımlıları ve hemofilikler bu virüsün kurbanlarıdır.

İki önemli gelişme, HIV hastalığının tedavisini ve buna bağlı sonuçları büyük oranda değiştirdi:
- Birincisi viral yüklenme testlerinin kullanımı ve uygulamaya girmesidir. Viral yüklenme testleri dolaşımda bulunan serbest virüs miktarını kantitatif olarak ölçer (bir mililitre kan plazmasında HIV-RNA kopyası). Viral yüklenme testleri CD4+ hücre sayısı ile birlikte, AIDS-ilişkili hastalık ve ölüm olasılığını tahmin etmeye yardım eder ve "antiretroviral tedaviye başlama veya değiştirme kararı için temel parametre" olarak belirtilir.
- İkinci önemli gelişme antiretroviral ilaçların gelişimidir:
  - Virüsün sınırsız çoğalmasını yavaşlatan zidovudine (AZT) gibi nükleozid analogu reverstranskriptaz inhibitörleri (NRTI),
  - HIV tarafından kodlanan bir enzim olan ve inaktif viral proteinlerin, tomurcuklanan virionların içinde bulunan daha küçük aktif proteinler haline dönüşümü için gerekli olan viral proteazın aktivitesini engelleyen proteaz inhibitörleridir (PI).
  - 1996 yılından bu yana proteaz inhibitörleriyle birlikte non-nükleozid reverstranskriptaz inhibitörleri (NNRTI), hastalığın hızla ilerlemesini yavaşlatabilmiştir.

İnfekte bir kişinin bu ilaçlar için ödemesi gereken para oldukça yüksektir. Bir günde 20–30 tabletlik bir karışım, sıklıkla buna eşlik eden aç veya tok karına alınması gibi katı talimatlar, hastanın yaşantısını kısıtlar. Tedaviye uymama tedaviye dirence neden olur[2].

Yüksek etkili antiretroviral tedavi (Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART) vücuttaki viral yüklenmeyi düşürme ve immün durumu güçlendirme ile hastayı, hastalığın AIDS deyimi ile kapsanan geniş spektrumundan korumaya çalışır.

CDC, ergen ve erişkinlerde HIV enfeksiyonu görünümünü 3 grupta sınıflandırmıştır[3]:

- Asemptomatik, geçmeyen yaygın lenfadenopati (PGL), akut enfeksiyon.
- HIV enfekte kişilerde 3 gruba girmeyen fakat aşağıdaki kriterlerden birinin olduğu semptomatik durumlar:
  - bakteriyel endokardit
  - menenjit
  - pnömoni
  - sepsis
  - kandidiyazis (vulva, orofarinks)
  - servikal displazi veya karsinom
  - bir aydır süren ateş, ishal
  - kıllı lökoplaki
  - herpes zoster
  - idiyopatik trombositopenik purpura
  - listeriyozis
  - Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu (akciğer)
  - nokardiyoz
  - pelvik enflamatuvar hastalık
  - periferik nöropati
- 1987 yılında, AIDS ve etkilediği adölesan ve erişkinlerin olgu tanımlaması sürveyansında listelenen herhangi bir durum. Bu durumlar sıklıkla HIV enfekte kişilerde ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan ağır immün yetmezlikle yakından ilişkilidir. Bu sınıflamada nütrisyonel problemlere neden olan semptomlar:
  - özofagus kandidiyazisi
  - özofagus herpes simpleks ülserleri
  - Mikobakterium avium ile gastrointestinal enfeksiyonlar
  - mikrosporidioz
  - kriptosporidoz
  - tükenme

Pediatrik AIDS olgularında yukarıda söz edilen semptomların yanı sıra gelişme geriliği de vardır[4].

8.19.2. HIV enfeksiyonunun metabolik ve nütrisyonel sonuçları

HIV enfeksiyonunun tanınmasından bu yana hem mortalite hem morbidite ile ilişkili olan tükenmişlik (vücut ağırlığının >% 5 kaybı veya BMI <20,5 kg/m^2 olarak

tanımlanmıştır), başlıca klinik problem olmuştur. Kötü prognoz göstergesi olarak resmen kabul edilen tükenmişliğin önemi, AIDS'i tanımlayan bir hastalık olarak beklenmeyen kilo kaybının, AIDS tükenmişlik sendromunun kabul edilmesidir. Tükenmişlik, sadece enerji alımının azalması ile değil, HIV'in en belirgin özelliklerinden biri olan, hastalığın klinik bulguları olmasa bile ağır metabolik değişiklikler oluşturabilmesi gibi çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkar[5, 6].

HAART, hastalara nütrisyonel yaklaşımı değiştirdi. Birçok hastada dramatik kilo artışı ve yağ dağılımında değişiklik meydana gelir. Bununla birlikte az bir bölüm hasta hala gereken kilonun altındadır ve HAART ile tedavinin her zaman kilo artışıyla sonuçlanmadığı görülmektedir[7]. Antiretroviral tedavi ile değişen vücut kompozisyonu, vücut ağırlığında değişim ile sonuçlanmıyor gibi görünmektedir. İlaç yan etkileri buna karşı durmaktadır.

Fırsatçı enfeksiyonu olmayan, ağırlığı stabil, HIV ile enfekte hastalarda istirahat enerji tüketimi (REE) ±10 artar. Bu grup hastaların toplam enerji harcaması (TEE) ve fizik aktivite sırasında harcadıkları enerji sağlıklı kontrollerinden farklı değildir[5,6].

8.19.3. İlaçların yan etkileri

Antiretroviral tedavilerin ortaya çıkmasından sonra mortalite anlamlı olarak azalmıştır. Bu ilaçların kullanımı ile nütrisyonel problemler, tükenme ve diyare dramatik olarak azalır. Ne yazık ki ilaçlar metabolik ve estetik ağır yan etkilere sahiptir[5,6]. Bu yan etkiler şunlardır:

Laktik asidozis

NRTI (özellikle D4T ve ddI) karaciğerde mitokondiri hasarı yapar ve makro ve mikrovezikül karaciğer yağlanmasını uyarır. Bu karaciğer yetmezliği ve laktik asidozise neden olabilir. Laktik asidozis sıklıkla lipodistrofi ile birlikte oluşur. Yüksek doz tiyamin (vitamin B_1) bu komplikasyonun önlenmesinde kullanılır. Kilo almaktan kaçınmak da önemlidir.

Lipodistrofi

Çeşitli ilaçlar cilt altı yağ dokusunda değişikliklere neden olur. Bu sıklıkla hastanın yüzünde gözlenir. Vücut ağırlığı stabil olmasına rağmen, yüz sanki ağır tükenmişlik gösterir. Yağ depoları batın (kadında) veya herhangi bir yerde (örn. erkekte boyun) toplanabilir. Bu nütrisyonel tedavi ile değişmez ve geri dönüşümsüzdür. Lipodistrofili kadınlarda yağlanmış bel, kilo kaybı sorusunu akla getirir. Bu cesaret kırıcıdır: bu hastalar uzman bir diyetisyenden sağlıklı yeme konusunda danışmanlık almalıdır.

8.19.4. Nütrisyonel desteğin hedefleri ve endikasyonları

HIV ile enfekte bir kişi kronik enfeksiyonu olan hasta gibi tedavi edilmelidir. Bu sağlıklı beslenmenin sağlanmış olduğu ve malabsorpsiyonun bir problem olmamasının garantiye alındığı nütrisyonun verildiği anlamına gelmektedir[7, 9, 10, 11]. HAART'ta

tükenme önemli bir problem olmadığından nütrisyon tedavisinin temel hedefi normal vücut ağırlığı ve kas kitlesi (BMI 18,5–25 kg/m^2) ve nütrisyonel öneriler olup obeziteyi önlemek için sağlıklı yeme alışkanlığına odaklanmalıdır.

Bu hastalarda kısıtlı gıda alımı durumunda kilo kaybı hala mevcut olabilir. Hastaların %25'i yetersiz besin alımı, oral ve üst gastrointestinal ağrılar, anoreksi, psikososyal-ekonomik problemler, malabsorpsiyon, değişmiş metabolizma, kontrol altına alınamamış HIV enfeksiyonu, HAART'ın metabolik istekleri, oportünistik enfeksiyonlar veya maligniteler (AIDS olarak tanımlanan durumlar), hormonal eksiklikler (testosteron veya tiroit) ve sitokin regülasyon bozukluğuna bağlı olarak bir kilo kaybı dönemi (normal vücut ağırlığını maksimum %5'i) gösterirler[12].

HIV ile ilişkili ve kronik hastalığı olanlarda nütrisyonel öneriler:

- Maksimum BMI 27 kg/m^2 olanlarda gerçek vücut ağırlığının kg başına 25–30 kcal. Bu kilonun üzerinde enerji önerisi yeniden hesaplanmalıdır.
- Maksimum BMI 27 kg/m^2 olanlarda gerçek vücut ağırlığının kg'ı başına 1,5 gr protein. Bu kilonun üzerinde enerji önerisi yeniden hesaplanmalıdır.
- Mikrobesin gereksinimi antioksidanlara özel dikkat gösterilerek %100–150 RDA (Recommended Dietary Allowances) ile karşılanmalıdır. Eğer malabsorpsiyon varsa mikrobesin durumu değerlendirilmeli ve gerekirse oral veya iv olarak eklenmelidir.

Kilolu hastalarda protein gereksiniminin karşılanmasında bu öneriler uygulanmalı ancak enerji hastanın istenen kilosuna göre ayarlanmalıdır. Özellikle lipodistrofili hastalarda yeterli protein alımına dikkat edilmelidir. Özellikle batın bölgesinde bol miktarda yağ bulunduran hanımlar gibi hastalar kilo vermeye çalışırlar ve malnütrisyon riski ile karşılaşırlar.

Eğer alım gereksinimi karşılıyor fakat etkili olmuyor ise (vücut ağırlığının artması veya sabit kalması sağlanamıyorsa) malabsorpsiyon düşünülmelidir. Malabsorpsiyonun nedenini ayırt etmek için uygun testler (solunum testi, yağ ekskresyon, ksiloz tolerans testi, kalorimetrik bomba) yapılmalıdır. Eğer hazırlanan diyet veya enteral beslenme başarısız ise parenteral nütrisyon düşünülmelidir. Pre-HAART dönemde bu sık görülen bir durumdur fakat sadece HIV dışı hastalık durumu mevcut ise önerilmektedir.

Çok yüksek doz vitamin ve eser elementler, HIV enfekte kişiler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır, fakat başlıca olumlu sonuçlar RDA'nın %100'e yakın artmış ve daha fazla artmamış olduğu Afrika'nın kırsalında yapılan çalışmalardan alınmıştır[13].

Kilo kaybının, sonuç üzerine bağımsız bir etkisi olduğu görüşüne bir eğilim olmasına rağmen, asemptomatik evredeki HIV enfeksiyonunda, metabolik ve nütrisyon durumundaki değişikliğin hastalığın ilerlemesinde anlamlı bir etkisi yoktur[7, 14, 15].

Nütrisyon desteği için öneriler

HIV enfekte hastalarda başlıca hedef yağsız vücut kütlesini korumaktır. HAART ile çoğunlukla yağ dokusu lehine olan toplam vücut ağırlığı artabilir[7, 15]. Bu, HAART'ın

egzersiz, anabolik steroidler, insan büyüme hormonu gibi anabolik uyaranlar ile kombine edilmesinden pozitif olarak etkilenebilir.

Nütrisyon desteği sağlıklı beslenmeye olduğu kadar yaşam kalitesine de odaklanmalıdır. HAART'a uyum zordur ve bütün ilaçlarla birlikte katı bir diyete uyum özellikle çaba gerektirir. İlaç tedavisine uyum %80 civarındadır[7,14,15].

Optimal nütrisyonel desteği başarmak için basamak yaklaşımları aşağıdadır:

- Müdahale olmaksızın vücut ağırlığı ve kondisyonu stabil kalıyorsa, sağlıklı yeme alışkanlığı edinilir. Normal vücut ağırlığı için hedef 25–30 kcal/kg/gün enerji ve 1,5 g/kg/gün proteindir (BMI 18,5–25 kg/m^2)[7, 14, 15].
- Altı ay içinde vücut ağırlığının % 10'unu kaybetme olarak tanımlanan malnütrisyonu olan bir olguda bir diyetisyen tarafından yapılacak oral eklerle nütrisyon danışmanlığı. Bu malnütrisyonlu HIV enfekte hastalarda, enerji alımını yaklaşık %50 artırır[5].
- Hasta oral nütrisyon ve eklemelerle optimal nütrisyon kriterlerini karşılayamıyor ise, polimerik formüllerle enteral nütrisyon uygula. İshalli olguda malabsorpsiyonu düzeltmek için oligomerik ürünler kullanılmalıdır. Ürünlerin sodyum içeriğini artırmak için (ürünlerin çoğu litrede 1000 mg, 43 mmol'den az sodyum içerir) yaklaşık 2400 mg/L olacak şekilde sodyum eklenmesi sıvı emilimini de etkileyebilir. İshali kontrol altına alabilmek için çözünebilir lifler denenebilir, fakat olumsuz yan etkileri düşünülmelidir. İshalin nedenini saptamak ve bunu tedavi etmek, nütrisyonla ishali kontrol altına almaya çalışmaktan daha iyidir[16].
- Enteral yol vücuda besin ögeleri ve sıvıların sağlanması için yeterli olmuyor ise, parenteral nütrisyon düşünülmelidir. TPN kullanan birçok AIDS hastası dışkıyla yağ ve protein kaybının %20'yi geçtiği kriptosporidozis ve mikrosporidiozis gibi ağır gastrointestinal enfeksiyonlara maruz kalırlar. Tedavi edilemeyen enfeksiyonu olan olgularda evde TPN tedavisi uygulanması düşünülebilir. Eğer hasta sık sık ishal oluyor ise, elektrolit izlemi ve kaybın iv yolla karşılanması önemlidir[17]. Bu genellikle sadece terminal dönemde olan veya HAART'a yanıtsızlığa bağlı çok düşük CD4 düzeyleri olan hastalarda görülür. Bu dönemde evde TPN kullanımı sorgulanabilir ve genellikle önerilmez[12, 15, 18].

İştah

İştah uyarıcı ilaçların kullanımı vücut ağırlığını artırır, fakat bu artış çoğunlukla yağ dokusu lehinedir. Testosteron artırılır ve bu protein döngüsünü artırır. Kannabinoidlerin kullanımında iştahı artırdığı gösterilmiştir, ancak vücut kompozisyonuna hiçbir özel etkisi yoktur. Yağsız vücut kütlesinin artışı, sadece anabolizan ilaçların kullanımıyla başarılır. Bu protein ve sentezi ve yağ oksidasyonunda artışla olur. Nandrolon dekonat, testosteron ve oksandrolon da bu etkileri gösterir. Bununla beraber, bu ilaçların olumsuz yan etkileri, sıklıkla yararlarından daha fazla gibi görünmektedir. Bu ve bunların yüksek maliyetleri ve ilaçların sigorta şirketlerince karşılanmaması, bu ilaçların sıklıkla kullanılmamasını açıklamaktadır[12, 15, 18].

Hiperkolesterolemi

Birçok hastada, lipodistrofi ile birlikte kan trigliserit ve kolesterolünde artış görülür. Kolesterol düşürücü bir diyetle birlikte kullanılan statinler ile tedavi, LDL-kolesterolü düşürülebilir. Bu düşük doymuş yağ oranı (%10), meyve ve sebzeler, mono ve disakkaritler, lifle zenginleştirilmiş diyet anlamına gelmektedir. İlave olarak sebze steroidleri ile zenginleştirilmiş ürünlerin kullanımı önerilmektedir. Diyet ve ilaçların etkisi yeterli olmaz ise antiretroviral tedavide değişiklik yapma önerilir.

8.19.5. Diyet danışmanlığı

Kronik hastalarda nütrisyonel durum sürekli tehlike içindedir. Eğer ilaç tedavisi suboptimal düzeyde ise, nütrisyonel durumu etkileyebilen yan etkiler oluşabilir. Diyetisyen, bu suboptimal nütrisyonel süreçlerle mücadele etmede hastayı yönlendirebilir. Nütrisyonel durumun kötüye gitmesini önlemek için düzenli kilo izlemi önerilmektedir.

***Diyet tedavisinin hedefleri şunları kapsamalıdır*[8,14]:**

- optimal nütrisyon sağlanması: bak basamak yaklaşımı
- sadece vücut ağırlığı değil, vücut yağsız doku kaybındaki değişiklikler dahil hastaların dikkatli izlemi (bu biyoelektrik impedans/spektrometri-BIA veya BIS ile yapılabilir),
- ilaç tedavisi ile ilişkili olarak sağlıklı yeme alışkanlığı önerme, özellikle hasta yiyecek ile veya yiyeceksiz içmesi gereken ilaçlar kullanıyorsa (Tablo 8.19.1.).
- hastalara HIV alternatif tedavileri (örn. özel diyetler) hakkında öneriler getirilmesi ve bunun optimal nütrisyonun sağlayıp sağlamadığının gözlenmesi

İlaveler alan veya almayan, beslenme desteği alan veya almayan diyet danışmanlığı alan hastaların sıklıkla danışmanlık almayan hastalara göre, daha iyi enerji alımına sahip oldukları gösterilmiştir. İmmün durumu etkileyen özel maddelerin kullanımı tartışmalıdır. Çalışmalar arjinin, glutamin (20 g/gün) veya ω-3 yağ asitleri (10–18 g/gün) kullanımı ile immünolojik parametrelerde anlamlı iyileşme saptamamışlardır. Bununla beraber bu ürünlerin kullanımı daima vücut ağırlığında artma ile birliktedir. Çeşitli çalışmalarda diyetisyen danışmanlığı etkili olarak gösterildi[8, 16, 18].

Özet

HIV enfeksiyonu, akuttan hızla birçok ilaç ile tedavi edilen kronik bir hastalığa ilerlese de nütrisyonel durum unutulmamalıdır. HIV'e karşı gerçek bir tedavi bulununcaya kadar hastalar, iyi bir nütrisyonel durum elde ederek enfeksiyon ile savaşmak ve fonksiyonlarını devam ettirmek için nütrisyon tedavisi almalıdır. Hastalar düşük aktivite ve dengesiz yiyecek alımı nedeniyle obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabet açısından izlenmelidir.

Tablo 8.19.1. Antiretroviral ajanlarla tedavi sırasında özel nütrisyonel durumlar[2]

HIV medikasyon & ürün sınıfı	Nütrisyonel öneri
Fuzeon (enfuvirtide)	1
Celsentri (maraviroc)	2
Nükleozid analogları	
Retrovir (zidovudine)	1
Epivir (amivudine)	1
Ziagen (abacavir)	2
Zerit/ d4T (stavudine)	7
Viread (tenofovir)	3
Videx (didanosine)	7
Non-nükleozid ajanlar	
Viramune (nevirapine)	1
Stocrin (efavirenz)	1
Intelence (etravirine)	5
İntegraz inhibitörleri	
Isentress (altegavir)	2
Proteaz inhibitörleri (PIs)	
Prezista (darunavir)	4,5
Norvir (ritonavir)	2
Telzir (fosamprenavir)	3
Aptivus (tipranavir)	3
Peyazat (atazanavir)	3
İnvirase (saquinavir)	4,5
Aptivus (tipranavir)	3
Agenerase (amprenavir)	8
Crixivan (indinavir)	7,8
Viracept (nelfinavir)	6
Kaletra (lopinavir+ritonavir)	1
Kombine preperatlar	
Kivexa (amivudine+abacavir)	2
Combivir (zidovudine+lamivudine)	2
Truvada (emtriva+tenofovir)	3
Trizivir (abacavir+zidovudine+lamivudine)	2
Aptivpta*	9

Nütrisyonel öneri:
1: yiyecek yasak
2: daima yiyecek ile veya yiyeceksiz
3: yiyecek ile al
4: yüksek yağlı yiyecek ile al(minimum 20 g yağ)
5: yemekten maksimum 2 saat sonra al
6: en az 300 kcal yiyecek ile al
7: boş mideye al, yemekten 2 saat sonra veya 1–2 saat önce
8: yağsız hafif bir yiyecek ile al
9: boş mideye al, tercihen yatmadan önce.

Kaynaklar

1. Duncan A, Moir C, Phillipot M, Visser T. Nutrition and HIV. NAM information on HIV and AIDS. 2008. /www.aidsmap.com/
2. Hammer S, Eron J, Reiss P et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents November 3, 2008, Developed by the DHHS Panel on retroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).
3. Sharpstone D, Murray C, Ross H et al. The influence of nutritional and metabolic status on progression from asymptomatic HIV infection to AIDS-defining diagnosis. AIDS 1999; 13:1221–1226.
4. Irlam JH, Visser ME, Rllins N, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adult with HIV Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 19:CD003650.
5. Hommes MJT, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic men – HIV affects host metabolism already in early asymptomatic stage. Am J Clin Nutr 1991; 54:311–315.
6. Heijligenberg R, Romijn JA, Sauerwein PH. Total energy expenditure in human immunodeficiency virus infected men and healthy controls. Metabolism 1997; 46:1324.
7. Wanke C. Nutrition and HIV in the international setting. Nutr Clin Care 2005; 8:44–48.
8. Sauerwein HP, Serlie MJ. Optimal nutrition and its potential effect on survival in critically ill patients. Neth J Med 2010; 68:119–122.
9. Parenteau J, Edelman D, Glynn K, House A, eds. Nutrition guidelines for agencies providing food to people living with HIV disease. Washington: Association of Nutrition Services Agencies 2002.
10. Johansen D ed. A practical guide to nutrition for people living with HIV. Toronto: Canadian AIDS treatment Information Exchange 2007.
11. Fields-Gardner C, Thompson CA, Rhodes S. A Clinician's Guide to nutrition and HIV and AIDS. Chicago, IL: The American Dietetic Association 1997.
12. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. Drug Discov Today 2008; 13:73–78.
13. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. Am J Clin Nutr 2007; 85:333–345.
14. Mahlungulu S, Grobler LA, Visser ME, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 18:CD004536.
15. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. Clin Infect Dis 2006; 42:836–842.
16. Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema CJ et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: wasting in HIV and other chronic infectious diseases. Clinical Nutrition 2006; 25:319–329.
17. Gossum A, Cabre E, Hébuterne X et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology Clin Nutr 2009; 28:415–427.
18. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18:CD004310.
19. Pichard C, Sudre P, Karsegard V et al. A randomized double-blind controlled study of 6 months of oral nutritional supplementation with arginine and omega-3 fatty acids in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1998; 12:53–63.

8.20. Gebelikte beslenme desteği

M Pertkiewicz, J Manak, M Kunecki, SJ Dudrick
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri
- Gebelik ve fetal sonuçlar üzerine açlığın kötü etkilerini tanımak
- Gebelik esnasında nütrisyonel destek için en sık endikasyonları bilmek
- Gebelik esnasında açlık tarafından komplike edilen yapay beslenmenin prensiplerini öğrenmek

8.20.1. Patofizyoloji

Fetus, plasenta ve uterusun uygun gelişimini sağlayabilmek için gebelik boyunca yaklaşık 80,000 kcal enerji gerektiği tahmin edilmektedir. Bu bazal nütrisyonel gereksinimin üzerine I. trimestr boyunca 150 kcal, II. ve III. trimestr boyunca 350 kcal günlük artışa karşılık olarak gelir. Bu gereksinimler ikiz gebelikte daha fazladır[1]. Bazal metabolik hız da artmıştır, ancak bu azalmış fiziksel aktivite ile dengelenir. Metabolik olarak gebelik artmış insülin direnci, hiperlipidemi ve protein ve amino asit metabolizmasında değişiklikleri içeren dinamik ayarlamalarla karakterizedir. Bu değişiklikler fetoplasental yapının gelişmesi ile paralel olarak meydana gelir ve onun gelişmesi ve olgunlaşması yararına besin sunumunu artırmaya hizmet eder[2]. Temel enerji kaynağı karbonhidratlardır ve enerji gereksiniminin %60-75'ini sağlar. Lipitler protein dışı enerjinin %25–30'unu sağlarlar ve PUFA'lara ihtiyaç anlamlı olarak artmıştır, onların santral sinir sistemindeki anahtar rolleri teyit edilmiştir. Lipitlerin tüketimi yüksek serum glikoz konsantrasyonundan kaçınmaya yardım etmesi özellikle önemlidir, çünkü maternal hipergliseminin yüksek insülin düzeyleri ve fetal makrozomi, bozulmuş akciğer olgunlaşması, neonatal hipergliseni ve fetal ölüm riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Gebelikte ortalama günlük protein gereksinimi günlük bazal gereksinimin üzerine 30 grama kadar artış gerektirir.

Maternal nütrisyonel durum ve gebelik esnasında yetersiz kilo alımı bebeğin kilosunu ve fetal sonuçları etkiler. Maternal malnütrisyonun fetus üzerine kötü etkilerinden yetersiz kan volümü, azalmış maternal besin depoları, bozulmuş maternal-fetal değişim ve anormal plasental gelişim gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur. Birinci trimestrde zayıf maternal nütrisyonel durum prematür doğumlara neden olur ve perinatal mortalite ile konjenital santral sinir sistemi malformasyonu insidansını artırabilir. Üçüncü trimestrde malnütrisyon düşük dolum kilolu infant, artmış yenidoğan ölüm riski veya prematür yenidoğanın uzamış tedavi ihtiyacı ile sonuçlanır[3]. Yarı açlık esnasında problem ağırlaşır, çünkü maternal metabolizma fetusu ihtiyaçlarına göre desteklemek yerine tercihen kendi vücut depolarını devam ettirir. Bu gebe merkezli öncelik refeeding esnasında da devam eder ki anne fetal dokuların gelişimi için besin sağlamadan önce kendi vücut depolarını doldurur.

8.20.2. Beslenme desteğinin amaçları ve endikasyonları

Beslenme durumu doğurganlığı etkiler: ciddi malnütrisyon ovülasyon eksikliği ve sekonder amenore ile sonuçlanır. Enflamatuvar bağırsak hastalığına[4] bağlı kronik intestinal yetmezlik, kısa bağırsak sendromu[5], önceden morbid obezite cerrahisi öyküsü[6], malabsorpsiyon ve anoreksiya nervoza ile birlikte (diğerlerinin yanı sıra) görülebilir. Bu hastalarda yapay beslenme, beslenme durumunu geliştirmek ve korumak için tek yoldur ve dolayısıyla konsepsiyon ve gebelik şansı sunar. Nütrisyonel açık, konsepsiyon öncesinde sağlıklı kadında gebelik esnasında ortaya çıkabilir. En önemli neden ise inatçı bulantı ve kusma ile birlikte olan hiperemezis gravidarumdur. Daha az sıklıkta görülen gebeliğin tetiklediği malnütrisyon ise; kafa travması veya intrakraniał kanama nedenli koma, bağırsak obstrüksiyonu, uzun açlık periyodu ile seyreden abdominal cerrahi, kanser, diyabetik gastroparezi ve pankreatiti içerir. Her ne kadar gebe kadında yapay beslenme ihtiyacı nispeten nadir olsa da anne ve bebeğin beslenmesinin göz önünde olmasının önemini hatırlatmak gereklidir. Obstetrisyenler tarafından beslenme durumunun farkındalığının eksikliği beslenme desteği sağlamada gereksiz gecikmeye neden olabilir. Yasal ve etik nedenlerden dolayı, nütrisyonel ihmalin yan etkileri çok iyi belirtildiği halde; gebelik süresince nütrisyonel terapinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren prospektif çalışmalar gerçekleştirmek zordur. Buna göre bizim bilgilerimiz ağırlıklı olarak olgu sunumları ve klinik gözlemlere bağlı derlemelerden elde edilir.

Hiperemezis gravidarum

Hiperemezis gravidarum gebe kadınlarda % 0,1–2,0 sıklıkta oluşur ve bu kadınların %5–10'u çok ciddidir ki hospitalizasyon ve intravenöz sıvı elektrolit replasmanı gerekli hale gelir[7]. Rehidrasyon ve stabilizasyon sonrası, oral sıvı ile başlayan ve sıvıdan normal diyete giden şekilde normal beslenmeye başlamak için girişim yapılabilir. Ancak nüks sık görülür ve yine aynı şekilde tedavi edilmelidir. Bu rejim başarısız olduğu zaman her ne kadar özellikle ciddi kusmadan şikayetçi hastalarda pulmoner aspirasyon riskinden dolayı problem oluştursa da nazoenterik tüp ile enteral beslenme denenebilir. Enteral beslenmenin başarısızlığı ispat edildiği takdirde parenteral beslenme (PN) düşünülmelidir. Hiperemezisin özellikle ilk trimestrin sonuna yakın oluştuğu dönemde ve genellikle 2–3 hafta sonra geçtiği için, parenteral nütrisyon bir periferal venden verilebilir. Birkaç çok ciddi olguda uzun dönem için santral venden besleme gerekli olabilir[8, 9]. Bu vakaların yaklaşık %60'ında tiyamin, riboflavin ve vitamin A'nın önemli eksikliği görülür ve bu vakalarda nütrisyonel girişim gecikir ise annede Wernike ensefalopatisi, fetusta geri döndürülemez hasar veya fetus kaybı gibi geri döndürülemez komplikasyonlar ile sonuçlanabilir[7].

Enflamatuvar bağırsak hastalığı

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan kadınlarda malnütrisyon riski yüksektir ve bu vakalarda gebeliğin seyri hastalığın öncesine, mevcut aktiflik durumuna ve intestinal yetmezlik derecesine bağlıdır[10]. Yapay beslenme hem de gebelik esnasında hastalığın

alevlenmesi durumunda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği, hem de normal beslenme durumunu sağlamada önemli bir araç gibi görünmektedir.

Kısa bağırsak sendromu

Kısa bağırsak sendromlu hastalar parenteral beslenmeye bağımlıdır, gebelik esnasındaki artan gereksinimleri dikkate alınması için önceki tedavileri düzenlenmelidir. Buna eş olarak aşırı beslenmeden kaçınmak da kritiktir. İlginç olarak 50 cm'den uzun bağırsağı kalan hastalarda intestinal absorpsiyonda gebeliğin bazı yararlı etkileri görülebilir[11]. Bu olgularda parenteral nütrisyon protein-enerji ilavesi artışı sıradan hesaplamalar ile tahmin edilenden daha azdır. Bir diğer önemli problem ise tahmini su ve elektrolit gereksinimlerinin sıvı birikimi ve ödeme eğilim yaratmasıdır. Anne ve fetusun sık klinik değerlendirmeleri uygun olan parenteral beslenme volümü ve bileşimin sonraki modifikasyonu için gereklidir.

8.20.3. Gebelikte parenteral beslenme

Eğer parenteral beslenme gebelikte bir hafta kadar gerekli ise genellikle problemsizdir. Uzun tedavi gerekliliğinde ise, gebelik esnasında parenteral nütrisyon gereksinimlerine ilişkin bilimsel verilerin eksikliğinden besin ihtiyacının kesin değerlendirilmesi zordur. Uzun süre beslenen hastalarda magnezyum, çinko, fosfat, demir, folat ve B_{12} vitamini subklinik eksikliği belirtilmiştir ve D vitamini ve kalsiyumun ek olarak verilmesi gerekli olabilir. Mikrobesinlerin gereksinimleri, sindirim sisteminin işlevini olumsuz etkileyen primer bozukluğa bağlıdır. Tedavinin ana hedefi fizyolojik olarak beslenen hamile kadının kilo artışını elde etmek (BMI'e bağlı olarak) örneğin; ortalama gestasyonun 20. haftasında 4 kg ve 30. haftasında 8 kg alımı (zayıf kadınlarda daha fazla ve obezlerde daha az kilo alımı olabilir) yanında ayrıca ultrason ile değerlendirilen uygun fetal büyüme olmalıdır. Her iki yöntem de beslenme desteğinin etkisini izlemek için kullanılmalıdır.

Önceki çalışmalar düşük kalitede yağ emülsiyonları veya aşırı hızlı infüzyon ile ilişkili yan etkileri bildirmiş ve bazı yağ emülsiyonlarının gebelik esnasında kontrendike olduklarını belirtmişlerdir. Mevcut uzlaşılan görüş ise yağ verilmeli ancak 20–24 saat boyunca, üçlü karışımın bir parçası olarak verilmeli ve toplam kalorinin %25–30'u ile esansiyel yağ asitlerini sağlamalıdır.

Gebelik esnasında parenteral nütrisyon ilk olarak 1972'de kullanılmıştır. Şimdiye dek pek çoğu ikinci ve üçüncü trimestrde olan 100'den fazla gebelik süresince uzun parenteral beslenme olgusu yayımlanmış; Şangay'da 5 yıllık ev parenteral nütrisyon (HPN) sonrası normal gebelik vakasını da içeren 9 yayımlanmış rapor ise konsepsiyondan doğuma[12, 13, 14, 15] ev parenteral nütrisyon bağımlı idi. Polonya'da 4 hasta ciddi kısa bağırsak sendromu nedeniyle 7–10 yıl boyunca HPN ile beslenirken gebe kalmış ve anneler termde 2 sağlıklı erkek ve 3 sağlıklı kız bebek dünyaya getirmişlerdir. Her ne kadar bazı parenteral beslenmeler periferal venler ile verilse de[16] 2–3 haftadan uzun sürecek beslenmelerde pek çok merkez santral venöz kateterizasyon kullanmaktadır.

Tablo 8.20.1. Gebelikte parenteral nütrisyon stratejisi

Dönem	Parenteral nütrisyon stratejisi
Konsepsiyon öncesi	– Malnütrisyonu tedavi et – Elektrolit ve mineral açıklarını düzelt – Eser element ve vitaminleri doldur – Bireyselleştirilmiş nütrisyonel rejim ayarla
Birinci trimestr	– Parenteral rejimde değişiklik yok
İkinci trimestr	– Maternal kilo alımı ilk trimestr sürecinde uygunsa/ılımı, toplamda 1–3 kg/ rejimde değişiklik yok – Maternal kilo alımı birinci trimestrde suboptimal ise rejime günlük 300 kcal ve 10–30 g protein ekle
İkinci ve üçüncü trimestr	– Maternal kilo alımı haftada 250–500 gr ise değişiklik yok – Maternal kilo alımı haftada <250–500 gr ise rejime günlük 300 kcal ve 10–30g protein ekle
Postpartum ve laktasyon	– Standart rejim – Emzirme döneminde ekstra sıvı gerekli olabilir

Özet

Özet olarak, gebelik anne ve bebek için yeterli beslenmenin hayati önem taşıdığı özel bir durum teşkil eder. Aç veya yarı aç gebede beslenme desteğini vermede gecikme fetusu olumsuz etkiler ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Beslenme desteği tüm bu durumlarda erken uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Melzer K, Schutz Y. Prepregnancy body mass index and resting metabolic rate during pregnancy. Ann Nutr Metab 2010; 57:221–227.
2. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR Calles J et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol 1993; 264:60–67.
3. Smith CA. Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944–1945). J Pediatr 1947; 3:229–243.
4. Tresadern JS, Falconer GF, Turnberg LA, Irving MH. Successful completed pregnancy in a patient maintained on home parenteral nutrition. BMJ 1983; 286:602–603.
5. Breen KJ, McDonald IA, Panelli D, Ihle B. Planned pregnancy in a patient who was receiving home parenteral nutrition. Med J 1987; 146:215–217.
6. Adami GF, Friedman D. Intravenous nutritional support in pregnancy. Experience following biliopancreatic diversion. Clin Nutr 1992; 11:106–109.
7. Kuşcu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum – current concept and management. Postgrad Med J 2002; 78:76–79.
8. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. J Womens Health (Larchmt) 2009; 18:1981–1987.
9. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. JPEN 1998; 22:238–241.
10. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut 2003; 52:159–161.
11. Drozdowski LA, Clandinin MT, Thomson ABR. Morphological, kinetic, membrane biochemical and genetic aspects of intestinal enteroplasticity. World J Gastroenterol 2009; 15:774–787.
12. Kirby DF, Fiorenza V, Craig RM. Intravenous nutritional support during pregnancy. JPEN 1988; 12:72–80.
13. Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. J Matern Fetal Med 1999; 8:164–167.

14. Wolk RA, Rayburn WF. Parenteral nutrition in obstetric patients. Nutr Clin Pract 1990; 5:139–152.
15. Wu ZH, Huang DX, Zhang YW, Wu ZG. Normal gestation after 5 years on home parenteral nutrition. Clin Nutr 1993; 12:43–46.
16. Watson LA, Bommarito AA, Marshall JF. Total peripheral parenteral nutrition in pregnancy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990; 14:485–489.

8.21. Yenidoğanda nütrisyon desteği

JWL Puntis
Çeviren: ***K Demirağ***

Öğrenim hedefleri

- Çok düşük doğum ağırlıklı ve prematür infantlarda erken nütrisyon desteği gereksiniminin kavranması
- Yenidoğanda parenteral nütrisyon endikasyonlarının öğrenilmesi
- Yenidoğanda parenteral nütrisyon gereksinimlerinin öğrenilmesi
- Parenteral nütrisyonla ilgili potansiyel komplikasyonların öğrenilmesi
- Prematür yenidoğanda enteral nütrisyon desteğine yaklaşımın öğrenilmesi

Giriş

37. haftadan önce doğan infantların "prematür" olarak adlandırılmasına rağmen bu tanım prognoz, doğumda nütrisyonel durum, eşlik eden hastalık ve nütrisyonel gereksinimler açısından ileri derecede heterojen bir grubu içerir. Miadından 15 hafta önce 600 g doğan, mekanik ventilasyon, hipotansiyon nedeniyle inotrop ve sıvı resüsitasyonu gerektiren hasta infant ile 35 haftalık doğan, 2,5 kg ağırlığında ve yatağında yatan infant çelişki oluşturmaktadır. İlk infant yalnız %50 yaşama şansına sahiptir, düşük hacimlerde sütü bile tolere edemez ve yüksek nekrotizan enterokolit (NEK) riski taşır. Diğer infantta ise emme ve yutma refleksleri tam olarak gelişmemişse de doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde sütle tam beslenmeyi tolere eder ve prognozu çok iyidir. Şüphesiz en önemli nütrisyonel sorunlar ileri derecede prematür olan ve özellikle doğum ağırlığı 1,5 kg'ın altında olan infantlarda yaşanmaktadır.

8.21.1. Enteral nütrisyon mu, parenteral nütrisyon mu?

Parenteral nütrisyon (PN), gastrointestinal fonksiyon bozukluğu nedeniyle enteral yolla nütrisyonel gereksinimler karşılanamadığında endikedir. Prematür infantta gastrointestinal kanal fonksiyonel olabilir ancak motor fonksiyonların gelişmemesi sıklıkla gastrik staza, gastroözofageal reflüye, yetersiz dışkılamaya ve abdominal distansiyona yol açar ve bu durum tam enteral beslenmeye geçilmesini geçici olarak engelleyebilir. Bu hasta grubunda parenteral ve enteral nütrisyonu karşılaştıran geniş vaka serili çalışma yoktur[1]. Bunun nedeni majör konjenital bağırsak anomalisine sahip infantlarda PN'un yararlarının aşikar olması ve PN uygulamaları başlamadan önce bu hastaların açlıktan ölmesidir. Preterm infantta açlık periyotlarının engellenmesi öncelik taşır zira

hayvan çalışmalarında gelişmenin kritik devrelerindeki yetersiz beslenmenin beyin gelişiminde, fonksiyonlarında ve daha sonraki büyümede kalıcı hasarlara neden olduğu gösterilmiştir. Pratikte bu durum PN'a başlanılması ve daha sonra yavaş yavaş enteral nütrisyona geçilmesi anlamını taşımaktadır. Ancak akılda tutulmalıdır ki optimal nütrisyonel stratejiler henüz tanımlanmamıştır[2]. Termdeki infantta postoperatif ileus, emici yüzey alanının (ince bağırsak) kaybı, şiddetli dismotilite (psödo-obstrüksiyon) ve konjenital mukozal hastalık uzun dönem PN endikasyonlarıdır.

İnfantın yaşı ne kadar küçükse beslenme gereksinimlerinin karşılanması o kadar öncelik taşır. 1 kg ağırlığındaki infant minimal subkutan yağ deposuna sahiptir ve kas proteinleri dahil tüm enerji rezervlerini kullansa dahi yalnızca birkaç gün yaşayabilir. İdeal olarak beslenme desteği uterustakine benzer bir gelişme hızı yanında optimal nörolojik gelişme de sağlamalıdır. Prematürite ve enteral beslenmenin majör risk faktör olduğu NEK önemli bir tehlikedir. 1,5 kg altında doğan infantların yaklaşık olarak % 8'inde NEK klinik gidişi bozmaktadır. %25–40 mortaliteye sahiptir ve kısa bağırsak sendromu dahil olmak üzere ciddi morbidite nedenidir. Vaka kontrol çalışmalarında sütle beslenme miktarının hızla artırılmasının NEK gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmişse de yüksek riske sahip infantlarda "profilaktik" TPN uygulanmasının NEK'i önleyici etkisine dair kanıt yoktur. Eğer bir infantta NEK gelişirse, genellikle 10–14 gün süreli kesin TPN endikasyonu (yani PN ve bağırsağın dinlendirilmesi) mevcuttur.

Bağırsak mukozasının nadir konjenital bozukluklarında (örn. mikrovillus inklüzyon hastalığı) da kaçınılmaz PN endikasyonu vardır. Bu infantlarda PN yaşam kurtarıcıdır ve ince bağırsak transplantasyonu uygulanıncaya kadar büyüme-gelişmeyi sağlar.

Preterm infantta nütrisyonel rezervler (yani doğum ağırlığı/gestasyon), NEK riski, eş zamanlı organ yetmezliği/immatürite enteral yolla beslenme gereksinimlerinin karşılanmasını etkileyen faktörlerdir ve bu hastalarda PN'un yasaklanması söz konusu değildir. Birçok yenidoğan ünitesinde doğum ağırlığı 1,0 kg'ın altındaki infantlara hemen her zaman doğumdan sonraki ilk bir-iki hafta PN uygulanmakta ve bu sürede sütle beslenme yavaş yavaş artırılmaktadır. 1000–1500 g arasındaki rölatif olarak stabil infantlar ve daha fazla doğum ağırlığına sahip olanlara ise yalnız enteral beslenme verilmektedir. Ancak nütrisyon desteği politikalarında geniş varyasyonların olması bir yöntemin diğerine üstünlüğünü gösteren kesin kanıt olmadığını yansıtmaktadır.

8.21.2. Nütrisyon desteğinin hedefleri

Nütrisyon desteğinin hedefleri normal nütrisyonel durum ve büyüme sağlanır veya idame ettirilirken nütrisyona bağlı komplikasyonların engellenmesidir. Çeşitli doğum ağırlıklarında enteral ve parenteral nütrisyonel gereksinimleri detaylı olarak tanımlanmıştır[4–7]. Eğer preterm infant için "altın standart" in utero büyüme ve gelişme hızının yakalanması ise bu hedefe ulaşmak sıklıkla zordur. Prematür olarak doğan çoğu infant, aynı post-konsepsiyonal yaştaki term infanta göre daha düşük ağırlıklarla taburcu olmaktadır. Uzun dönem sonuçların detaylı tartışması bu bölümün konusu dışında olmakla birlikte giderek artan epidemiyolojik kanıtlar yaşamın erken

devrelerindeki beslenme ve büyüme ile erişkin devresindeki hastalıklar arasında kuvvetli ilişki göstermektedir. Özellikle preterm infantta erken nütrisyonel desteğin nörolojik gelişmeyi etkilediği olası görülmektedir. Örneğin term infantlar için hazırlanan sütler preterm infantlarda kötü nörolojik sonuçlara yol açmış ve preterm infantlar için özel formüller geliştirilmiştir[8]. Ancak nütrisyon desteğinde agresif bir yaklaşım uygulanmasının[9] uzun dönemde avantaj sağlayıp sağlamayacağı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca anne sütü bazı yönlerden nütrisyonel açıdan yetersizse de (örn. düşük protein, enerji, mineral ve sodyum içeriği), nörolojik gelişmede avantaj sağladığı ve erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından uzun vadeli olası koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

8.21.3. Erken nütrisyonel yaklaşım

Prematür yenidoğanda enteral beslenme hacimlerinin artırılmasıyla gelişebilecek olan gastrik staz, abdominal distansiyon, solunumsal problemler ve NEK riski, PN ile ilişkili katetere bağlı dolaşım enfeksiyonu, glukoz-yağ intoleransı, sıvı yüklenmesi ve kolestaz riski ile karşılaştırılmalıdır. Düşük doğum ağırlıklı ve düşkün infantlarda genel yaklaşım, yaşamın ilk günlerinde PN ile desteklenen 0,5 ml/saat (doğum ağırlığı <1 kg) veya 1 ml/saat (doğum ağırlığı >1 kg) hızında minimal enteral ("hipokalorik" veya "trofik") beslenme uygulanmasıdır. Enteral beslenme tolere edildiği ölçüde, 25 ml/kg/gün hızını geçmeyecek şekilde, ilk bir hafta veya daha fazla sürede yavaşça artırılır. Mümkünse tam enteral beslenme desteği sağlanana kadar anne veya başkasının sütü tercih edilmeli ve sonrasında devam edilmelidir.

Prematür infantta PN'a başlanmasının klinik stabilite sağlanıncaya kadar ertelenmesi ve besin alımının bir haftadan daha uzun bir sürede geliştirilmesi yaygın bir yaklaşımdı. Bu yaklaşım ciddi asidoz, hiperammonemi ve koma gibi metabolik komplikasyon gelişme endişesine bağlıydı ki bu komplikasyonlar günümüzde oldukça nadir görülmektedir. Doğumdan sonra 24 veya 72 saat parenteral amino asit uygulanan preterm infantlardan elde edilen seri 24 saatlik denge ölçümleri, erken beslenme ile 1. günden itibaren pozitif azot dengesi sağlanırken, geç beslenme ile 4. güne kadar sağlanamadığını göstermiştir. Amino asitlerin 2. günden itibaren veya 4. günden sonra verilmesinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, erken verilen grupta protein sentezinde artış ile azot dengesinde pozitiflik gösterilmiştir. Preterm infantlara doğumdan itibaren amino asit verilmesi güvenli görünmektedir ve protein kütlesi kaybını engelleyebilir. Yaşamın ilk 48 saati içerisinde uygulanan çeşitli beslenme rejimleri (glukoz, glukoz/amino asitler veya amino asit/glukoz/yağ) de karşılaştırılmıştır. Plazma amino asit konsantrasyonları, yalnız İV amino asit verilmeyen infantlarda azalmıştır. Gruplarda plazma trigliserid, kolesterol ve bilirübin konsantrasyonları benzer bulunmuş, hipoglisemi ile en az yağ verilen grupta karşılaşılmıştır. Bu çalışmalar, ilk 24 saatte PN'a başlanmasının pratik ve güvenli olduğunu ancak sepsis, belirgin asidoz, ileri derecede prematürite ve ciddi solunumsal hastalık varlığında dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

İntrauterin gelişme geriliği olan, 34 haftalık gestasyondan küçük olan infantlarda (yüksek NEK gelişme riski) süt hacimleri artırılmadan önce en az bir hafta minimal enteral beslenmeye devam edilmektedir. Ancak bu enteral beslenme stratejisinin NEK insidansını azalttığına dair kanıt yoktur ve bu konuda prospektif çalışmalara gereksinim vardır. En azından başlangıç için anne sütü (anneden veya donörden) tercih edilir. NEK'e karşı korunma gibi immünolojik avantajlar sağlayabilir. Preterm infantlar için günümüzde özel formüller geliştirilmektedir. Anne sütünün yapay takviyelerle desteklenmesi de bir alternatiftir.

8.21.4. Parenteral nütrisyon

Azot

Azot gereksinimi kristalize L-amino asit solüsyonları aracılığıyla sağlanır. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1,5 kg) preterm yenidoğanların, uterustakine benzer azot retansiyonunu gerçekleştirebilmek için, yaklaşık olarak 3,5 g/kg/gün amino asit gereksinimi vardır (bakınız Tablo 8.21.1.). Termde doğan infantlarda büyüme için 2,5 g/kg/gün

Tablo 8.21.1. Fetal gelişim için gerekli olan tahmini besin gereksinimleri ([89]'dan alınmıştır)

Vücut ağırlığı	500–700	700–900	900–1200	1200–1500	1500–1800
Fetal kilo alımı					
g/gün	13	16	20	24	26
(g/kg/gün)	21	20	19	18	16
Protein (g/kg/gün) (Nx6.25)					
idrar/deri kaybı	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
büyüme (gelişme)[a]	2,5	2,5	2,5	2,4	2,2
Gereksinim (g/kg/gün)					
parenteral	3,5	3,5	3,5	3,4	3,2
enteral[b]	4,0	4,0	4,0	3,9	3,6
Enerji (kcal/kg/gün)					
Kayıplar	60	60	60	60	60
istirahat tüketimi	45	45	50	50	50
çeşitli tüketimler	15	15	15	20	20
Büyüme (gelişme)[c]	29	32	36	38	39
Gereksinim					
parenteral	89	92	101	101	108
enteral[d]	105	108	119	127	128
Protein / enerji (g/100 kcal)					
parenteral	3,9	4,1	3,5	3,1	2,9
enteral	3,8	3,7	3,4	3,1	2,8

[a] diyetteki proteinden vücuttaki proteine dönüşüm sırasında %90 etkinlik açısından düzeltilmiş değer
[b] parenteral ile aynı ancak diyetteki proteinin %68'inin emildiği dikkate alınmıştır
[c] enerji gereksinimi + büyüme için 10 kcal/kg/gün
[d] diyetteki besinlerin % 85'inin emildiği düşünülürse

Tablo 8.21.2. İnfantlar için uygun olan bazı amino asit solüsyonları ve anne sütünün amino asit kompozisyonları (mg/g)

Amino asit	Vaminolact (Fresenius Kabi)	Primene (Baxter)	Aminoplasmal ped (Braun)	Anne sütü
İzolösin	47	67	28	48
Lösin	107	99	50	104
Lizin	86	109	90	81
Metionin	20	24	16	19
Fenilalanin	41	42	38	41
Treonin	55	37	60	53
Triptofan	21	20	12	20
Valin	55	76	32	54
Histidin	32	38	60	30
Sistin/sistein	15	19	29*	16
Tirozin	8	9	23**	39
Taurin	5	6	0	3
Alanin	96	79	116	47
Aspartat	63	60	38	101
Glutamat	109	99	196	181
Glisin	32	40	0	30
Prolin	86	30	54	85
Serin	58	40	20	55
Arginin	63	84	44	46

* sistein, ** tirozin 6 mg, n-asetil-tirozin 17 mg

amino asit (300–360 mg azot/kg/gün'e eşdeğer) yeterlidir. Yenidoğanlardaki yüksek büyüme hızı, erişkinlere göre daha yüksek oranda esansiyel amino asit gereksinimine yol açar. Metabolik yolaklar tam olarak gelişmediği için erişkinde non-esansiyel olarak kabul edilen bazı amino asitler yenidoğanda esansiyeldir. Bunlar histidin, taurin, sistin/sistein, tirozin, prolin ve glisin'dir. Birkaç değişik azot kaynağı mevcuttur. Bunların bazıları Tablo 8.21.2'de görülmektedir. Karşılaştırma yapılabilmesi için anne sütünün kompozisyonu da tabloda verilmiştir. Solüsyonlar optimal kompozisyon açısından değişik konular temel alınarak üretilmiştir ve amino asitlerin çözünürlük ve stabilitesi gibi faktörler ek zorunluluk olarak getirilmiştir. Örneğin tirozin düşük çözünürlüğe sahipken sistein stabil değildir. Bu amino asitlerin daha çözünür ve stabil asetillenmiş formları kullanılarak alımlarının artırılması idrarda kayıplarını da artırmaktadır. Bu problem açısından gelecekte dipepditler şeklinde verilmeleri bir çözüm olabilir.

Vaminolact (Fresenius Kabi) yumurta proteininin amino asit profiline benzer şekilde üretilmiştir ve anne sütüne benzemesi amacıyla modifiye edilmiştir. Vamin 9 (daha büyük çocuklar ve erişkinler için üretilmiştir) ile karşılaştırıldığında fenilalanin içeriği belirgin olarak azaltılmıştır ve PN sırasında plazma fenilalanin konsantrasyonunda

belirgin azalmaya yol açar. Erişkinler için üretilen amino asit solüsyonlarının verildiği infantlarda yüksek plazma fenilalanin konsantrasyonları belirlenmişse de daha sonraki takip çalışmalarında nörolojik gelişim açısından olumsuzluk saptanmamıştır. Yakın zamanlı bir domuz çalışmasında Vaminolact verilmesiyle azalan aromatik amino asit alımının büyüme ve azot retansiyonunda kısıtlayıcı faktör olabileceği ileri sürülmüştür.

Primene (Baxter), preterm ve termde infantların umbilikal kord plazma amino asit konsantrasyonlarına benzer şekilde üretilmiştir. Aminoplasmal ped'in (Braun) içeriği ise prematür infant ve yenidoğanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalardan elde edilen amino asit yararlanım verilerine dayandırılmıştır. Tablo 8.21.2'de görülebileceği üzere solüsyonlar birbirine benzer yapıdadır ve birbirlerine üstünlükleri henüz belirlenmemiştir. Protein yıkımı ve azot dengesini de içeren daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Bazı çalışmalarda termde infantlarla karşılaştırıldığında prematürlerde PN sırasında proteolizin baskılanmasına direnç olduğu gösterilmiştir. Preterm infantların özgün metabolizması, doğumda gelişimsel ve nütrisyonel açıdan yaygın farklılıkları ve besin gereksinimlerine hastalıkların ve ilaçların etkileri düşünüldüğünde, tüm infantların gereksinimini her koşulda karşılayacak bir amino asit solüsyonunun olması imkansızdır.

Karbonhidrat

Glukoz, tüm hücrelerde metabolize edilebildiği ve merkezi sinir sistemi, eritrositler ve renal kortekste esansiyel besin ögesi olduğu için, PN sırasında tercih edilen karbonhidrattır. Yüksek infüzyon hızları hiperglisemiye, glukozüriye ve ozmotik diüreze yol açabilir. Alımın birkaç gün içerisinde artırılması genellikle iyi tolere edilir. 6–8 g/kg/gün hızında başlanır ve tolere edildiği ölçüde 18 g/kg/gün hızına kadar artırılabilir. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda toleransı sağlamak amacıyla bazen insülin infüzyonu gereklidir[5, 10] ancak güvenilirliği ve klinik sonuç üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Yağ

Yağ emülsiyonları venlere irritan değildir, kaloriden zengindir ve esansiyel yağ asitlerini sağlarlar. Karbonhidrat bazlı rejimlere yağ eklenmesiyle enerji alımının artırılması azot retansiyonunu iyileştirmektedir. İntralipid (Fresenius Kabi) %10, %20 ve %30'luk emülsiyon şeklinde mevcuttur ve yumurta sarısı fosfolipiti ile emülsifiye edilmiş soya fasulyesi yağı içermektedir. Tamamen uzun zincirli trigliseridlerden (LCT) oluşmaktadır ve infüzyonu ile plazma kolesterol ve fosfolipit konsantrasyonunda artışa neden olur (%20 'lik emülsiyon ile %10'a göre daha az belirgin). Lipofundin LCT/MCT (Braun) hem LCT, hem de orta zincirli trigliseridler (MCT) içerir ve teorik olarak kandan daha hızlı temizlendiği ve tama yakın okside olduğundan avantaj sağladığı kabul edilmektedir. İnfantlarda MCT kullanımına ait fazla deneyim mevcut değildir ve LCT içeren ürünlere karşı avantajı belirsizdir. Zeytinyağı bazlı bir emülsiyon (Clinoleic; Baxter) İntralipid ile karşılaştırıldığında çok düşük poliansatüre yağ asidi içeriğine sahiptir, bu açıdan daha

"fizyolojiktir" ve enflamatuvar yanıt ve pulmoner hemodinami açısından potansiyel avantajlara sahiptir.

Preterm infantlarda, özellikle büyüme geriliği veya aşırı düşük doğum ağırlığı olan infantlarda, lipitlere tolerans azalmış olabilir ve plazma trigliserid konsantrasyonları monitorize edilmelidir. L-karnitin, yağ asitlerinin oksidasyon öncesinde mitokondiri iç membranından transferini kolaylaştırır ama lipit emülsiyonlarının içeriğinde yoktur. PN sırasında düşük plazma karnitin konsantrasyonları belirlenmişse de rutin olarak kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur. Lipit emülsiyonunun metabolizmasından kaynaklanan serbest yağ asitleri teorik olarak bilirübini albümindeki bağlanma bölgesinden uzaklaştırıp sarılıklı bebekte kernikterus riskini artırabilir. Risk muhtemelen çok düşük olmasına rağmen genel yaklaşım, plazmada indirekt bilirübin 180 μmol/L'nin üzerindeyse lipidin kesilmesi şeklindedir. Solunum sıkıntısı olan preterm infantta lipit infüzyonu arteriyel oksijen basıncında azalmaya yol açabilir. Bunun olası nedeni akciğerde hipoksik vazokonstriksiyonun vazoaktif metabolitler tarafından engellenmesi ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunun artmasıdır. Bazı çalışmalarda pretermde pulmoner fonksiyon bozukluklarında lipit emülsiyonları suçlanmıştır[11]. Ancak prospektif randomize çalışmalarda erken devrede İntralipid kullanımıyla daha sonra gelişen kronik akciğer hastalıkları arasında bağlantı kurulmamıştır.

Lipit emülsiyonlarının enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını bozma potansiyeli olduğuna dair birçok görüş ileri sürülmüştür. Santral ven kateterizasyonu uygulanmış olan preterm infantlarda koagülaz negatif Stafilokok septisemi riskinin artabileceği gösterilmiş olmasına rağmen çok az sayıda çalışmada klinik anlamlı bir etki belirlenmiştir. Sepsis riski çok yüksek olmadıkça lipit infüzyonuna devam edilmesinden elde edilen nütrisyonel avantajlar teorik dezavantajlardan daha fazladır. Zeytinyağı ve balık kökenli yağ içeren yeni jenerasyon emülsiyonlar immünolojik ve enflamatuvar yanıtları modüle etme potansiyeline sahiptirler ancak bu özelliğin yenidoğanda klinik avantaj sağlayıp sağlamayacağı henüz bilinmemektedir. Balık yağının karaciğer hastalığı ile ilişkili bağırsak yetersizliğini önlemede veya geri döndürmede rolü olabilir[12]. Dokosaheksa-enoik asit, gelişen beynin önemli bir yapısal komponenti olduğu için yenidoğan nütrisyon desteğinde ω-3 yağ asitlerini sağlayan yeni emülsiyonlar kullanım alanı bulabilirler.

Kalsiyum ve fosfat

Preterm infantta metabolik kemik hastalığı sık görülmektedir ve yetersiz mineral alımına sekonder geliştiği düşünülmektedir. Kalsiyum ve fosfat PN solüsyonlarında kısıtlı çözünürlüğe sahip olduğundan rölatif olarak yüksek gereksinimlerin karşılanması güçtür. Preterm infantta kalsiyum:fosfat oranının 1,7:1 olmasının ideal olduğu kabul edilmektedir (fetustaki retansiyon oranı). Kalsiyum glukonat ile monobazik ve dibazik potasyum fosfat karışımının yerine kalsiyum gliserofosfat'ın kullanılması solüsyonda daha yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve fosfat bulunmasını sağlar. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda plazma fosfat düzeyi genellikle 2,0 mmol/L'nin üzerinde tutulmalıdır.

Tablo 8.21.3. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği ile Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği tarafından önerilen vitamin ve eser element gereksinimleri[1]. Tablo 8.21.5'te gösterilen rejimlerde alınan miktarlar dördüncü sütunda görülmektedir.

Vitamin	İnfantlar doz /kg/gün	Tablo 8.21.5'teki örnek rejimde verilen miktarlar /kg/gün
Suda Çözünenler:		
Askorbik asit (mg)	15–25	11,3
Tiyamin (mg)	0,35–0,5	0,31
Riboflavin (mg)	0.15–0,2	0,49
Niasin (mg)	4,0–6,8	4,90
Pridoksin (mg)	0.15–0,2	0,49
Folik asit (µg)	56	40,00
Siyanokobalamin (µg)	0,3	0,50
Pantotenat (mg)	1,0–2,0	1,65
Biotin (µg)	5,0–8,0	6,00
Yağda Çözünenler:		
A (µg)*	150–300	276,0
D (µg)*	0,8 (32 İÜ)	4,0
K (µg)	10,0	80,0
E (mg)*	2,8–3,5	2,8

* 1 µg retinol eşdeğeri (RE)=1 µg tümü trans retinol=3,33 İÜ A vitamini; 10 µg D vitamini=400 İÜ; 2,8 mg α-tokoferol=2,8 İÜ

Element	Preterm infant µg/kg/gün	Termde infant µg/kg/gün	Tablo 8.21.5'te verilen miktarlar µg/kg/gün
Zn	450–500	250<3 ay 100>3 ay	250 250
Cu	20	20	20
Se	2,0–3,0	2,0–3,0	2,0
Cr	0	0	0
Mn	1,0	1,0	1,0
Mo	1,0	0.25	0
I	1,0	1,0	1,0
Fe	200	50–100	100

Vitaminler ve eser elementler

Günümüzdeki delillerin ışığında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin Beslenme Komitesi, PN sırasında alınması gereken vitamin, eser elementler (Tablo 8.21.3.) ile kalsiyum, magnezyum ve fosfor miktarlarıyla ilgili rehber yayımlamıştır[2]. Optimum gereksinimler halen tartışılmakla birlikte günümüzde pratikte en sık başvurulan rehberdir.

Yeni substratlar

Son yıllarda PN sırasında kullanılmak üzere yeni suplemanlar geliştirilmiştir. Bunların hiçbirisi henüz standart infant rejimlerine girmemiştir. İnozitol, membran fosfolipitlerinin komponentidir ve anne sütünde bulunur. İnozitol verilmesi immatür hayvanlarda pulmoner surfaktan miktarını artırdığından surfaktan eksikliğine bağlı ARDS gelişme riski olan preterm infantlar için özellikle gündeme gelmiştir. Ekzojen surfaktan tedavisi almayan infantlarda beş gün intravenöz inozitol uygulanmasıyla kronik akciğer hastalığı riski anlamlı olarak azalmıştır.

Glutamin bağırsak ve immün sistem hücreleri için özel enerji kaynağıdır. Kastan glutamin salınması bu dokularda oksidatif metabolizma için karbon kaynağı sağlamaktadır. Glutaminin olası yararları arasında gastrointestinal kanal için özel yakıt sağlaması, kasta intraselüler glutamin havuzunu doldurması ve bağırsak bariyer fonksiyonunu koruması sayılabilir. 1000 g'dan düşük doğum ağırlığına sahip infantlarda glutamin desteğinin sağlanması mortalite ve geç sepsis riskini azaltmamıştır[15]. Ornitin α-ketoglutarat (OKG) α-ketoglutarik asidin ornitin tuzudur, glutamin ile aynı karbon iskelete sahiptir ve erişkinlerde postoperatif devrede azot kaybını azalttığı gösterilmiştir. OKG ile enteral suplementasyon, ratlarda büyüme hızını artırmakta, insülin ve büyüme hormonu salınımını stimüle etmektedir. Gelişme geriliği olan ve parenteral yolla beslenen çocuklarda PN solüsyonuna eklenen OKG'nin lineer boy uzama hızını ve büyüme faktörü (IGF-1) konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiş ancak etki mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu yeni substratların klinik kullanımda önemli rolünün olup olmayacağının belirlenebilmesi için yeterli denek sayısına sahip randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Reçeteleme ve karışım oluşturma (compounding)

PN uygulamaları ideal olarak multidisipliner nütrisyon ekibi aracılığıyla santralize olmalıdır[16]. Olası yararlar metabolik ve katetere bağlı komplikasyonlarda azalma ve gereksiz PN uygulamalarının engellenmesidir. Parenteral beslenme, standart solüsyonların uygun sıvı volümü sağlanacak şekilde birleştirilmesiyle verilebileceği gibi ağırlık ve yaşa uygun detaylı rejimler içeren bilgisayar programları aracılığıyla da uygulanabilmektedir (Tablo 8.21.4., 8.21.5.). Bilgisayar aracılığıyla hazırlandığında parsiyel enteral beslenmenin nütrisyonel katkısı ve ek intravasküler sıvıların PN ile dengelenmesi söz konusudur. Bu fleksibilite en çok sıvı elektrolit gereksinimleri değişken olan çocuklarda yararlıdır. PN reçetesi servisteki bilgisayarda hazırlandıktan sonra karışım oluşturma (compounding) ünitesindeki bilgisayara ağ aracılığıyla aktarılabilir ya da reçetenin çıktısı yollanabilir. Yağ, glukoz, amino asitler, vb. maddelerin gram cinsinden miktarları ünitedeki bilgisayar aracılığıyla solüsyonların hacim cinsine çevrilir ve hazırlanacak torbaların üzerine yapıştırılacak şekilde çıktı alınır. Ünite aseptik şartlara sahiptir ve dolumu hızlandırmak için otomatik titrasyon cihazları mevcuttur.

Erişkinler için çoğu PN uygulamaları dekstroz, amino asit ve yağların tek torbada karışımıyla sağlanmaktayken (üçü bir arada torbalar) infantlarda genellikle lipit emülsiyonunun ayrı infüze edildiği iki torba sistemi kullanılmaktadır. Bunun nedeni

Tablo 8.21.4. Preterm infant için parenteral sıvı ve nütriyent alım rehberi[52]

PN içeriği	/kg/gün preterm infant	/kg/gün term infant, ilk ay
Sıvı ml	60–180	60–180
amino asit g	1,5–4,0	1,5–3,0
karbonhidrat g	6,0–18,0	8,0–16,0
lipit g	3,0–4,0	2,0–3,0
Na mmol	0–3	0–3
K mmol	0–2	0–2
Ca mmol	0,8	0,8
Mg mmol	0,2	0,2
P mmol	0,5	0,5

Sıvı hacmi 60 ml ile başlayıp 6 gün içerisinde artırılabilir. Tolere edildiği sürece glukoz günlük olarak artırılabilir – alımı normalde non-protein kalorilerin % 60–75'i olmalıdır. Plazma trigliserid konsantrasyonları hiperlipidemi riski olan hastalarda izlenir, örn. Aşırı düşük doğum ağırlığı, yüksek lipit alımı, sepsis, katabolizma. Gelişen yenidoğanlar 1,3–3 mmol Ca/kg/gün ve 1–2,3 mmol P/kg/gün'e ihtiyaç duyabilirler; Ca:P oranı (mol/mol) 1,3–1,7 arasında olmalıdır. PN hakkında tüm yönleriyle daha detaylı bilgi için kaynağa bakınız[52].

Tablo 8.21.5. İnfantta parenteral nütrisyon rejimlerine örnekler. 1, 2 ve 3. rejimler yenidoğanda PN'un ilk üç gününde uygulanmaktayken, rejim 4 dördüncü gün ve sonrasında uygulanmaktadır. Bu gereksinimler gestasyonel yaş ve nütrisyonel tolerans gibi klinik duruma göre ayarlanmalıdır.

Rejim numarası:	/kg/gün	1	2	3	4
amino asit	g	0,8	1,5	2,0	2,5
karbonhidrat	g	10	12	13	14
yağ	g	1	2	3	3,5
sodyum	mmol	3	3	3	3
potasyum	mmol	2,5	2,5	2,5	2,5
kalsiyum	mmol	1	1	1	1
magnezyum	mmol	0,2	0,2	0,2	0,2
fosfat	mmol	0,4*	0,4*	0,4*	0,4*
demir	µg	100	100	100	100
SolVito A	ml	1	1	1	1
Vitlipid N Infant	ml	4	4	4	4
Peditrace	ml	0,5	1	1	1

Not. İnfant preterm ise fosfat 1 mmol/kg/gün'e yükseltilebilir.
*Fosfat, Addiphos ampul/şişe eklenirken hesaplamalarda bu ürünün sodyum ve potasyum içeriği de dikkate alınmalıdır. Eğer sodyum glisserofosfat enjeksiyonu uygulanıyorsa sodyum içeriği dikkate alınmalıdır. SolVito N, Vitlipid N Infant ile yeniden yapılandırılabilir ve karışımdan 1 mL kullanılır.
(Peditrace, SolVito N ve Vitlipid N Fresenius Kabi tarafından üretilmektedir.)

solüsyonlarla ilgili stabilite problemleri yaşanmasıdır. Özellikle pediatrik PN sırasında yüksek konsantrasyonda divalan katyonlara gereksinim vardır. İki ayrı infüzyonun dolaşıma katılmadan hemen önce karışmasıyla hangi etkilerin olduğu son yıllara kadar araştırılmamıştı. Özellikle solüsyona rutin olarak heparin eklendiğinde yağ damlacıklarının sıklıkla birleştiği tahmin edilmektedir ancak bu konunun klinik önemi bilinmemektedir.

Venöz yol sağlanması

PN solüsyonları periferik veya santral venöz kateter aracılığıyla uygulanabilirler. Periferik bir ven kullanıldığında dekstroz konsantrasyonu %12,5'u aşmamalıdır zira yenidoğanda sıvının ekstravazasyonu ciddi doku nekrozu ve skar dokusu oluşumuna yol açabilmektedir. Santral ven kateterizasyonu için sıklıkla 2 FG (0,6 mm) silastik kateterler kullanılmaktadır. Santral ven yaklaşımı mümkün değilse periferik kanül olarak da kullanılabilmektedirler. Yaşamın ilk birkaç gününde santral kateterin cilde flasterle tespiti deride ciddi hasarlanmaya yol açabilir. Kateterizasyon uygulamasının keratinizasyon oluşana kadar ertelenmesi düşünülebilir. Fonksiyonel bir venöz yol sağlanamazsa, yüksek konsantrasyonda dekstroz içeren solüsyonlar uygulandığında veya siklik PN uygulanıyorsa (tüm sıvılar gece verilir) geniş çaplı Broviac tip kateter genel anestezi altında cerrahi olarak yerleştirilmelidir[15].

Filtreler ve pompalar

Amino asit ve dekstroz solüsyonları bakteriyi uzaklaştırmak için genellikle 0.22 μ çaplı filtreler kullanılarak uygulanmaktadır. Compounding ünitesinde aseptik koşullarda hazırlanan solüsyonların bakteriyel kontaminasyon riski çok düşük olduğundan filtrenin daha önemli görevi partiküllü maddelerin uzaklaştırılmasıdır. Lipit emülsiyonları ile kullanılmak üzere bir filtre geliştirilmiştir. Filtrasyon infantlarda erişkinlere göre daha önemli olabilir zira ağırlık bazında sıvı gereksinimi fazladır ve rölatif olarak büyük partikülat yükü vardır. Partikülat ile kontaminasyon flebite yol açmanın yanında granülomatöz pulmoner arterit ve kor pulmonale gibi daha ciddi klinik durumlara da yol açabilir. Partiküllü maddelerin kaynağı solüsyondaki kimyasal etkileşimler ve uygulama setleridir (örn. plastik debris). Filtrasyon aynı zamanda potansiyel olarak fatal olan hazırlama hatalarına bağlı oluşan anstabil solüsyonlara karşı da koruyucudur. PN solüsyonları için volumetrik pompa kullanılmalıdır. Bu pompalar genellikle ml/saat birimiyle kalibre edilmişlerdir ve hacmi ±%5 doğrulukla veren peristaltik pompa mekanizması kullanırlar. 5 ml/saat altındaki akım hızları için perfüzör veya neonatal volumetrik pompa kullanılabilir.

Parenteral nütrisyonun komplikasyonları

Santral venöz katetere bağlı sepsis

Santral venöz katetere bağlı en sık komplikasyon sepsistir. İkinci sırada mekanik problemler yer alır. Enfeksiyonun nedeni çeşitli gram pozitif ve negatif bakterilerle mantarlardır. Bakterilerin bulaş kaynağı hastanın cildi, kateterin bağlantı bölgesindeki ayrılmaya müdahale sırasında sağlık personelinin kontamine etmesi veya gastrointestinal sistemden translokasyon olabilir. İlk bulgu genellikle ateş olmakla birlikte diyare/kusma, vücut sıcaklığında dengesizlik veya artan kan şekeri gibi nonspesifik de olabilir. Sepsisten ilk şüphelenildiğinde kateterden ve periferik venden kan kültürleri alınmalı ve diğer bölgelerde enfeksiyon olasılığı da düşünülmelidir (örn. idrar yolu, akciğer, BOS). Kateter sepsisi tanısı için çeşitli testler mevcuttur ancak hepsi kolay

ulaşılabilir değildir. Perkütan olarak yerleştirilen 0,6 mm'lik kateterlerin çıkartılması mantıklıdır ancak kateterlerin çok azı sonradan enfeksiyon kaynağı olarak belirlenmiştir. Uzun süreli PN için yerleştirilen Broviac tipi kateterlerde enfeksiyon geliştiğinde genellikle çıkartılmadan tedavi uygulanır. Kan kültürlerinin alınmasından sonra antibiyotik duyarlılıkları belirlenene kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (örn. vankomisin + seftazidim). Kateter aracılığıyla mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik 10 gün süreyle verilir. Bazen mikroorganizmalar yalnızca baskılanır ve sepsis tedavinin kesilmesinden hemen sonra tekrarlar. Kateterin çekilip çekilmemesiyle ilgili karar venöz açıklığın sağlanmasındaki güçlük ve PN'a devam etme gereksinimine göre değişmektedir. Mantar enfeksiyonu, antibiyotik kullanımına rağmen devam eden bakteremi/ trombositopeni ve septik emboli kateter çekme endikasyonlarıdır. Kateter sepsisinin önlenmesinde infüzyon sıvıları bağlanırken ve çıkarılırken aseptik tekniklere sıkı şekilde uyulması, kateter bakımıyla ilgili standartların belirlenmesi ve personel eğitimi önemlidir.

Katetere bağlı mekanik komplikasyonlar

Bu komplikasyonlar tıkanma, kıvrılma, nadiren düğüm olma ve yerleştirme sırasında yaşanan komplikasyonlardır. Broviac tipi kateterler bazen lümene serum fizyolojik, alteplaz, ürokinaz, 1 M hidroklorik asit veya %90 etanol enjekte edilmesiyle veya bunların peş peşe uygulanmasıyla açılabilmektedir. Cildin dışındaki kıvrılmalar üretici firma tarafından sağlanan aparatlarla düzeltilebilmektedir. Kateter çekilirken damar içerisinde kalan parça kardiyolog tarafından miyokard biyopsi forsepsi ile veya içinden halka snare geçirilen venöz kateterlerle çıkartılabilir. Kateterin ucuyla atriyum duvarının hasarlanması sonrasında kalp tamponadı oluşumu, Silastik neonatal kateterlerle bile görülmektedir ve ani kollapsa yol açabilir. İngilterede yenidoğanda fatal kalp tamponadı riskinin farkına varılmasıyla kateterin ucunun atriyumda yer almaması gerektiği önerilmiştir[5]. Kateterlerin yanlış yerleşimiyle PN solüsyonunun plevral boşluk, akciğerler, kranyum veya abdomene sızması olasıdır. Mekanik komplikasyon risklerinin azaltılması, kateterlerin yalnız deneyimli hekimler tarafından yerleştirilmesi ve kateter pozisyonunun her zaman radyolojik olarak kontrolü ile olasıdır.

Metabolik komplikasyonlar

Literatürde PN'a bağlı birçok komplikasyon yer almakla birlikte kısa dönem PN uygulamalarına bağlı ciddi ve beklenilmeyen komplikasyonlar nadirdir. Karbonhidrat alımı artırılırken intoleransı belirleyebilmek ve glukozüri ve ozmotik diürezden kaçınabilmek için günde birkaç kez kan glukoz düzeyi kontrol edilmelidir. Uzun süreli PN sırasında idrarda glukoz tetkiki yeterlidir. Yağ toleransı da plazma trigliserid düzeyleri ile monitorize edilmeli ve konsantrasyon 2,5 mmol/L altında tutulmalıdır.

PN uygulaması aylar sürerse diğer metabolik komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Bunların arasında en sık karşılaşılan, sonuç olarak siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen kolestazdır. Birden fazla nedene bağlı olmasına rağmen, enteral beslenmeye ara verilmesiyle pankreatikobiliyer uyarıların kesilmesi önemli bir faktördür ve mümkün olduğu sürece enteral nütrisyonun tam olarak kesilmemesine dikkat edilmesi

gerekliğini açıklamaktadır. Kolestaz için prematürite ve sepsis ek risk faktörleridir ve kısa bağırsak sendromu veya şiddetli dismotilite (örn. gastroşizis) olan infantlarda ciddi karaciğer hastalığı gelişebilir. Uzun süreli PN uygulanan çocuklara enteral yolla ursodeoksikolik asit verilmesinin (10 mg/kg t.d.s.) bazı çocuklarda kolestazı geriletiği gösterilmiştir ve erken dönemde başlanmalıdır. Lipit emülsiyonlarında bulunan bitki sterolleri sarılıkta rol oynayabilir ve lipit alımı azaltıldığında veya belirli bir zaman için kesildiğinde kolestaz düzelebilir. PN sırasında karaciğer fonksiyonlarında bozulma kolin eksikliğiyle de ilişkilendirilmiştir ve gelecekte PN'a kolin eklenmesinin rutin hale gelmesi olasıdır. Balık yağı emülsiyonu IFALD'ı geri döndürmede yardımcı olabilir ancak çalışmalara gereksinim vardır[16].

Peditrace içerisine günümüzde selenyum da eklenmiştir. Rutin selenyum replasmanından önce, uzun süreli PN uygulamasının bir komplikasyonu olarak selenyum eksikliğine bağlı miyopati rapor edilmiştir. Preterm infantlarda çinko gereksinimi yüksektir ve bazen Peditrace suplementasyonuna rağmen özellikle gastrointestinal sıvı kayıpları olan infantlarda çinko eksikliği görülebilmektedir. Bazı vakalarda çinko eksikliğine bağlı tipik deri lezyonları görülmeden önce plazma alkalen fosfataz düzeyinde (çinkoya bağımlı enzim) azalma olabilmektedir. Uzun süreli PN uygulamalarına krom eklenmesi karaciğer ve böbrek yetmezliğiyle ilişkili bulunmuştur. PN solüsyonları yeterli miktarda krom ile kontamine oldukları için Peditrace'e eklenmesi gerekli görülmemiştir. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde manganez toksisitesinin bazal ganglionlarda hasar oluşturduğunun belirlenmesiyle manganez alımı büyük oranda azaltılmıştır. Gereksinimler oldukça değişken olduğundan eser element konsantrasyonları periyodik olarak monitorize edilmelidir. PN solüsyonları alüminyum ile de kontamine olabilmektedir ve alüminyum, kolestaz, merkezi sinir sistemi anomalileri, anemi ve kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Hem preterm hem de termde infantlar PN uygulaması sırasında dokularda alüminyum birikimi açısından risk altındadırlar. Alüminyum yükünün azaltılabilmesi için üretimde arıtma ve şişeleme sırasında (cam, alüminyum kaynağıdır) gelişmelere gereksinim vardır. Tablo 8.21.6'da PN uygulanan stabil hastalarda monitorizasyon önerileri görülmektedir.

8.21.5. Enteral nütrisyon

Enteral beslenmenin ilk hedefi doğum sonrası bağırsak adaptasyonunun stimülasyonudur. Tolerans sağlandıktan sonra enteral beslenme miktarı gereksinimleri karşılayacak şekilde artırılmalıdır. Hem katkı maddeleriyle desteklenmiş anne sütü hem de preterm mamalar, katkı maddeleriyle desteklenmemiş anne sütüne göre daha iyi kilo alımı sağlamaktadır. Anne sütü emilen veya depolanan süt şeklinde olabilir. Anne sütünün depolanmasına giderek daha az başvurulmaktadır zira besin değeri ve viral bulaş konusunda ciddi kaygılar mevcuttur. Buna rağmen anne sütünün iyi tolere edilmesi, NEK riskini azaltması ve nörogelişimsel avantajlar sağlaması nedeniyle depolamanın yeniden popülarite kazanması söz konusudur. Yine de nütriyent içeriği değişkendir ve preterm mamalarla karşılaştırıldığında enerji, protein ve mineral içeriği düşüktür.

Tablo 8.21.6. Parenteral nütrisyon için monitorizasyon protokolü (klinik açıdan stabil hastalar için)

	PN öncesi	Her gün	Haftada 2 kez	Haftada bir	Ayda bir	Altı ayda bir
Plazmada Na	√		√			
K	√		√			
PO4				√		
Bilirübin	√			√		
Ca				√		
ALP				√		
Glukoz		√ 1. hafta		√		
Cu, Zn, Se, Mn					√	
Kolesterol, trigliseridler				Yağ alımı >3 g/kg ise		√
Hemogram, PZ/APTZ, ferritin						√
Al, Cr						√
Folaç; vitamin A, E, D, B1, B2, B6, B12						√
İdrarda Na	√		√			
K	√		√			
Glikoz		√				
Diğerleri Akciğer grafisi Kardiyak eko EKG						√ √ √

Preterm mamalarla beslenen infantlar katkı maddeleriyle desteklenmiş anne sütüne göre daha iyi gelişim göstermektedirler. Araşidonik asit ve dokosaheksa-enoik asit, eikosanoid sentezi ve hücre membranı fonksiyonları için gereklidirler. Prematür infantlar bu bileşikleri esansiyel yağ asidi prekürsörlerinden sentezleyemezler. Preterm mamalar günümüzde uzun-zincirli poliansatüre yağ asitleriyle desteklenmişse de uzun dönem klinik yararlılıkları hakkında kesin kanıt yoktur.

Prematür infantların emme ve yutma kabiliyetleri henüz tam gelişmediğinden sütler genellikle gastrik tüp aracılığıyla verilir. Çoğu üniteler nazogastrik yolu kullansa da bazı üniteler solunumsal komplikasyonları düşünerek orogastrik yolu tercih ederler. Devamlı veya aralıklı boluslar şeklinde beslenme konusunda da yaklaşımlar oldukça değişkendir. Az sayıda denek içeren çalışmalarda, devamlı beslenmenin enerji tüketimini azaltabileceği ve infantlarda büyümenin bolus beslenmeye göre daha hızlı olabileceği gösterilmiştir. Enteral beslenmeye devamlı olacak şekilde başlanması ve emme/yutma koordinasyonu gelişmeye başladığında bolus beslenmeye geçilmesi akla yatkın görünmektedir. Prematür doğan infantlarda büyüme hızının yakalanması açısından hastaneden taburcu olduktan hemen sonra nütriyentlerle zenginleştirilmiş formüller kullanılmaktadır[17]. Ancak erken dönemde büyüme hızının optimizasyonuna önem

verilmelidir zira hızlı kilo alımı ileride obezite, insülin direnci ve diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur[18].

Özet

Konjenital veya edinsel bağırsak hastalıklarına bağlı gastrointestinal yetmezliği olan yenidoğanlarda parenteral nütrisyon hayat kurtaran bir yaklaşımdır. Preterm infantta da bağırsak fonksiyonlarının immatüritesi sonucunda açlığın negatif etkilerinden kaçınmak için beslenmenin parenteral olarak verilmesi gerekmektedir. Prematür yenidoğan umbilikal kord kesilir kesilmez akut olarak besin ögelerinden mahrum kalır ve yeniden beslenmeye mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Günümüz pratiğinde hatalı olarak aşırı temkinli davranılmakta, beslenmeye geç başlanılmakta ve yavaş artırılmakta, bu nedenle uterustaki beslenme hızıyla karşılaştırıldığında zaman içerisinde kümülatif bir defisit ortaya çıkmaktadır. Bu defisitin azaltılması büyüme hızını artırabilir ancak daha iyi nörogelişimsel sonuçlara yol açıp açmayacağı konusunda uzun vadeli değerlendirme gereklidir. Erken parenteral nütrisyon konusunda daha agresif bir yaklaşımın güvenilirliği tam olarak ortaya konmamıştır ancak açlığın ve malnütrisyonun önlenmesinin mutlak öncelik taşıdığı aşikardır. Başlangıçta parenteral nütrisyon uygulanan preterm infantların çoğunda yaşamın ilk bir iki haftası içerisinde tam enteral beslenmeye geçiş mümkün olmaktadır. Geniş çaplı klinik çalışmalarda preterm mamaların term mamalarına üstünlüğü ve değişken kompozisyonuna rağmen anne sütünün avantajları gösterilmiştir. Desteklenen anne sütünün preterm mamalara karşı üstünlüklerinin belirlenmesi için ileri araştırmalar gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Heird WC. Parenteral feeding. In: Sinclair JC, Bracken MB, eds. Effective care of the newborn infant. Oxford: Oxford University Press 1992.
2. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates? J Pediatr Gastroent Nutr 2007; 45:1152–1154.
3. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38:250–169.
4. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. J Nutr 2002; 132:1395–1577.
5. Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:1–87.
6. Tsang R et al. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application. 2nd ed. Cincinnati: Digital Educ Publ 2005.
7. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50:85–91.
8. Lucas A, Morley R, Cole TJ et al. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. Arch Dis Child 1989; 64:1570–1578.
9. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition in the very low birthweight infant. Clinics in Perinatology 2002; 29:225.
10. American society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN) Board of directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patiens. JPEN 2009; 33:255–259.
11. Stahl GE, Spear ML, Hamosh M. Lipid infusions and pulmonary function abnormalities. In: Polin RA, Fox WW eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: WB Saunders Company 1992.

12. Gura KM, Lee S, Valim C et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics 2008; 121:678–686.
13. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2004; 113:1209–1215.
14. Agostoni C, Axelson I, Colomb V et al, ESPGHAN Committee on Nutrition, European Society for Paediatric Gastroenterology. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:8–11.
15. Stringer M. Vascular access. In: Spitz L, Coran AG eds. Pediatric Surgery, 5th ed. London: Chapman and Hall Medical 1995.
16. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Wales PW. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. Pediatr Surg Int 2008; 24:773–778.
17. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson A et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediat Gastroenterol Nutr 2006; 42:596–603.
18. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81:71–73.

8.22. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde nütrisyon desteği

B Koletzko, O Goulet
*Çeviren: **H Özen***

Öğrenim hedefleri

- Malnütrisyon riski olan çocukların ve ergenlerin tanısal değerlendirilmesine genel yaklaşımın anlaşılması
- Çocuk hastalarda nütrisyon desteği başlatılması için kriterleri bilmek
- Çocuklarda enteral nütrisyon desteğinin genel kavramlarını anlama
- Çocuklarda parenteral nütrisyon desteğine yaklaşımı öğrenme
- Hem enteral hem parenteral nütrisyonun olası komplikasyonlarını ve aynı zamanda önleyici stratejileri gözden geçirme

8.22.1. Tanısal yaklaşım

Hasta çocukların büyük bir kısmı normal gıda alımıyla yaşları için uygun enerji ve besin gereksinimlerini karşılayamazlar ve enteral nütrisyon (EN) veya parenteral nütrisyon (PN) yoluyla nütrisyon desteğine gereksinim duyarlar[1]. Nütrisyon tedavisinin uygun ve etkin kullanımı için ilk koşul hastanın beslenme durumunun tam olarak değerlendirilmesi ve beslenme probleminin altta yatan nedenlerinin saptanmasıdır. Örneğin, ekzokrin pankreatik disfonksiyonu olan kistik fibrozisli bir çocuğa, önce malabsorpsiyonu pankreatik enzim preperatlarını uygun şekilde vererek tedavi etmeksizin hiperkalorik bir beslenme rejimi verilmesi çok az yararlıdır. Gereksiz işlemlerle çocuğa sıkıntı vermekten kaçınırken, tanısal yaklaşımın etkili olması gerekir. Bu, tam klinik deneyim ve ayrıntılı ve geniş pediatri bilgisiyle desteklenmiş dikkatli bir yaklaşım gerektirir.

Büyümede duraklaması veya düşük ağırlığı olan çocuklarda, yetersiz besin alımı, aşırı substrat kaybı (örneğin, malabsorpsiyon, renal kayıplar), artmış enerji tüketimi

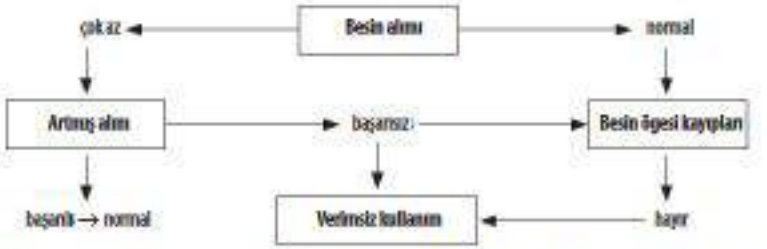


Şekil 8.22.1. Sistemik tanısal strateğilerle çocuğun düşük ağırlıklı olmasının nedeni veya nedenlerinin belirlenmesi etkin nütrisyon tedavisi için ilk koşuldur. [28]'den uyarlanmıştır.

(örneğin, akciğer hastalıklarında artmış solunum işi, konjenital kalp hastalıklarında artmış kardiyak iş), veya bunların birlikteliği olup olmadığı değerlendirilmelidir[20] (Şekil 8.22.1.). Ayrıntılı bir tıbbi öykü beslenme davranışı ve besin alışkanlıklarının özgül olarak araştırılmasıyla desteklenmelidir. Çocuğun yeme davranışının ve çocukla ebeveynin veya bakıcısının ilişkisinin iyi bir gözlemi önemli tanısal ipuçları verebilir. Besin alımının niceliksel değerlendirilmesi, çocuklarca tüketilen gıdaların tertiplerini veri tabanı olarak kullanarak besin alımının bilgisayar ile hesaplanmasının temelini oluşturan, 3 veya tercihen 6 günlük beslenme kayıtlarının kullanılmasıyla sağlanabilir. Şu anki vücut ağırlığının ve hedef vücut ağırlığının (boya göre medyan değer) kg'ı başına enerji ve besin ögesi alımı hesaplanır ve aynı yaştaki çocukların yeterli alımlarıyla karşılaştırılır (Bölüm 1.7.2.). Referans besin alımı değerlerindeki veya üstündeki alımlar, spesifik besin ögeleri gereksinimleri hastalık şartlarına bağlı olarak çok yüksek olmadıkça, çoğu hastada yeterlidir[30]. Tersine, yaş ve ağırlık için uygun besin alım değerlerinin alt sınırından daha az alımlar genellikle yetersizdir ve olası anatomik, diğer organik ve psikososyal nedenlerin araştırılmasını gerektirir.

Çocuğun durumunu anlamak ve başarılı bir tedavi girişimini gerçekleştirmek için iyi bir beslenme öyküsü anahtar öneme sahiptir[4]. Örneğin, emen bebeklerde bebeğin her memede ne sıklıkla ve nasıl beslendiği, pozisyon ve emzirme tekniğinin uygun olup olmadığı, ve ek olarak biberon veya diğer gıdaların verilip verilmediği bilinmek istenir. Ticari ürün ile beslenen bebeklerde ürünün tipi ve hazırlama koşulları araştırılır ve beslenme sayısı ve hacmi, her beslemenin şekli ve süresi ile beslenmenin bebek tarafından kabulü değerlendirilir. Daha büyük çocuklarda ana öğünlerin ve ara öğünlerin sayısı, tüketilen besin ve içecekler, yemek durumu (ne zaman, nerede, kiminle, nasıl?) ve çocuğun iştahı ve yeme/içmeye karşı yaklaşımı hakkında bilgi edinilmelidir.

Ayrıntılı fizik muayene en azından ağırlık ve uzunluğun (85 cm'den kısa çocuklar veya ayakta duramayan çocuklarda) veya boyun ve küçük çocuklarda aynı zamanda kafa çevresinin doğru ölçülmüş antropometrisini içermelidir. Persentil değerleri, zaman içindeki ağırlık değişimleri ve büyüme hızı da dökümente edilmelidir. Prematüre doğmuş çocuklarda 2 yaşına kadar antropometrik ölçümlerin yorumlanması için



Şekil 8.22.2. Çocuklarda düşük ağırlığın aynı tanısına yaklaşım stratejisi. Tanısal değerlendirme besin alımı azlığını gösterirse, artırılmış enerji ve besin alımıyla birlikte bir enteral nütrisyon deneme süresi aynı tanıda yardımcı olabilir. [5]'den uyarlanmıştır.

şimdiki veya kronolojik yaşından erken doğduğu hafta sayısının çıkarılmasıyla elde edilen "düzeltilmiş yaş" kullanılmalıdır. Antropometrik ölçümlerin nasıl yapılacağının ayrıntıları başka bir yerde tanımlanmıştır[4]. Klinik uygulamada, tahmini vücut kompozisyonunu bulmak için ek olarak üst kol çevresi ve deri kıvrım kalınlıklarının ölçülmesi yeterlidir. Uzmanlaşmış merkezlerde çocukların vücut kompozisyonlarını değerlendirmek için daha ileri yöntemler kullanılır (örneğin, TOBEC (total body electric conductivity), total vücut elektrik iletkenliği; DEXA, dual enerji X-ray absorpsiyometri).

Büyümesinde duraklama olan bir çocukta besin alımı düşükse ve aşırı kaybın bulguları yoksa, gerekli olduğunda tüple beslenme kullanarak enteral alımın artırılmasıyla yapılan bir deneme ayırıcı tanıya yardım edebilir (Şekil 8.22.2.). Eğer hedef ağırlık için uygun besin alımı yeterli ağırlık kazanımını sağlıyorsa, malnütrisyon nedeni olarak az alımdan şüphelenilebilir. Bununla birlikte, artmış alıma yetersiz yanıt aşırı enteral veya renal kayıplar veya etkin olmayan substrat kullanımı gibi diğer nedenlerin yoğun şekilde araştırılmasını gerektirir.

Çocuklarda, laboratuvar araştırmaları sadece özgül endikasyonlar ve hastanın klinik değerlendirmesi sonucu akla gelen belirlenmiş sorular temel alınarak hedefe yönelik yapılmalıdır. Sıklıkla ölçülen laboratuvar testleri farklı kan sayımlarını içerir; plasmada protein, albümin, demir, ferritin, transferrin satürasyonu, açlık glukozu, üre, açlık amino asitleri, trigliseridler, kolesterol, vitamin E, 25-OH-vitamin D, β-karoten, koagülasyon parametreleri; dışkıda yağ, indirgeyici şekerler, kimotripsin, elastaz, α1-antitripsin, hemoglobin; idrar durumu, organik asit atılımı; ve diğerleri.

8.22.2. Nütrisyon desteği

Pediatride, sekonder malnütrisyon riskiyle ilişkili olan birçok ağır veya kronik hastalıklarda nütrisyon tedavisi anahtar öneme sahiptir. Nütrisyon tedavisi, çocukta tüm olumsuz etkileriyle birlikte malnütrisyon oluşuncaya kadar beklemekten çok malnütrisyonu önlemeyi amaçlamalıdır. Ağır derecede malnütrisyonlu çocuklarda, girişimler nütrisyona bağlı zararı tam olarak gidermekte genellikle yetersizdir. Bu nedenle, önemli

ölçüde büyümede duraklama riski taşıyan hastalığı olan çocuklar, risklerini azaltmak için yoğun diyet danışımı yanında beslenme durumlarının düzenli izlenmesini gerektirirler. Nütrisyon desteği için kriterler Tablo 8.22.1'de gösterilmiştir.

Tablo 8.22.1 Çocuk hastalarda nütrisyon desteği için önerilen kriterler. [2]'den uyarlanmıştır

A. Yetersiz oral alım
- 10 günden daha uzun süre kişisel gereksinimlerinin ≥%60–80'ini karşılayamama;
- 1 yaşından büyük çocuklarda 5 gün içinde, 1 yaşından küçük çocuklarda 3 gün içinde oral alım olmayacağı bekleniyorsa;
- Engelli bir çocukta günlük toplam beslenme süresi 4–6 saatten daha uzun ise.

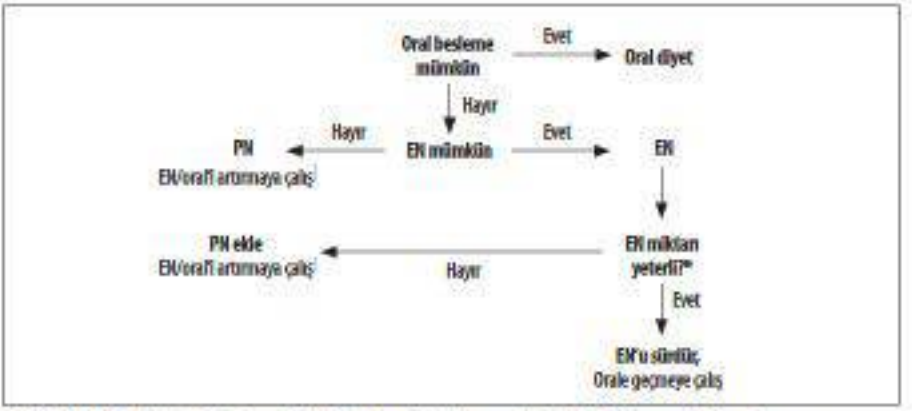
B. Zayıflık ve bodurluk
- 2 yaşından küçük bir çocukta >1 ay süreyle yetersiz uzama veya ağırlık kazanımı;
- 2 yaşından büyük bir çocukta >3 aylık bir sürede ağırlık kaybı veya ağırlık kazanımının olmaması;
- Büyüme kartlarında yaşa göre ağırlık değerinde 2 persentil çizgisinden fazla değişiklik;
- Yaşa göre triseps deri kıvrım kalınlığının devamlı olarak <5. persentil olması;
- Büyüme hızında >0,3 SD/yıl azalma;
- Erken/orta ergenlik döneminde önceki yılın büyüme hızına göre >2 cm/yıl azalma.

Nütrisyon girişim yaklaşımları altta yatan hastalık kadar kişinin durumuna ve gereksinimlerine bağlıdır. Genel olarak, uygulanan yaklaşımın yoğunluğu hastalığın şiddetiyle birlikte kademeli olarak artacaktır (Tablo 8.22.2).

Tablo 8.22.2. Malnütrisyon riski taşıyan kronik hastalığı olan çocuk ve ergenlerde nütrisyon tedavisine adım adım yaklaşım. [2]'den uyarlanmıştır

1. Tanı anından itibaren nütrisyonel durumun düzenli izlemi, diyet danışımı.
   Eğer ağırlık saptanmış persentilden sapmışsa, aşağıdakilerden biri veya daha fazlası gecikmeksizin başlanmalıdır:
2. Yoğun diyet danışımı (günlük alışılmış gıdalarla alımı artırmak için, örneğin, ek ara öğünler, sütlü ürünler)
3. Normal diyeti tamamlayan ek içecekler
4. Normal diyete ek olarak gece tüple beslenme
5. Devamlı tüple beslenme
6. Enteral alımla birlikte veya yalnız parenteral beslenme

Mümkün olduğu sürece, ailece tüketilen normal besinler özel diyetlere tercih edilir. Gereksiz kısıtlamalardan kaçınılmalıdır. Enerji yoğun besinlerin ve ara öğünlerin cömertçe kullanımı ve enerji alımının %40'ı civarında göreceli olarak yüksek yağ alımı düşük ağırlık riski olan çocuklarda yararlıdır. Yoğun enerjili normal besinlerin düzenli kullanımı ve ek ara öğünler normal ağırlığa ulaştırmazsa ve aynı zamanda diğer girişimlerle (örneğin, kronik enfeksiyonların tedavisi ile enerji gereksinimini azaltmak, malabsorpsiyonun etkin tedavisi ile bağırsaktan kayıpları azaltmak) durumu iyileştirmek mümkün olmazsa, o zaman evde hazırlanan yiyeceklerin kalori olarak zenginleştirilmesi uygulanabilir. Yağların (margarin, tereyağ, krema, kolza, soya veya ayçiçeği gibi bitkisel yağlar) ve osmotik etkisi sınırlı karbonhidratların (maltodekstrin, nişasta) eklenmesi ve enerji yoğun ara öğünlerin (ev yapımı sütlü ürünler, dondurma, çikolata, kabuklu yemişler, patates cipsleri, vb.) kullanılması total kalori alımını artırmaya katkıda bulunabilir. Bu önlemler normal büyüme eğrisini sağlamaya yeterli olmazsa, çocuklarda



Şekil 8.22.3. Ağır akut hastalığı olan çocuk hastalarda ve yoğun bakım gerektirenlerde nütrisyon seçimi için akım şeması.
*Yeterli enteral nütrisyon çocuklarda 3. günde hedefin >%70'ini ve ergenlerde >%66'sını karşılamak olarak düşünülebilir.

total enerji alımını ve vücut ağırlığını önemli ölçüde artırabilen destek içecek ürünleri öğünler arasında düzenli olarak sunulmalıdır[6,7]. Geceleri veya devamlı tüple beslemek veya ek besinler veya total parenteral besleme uygulamak sadece diğer önlemler yeterli nütrisyon durumunu elde etmede başarısız olursa düşünülmelidir. Şekil 8.22.3 ağır akut hastalığı olan çocuk hastalarda ve yoğun bakım gerektiren hastalarda besleme seçimine yardımcı olmak için akış şemasını göstermektedir.

Eğer yeterli oral besleme başarılamazsa, bağırsaklar işlevsel olduğu her zaman tüple enteral nütrisyon (EN) denenmelidir. Eğer EN hiçbir şekilde mümkün değilse veya tedavinin ilk birkaç gününde yeterli alımı sağlayamazsa parenteral nütrisyon, tercihen EN'a ek olarak, kullanılmalıdır. Tedavinin ilk 3 gününde hastaya verilen tatmin edici olarak düşünülebilecek en az EN miktarı küçük çocuklarda hesaplanan gereksinimin en az %70'i, ergenlerde en az %60'ı olarak tanımlanabilir (Şekil 8.22.3.).

8.22.2.1. Enteral nütrisyon

Enteral nütrisyon (EN) geleneksel olarak besinlerin tüp yoluyla ösofagusun ötesine verilmesi olarak kabul edilirken, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) EN'u hem sıvı ürünlerin tüple verilmesi hem oral nütrisyon eklerinin (özel tıbbi amaçlı besinler), verilme yoluna bakmaksızın, verilmesini içerecek şekilde tanımlamıştır[5].

EN, en azından kısmen işlevsel bağırsağı olan bir hastada, enerji ve besin ögesi gereksinimleri normal gıda alımı ile karşılanamadığı her zaman endikedir[5]. Ek olarak, EN besin intoleransı gibi hastalık durumlarının tedavisi için veya Crohn hastalığı olan çocuklarda remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi için uygulanır. EN kontrendikasyonları paralitik veya mekanik ileus, bağırsak obstrüksiyonu, perforasyon ve nekrotizan enterokoliti içerir. Göreceli kontrendikasyonlar bağırsak dismotilitesi, toksik megakolon, peritonit, gastrointestinal kanama, yüksek-hacimli enterik fistüller,

şiddetli kusma ve dirençli ishali kapsar ve nütrisyon gereksinimlerini karşılamada olan herhangi bir eksikliği yerine koymak için gerekli olduğunda PN uygulayarak, EN hastanın tolere ettiği dereceye kadar verilebilir. EN'un küçük veya minimal miktarları (trofik besleme) bile bağırsak perfüzyonunu, bağırsak hormonlarının salınımını artırarak ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirerek gastrointestinal bütünlük ve fonksiyonuna yararlı olabilir. Oral veya enteral hiç vermemekten kaçınılmalıdır ve mümkün olan her zaman trofik besleme olarak küçük miktarlar da olsa verilmelidir.

Tüple mide, duodenum ve jejunuma sıvı besinlerin verilmesi tekniklerindeki gelişmeler son yıllarda hasta çocukların EN'da önemli ilerlemeler sağlamıştır. Enteral besleme devamlı veya aralıklı olarak verilebilir. Besleme devamlı olarak mideye yapılıyorsa ve infüzyon hızı, kalorik yükü ve osmolalite çok yüksek değilse, infüzyon hızıyla orantılı devamlı mide boşalması elde edilebilir. Ortalama 3 kkal/dakikadan daha az bir infüzyon hızında mide boşalma hızı alım miktarına yaklaşmaya doğru eğilimlidir. Bu durumda, mideye verilen besin ögelerinin miktarı, mide sekresyonu hacmi ve mide boşalma hızı hususunda dengeli bir durum elde edilebilir. Bununla birlikte, mide boşalma hızını aşan yüksek infüzyon hızlarında kusma riski artar. Beslenme solüsyonunun kalorik yükü ve/veya osmolalitesi arttıkça, duodenuma sabit bir kalorik yük sağlamak için, mide boşalma hızı azalmaya doğru yönelir. Bunun için, daha yüksek bir enerji yoğunluğuna özellikle gereklilik olmadıkça (örneğin, konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda sıvı kısıtlama gereksinimi veya diğer besinlerin yanında yüksek enerjili ekler), enerji konsantrasyonu 1 kkal/dakikayı aşmayan solüsyonlar kullanmak tercih edilir. Devamlı enteral besleme süresince safra kesesi motilitesi korunma eğilimindedir ve bunun sonucu olarak safra çamuru veya kolelitiyazis gibi biliyer komplikasyonlar nadirdir.

8.22.2.1.1. Tüple beslemenin pratik yönleri

Gastrik veya postpilorik besleme

Mideye veya postpilorik tüp yerleştirme tercihi gastrointestinal sistemin morfolojik ve işlevsel bütünlüğüne, planlanan EN süresine ve aspirasyon riskine bağlıdır. Mideye besleme, gastrik tüplerin güvenilir olarak yerleştirilmesi daha kolay ve gastrik besleme daha fizyolojik olduğundan, genellikle postpilorik beslemeye tercih edilir[3]. İshal ve dumping'i uyarabileceğinden bolus besleme ve hiperozmolar solüsyonlar postpilorik olarak verilmemelidir. Postpilorik giriş sadece aspirasyon, gastroparezi, mide çıkışı obstrüksiyonu veya geçirilmiş mide cerrahisi gibi gastrik beslemeyi engelleyen klinik durumlarda veya majör karın cerrahisi sonrası erken postoperatif besleme planlandığında endikedir. Postpilorik besleme devamlı infüzyon şeklinde verilmelidir ve özellikle yüksek enerjili ve/veya hiperozmolar besinler kullanıldığında, dikkatli olarak artırılmalıdır.

Nasoenteral veya enterostomi yoluyla tüple besleme

EN desteği (ENS) değiştirilebilir tüplerle (nazogastrik, nazoduodenal, nazojejunal) veya gastrostomi veya enterostomi yoluyla verilebilir. Veriliş yolu seçimini etkileyen majör kriterler ENS'in olası süresi ve üst gastrointestinal sistemin bütünlüğüdür.

Yanlış yere yerleştirme riskinden dolayı nazogastrik tüpler sadece iyi eğitilmiş personel veya bakıcılar tarafından takılmalıdır. NG tüpün pozisyonu hem takıldıktan sonra hem izleyen kullanımda doğrulanmalıdır. Radyoloji tüp yerleşimini değerlendirmek için referans yöntemdir fakat çocuğu radyasyona maruz bırakır ve bu nedenle ancak şüpheli durumlarda kullanılır. Bağırsak ve bronşiyal/plevral sesler her zaman ayırt edilemediğinden, tüpten hava vererek oskültasyon tam olarak güvenilir değildir. Elde edilen aspirat örneğinin tipinin ve niteliğinin gözlenmesi ve pH değerinin test edilmesi de çocuklarda, gastroösofageal reflü veya sütün tamponlayıcı etkisi nedeniyle, hatalara neden olabilir. Eğer aspiratın pH'ı >5 ise, aspirat elde edilemezse veya NG yerleştirilmesi sırasında uzun süreli öksürük, huzursuzluk, rahatsızlık veya ses boğukluğu gibi hastanın durumu değişirse radyolojik doğrulama yapılmalıdır.

EN süresinin 4 haftayı geçeceği bekleniyorsa, gastrostomi yoluyla veya belirli durumlarda enterostomi yoluyla besleme genellikle endikedir[5]. Hastaların çoğunda perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) kullanılır. PEG yerleştirilmesi sırasında intravenöz sefalosporinlerle antibiyotik profilaksisi yara enfeksiyonu prevalansını azaltabilir ve önerilmektedir[5]. PEG yerleştirilmesinden 6 saat sonra beslemeye başlanabilir ve çocukların çoğunda 24 saat içinde tam beslemeye ulaşılabilir.

Tüpler ve pompalar

Mide, enteral beslemenin en sık verildiği yerdir. Polivinil klorid (PVC), poliüretan veya silikondan yapılmış tüpler vardır. PVC beslenme tüpleri, lipit içeren besinlere yüksek miktarlarda potansiyel olarak toksik olan dietilheksil-fitalat (DEHP) ve diğer fitalat esterleri salarlar ve bunun için bebek ve küçük çocuklarda dikkatle kullanılmalıdır. Besleme tüpleri genellikle radyokontrast olmalıdırlar. Tüp çapı (4 ile 10 French) çocuğun yaşı ve ağırlığına göre seçilir. Hastayı rahat ettirmek ve solunumla etkileşimden kaçınmak için en küçük dış çapı olanlar tercih edilirler. Gerekli uzunluğu hesaplamak için burun ile göbek deliği arasındaki mesafe kullanılır. Besleme tüpü, çocuğa işlem hakkında tam bir açıklama yaptıktan sonra, nazikçe nazogastrik olarak yerleştirilir. Tüpün pozisyonu hava enjeksiyonu sırasında epigastrik oskültasyon veya aspire edilen sıvının pH değerini ölçerek (pH<3 olmalıdır) rutin olarak kontrol edilir.

Nazo-duodenal veya jejunal besleme ucu ağırlıklı bir tüp gerektirir, hasta sağ yan tarafına yatırılarak ve gerekirse bir doz metoklopramid verildikten sonra yerleştirilir. Yerleştirdikten sonra tüpün distal ucunun yeri X-ray ile kontrol edilir. Yer değiştirmesini önlemek için tüpün üst dudağa, aynı taraftaki yanağa ve dış kulağa bantlanarak buruna dikkatlice tespit edilmesi gereklidir. Seçilmiş olgularda, özellikle nazal tıkanıklığı olan çocuklarda veya prematüre bebeklerde, tüp ağız yoluyla da yerleştirilebilir.

Sertleştikleri ve üst GİS sistemde lezyonlara neden olabilecekleri için her 3–5 günde bir değiştirilmeleri gerektiğinden ve aynı zamanda lipit içeren besinlere potansiyel olarak toksik fitalat esterleri saldıklarından polivinilkloridden (PVC) yapılmış tüpler en az istenenlerdir. Silikon ve poliüretandan yapılmış ince delikli tüpler 8 haftaya kadar yerlerinde bırakılabilir. Yerleştirilmeleri oldukça zahmetli olduğundan, duodenum veya

jejunuma yerleştirilmiş PVC tüpler en azından 8 günde bir değiştirilmelidir. Bundan dolayı transpilorik besleme için sadece silikon tüpler kullanılır.

Uygun hacim hızında ve güvenli verildiğinden emin olmak için, çocuklara enteral besleme asla yerçekimine bağlı infüzyon ile verilmemeli ve alet alınabildiği ve uygulanabilen her zaman pompa ile verilmelidir. Peristaltik hareketli bir pompa ile sabit hızda bir infüzyon sağlanır. Veriliş hızı doğrudan pompa üzerinde gösterilmelidir. Hastanın gereksinimlerine göre seçilmesi gereken değişik düzeyde ve kalitede alarm sistemleri vardır. Evde ve ambulatuvar besleme için uygun olan küçültülmüş ve pille çalışan pompalar mevcuttur.

Enteral ürünlerin bolusa karşı devamlı verilmesi

İyi tolere edilirse ve çocuğun iyi büyümesini sağlayacak alımı gerçekleştirmekte başarılı ise enteral besinlerin mideye bolus olarak verilmesi genellikle tercih edilir. Bununla birlikte, beslemenin termojenik etkisi, örneğin besinin alımını takiben enerji tüketiminde artış, besinlerin devamlı verilmesinde bolus verilmesine göre daha azdır. Bunun için, besinlerin devamlı verilmesi ağırlık artışı iyi olmayan çocuklarda vücut kütlesi kazanımını artırmaya katkıda bulunabilir. Dahası, beslemeye toleransı sınırlı olan ve malabsorpsiyonu olan bir kısım hastada devamlı enteral besleme artmış sindirim ve emilim ve bunun sonucunda artmış substrat kullanımı ile birliktedir. Bu durum, kısa bağırsak sendromu, villus atrofisi, enterokutanöz fistül veya proksimal enterostomi gibi azalmış emilim yüzeyi olan hastalarda özel öneme sahiptir.

8.22.2.1.2. Enteral beslemenin düzenlenmesi

Tüple beslemede kullanılan sıvı besinler kişinin hesaplanmış substrat gereksinimi, sindirim ve emilim fonksiyonu ve diğer nedenler temelinde seçilirler. Çok sık olarak besin ögesi bileşimleri kronik olarak tüple beslenen bir hastanın gereksinimlerini karşılamadığından, püre haline getirilmiş ve suyla sulandırılmış ev yapımı besinlerin kullanımı tüple beslemede önerilmez. Üstelik, evde hazırlanmış püre halindeki besinlerin tüpten geçişlerini sağlamak için gerekli olan yeterli miktarda suyla sulandırma işlemi önemli derecede azalmış enerji yoğunluğuna ve substrat alımına neden olur. Evde hazırlanmış tüp besinleri ayrıca yüksek mikrobiyal kontaminasyon riski taşırlar ve bu nedenle ishale ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilirler. Ev yapımı tüp besinlerinin hazırlanması için gereken hatırı sayılır süre kurumlarda önemli masrafa neden olur ve evde de diğer taraftan hasta çocukları ile ilişkiye ayırabilecekleri zamanı kaybeden bakıcılar için önemli bir yüktür.

Normal bağırsak ve metabolik işlevlere sahip bebekler yaşamlarının ilk altı ayında sağılmış anne sütüyle veya bebek ürünleri kullanarak tüple beslenebilirler. Yaşamın ikinci yılında, devam ürünleri kullanılabilir ve hastanın gereksinimlerine bağlı olarak ek besin elemanlarıyla kombine edilebilirler. Yüksek enerji ve substrat gereksinimi olan fakat sıvı toleransı sınırlı bazı bebeklerde, insan sütüyle ve yaklaşık 0,65 kkal/ml enerji yoğunluğu olan ürünlerle gereksinimlerini karşılamak güçtür; bu gibi hastalarda yaklaşık 1 kkal/ml enerji yoğunluğu olan ürünler sıklıkla tercih edilir.

Prematüre bebeklerin besin ögesi gereksinimleri zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerden oldukça farklıdır[8]. İnsan sütü yalnız olarak preterm bebeklerin yüksek besin ögesi gereksinimlerini karşılamaz ve, beslemek için kullanılacaksa, protein, kalsiyum ve fosforla ve bazı durumlarda ek enerji ve mikrobesin ögeleri ile de takviye etmek gerekir. Prematüre bebeklere özel fizyolojik koşullar temelinde hazırlanmış, hızlı büyüme hızlarını desteklemek için daha yüksek protein ve vitamin E, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, kalsiyum, fosfor ve demir gibi bazı besin ögelerini daha yüksek konsantrasyonlarda içeren özel ürünler vardır[4].

Okul öncesi ve okul çocukları için, yaşa özgül besin ögesi gereksinimlerine göre uyarlanmış kullanılmaya hazır ticari sıvı enteral ürünler ve yanı sıra beslenme öncesi su veya süt ile karıştırılarak kullanılacak toz ürünler vardır. Erişkin ürünleri yaklaşık 10 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır[5]. İki tip ürün pazarlanmaktadır; "enteral besinler" ve "ek besinler". Enteral besinler tüm esansiyel besin ögelerini fizyolojik gereksinimler ve büyümeyi karşılamak için gereken miktarlarda sağlarlar ve bundan dolayı uzun zaman sürelerinde bile nütrisyonun temel kaynağı olarak yeterli olabilirler. Genel olarak, enteral ürünlerdeki tüm esansiyel besin ögelerinin içerik miktarı sağlıklı kişiler için yaş ve cinse özgül referans besin ögesi alımının, o yaş grubu için normal enerji alımı ile bağlantılı olarak, en az %100'ünü sağlar. Ürünlerin çoğu, tüm nütrisyon gereksinimlerini karşılayacak miktarda verildiğinde genellikle yeterli sıvıyı da sağlayan, 1 kkal/ml enerji içeriğine sahiptir. Artırılmış yüksek enerji yoğunluklu (örneğin, ≈1,5 kkal/ml) ürünler artmış enerji gereksinimi olan çocuklarda yararlı olabilir, fakat her zaman yeterli sıvıyı sağlamama riskini taşırlar ve ek sıvı gereksinimi devamlı olarak değerlendirilmelidir. Enteral ürünlerin çoğu tüple verilir, fakat aynı zamanda oral olarak da verilebilirler.

Ek besinler ('oral ek sıvı ürünler') enerji ve besin ögesi miktarını artırmak için normal besinlere ek olarak verilebilir. Bu besinler enerji, protein ve diğer seçilmiş besin ögelerinin konsantre bir kaynağını vermek amacıyla tasarlanmışlarsa da, tüm besin ögelerini zorunlu olarak dengeli bir bileşimde karşılamazlar.

Genellikle inek sütü proteini temelli olan ve sindirilemeyen karbonhidratlar ('diyet lifi') içeren oral ve tüple besleme için olan polimerik standart ürünler hastaların çoğunda yeterli ve uygun maliyetlidirler[5]. Bu ürünler genellikle glutensizdirler ve laktoz içeriği çok az veya hiç yoktur. İnce bağırsak mukoza bütünlüğünü bozan hastalıklar, akut bağırsak enfeksiyonları dahil, bağırsak disakkaridaz aktivitesini azaltabilirler ve bu nedenle sınırlı bir laktoz alımı yararlı olabilir. Yüksek osmolaliteli besinler (örneğin, düşük moleküler diyetler) bağırsak patolojisi olan bazı hastalarda ishale neden olabileceğinden, iso-osmolalite (300–350 mOsm/kg) daha iyi olarak düşünülür. Yüksek osmolaliteli besinlerden kaçınma transpilorik beslemede (devamlı intrajejunal besleme) tolerans için özellikle önemlidir.

Elemental ürünler serbest amino asit temelliyken, protein hidrolizatı temelli düşük moleküler ürünler (yarı-elemantal ürünler) oligopeptitler bulundurur. Bu tip ürünler polimerik besinlere intoleransı olan hastalarda ve de ağır bağırsak emilim yetersizliği veya başka hastalıkları olan bazı hastalarda kullanılır. Yarı-elemental ve elemental

ürünlerin lezzeti azdır ve bu nedenle genellikle tüple kullanılırlar. Aynı zamanda standart polimerik ürünlerden daha pahalıdırlar. Bu yüzden, bu gibi ürünler sadece özgül endikasyonu olduğunda kullanılmalıdır.

Yüksek yağ içeren (enerjinin >%40'ı) ürünler glisemik yükte azalma sağlarlar ve bu nedenle metabolik olarak streste (insülin direnci, hiperglisemi; örneğin, cerrahi sonrası, septisemi, yanık) olan hastalarda yararlı olabilirler. Aynı enerji düzeyinde verildiklerinde, akciğer hastalığı olan hiperkapnik hastalarda (örneğin, kistik fibrozisli bazı çocuklar) CO_2 üretimini azaltırlar. Yağ içeriğinin bir kısmı hindistan cevizi yağından elde edilen orta zincirli trigliseridlerle (MCT) değiştirildiğinde, ağır kolestaz, ekzokrin pankreatik yetmezlik veya enterohepatik safra sirkülasyonunun kesilmesi yanı sıra kısa bağırsak sendromu, azalmış emilim yüzey alanı ve lenfatik sistem hastalıkları gibi yağ sindirimi bozukluğu ve/veya malabsorpsiyonunun ağır şekilleri olan hastalarda faydalıdır. Bununla birlikte, MCT doğal yağlara göre gram başına %15 daha az enerji içermesi yanında daha az esansiyel yağ asiti içerdiğinden, MCT içeren ürünlerin ayırım yapmaksızın kullanılması özendirilmemelidir. Yüksek düzeyde teklidoymuş yağ asiti içeren (enerjinin >%20'si) ürünlerin insülin duyarlılığını artırdığı rapor edilmiştir, fakat insülin direnci olan çocuk hastalarda yararına dair klinik kanıt yoktur. Çocukların diyetlerinde hazır uzun-zincirli çokludoymamış ω-3 yağ asitlerinin olması gerektiğine inanılır[9,10]. Çocukların enteral beslemesine bir miktar uzun-zincirli ω-3 yağ asitlerinin eklenmesi, büyüme sırasında zengin membranlı dokularda birikmesini desteklemek ve anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici etkilerini elde etmek için, akıllıca görünmektedir[11]. Bununla birlikte, klinik sonuçlar üzerindeki etkileri konusunda daha fazla veri gereklidir.

ESPGHAN, yakınlarda, bağırsak hasarı veya enflamasyonu olan çocuklarda polisakkarit 'carrageenan' (*çevirenin notu; kırmızı deniz yosunundan elde edilen bir çeşit agar*) eklenmiş besinlerin kullanılmasının karşısında olan önerilerde bulundu[8]. *Carrageenan* gıdalara emülsifiye edici ve koyulaştırıcı olarak eklenir, fakat potansiyel alerjik ve enflamatuvar etkilerinin olduğundan şüphelenilmektedir.

Çocuklarda hastalığa özgül ürünler geniş bir yelpazede farklılıklar içerebilir. Örneğin, böbrek hastalığı veya hiperamonemisi olan hastalar için protein içeriği azaltılmış olabilir, yağ sindirimi bozuk olan hastalar için lipidin bir kısmı MCT olarak verilebilir, ağır kolestazlı hastalarda yağda çözünen vitamin içeriği artırılabilir, galaktozemi ve/veya glukoz/galaktoz malabsorpsiyonu olan çocuklarda karbonhidrat içeriği değiştirilebilir ve besin alerjisi olan çocuklarda ileri derecede hidrolize protein veya amino asitler kullanılabilir. Bazı hastalığa özgül ürünler hastane mutfaklarında veya evde değişik besin ögelerinden veya ticari olarak elde olan maddelerden kişiye özel olarak hazırlanır ve bir kısmı da ticari olarak vardır.

8.22.2.1.3. Devamlı enteral besleme

Devamlı enteral besleme (DEB) bolus beslemeye toleransı sınırlı olan çocuklarda, kısa bağırsak sendromu ve diğer ağır sindirim ile ilgili hastalığı olan çocuklarda kullanılır. PN

devam ederken DEB yavaş yavaş başlanır. Sindirim toleransına bağlı olarak DEB miktarı yavaş yavaş artırılırken çocuk intravenöz beslenmeden dereceli olarak kesilir.

Ağır bağırsak yetmezliği olan hastalarda besin ögesi verilmesindeki artışın adım adım olması gerekebilir. Başlangıçta su ve sodyum alımları, sıklıkla enteral beslemenin başlamasına ve gastrointestinal hastalıkla ilişkili olarak artmış intestinal kayıpları karşılayacak şekilde ayarlanır. Su ve elektrolit gereksinimleri çocuğun ağırlığı, idrar hacmi, elektrolit içeriği ve osmolalitesi ve plazma elektrolit düzeylerine göre hesaplanır. Günlük 2–3 mmol/kg natriürezisi sürdürmek çabası sırasında, sodyum ve su toleransı ve gereksinimi 24 saatlik idrar analizinden kestirilir. Aynı zamanda, potasyum, fosfat ve magnezyum alımları plazma düzeylerine, idrar çıkışı ve aynı zamanda nitrojen ve enerji alımlarına göre ayarlanır. Glukoz enteral olarak infüze edilen solüsyona eklenir ve miktarı dışkı hacmi, pH ve dışkıda indirgeyici olmadığını izleyerek kademeli olarak artırılır. Beslemenin ilk birkaç gününde en azından glukoz ve sodyum molar dengesi sağlanır. Ondan sonra intestinal yetmezlik durumlarında, sindirim toleransına bağlı olarak, kademeli olarak protein hidrolizatları başlanır. Benzer birçok hastada, DEB'nin ilk haftasında enteral enerji alımı 10'dan 80 kkal/kg/güne artırılabilir.

Yeterli enteral enerji miktarına ulaşılıp tolere edilir edilmez, niteliksel ve niceliksel değişikliklere kademeli olarak başlanır. Glukoza fruktoz eklenir ve takiben maltoz ve diğer disakkaridler eklenebilir. Nitrojen ve yağ alımı oldukça yavaş şekilde artırılır. Enteral besleme uygulanmış ve tolere edilmişse, ticari olarak bulunan yarı elemental diyetler denenebilir. DEB'nin kesilmesi sadece birkaç günden, birkaç haftaya, aya kadar hatta daha uzun süre alabilir. Bundan dolayı, arzu edilen daha sonraki oral beslemeye geçişi kolaylaştırmak amacıyla, emme ve yutma fonksiyonlarının desteklenmesi ve sistematik olarak eğitilmesi büyük önem taşır. Tolere edilirse küçük miktarlarda bolus besleme erken başlanır, fakat intestinal yetmezlikli birçok çocukta bolus beslemenin hızlı artırılması EN'un başarısını tehlikeye attığından kaçınılmalıdır. Başka bir seçenek olarak, prematüre bebeklerde büyümeyi ve bağırsak matürasyonunu geliştirdiği gösterildiğinden, DEB süresince besleyici olmayan emme uyarılabilir.

DEB'nin kesilmesi sıklıkla, başlangıçta küçük ve sonrasında yavaş yavaş artırılan hacimlerde gün içinde 5–6 bolus öğünle desteklenen, bir dönem geceleri devamlı besleme uygulamasıyla sağlanabilir. Uzun süreli DEB'e bağlı olarak göreceli olarak azalmış bağırsak aktivitesi dolayısıyla oral besleme dikkatli olarak artırılmalıdır.

8.22.2.1.4. Enteral nütrisyona bağlı riskler

Gastrointestinal ve metabolik komplikasyonlar

Enteral olarak beslenen hastalarda bulantı, kusma ve karın rahatsızlığı veya distansiyonu olursa infüzyon hızı, besin bileşenlerinin seçimi ve diyetin osmolalitesi kontrol edilmelidir. İnce bağırsağın emilim kapasitesi ve kolonun arta kalanının emme kapasitesinin toplamı aşıldığı zaman ishal ortaya çıkar. İnfüzyon hızı ve hacmindeki yavaş artış ve dü-

şük osmolaliteli solüsyonların kullanılması bu komplikasyonu azaltacaktır. İshalin diğer nedenleri de, örneğin enfeksiyonlar ve antibiyotik tedavisi, unutulmamalıdır.

Genellikle, enteral beslemenin metabolik komplikasyonları PN sırasında gözlenenden çok daha az sıklıkla olur. Bununla birlikte, sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliğine sebep olunabilir ve dikkatli izlemle kaçınılmalıdır. Devamlı enteral beslenen hastalarda, besin ögelerinin düzenli verilmesi günün 24 saatinde stabil bir kan şekeri ve düşük ve stabil insülin ve glukagon düzeyleri sağlar. Bununla birlikte, uygun olmayan veya ani infüzyon hızı değişikliklerine veya infüzyonun birden kesilmesine bağlı, hipoglisemik konvülsiyonlar dahil ciddi riskli hipo- veya hiperglisemi oluşabilir. Bundan dolayı, gece boyu süren bir infüzyondan sonra DEB'nin sonlanması infüzyon hızının 30 ile 60 dakikalık bir sürede yavaş ve adım adım azaltılmasını gerektirebilir.

***Refeeding* sendromu**

Malnütrisyonlu hastalarda EN veya PN başlanmasıyla, *refeeding* sendromu terimi ile ifade edilen, çeşitli metabolik komplikasyonlar oluşabilir[12,15]. Malnütrisyonlu çocuklarda açlığa uyum metabolik dönüşümde, hücresel aktivitede ve organ fonksiyonunda azalma, düşük insülin sekresyonu ve çeşitli mikrobesin ögelerinde, minerallerde ve elektrolitlerde eksikliklerle ilişkilidir. Katabolik hastalar enerji kaynağı olarak yağ dokusu ve kastan elde edilen substratları kullanırlar ve total vücut nitrojen, fosfat, magnezyum ve potasyum depoları azalır. Karbonhidratların ve diğer besin ögelerinin aniden sağlanması katabolizmayı geri çevirerek insülin sekresyonunun ani artışına öncülük eder. Bu artış fosfat, magnezyum ve potasyumun büyük miktarlarda hücre içine girmesine ve sonrasında serum konsantrasyonlarında düşmeye neden olur. Hipofosfateminin klinik sonuçları hemolitik anemiyi, kas güçsüzlüğünü, ve potansiyel olarak kalp yetmezliğine, sıvı yüklenmesine, aritmiye ve ölüme öncülük eden azalmış kalp fonksiyonlarını içerebilir.

Refeeding sendromu için en yüksek risk anoreksiya nervosa ve kanser kaşeksisi gibi şiddetli ve kronik ağırlık kaybı olan çocuklarda olur, fakat nütrisyonel desteğin bu komplikasyonu herhangi bir malnütrisyonlu hastada oluşabilir. Beslemenin ilk haftası *refeeding* sendromu riskinin en yüksek olduğu zamandır. *Refeeding* sendromunun oluşmasını azaltmak amacıyla çeşitli önlemler önerilmiştir[5,12,15]. EN ve PN başlamadan önce, hastanın nütrisyonel durumu ve hidrasyonu, serum elektrolitleri, magnezyum ve fosfatı değerlendirilmelidir. Beslemenin başlangıç döneminde plazma elektrolitleri, fosfat, magnezyum, kalsiyum, üre ve kreatinini ile kardiyak durumun (nabız, kalp yetmezliği, EKG, EKO) yakın ve düzenli olarak (en azından günlük) izlenmesi arzu edilir.

Ağır vakalarda enteral besleme başlangıçta hesaplanan gereksinimlerin sadece yaklaşık ½-2/3'ünü sağlayacak şekilde sınırlanmalıdır (örneğin, <7 yaş, 60 kkal/kg/gün; 7–10 yaş, 50 kkal/kg/gün; 11–14 yaş, 45 kkal/kg/gün; 15–18 yaş 40 kkal/kg/gün). Bu alım tolere edilir ve bir dengesizlikle karşılaşılmazsa, hesaplanan gereksinimlere ulaşmak için miktar 3–5 gün boyunca artırılabilir. Sıvı yüklenmesini azaltmak için

enerji yoğunluğu 1 kkal/ml olan sık küçük beslenmeler kullanılmalıdır. Protein alımı 0,6–1 g/kg/gün ile başlanabilir ve 1,2–1,5 g/kg/gün'e artırılır.

Şu sayılan ekler verilebilir: Na^{+} 1 mmol/kg/gün, K^{+} 4 mmol/kg/gün, Mg^{+2} 0,6 mmol/kg/gün, fosfat intravenöz olarak 1 mmol/kg/gün'e kadar ve 5 yaşın üzerindeki çocuklar için oral olarak 100 mmol/gün'e kadar. Oluşursa hipokalsemi düzeltilmelidir.

Tiyamin, riboflavin, folik asit, pridoksin ve yağda eriyen vitaminler eser elementlerle birlikte eklenmelidir. Besleme başlamadan önce verilen 100 mg tiyamin bolusu akut tiyamin eksikliğini önlemede yardımcı olacaktır. Beş günden daha uzun süre çok az miktarlarda besin almış olan hastalarda nütrisyonel destek ilk iki günde tercihen gereksinimlerin %50'sini karşılayacak şekilde başlatılmalı ve ondan sonra yakın klinik ve biyokimyasal izlem *refeeding* sorunlarını göstermedikçe tam gereksinimleri karşılayacak şekilde artırılmalıdır.

BMI<16 kg/m^2 olan ergen hastalar, son 3–6 ay içinde istemsiz olarak >%15 ağırlık kaybı olan, >10 gün süreyle besin alımı çok az olan veya hiç olmayan, herhangi bir besleme öncesinde düşük potasyum, fosfat veya magnezyum düzeyleri olan hastalar *refeeding* sendromu gelişmesi açısından yüksek risk grubu olarak kabul edilirler ve bunlara başlangıçta sadece protein ve enerji kısıtlaması ile yetinilmeyip aynı zamanda tiyamin ve diğer B grubu vitaminler, dengeli bir multi-vitamin ve eser element desteği yanında plazma konsantrasyonlarının yakından izlemi ile potasyum, magnezyum ve fosfat da verilmelidir.

Bakteriyel kontaminasyon ve enfeksiyon

Hastanelerde, diğer kurumlarda ve ev ortamında EN besinlerinin bakteriyel kontaminasyonu sıktır ve ishal veya sepsise neden olabilir. İmmünitesi baskılanmış çocuklar, örneğin kemoterapi alanlar veya gastrik asit bariyeri zayıflamış olanlar, daha duyarlı olabilirler. Mide asidini atlayan postpilorik tüple besleme de intestinal bakteriyel aşırı çoğalmaya yatkınlık yaratır. Besin hazırlanmasında temiz şartlar, el yıkama, besin konulan haznelerin dikkatli kullanılması ve set kullanımı ve besin haznelerinin tekrar kullanılmasından kaçınmayı içeren uygun hijyenik standartlar riskleri azaltmak için elzemdir. Enteral ürünlerin en uzun askı süreleri iyi tanımlanmamıştır. Ticari olarak bulunan "askıya hazır" kapalı enteral besleme sistemleri, hazırlama işlemlerini verilen setin besin haznesine saplanması ile sınırlandırmak için tasarlanmıştır. Bu durum besleme öncesi sağlıksız elle hazırlamadan kaynaklanan mikrobiyolojik kontaminasyon riskini azaltabilirken, besleme süresi uzadıkça artan bir risk olan setin retrograd kontaminasyonu oluşabilir. Hijyenik uygulamalarda personelin ve bakıcıların düzenli olarak eğitimi önemlidir.

Teknik komplikasyonlar

Tüpü yerleştirme işleminin riskleri vardır. Perforasyon, özellikle tüp yerleştirmesinde kolaylaştırıcı kılavuz kullanıldıysa, olabilir. Nazogastrik tüpün yanlış yere yerleştirilmesi veya daha sonra yer değiştirmesi özofagus içine infüzyon ve bronşiyal aspirasyonla sonlanabilir. Pilorun ötesine geçme ve sonrasında bolus besleme dumping

sendromuna benzer şekilde ishal, dehidrasyon ve karbonhidrat dengesizliğine neden olabilir. Tüpün dikkatli gözlenmesi ve sabitlenmesi, özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki duodenojejunal tüplerde, bu gibi riskleri azaltır.

Prematüre bebeklerde, muhtemelen transpilorik tüpün varlığına ve lipidlerin duodenuma doğrudan infüzyonunun neden olduğu pilor spazmına bağlı olarak, uzun süreli duodenal beslemede pilor stenozu oluşabilir. PVC tüpleri yaklaşık 36 saatten sonra esnekliklerini kaybetmeye başladıklarından, 8 gün veya daha uzun süre yerinde bırakılan PVC tüpleriyle gastrointestinal kanama, perforasyon ve bağırsak intussusepsiyonu tanımlanmıştır. Tüp aynı zamanda gastroösofageal reflüye ve sonrasında gelişen hemorajik ösofajit ve ösofageal stenoza da neden olabilir. Koruyucu önlemler silikon tüplerin kullanımı, uygun bir kayganlaştırıcının oral yoldan alımı ve gerektiğinde duodenal besleme sırasında gastrik içeriğin aspirasyonu için ikinci bir tüp yerleştirilmesini kapsar. Çocuğu 45°lik bir pozisyonda beslemek aspirasyon riskini azaltabilir. Düzensiz bir veriliş hızı kusma ve ishale neden olabileceğinden, infüzyon hızını düzenlemek için güvenli bir pompa kullanılmalıdır. İçlerinde kalan besinlerle tıkanmasından kaçınmak için, tüp her beslemeden sonra su veya serum fizyolojik ile iyice yıkanmalıdır.

Beslenme tüpünden ilaçların verilmesi konusunda özel özen gösterilmelidir. Bazı ilaçların besinlerle birlikte verilmesi besin ögelerinin çökelmesine ve bu yolla tüpün tıkanmasına neden olabilir. İlaçların besinlerle birlikte verilmesi yanında katı ilaçların ufalanması veya eritilmesi ilaç farmakokinetiklerini belirgin şekilde değiştirebilir. Bunun için, uygun olan her zaman ilaçlar beslemeyle aynı zamanda tüpten verilmemelidir. Bir ilaç verilmesinden önce ve sonra tüpün su ile yıkanması ilaç biyoyararlanımını artırır. Birçok sık kullanılan sıvı ilaç preperatları çok yüksek (>3000) bir osmolaliteye sahiptir ve böylece, önce dilüe edilmezlerse, jejunal tüp yoluyla verildiklerinde ishale neden olabilirler[5].

8.22.2.1.5. Enteral nütrisyonun sıklıkla gerektiği hastalık örnekleri

Kısa bağırsak sendromu

İnce bağırsak rezeksiyonu sonrasında olan kısa bağırsak sendromu kronik malabsorpsiyona neden olur. Geniş bağırsak rezeksiyonu sonrası çocukların uzun süreli seyirleri daha iyi PN uygulamalarıyla belirgin olarak düzelmiştir. Geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrasında kalan ince bağırsak, epitelyal hiperplazi ile karakterize, yavaş fakat sürekli bir uyum süreci geçirir. EN'un küçük miktarlarda erken kullanımı, lümendeki substratların bağırsak uyumunun gelişimi için elzem olduğunu gösteren, ince bağırsak uyumunu artırır. Tüm gereksinimlerin enteral olarak karşılanmasına izin verecek kadar yeterli postoperatif uyum için gereken zaman arta kalan bağırsağın uzunluğu ve niteliğine, ileoçekal kapağın varlığına, kolonla devamlılığına ve primer bir bağırsak anastomuzunun yapılabilirliğine bağlıdır. PN, mümkün olan en kısa sürede, nazogastrik tüp veya gastrostomi yoluyla verilen bir yarı elemental diyet kullanılarak uygulanan DEB ile tamamlanmalıdır. EN'a glutamin, ornitin-α-ketoglutarat

(OKG; glutamin, arjinin ve poliaminler için prekürsör olarak iş görür) gibi özgül substratların eklenmesi önerilmiştir fakat bebeklerde yararına dair kesin kanıt yoktur. DEB'e ek olarak, oral uyarım ve öğretimi sağlamak için, erken bir devrede küçük hacimlerde oral besleme vermek de amaçlanmalıdır.

Bebeklerin ciddi uzamış ishali

Uzun süre PN gereken bebeklerdeki altta yatan gösterilebilen bir patolojinin olmadığı devamlı ishal aynı zamanda sıklıkla inatçı ishal olarak adlandırılır. Azalmış sindirim sekresyonları, villöz atrofi ve kazanılmış disakkaridaz eksikliği malabsorpsiyonla ilişkilidir ve sıklıkla malnütrisyona neden olur. Uzamış ishali ve ağır malnütrisyonu olan bebek ve çocuklarda enteral besleme uygulaması sıklıkla zordur ve zamanla başarılı olmak için deneyimli bir ekip ve yavaş, adım adım bir yaklaşım gerektirebilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Elemental veya polimerik diyetlerle yalnız başına enteral besleme, Crohn hastalığı (CH) olan çocuk hastalarda remisyon ve mukozal iyileşmeyi sağlamak ve sürdürmek için başarılı bir şekilde kullanılır. Sadece (exclusive) EN (EEN) ile remisyonun sağlanması, steroidlerin büyümenin bozulması gibi yan etkileri olmaksızın, steroid kullanımına benzer etkinlikte görünmektedir. Bununla birlikte, EEN CH'nın uzun süreli seyrini değiştirmiyor görünmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalar elemental diyetlerin polimerik diyetlere herhangi bir üstünlüğünü göstermemiştir ve herhangi bir özgül ürünün avantajı kanıtlanmamıştır. EEN aynı zamanda büyümede duraklamanın tedavisinde de etkilidir. Bununla birlikte, enteral beslemenin yararları çocuğa olası zahmetleri, yaşam kalitesine etkisi ve diğer tedavi edici ajanlara göre yararları açısından tartılmalıdır. CH'daki etkisine karşıt olarak, enteral besleme ülseratif kolit alevlenmelerinin kontrolüne etkisizdir.

Kistik fibrozis

Kistik fibrozisli (KF) çocuklarda büyümede duraklama ve düşük ağırlık sıktır. Bunun ana nedenleri kronik enflamasyondan dolayı az besin alma, sık öksürme, pankreatik yetersizliğe ikincil sindirim bozukluğu, kolestaz, akciğer enfeksiyonları-ateş-artmış solunum işine bağlı olarak artmış enerji tüketimi ve balgamla artmış protein kayıplarını içerir[6]. Yoğun danışma, besinlerin zenginleştirilmesi ve ek besinler kabul edilebilir bir vücut ağırlığını sağlamada yeterli olmadığı her zaman, pankreatik enzimlerle birlikte polimerik veya yarı elemental bir ürün kullanarak tüple enteral besleme endikedir (Tablo 8.2).

Kronik karaciğer hastalığı

Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen, düşük vücut ağırlığı ve malnütrisyonun gelişmesi kronik karaciğer hastalığı olan bebek ve çocuklarda sık ve ağır bir komplikasyondur. Katkıda bulunan etmenler malabsorpsiyon ve steatoreye neden olan kolestaza ikincil azalmış bağırsak safra tuzları, karaciğerdeki sonuçsuz metabolik döngülere bağlı

artmış enerji tüketimi ve az oral besin alımıdır. Bebeklik döneminde sirozun en yaygın nedeni, sıklıkla ekstrahepatik biliyer atreziye ikincil olan, kolestazdır. Ortotopik karaciğer nakli (OKN) bu durumun geçerli tedavisi olduğundan, OKN öncesindeki beslenme desteğinin rolü özel öneme sahiptir. Bu destek adayların nakil için kabul edilme şansı ve OKN sonrasındaki enfeksiyöz ve cerrahi komplikasyonların oranı yanında sağkalım şansı üzerine doğrudan etkiye sahiptir. Kronik karaciğer hastalığı olan bebek ve çocukların çoğu yeterli oral alımı sağlayamazlar, onun için MCT ve yağda eriyen vitaminlerle zenginleştirilmiş EN sıklıkla lazım olur. Portal hipertansiyonlu çocukların ösofageal varisleri ve nazogastrik tüple beslemeye bağlı artmış kanama riski olabilir. Bu çocuklarda silikon tüpler veya gastrostomi gerekli olur.

Yenidoğan döneminde karın cerrahisi

Konjenital veya edinilmiş hastalıklar için yapılmış olan yenidoğan dönemi karın cerrahisi sonrasında bebekler sıklıkla başlangıçta, mümkün olan her zaman ve en kısa zamanda enteral besleme ile birlikte verilmesi önerilen, PN gerektirirler. Uzun sürecek bir beslenme desteği gereksinimi bekleniyorsa, cerrahi sırasında bir enterostomi açılması üzerinde düşünülmelidir. PN'un erken dönemde, sıklıkla DEB şeklindeki, EN ile kombinasyonu hastalığın seyrini ve birçok hastalıktaki sonucu belirgin şekilde değiştirmiştir. DEB, enterokutanöz fistül veya geniş bağırsak rezeksiyonuna bağlı azalmış emilim yüzeyi olan bebeklerde, bağırsak transit hastalıklarında ve EN'un her zaman mümkün olmadığı ağır bir motilite bozukluğu olan kronik intestinal psödoobstrüksiyonda özellikle değerlidir.

Yiyememe

EN, serebral palsi veya nöromüsküler hastalıklar gibi emme ve/veya yutmayı bozan nöromüsküler hasarların sonucu olarak yiyemeyen çocuklarda gereklidir. Besleme güçlükleri üst gastrointestinal bölgenin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerine ikincil de olabilir.

Fistül, atrezi, perforasyon veya şiddetli reflü hastalığı gibi ösofageal bozukluklar besinlerin mideye veya duodenuma verilmesini gerektirebilir ki, bu durumda gastrostomi veya transpilorik besleme gereksinimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok prematüre bebeklerde ve bazı zamanında doğmuş hasta yenidoğan bebeklerde emme ve yutmanın immatüritesi, yetersiz yutma mekanizmasını baypas etmek için, geçici olarak nazogastrik tüple beslemeyi gerektirebilir. Kısıtlı beslenme toleransı olan çok düşük (doğum ağırlığı <1500 g) ve aşırı düşük (doğum ağırlığı <1000 g) doğum ağırlığı olan bebeklerde devamlı transpilorik besleme ile birlikte PN başlamak büyüme ve gelişme için besin ögesi gereksinimlerini karşılamayı kolaylaştırabilir.

Diğer hastalıklar

Enteral besleme desteği malignansiler, kronik böbrek yetmezliği veya artmış enerji gereksinimi olmasına rağmen sınırlı gıda alımı/beslenme toleransı olan konjenital kalp hastalığı gibi çeşitli kronik hastalıklardan etkilenmiş olan çocuklarda da sıklıkla gerekir. Açlığın ciddi hipoglisemiye neden olduğu (örneğin, glikojen depo hastalıkları)

veya protein katabolizmasına bağlı metabolik krizlerin (örneğin, organik asidemiler, üre siklusu bozuklukları) olduğu doğuştan metabolik bozuklukları olan bazı hastalarda geceleyin veya hem gündüz hem gece tüple beslenme gereksinimi olur. Bu hastalar için hastalığa özel ürünler gereklidir. Ağır yeme bozukluğu olan bazı hastalarda, psikiyatrik tedavi ve oral alım sağlanıncaya kadar kriz süresince yardım etmek amacıyla geçici tüple besleme yararlı olabilir.

8.22.2.1.6. Evde enteral nütrisyon

EN artık hastane dışı kurumlarda ve evde tedavi edilen çocuk hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Evde EN, çocuğa ve aileye olan psikososyal faydalarından dolayı, mümkün olan her zaman tercih edilir ve evde bakım hizmeti personelinin yardımıyla aile gereken bakımı ve desteği verebilirse stabil durumdaki hastalarda genellikle uygulanması mümkündür. Bakımı vereceklerin taburculuktan önce hastanede yapılandırılmış eğitimi şarttır ve eğitim beslenme tüplerinin bakımını, nazogastrik veya gastrostomi tüpünün yerleştirilmesini, besinlerin hijyenik olarak saklanması, hazırlanması ve verilmesini, besinlerin peristaltik pompa veya gavaj tekniği kullanılarak verilmesini, gerekliyse gastrik rezidünün ölçülmesini ve ishal, kusma, tüp yer değiştirmesini, trakeal aspirasyonu, pompa arızası ve diğer olası problemlerin tanınmasını kapsamalıdır. Aynı zamanda ilgili tüm organlarla (aile, sağlık hizmeti çalışanları, sosyal servisler, eğitim, gönüllü gruplar, vb) koordineli olarak devamlı bakım düzenlemelerinin yapılması şarttır. Taburculuktan önce besinler ve cihazlar sağlanmış olmalıdır. Uzmanlaşmış tedavi merkezlerinden ve en yakın çocuk sağlığı ve hastalıkları merkezlerinden, mümkün olduğunda lokal çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanından yardım istemek haftanın 7 günü ve 24 saat mümkün olmalıdır. Evde EN için gerekli cihaz ve erzak nütrisyon ekibinin lokal organizasyonuna göre temin edilir. Tıbbi izlem düzenli olarak poliklinikte yapılır.

8.22.2.2. Parenteral nütrisyon

8.22.2.2.1. Parenteral nütrisyon ve evde parenteral nütrisyon endikasyonları

Oral veya enteral olarak yeterli beslenemeyen bebek ve çocuklar için PN gerekli ve sıklıkla yaşam kurtarıcı bir tedavidir[14]. PN sadece uygun bakım, özelleştirilmiş enteral nütrisyon ve diğer yapay besleme yöntemlerini içeren tüm alternatif seçenekler araştırıldıktan sonra uygulanmalıdır. PN ciddi yan etkilere neden olabilir. Risk titiz bir yaklaşım, multidisipliner nütrisyon ekibinin kurulması, dengesiz veya aşırı substrat verilmesinden kaçınma, kateter enfeksiyonlarını azaltmak için katı hijyen kuralları, birlikte minimal enteral nütrisyon ve PN miktarını ve süresini sınırlamak için mümkün olduğunda enteral beslemenin özendirilmesi ile azaltılır. Buradaki öneriler çocuklarda PN için kanıta dayalı rehberler temelinde verilmiştir[15–18].

PN, oral veya enteral yolu kullanarak besin ögesi gereksinimlerinin karşılanmasının mümkün olmadığı gösterilmiş çocuklarda endikedir. PN oral veya enteral nütrisyondan daha pahalı olduğu ve daha yüksek riskler taşıdığı için, uygun bakım,

Tablo 8.22.3. Çocuk hastalarda parenteral nütrisyonun tipik endikasyonları

Gastrointestinal sistemi etkileyen hastalıklar	Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar
Tıbbi ve/veya cerrahi malabsorpsiyon: Uzamış ve inatçı ishal Kısa bağırsak sendromu Enterokutanöz fistül Proksimal enterostomi Bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması İmmün yetmezlik **Bağırsak dinlenmesi endikasyonu:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, tanımlanmamış kolit) Nekrotizan enterokolit İntestinal lenfanjiektazi Akut pankreatit Mide hipersekresyonu **Sistemik hastalıklar:** Schonlein-Henoch peliarteriti Radyasyon enteriti **Gastrointestinal sistemin konjenital veya edinilmiş yenidoğan dönemi patolojileri:** Gastroşizis Omfalosel Mekonyum ileusu Aşırı ince bağırsak rezeksiyonu Nekrotizan enterokolit Komplike Hirschsprung hastalığı Kronik intestinal psödo-obstrüksiyon sendromu	**Yenidoğan:** Prematüre bebek < 1500 g **Metabolik hastalık:** Son-evre karaciğer hastalığı Konjenital metabolik hastalıklar Kistik fibrozis **Hematoloji ve onkoloji:** Solid tümörler Lösemi Kemik iliği nakli **Nefroloji:** Ağır böbrek hastalığı Ağır tübülopati Böbrek yetmezliği **Hiperkatabolizma:** Yanıklar Çoklu travma Cerrahi

özelleştirilmiş EN ve yerinde yapay besleme donanımı kullanarak mümkün olan her zaman PN'dan kaçınmalıdır. İşlevsel ince bağırsağı olan ve oral, tüple veya gastrostomi yoluyla beslenebilen çocuklarda PN uygulanmamalıdır. PN'un başlanacağı zaman hastanın kişisel durumuna, beslenme durumuna, vücut büyüklüğüne ve yaşına bağlıdır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, sadece bir günlük açlık bile zararlı olabilir ve yakın zamanda EN'un tolere edilmesi beklenmiyorsa PN doğumdan sonra hemen başlanmalıdır. Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde, hastanın durumuna ve yaşına, beslenme durumuna, hastalığına ve cerrahi veya tıbbi tedavinin tipine bağlı olarak, 7 güne kadar daha uzun süreli yetersiz besleme süreleri kabul edilebilir. Çocuk hastalarda PN gereksinimine neden olan tipik sindirim sistemi ve sindirim sistemi dışı hastalıklar Tablo 8.22.3.'te listelenmiştir.

Mümkün olur olmaz, PN en azından minimal EN ile kombine edilmelidir. PN izlemi ve yönetimi için multidisipliner Pediatrik Nütrisyon Destekleme Ekibi (Paediatric Nutrition Support Team-PNST) kurulması bakımın kalitesini belirgin olarak iyileştirebilir, giderleri azaltabilir ve bu nedenle kuvvetle önerilir[15]. Üzerinde uzlaşılmış protokoller yapılmalı ve PN isteminde ve izleminde kullanılmalıdır. PN alan hastalar haftada 2–3 kez değerlendirilmelidir (örneğin, klinik muayene; ağırlık, antropometri; laboratuvar değerleri; uygun olduğunda diyetle alım). Pediatrik PN'un kişiye özel

reçetelenmesi yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat uygun izlem ve elektrolit/besin ögelerinin yeterli olarak eklenmesi ile standart PN solüsyonları birçok çocuk hastada uygundur ve PN kalite ve güvenliğini artırabilir ve fiyatları azaltabilir[28]. Metabolik ve beslenme durumu izin verir vermez, hastanede siklik PN başlanmalıdır. Siklik PN (günde ≈8–14 saat süresince) 3–6 aylık ve daha büyük çocuklarda düşünülmelidir. Siklik infüzyonun devamlı infüzyona göre metabolik, fiziksel ve psikolojik avantajları vardır.

Siklik PN, aynı zamanda, daha sonraki evde PN'da kullanılan standart bir yöntemdir. Bir çocuğun hastanede yatması gerekmediği fakat uzun süreli PN'a bağımlı olduğu zaman, evde PN uzun süre hastanede yatırmaya tercih edilen bir seçenektir ve hastalığın sınırlandırmaları içindeki bu çocukların ve ailelerinin yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi için en iyi seçenek olarak kabul edilir. Üstelik, evde PN daha az kateter ilişkili enfeksiyon riski taşır. Evde PN'u güvenli bir şekilde başlatmak için en küçük yaş kişisel duruma bağlıdır, fakat evde PN uygulayan çoğu merkez bir yaşın altındaki ve sıklıkla 6 aydan küçük çocukları dahil ederler. Evde PN için uygun olan çocuklar stabil bir durumda olmalıdırlar. Bu durum altta yatan hastalığın ve sıvı-elektrolit dengesinin stabil olmasını ve güvenli santral venöz girişin olmasını içerir. Bazı sosyal ve ailesel kriterler de karşılanmalıdır. Ebeveynler iyice bilgilendirilmeli ve motive edilmelidir ve evde PN ile ilgili tüm tıbbi, duygusal ve teknik problemlerle başa çıkabilmelidirler. Ailenin çocuklarına evde PN verme yeterlilikleri sağlık hizmeti ekibinin bir üyesi tarafından, genellikle bu işe ayrılan buzdolabı ve diğer aygıtlar için gereken alan gibi pratik ayrıntıları araştırmak için ev ziyaretini de içerecek şekilde, dikkatlice değerlendirilmelidir. Evde PN pahalı olmasına rağmen, giderler genellikle bir çocuğa hastanede PN vermekten çok daha azdır. Uzun süre PN gereksinimi olan hastaların tedavi sonuçlarını ve komplikasyonlarını izleyebilecek, değişen gereksinimlere göre PN'u ayarlayabilecek, sürekli olarak olabildiği kadar oral ve enteral beslemeyi artırabilecek ve düzenli olarak PN'a devam etmeye gerek olup olmadığını değerlendirebilecek uzun süreli PN konusunda deneyimli bir pediatrik merkezin düzenli bakımı altında olması önemlidir. Komplikasyonlarla başa çıkabilecek yeterli bir acil servis haftanın 7 gününde 24 saat var olmalıdır.

8.22.2.2.2. Parenteral substrat verilmesi

Stabil hastalara parenteral substratların verilmesi için önerilen ortalama dozlar Tablo 8.22.4.'te gösterilmiştir. Fakat, hasta bazında hastalıklarının durumuna göre farklı miktarların verilmesi gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Sıvı dengesi

Su gereksinimleri çok belirgin farklılıklar gösterir ve her hastada kişisel olarak ayarlanmalıdır. Yaş gruplarına özgül sıvı gereksinimleri Tablo 8.22.4'te gösterilmiştir. Örneğin, ateşe, hiperventilasyona, ishale bağlı sıvı kayıpları veya yaralardan veya fistüllerden artmış kayıplar daha fazla alım gerektirirken, bazı böbrek ve kalp hastalıkları daha az su alınmasını gerektirir. Hastanın klinik durumunu, vücut ağırlığını,

su alımı ve çıkarımını, kan elektrolitlerini, asit baz dengesini, hematokritini, idrar spesifik gravitesini ve idrar elektrolitlerini dikkate alarak sıvı durumunun izlenmesi gereklidir. PN gereken yenidoğan bebeklerde, verilen sıvı miktarı ilk hafta boyunca kademeli olarak artırılmalıdır. (Tablo 8.22.5.)

Amino asitler

PN ile bağırsakta amino asit alımı ve kullanımı atlandığından, parenteral amino asit gereksinimleri enteral gereksinimlerden daha azdır. İdeal amino asit kullanımı en az ≈30 kkal/gün amino asit enerji verilmesini gerektirir. PN gereken yenidoğanlarda, amino asit vermeye doğum sonrası ilk günde başlanmalıdır. Hasta bebeklerde diğer amino asitlerden endojen sentezleri sınırlı olduğundan, bebek ve çocuklar uygun miktarlarda sistein, taurin ve tirozin içeren amino asit solüsyonları almalıdırlar. Şu an için preterm bebeklere glutamin desteği vermenin gerekliliği konusunda kesin kanıt yoktur. Preterm bebekler negatif nitrojen dengesini önlemek için en az 1,5 g/kg/gün amino asit almalıdırlar, fakat çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hedef alım 3–4 g/kg/gün'dür. Fizyolojik protein depolanmasını sağlamak için daha yüksek alımlar gereklidir ve en yüksek parenteral amino asit alımının 4 g/kg/gün'ü geçmemesi önerilir.

Enerji

Protein dışı enerji miktarı anabolik fonksiyonların desteklenmesini içerecek şekilde hastanın nütrisyonel gereksinimlerini (bazal metabolik hız, fiziksel aktivite, büyüme ve var olan malnütrisyonun düzeltilmesi) karşılamayı amaçlamalıdır. Aşırı enerji alımı hiperglisemiye, artmış yağ depolanmasına, yağlı karaciğer ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Yetersiz besleme malnütrisyona, immünolojik yanıtlarda zayıflamaya ve büyümede bozulmaya neden olabilir. Bağırsaklarda iyi özümlenmeme ile birlikte bağırsaktaki metabolik tüketime bağlı kayıplar nedeniyle, bebek ve çocuklar enteral beslendiklerinde parenterale göre daha fazla kaloriye gereksinirler. Enerji gereksinimleri fiziksel aktiviteyle, büyümeyle ve varolan bir malnütrisyonu düzeltmek gereksinimiyle değişir. Enerji miktarı enerji tüketimi formülleri kullanılarak[15] ve ağırlıktaki değişmeleri izleyerek ayarlanabilir. Düşük enerji verilmesi büyümede yetersizliğe neden olur, fakat aşırı enerji alımından ('hiperalimentasyon') da, metabolik dengesizliklere, karaciğer hasarına ve malnütrisyonu olan çocuklarda *refeeding* sendromu riskinin artmasına neden olabildiğinden, kaçınılmalıdır.

Glukoz

Glukoz PN'da önerilen tek karbonhidrattır ve protein-dışı kalorilerin %60–75'ini sağlamalıdır. Hiperglisemiye, artmış lipojenez ve yağ dokusu depolanmasına, sonrasında karaciğerde steatozise, karaciğerde VLDL trigliseridlerin üretiminin artmasına, CO_2 üretiminin ve dakika ventilasyon hacminin artmasına ve birlikte protein metabolizmasında bozulmaya neden olabileceğinden, aşırı glukoz alımından kaçınılmalıdır. Erişkin yoğun bakım hastalarında, yüksek kan glukoz düzeylerinin enfeksiyona bağlı mortalitede belirgin artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PN'un ilk günlerinde, glukoz

Tablo 8.2.2.4. Stabil hastalarda yaşa göre önerilen parenteral substrat dozları. Hastanın durumuna bağlı olarak farklı dozlar gerekebilir. [20]'den uyarlanmıştır

Yaş grubu	Su (ml/kg)	Enerji (kka l/kg)	Amino asitler (g/kg)	Glukoz (g/kg)	Lipitler (g trigliserid/kg)	Sodyum (mmol/kg)	Potasyum[a] (mmol/kg)	Kalsiyum (mmol/kg)	Fosfor (mmol/kg)	Magnezyum (mmol/kg)
Preterm	140–160	110–120	1,5–4	18	3–4'e kadar	3–5(-7)	2–5			
Yenidoğan (1. ay)	140–160	90–100	1,5–3	18	3–4'e kadar	2–3	1,5–3			
0–1 yaş	120–150 (en çok 180)	90–100	1–2,5	14–18	3–4'e kadar	2–3	1–3	0–6 ay: 0,8 7–12 ay: 0,5	0,5	0,2
1–2 yaş	80–120 (en çok 150)	75–90	1–2	12–14	2–3'e kadar	1–3	1–3	0,2	0,2	0,1
3–6 yaş	80–100	75–90	1–2	10–12	2–3'e kadar	1–3	1–3	0,2	0,2	0,1
7–12 yaş	60–80	60–75	1–2	7–10	2–3'e kadar	1–3	1–3	0,2	0,2	0,1
13–18 yaş	50–70	30–60	1–2	8–9	2–3'e kadar	1–3	1–3	0,2	0,2	0,1

[a]K+ genellikle dilüezle başlanmasından sonra eklenmelidir.
Bir miktar genellikle sodyum ve potasyum miktarı toplanınca eşittir.

Tablo 8.2.2.5. Yenidoğanlarda parenteral sıvı miktarı (ml/gün) yaşamın ilk haftası boyunca kademeli olarak artırılmalıdır. [20]'den uyarlanmıştır

Doğum sonrası günler	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün
Zamanında doğmuş yenidoğan	60–120	80–120	100–130	120–150	140–160	140–180
Preterm yenidoğan > 1500 g	60–80	80–100	100–120	120–150	140–160	140–160
Preterm yenidoğan < 1500 g	80–90	100–110	120–130	130–150	140–160	160–180

Tablo 8.22.6. PN'un ilk günlerinde parenteral glukoz miktarının (g/kg/gün) (hastanın durumuna ve ölçülen kan glukoz konsantrasyonlarına göre ayarlanması gerekir) yavaşça artırılması için rehber. [19]'ten uyarlanmıştır

	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4
3 kg'a kadar	10	14	16	18
3–10 kg	8	12	14	16–18
10–15 kg	6	8	10	12–14
15–20 kg	4	6	8	10–12
20–30 kg	4	6	8	<12
>30 kg	3	5	8	<10

miktarı kademeli olarak artırılmalıdır (Tablo 8.22.6.). Preterm bebeklerde glukoz alımı 4-8 mg/kg/dakika (5,8–11,5 g/kg/gün) ile başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. Ağır hasta çocuklarda glukoz alımı ≤5 mg/kg/dakika (7,2 g/kg/gün) olmalı ve zamanında doğmuş yenidoğanlarda ve ≤2 yaş çocuklarda 18 g/kg/gün'ü (13 mg/kg/dakika) geçmemelidir. Glukoz alım miktarında, aynı zamanda, glukoz metabolizmasını bozan ilaçlar da (örneğin, steroidler, somatostatin analogları, takrolimus) dikkate alınmalıdır. Kritik ve stabil olmayan hastalarda, glukoz dozu yukarıda gösterilenden daha düşük olmalıdır ve hastanın durumuna ve kan glukoz düzeylerine göre artırılmalıdır.

Lipitler

Lipit emülsiyonları, esansiyel çokdoymamış yağ asitleri kaynağı olması yanında düşük ozmolariteli ve küçük hacim içinde bir karbonhidrat dışı enerji kaynağı olarak, pediatrik PN'un vazgeçilmez bir bileşenidir[19,21]. Lipit emülsiyonlarının kullanılması, yüksek glukoz alımıyla karşılaştırıldığında, CO_2 üretimini azaltır. Lipitler genellikle protein dışı kalorinin %25–40'ını sağlarlar. Parenteral lipit alımı genellikle bebeklerde 3–4 g/kg/gün (0,13–0,17 g/kg/saat) ve çocuklarda 2–3 g/kg/gün (0,08–0,13 g/kg/saat) ile sınırlıdır. Lipit infüzyon hızının 0,5–1 g/kg/gün şeklinde dereceli olarak artırılmasının toleransı iyileştirdiği gösterilmemiştir, fakat hipertrigliseridemi izlemine olanak verir. Düzenli olarak plazma trigliseridinin ölçülmesi, özellikle kritik ve enfekte hastalarda, önerilir. Heparin, intravenöz lipitlerin kullanılmasını iyileştirmez ve başka nedenlerle endike olmadıkça lipit infüzyonuna rutin olarak eklenmemelidir. İnfüzyon sırasında trigliserid düzeyi bebeklerde 250 mg/dl veya çocuklarda 400 mg/dl'yi aştığında dozun azaltılması düşünülmelidir, fakat esansiyel yağ asiti eksikliğini önleyecek en az düzeydeki linoleik asit alımı daima verilmelidir (preterm bebeklerde ≥0,25 g linoleik asit/kg/gün, zamanında doğmuş bebeklerde/çocuklarda ≥0,1 g/kg/gün). PN gereksinimi olan yenidoğanlarda lipitler ilk günde başlanabilir ve 3 günden geç başlanmamalıdır. Küçük bebeklerde lipitler ≈24 saat boyunca sürekli verilmelidir.

Fototerapi sırasında hidroperoksid oluşumunu azaltmak için, lipit emülsiyonlarının verilmesinde onaylanmış ışıktan koruyucu setler önerilir. Lipit emülsiyonlarının hiperbilirübinemi üzerine gösterilmiş etkisi yoktur. Ağır akut solunum yetmezliğinde yan etkileri konusunda kesin kanıt yoktur, fakat bu hastalarda yüksek lipit dozlarından kaçınılması tedbirli görünmektedir. Ağır, ilerleyici PN ilişkili kolestazda, intravenöz lipitlerin dozunun azaltılması veya geçici olarak kesilmesi göz önünde tutulmalıdır.

Soya yağı veya zeytin yağı ve soya yağı veya MCT ve soya yağı karışımı bazlı ticari lipit emülsiyonlarının çocuklarda PN için güvenli oldukları düşünülmektedir[22]. Yakınlarda, balık yağı içeren parenteral emülsiyonlar çocuk hastalarda kullanılmıştır ve parenteral nütrisyonla ilişkili kolestazdan (PNİK) zarar gören bebek ve çocuklarda koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür[23]. PNİK uzun süreli PN'un çok ciddi bir komplikasyonudur, esas olarak bağırsak yetmezliği olan bebek ve çocuklarda bulunur ve yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. PNİK'in etiyolojisi multifaktöreyeldir. Önlenmesi ideal cerrahi işlemler, erken enfeksiyonların önlenmesi ve PN'un en uygun profesyonel yönetimini içeren erken uygun yönetimle mümkündür. Akla yakın varsayımlarla birlikte deneysel veriler PNİK'in tedavisinde ve önlenmesinde balık yağlarının verilmesinin olası yararlarını desteklemektedir. PNİK'in haftalar ve ayları aşan bir sürede iyileşmesi, sadece veya kısmen balık yağı alan çocuklardaki gözlemsel olgu çalışmalarının tamamında olmasa da bazılarında bildirilmiştir. Fakat benzer iyileşme balık yağı kullanmaksızın, örneğin standart lipit emülsiyonlarını vermeyerek veya azaltarak, da bildirilmiştir. Şu an PNİK'te balık yağı bazlı lipitlerin etkinliği ve güvenirliği konusunda son karara izin verecek kontrollü araştırmalar yoktur ve sadece balık yağı bazlı bir emülsiyonun olası istenmedik etkileri ve n-6 yağ asitlerinin yetersiz verilmesiyle ilgili endişeler sürmektedir. Bebeklerde ve çocuklarda kısmen balık yağı lipidi içeren karma lipit emülsiyonları ile yapılmış kontrollü çalışmalardan elde edilen ilk veriler güvenli olduğunu ve karaciğer fonksiyonları üzerine bir miktar yararlı olduğu izlenimini vermektedir. Tamamı veya bir kısmı balık yağı bazlı parenteral lipit almış çocuklarda PNİK'te gözlenen iyileşme cesaretlendiricidir ve daha ileri çalışmayı hak eder. Bununla beraber, etkinliği ve güvenilirliği hakkında kesin karar vermeye izin verecek kontrollü çalışmalar halen yoktur. Tümüyle balık yağı içeren bir lipit emülsiyonunun uzun süre intravenöz verilmesinin nütrisyonel yeterliliği ve olası istenmeyen etkileri yeterli olarak tanımlanmamıştır. Bu yaklaşımı standart bakım olarak kabul etmeden önce kontrollü klinik çalışmalarla daha fazla değerlendirilmesinin gerektiği görünmektedir. Kısmen balık yağı içeren karma lipit emülsiyonları ile bebeklerde ve çocuklarda yapılan kontrollü çalışmalardan elde edilen bazı veriler cesaret vericidir ve PNİK üzerine olan olası etkileri daha fazla araştırılmalıdır, fakat PNİK önlenmesinde veya tedavisinde rutin kullanımları şu an önerilmez[23].

Vitaminler

Tüm bebek ve çocuklarda vitaminler PN'a eklenmelidir. Suda ve yağda eriyen vitaminler, vitamin stabilitesini artırmak için, tercihen lipit emülsiyonuna veya lipit içeren karışımlara eklenmelidir. Haftada iki veya üç kez aralıklı verilmesi araştırılmamıştır, fakat geçici yüksek düzeylerden kaynaklanan varsayımsal yan etki riski vardır. Bundan dolayı, bugünkü öneriler, haftada bir verilebilen vitamin K dışında, vitaminleri günlük infüzyonla vermektir. Bebeklerde ve çocuklarda vitaminlerin en uygun dozları ve infüzyon şekilleri belirlenmemiştir. Tablo 8.22.7. ve 8.22.8.de verilen öneriler uzman görüşlerine dayalıdır. Vitamin konsantrasyonlarının ölçülmesi, özellikle uzun süredir PN alan hastalarda, klinik endikasyonlara bağlı olarak, kişisel temelde

gerekli olabilir. Ancak, diğer hastalarda, yararını gösteren kanıt olmadığından, rutin olarak izleme önerilmez.

Tablo 8.22.7. Bebek ve çocuklarda yağda eriyen vitaminlerin verilmesi için rehber. [15]'ten uyarlanmıştır

	Bebekler (günlük kg vücut ağırlığı başına doz)	Çocuklar (günlük doz)
Vitamin A (µg)*	150–300	150
Vitamin D (µg)	0,8 (32 IU)	10 (400 IU)
Vitamin E (mg)	2,8–3,5	7
Vitamin K (µg)	10 (önerilen, fakat şu an mümkün olmamaktadır)**	200

*1 µg RE (retinol eşdeğeri) = 1 µg all-trans retinol = 3,3 IU vitamin A
**Mevcut multivitamin preparatları, görünen aksi klinik etkisi olmaksızın, daha yüksek vitamin K miktarları içerirler.

Tablo 8.22.8. Bebek ve çocuklarda suda eriyen vitaminlerin verilmesi için rehber. [15]'ten uyarlanmıştır

	Bebekler (günlük kg vücut ağırlığı başına doz)	Çocuklar (günlük doz)
Askorbik asit (mg)	15–25	80
Tiyamin (mg)	0,35–0,50	1,2
Riboflavin (mg)	0,15–0,2	1,4
Pridoksin (mg)	0,15–0,2	1,0
Nisin (mg)	4,0–6,8	17
B12 (µg)	0,3	1
Pantotenik asit (mg)	1,0–2,0	5
Biyotin (µg)	5,0–8,0	20
Folik asit (µg)	56	140

8.22.2.2.3. Parenteral nütrisyon komplikasyonları

Santral venöz kateter (SVK), PN'un instabilitesi ve eklenen ilaçlarla etkileşimler, metabolik veya nütrisyonel komplikasyonlar ve diğer organların/sistemlerin bozulması ile ilgili komplikasyonlar ortaya çıkar (Tablo 8.22.9.). SVK ile ilişkili komplikasyonlar enfeksiyonu, tıkanmayı, santral venöz trombozisi, pulmoner emboliyi ve kazaen çıkma veya hasarı kapsar. Metabolik ve nütrisyonel komplikasyonlar elektrolitler, mineraller, glukoz, esansiyel yağ asitleri, vitaminler, eser elementler ve kontaminantları kapsayan farklı PN bileşenlerinin yetersizliğini veya aşırılığını içerir. Bunların bazılarından ilgili bölümlerde bahsedilmiştir. Diğer organ sistemleri PN solüsyonundan, altta yatan hastalığın sürecinden veya ikisinden etkilenebilir. Komplikasyonlar hepato-biliyer hastalığı, metabolik kemik hastalığı ve büyüme yetersizliğini içerir ve bazıları yaşamı tehdit edici olabilir ve nakil-dışı cerrahi veya ince bağırsak ve karaciğer nakli gibi tedavi girişimlerinin gereksinimini ortaya çıkarabilir.

Komplikasyonların önlenmesi

PN'un komplikasyon riskleri en iyi şekilde, tolere edildikçe enteral besleme miktarını sürekli artırmaya çalışarak, PN'un miktarını ve süresini sınırlayarak azaltılır. Enteral yoldan bir şey vermemek yerine, mümkün olan her zaman minimal enteral besleme verilmelidir. Nütrisyon desteği ve PN konusunda özel eğitilmiş çocuk doktorları ve hemşirelerden oluşan bir nütrisyon ekibi çocuğun bakımını üstlenmelidir.

Tablo 8.22.9. Bebek ve çocuklarda parenteral nütrisyonun komplikasyonları

Enfeksiyonlar: – Lokal deri enfeksiyonları – Kateter bağlı sepsis – Kateter bağlı sepsisin komplikasyonları: endokardit, osteomiyelit **Eksiklikler:** – Esansiyel yağ asiti eksiklikleri – Karnitin eksikliği – Eser element eksikliği: Fe, Zn, Cu, Se, Mo, vb. – Vitamin eksikliği: A, E, B, B12, folat, vb. **Uzun süreli TPN komplikasyonları:** – PN ilişkili karaciğer hastalığı – PN ilişkili kemik hastalığı – Hematolojik ve koagülasyon bozuklukları	**Metabolik komplikasyonlar:** – Su ve/veya sodyum yüklenmesi – Hiperozmolar koma – Aşırı üriner kayıplar – Glukozüriyle birlikte hiperglisemi – Hipoglisemi – Metabolik asidoz – Hiperazotemi – Hiperamonemi – Hipokalemi – Hipofosfatemi – Hiperkalsemi – Hipertrigliseridemi – Hiperkolesterolemi **SVK'e bağlı komplikasyonlar:** – Enfeksiyonlar (yukarıya bakınız) – Tıkanma – Santral venöz tromboz – Pulmoner emboli – Kazara çıkarma veya hasar

Kateter bakımı

Sepsis, PN sırasında oluşabilecek en ciddi komplikasyonlardan biridir. Santral venöz kateterlerin (SVK) kullanımı enfeksiyon riskini şüphesiz olarak artırır. Katetere bağlı sepsisin önlenmesi hem SVK yerleştirilmesi hem filtrelerin ve infüzyon setlerinin değiştirilmesi sırasında çok titiz asepsiyi gerektirir. SVK'in deriden çıkış yerinin günlük bakımı çok önemlidir. PN solüsyonları İyi Farmösetik Üretim Uygulaması (Good Pharmaceutical Manufacturing Practice)'na göre aseptik karıştırma için uygun bir ortamda hazırlanmalıdır. Amino asit ve glukoz infüzyon setleri ve uzantıları 72 saatten daha uzun olmayan bir sürede veya üreticilerinin önerdiği şekilde değiştirilmelidir. Lipit setleri 24 saatten daha uzun olmayan bir sürede veya üreticilerinin önerdiği şekilde değiştirilmelidir. Tüm ilgililer katetere bağlı sepsisin (KBS) bulguları konusunda eğitilmelidir. Herhangi bir açıklanamayan ateş veya KBS'in diğer bulgularının varlığında SVK'den kan kültürleri alınmalıdır. Eş zamanlı periferal kan kültürleri genellikle sadece yarı-kantitatif veya kantitatif kültür teknikleri kullanıldığında yararlıdır. KBS şüphesinde, kan kültürleri aldıktan hemen sonra, verilecek ajanı lokal direnç verilerine dayanarak seçip geniş spektrumlu İV antibiyotikler başlanmalıdır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizma(lar) belirlenir belirlenmez daha dar spektrumlu tedaviye geçilmelidir. Tedavinin süresi saptanan organizmaya göre yönlendirilmelidir. İyi teknik uygulamayla kateterin yer değiştirmesi veya tıkanması veya süperior vena kavanın trombozu nadirdir.

Kateterin tıkanmasını önlemek için, tüm tedavilerin arasında SVK %0,9'luk sodyum kloridle hızlı bir şekilde (flush) yıkanmalıdır ve SVK kullanılmadığı zaman en az

haftada bir heparin ile doldurulmalıdır. Set içi terminal filtreleri tüm PN solüsyonlarında kullanılmalıdır. Set içi terminal filtrelerin tıkanıklığı araştırılmalıdır. Mümkün ise SVK'i kan örneği almak için kullanmaktan kaçınmalıdır. Çıkış yerinden sızıntı, SVK'in katılığı veya artmış infüzyon basınçları deneyimli bir ilgiliye acilen bildirilmeli ve uygun araştırmalar yapılmalıdır. SVK tıkanması; kan birikimine bağlı olduğu şüphelenildiğinde ürokinaz veya alteplaz ile, lipit veya ilaç birikimine bağlı olduğu düşünüldüğünde alkol veya hidroklorik asit ile tedavi edilebilir. SVK'lerde 10 ml'den daha küçük şırıngalar rutin olarak kullanılmamalıdır. SVK'i kılavuz tel kullanarak açmak önerilmez.

Dikkatli teknik aynı zamanda yüzeyel venöz trombofilebitin ve septik embolinin yayılması riskinin önlemesine de yardım eder. Akut semptomatik trombozis trombolitik ajanlarla veya antikoagülasyonla tedavi edilebilir. Vitamin K antagonistleri veya düşük moleküler ağırlıklı heparinler trombo-embolism öyküsü veya riski altında olan hastalara profilaktik olarak verilebilir.

SVK'in kaza ile yer değiştirmesini, çıkmasını, çekilmesini ve zedelenmesini önlemek için, SVK vücuda sağlam bir şekilde bantlanmalıdır. Operasyon sonrası örtüler güvenli fakat çıkış yerini gözlemeye izin verecek ve kolaylıkla alınabilecek şekilde olmalıdır. SVK'deki herhangi bir hasar deneyimli bir çalışana hemen bildirilmeli ve uygun onarım derhal yapılmalıdır. Kazara olacak sızıntı ve kanamaları önlemek için kilitli bağlantılar kullanılmalıdır. Hasarlı bir SVK'den kanamayı önlemek için klemp-ler her zaman hazır bulundurulmalıdır. Çocuklar (anlayacak yaşa gelir gelmez) ve tüm bakıcılar SVK'in güvenliği konusunda eğitilmelidir.

Geçimsizlikleri önlemek için, mümkün olan her yerde PN lisanslı bir üretici veya uygun nitelikli bir kurum tarafından onaylanmış bir karışım formülasyonu kullanılarak verilmelidir. Elektrolitlerin, minerallerin, eser elementlerin vb izin verilen sınırlarını ayrıntılarıyla gösteren bir matris tablosu tedarikçiden istenmelidir. Bir bileşenin yerine alternatifleri uzman tavsiyesi veya geçerli onay olmaksızın konulmamalıdır. Kalsiyum-fosfat çökelmesi riskini önlemek için fosfatın organik olarak bağlanmış şekilleri eklenmelidir. Eğer inorganik fosfat kullanılıyorsa, arasıra çökelmeler hala olabilmesine rağmen, stabilite tablolarına ve karıştırma sırasına harfiyen uyulmalıdır. "İkisi bir arada" karışımlarda lipitlerin Y bağlantısı ile eklenerek verilmesi üretici veya akredite olmuş bir laboratuvar tarafından tam olarak onaylanmalıdır veya lipit ayrı bir hattan infüze edilmelidir. İlaçların PN solüsyonları ile setlerde karıştırılmasından, üretici veya akredite olmuş bir laboratuvar tarafından onaylanmadıkça, kaçınılmalıdır. PN karışımları terminal bir filtreden geçerek verilmelidir.

SVK komplikasyon oranları sürekli denetlenmelidir ve herhangi bir değişiklik araştırılmalı ve uygun önlem alınmalıdır.

Parenteral nütrisyona bağlı metabolik kemik hastalığının önlenmesi

PN'a bağlı metabolik kemik hastalığı, bazen belirtisiz olan ve ancak rutin radyolojik muayene sonrası keşfedilen uzuv kırıklarıyla riketse benzer. En değişmez laboratuvar özellikleri normal veya normale yakın vitamin D metabolitleri ve parathormon düzeyleri

Tablo 8.22.10. Parenteral nütrisyonla ilişkili kolestaz gelişmesi için belgelenmiş ve şüpheli risk etkenleri. [23]'ten uyarlanmıştır

- Erken prematüre doğum, çok düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşı için küçük doğum ağırlığı
- Erken septik şok (kateter enfeksiyonu, nekrotizan enterokolit)
- Azalmış safra asit resirkülasyonu (distal ileum ve/veya ileo-çekal kapak kaybıyla olan kısa bağırsak sendromu, primer bağırsak anastomozu yokluğu)
- Geciktirilmiş/sınırlı enteral beslenme
- Uzun süreli PN
- Aşırı/dengesiz parenteral substrat verilmesi
- Fitosteroller

yanında artmış alkalen fosfataz aktivitesi ve hiperkalsiüridir. Kemik histolojisi azalmış mineralizasyon ve artmış osteoid dokuyla osteomalazi benzeri değişiklikler gösterir. Bu kemik lezyonlarının nedeni muhtemelen çok faktörlüdür. Uzun süre PN alan bebek ve çocuklarda, idrar kalsiyumu, plazma kalsiyumu, fosfor, paratiroid hormon ve vitamin D konsantrasyonu ve alkalin fosfataz aktivitesinin düzenli ölçümleri yapılmalıdır ve bu belirteçlerin istenen düzeylerini elde etmek için substrat miktarları değiştirilmelidir. Kemik mineralizasyonunun düzenli değerlendirilmesi yapılmalıdır. Uzun süreli PN süresince parenteral nütrisyon solüsyonlarının alüminyum ile bulaşması, kemik üzerindeki olası istenmeyen etkilerinden dolayı, en az düzeyde tutulmalıdır.

Parenteral nütrisyona bağlı karaciğer hastalığının önlenmesi

PN ilişkili kolestaz (PNİK), ağırlıklı olarak parenteral beslenen bağırsak yetmezlikli çocuklarda ortaya çıktığından, aynı zamanda "bağırsak yetmezliğiyle ilişkili karaciğer hastalığı" olarak da adlandırılır[25,24]. PNİK, etkilenen bebeklerde %40'a varan, yüksek bir ölüm oranına sahiptir ve çocuklarda karaciğer naklinin büyük bir endikasyonu olmuştur[24,25]. PNİK'in etyolojisinin çok etkenli olduğu düşünülmektedir (Tablo 8.22.10.). Çocuk ve erişkin hastalarda PN ilişkili karaciğer hastalığının farklı prevalans ve görünümünün olmasının ve erken prematüre doğan, çok düşük doğum ağırlıklı veya gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde artmış prevalansın gösterilmesi nedeniyle karaciğer immatüritesi hazırlayıcı bir faktör olarak çok önemlidir[24,26,27]. PNİK oluşmasında bir diğer risk faktörü, katetere bağlı septik enfeksiyonlar, nekrotizan enterokolit veya gram negatif sepsisin izlediği ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması (İBBÇ) gibi ağır enfeksiyonların erken dönemde olmasıdır[28–25]. Kateter enfeksiyonlarının güncel kanıta dayalı rehberleri[15,16] örnek alarak çok titiz hijyen ve iyi tasarlanmış çalışma yeri standartlarıyla önlenmesi uzun süreli PN'a bağlı olan bebeklerin sonuçları açısından olağanüstü önemlidir. İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının önlenmesi ve tedavisi de katkıda bulunabilir. Bir başka belgelenmiş risk faktörü, distal ileum ve/veya ileoçekal kapağı olmayan, primer bağırsak anastomozu yapılmamış ve enteral beslemenin geç başlandığı ve yavaş ilerletildiği hastalarda olma riski artan, bozulmuş safra asiti resirkülasyonu ve sekresyonudur[24,25].

Soya yağı bazlı lipit emülsiyonlarının kullanılması, dozunun artırılmasından sonra kolestatik atağın ortaya çıkması ve lipit infüzyonunun kesilmesiyle veya dozunun azaltılmasıyla yükselmiş bilirübin düzeylerinin azalması nedeniyle, uzun süre PN

alan çocuklarda kolestaz gelişimiyle ilişkilendirilmiştir[29]. Colomb ve ark., lipit infüzyonunun kesilmesi veya dozunun azaltılmasından sonra bir ay içinde plazma bilirübininin hızla azaldığını ve 3,2±2,0 ay sonra bilirübinin normal düzeylere indiğini bildirmişlerdir[29]. Bu veriler soya yağı bazlı lipit emülsiyonlarının parenteral yoldan verilmesinin PNİK için risk faktörlerinden biri olduğunu düşündürmektedir. Altta yatan nedenlerle ilgili olarak, artmış oksidatif stres, uzun süreli enflamasyon ve bitkisel yağ bazlı intravenöz lipit emülsiyonlarıyla bitki sterollerinin verilmesini içeren farklı hipotezler ileri sürülmüştür[30,31]. Balık yağı içeren emülsiyonların kullanılması PNİK'in hem önlenmesi hem tedavisi için önerilmiştir, fakat bu endikasyonla rutin olarak kullanılmaları şu an önerilmez[28].

PN'un uygun olmayan bileşimi ve verilmesi, özellikle aşırı ve dengesiz substrat infüzyonu ve sonrasında insülin/glukagon dengesizliği gelişen devamlı infüzyon, PNİK için ek risk etkenleri olarak ileri sürülmüşlerdir, fakat farklı etkenlerin katkısı konusunda önemli belirsizlik durmaktadır[20]. Altta yatan hastalık, özellikle safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu baskılayan ileal rezeksiyonla olan kısa bağırsak sendromu veya sonrasında bağırsak stazı ve bakteriyel aşırı çoğalma olan motilite bozukluklarında olduğu gibi, önemli bir rol oynar. PNİK'in önlenmesi için enteral beslemenin erken başlanması ve tolere edilen en yüksek değere çıkılması, özellikle uzun zincirli trigliseridler olmak üzere besinlerin sindirimini iyileştiren enterobiliyer aksı uyardığından, ana öneme sahip görünmektedir. Lümen içi bakteriyel aşırı çoğalma baskılanmalıdır ve endike olduğunda metronidazol veya bir antibiyotik karışımı verilmelidir. Safra akımını artırmak için ursodeoksikolik asit verilmesi denenebilir. Karaciğerde yağ birikimini önlemek için aşırı glukoz alımından kaçınılmalıdır. Siklik PN hiperinsülinizmi azaltmaya yardım eder ve karaciğer steatozisini azaltır.

Özet

Deneyimli personelce yapılması koşuluyla, EN ve PN'u içeren bugünkü nütrisyon desteği yöntemleri birçok çocuk hastada tedavinin ve klinik durumu, beslenme durumunu, büyümeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmenin güvenilir ve etkili yöntemleridir. Aynı zamanda çok sayıda bebek ve çocuk için yaşam kurtarıcıdır. Bu hastalar, bununla birlikte, yönetimde yapılacak hatalara bağlı ciddi yan etki ve komplikasyonlara özellikle duyarlıdırlar. Bundan dolayı, çocuk hastalarda nütrisyonel desteğin tam yararlarını elde etmek için çok titiz bakım ve deneyimli bir pediatrik ekip esastır.

Kaynaklar

1. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. Clin Nutr 2008; 27:72–76.
2. Koletzko B, Koletzko S. Gedeihstorung und Untergewicht. Monatsschr Kinderheilkd 2008; 156:803–816.
3. Atkinson SA, Koletzko B. Determining life-stage groups and extrapolating nutrient intake values (NIVs). Food Nutr Bull 2007; 28:61–76.
4. Koletzko B, Cooper P, Garza C et al. Children's nutrition – a practical reference guide. Basel: Karger Verlag 2008.
5. Braegger C, Decsi T, Dias JA et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51:110–122.

6. Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I et al. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:418–423.
7. Hren I, Mis NF, Breceli J et al. Effects of formula supplementation in breast-fed infants with failure to thrive. Pediatr Int 2009; 51:346–351.
8. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50:85–91.
9. Koletzko B, Uauy R, Palou A et al. Dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in children – a workshop report. Br J Nutr 2010; 103:923–928.
10. Koletzko B, Bebbo S, Demmelmair H et al. Does dietary DHA improve neural function in children? Observations in phenylketonuria. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009; 81:159–164.
11. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC et al. Early nutrition and immunity – progress and perspectives. Br J Nutr 2006; 96:774–790.
12. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. Nutr CIM Pract 2005; 20:625–633.
13. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. Pediatr Clin North Am 2009; 56:1201–1210.
14. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44:347–353.
15. Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:1–87.
16. Koletzko B, Celik I, Jauch KW et al. Introduction and methodology – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 1. Ger Med Sci 2009; 18:7.
17. Koletzko BK, Goulet O, Shamir R. Paediatric parenteral nutrition – a practical reference guide, 2008.
18. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ et al., Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional Medicine. Neonatology/paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. Ger Med Sci 2009; 7:Doc15.
19. Agostoni C, Axelson I, Colomb V et al., ESPGHAN Committee on Nutrition, European Society for Paediatric Gastroenterology. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:8–11.
20. Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. Clin Nutr 2005; 24:274–280.
21. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. Intensive Care Med 2010; 36:735–749.
22. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9:319–323.
23. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13:321–326.
24. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14:256–261.
25. Willis TC, Carter BA, Rogers SP et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34:32–37.
26. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. J Pediatr 2008; 152:59–62.
27. Hsieh MH, Pai W, Tseng HI et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. Pediatr Neonatol 2009; 50:202–207.
28. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. J Pediatr 2004; 145:157–163.
29. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000; 24:345–350.
30. Forchielli ML, Bersani G, Tala S et al. The spectrum of plant and animal sterols in different oil-derived intravenous emulsions. Lipids 2010; 45:63–71.
31. Clayton PT, Bowron A, Mills KA et al. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Gastroenterology 1993; 105:1806–13.

8.23. Yeme bozuklukları – anoreksiya nervoza veya bulimiya nervoza

N Vaisman
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri
- Yeme bozukluğu problemlerinin farkında olma
- Anoreksiya ve bulimiya nervozada temel tedavi seçeneklerini anlama

Giriş

Yeme bozuklukları üç kategoride sınıflandırılmıştır (şu anda revize ediliyor): Anoreksiya nervoza (AN), Bulimiya nervoza (BN) ve başka yerde tanımlanmamış yeme bozuklukları[1]. Tüm bu formlarda ortak payda vücut kilosu ve yeme alışkanlıkları ile obsesif uğraş ile derin fiziksel ve psikolojik morbidite ilişkili yeme modelleridir. Tüm yeme bozukluklarında mevcut yaşam boyu prevalans %5'tir. Bu bölümde benzersiz ve başka bir hastalığın olmadığı durumda saf yarı açlığa vücudun yanıtına ilişkin pek çok şeyi öğrendiğimiz Anoreksiya Nervozalı (AN) hastalarda fizyolojik ve nütrisyonel sürece odaklanılmıştır.

AN aşırı düşük vücut ağırlığı ve onun artış korkusu ile karakterizedir. Sıklıkla gözlenen yeme bozukluğu semptomları davranışsal, psikopatolojik ve fiziksel semptomlar olarak 3 başlık altında gösterilmiştir[2]. Davranışsal karakteristikler; gıda miktarını kesme, gıda ile ilgili katı kurallar, uzamış açlık (>8 saat), satın alma ile ilgili adetlere göre davranma, yiyecek hazırlama ve tüketimi, besinlerde küçük çeşitlilik ve sosyal ortamda yemeden kaçınmadır. Psikopatolojik özellikler başlıca vücut görüntüsünden rahatsızlıktır. Fiziksel semptomlar kilo kaybı veya gelişim geriliği, menstrual bozukluk ve amenore, düşük ısıya artmış duyarlılık, yorgunluk ve güçsüzlüğü içerir.

8.23.1. Patogenez

Yeme bozukluklarının patogenezinde pek çok faktör suçlanmıştır; en önemli olanları 3 başlık altında sınıflandırılmıştır:

Biyolojik faktörler

Pek çok faktör açlığın sonucudur, ancak açlık ve tokluk için olan nörohumoral devrelerle ilişkili kendi düzenleyici sistemlerindeki açığa bağlı olabileceği şeklinde bazı hipotezler vardır. AN'ya dopaminerjik sistem (dopamin reseptörlerinde iyileşme sonrası görülen artış gibi) gibi monoamin sistemin de (5HT2A:5HT1A reseptör oranında değişiklik) dahil olduğu bulunmuştur.

Genetik faktörler

En güçlü risk faktörü dişi cinsiyettir. Aile ve ikiz çalışmaları kalıtımın %50–83 olarak hesaplandığını belirmişleridir. Yeme bozuklukları, depresyon, anksiyete bozuklukları ve bağımlılık hastalıkları arasında ortak risk %30'dur.

Çevresel şartlar

İnceliğe aşırı sosyal değer verilmesi diyetler ve kilo kaybettiren rejimlerin uygulanmasını cesaretlendirmektedir. Prenatal komplikasyonlar ve prematüritenin de ayrıca rol oynadığı öne sürülmüştür.

8.23.2. Fizyolojik değişiklikler

Pek çok organ anoreksiya nervoza ve bazı diğer yeme bozukluklarının ayırıcı özelliği olan uzamış açlıktan etkilenir. Farklı telafi edici değişiklikler, kısıtlı kalori alımının yanıtı olarak gerçekleşir ve bu değişiklikler değişik organların işlevleri yanı sıra tüm vücut ölçüsünü de açıkça göstermektedir. Pek çok değişiklik bir taraftan vücut kaynaklarının kullanımını azaltmak için bir diğer taraftan ise maksimum işlevselliği korumak için yönlendirilir.

Bu nedenle ciddi yetersiz beslenme, düşük kalori alımını kompanse etmek için istirahattaki enerji harcanmasında önemli azalma ile ilişkilidir ve istirahatta enerji harcama yağsız vücut kitlesi ile değerlendirilir. Ayrıca substrat kullanımında değişiklikler solunum katsayısında artışa yansıyan özellikle protein katabolizmasında artış ve glukoz kullanımında artış vardır[5]. Kilogram başına ifade edilen protein sentezi, yandaş hastalıkları olan yetersiz beslenen hastalarda azalmıştır. Ancak anoreksiya nervoza hastalarında bu durum hastalığın zararlı etkiler oluşturduğu anlamına gelir. Bu değişiklikler başlıca vücut kilosunda ve BMI'da azalma, vücut yağ oranında göreceli azalma ve yağsız vücut kitlesinde azalma ancak ekstraselüler sıvı kompartmanında ise belirgin artış şeklinde kendini gösteren vücut kompartmanlarında oluşan değişiklikler[5]. Yeniden beslenme ile yeniden beslenmenin tipi ile ilişkili olarak bazı değişiklikler oluşabilir. Bunlar glukoz bağımlılığı nedeniyle gece boyunca proteolizin artması[5], istirahat enerji tüketiminde artış (REE), kortizol, ACTH ve katekolaminlerin salınımında artışa bağlı olarak yiyeceklerin termik etkilerinde artıştır[5]. Bu anormal metabolik ve fiziksel değişiklikler nütrisyon rehabilitasyonu sırasında yakın tıbbi değerlendirmenin gerekliliğini vurgulamaktadır.

8.23.3. Klinik görünüm ve komplikasyonlar

Vücut azalmış enerji alımı ve özellikli besinsel açıkların her ikisinden de etkilenir. Her organ farklı şekilde etkilenebilir. Bu bölüm farklı organ ve sistemlerde meydana gelen değişiklikleri tanımlayacaktır.

Kardiyovasküler sistem

Uzamış QTc intervali ve/veya elektrolit değişikliklerine bağlı olan aritmi, hipotansiyon ve bradikardi gibi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan kardiyovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar. Yapısal olarak yeme bozukluğu olan hastalarda uzun süre hipovolemi ile ilgili olarak kalp atrofiktir. Hastalar düşük kardiyak 'output'a sahiptir ve hipotansiyon olmasına karşın periferik vasküler rezistansın azaldığı gösterilir. Tekrar beslenme kendine ait intrensik kardiyovasküler risk taşır (refeeding

sendromu). Aritmi, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile kendini gösterir. Bu komplikasyonların riskini azaltmak için hastalar yakın izlenmeli ve yeniden beslenme yavaş olarak başlamalıdır.

Deri

Deri kuru ve pulludur, yüzde, sırtta, karın bölgesinde ve önkolda lanugo benzeri ince kıllanma oluşur. Saç dökülmesi, akne, karoten depozisyonuna bağlı olarak deride sarılmalar yüksek sıklıktadır. Bazı hastalarda düşük sıcaklıkta ortaya çıkan hemodinamik bozulmaya bağlı olan akrosiyanoz veya mukoza iltihabı, tırnak distrofisi, kaşıntı görülebilir.

Gastrointestinal

AN'li hastalar anlamlı olarak gastrik boşalmada gecikme ve konstipasyon yaşamaktadır. Blumiya nervozada gastrointestinal rahatsızlık artmış gastrik kapasite ve geciken gastrik boşalmayı içerir. Birkaç hastada gastrik dilatasyon bildirilmiştir. Hastalar genellikle erken doyma, abdominal distansiyon ve şişkinlikten şikâyetçi olabilirler. Çoğu hasta sıklıkla kusmaya bağlı tetiklenen Mallory Weis yırtılmaları sonucu kusmuklarında kan olduğundan şikâyet etmektedirler. Malabsorpsiyon ile ilişkili ciddi beslenme yetersizliği refeeding sonrasında iyileşebilir. Beslenme yetersizliği olan hastalarda, yüksek prevalansta duodenal mukoza villus atrofisi olmasına rağmen, mukozal fraksiyonel protein sentez oranları normal görünür. Refeeding güçlü bir trofik yanıt ve mukozal morfolojide normalleşme ile sonuçlanır. Gastrik ve pankreatik salgı beslenme yetersizliği durumuna bağlı belirgin olarak engellenir ve tekrar beslenmeyi takiben belirgin şekilde artar.

Hematolojik görünüm

Periferik kan hücre sayımlarındaki değişimler AN'li hastalarda sıktır. Üç hastadan birinde anemi, lökopeni, trombositopeni belirtilmiştir[8]. Kemik iliği çalışmalarında hastaların yaklaşık %50'sinde kemik iliği atrofisi ve kemik iliğinde jelâtine dönüşüm ortaya çıkmaktadır. Lökopeni lenfopeni ve nötropeniye bağlı iken, anemi normositik normokromik olma eğilimindedir. Eğer ciddi ise, trombositopeni kanama riskini artırır.

Endokrin görünüm

Açlığın etkileri hipofiz bezi, tiroit, adrenal bezler, gonadlar ve kemik üzerine yaygın ve negatiftir. Bu hastalığın klinik belirtilerine aracılık eden endokrin anormallikler, hipogonadotropik hipogonadizm, hiperkortizolemi, büyüme hormonu direnci ve hasta ötiroit sendromunu içerir. Yağ kütlesinde azalma adipokin anormallikleri ile sonuçlanır. Leptin ve ghrelin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri içeren, anoreksijenik ve oreksijenik iştahı düzenleyen yollarda da değişiklikler tanımlanmıştır. Her ne kadar anoreksiya nervozadaki birçok endokrinopatiler geri dönüşümlü ise de boy kısalığı, osteoporoz ve infertilite uzun süreli olabilen komplikasyonlardır.

Beyindeki görünüm

Beyin kalorik alımın yaklaşık %20'sini kullanması ve glukozu başlıca metabolik substrat olarak kullanımına bağlı olarak kötü beslenme sonuçlarına karşı özellikle savunmasızdır. Açlık beyini büzüştürür ve pek çok davranışsal ve fizyolojik rahatsızlık ile ilişkilendirilir. Önemli kanıtlar; değişmiş beyin serotonin (5HT) fonksiyonunun iştah, ruh ve duygu kontrolü bozukluğuna hem AN hem BN'de katkıda bulunduğunu göstermektedir. 5HT spesifik molekülleri kullanarak yapılan beyin görüntüleme çalışmaları AN ve BN hastalarında en kötü hastalık dönemlerinde ve iyileşmeden sonra sürdüğü dönemlerde 5-HT fonksiyon bozukluğunun oluştuğunu göstermiştir. Sırasıyla malnütrisyon ve kilo kaybı pek çok nöropeptid ve monoaminlerin fonksiyonunda değişiklikler oluşturur ve abartılı dengesiz ruh durumunda rol oynayabilir.

İskelet görünümü

Düşük BMI ve uzun anoreksiya geçmişi AN'li hastalarda daha düşük kemik yoğunluğu ile koreledir. Her ne kadar genellikle AN'li hastalar kemik gelişimleri tamamlandıktan sonraki yaşlarda kemik kütlesi kaybına uğrasalar da bisfosfonatlar veya östrojen gibi tıbbi müdahaleler için iyi bulgular saptanmamıştır. Bu nedenle, erken tanı ve kilo geri alımı son derece önemlidir.

Kan biyokimyasındaki bozukluklar

Güncel çalışmalar hemokonsantrasyonun kan sonuçlarına olan etkilerini vurgular. Bu başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarının yanıltıcı olmasına (yanlış normal sonuçlar gibi) ve tedavi sonrasında gerçek ya da görünürdeki elektrolit değişimlerine yol açar. Hipofosfatemi, hiponatremi, hipomagnezemi, anemi en sık gösterilen çeşitli bozukluklardır. Hipokalemi ciddi kusma veya laksatif ve/veya diüretiklerin yanlış kullanımı sonrasında görülür.

8.23.4. Komplikasyonlar

Yeme bozukluklarının çok çeşitli potansiyel ciddi medikal komplikasyonlar ile sonuçlanabileceği bilinmektedir. Bunlar AN'li hastalarda BN'li hastalardan daha sıklıkta görülmektedir çünkü bu komplikasyonlar başlıca uzamış açlık sonrasında ortaya çıkar[2]. En yüksek insidans 10–19 yaşları arasında olduğundan büyüme ve gelişme etkilenir. Patofizyolojik komplikasyonların çoğu artan beslenme ile geri dönüşümlüdür. Her şeye rağmen, bazıları (en azından geçici olarak) hayatı tehdit edici ve özellikle de yeniden beslenme döneminde ortaya çıkabilir. Mortalite oranları farklı yayınlarda çeşitlidir ama önemlidir; herhangi psikiyatrik duruma bağlı direk ölümlerin en yüksek oranı olan %0,7–17,8 arasında seyreder.

8.23.5. Nütrisyonel değerlendirme

Yeterince açık olarak; kısa ve uzun dönem komplikasyonlardan korunmak için hastaların başvuru esnasında klinik ve metabolik durumlarının doğru değerlendirilmesi

çok önemlidir. Nütrisyonel değerlendirme eğer mümkünse, vücut durumunun ölçüleri, enerji ihtiyacı, kalori alımı ve elektrolitleri, eser elementleri, vitaminleri, üreme hormonlarını ve tiroit değerlerini kapsayan kan biyokimyasını içermelidir. Yanlış artmış kan değerlerine yol açan yatışta hemokonsantrasyon ihtimali dikkate alınmak şartıyla bunlar hastanın kompliyansı ve nütrisyonel ilerlemesinin izleminde yardımcı olacak sonuçlardır. Tanı BN'de ve atipik olgularda kilodа, vücut durumunda ve enerji metabolizmasındaki değişimler daha az olacağından daha fazla sorun olabilir. Russell işareti (kusmayı tetiklemek için tekrarlanan efora bağlı elin dorsal yüzü üzerinde yara izi, ön dişlerde kusmaya bağlı mine kaybı) de yardımcı olabilir.

Ekstraselüler volümdeki değişimler ve potasyum, fosfat ve magnezyum gibi intraselüler anyonlardaki değişimler özellikle refeeding esnasında önem taşır: bunlar ve kardiyak parametreler tedavinin bu aşamasında dikkatlice izlenmelidir[7].

Pek çok anoreksik hastanın kabul sırasında metabolik kompansasyon sergileyebileceğinin hatırlanması çok önemlidir. Refeeding kompansasyon mekanizmalarında kayba yol açabilir. Bu durum hastaları beslenme rehabilitasyonu sırasındaki kritik dönem boyunca çok daha savunmasız kılar.

8.23.6. Tedavi

Günümüzde tedavi kılavuzu için az sayıda kontrollü çalışma vardır. Güncel bir Clinical Evidence (2009) meta analizinde sadece refeedingin yararlı olabileceği bulunmuştur. Hastanede yatan veya ayaktan tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında etkinlik derecesi açısından fark bulunamamıştır. Psikoterapi ve SSRI'lar, siproheptadin, anksiyolitik ilaçlar ve trisiklik antidepresanların tümünün etkili olmadığı görülmüştür. Adölesan AN'li hastaların nütrisyonel rehabilitasyonu hem bilim hem sanattır. Hedefler metabolik iyileşmeyi desteklemek, sağlıklı vücut ağırlığını tekrar yapılandırmak, bu bozukluğun yarattığı tıbbi komplikasyonları geri döndürmek ve yeme davranışlarını ve fizyolojik fonksiyonları iyileştirmektir[8].

Tıbbi komplikasyonların hepsi olmasa da çoğu nütrisyonel rehabilitasyon ile geri dönüşümlüdür. AN'li hastalarda refeeding başlangıçta yağsız vücut kitlesi birikimi ile sonuçlanır ve bunu hedeflenen ağırlığa ulaşınca adipoz dokunun restorasyonu takip eder. Beslenme desteğinin başlıca tehlikesi refeeding sendromudur. Sıvı elektrolit dengesizliği, kardiyak, hematolojik ve nörolojik komplikasyonlar ve en ciddi olarak ani beklenmedik ölümle karakterizedir. *Refeeding* sendromu büyük olasılıkla ciddi şekilde yetersiz beslenmişlerde ortaya çıkar (bakınız Bölüm 7.3.).

Tedavi planları bireysel olarak psikolojik, fiziksel ve psikososyal ortamların göz önüne alınmasını gerektirir. Tedavi uygulamasında oral replasman genelde ilk adımdır; fakat tedavinin gelişimi ve tipi bireysel hastalara bağlıdır. Tüple besleme nadir olarak gerekli olur ve total parenteral beslenme daha da az sıklıktadır. Ancak, çok ciddi yetersiz beslenen ve tükenmiş hastalarda yapay beslenme metotlarının her ikisi de endikedir (intravenöz elektrolit ve mikrobesin takviyesi ile).

İlk kısımda tiyamin ve diğer B vitaminleri ile birlikte (3–7 gün) 5–10 kcal/kg/gün süt gibi yüksek fosfor içerikli besinleri içeren yumuşak bir diyet gün boyunca küçük miktarlarda alınmalıdır. Ayaktan hastalarda haftalık kilo alımı 250–450 g hedeflenmeli, hastanede tedavi edilen hastalarda ise bu hedef değerler ise 1 kg civarında olmalıdır[1]. Hipokalemi ısrarcı ise fosfat ve magnezyum değerlerinin düşüşüne bağlı olabilir. *Refeeding* sendromunun oluşmasını önlemek için elektrolitler genellikle intravenöz olarak verilmelidir. Metabolik alkaloz durumlarında potasyumun korunması, özofageal ve dişlerdeki hasarın önlenmesi için proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi yardımcı olabilir.

8.23.7. Uzun dönem etkileri

Yukarıda bahsedilen değişikliklerden çoğu geri dönüşümlüdür, ancak bazıları değildir ve uzun dönemde etkiler bırakabilir. İskelet sistemi özellikle osteoporoz ve dişlerin gelişiminde gecikme, üreme sistemi ve beyin özellikle bu konuda savunmasızdırlar.

Özet

Anoreksiya nervoza ciddi malnütrisyon ve buna bağlı komplikasyon gelişme riskinin artması ile ilişkilidir. Nütrisyon tedavisi çok önemlidir, ancak zayıf tolerans ve refeeding sendromundan dolayı karmaşıktır. Bu nedenle dikkatli beslenme planının bireysel olarak her hastaya tasarlanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating Disorders. Lancet 2010; 375:583–593.
2. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. Lancet 2003; 361:407–416.
3. Vaisman N, Rossi MF, Corey M et al. Effect of refeeding on the energy metabolism of adolescent girls who have anorexia nervosa. Eur J Clin Nutr 1991; 45:527–537.
4. Vaisman N, Corey M, Rossi MF et al. Changes in body composition during refeeding of patients with anorexia nervosa. J Pediatr 1988; 113:925–929.
5. Rigaud D, Verges B, Colas-Linhart N et al. Hormonal and psychological factors linked to the increased thermic effect of food in malnourished fasting anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1623–1629.
6. Hutter G, Ganepola S, Hofmann W-K. The hematology of Anorexia Nervosa. Int J Eat Disord 2009; 42:293–300.
7. Golden NH, Meyer W. Nutritional rehabilitation of anorexia nervosa: goals and dangers. Int J Adolesc Med 2004; 16:131–144.
8. Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Curr Opin Psychiatr 2006; 19:438–443.

8.24. Nörolojik bozukluklarda nütrisyon tedavisi

CF Jonkers-Schuitema, ME Camilo
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri

- Anlamlı kronik veya akut nörolojik bozukluk olan hastaların tümünün malnütrisyon riski altında olduğunu tanımak
- Nörolojik bozukluklarda malnütrisyonun ya fonksiyonlarda ve kendine bakabilme yeteneğinde progresif azalma ya da yeme işleminin tamamında bozulmadan kaynaklandığının farkında olmak
- Her hastaya diyet hikayesinin anahtar bilgi olduğu erken nütrisyonel değerlendirme ve hasta/aile ve bakıcılarla iletişimle erken uygun nütrisyonel bakım planı yapılmasının sağlanması
- Disfajinin farklı aşamalarını saptamak ve bu hastalar için en uygun nütrisyonel desteğin nasıl verileceğini bilmek

Giriş

Nörolojik hastalıklarla ilişkili beslenme konuları iki tipte sınıflandırılabilir. Birinci tip alkolizm, malnütrisyon veya malabsorpsiyon ile ilişkili olan nütrisyonel eksikliklerden kaynaklanır (örn: Korsakov sendromu, beriberi). Her ne kadar primer korunma tedaviyi yönetmede köşe taşı olsa da besin desteği gereklidir. İkinci tip ise, ciddi ilerleyici akut veya kronik dejeneratif bozukluklar ile ilişkilidir, örneğin: beslenme, çiğneme, yutma kabiliyetinin zarar gördüğü kapalı kafa travması[1], inme[2], amiyotrofik lateral veya multipl skleroz[3, 4], Parkinson/Alzheimer hastalıkları[5–8]. Beslenme tedavileri bu durumların tıbbi yönetimi açısından değerli ilavelerdir. Bu bölüm ikinci tip üzerine odaklanır.

Bu tipte tüm hastalar malnütrisyon riski altındadır ve bunlarda nütrisyonel yönetim karmaşıktır[2]. Pek çoğunda disfaji vardır ve gıdaları elde etme, hazırlama ve ağızlarında tutma yetenekleri bozulmuştur. Disfonksiyonun şekli, lezyonun(ların) tarafı ve ciddiyetine bağlıdır.

8.24.1. Nütrisyonel değerlendirme

Nütrisyonel değerlendirme ilk zorunlu basamaktır. Bazal verileri kaydetmek için kilo alım, verim hikâyesi gibi geniş bir değerlendirmeyi içermelidir. Ancak, nörolojik bozuklukları olan hastalarda, önemli beslenme bilgileri besin alımı, mevcut yeme çiğneme ve yutma tipini değerlendiren ayrıntılı diyet hikayesi ile elde edilir. Disfonksiyon işaret ve semptomlarının erken tanınması, uygun nütrisyon tedavi planının erken uygulanması için önemlidir. Aile bireyleri ve/veya bakıcılar için önemli bir görev tabanı oluşturmada gereklidir[2, 6, 9, 10, 11] (Tablo 8.24.1.).

Tablo 8.24.1. Nütrisyonel alımı etkileyen anahtar değişkenler: değerlendirme ve pratik ipuçları

Değişken	Değerlendirme ve pratik ipuçları
Besinin temini	Aile, arkadaşlar, profesyonellerin katılımına bağlı olabilir
Yemeğin hazırlanması	Kolay yiyecekler, tek seferlik paketlenmiş veya kolay hazır gıdalar yemeğin kolay hazırlanmasına izin verir
Beslenme konuları: hazırlanmasından yemeğe dek	Yardım veya gözetim ile beslenme gerekli olabilir
Yeme: oral süreç	Yemek sırasında gidem hemşire, konuşma ve dil terapistine veya diyetisyene disfaji işaretlerini gidermeyi ve etkin dikkatini çekmeyi sağlar; örn. yutma için doğru pozisyon (dik pozisyonda çene aşağı şekilde oturma)
Yutma	Karmaşık süreç; başlangıçta istemli başlar ve yerçekiminden faydalanan kitle kas güçleri tarafından refleks olarak tamamlanır. Pozisyon ve dış etkenlerin uyarılmasından kaçınma yardımcı olabilir
Sıvılar	Zayıf yoğunluktaki sıvıları yutma örn. su, daha çok koordinasyon ve kontrol gerektirir. Su oranı fazla olan ancak daha yoğun sıvılar kullan
Besinin şekli	Tadı olan sık küçük öğünler, yumuşak püreleşmiş gıdalar, ilk olarak

Normal olarak tanımlanan yutmanın aşamaları:

- Oral hazırlama fazı-besinleri yutmaya hazır hale getirmek
- Oral faz-lokmanın ağza hareketinin başlaması anı
- Faringeal faz-lokmanın farinkse gidene kadarki an
- Özofageal faz-lokmanın özofagusa hareketinden mideye ulaşmasına kadar geçen süre

Bu fazların tipik süreleri vardır

- Yaklaşık olarak oral faz 1–2 saniye
- Faringeal faz 1 saniyeden az
- Özofageal fazda süre daha değişken (8–10 saniye)

Oral ve faringeal aşamaların artan yaş ile uzadığı raporlanmıştır ve özofageal aşama daha fazla uzamıştır. Orofaringeal bölgenin kapak fonksiyonları yemek ağız içine alındıktan sonra kapanan dudaklardan başlar ve lokma özofagusa ilerleyene dek kapalı kalır (hasta burun yolu ile solmadıkça)[120].

Hastaların klinik ilerlemelerinin düzenli olarak değerlendirilmesi nütrisyonel durum ve gıda alımının değerlendirilmesi ile birlikte gitmiştir; diyette veya beslenme yolunda (oral veya enteral) ayarlamalar sıklıkla gerekmektedir. Besinler ve ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşim de ayrıca son derece önemlidir (örn. Parkinson hastalığında). Nütrisyonel destek yönetimi ve bir doktor, bir özel hemşire, bir konuşma ve dil terapisti, bir fizyoterapist, bir eczacı ve bir diyetisyeni içeren multidisipliner bir takım ile yakın entegre edilmelidir. Eczacının farmakolojik etkinlik ve güvenliği

sağladığı takımda diyetisyenin merkezi bir rolü vardır. Hastanın hayat kalitesini artırma amacı ile takım çalışması optimal yönetim için anahtardır.

8.24.2. Nütrisyonel gereksinimler

Enerji

Her hastanın tahmini gereksinimi altta yatan nörolojik bozukluğa, bunun klinik belirtilerine ve amaçlanan hedeflere göre ayarlanmalıdır. Düşük enerji alımı, 20–25 kcal/kg/gün obez hastalar için yeterlidir. Normal vücut ağırlığındaki hastalar için; 25–30 kcal/kg/gün, düşük ağırlıklı hastalar veya Parkinson, Huntington gibi nöbet veya kas seğirmeleri ile seyreden yüksek fiziksel harcaması olanlarda yüksek enerji alımı gerekli olabilir (35–40 kcal/kg/gün). Kapalı kafa travmalı hastalarda 30–35 kcal/kg/gün gibi artmış enerji ihtiyacı olur, bu artış Glasgow koma skalasındaki bozukluğun derecesi ile koreledir[1]. Fazla beslenme ve bununla ilişkili metabolik yükten kaçınılmalıdır, özellikle solunum kas güçsüzlüğü olanlarda ki bu hastalarda herhangi bir gaz değişiminin artan ihtiyacı ile baş etmeleri mümkün olmayabilir. Olası eş zamanlı gastrointestinal disfonksiyon, sıklıkla nörolojik bozukluğun progresyon veya regresyon orantısızlığı ile oluşabileceğinden, her hastada besin veriliş miktarı ve oranında kademeli artış dikkatle izlenmelidir. Fizyoterapi kaslardaki artmış yapımdan dolayı nütrisyonel tedavinin yararlarını artırır.

Protein

Azalmış enerji/protein alımı örn. açlık gibi, protein sentezini azaltır ancak bozmaz[11]. Sağlıklı bireylerde açlık protein sentez oranını 3 gün sonra %20 ve 10 gün sonra ilave bir %20 daha azaltır. Katabolik hastalıklarda, örn. travma sepsis, organ yetmezliği nedeni ile ciddi hastalıkları olan hastalarda, protein sentezinde olduğu gibi katabolizmasında da bir artış olur, fakat protein dengesi uygun alım olsa bile negatiftedir. Nörolojik bozukluklarda, akut protein yıkımı ciddi derecede olabilir, protein sentez oranını düşüren ağır tükenmeye yol açar. Beslenme malnütrisyon gelişimini önlemek için hastalığın mümkün olan en erken döneminde sağlanmalıdır. Her ne kadar sentez 1,7 g/kg/gün üzerinde protein alımı tarafından daha da artırılamasa da en az kilogram başına 1 g yüksek kalite protein sağlanmalıdır.

Sıvı Gereksinimleri

Yetişkinde ortalama sıvı gereksinimi 30–40 ml/kg/gün'dür. Nöbet, solunum bozukluğu, yutma bozukluğu, susuzluk duyusu değişikliği olan hastalarda önce gerçek ihtiyaçlar tahmin edilmeli ve dehidrasyonu önlemek amacıyla yakın takip ve ayarlamalar yapılmalıdır. En iyi toplam sıvı dengesi ölçümünün günlük ağırlık takibi olduğu hatırlanmalıdır. İyi sıvı dengesi hastaların mental ve fiziksel iyi hissetmeleri için olduğu kadar ilaçların metabolik son ürünlerinin atılması için de önemlidir (diüretiklere dikkat). Komatöz veya konfü hastalarda,doğru sıvı takibi tutulmalıdır.

8.24.3. Nütrisyonel destek

Akut ve kronik bozuklukların her ikisinde de, oral alımı etkileyeceğinden önceki çiğneme ve yutma fonksiyonlarının (örn. kranial sinirlerin fonksiyonları gibi) değerlendirilmesi gerekir (Tablo 8.24.2.).

Diyet tedavisi

Ağızdan sağlıklı beslenmeyi sağlamak için yutma fonksiyonu değerlendirilmeli ve izlenmelidir (Tablo 8.24.3.).

Enteral beslenme

Akut nörolojik bozukluğu olan hastalarda, tüple beslemenin ideal olarak 48 saat içerisinde erken başlaması faydalıdır. Erken beslenme enfeksiyon riskini azaltır, sağkalımı artırır ve sakatlığı azaltır gibi görünür. İnmede 72 saat içerisinde başlanan enteral beslenme kısa kalış süresi ile birliktedir[2]. Kronik progresif bozukluklarda, erken ve hassas değerlendirme ile jejunal uzatımalı veya değil PEG yerleşimi için karar verilmelidir. Böyle vakalarda 4 haftadan daha kısa süre olabilir, sıvılaştırılmış veya kıyma haline getirilmiş gıdalar kullanılabilir, nütrisyon ekibi dahil edilmelidir[15].

Hatırlatmalar:

- ***Sıcaklık:*** soğuk içecek ve yiyecekler ağız içinde duyuları uyarır ve yutmayı teşvik eder; yemeklerle soğuk içecekler için (eğer izin verilir ise).
- ***Asidite:*** yutma reseptörleri asitli yiyeceklere pozitif tepki verirler, örneğin: elma suyu, meyve suları, limonata.
- ***Şekerler:*** yutma bozukluklarında problemlere neden olabilecek aşırı tükürük salınımına neden olurlar.
- ***Boluslar:*** büyük yiyecek porsiyonları yutma problemlerine yol açabilir; sık aralıklarla günlük olarak en az 6 küçük yemek porsiyonları ile beslenme önerilmekte;
- ***Yiyeceklerin yoğunluğu:*** püre halinde veya sıvı yiyecekler ile protein ve enerji ihtiyacını karşılamak çok kolay değildir. Sıvıları tolere edemeyen hastalar modifiye edilmiş yarı katı yoğunluğunda gıdaları yutabilir. Modüler besinler (protein, karbonhidrat, yağ) ile zenginleştirilmiş gıdalar veya yudum besleme sıklıkla gereklidir. Mikrobesin eklenmesi (sıvı formları) yaşlılıkta özellikle vitamin C ve B12 önerilmektedir.
- ***Tükürük:*** normal günlük tükürük sekresyonu 1–1,5 litre toplam miktara ulaşabilir. Yutulamayan artmış tükürük üretimi korkutucudur ve risk oluşturmaktadır. Tükürük salgısını azaltan yeterli bir ilaç yoktur (atropin ve prometazinin bu yan etkilere sahiptir ancak bu amaç için kullanım önerilmemekte). Kalın tükürük ayrıca yiyecekleri yutmayı etkileyebilir; ekşi gıdalar bu problemin üstesinden gelebilir (yemeklerin yanında tüketilen yoğurt, ayran ve meyve suları gibi). Tersine şekerli gıdalar tükürük salınımını azaltırlar.

Tablo 8.24.2. Nörolojik bozukluk ve gıda alımı

Değişken	Tanımlama
Yiyecekten hoşlanmama	Gıda ağızda tadılır yutma ondan sonra başlar. Eğer hastada gıdadan hoşlanmama ya da tat alma bozukluğu varsa gıda reddedilebilir; eğer hasta ile iletişim mümkün değil ise bu oldukça önemlidir.
Çiğneme süreci	Çiğneme yeteneği gereklidir; dişlerin durumunu değerlendir. Diş protezleri uygun olmalı, yaş veya malnütrisyon ile değişebilir. Çiğneme yetersizliği yiyeceğin yapısının değişmesini gerektirir (örn. püre halinde).
Demans	Progresif demans kognitif azalma, agnozi, apraksi, anosmi, ataksi, bozulmuş açlık ve susuzluk hissi nedeni ile gıda/sıvı alımını değiştirir.
Reflü	Gastrointestinal reflü genellikle özofagus kabiliyetinde bozulma ile birlikte görülür ve aspirasyon ve pnömoniye yol açabilir.
Afazi, depresyon	Depresyondaki hastalar veya iletişim kuramayan hastalarda (örn. Parkinson) gıda alımlarını motive etmek zordur. Negatif duygu durumu ya da motor yetersizliğe bağlı gıda ve sıvı reddi olduğunu ayırma zor olabilir.
Konstipasyon	Bağırsak hareketleri genellikle yavaşlamıştır ve az sıvı ve lif alımına bağlı konstipasyon gelişebilir, iştahta azalma oluşabilir. İyi bir laksatif politikası değerlidir.
Tedavi	Psikofarmakolojik antikolinerjik, analjezik ilaçlar yutmayı etkileyebilir ve disfajiye neden olabilir.

Tablo 8.24.3. Yeterli besinin verildiğinden ve uygun olarak sunulduğundan emin ol

Gıda alımı				
Çiğneme	Yutma	Aperatifler	Ana yemek	Sıvılar
Yeterli	Normal	Yumuşak ekmek, kabuksuz, yumuşak meyve (armut, şeftali, muz)	Sert dondurulmuş gıda yok kemik yok gıdalar iyi pişmiş olmalı	Normal sıcak soğuk içecek
Kötü	Normal	Ezilmiş gıdalar: krema, yulaf lapası, yoğurt, ezilmiş çorbalar, meyveler ve meyve salatı	Ezilmiş gıdalar: patates, sebzeler, et, haşlanmış balık	Ilık veya az sıcak normal içecekler
Mümkün değil	Normal	Yoğun püre gıdalar: krema, yulaf lapası, yoğun veya püre çorbalar, yoğurt	Ezilmiş etler: yoğun ezilmiş olmalı, kabuk olmamalı	Yoğun
Mümkün değil	Bazen hastalar boğulabilir	Yoğun püre edilen gıdalar, tüm yiyecekler aynı yoğunlukta	Bak aperatif yemek	Yoğun çok sıcak veya çok soğuk değil
Mümkün değil	Hastalar sıvı ile boğulur	Tüm yiyecekler aynı yoğunlukta olmalı	Bak aperatif yemek	Tüm sıvılar yoğun olmalı
Mümkün değil	Mümkün değil	Gıda alımı, beslenme durumu, prognozu kontrol: tüp besleme kararı?		
>4 hafta süreyle mümkün değil		PEG ve PEGJ yerleştirme		

Tablo 8.24.4. Disfajinin sınıflandırılması: değerlendirme ve yönetim[9,10]

Durum	Fizyoloji	Ölçümler
Disfaji yok	Aspirasyon yok, normal yutma ve öksürme refleksi, normal oral motilite	Gıda/sıvı uyumu yok
Orta orofaringeal disfaji	Aspirasyon yok, normal yutma ve öksürme refleksi hafifçe anormal oral motilite	Ağızdan normal beslenme, yardıma gerek yok; konuşma-dil terapisti yeme sırasında bazı yiyecek/sıvı ve ortamlardan uzak durulmasını önerebilir.
Orta disfaji	Rastlantısal aspirasyon riski, normal yutma ve öksürme refleksi, orta oral motilite	Ağızdan beslenme, gerekli olduğunda yoğunluğunu ve/veya ilaveleri değiştir. Hastalar yardıma ihtiyaç duyabilir. Yavaş yeme önerilmeli.
Ortadan ciddiye disfaji	Aspirasyon riski, gecikmiş ya da anormal yutma ve öksürme refleksi, bozulmuş oral motilite	Ağızdan sınırlı değişmiş yoğunlukta gıdalar, kaliteli bakıcılarla yakından rehberlik. Optimal besin alımı takviyeler ve/veya parsiyel tüple beslenme (gece) gerekebilir
Ağır disfaji	Yüksek aspirasyon riski, kontrolsüz veya yetersiz yutma ve öksürme refleksi, kısıtlı oral motilite, lokma yutmada kontrol kaybı	Değişik yoğunluklarda küçük miktarda gıda alımı, kaliteli bakıcılar ile talimatlar ve denetimler. Enteral beslenme sıklıkla gereklidir. (tüple beslenme ya da PEG-J), parenteral beslenme sadece ciddi malabsorpsiyon durumlarında önerilir.
Çok ağır disfaji	Aspirasyon mevcut, öksürük refleksi yok, endotrakeal aspirasyon zorunludur,oral faringeal aktivite kaybı	Ağızdan gıda yok, Enteral beslenme gereklidir. (tüple beslenme ya da PEG-J), parenteral beslenme ciddi malabsorpsiyon veya ağır refli durumlarında önerilir.

- ***Çevre:*** eğer çiğneme ve yutma zorluğu varsa hastalar yemek yerken sakin ortamlarda olmalıdırlar.
- ***Disfaji:*** Tablo 8.24.4.'te kategorize edilmiştir.
- ***Orofaringeal yutma mekanizmasının değerlendirilmesi*** faringeal veya laringeal bozukluklardan şüpheleniliyorsa modifiye baryum yutmayı içermelidir[12].
- ***Ortak çalışma ilişkisi:*** orofaringeal disfaji yönetiminde konuşma dil patologu ve özofageal disfajisi olan hastaların bakımında gastroenterolog esastır.
- ***Eşzamanlı faringeal katı hal manometresi*** ve modifiye baryum yutumu bazı orofaringeal disfajilerin tanısında gereklidir.
- ***Sarkopeni gelişimini azaltma*** – yeterli miktarda protein alımı ve uygun rehabilitasyon ve egzersiz ile[14].

Özet

Ciddi akut veya kronik nörolojik bozukluklar, örn. kapalı kafa travması, inme, ALS, MS, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı sıklıkla malnütrisyon riski ile ilişkilidirler. Özellikle beslenme, çiğneme, yutma kabiliyeti bozukluğu ile problemleri çözümlenmelidir. Bu nedenle bu hastalarda beslenme desteği tedavinin en önemli kısmıdır. Bu hasta gruplarında kullanılan, diyet desteklerinde pek çok metot (diyet modifikasyonları, diyet takviyeleri, enteral ya da parenteral nütrisyon) bu bölümde anlatılmıştır.

Kaynaklar

1. Wilson RF, Tyburski JG. Metabolic responses and nutritional therapy in patients with severe head injuries. J Head Trauma Rehabil 1998; 13:11–27.
2. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. J Rehabil Med 2009; 41:707–13.
3. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ et al., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2009; 73:1218–1226.
4. Patel BP, Hamadeh MJ. Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis.Clin Nutr 2009; 28:604–617.
5. Smith HA, Kindell J, Baldwin RC et al. Swallowing problems and dementia in acute hospital settings: practical guidance for the management of dysphagia. Clin Med 2009; 9:544–548.
6. Candy B, Sampson EL, Jones L. Enteral tube feeding in older people with advanced dementia: findings from a cochrane systematic review. Int J Palliat Nurs 2009; 15:396–404.
7. Scheltens P. Moving forward with nutrition in Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2009;16:19–22.
8. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; 15:CD007209.
9. Tarnopolsky MA, Saris W. Nutrition and neurological disorders: in the absence of a cure, what can we offer? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5:597–599.
10. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12:86–90.
11. Op den Kamp CM, Langen RC, Haegens A, Schols AM. Muscle atrophy in cachexia: can dietary protein tip the balance? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12:611–616.
12. Logemann JA. Swallowing disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21:563–573.
13. Cortez-Pinto H, Correia AP, Camilo ME et al. Long-term management of percutaneous endoscopic gastrostomy by a nutritional support team. Clin Nutr 2002; 21:27–31.
14. Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. J Nutr Biochem 2010; 21:1–13.

8.25. Beslenme ve yara iyileşmesi

8.25.1. Yara iyileşmesinin ana hatları

T Wild, L Sobotka

Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri

- Yara iyileşmesinin temel konseptlerinin anlaşılması
- Yara iyileşmesinin beslenme ile ilgili yönleri hakkında bilgilenmek
- İyileşme sürecinde malnütrisyonun rolünü anlamak
- Yara iyileşmesini etkileyen substratlar hakkında bilgilenmek

Giriş

Fiziksel, kimyasal, infektif veya immün hasara bağlı olarak oluşan hastalık ve yaralanmaların iyileşme sürecinde hasarlı dokunun rejenerasyonu gereklidir. Bu durum birçok hümoral ve hücresel faktör tarafından çok hassas bir şekilde kontrol edilen

Tablo 8.25.1. Yara iyileşmesinin fazları[1]

Faz	Zaman	Olay
I. Enflamatuvar faz	anında, hemen	– hemostaz – vazokonstrüksiyon – trombosit agregasyonu – pıhtılaşma – enflamasyon – vazodilatasyon – enflamatuvar hücre göçü – fagositoz
II. Proliferatif faz	günler–haftalar	granülasyon – enflamasyon fibroblastlar → kollajen defektleri doldurur ve yeni kapiller oluşumunu (anjiyogenezis) destekler kontraksiyon – hasarlı alanı azaltmak için yara kenarları bir araya gelir epitelizasyon – normil yüzeyleri geçer – hücreler tüm yönlere orijinden yaklaşık 3 cm hareket eder.
III. Remodeling faz	haftalar–yıllar	yeni kollajen oluşumu – yaranın gerilme direncini artırır skar dokusu – orijinal dokunun sadece %80'i kadar güçlüdür

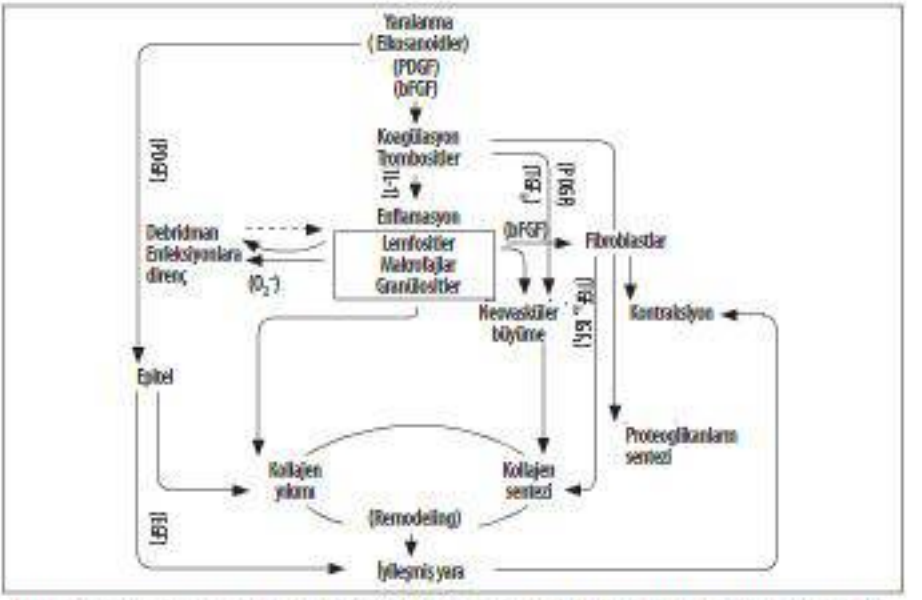
bir süreçtir. Bir yara, farklı derecelerdeki subkutan doku hasarı ile ilişkili kutanöz bir defekttir. Erken fetal periyotta yaralar skarlaşmadan iyileşirken, daha sonraki fetal dönemler ile postnatal periyotta yara iyileşmesi tam değildir ve genel olarak skar dokusu oluşarak sonuçlanır. Postnatal dönemde enflamasyon yara iyileşmesinde santral bir rol oynar ve skarlaşma da muhtemelen bu enflamasyonun bir sonucudur. Nütrisyon, büyük ve iyileşmeyen yaraları olan hastaların kompleks bakımının önemli bir parçası olmalıdır.

8.25.1.1. Yara iyileşmesinin fazları

Yara iyileşme süreci, yaralanma ile başlayan ve aylar/yıllar boyunca devam eden kompleks olaylar dizisidir[1]. Fetus, enflamasyon olmaksızın fonksiyon gösteren ve ekstraselüler matriks yapısını, dayanıklılığını tam olarak restore ederek, sadece normal epidermisi değil, dermis gibi daha derin yapıları da rejenerasyon ile iyileştirme yeteneğine sahiptir[2]. Ancak, postnatal periyotta yara iyileşmesi her zaman enflamasyon ile ilişkilidir ve 3 temel faza ayrılabilir (Bakınız Tablo 8.25.1.) Ayrıca, bu ilişki her zaman lineer değildir ve yara iyileşmesi fazları, süreci pozitif fakat aynı zamanda negatif de etkileyebilecek birçok lokal ve eksternal faktör tarafından modifiye edilebilir (Şekil 8.25.1).

Koagülasyon ve enflamasyon

Bu iki süreç, sıkı sıkıya birbiri ile ilişkilidir. Hemostatik mekanizmalar ve yollar, kan kaybını önlemek için derinin yaralanmasından hemen sonra başlar. Bu durum, refleks vazokonstrüksiyon ile doku faktörleri, kalsiyum, aktif faktör VII ve dolayısıyla



Şekil 8.25.1. Yara iyileşmesi şeması[5]. bFGF – basic fibroblast growth factor, EGF- epidermal growth factor, IGF1- insülin-like growth factor; IL-1 İnterlökin-1, PDGF- platelet derived growth factor, TGF-β transforming growth factor-β.

kan pıhtılaşması ile sonlanacak tüm koagülasyon kaskadının başlatılması ile sağlanır. Ayrıca bu sırada, koagülasyon süreci ile ilişkili olan mediyatörler de (koagülasyon faktörleri, plateletlerden elde edilmiş faktörler ve lokal hormonlar) lokal enflamasyon sürecini başlatırlar. Başlangıç vazokonstrüksiyonundan sonra enflamasyonun klasik bulguları belirgin hale gelir;

- ***Rubor*** (kızarıklık) – Vazodilatasyon; Büyük ölçüde prostasiklin, prostoglandin A, prostoglandin D ve prostoglandin E (PGE) tarafından oluşturulur.
- ***Tümör*** (şişme) – Vaskiler endoteldeki aralıklar genişledikçe vaskiler geçirgenlik artar, interstisyel aralığa plazma proteinleri ve sıvı kaçağı oluşur. Bu değişiklikler PGE2 ve PGF2 tarafından oluşturulmuştur ve enflamatuvar hücrelerin hasarlanmış bölgeye girişini hızlandırır.
- ***Calor*** (artmış sıcaklık) – Artmış kan akımı ve sitokin kaskadı mikroorganizmalar için saldırgan bir ortamın oluşmasını provoke eder.
- ***Dolor*** (ağrı) – Prostoglandinlerin (diğerleri) periferal nosiseptörler üzerindeki etkisine bağlı olarak hissedilir.
- ***Functio laesa*** (fonksiyon kaybı) – Enflamatuvar sürecin bir sonucudur.

Enflamasyon, mikrobiyal invazyona karşı bir bariyer oluşturur. Bu durum hümoral faktörler (enzimler, kompleman ve lizozim) ve bazı lenfosit, makrofajlar ve granülositler tarafından hazırlanmıştır. Ağrı bile vücudun hasarlı bölgesinin aktivitesini azalttığı için, enfeksiyonun yayılmasını önlemede önemli bir role sahiptir.

İmmün sürecin ötesinde, enflamasyon da iyileşme sürecini başlatır. Enflamatuvar döngünün sonuna doğru, yaradaki eikosanoidler ortamdaki mevcut hücre türleri ile etkileşime girerler ve bu da fibroblastın kollajen ve temel madde sentezi ile sonuçlanır. Buna ek olarak, makrofajlardan salınan büyüme faktörleri en üst düzeydedir ve fibroblast, keratinosit ve daha sonra da endotel hücrelerinin yara bölgesine akışı üzerinde önemli etkiler oluşturur.

Proliferasyon

Mononükleer hücreler, lökosit ve makrofajların yerini almaya devam ederken proliferatif faz başlar. Fibroblastlar, fibrinöz matriks üzerinden, yara kenarlarından içeriye doğru göç etmeye başlar. Bu durum makrofajlardan salınan "basic fibroblast growth factor"(bFGF) ve "transforming growth factor beta"(TGF-β) ile trombositlerden salınan "platelet derived growth factor"(PDGF) tarafından uyarılır. Fibroblastlar glikozaminoglikanlar (hiyaluronik asit), proteoglikanlar ve kollajen üretirler; bu ürünler, granülasyon dokusunun temel ekstraselüler maddeleridir. Daha sonra fibroblastlar TGF-β, bFGF, keratinosit büyüme faktörü ve "insülin-like growth factor-1" (IGF-1) üretmeye başlayan şef hücreler haline gelirler. Fibroblastlar aynı zamanda kollajen moleküllerini, çapraz bağlı ve demetler şeklinde organize olmuş liflere dönüştürür. Bunu takiben kollajen, iyileşmekte olan yaranın majör ekstraselüler komponenti olur ve içeriği de artan bir gerilme direnci ile korelasyon gösterir[3-4].

Ayrıca bu fazda keratinositlerin ve endotelyal hücrelerin proliferasyonu da oldukça belirgindir. Bu hücreler, onların büyümelerinin devamlılığını sağlayan otokrin büyüme faktörleri üretirler. Senkronize endotelyal yayılım, granülasyon dokusunda, sağlam damar tomurcukları oluşturdukça anjiyogenezise katkıda bulunur. Bu yeni damarlar, yara iyileşmesi için gereken oksijen, besinler ve sitokinleri sağlarlar. Aynı zamanda epitelyal hücreler, yara kapanana kadar, yara kenarlarından içe doğru göç etmeye devam ederler. Bu noktada, kontakt inhibisyon fibroblastların, kontraktil aktin lifleri içeren ve yara kontraksiyonundan sorumlu olan, miyofibroblastlara dönüşümünü başlatır. Daha sonra hiyaluronik asidin yerini kondroitin sülfat ve kollajen alır.

Matürasyon

Bu aşamada granülasyon dokusunda rastgele depolanan yeni sentezlenmiş kollajen, direnci artıracak şekilde daha organize bir yapıya dönüşür. Bunun nedeni, normal deri oranı olan 4:1'e ulaşılana kadar, tip III kollajenin yerini tip I kollajenin almasıdır. Remodelling devam ettikçe, kollajen sentezi ve kollajen yıkımı (matriks metalloproteinazları) kararlı bir duruma ulaşır. Yara gerilme direnci, yaralanmadan ortalama 1 yıl sonra, orijinal direncinin % 80'ine ulaşır[5].

8.25.1.2. İyileşmeyen kronik yaralar

Yara iyileşmesi süreci, hem sistemik, hem de lokal birçok faktör tarafından olumsuz şekilde etkilenebilir (Tablo 8.25.2.). Bu faktörler iyileşme sürecini geciktirebilir ve sonunda kronik veya iyileşmeyen yara gelişimine yol açabilir. Kalıcı olarak artmış proteoliz,

Tablo 8.25.2. Yara iyileşmesini baskılayan lokal ve sistemik faktörler

Lokal faktörler	Sistemik Faktörler
– Fiziksel ve kimyasal haşlanma ve yanıklar – Lokal bası – Arteryel, venöz veya mikst tip vasküler perfüzyon yetersizliği – Nörolojik defektler	– Travma (ilk veya tekrarlayan) – İmmün yetmezlik – Malignite – Bağ dokusunun otoimmün hastalığı – Metabolik hastalıklar özellikle de diyabetes mellitus, üremi – Malnütrisyon ve nütrisyonel yetersizlik – Psikososyal stres – Metabolizmanın kalıtımsal patolojileri – Kortikosteroidler veya immünsupresif ilaçlar ile tedavi – Kronik hastalıklar, özellikle de tüketici hastalıklar – İleri yaş

kronik yaralar için tipiktir. Proteazların büyük bir bölümü eskimiş nötrofiller (başlıca elastaz) tarafından salınır. Bu da makrofajlar tarafından bu hücrelerin fark edilmesini ve takibinde ortadan kaldırılmasını azaltacaktır. Bu durum nekrotik parçalanmayı artırır. Konakçı elastazdan kaynaklanan suda çözünür parçalar, "chemokine receptor"lerini (CXCR1) bozarlar, enflamatuvar siklusu besleyen ve nötrofillerin toplanmasına sebep olan ek pro-enflamatuvar sitokinler (PCs) üreten "toll-like receptor 2"(TLR2) yi uyarırlar. Bu sürekli döngü, artmış enflamasyon düzeyinin oluşmasını ve devam etmesini sağlayarak, yara iyileşmesini yavaşlatır. Kronik yaraların oluşması için geçerli olan bu mekanizmalar venöz ve arteryel ülserler, diyabetik ayak ülserleri, baskı ile oluşan ülserler ve otoimmün hastalıklardan kaynaklanan yaralarda özellikle belirgindir. Ayrıca malnütrisyon da, modern lokal tedavi metotlarına rağmen, yara iyileşmesini geciktirebilir ve kronikleşen bir sürece yol açabilir[6].

Altı haftadan uzun süren kronik bir yara başka medikal problemlere de yol açar. Çünkü yara, bizzat kendi varlığının dışında enfeksiyon, sepsis veya komşu dokuların zarar görmesi gibi başka komplikasyonlara da yol açabilir. Kronik bir yaranın varlığı, metabolik ve nütrisyonel sonuçları olan kalıcı bir enflamatuvar durumu ortaya çıkartır. Kronik yaranın neden olduğu ağrı, azalmış fiziksel aktiviteye yol açabilir ki bu da, kronik enflamasyonla beraber kas kütlesi kaybına kadar ilerleyebilir ve sakropeni, sakropenik obezite veya kaşeksiye neden olabilir.

8.25.1.3. Lokal yara kontrolü

Yaraların tedavisinde kullanılan yöntemler son dekatlarda dramatik bir şekilde değişti. Nemli yara tedavisi konsepti, yüzlerce farklı pansuman şekline yol açtı. Belirli bir yara için en uygun pansuman şeklini seçmek, dikkatli bir değerlendirme ve tecrübeyi gerektirir. Yara bakım ürünleri yaranın farklı pansuman şekillerini içermektedir (Tablo 8.25.3.).

8.25.1.4. Nütrisyon ve yara iyileşmesi

Yara iyileşme süreci boyunca ortaya çıkan hücre proliferasyonu, protein sentezi ve enzim aktivasyonundaki güçlü artış, bölgesel olarak enerji ve yapısal substrat gereksinime

Tablo 8.2.5.3. Lokal yara tedavisi için kullanılan yöntemler

Ürünler	Avantajlar	Dezavantajlar	Endikasyonlar	Yorum
Tüller	Ucuz, ulaşılabilir	Kuruyucu, zayıf bariyer	Derin yaraların paketlemede	Her 12–24 saatte bir değiştirilir
Filmler	Nem tutar, transparan, yan tıkayıcı, yaraya kontamine aşşeden korur	Emici değil, sıvıyı hapseder, deriyi soyar	Minimal eksudalı yaralar, sekonder pansuman	7 güne ya da sıvı alana kadar yarada kalabilir
Hidrojeller	Nem tutar, çıkartılması travmatik değildir, ağrıyı azaltırlar	Yaraya fazla nem verebilirler	Kuru yaralar, ağrılı yaralar	Her 1–3 günde bir değiştirilir
Hidrokolloidler	Kalış süresi uzun, emici, tıkayıcı, yaraya kontamine aşşeden korur	Opak, sıvıyı hapseder, deriyi soyar, çıkartılması hasarlayıcı olabilir	Hafif-orta eksudalı yaralar	7 güne ya da sıvı alana kadar yarada kalabilir
Aljinatlar ve hidrofiberler	Yüksek oranda emici, hemostatik	Fibröz doku oluşumu, sadece lateral destek için kullanılır (sadece aljinatlar)	Orta-ağır eksudalı yaralarda, hafif hemostaz	Eksüda ile olanına kadar yarada kalabilir
Köpükler	Yüksek oranda emici, termal yalıtım sağlayıcı, tıkayıcı	Opak, çıkartılması hasarlayıcı olabilir	Hafif-orta eksudalı yaralar	Her 3 günde bir değiştirilir
Hyaluronan-iyot kompleksi	Yara iyileşmesini uyarıcı	Diğer ürünlerle kombinasyonu gerekliliği	Tüm yaralarda (özellikle iyileşmesi zorlar)	Her 1–3 günde bir değiştirilir
Vakum yardımlı yara örtüsü (VAC)	Yara iyileşmesini uyarıcı	Pahalıdır ve hastanın immobilizasyonu gerekliliği	Derin yaralar	Her 3–4 günde bir değiştirilir

neden olur. Glukoz karaciğerde üretilirken, genel olarak amino asitler vücut protein depolarından salınır (özellikle de iskelet kaslarından). Muhtemelen pentoz siklusu gibi glukozun sentetik (ve non-oksidatif) yollara akışı ve yeni hücreler nedeniyle, glukoz oksidasyonu yara iyileşmesinin erken döneminde düşüktür[7]. Bu yol ile ATP glikolizden üretilir ve laktat karaciğerde glukoza dönüştürülür-Cori siklusu.

Vücut depoları olmayan yetersiz beslenmiş kişiler, yara iyileşmesinin gecikmesi ve kronik yara oluşumu riskine sahiptirler[8]. Yetersiz beslenme, sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu zaman, yara iyileşmesi neredeyse durabilir[9]. Yetersiz beslenme yara iyileşmesini aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı geciktirmektedir:

- gecikmiş yeni damar oluşumu ve azalmış kollajen sentezi
- uzamış enflamasyon fazı
- azalmış lökosit fagositozu
- B ve T hücrelerinin disfonksiyonu

Ayrıca bir yandan özellikle yetersiz beslenmiş hastalarda yara iyileşmesi gecikirken, öte yandan kronik enflamasyon zamanla malnütrisyonun ciddiyetinin artırması ile sonuçlanır ve böylece bir kısır döngü oluşur (bakınız Bölüm 2.16.). Yüksek protein desteğinin bası ülseri insidansını azalttığı gösterilmiştir (bakınız Bölüm 8.25.2.).

Dolayısıyla, nütrisyonel durum değerlendirmesi ve besin alımının izlenmesi, yarası olan hasta bakımının vazgeçilmez bir parçası olmalıdır. Besin alımı günlük enerji (30–35 kcal/kg) ve protein (1–1,5 g/kg) ihtiyacını her zaman karşılamalıdır. Bununla birlikte, malnütrisyonlu hastalarda veya iyileşmeyen yaraların varlığında, günlük enerji ve protein alımı sırasıyla 35–40 kcal/kg ve 1,5–2,0 g/kg düzeyine çıkartılmalıdır.

Sıkıkla ve özellikle hastanede yatan malnütrisyonlu hastalarda, standart bir diyet ile yeterli bir alım sağlanamayabilir ve nütrisyonel supleman verilmesi gerekebilir. Destekler mümkün olduğunca hastanın saptanan nütrisyonel eksikliğine spesifik olmalıdır. Hızlı döngüsü olan substratlar kadar (örneğin arjinin) proteinler, mikrobesinler ve vitaminler de beslenme rejimine dahil edilmelidir. Arjininin immün fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir[10] ve aynı zamanda da yara iyileşmesini hızlandırır[11]. Güncel, çift kör bir prospektif randomize çalışmada, yüksek oranlarda arjinin, çinko, vitamin C ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş spesifik bir enerji ve protein içeren besin desteğinin malnütrisyonu olmayan hastalarda bası ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir[12].

Spesifik Besinler

Proteinler ve amino asitler

Yeterli düzeydeki protein desteği istikrarlı bir hücre bölünmesi ve yara iyileşmesi için mutlak gereklidir. İyileşme sürecinde yarada üretilen esas protein kollajen olduğundan, protein eksikliği durumunda kollajen sentezi ve fibroblast üretimi azalır. Her ne kadar yara iyileşme sürecinde bütün proteinojenik amino asitlerin önemi olsa da, bu süreç için özellikle önemli olan bazı amino asitler olduğuna dair veriler mevcuttur. Metionin ve sistein, bağ dokusu ve kollajen sentezine katılırlar. Arjininin kollajen

birikimi proliferasyonu ve yeterli bir immün reaksiyon oluşumu üzerinde majör bir etki gösterdiği düşünülmektedir[15–19].

Yağ Asitleri

Hücre membranının önemli bir komponenti olan yağ asitleri, enflamatuvar süreci artıran eikosanoid sentezi için substrattır. ω-3 yağ asitlerinin lokal uygulamasının yara iyileşmesine yararlı olduğu bulunmuştur[16]. Şaşırtıcı bir şekilde, bu yağ asitleri ile yapılan suplementasyonun deneysel yaralarda lokal enflamasyonu artırdığı bulunmuştur[17]. Konjuge edilmiş linoleik asidin (CLA) yaraların kapanmasına olumlu katkı sağladığı yakın zamanda yapılmış deneysel çalışmalarda gösterilmiştir[18]. Yine de, yağ asitlerinin yara iyileşmesi üzerine klinik etkileri henüz belirli değildir.

C Vitamini

Askorbik asit, kollajenin triple heliks yapısını çapraz bağlayarak ve stabilize ederek, kollajen sentezinde prolin ve lizinin hidroksilasyonu için gereklidir. Ayrıca yara iyileşme sürecinin enflamatuvar fazı boyunca optimal bir immün cevap, hücre mitozu ve makrofajlara dönüşen monositlerin yara dokusu içine göçü için de gereklidir[19].

Çinko

Çinko RNA, DNA ve proteinlerin biyosentezine dahil olan birçok enzimatik reaksiyon için bir kofaktör olduğundan tüm prolifere olan hücreler için gereklidir. Düşük çinko seviyeleri, yaranın kapanma süresini yavaşlatır, iyileşme başlangıç basıncını düşürür ve enflamatuvar süreçleri baskılar. Yaranın kontrolü için çinko desteğinin yararı ve riski, literatürde hala tartışmaktadır ve genel kanı, çinko desteğinin hastada çinko eksikliği olduğunda yararlı olduğu, ancak bu durumun çinko eksikliği olmayan hasta için geçerli olmadığı yönündedir[20].

Demir

Demir, kollajen sentezi için gerekli olan prolin ve lizin enzimlerinin bir kofaktörüdür. Bunun sonucunda da, ağır demir eksikliğinin yara iyileşmesi süreci ile güçlü bir ilişkisi vardır.

Diğer Mikrobesinler

Yara iyileşmesinde vitaminler (A,B,E) ve eser elementler (selenyum, bakır ve manganez) gibi diğer mikrobesinlerin spesifik bir rolü vardır. Bunlardan birinin eksikliği, deri lezyonları ile spesifik olarak ilişkilidir. Dolayısıyla, bu eksikliklerin önlenmesi ya da yerine konması, tüm geniş veya iyileşmeyen yaraların tedavisi için önemlidir.

Özet

Yara iyileşmesi süreci, iyi organize edilmiştir ve enflamasyon, proliferasyon ve matürasyon safhalarından oluşur. Lokal ve sistemik negatif etkiler (malnütrisyon da buna dahil) bu süreci baskılar. Çıkan kronik yaralar, günlük klinik rutinde birçok kaynağa gereksinim duyar. Dolayısıyla lokal yara kontrolü ve sistemik enflamasyonun tedavisi ile besin takviyesi, yara iyileşmesinin başarılı olması için ve kronik yaraların oluşumunun önlenmesi için gereklidir.

Yara iyileşmesi süreci boyunca, daha fazla enerjiye gereksinim vardır. Özellikle de malnütrisyonlu kişilerde ve stresin katabolik fazlarında olan hastalarda, eğer uygun ise hızla takviyelere başlamak için hemen bir nütrisyonel durum değerlendirmesi yapılması gereklidir. Gerekli mikrobesinler ile birlikte yüksek oranda protein desteğinin özellikle yararlı olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M et al. Basics in nutrition and wound healing. Nutrition 2010; 26:862–866.
2. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: a basic science review. Plast Reconstr Surg 2010; 126:1172–1180.
3. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. Wound Repair Regen 1997; 5:12–17.
4. Robson MC, Burns BF, Phillips LG. Wound repair: principles and applications. In: Ruberg RL, Smith DJ eds. Plastic surgery: a core curriculum. St. Louis, MO: Mosby-Year Book 1994; 3–30.
5. Robson MC, Hill DP, Woodske ME, Steed DL. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. Arch Surg 2000; 135:773–777.
6. Ho CH, Powell HL, Collins JF et al. Poor nutrition is a relative contraindication to negative pressure wound therapy for pressure ulcers: preliminary observations in patients with spinal cord injury. Adv Skin Wound Care 2010; 23:508–516.
7. Kivisaari J, Vihersaari T, Renvall S, Niinikoski J. Energy metabolism of experimental wounds at various oxygen environments. Ann Surg 1975; 181:823–828.
8. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. Nutr Clin Pract 2010; 25:61–68.
9. Ng MF. Cachexia – an intrinsic factor in wound healing. Int Wound J 2010; 7:107–113.
10. Angele MK, Smail N, Knoferl MW et al. L-arginine restores splenocyte functions after trauma and hemorrhage potentially by improving splenic blood flow. Am J Physiol Cell Physiol 1999; 276:145–151.
11. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound Repair Regen 2003; 11:419–423.
12. Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. Nutrition 2010; 26:867–872.
13. Posthauer ME. The role of nutrition in wound care. Adv Skin Wound Care 2006; 19:43–52.
14. Thomas DR. The role of nutrition in prevention and healing of pressure ulcers. Clin Geriatr Med 1997; 13:497–511.
15. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound Repair Regen 2003; 11:419–423.
16. Shingel KI, Faure MP, Azoulay L et al. Solid emulsion el as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. J Tissue Eng Regen Med 2008; 2:383–393.
17. McDaniel C, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. Wound Repair Regen 2008; 16:337–345.
18. Park NY, Valacchi G, Lim Y. Effect of dietary conjugated linoleic acid supplementation on early inflammatory responses during cutaneous wound healing. Mediators Inflamm 2010; pii:342328. /Epub 2010 Aug 17./
19. Ross V. Micronutrient recommendations for wound healing. Support Line 2002; 24:3–9.
20. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. Wound Repair Regen 2007; 15:2–16.

8.25.2. Nütrisyon ve bası ülserleri

JMGA Schols
Çeviren: ***S Kılıçturgay***

Öğrenim hedefleri
- Bası ülserlerinin patofizyolojisini ve sınıflandırılmasını öğrenmek
- Bası ülseri oluşumunda malnütrisyonun etkisini anlamak
- Bası ülserlerinin tedavisinde nütrisyonun ve nütrisyon desteğinin rolünü anlamak

Giriş

Bir bası ülseri; baskı, soyulma, sürtünme veya bunların kombinasyonunun neden olduğu, deri ve deri altı tabakasının hasarlanmış lokalize bir alanıdır.

Bası ülserleri (PU), sağlık kuruluşlarında %3 ile %66 arasında değişen prevelans oranları ile dünya çapında majör bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir[1–4]. PU, hastalara büyük oranda rahatsızlık vermesinin yanı sıra, tüm sağlık sektörlerinde iş yükünü anlamlı olarak artırır ve dolayısıyla da yüksek maliyetler ile de ilişkilidir[5–6]. Narin, yaşlı ve kronik hastalığı olan kişiler özellikle bu durumdan etkilenmektedirler. Batı toplumlarındaki yaşlı popülasyon oranının yüksek oluşu, PU probleminin daha fazla görülmesine neden olabilir. Bası ülserlerini tedavi etmenin hesaplanan yıllık maliyeti İngiltere'de (UK) 1,07 milyar Euro, ABD'de 2.4 milyar Euro ve Hollanda'da 0,6 milyar Euro'dur[7–8].

8.25.2.1. Bası ülserlerin sınıflandırılması ve etiyolojisi

PU 4 aşamada sınıflandırılabilir[9]:

- ***Grade 1:*** İntakt derinin beyazlamamış eritemi. Özellikle deri rengi koyu olan bireylerde deride renk değişimi, sıcaklık, ödem, katılaşma veya sertlik de ayrıca belirleyici olarak kullanılabilir.
- ***Grade 2:*** Epidermis, dermis veya her ikisini de içeren parsiyel kalınlıkta deri kaybı. Ülser yüzeyseldir ve klinik olarak bir aşınma veya kabarma olarak görülür.
- ***Grade 3:*** Subkutanöz dokunun hasarı veya nekrozunu içeren tam kalınlıkta deri kaybı, altta bulunan döşeyici fasiyaya kadar genişleyebilir fakat onu geçmez.
- ***Grade 4:*** Yoğun hasar, doku nekrozu, tam kalınlıkta deri kaybı olması durumunda veya olmaksızın kas ya da kemiklerin veya destek yapıların hasar görmesi.

Bir hastada PU gelişimi hem ekstrensik hem de intrensik faktörlere bağlıdır:
- Bası yaralarına yol açmada rol oynayan önemli ekstrensik faktörler (hasta dışında bir nedenden kaynaklanan); baskı, sürtünme ve kesme kuvvetleridir. Bu faktörler, deri düzeyinde mekanik yüklenmeye ve ikincil olarak da deri hasarı ve yumuşak doku bütünlüğünün bozulmasına neden olur[10].

– İntrensik (hasta ile ilgili olan) faktörler, hastadaki doku canlılığını etkiler ve bu yolla da mekanik yüklenmeye verilen patofizyolojik cevabı etkiler. Literatürde bazı intrensik faktörler tanımlanmıştır. Lojistik regresyon analizi kullanan çalışmalar, aşağıdakilerin bası ülserleri mevcudiyeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir: Bunlar yaş, cinsiyet, aktivite kısıtlaması, günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyma, gaita ve/veya idrar inkontinansı, total Braden Scale skoru, anemi, enfeksiyon ve nütrisyonel durumdur[11–14]. Buna karşın, bu faktörlerden her birinin rölatif etkisi henüz net değildir.

8.25.2.2. Nütrisyonel durum ve PU

Nütrisyonel durum, hali hazırda etkilenmiş olabilen intrensik faktörlerden birisidir.

Hem yetersiz nütrisyon alımı hem de nütrisyon durumunun yetersiz olması, uzamış yara iyileşmesinde olduğu gibi, PU gelişimi ile de korelasyon göstermektedir[2–15].

Ayrıca metodolojik eksikliklerine bakılmaksızın yapılmış kesitsel ve prospektif çalışmalarda da malnütrisyon ve PU gelişimi arasında açıkça görülen güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmektedir[16–19].

Epidemiyolojik verilerin çok değişkenli analizlerinde, kötü nütrisyonel durumun ve bununla ilişkili düşük vücut ağırlığı ile yetersiz oral besin alımı gibi faktörlerin, bası yaralarının oluşumu için bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur[14, 20–21]. Dahası, PU riski olan veya tanımlanmış bası ülserleri olan yaşlı hastalar kadar, akut ya da kronik hastalığı olan birçok kişinin de, istenmeyen kilo kaybından muzdarip olduğu görülmektedir[2, 7–10].

Aynı zamanda malnütrisyona ek olarak dehidrasyon da yaygın ve yeterince tanınmayan bir problemdir. Deriyi ince ve yaralanmaya duyarlı hale getirir ve ayrıca yara bölgesindeki doku perfüzyonunu da azaltabilir[24].

Buna karşın, malnütrisyon ve PU arasındaki ilişkinin tam sebebi henüz bilinmemektedir. Ayrıca bu belirsizlik PU'dan korunma ve PU tedavisi üzerinde farklı makro ve mikrobesinlerin kesin rolü konusunda da devam etmektedir[20–21].

8.25.2.3. Nütrisyonel müdahale ve PU – şu anda bilinen nedir?

Nütrisyonel müdahale ve PU'dan korunmayı değerlendirirken, protein ve enerjinin uygun miktarda alımı anlamına gelen yeterli nütrisyon ile, PU-yatkınlığı olan hastalarda sıklıkla görülen yetersiz beslenme durumunun tersine döndürülebildiği ve ülser formasyonuna karşı koruyucu bir etki gösterebildiği dikkate alınmalıdır[2, 25, 26].

Nütrisyon ve PU iyileşmesi dikkate alındığında, gelişmeler olmakla birlikte, sadece uygulama temelli çalışmalardan elde edilen bulgular, kalori ve protein gereksinimlerini karşılayan yeterli bir diyet alımının yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir[28]. Supleman alımı ya da tüple beslenme yolu ile yüksek protein içeren besin alımı da yara iyileşme hızını artırmaktadır[27–28].

Benati ve ark.'ları, enerji ve protein oranı yüksek olan, arjinin, C vitamini ve çinko ile zenginleştirilmiş, bası ülserlerine özel bir nütrisyon desteği test etmişler ve yara iyileşmesi üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu bulmuşlardır[29]. Bu bulgular, Belçika

ve Lüksemburg'da yürütülen güncel, çok merkezli bir çalışmada da onaylanmıştır[30]. Yakın zamanda, biz de bu özelleşmiş nütrisyonun, yetersiz beslenme sorunu olmayan hastalarda yara iyileşmesini hızlandırdığını bulduk[31].

Bu bulgulara rağmen, bu çalışmaların sonuçlarının dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği belirtilmelidir. Çalışmaların çoğu daha ziyade küçük ve katılımcıların türü (örneğin; cerrahi hastalar, durumu kritik olan hastalar ve evde bakılan hastaları) ve girişimler (örneğin tipi, başvuru formu, nütrisyon tedavisinin dozu ve süresi) dikkate alındığında heterojendir.

Bası ülserlerinden korunma ve bunların tedavisi için nütrisyonel müdahaleler ile ilgili bir Cochrane Review'da, mikst nütrisyonel desteğin bası ülseri oluşumu olasılığını azalttığını gösteren tek bir çalışma olduğu belirtilmektedir[32]. Dahası, bası ülseri hastalarında yürütülen, en uygun nütrisyonel tedavi çalışmalarının takip süresinin, PU tedavisindeki nütrisyonel girişimlerin pozitif etkilerini şüpheye yer vermeyecek şekilde tespit edebilmek için çok kısa olduğu fark edilmiştir.

Daha sonra, Stratton ve ark.'ları, dört randomize kontrollü çalışmanın bir meta analizini yaparak oral nütrisyonel desteğin (ONS), rutin bakım yapılanlara kıyasla risk grubundaki hastalarda, anlamlı düzeyde azalmış bası ülseri gelişim insidansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir[33]. Bu metaanalizde temel amacı bası ülserlerinin önlenmesi olan, ONS ile rutin bakımın karşılaştırıldığı iki anlamlı RCT[28–34] ile yine bu amacı hedefleyen ve tüple beslenmeyi (TF) rutin bakımla karşılaştıran, bir RCT [35] da bulunmaktaydı. Bası ülseri oluşumun önlenmesine yönelik bu 3 RCT çalışma, ayrıca Cochrane Review 2003'e dahil edilmiştir[32]. Her 3 çalışmada, rutin bakım (standart diyet) ile ekstra nütrisyonel destek karşılaştırılmaktadır. Kullanılan takviyeler enerji, protein (yüksek protein konsantrasyonu) ve karbonhidratlar, vitaminler, lipitler ve/veya eser elementlerden oluşan mikst nütrisyonel destekten oluşmaktadır. Çalışmalar kısa dönemli (2–4 hafta) olup, nütrisyonel destek nütrisyonel durumdan bağımsız bir şekilde yapılmıştır. Aslında, bu çalışmaların hiç biri vücut ağırlığındaki değişiklikler ile ilgili veri veya nütrisyonel durumun diğer belirteçleri hakkında bilgi sağlamamıştır. Stratton ve ark.'ları da nütrisyonel supleman uygulanması ile PU tedavisinin gelişimine yönelik güçlü deliller bulamamışlardır.

Hem Cochrane Review, hem de Stratton ve ark.'nın meta analizi açıkça işaret etmiştir ki, nütrisyonun bası ülserinden korunmada ve bunun tedavisindeki etkisinin daha kesin kanıtlanabilmesi için, çok daha güçlü, daha fazla sayıdaki hasta gruplarını içeren, metodolojisi güvenilir ve iyi tanımlanmış randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

8.25.2.4. Nütrisyon kontrolü total PU bakımı ile ilişkilidir

Akut ya da kronik rahatsızlığı olan hastalar ve PU riski ya da mevcut PU'su olan yaşlı hastalar, istenmeyen kilo kayıpları ve malnütrisyondan yakınmaktadırlar[2, 26–29]. Aynı zamanda günlük pratikte birçok sağlık çalışanı malnütrisyonu, PU oluşumuna katkıda bulunan önemli faktörlerden biri olarak görmektedir[22]. Bu profesyonel görüş, esas olarak iki uygulama temelli unsura dayanmaktadır. Bir tarafta, "dışarıda gözüken bir bası

ülseri içerdeki bir kırılganlığın ifadesidir" deneyimi dikkati çekerken diğer tarafta, bası ülseri olan ya da bası ülseri gelişme riski yüksek olan hastaların genelde yetersiz beslendiği ve iyileşme için vücudun global gücünü artırmak amaçlı, PU bakımındaki "yara nütrisyonu" durumunun aslında "total vücut nütrisyonu" anlamına geldiği şeklindeki, günlük hayattaki uygulama tecrübeleri bulunmaktadır.

Bu kanıya sahip olunmasına rağmen, ilginç bir şekilde bu hastaların çoğunda sadece yetersiz nütrisyonel değerlendirme yapılmakla kalınmamış, ayrıca verildiği zaman da nütrisyon desteğine çok geç başlanmış olduğu dikkati çekmektedir[5, 32]. Bununla bağlantılı olarak, bası ülseri olan ya da bası ülseri gelişme riski yüksek olan hastaların nütrisyonel durumlarının optimize edilmesine daha fazla dikkat edilmesi fikri, mevcut günlük uygulama ve mümkün olan en yüksek standartta ileri bakım hizmeti sağlama amacı ile tutarlıdır.

2002 yılında, 13 ülkenin katıldığı Bası Ülseri Rehberleri'nin nütrisyonel yönleri çalışması yapılmıştır. Bu çalışma, PU hastalarda nütrisyonel önlemlere ve tedavilere verilen önemin farklı rehberlerde önemli ölçüde değiştiğini ve bu rehberlerdeki önerilerin temel olarak genel ve sadece tavsiye edici nitelikte olduğunu ortaya çıkarmıştır. Nütrisyonel girişimler dikkate alınarak yapılan önerilerin, PU yönergelerine daha gerçekçi bir şekilde uyarlanması gerektiği ve bunların tam, spesifik, test edilebilir ve tüm nütrisyonel döngüyü kapsayabilecek nitelikte olması gerektiği fark edilmiştir[36].

Bu çalışmayı takiben, Avrupa Bası Ülseri Tavsiye paneli (EPUAP), nütrisyon üzerinde çalışmak üzere bir grup oluşturdu, bu grup da 2004 yılında 8 dilde yayımlanan, PU'nun önlenmesi ve tedavisi hakkında nütrisyon ile ilgili kanıta dayalı yönergeyi oluşturdu[37]. 2008 yılında bu yönergenin tavsiyeleri değerlendirildi. PU bakımında nütrisyon kontrolü ile ilgili en uygun olan tavsiyelerin bir özeti aşağıda verilmektedir. Tabi ki, nütrisyonel girişimler de diğer tüm uygun koruyucu ve terapötik PU müdahaleleri ile birleştirilmelidir.

Özet

Bası ülserleri, yüksek prevelans ile dünya genelinde majör bir sağlık sorunudur. Gelişimlerinde malnütrisyon önemli bir faktördür. Protein takviyeleri, bası ülserlerinin oluşumunu anlamlı olarak azaltabilir. Bu nedenle, uygun nütrisyonel kontrol, bası ülserleri gelişme riski olan veya önceden bası ülseri mevcut olan hastaların kompleks bakımında gerekli bir kısımdır (Tablo 8.25.4.).

Tablo 8.25.4. PU bakımında nütrisyon kontrolü ile ilgili genel ve spesifik tavsiyeler; EPUAP nütrisyon üzerine çalışma grubu 2004, 2008 (EPUAP'ın izni ile tekrar yazılmıştır).

GENEL TAVSİYELER
1. Sağlık birimlerinin her birinde, bası ülseri olan ya da olma riski taşıyan her hasta için nütrisyonel tarama yapın. Malnütrisyon, potansiyel olarak yaralar için düzeltilebilir bir risk faktörü olduğundan, erken tanınması ve kontrol altına alınması önemlidir. Buna ek olarak, tüm sağlık birimlerinde, genel olarak hastalıkla ilişkili malnütrisyon prevalansının yüksek olması nedeni ile sağlık birimlerinde tedavi gören herhangi bir hastanın nütrisyonel yetersizliği olup olmadığını belirlemek için, nütrisyonel tarama yapılmalıdır. Bu bası ülseri olan ya da riski olan hastaları da kapsamalıdır[8,9,20,21,22].
1.1. Nütrisyonel tarama hızlı ve kolay kullanılabilen, geçerli, güvenilir ve pratik prensiplere göre yapılmalıdır ve bu hem hasta hem de sağlık çalışanı için kabul edilebilir olmalıdır. Tarama prensiplerinin valide edilmiş, güvenilir ve değerlendirmekte olduğu hasta grubuna uygun olması önemlidir. Tarama prensipleri mevcut ağırlık durumu (zayıf ya da obez şeklinde) kadar geçmişteki ve gelecekteki olası ağırlık durumunu da değerlendirmelidir ki, bunların ikisi de besin alımı/ihtiyacı ve hastalığın oddiyeti ile bağlantılıdır. Bakım devamlılığını teşvik etmek için, aynı prensiplerin farklı bakım durumlarında da ('bakım farklılıklarının' birleştirilmesi için) kullanılabilir olması önemlidir. Tarama prensiplerinin aynı zamanda yetersiz ve fazla beslenmeyi de tespit edebilmek amacıyla kullanılabilir olması ve sıvı ile ilgili sorunsuzlukları olanlar ile boy ve ağırlığın kolaylıkla ölçülemediği hastaların da dahil olduğu, tüm hastalarda nütrisyonel riskleri ölçebilme kapasitesinde olması önemlidir.
1.2. Tüm sağlık birimlerinin nütrisyonel tarama ve bunun sıklığı ile ilgili şeffaf bir çalışma politikası olmalıdır. Her bir sağlık biriminin, 'bakım farklılığı', mevcut kaynaklar ve malnütrisyon prevalansının geniş çapta değişiklik gösterebileceği spesifik hasta popülasyonlarına göre değişiklik gösterebilen, nütrisyonel tarama ve bunun sıklığı ile ilgili açık bir çalışma politikası olmalıdır. Tarama sonuçlarına göre özellikle bir işlem gerektiğinde bir bakım planından diğerine gerekli bağlantı kurulmalıdır.
2. Bası ülseri riski ya da bası ülseri olup, nütrisyonel riski ya da problemi olan her bir birey, kayıtlı bir diyetisyene ya da gerekliyorsa multidisipliner bir nütrisyon ekibine (diyetisyen, nütrisyon hemşiresi, hekim, konuşma-dil terapisti, mesleki terapist ve/veya diş hekiminden oluşan) başvurmalıdır. Nütrisyonel destek, modern tıpta uzun zamandır en tartışmalı olan terapötik girişimlerden biri olmuştur. Yine de bu noktada, yetersiz beslenmenin yüksek morbidite, uzamış hastane yatış süresi, yüksek tekrar kabul edilme oranları, iyileşmenin gecikmesi, daha düşük yaşam kalitesi, daha yüksek hastane masrafları ve yüksek mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair mükemmel kanıtlar vardır[23]. Dolayısıyla eğer nütrisyonel taramada, hastanın malnütrisyonda veya nütrisyonel riskte olduğu saptanması ile birlikte zaten bası ülseri var ya da hastanın bası ülseri gelişme eğilimi varsa, bu durumda bir diyetisyen tarafından daha kapsamlı bir değerlendirmeye veya gerek duyulduğunda multidisipliner bir nütrisyon ekibi tarafından daha kompleks değerlendirmelere alınmalıdır.
2.1. Nütrisyonel problemleri olan ya da nütrisyonel riski olan, bası ülseri olan ya da bası ülseri oluşma riski olan hastalar için, enteral nütrisyon ile ilgili olarak ilgili ve kanıta dayalı rehberler izlenmelidir. Nütrisyon'la ilgili olarak, diğer farklı ve daha detaylı klinik rehberler vardır ve kullanılmalıdır. Bu aynı zamanda dehidratasyonun önlenmesi ve kontrolü için de doğrudur.
2.2. Bası ülseri riski ya da bası ülseri olup, nütrisyonel riski ya da problemi olan her hastaya nütrisyonel destek sağlanmadır. Nütrisyonel değerlendirmede, nütrisyonel gereksinimlerin hesaplandığı, bir beslenme yolunun belirlendiği, nütrisyonel sonucun izlendiği ve bireyin durumunda değişiklik olduğu zaman nütrisyonel durumun tekrar değerlendirilmesi ile bireyde oluşan yeni ihtiyaçları kapsayacak bir nütrisyonel döngü izlemi gerçekleştirilmelidir. Hastalar, hastalıklarının seyri boyunca, farklı formlarda ele alınmış nütrisyon kontrolüne ihtiyaç duyabilirler. Bunun ötesinde, bu nütrisyonel kontrolün, farklı birimlerde ve bunların ilintili durum değişiklikleri dikkate alınarak sağlanması gerekebilir. Eğer bu uygun bir şekilde başarılamazsa, uygun olmayan tedavinin verilmesi potansiyeli mevcuttur. Klinik sürecin etkili bir şekilde uygulanabilmesi için sağlam bir altyapı gereklidir. Klinik ekibinin, etkitif hizmet sağlamadaki farklı elementleri anlaması gerekir ve bu aynı zamanda beslenme, ilaçları ve yaşlı bakımını da kapsayan ve klinik programa yapı olarak çok da uymayan disiplinlerin bir araya getirilmesine bağlıdır[24].
2.3. Bası ülseri riski ya da bası ülseri olup, nütrisyonel riski ya da problemi olan her hastaya günde 1,5 g/kg protein ve kcal başına 1 ml sıvı alımı ile vücut ağırlığı olarak kg başına günde minimum 35 kcal'lik bir diyet önerin. Bası ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi için gerekli olan nütrisyon alımı, günde kg başına minimum 35 kcal, 1,5 g/kg/gün protein ve günde kcal başına 1 ml sıvı verilmesini kapsar[25]. Nütrisyonel müdahalenin birincil amacı, oral beslenme yoluyla yeterli nütrisyonu sağlamaktır. Normal besin ya da sıvı alımındaki herhangi bir azalma değerlendirilirken, besine ulaşmanın kolaylığı, diyetin içeriği ile ilgili sosyal ve fonksiyonel sorunlar gibi lokal ortam da değerlendirilmelidir. Bu alanlarda değişiklik, artmış oral alımı teşvik edebilir ya da kolaylaştırabilir. Zenginleştirilmiş normal beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda, oral takviyeler düşünülebilir. Eğer normal beslenme ile oral destek hastanın gereksinimlerini karşılamada yetersiz kalırsa, her ne kadar diğer girişimlere bağlı riskler göz ardı edilmemekle birlikte, farklı yollar (örneğin tüple beslenme) da denenmelidir.
2.4. Aslında palyatif bakım gören veya yaşamın son dönemlerinde bakım alan hastaların, bası ülseri riski ya da bası ülseri olup, nütrisyonel riski ya da problemi de varsa, bu hastaların nütrisyonel yönden ele alınması, ocansal olmalıdır ve prognostik profilleri de dikkate alınmalıdır. Buna ek olarak, özellikle de hastanın tercih ve istekleri ile örtüşmelidir.

SPESİFİK TAVSİYELER:

3. Akut veya kronik rahatsızlıklar nedeni ile veya bir cerrahi müdahalenin ardından, bası ülseri riski ya da bası ülseri olup, nütrisyonel riski ya da problemi olan hastalara, normal diyete ek olarak, yüksek oranda protein katkılı oral nütrisyonel takviye ve/veya tüple beslenme öneriniz.

Stratton HJ ve ark.'nın 2005'te ve Cochrane'nın 2003'teki[31,32] metaanalizlerinde, yüksek oranda protein içeren miksit suplemanların genel bir diyete ek olarak verilmesinin, rutin bakıma kıyasla, bası ülseri gelişiminde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bası ülserlerinin önlenmesi, hem hasta (ağrık ve rahatsız edici bir durumda kaçınmak) hem de profesyonel sağlık çalışanlarının (iş yükünün azaltılması, gereksiz yatak işgalinden kaçınılması ve potansiyel mali kazanımlar) yararınadır.

3.1 Yüksek protein içerikli oral nütrisyonel karışım takviyesi ve/veya tüple beslenme, normal diyete ek olarak bası ülserleri olan ve malnütrisyon bulguları olan hastalara, eğer kendileri normal besin alımı ile nütrisyonel gereksinimlerini karşılayamıyorlar ise önerilebilir.

Günümüzde, nütrisyonel suplemanların uygulanması ile bası yaralarının iyileşmesinde gelişme olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur[33–35]. Buna rağmen, yetişkin bası ülserleri olan birçok akut ya da kronik rahatsızlığı olan hastanın, istenmeyen kilo kaybı ve malnütrisyonu olduğu açıktır. Bu nedenle genel besin alımına ek olarak, ekstra nütrisyonel destek sağlanması, vücudun makro ve mikrobesin açığının replasmanı için olduğu kadar; deri dokularının korunması, doku rezistansının güçlendirilmesi ve doku onarımını artırmak için de faydalı olabilecek mantıklı bir yol gibi görülmektedir. Bası ülserleri olan malnütrisyonlu hastaların, normal besin alımı ile kendi nütrisyonel ihtiyaçlarını karşılamada genellikle sorun yaşadıkları bilindiği için bu durum daha da geçerlidir.

3.2 Bütün yemek zamanındaki normal besin ve sıvı alımı etkilenmemek için, oral nütrisyonel takviyelerin ve tüple beslenme uygulamasının normal öğünler arasında yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Allman RM, Laprade CA, Noel LB et al. Pressure sores among hospitalized patients. Ann Int Med 1986; 105:337–342.
2. Ek AC, Unosson M, Larsson J et al. The development and healing of pressure sores related to the nutritional state. Clin Nutr 1991; 10:245–250.
3. Bours GJ, Halfens R, Lubbers M, Haalboom J. The development of a national registration form to measure the prevelance of malnutrition in the Netherlands. Ostomy Wound Manage 1999; 45:28–24.
4. Tannen A, Dassen T, Bours G, Halfens R. A comparison of pressure ulcers prevalence: concerted data collection in the Netherlands and Germany. Int J Nurs Stud 2004; 4:607–612.
5. Bours GJJW, Halfens RJG, Huijer Abu-Saad H, Grol RTPM. Prevalence, prevention and treatment of pressure ulcers: descriptive study in 89 institutions in the Netherlands. Res Nurs Health 2002; 25:99–110.
6. Schols JMGA, Kleijer CN, Lourens C. Pressure ulcer care: nutritional therapy need not add to costs. J Wound Care 2003; 12:57–61.
7. Severens JLA. Kosten van decubitus in Nederland. Nijmegen: Afdeling MTA, Universitair medisch Centrum Radboud 1999.
8. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidenced-based approach to treatment, 1st ed. Cambridge: CABI Publishing 2003.
9. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP). Pressure Ulcer Treatment Guidelines. http://www.epuap.org/gltreatment.html 2003.
10. Bouten CV, Oomens CW, Baaijens FP, Bader DL. The etiology of pressure ulcers: skin deep or muscle bound? Arch Phys Med Rehabil 2003; 84:616–619.
11. Bours GJ, De Laat E, Halfens RJ, Lubbers M. Prevalence, risk factors and prevention of pressure ulcers in Dutch intensive care units. Results of a cross-sectional survey. Intensive Care Med 2001; 27:1599–1605.
12. Bergquist S, Frantz R. Pressure ulcers in community-based older adults receiving home health care. Prevalence, incidence and associated risk factors. Adv Wound Care 1999; 12:339–351.
13. Breslow R. Nutritional status and dietary intake of patients with pressure ulcers: review of research literature 1943–1989. Decubitus 1991; 4:16–21.
14. Guenter P, Malyszek R, Bliss DZ et al. Survey of nutritional status in newly hospitalized patients with stage III or stage IV pressure ulcers. Adv Skin Wound Care 2000; 13:164–168.
15. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community and clinical and financial benefits of nutritional intervention. Clin Nutr 1999; 18:3–28.

16. Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski MV. Correlation of pressure sores and nutritional status. J Am Geriatr Soc 1986; 34:435–440.
17. Thomas DR. The role of nutrition in prevention and healing of pressure ulcers. Clin Geriatr Med 1997; 13:497–511.
18. Berlowitz DR, Wilking SVB. Risk factors for pressure sores. A comparison of cross-sectional and cohort-derived data. J Am Geriatr Soc 1989; 37:1043–1050.
19. Green SM, Winterberg H, Franks PJ et al. Nutritional intake in community patients with pressure ulcers. J Wound Care 1999; 8:325–330.
20. Thomas DR, Verdery RB, Gardner L et al. A prospective study of outcome from protein-energy malnutrition in nursing home residents. JPEN 1991; 15:400–404.
21. Mathus-Vliegen EMH. Nutritional status, nutrition and pressure ulcers. Nutr Clin Pract 2001; 16:286–291.
22. Schols JMGA, Kleijer CN. Nutrition in nursing home patients with pressure ulcers; knowing is not yet doing. Tijdschr Verpleeghuisgeneeskd 2000; 24:9–12.
23. Kerstetter JE, Holthausen BA, Fitz PA. Malnutrition in the institutionalized older adult. J Am Diet Assoc 1992; 92:1109–1116.
24. Horn SD Bender SA, Ferguson ML et al. The national pressure ulcer long-term care study: pressure ulcer development in long-term care residents. J Am Geriatr Soc 2004; 52:359–367.
25. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM et al. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. Lancet 1990; 335:1013–1016.
26. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. A multicenter trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. Nutrition 2000; 16:1–5.
27. Chernoff RS, Milton KY, Lipschitz DA. The effect of a high protein formula (Replete) on decubitus ulcer healing in long-term tube fed institutionalized patients. J Am Diet Assoc 1990; 90:130.
28. Breslow RA, Halfrisch J, Goldberg AP. Malnutrition in tube fed nursing home patients with pressure sores. JPEN 1992; 15:663–668.
29. Benati G, Delvecchio S, Cilia D, Pedone V. Impact on pressure ulcer healing of an arginine-enriched nutritional solution in patients with severe cognitive impairment. Arch Gerontol Geriatr 2001; 33:43–47.
30. Heyman H, Van De Looverbosch DE, Meijer EP, Schols JM. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care residents. J Wound Care 2008; 17:476–480.
31. Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. Nutrition 2010; 26:867–872.
32. Langer G, Schloemer G, Knerr A et al. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2003.
33. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2005; 4:422–450.
34. Houwing RH, Rozendaal M, Wouters-Wesseling W et al. A randomised, double-blind assessment of the effect of nutritional supplementation on the prevention of pressure ulcers in hip-fracture patients. Clin Nutr 2003; 22:401–405.
35. Hartgrink HH et al. Pressure sores and tube feeding in patients with a fracture of the hip: a randomised clinical trial. Clin Nutr 1998; 17:287–292.
36. Schols JMGA, Jager-v.d. Ende de MA. Nutritional intervention in pressure ulcer guidelines; an inventory. Nutrition 2004; 20:548–553.
37. Clark M, Schols JMGA, Benati G et al., European Pressure Ulcer Advisory Panel. Pressure ulcers and nutrition: a new European guideline. J Wound Care 2004; 13:267–272.

8.26. Diyabetik hastada nütrisyonel destek

E Dardai, SP Allison, M Leon-Sanz
Çeviren: ***H Sungurtekin***

Öğrenim hedefleri
- Diyabetik hastalarda uzun dönemli diyet yönetimini anlamak
- Diyabetik hastalarda insülin tedavisini içeren nütrisyonel destek ilkelerini bilmek
- İnsülin bağımlı ve insülin bağımsız diyabetik hastalarda perioperatif yönetimi sağlayabilmek

Giriş

Gelişmiş ülkelerde diyabet mellitus prevalansı artmaktadır ve bu nedenle enteral ve parenteral nütrisyon desteği ihtiyacı olan diyabetik hasta sayısı artmaktadır.

Diyabetin sınıflandırması

Diyabetin sınıflandırması dört klinik tabloyu içerir[1]:
- Tip 1 diyabet (β hücre harabiyetinden oluşur, genellikle kesin insülin eksikliği vardır)
- Tip 2 diyabet (insülin direnci zeminine karşı ilerleyen insülin salınım defektinden oluşur)
- Diğer nedenlere bağlı olan diyabetin spesifik tipleri, örn. B hücre fonksiyonlarında genetik defektler, insülin aktivitesinde genetik defektler, ekzokrin pankreasın hastalığı (kistik fibrozis gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı (AIDS veya organ transplantasyonunun tedavilerinde olduğu gibi)
- Gebeliğe bağlı diyabet (gebelikte tanı koyulan diyabet)

Prevalans

- Tip 1 diyabetin sıklığı artmaktadır. Bazı ülkelerde, toplumun % 0,3–0,4'ünü oluşturmaktadır.
- Tip 2 diyabet büyük oranda obezitenin (BMI>30) sıklığında artmaya bağlı olarak hızla artış göstermektedir, örneğin İngiltere'de 1980'den bu yana % 6'dan 20'ye yükselmiştir. Birçok Avrupa ülkesinde yaşın artması ile Tip 2 diyabet sıklığı %6 civarına ulaşır[2].

Aşırı beslenme sadece diyabetin gelişimine değil, yüksek kan şekeri, hiperlipidemi, hipertansiyon yolu ile onun komplikasyonlarının da ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Aksine iyi bir nütrisyonel bakım ile komplikasyonların azaltıldığı gösterilmiştir.

8.26.1. Diyabetes mellitusun diyet yönetimi

Uzun dönemli beslenme hedefleri

Diyabetik hastalarda uzun dönemde sağlığı optimize etmek için, beslenme tedavisi ve diyet hedefleri şunları başarmalıdır:

- Sık hipoglisemi riski olmadan normale yakın kan glikoz seviyeleri
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu
- Uygun kalorik alım ve boya göre normal kilonun devam ettirilmesi
- Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının önlenmesi
- Tüm sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirmek
- Akut ataklar esnasında hastalığın iyi yönetimi[39]

Uzun dönemli diyet yönetimi

Majör ulusal ve uluslararası topluluklar arasında, diyabetikler için diyet önerileri üzerine bir görüş birliği vardır[40]:

- Kalori hesabı enerji gereksinimi ve istenen vücut ağırlığını sağlama ve devam ettirmeye göre düzenlenir.
- Enerji gereksinimlerinin %55–60'ı temelde düşük glisemik indeks oranına sahip rafine edilmemiş karbonhidratlardan sağlanmalıdır.
- Diyet 20–30 g lif/gün içermelidir. Birçok hasta için önerilen 30–40 g bazen beklenmedik gastrointestinal semptomlara neden olabilir.
- Toplam yağ oranı, toplam kalorinin %30 veya daha azı olmalı. Doymuş yağ asitleri toplam enerjinin <%7, trans yağ asitlerinden minimal alım ve kolesterol alımı günde <200 mg olarak önerilmektedir. Haftada iki kez balık tüketimi, ω-3 yağ asidi alımını artırmaya yardım edebilir.
- Protein alımı yaklaşık 0,8 g/kg/gün veya toplam kalorinin %15'i olmalıdır.
- Tuz alımı kısıtlanmalıdır.
- Alkol alımı ılımlı olmalı (kadınlar için günde bir veya daha az, erkekler için günde iki veya daha az).
- Vitamin, antioksidan ve lif alımını artırmak için bol miktarda yeşil ve bazı kök sebzeleri ve meyve (şeker alımını kaçınılmaz kılan aşırı meyve tüketiminden sakının) alımı.

8.26.2. Diyabetiklere Beslenme Desteği

Akut hastalık sırasında, diyabetiklerin beslenme destek ilkeleri, bu kitapta diyabeti olmayanlara verilenlerden farklı değildir, ancak her zaman diyabete özgü metabolik problemleri dikkate almak ve beraberinde yatak başında glikoz izlemi yapmak gerekmektedir. Hastalığa veya travmaya stres yanıtın kendisinin diyabetojenik ve insülin direncine sebep olduğu ve akut hastalık sürecince normalde insüline bağımlı olmayan diyabetiklerde insüline gereksinim olabileceği ve insüline bağımlı bir diyabetikte normale göre yüksek dozlarda insüline ihtiyaç duyabileceği anımsanmalıdır.

Önceleri hipergliseminin özellikle sağkalım için bir uyum yanıtı olduğu düşünülmüş ve yoğun bakım ünitelerinde rutin olarak kontrol edilmemiştir. Bununla beraber, çeşitli çalışmalarda hipergliseminin hastanede yatan hastalarda kötü sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir. Yüksek kan glikozu olan cerrahi hastalar yüksek enfeksiyon riskine sahiptirler. Hiperglisemi akut miyokart enfarktüsü, travmatik beyin hasarı, inme olan veya yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortaliteyi tahmin etmiştir. Hiperglisemin kötü etkileri hastaneye yatan non-diyabetik hastalarda, diyabetik olanlardan daha fazladır[5].

Bu ilişkinin patofizyolojisi halen aydınlatılamamıştır. Glikozun kötü sonuçların modifiye edilebilen bir mediyatörü mü, yoksa kritik hastalık şiddetinin masum bir belirteci mi olduğu bilinmemektedir.

Kritik bakımda agresif glikoz kontrolünün yararları çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir, fakat bunlar anlamlı olarak farklı hasta toplulukları, çalışma dizaynları, glikoz hedefleri ve insülin stratejileri içermektedir. Ayrıca, onların sonuçları total olarak tesadüfen olmamıştır. İlk çalışmalar non-diyabetik hastalarda sıkı glikoz kontrolünü önermişlerdir[6]. Belçika, Leuven'den 1548 cerrahi yoğun bakım hastasında yapılan randomize kontrollü bir çalışma kritik hastalarda hiperglisemin agresif tedavi konseptine hız kazandırdı. İki tip karşılaştırılmıştır: insülin infüzyonu ile agresif tedavi (hedef glikoz düzeyi 80–110 mg/dl; 4.4–6,1 mmol/L), standart bakım (intravenöz insülin tedavisi sadece kan glikozu 215 mg/dl; 11,9 mmol/L aşar ise uygulanacak). Mortalite oranı agresif tedavi alan grupta %42 daha az (%4,6, %8,0'a karşı, $p<0,04$) idi. Yoğun insülin tedavisi alan grupta diyaliz ve sepsis daha az oranda, ayrıca daha az kan transfüzyon ihtiyacı ve ventilatör desteği bulundu. Mortalitedeki azalma özellikle yoğun bakımda 5 günden daha fazla kalan olgularda görüldü[7].

Bu çalışma, çalışmacılar tarafından aynı protokol kullanılarak medikal yoğun bakım ünitesinde tekrarlandı. Mekanik ventilasyon süresinde azalma ve erken taburculuk gibi çeşitli pozitif sonuçlar olmasına rağmen mortalite yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta anlamlı olarak azalmadı. İlaveten hastane mortalitesinde azalma yoğun bakım ünitesinde en az üç gün kalan hastalarda gözlendi. Yazarlar pozitif sonuçların sadece glisemi aralığı 80–110 mg/dl (4.4-6,1 mmol/L) aralığında görüldüğünü vurgulamışlardır[8].

Bununla beraber, bu ilişkili yayınlardan sonra medikal ve cerrahi yoğun bakım hastalarında yapılan randomize çalışmalar, iki meta analiz sıkı glikoz kontrolü ile anlamlı olarak daha fazla hipoglisemi görülmesine rağmen, morbidite ve mortalitede iyileşme göstermedi[9-12].

Daha güncel olarak, NICE-SUGAR çalışmasının sonuçları bu verileri de içeren bir meta analizle yayımlandı. Üç gün veya daha fazla yoğun bakımda kalması beklenen erişkinler yatıştan sonraki 24 saat içinde randomize olarak yoğun glikoz kontrolü veya konvansiyonel glikoz kontrolü olarak ayrıldılar. Yoğun glikoz kontrolü mortaliteyi artırdı. 180 mg/dl veya daha az kan glikozu hedefi 81–108 mg/dl hedefinden daha düşük mortalite ile sonuçlandı[13]. Bu meta analizin sonuçları 'yoğun insülin tedavisi hipoglisemi riskini anlamlı olarak artırdı ve kritik hastalarda tüm mortaliteye fayda

sağlamadı' olmuştur. Bununla birlikte bu tedavi cerrahi yoğun bakıma kabul edilen hastalarda faydalı olabilir[14].

Bu sonuçlardan sonra çeşitli profesyonel dernekler yoğun bakımda glisemi kontrolü için önceki önerilerini değiştirdiler. Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği ve Amerikan Diyabet Derneği yeni rehber önerilerini yaptılar; buna göre insülin tedavisi dirençli hipergliseminin tedavisi için 180 mg/dl (10 mmol/L) glikoz eşik değeri alınarak başlanmalıdır. İnsülin tedavisi başladığında, kritik hastaların çoğunluğu için glikoz aralığı 140–180 mg/dl (7,8–10,0 mmol/L) olarak önerilmiştir. İnsülin ile tedavi edilen, kritik olmayan hastaların çoğunluğu için yemek öncesi kan glikoz hedefi genellikle <140 mg/dl (7,8 mmol/L), random glikoz değeri için ise <180 mg/dl (10,0 mmol/L) güvenle başarılan hedefler olmuştur[15].

Hipoglisemi (spontan veya insülin ile ilişkili) kritik hastalarda artmış mortalite ile birliktedir. Hipogliseminin şiddetinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olması ve hipoglisseminin yaklaşan ölümün bir belirteci olması olasıdır[16].

Oral ilaveler

Bunlar klinik endikasyon varsa ve hastanın normal diyabet tabletleri veya insüline ek olarak verilebilir. Spesifik oral nütrisyon ilaveleri yapılmıştır. Postprandial glisemi artışını azaltırlar[17].

Enteral nütrisyon

Enteral beslenme teknik ve ilkeleri bölüm 6.1'de tanımlanmıştır. Diyabetiklerde kullanılan birçok non-diyabetik formül, kan glikozunun izlenmesi ve uygun olarak kontrol altına alınmasını sağlar. Hızla emilen karbonhidratın aşırı miktarlarının oldukça hızlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ilımlı karbonhidrat içeriğine sahip polimerik besinler devamlı infüzyonlar ile yavaş uygulandığında bu problem azaltılabilir.

Alternatif bir yaklaşım karbonhidratın bir kısmının yerini tekli doymamış yağlar, dekstrin maltoz için nişasta ve lifin almasıdır[18]. Bu modifikasyonların daha iyi kan şekeri kontrolü ve düzelmiş bir metabolik profil ile sonuçlandığı gösterilmiştir[19]. Bu yaklaşım özellikle nörolojik veya mekanik yutma güçlüğü nedeniyle uzun dönem evde enteral beslenme gereksinimi olan hastalarda yararlı olabilir. Besine bir miktar lif ilavesi gastrik boşalmayı yavaşlatabilir, besinin glisemik etkilerini azaltır ve bağırsak fonksiyonlarının normale dönmesini sağlar.

Kritik olmayan hastanede yatan hastaların tüple beslenmesinde farklı spesifik diyabetik enteral formüllerin karşılaştırılmasında, glisemik ve lipit değişkenlerde küçük farklar bulunmuştur[20]. Standart ile spesifik diyabetik formüller karşılaştırıldığında spesifik lehine bulunmuştur. Elli hiperglisemik kritik hastada yapılan çalışmada spesifik yüksek protein diyeti, aynı enerji değerinde yağ ve karbonhidrat içeren konvansiyonel yüksek protein diyeti alan hastalarla karşılaştırıldığında plazma ve kapiller glikoz düzeylerinde, insülin ihtiyacında anlamlı azalma olmuştur. Örnek sayısının azlığı anlamlı fark yokluğunu açıklamasına rağmen, iyileşmiş glisemik kontrol yo-

ğun bakımda kalış süresini, enfeksiyöz komplikasyonları, mekanik ventilasyon veya mortaliteyi değiştirmemiştir[21].

Otonom nöropatisi bulunan bazı diyabetik hastalarda semptomatik gastrik atoni veya yamalı bağırsak hareket bozukluğu gelişebilir. Bu durumda postpilorik veya jejunal beslenme gerekli olabilir. Hâlihazırda tekli doymamış yağ ve lif içeren ticari preperatlar bulunmaktadır.

Parenteral nütrisyon

Diyabetik olmayanlarda kullanılan ürünler diyabette de uygun olup, kan glikozu değişikliklerine bağlı olarak ekstra insülin verilmesi ve sabit infüzyon hızlarının sağlanması koşuluyla kullanılabilirler[22]. Genellikle total parenteral nütrisyona başlandığında ılımlı miktarda glikoz uygulanması önerilir. Karbonhidrat ve yağın dengeli bileşimi diyabetik hastalarda sıklıkla karşılaşılan bu makrobesinlere ait metabolik anormalliklerin tedavisi ve önlenmesinde önemlidir. Total parenteral beslenmeye ilave edilen glutamin kritik hastalarda glikoz toleransını iyileştirebilir[23].

İnsülin beslenme torbasına ilave edilebilir, özellikle güncel TPN torbaları yeni materyallerden (EVA, etilen vinil asetat) yapılmıştır ve ilave edilen hormon kaybı daha az olur. Parenteral insülin ve nütrisyonun eş zamanlı uygulanmasının avantajları vardır, beslenme durduğunda insülin de kesilebilir. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3–4 dakika olup kısa süre sonra etkisi kaybolacağından beslenme aniden durdurulduğunda reaktif hipoglisemi gelişme riski erişkinlerde çok nadirdir.

Gün boyunca sabit miktarlarda parenteral beslenen stabil bir hastada, subkutan günde iki kez uzun etkili insülin ile ihtiyaca göre ekstra regüler insülin uygulanması yeterli olabilir.

Stabil olmayan bir hastada, özellikle total parenteral beslenmenin ilk günlerinde insülini sürekli iv pompa ile uygulama önceden onaylanmış algoritmalara göre değişiklikler yapmaya izin verir (bakınız Şekil 8.26.1. ve Tablo 8.26.1.). Bu algoritmaların çoğu tanımlanmıştır ve her ünite kendine uygun olanı adapte etmelidir.

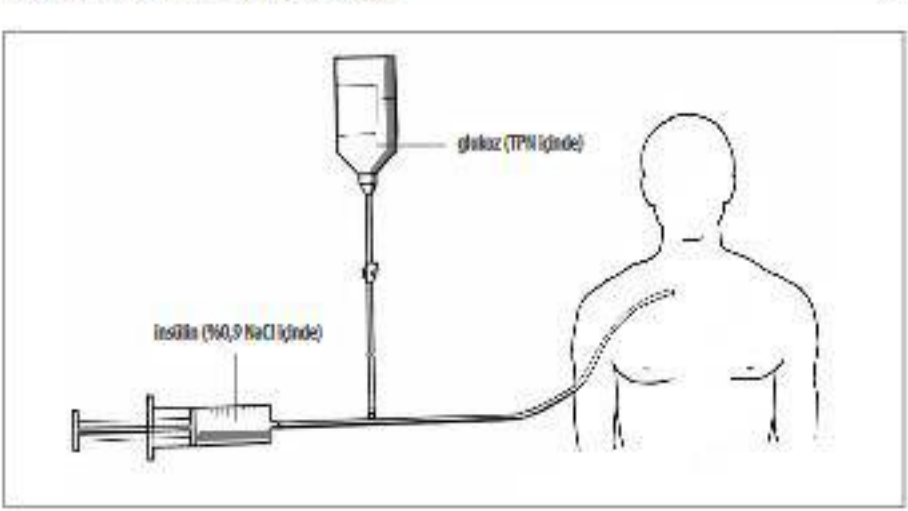
8.26.3. Perioperatif yönetim

Bu genellikle oldukça gereksiz güçlük ve alarma neden olur. İlkeler oldukça basittir ve rehberlerden özetlenmiştir:

- Diyabetli hastaları elektif operasyon listesinin en başına yerleştirmeye çalışın. Bu, hastanın postoperatif bakımının nöbetçi sağlık personeli yerine kendi doktoru tarafından izlenmesini sağlayacaktır.

Dikkat Edilecek Noktalar:

- Cerrahi strese bağlı olarak postoperatif dönemde artan dozlarda subkutan insülin gereksinimi duyabilir.
- Postoperatif dönemde idrar keton testlerini içeren dikkatli izlem hayati derecede önemlidir.
- Değişen hipo- ve hiperinsülinemi periyotlarından dolayı genellikle kan glikoz düzeylerinde dalgalanmalara sebep olacağından subkutan insülin kullanma.



Şekil 8.26.1. Stabil olmayan diyabetik hastada TPN sırasında insülin ve glikoz infüzyonu.

Tablo 8.26.1. Kan glikoz düzeyleri ve insülin ayarlamaları[24]

Yönergeler: Glikoz infüzyon hızı **A** g/saat (örneğin 25 g/saat)
Başla **B** U/ml (örnek 2 U/ml) **C** ml/saat, örneğin **B.C** U/saat
B – İnsülin konsantrasyonu (U/ml)
C – İnsülin infüzyon hızı (ml/dk)

→ Başlangıçta glikozu sıardık diş – stabilize olduktan sonra daha az sıklıkta

Kan Şekeri (mmol/L)	Eylem
<4,0	1 ml/saat ile hızı düşür
4,0–6,9	0,5 ml/saat ile hızı düşür
7,0–10,9	Aynı hız
11,0–15,0	Son testten düşük ise → aynı hız
	Son testten yüksekse → ↑ hızı 0,5 ml/saat
>15,0	Son testten düşük ise →aynı hız
	Son testten yüksekse → ↑ hızı 1 ml/saat
Hız 0,5 veya 0 ml/saat olursa	→ Konsantrasyonu yarıya düşür (B) ve yeniden 0,5 ml/saat ile başla
Hız 4,5 veya 5 ml/saat olursa	→ Konsantrasyonu iki katına çıkar (B) ve yeniden 2,5 ml/saat ile başla

İlkeler:

- İnsülin gerektiren hastalar benzer öğünler almalarına ve benzer insülin dozları verilmesine rağmen sıklıkla kan şekerlerinde belirgin değişimler olur. İnsülin gerektirmeyen hastalarda böyle dalgalanmalara pek rastlanılmaz.
- Pek çok hastada devam eden hastalık ve hastane inaktivitesi kan glikoz düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır.
- Tek bir kan glikoz değeri sonucu hastanın tüm diyabetik kontrolü ve güncel tedavisi ışığında ve önceki ölçülen kan glikoz değerleri ve o ölçümden beri olan değişimin derecesi ve yönüne göre yorumlanmalıdır. Acil tedavi gereksinimi olmayabilir. Hastanın alışıldık insülin rejimini ayarlaması yeterli olabilir.

Yoğun bakım ortamı dışında, kayan çizelge sıklıkla onaylanmıştır ve hiperglisemiye yanıtta dereceli modelde insülin sağlamak için kullanılır. Bu stratejinin tek başına kullanımı genellikle uygun değildir, özellikle ketogenezi baskılamak için bazal insülin replasmanı gerektiren tip 1 diyabetli hastalarda. İnsülin dozu için reaktif değil, ilerde umulana göre yapılmış stratejiler daha iyi kontrolle sonuçlanmıştır[27].

Perioperatif dönemde hiperglisemi yönetimi için pek çok protokol tarif edilmiştir[28–30]. Bunları tarif etmek bu bölümün amacı dışındadır ve okuyuculara daha ileri bilgi için kaynaklara bakmaları önerilir.

Yeni insülin analoglarının tip 1 diyabetli hastalarda bile perioperatif yönetimde kullanıldığından bahsetmeye değerdir[31]. Daha yeni insülin analoglarının ve veriliş sistemlerinin sağladığı kolaylıklar birçok işlem için perioperatif dönemde hastanın alışıldık rejimini devam ettirmesi, daha az rahatsızlık ve olasılıkla daha fazla güvenliktir. Kısa bir süre içinde hastalar kendi kan glikozlarını izleyebilir ve kendi insülin dozlarını ayarlayabilirler. Deneyimli bir hasta diyabet yönetiminde yetişmemiş bir personelden daha etkin ve güvenli olarak bunu yapar. Kan glikozunun sık ölçümlerinin önemi ve uygun yanıtlar vurgulanmamıştır.

Özet

Nütrisyonel destek verilen tip 1 diyabetikler ile sıklıkla karşılaşılır, fakat hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde obezitenin sıklığının artmasına bağlı olarak tip 2 diyabet hasta sayıları artmaktadır ve şu ana dek nütrisyonel destek gerektiren diyabetik hastalar arasında en büyük grubu oluşturur.

Akut hastalık sırasında diyabetiklerde nütrisyonel desteğin prensipleri diyabetik olmayanlar ile aynıdır, ancak yaralanmaya stres yanıt insülin direnci ve hiperglisemi yapacağından özellikle karbonhidrat ve yağ metabolizmasında değişiklikler substrat uygulama ve insülin uygulamada ayarlamalar gerektirebilir.

İnsülin uygulama nütrisyonel destek esnasında diyabetik ve stres altındaki nondiyabetik hastalarda sıklıkla gereklidir. Bu kan glikoz düzeyinin değişiklikleri ve eğimine göre ayarlanmalıdır. Stabil olmayan beslenme desteği alan hastalarda insülin iv pompa yolu ile uygulanmalı ki bu dozda ani değişikliklere ve sürekli uygulamaya izin

verir. Stabil hastalarda onların normal subkutanöz insülin rejimleri kullanılabilir ve izlenen kan glikoz değerlerine göre ayarlanabilir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 3:62–69.
2. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047–1053.
3. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002; 25:148–198.
4. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31:61–78.
5. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. Crit Care Med 2008; 36:2249–2255.
6. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction – long-term results from the Diabetes and Insülin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study Circulation 1999; 99:2626–2632.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insülin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359–1367.
8. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insülin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006; 354:449–461.
9. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al. Intensive versus conventional insülin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. Crit Care Med 2008; 36:3190–3197.
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insülin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358:125–139.
11. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN et al. Effect of perioperative insülin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Mayo Clin Proc 2008; 83:418–430.
12. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008; 300:933–944.
13. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009; 360:1283–1297.
14. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al. Intensive insülin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ 2009; 180:821–827.
15. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al., American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract 2009; 15:353–369.
16. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. Mayo Clin Proc 2010; 85:217–224.
17. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Hernández-Salazar E et al. Effect of a nutritional liquid supplement designed for the patient with diabetes mellitus (Glucerna SR) on the postprandial glucose state, insülin secretion and insülin sensitivity in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2006; 8:331–335.
18. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease-specific enteral formula: stage II of a randomized, controlled multicenter trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:37–49.
19. Elia M, Ceriello A, Laube H et al. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28:2267–2279.
20. León-Sanz M, García-Luna PP, Sanz-París A et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of two enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs. high carbohydrate). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005; 29:21–29.
21. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. Clin Nutr 2003; 22:295–305.
22. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. N Engl J Med 2009; 361:1088–1097.

23. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Crit Care Med 2006; 34:598–604.
24. Woolfson AM. An improved method for blood glucose control during nutritional support. JPEN 1981; 5:436–440.
25. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insülin therapy in critical care: a review of 12 protocols. Diabetes Care 2007; 30:1005–1011.
26. Dossett LA, Collier B, Donahue R et al. Intensive insülin therapy in practice: can we do it? JPEN 2009; 33:14–20.
27. Inzucchi SE. Clinical practice: management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006; 355:1903–1911.
28. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N et al. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing surgery. Endocr Pract 2002; 8:10–18.
29. Leahy JL. Insülin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. Endocr Pract 2006; 12:86–90.
30. Lipshutz AK, Grupper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. Anesthesiology 2009; 110:408–421.
31. Killen J, Tonks K, Greenfield J, Story DA. New insülin analogues and perioperative care of patients with type 1 diabetes. Anaesth Intensive Care 2010; 38:244–249.

8.27. Evde yapay nütrisyon

M Pertkiewicz, T Naber, Stanley J. Dudrick, A Van Gossum
Çeviren: ***H Gündoğdu***

Öğrenim hedefleri

- Evde yapay nütrisyon endikasyonlarını bilmek
- Evde nütrisyonun başarılı olması için özel durumları öğrenmek
- Evde uzun süreli nütrisyon desteği ile ilişkili problemleri tanımak
- Evde nütrisyonun ekonomik gerekçelerini anlamak

Giriş

Bazen, yutmayı veya intestinal emilimi bozacak derecede ciddi gastrointestinal hastalığı olanlar normal yiyeceklerden yeterli besin ögesi sağlayamazlar. Gastrointestinal (Gİ) fonksiyondaki bozukluk kalıcıysa tüm yaşam boyunca nütrisyon desteği gerekebilir (ESPEN Rehberleri)[1, 2]. Bu durum, ev koşullarında parenteral nütrisyon veya üst Gİ sistemde problem (çoğunlukla yutma problemleri) varsa uzun süreli enteral nütrisyonu gerektirebilir. Evde yapay nütrisyon, birçok gelişmiş ülkede maliyeti azaltan (hastanede tedaviden daha ucuz), yaşam kalitesini artıran, hastanın aile içinde, sosyal ve profesyonel yaşamını normale yakın bir düzeyde sürdürebilmesine olanak veren rutin bakım şekli haline gelmiştir[3]. Akut ve kronik Gİ disfonksiyonda uygulanan nütrisyon desteğinin, akut ve kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki diyalize benzer şekilde, organize ve finanse edilmesi önerilir[4].

8.27.1. Evde parenteral nütrisyon (EPN)

Gastrointestinal fonksiyonlardaki ciddi problemler nedeniyle nütrisyonel gereksinimlerini uzun süreyle oral veya enteral yoldan sağlayamayan hastalara yaklaşık 40 yıldır EPN uygulanmaktadır. Hastaların bir kısmı bir miktar oral gıda alabilir, ama bu tüm gereksinimlerini karşılamakta ve sıvı elektrolit dengesini normal tutmada yetersiz kalır. Bu hastalardan bazıları bazen sınırlı veya giderek artan miktarlarda oral alıma geçiş yapabilmekte, hatta aylar veya yıllar sonra EPN'a son verilebilmektedir[4, 5].

EPN'un temel endikasyonları şunlardır:
- kısa bağırsak sendromu (erişkin hastaların %80'i)
- bağırsak motilite bozuklukları
- dirençli diyare / malabsorpsiyon
- gastrointestinal fistülü olan hastalar

Erişkin hastada altta yatan benign hastalıklar:
- Crohn hastalığı
- mezenterik vasküler hastalık
- cerrahi sonrası komplikasyonlar ve bazı durumlar
- kronik bağırsak psödo-obstrüksiyonu
- radyasyon enteriti
- karın travması

Her şeye rağmen, dünyada en yaygın endikasyon, oral veya enteral yoldan gereksinimlerini karşılayamayan ve kanserin kendisinden değil de malnütrisyondan dolayı ölüm riskinde olan inkürabl kanser hastalarıdır (peritoneal karsinomatoz nedeniyle bağırsak tıkanıklığı).

Çocuklarda altta yatan hastalıklar:
- intestinal atrezi
- dirençli diyare
- nekrotizan enterokolit
- konjenital bağırsak hastalıkları
- otoimmün enteropati

EPN yapılmaması gereken durumlar:
- kısa hayat beklentisi olan terminal dönem kanserli hastalar; Karnofsky skoru 50'den düşük hastalarda tartışmalıdır
- hastanede yatarak tedavi görmesi gereken hastalar
- EPN için gerekli teknik ve işlemlerin hasta, aile veya bakıcı tarafından öğrenilemediği durumlar

EPN için hastanın ve/veya hastanın ailesinin ve profesyonel bakıcıların EPN yöntemleri, komplikasyonları ve bunların tedavileri hakkında bilgili olması gerekir. Bu

durum EPN'nun profesyonel evde bakım organizasyonları tarafından yapıldığı ülkelerde de mutlak gerekli şart olarak kabul edilmektedir.

EPN adayları veya onlara aileden bakım yapacak olan kişiler EPN uzmanları tarafından tekniklerin uygulanması, kateter bakımı, PN karışımının hazırlanması (gerektiğinde), infüzyon tekniği, saklama yöntemleri, komplikasyonlardan korunma ve komplikasyon olduğunda neler yapılması gerektiği konularında eğitilmeli ve izlenmelidirler. Tüm bu kurallar EPN hasta kitapçığında tarif edilmeli, bütün işlemler adım adım yazılı talimat şeklinde hazırlanmalıdır.

Eğitim süreci çok iyi değerlendirilmeli ve taburcu edilmeden önce hasta ustalaşmış ve özgüven kazanmış olmalıdır. Tüm EPN hastaları periyodik olarak metabolik, nütrisyonel ve genel durum açısından değerlendirilmelidir.

Prognozu çok kötü olan ve iyileşme umudu olmayan hastalarda, EPN'un sonlandırılması hasta ve/veya hasta yakınları ile birkaç kez değerlendirildikten sonra ve yasalara uygun olacak şekilde yapılmalıdır. Herhangi bir uyumsuzluk olmaması için diğer tedaviler gözden geçirilmelidir[6,7].

EPN uygulama yöntemleri

- ***Kalıcı kateterler*** – genellikle kalıcı Broviac (bir kateterin en uzun kullanım süresi 15 yıl olarak bildirilmiştir) veya Hickman kateterleri
- ***Tam implante edilen araçlar*** – çocuklarda tam implante edilen sistemler kullanılmaktadır.
- ***Arterio-venöz şantlar*** – az sayıda merkezde parenteral nütrisyon için kullanılmaktadır.

EPN karışımının hazırlanması

EPN karışımlarının hazırlanmasında çok çeşitli uygulamalar mevcuttur. Avrupa'da, hastanın evine haftada veya 2 haftada bir teslim edilen hepsi bir arada (all in one) karışımları referans hastaneler veya TPN firmaları tarafından plastik torbalar içinde hazırlanır. Az sayıda merkezde (örn: Polonya), torbalar hasta veya bakıcısı tarafından kullanımdan hemen önce evde karıştırılır.

Günümüzde, her bir nütrisyon ögesini ayrı bölmede bulunduran üç bölmeli torbalar geliştirilmiştir. Kullanmadan hemen önce bölümler arasındaki ayıraçlar kırılarak içerik karıştırılır. Bu torbalar buzdolabına ihtiyaç göstermez, oda ısısında uzun süre saklanabilir. Suda eriyen vitaminler birkaç gün içinde bozulduğu için, mikro besin ögeleri kullanımdan hemen önce hasta, aileden biri veya hemşire tarafından torbaya eklenir.

Bu nedenle hastanın evi saklama, soğutma ve besini hazırlamak için temiz bir saha yaratmak amacıyla uygun bir hale getirilmelidir. Büyük araştırmaların komplikasyon oranlarındaki belirgin benzerlikler, tecrübenin organizasyondan daha önemli olduğunu göstermektedir. Hastanın gündüzleri serbest olması ve normal yaşamını sürdürebilmesi için infüzyon genellikle geceleri yapılır.

Tahmini total kalori 20–35 kcal/kg/gün arasına düşmelidir. Hastanın tükettiği oral besinler hesaba katılmalıdır. Uzun dönem EPN sırasında intravenöz lipit miktarının

1 g/kg/gün'ü aşmaması önerilir (veya haftada 3000 kcal). EPN rejiminin su ve elektrolit kompozisyonu sıvı kayıplarını da karşılamalıdır. EPN gerekli olan hastalara eser element ve vitaminler daima eklenmelidir[1].

EPN'un komplikasyonları

Hastanede uygulanan PN'da komplikasyon oranları daha düşüktür. Herhangi bir komplikasyon olduğunda, şüphesinde veya başka bir problem oluştuğunda, hasta EPN uzmanına haber vermelidir, komplikasyonların bazıları ayaktan tedavi edilebilmesine rağmen hasta çoğunlukla hastaneye yatırılır. Bazen, psikososyal ve cinsel problemler, aile ve çevredeki yanlış anlamalar ve evdeki çeşitli sorunlar gibi beklenmedik sorunların çözülmesi gerekir. Bu durumda EPN hastaları gönüllü derneklerinin yardımları çok işe yarayabilir.

EPN ile ilgili komplikasyonlar;

- Santral ven kateteri ile ilişkili:
  - kateter enfeksiyonu
  - kateter trombozu
  - kateter tıkanması/migrasyonu
  - vasküler erişim yolunun kaybı
- Metabolik komplikasyonlar:
  - EPN bağlı karaciğer hastalığı
  - metabolik kemik hastalığı
  - besin ögesi yetersizlikleri
  - böbrek fonksiyon bozuklukları
  - toksisite: krom, okzalat, alüminyum, manganez
- Psikolojik hastalıklar
- Uyku sorunları
- Sosyo-profesyonel rehabilitasyonun bozulması
- Yaşam kalitesinin değişmesi

Yaşam kalitesi

Benign hastalığı olan EPN hastaların %80'inden fazlasında yaşam kalitesi oldukça iyidir. Başvuru anındaki yaşına, primer ve eşlik eden hastalığına bağlı olarak EPN ile yaşam süresi oldukça iyidir. Kanser dışı nedenlerle oluşan kısa bağırsak sendromlu hastaların 5 yıllık yaşam şansı %70'in üzerindedir. En uzun yaşayan EPN hastasının ömrü 30 yılın üzerinde bildirilmiştir. EPN pek çok hasta için ölüme alternatif yaşam kurtarıcı bir tedavidir. EPN'nun günlük maliyeti 50–400 USD arasında değişmektedir, hastanede yatarak tedavi görmekten çok daha ucuzdur ve tüm dünyada ulusal sosyal güvenlik kurumları veya sigorta şirketleri tarafından karşılanmaktadır[2].

8.27.2. Evde enteral nütrisyon (EEN)

Evde uzun süreli tedavi için enteral nütrisyon teknikleri geliştirilmiştir[8, 9]. EEN endikasyonları:

- Üst Gİ sistemde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler veya diğer nedenlerle oral alımı yeterli olmayan ve daha uzun süre hastanede kalması gerekmeyen Gİ kanalı sağlam hastalarda EEN endikasyonu vardır:
  - yutma güçlüğü olan nörolojik hastalar (inme, motor nöron hasarı gibi yutmayı bozan santral sinir sistemi hastalıkları, multipl skleroz)
  - Üst Gİ sistemde mekanik obstrüksiyonu olan hastalar (akalazya, üst GİS tümörleri, benign özofagus darlıkları)
  - bazı anoreksi hastaları
- Parsiyel bağırsak kaybı olan hastalar:
  - ön sindirimi tamamlanmış diyetten faydalanan malabsorpsiyonlu hastalar (örn: radyasyon enteriti)
  - çeşitli hastalıklar sırasında kronik malnütrisyon gelişen hastalar
  - gastrointestinal yetmezliği olan bazı hastalar, örneğin, kısa bağırsak, gece yapılan enteral nütrisyondan faydalanır. Kronik gastrointestinal yetersizliği olanlarda tedavi EPN'dur.
  - kısa bağırsak sendromlu bazı hastalar

Tüp seçiminden sonra hasta veya bakıcılar beslenme tüpünün pozisyonunun değerlendirilmesi, hastaya uygun pozisyonun nasıl sağlanacağı, beslenme tüpünün, derinin ve çıkış yerinin temiz bir şekilde bakımı, ürün dağıtımı ve saklanması, tüpün yıkanması, ilaç verilmesi, enteral pompanın çalışması ve bakımı gibi konularda eğitilirler.

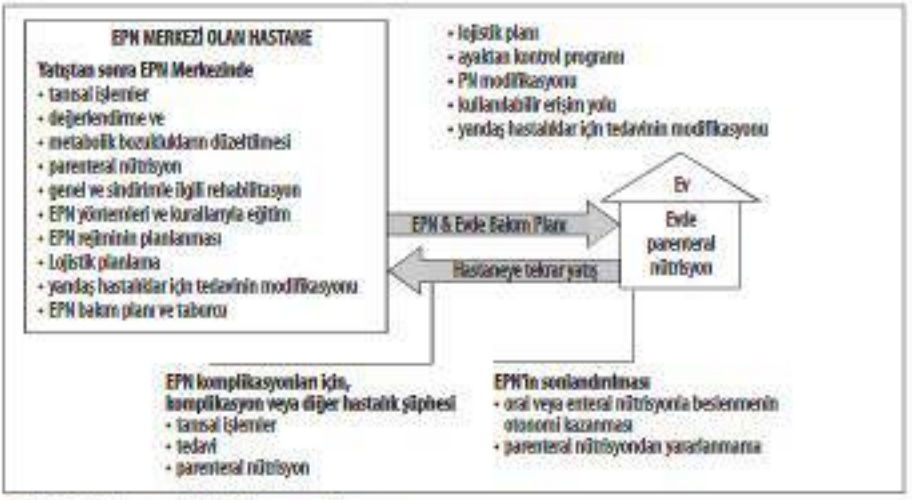
- Eskiden gastrointestinal sisteme ulaşmak için küçük çaplı bir nazogastrik tüp, perkütan faringostomi veya cerrahi yolla açılan gastrostomi veya jejunostomi kullanılırdı.
- Günümüzde, uzun süreli EEN için en popüler yaklaşımlar perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), jejunal tüp uzatmalı perkütan endoskopik gastrostomi (PEG-J) veya perkütan endoskopik jejunostomidir (PEJ)[10].
- Tüp, uygun hastalarda floroskopi veya ultrason yardımıyla Seldinger yöntemi veya laparoskopik olarak yerleştirilebilir.

Beslenme için seçilen lokalizasyona göre bolus veya pompa ile devamlı infüzyon uygulaması yapılır. Nütrisyonel, metabolik ve genel durumun değerlendirilmesini de kapsayan periyodik izlem yapılmalıdır[11].

EEN'un komplikasyonları

Uzun dönem EEN'un majör komplikasyonları:

- Tüple ilişkili:
  - tüpün yer değiştirmesi
  - PEG veya PEJ'de peristomal enfeksiyon
- Sindirim intoleransı: diyare, kabızlık, şişkinlik, kusma
- Reflü solunum bozukluğu



Şekil 8.27.1. Evde parenteral nütrisyon organizasyonu.

EEN ucuzdur (Avrupa'da günlük 5–30 USD), hasta ve yakınları için basittir ve EPN'a göre daha az komplikasyon oluşur. Birçok Avrupa ülkesinde profesyonel ticari organizasyonlar tarafından sağlanır. Bazı ülkelerde EEN masraflarının tümünün ulusal bütçeden karşılamasına karşın, bazılarında tüm masrafın hastaya ödetilmesi şaşırtıcıdır.

8.27.3. Evde yapay nütrisyona nasıl başlanır

Hastanede uzun süreli PN veya EN uygulanmasındaki deneyim, ekip çalışması, uygun erişim yolları ve ürünler, olası komplikasyonlar ve bunların tedavilerinin, mevcut yasaların bilinmesi herhangi bir evde yapay nütrisyon programının temel ögeleridir. EEN'la ilişkili komplikasyonlardan korunmak için katı protokollere uymak gerekir[1]. Bunlar olmadan sonuçlar kötüdür ve evde yapay nütrisyonun gelişmediği ülkelerde bu koşulları sağlamak güçtür. Profesyonel şirketler az sayıdaki hasta grubu ile ticari açıdan ilgilenmezler. Bu nedenle başlangıç noktası, evde yapay nütrisyonun reçetelenmesinden bir hastanenin sorumlu olması ve maliyet-fayda oranının iyi olduğu kanıtlanmış olan yaşam kurtarıcı bu tedavinin masraflarının birçok ülkede olduğu gibi ulusal sağlık bütçesinden karşılanması olmalıdır. Evde yapay nütrisyon konusunda deneyimli bir merkezle işbirliği yapılması veya buradan eğitim alınması, arzu edilmeyen hatalar ve komplikasyonlardan korunmada yardımcı olacaktır. Organizasyonel standartlar, bakımın seviyesi ve deneyim gerekliliği daha basit ve güvenli olan EEN'a göre EPN'da daha fazladır.

Özet

Tüm dünyada EPN ve EN yaygınlaşmakta olduğundan, bu bölümde evde nütrisyon desteğinin genel kuralları ve endikasyonlarından bahsedilmiştir. Ayrıca evde nütrisyon desteğine nasıl başlanması gerektiği konusunda önerilerde bulunulmuştur.

Kaynaklar

1. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Gin Nutr 2009; 28:467–479.
2. Van Gossum A, Bakker H, Bozzetti F et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. Clin Nutr 1999; 18:135–140.
3. Stratton R, Elia M. A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and in nursing homes. Clin Nutr 2008; 27:416–423.
4. Bozzetti F, Staun M, Van Gossum A eds. Home parenteral nutrition. Wallingford: Cabi Int. 2006.
5. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124:1111–1134.
6. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. Gastroenterology 2003; 124:1651–1661.
7. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. Health Technology Assessment 1997; 1:1–59.
8. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM et al., ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr 2003; 22:261–266.
9. Paccagnela A, Baruffi C, Pizzolato D et al. Home enteral in adults: a five year (2001–2005) epidemiological analysis. Clin Nutr 2008; 27:378–385.
10. De Legge M. Enteral access in home care. J Parenteral Enteral Nutr 2006; 30:13–20.
11. Iyer K, Crawley T. Complications of enteral access. Gastrointest Endosc Clin N Am 2007; 17:717–729.

DİZİN

A

ACTH - adrenokortikotropik hormon 193, 219, 655
ADH - Vazopressin 131, 219
Adiponektin 38, 41, 42
Adipositler 37, 38, 41, 42, 80, 171, 186, 191, 212
Akomodasyon 1
Akselerometre 54
Aktiviteyle uyarılmış enerji tüketimi 2, 97, 99–102
Akut-faz protein(ler) 4, 39, 101, 119, 122, 123, 173, 186–189, 199, 201, 211, 302, 424, 437, 456, 536
– reaksiyonu 143, 149, 278, 279
– yanıtı 140–142, 146, 151, 152, 195, 450, 455, 456, 467, 500–502, 504, 563, 567, 568
Alanin 58, 174, 199–201, 211, 253, 449, 455, 487, 574, 585, 614
Alfa-tokoferol 148, 150, 156, 183, 184, 260, 279, 415, 569, 617
Alkaloz 131, 136, 137, 522, 639
Alkolik hepatit 469, 471
Aliminyum 278, 379, 412, 416, 622, 650, 692
AMA - Kol kas alımı 28, 551
Amino asit izleyicileri 124, 125
Aminoglikozidler 396
Amiyotrofik lateral skleroz 216, 220
Anaerobik 53, 113, 159, 172, 187, 195, 204, 205, 208, 252, 336, 456
– glikoliz 113, 172, 187
– mikroflora 336
Amiyogenezis 207, 208, 669
Amiyotensin 38, 42, 131, 193, 219, 492
Amiyotensinojen 38
Anoreksiya 17, 22, 30, 145, 174, 186, 208, 211–214, 229, 239, 245, 273, 538, 427, 431, 458, 476, 488, 489, 492, 506, 535, 538, 542, 544, 545, 547, 582–588, 594, 595, 600, 606, 636, 653–659, 693
– nervoza 17, 22, 174, 228, 239, 245, 427, 431, 606, 636, 653–659
Anti-enflamatuvar ajanlar 213, 298, 569
Antifagositik ajanlar 573, 594
Antioksidan(lar) 39, 112, 120, 145, 148, 150–157, 163, 176, 179, 181, 183, 190, 204, 214, 219, 260, 266, 274, 275, 287–291, 297, 305, 306, 340, 342, 402, 449, 488, 491- 493, 548, 564, 568, 569, 672, 682
– fonksiyonları 568
– kapasitesi 289
– savunma mekanizmaları 155, 179, 183, 190, 204, 287-289
– sistem 274, 275
– vitaminler 152, 157, 289-291, 305, 488, 492
Antioksidatif kapasite 161, 288
Antropometrik ölçümler 25, 541, 551, 626
Apoprotein(ler) 110, 111, 258, 259, 304
Araşidonik asit 261, 292, 294, 295, 297, 298, 304, 623
Arjinin 58, 116, 120, 154, 176, 299, 301, 302, 306, 311, 340, 342, 449, 454, 455, 480, 503, 569, 577, 604, 638, 672, 676
Aromatik amino asitler 4, 340, 341, 469, 614
Asetat 139, 254, 272, 284, 555
Asit-baz dengesi 118, 138, 483
Askorbik asit 60, 92, 148, 156, 157, 190, 279, 397, 617, 636, 648, 672
Asparajin 58
Aspartif asit 58, 120
Aspirasyon 45, 269, 315, 316, 320, 321, 324, 327, 328, 344-347, 355, 421, 445, 456, 570, 607, 630, 637, 640, 663, 665
Ayçiçeği 57, 293, 332, 628
Aşırı beslenme 36–45, 46, 47, 50–52, 209, 489, 682

B

B-lenfositleri 186
Bakteri kolonizasyonu 516, 527, 547
– aşırı üremesi 411, 412, 415, 434, 511, 514, 518, 519, 541, 547, 637, 642, 651, 652
Bakteri translokasyonu 452
Bakteriyel translokasyon 295, 300, 302, 303, 342, 505, 510
Bakteriyemi 300, 349, 352, 365, 368, 369, 620
Bakır 59, 60, 93, 94, 140–143, 155–157, 188, 189, 273, 275–280, 305, 390, 405, 412, 465, 533, 536, 539, 548, 568, 569, 673
– emilimi 141
Balık yağı 182–184, 261, 293–299, 304, 404, 414, 450, 470, 491, 519, 569, 616, 646, 647, 651
Bariatrik cerrahi 45, 427, 528, 533, 537–539
Bariyer fonksiyonu 34, 214, 302, 498, 548, 617, 629
Basit açlık 171–173, 177, 584, 589
Batı diyeti 4, 54, 90, 109, 293
Bazal metabolik hız 99, 455, 497, 585, 605, 643
Bağırsak adaptasyonu 519, 520, 638
– istirahati 462, 513, 592, 593, 611, 642
Bağırsak nekrozu 454
Besleme solüsyonu 309, 311, 329, 401, 469, 472
– tipleri 254, 315–322, 326–330, 332, 345, 346, 435, 462, 502, 503, 570, 631, 640, 693
Beta-karoten 156, 288, 290, 556, 627, 655
Beta-oksidasyon 113, 172, 206, 415
Beyin ölümü olan hastalar 455
Bifidobakteriler 161, 162, 164, 285, 503
Bio-yaralanma 72, 140, 276, 277, 382, 390, 392, 394, 399, 638
Biotin 60, 92, 94, 148, 151, 279, 477, 617, 648
Biyoelektriksel impedans (vücut impedansı) 11, 13–20, 389
Biyokimyasal izlem 412–414, 435, 534, 636
Broviac kateteri 353, 358, 619, 620, 621, 691

Bulantı 50, 313, 315, 343–347, 366, 463, 506, 557, 582, 588, 591, 595, 606, 635
Bütirat 159, 160, 161, 165, 166, 254, 284, 516, 555
Büyüme faktörleri 195, 214, 397, 519, 668, 669
Büyüme hormonu 5, 104–108, 121, 187, 193, 195, 214, 219, 301, 452, 492, 601, 656

C
C-reaktif protein 25, 39, 42, 116, 141, 143, 180, 182, 191, 211, 213, 306, 424
Candida albicans 369
Cerrahi gastrostomi 310, 317, 324
Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (ERAS) 193, 438, 579
Ciddi yanıklar 142, 229, 270, 365, 566, 569, 570
– pankreatit 495, 498, 502, 505
– sepsis 113, 185, 248, 299, 302, 306, 342, 365
Cori siklusu 171, 172, 179, 199, 200, 253, 670
Crohn hastalığı 137, 229, 337, 340, 458–466, 515, 629, 639, 642, 691

Ç
Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) 111, 150
Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) 43, 110–115, 150, 259, 260, 645
Çoklu doymamış yağ asitleri 54, 57, 62, 63, 66, 70, 148, 150, 260, 292, 299, 303, 304, 448, 504, 623, 634, 646
Çok şişeli sistem 350, 370, 371
Çölyak hastalığı 150, 274
Çözünür olmayan lifler 158, 163, 555

D
D-laktik asidoz 517
D-xylose testi 523, 526
Dallı-zincirli amino asitler 119, 145, 201, 311, 340–342, 402, 405, 449, 468–472, 487, 491, 585
Densitometri 8, 13, 412, 416
Dehidrasyon 13, 17, 25, 255, 269, 347, 420, 515, 516, 518, 526, 556, 678
Demans 242, 317, 339, 341, 342, 550, 551, 663
Demir eksikliği 141, 142, 459, 460, 528, 673
Depresyon 32, 41, 146, 149, 427, 476, 338, 341, 551, 553, 554, 654, 663
Deri kıvrımlarının kalınlığı 10, 11, 27
Dermatit 146, 148, 151
Devamlı enteral besleme 630, 632, 634, 635
– tüple besleme 337, 628
Dializat 273, 475, 476
Dipeptidler 91, 267, 300, 339, 404, 613
Direkt kalorimetri 96
Dirençli ishal 630, 638, 642, 690
Disfaji 229, 338, 456, 542, 560, 587, 588, 660, 663–665, 685
Dislipidemi 55, 212, 219, 414, 534
Divertiküloz 163, 286, 547
Diyabetik nöropati 547
Diyafragmatik kas 33
Diyaliz 24, 101, 152, 214, 258, 264, 318, 338, 342, 475–479
Diyare 34, 93, 130, 131, 137, 151, 164, 270, 271, 303, 311, 316, 330, 332, 340, 344, 347, 427, 463–465, 514–527, 531, 533, 555, 570, 587, 588, 591, 600, 602, 629–638, 642, 643, 690
Diyet danışmanlığı 461, 465, 478, 490, 602, 627, 628
Diyete bağlı enerji tüketimi 97
Diyetisyen 23, 232, 234, 276, 426, 434, 463, 477, 525, 579, 601, 660
Diyetteki lif 54, 157–167, 254, 281–286, 334, 345, 519, 524, 555
Dirençler 270, 414, 558, 657, 662
DNA 116, 126, 143, 148, 204, 275, 302, 673
– sentezi 147, 205
Dokosaheksa-enoik asit 261, 299, 448, 616, 623
Doku hasarı 107, 114, 190, 191, 452, 666
– tamiri 140, 173, 300, 568, 679
Dopamin 136, 654
Düşük-dansiteli lipoproteinler (LDL) 111, 150, 163
EAA - Esansiyel amino asitler 4, 57, 58, 199, 262–267, 340–342, 403, 479, 482, 613
EAA - Esansiyel amino asitler 4, 57, 58, 199, 262–267, 340–342, 403, 479, 482, 613

E
Eikozanoid(ler) 199, 202, 210, 294–298, 304, 448, 548
– sentez 304, 548, 623, 672
– üretim 297
Eikozapentaenoik asit (EPA) 214, 261, 292, 304, 504, 537, 573, 596
Eikozapentaenoik asit 214, 261, 292, 304, 504, 537, 573, 596
Ek parenteral nütrisyon 401
Ekstraselüler sıvı 33, 129, 133, 136–138, 172, 211, 270, 429, 486, 493
– boşluk 14, 87, 128, 129, 132
– su 14, 19, 103, 545
– volüm 210, 658
Ekstrensik faktör 546, 675
Eksokrin pankreas 681
– pankreatik sekresyon 500, 504
El dinamometresi 421
– kas kuvveti 553
Elemental diyetler 336, 462–463, 512, 525, 635
Eliminasyon diyetleri 464
Endojen glukoz üretimi 107, 199, 567
Endokardit 368, 598, 648
Endoskopik erişim 316
Endotel 111, 114, 186, 349, 491
Endotel disfonksiyonu 42, 112, 489
Endotoksemi 415, 519
Enerji dengesi 1, 2, 6, 44, 77, 100–102, 247, 249, 251, 445, 464, 488, 528, 545
– alımı 1, 2, 7, 41, 54–58, 64, 68, 74, 77, 78, 80, 174, 247–251, 260, 276, 313, 347, 406, 429, 446, 456, 458, 467, 477, 480, 488, 524, 545, 554, 565, 601, 615, 628, 635, 645, 661
– depoları 77, 171, 177, 198, 248, 249
– kaynağı 40, 198, 205, 207, 415, 435, 446, 567, 635, 643, 645, 655
– substratı 53, 110, 112, 198, 201, 206, 252, 256, 257, 403, 444–448, 480, 492, 605

– tüketimi 1–5, 40, 45, 53, 77, 78, 82, 96–102, 124, 170–173, 200, 208, 211, 212, 219, 220, 247–252, 255, 257, 304, 403, 406, 446, 455, 458, 487, 497, 499, 500, 545, 554, 564–566, 575, 596, 599, 625, 639, 645, 655
İnflamatuvar bağırsak hastalığı 163, 165, 175, 182, 190, 229, 295, 302, 458–466, 606, 607, 638, 642
– sitokinler 38, 41, 107, 113, 160, 178–191, 211–214, 219, 294, 297, 424, 448, 487, 497, 584, 594, 596, 670
İnsefalopatisi 341, 342, 405, 413, 428–472, 532, 607
İnteral besleme 63, 234, 238, 309–311, 314, 323, 330, 334, 420, 435, 438–442, 445, 453, 454, 468, 500, 550, 563, 569, 610, 623, 630–643, 651, 695
– – pompası 327
– – solüsyonu 311
– tüp 271, 327–330, 539
İnterositler) 34, 83–95, 103, 109, 150, 252, 258, 300, 423, 524
IPA - Eikozapentaenoik asit 214, 261, 292, 304, 504, 537, 573, 596
İptidermal büyüme faktörü (EGF) 38, 668
İptidural anesteri 439
IRAS - Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme 193, 438, 579
İrken çocukluk çağı 61, 74
– beslenme 64, 502, 505, 532, 609, 619, 660, 664
– cerrahi 511, 512
İsmatiyel amino asit (İAA) 4, 54, 57, 58, 262–267, 340–342, 403, 479, 482, 613
– yağ asitleri 57, 66–69, 256, 260, 335, 339, 388, 404, 406, 412, 532, 535, 608
– – – eksikliği 260
İvde enteral nütrisyon 641, 685, 693, 694
İvde parenteral nütrisyon 240, 243, 249, 375, 382, 521, 608, 641, 690–695
İvde yapay beslenme 241, 580, 689, 690, 694

F

Fagositoz 34, 112, 297, 667, 670
Farmakonütrisyon 438, 465
Febril (ateşli hastalık) 22, 34, 270, 366
Fenilalanin 58, 124, 125, 266, 614
Fermente mandıra ürünleri 523, 525
Fermente olan lif 162–167, 285
Ferritin 141, 143, 278, 460, 622, 627
FFM - Yağsız kitle 8, 10, 13, 17, 32, 100, 102, 120, 124, 212, 262
Fibrinojen 39, 118, 122, 201, 211, 456
Fibroblast(lar) 41, 186, 199, 301, 437, 667–669, 672
Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 38, 668
Fibrozis 50, 63, 75, 208, 229, 415, 505, 588, 625, 633, 639, 642, 681
Fistül(ler) 130–132, 176, 269, 271, 309, 320, 405, 409, 421, 427, 434, 458, 465, 510–514, 522, 588, 632, 639–643
– drenaj miktarı 511
– kapanması 465
– kayıpları 406, 421
Folat 32, 61, 67–73, 92, 147, 151, 279, 436, 461, 528, 535, 537, 539, 556, 608, 648
Folik asit 59, 92, 147, 152, 280, 305, 412, 459–461, 477, 533, 587, 617, 636, 648
Früktoz 54, 85–87, 161, 220, 254–256, 282–284, 332, 523, 635
Fırçamsı kenar 84, 86, 87, 90, 91, 92, 94, 103, 161, 303, 519

G

Gag refleksi 328, 345
Galaktoz 54, 85–87, 161, 282, 634
Gastrik hipersekresyon 517, 520
– asklochidri 547
– aspirasyon 270, 421
– dekompresyon 319, 321, 507, 511, 512
– distansiyon 79
– motilite 456
– rezidü 345
– tüp 315, 317, 333, 463, 520, 623, 630
Gastro-kolo-kütanöz fistül 320
Gastrointestinal disfonksiyon 175, 433, 435, 441, 445, 450, 454, 662
– fistül 510–513
– kayıp 133, 269
Gastrostomi 241, 310, 316–322, 323–326, 331, 346, 461, 507, 570, 630, 639–641, 693
– tübü 331, 346, 461, 640
Ganderer ve Ponsky 319
Gen ekspresyonu 59, 120, 125, 140, 143, 149, 181, 207, 294, 295
– transkripsiyonu 140
Ghrelin 39, 78–80, 213–215, 488, 491, 492, 547, 656
Glasgow koma skoru 190, 455, 456, 496, 662
Glikojen 2, 5, 33, 56, 103–107, 119, 122, 136, 170–173, 198, 199, 201, 217, 218, 253, 457, 471, 586
– depoları 4, 56, 171, 173, 199, 447, 471
Glikojenoliz 4, 104, 107, 171–173, 194, 586
Glikoneogenez 2, 5, 54, 79, 104–107, 113, 121, 151, 171–177, 186, 194, 195, 199–202, 253–256, 300, 444, 446, 480, 497, 567, 574, 585–587
Glikuzo-1-fosfat 390
Glisemik indeks (Gİ) 55, 56, 85, 682
Glisemik kontrol 301, 311, 342, 684, 685
– indeks 55, 85, 682
– yanıt 162
Gliserol 109, 113, 122, 171, 172, 195, 198–200, 217, 218, 253, 447, 567, 574, 587
Glisin 58, 120, 302, 613, 614
Glomeriller filtrasyon 33, 483, 549
Glukagon-benzeri peptid 79, 162, 519
Glukagon 4, 79, 104–108, 120, 121, 160–163, 188, 194, 196, 256, 452, 567, 585, 635, 652
Glukoz-6-fosfataz 103, 171
Glukozüri 256, 615, 621, 648
Glutamik asit 58, 120, 150, 253
Glutamin 57, 119–122, 173, 176, 177, 187, 194, 201, 211, 252, 253, 266, 267, 299–301, 311, 340, 342, 402–409, 449, 450, 454, 455, 487, 490, 491, 504, 519, 544, 569, 585, 604, 617, 638, 685
Glutatyon 59, 116, 120, 142, 143, 148, 151, 155, 156, 161, 176, 187, 190, 253, 288, 291, 300, 301, 447, 568
– peroksidaz 59, 142, 143, 155, 156, 181, 278, 288, 305, 568
Groshong kateteri 355, 358

H

Harris-Benedict 100, 403, 499, 566
Hartman solüsyonu 132, 272, 498, 526
Hava emboli 356, 361, 363
HDL-kolesterol 114
Helsinki Bildirgesi 239
Hemodinamik stabilite 454, 564
Hemodiyaliz 24, 258, 264, 338, 342, 349, 454, 475–479
Hemoglobin sentezi 146
Hemoraji 363
Heparinizasyon 360
Hepatik ensefalopati 340, 342, 405, 467, 469, 471
– asidoz 600
– yetmezlik 341, 413, 414, 416, 467, 499
Hickman kateteri 355, 358
Hidroksiprolin 116
HIF-1 208
Hiperalimentasyon 247, 248, 349, 412, 519, 565, 645
Hiperemezis gravidarum 607
Hiperfosfatemi 347
Hiperinsülinemi 43, 107, 219, 687
Hiperkalemi 136, 347, 481
Hiperkloremik asidoz 413
Hiperkolesterolemi 603
Hiperlipidemi 39, 42, 219, 402, 406, 489, 605, 618, 682
Hipernatremi 135, 347
Hiperoksalüri 518
Hiperparatiroidizm 139, 220, 474–476, 536, 542, 558
Hipertrigliseridemisi 260, 404, 413, 414, 502, 646
Hipoalbüminemi 34, 174, 441, 458, 459, 486, 535, 535, 550, 587
Hipofaji 589, 594
Hipofosfatemi 39, 138, 347, 413, 428, 429, 479, 481, 539, 636, 657
Hipoglisemi 55, 412, 447, 472, 533, 606, 612, 648, 682, 684, 686
Hipokalemi 133, 347, 413, 428, 479, 481, 522, 657, 658
Hipokalsemi 137, 489, 523, 525, 636
Hipoklorik asit 154
Hipokolesterolemi 114
Hipoksi 33, 203–209, 252, 487, 489
Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1) 207, 208
Hipomagnezemi 137, 138, 428, 489, 523, 657
Hiponatremi 133, 347, 657
Hipotermi 34, 101, 544
Hipoventilasyon 34, 101, 544
Homeostaz 1, 78, 206, 490

İ

İkisi bir arada (İBA) 373
İlaç/besin öğesi etkileşimi 328
İmmün besinlerin etkileri 300, 577
İmmün fonksiyon 6, 26, 28, 29, 39, 56, 140, 143, 149, 151, 189, 294, 297, 306, 419, 470, 488, 548, 569, 67
– reaktyon 176, 260, 462, 672
– sistem 34, 121, 176, 185–195, 201, 211, 274, 296, 299, 301, 303, 329, 445, 455, 456, 544, 548, 617
– yanıt 22, 28, 32, 116, 176, 186–189, 303–307, 439, 449, 456, 500, 549, 576, 672
İmmüniteyi arturan diyetler 342, 454, 569
İmmüniteyi etkileyen diyetler 229–302, 307, 577
İmmünolojik parametreler 26, 604
İnce bağırsak fistülü 130, 273, 510, 513
– – rezeksiyonu 454, 514–516, 520, 592, 642
İnce çaplı tüpler 331, 346, 631
İndirekt kalorimetre 3, 25, 26, 96–102, 248, 403, 446, 493, 499, 500, 565, 626
İndometazin 596
İnek sütü 71, 333, 633
İnfektif komplikasyonlar 45, 303, 375, 441, 448, 456, 469, 472, 503, 567, 568, 577–579, 685
İnorganik fosfat 389, 413, 650
– lif 158, 163, 164, 284, 285, 345
İnsülin direnci (rezistansı) 37–45, 107, 108, 115, 173, 187, 194–196, 210, 211, 217–219, 250, 404, 437, 440, 444, 452, 453, 474, 480, 487–489, 543, 559, 579, 587, 605, 623, 634, 681–688
– duyarlılığı 38, 39, 41, 107, 163, 180, 194, 413, 567, 634
– sekresyonu 38, 41, 56, 104, 120, 194, 413, 436
– tedavisi 438, 499, 687
İnterlökin-1 (IL-1) 34, 113, 179–191, 211, 300, 452, 586, 668
İnterlökin-10 (IL-10) 179–185, 452, 504
İnterlökin-2 (IL-2) 300, 303, 584
İnterlökin-6 (IL-6) 38, 160, 179–184, 188, 191, 211–214, 297, 303, 452, 586
İnterlökin-8 (IL-8) 160, 183, 303, 584
İnterlökin 38, 42, 107, 108, 160, 179, 186, 188, 211, 219, 297, 300, 424, 504, 548, 668
İntestinal absorpsiyon 94, 95, 271, 339, 392, 401, 453, 521, 523, 607, 633
– adaptasyon 519, 527, 623, 638
– bariyer fonksiyonu 34
– permeabilite 176, 300, 435, 455
– rezeksiyon 512, 519, 638, 640
– yetmezlik 243, 442, 515, 571, 576, 580, 592, 606, 607, 616, 623, 634, 635, 646, 650, 651, 689, 693
İntestin ilişkili lenfoid doku 342
– bariyer fonksiyonu 618, 630
– mukozası 190, 428, 452, 434, 510, 569
– rezeksiyonu 514, 518
İntradiyalitik parenteral nütrisyon (IDPN) 477
İntrakraniyal basınç 456
İntraselüler sıvı 133, 138
– pH 205
– su 14, 19, 219, 543
İntravenöz infüzyonlar 297, 435, 460, 466, 481, 501, 522, 659
– lipitler 257, 502, 646, 652, 692
İnülin 101, 164, 165, 254, 283–285, 336
İskelet kas gücü 420
İzolösin 58, 266, 449, 470, 614
İğne kateter jejunostomi 323–325, 505, 507
İştah 23, 38, 77–82, 140, 158, 162, 163, 167, 187, 188, 213, 215, 227, 231, 286, 420, 474, 478, 479, 484, 492, 541, 542,545–549, 594–596, 602, 626, 656, 663, 678

J

Jejunal besleme 315, 321, 502, 504, 512, 631, 633, 685
Jejunostomi 240, 310, 314, 317, 321, 323–326, 325, 445, 454, 503, 505, 515–522, 570, 695

K

Kaliper 27
Kalorimetrik analiz 2, 3, 25, 26, 96, 98, 101, 102, 248, 403, 446, 493, 499, 500, 526, 565, 566, 601, 626
Kalsitonin 93, 138
Kalsiyum-fosfat çökelmesi 391, 398, 650
Kalsiyum 12, 62, 67–71, 84, 93, 136–139, 143, 149, 151, 162, 166, 176, 220, 269, 271, 278, 333, 378, 388, 389, 390, 391, 398, 406, 413, 414, 416, 430, 459, 460, 465, 468, 467, 483, 496, 517, 518, 522, 523, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 544, 557, 558, 559, 587, 608, 616, 619, 632, 636, 644, 650, 667
Kandidiyazis 598, 599
Kanser kaşeksisi 214, 573, 583, 584, 586, 589, 594, 595, 636
Karaciğer sirozu 338, 466, 471
– formülleri 341
– transplantasyonu 64, 64, 416, 472, 639, 649, 651
– yetmezliği 149, 254, 264, 406, 409, 415, 416, 472, 526, 621
Kardiyak arrest 428
– yetmezlik 33, 145, 270, 405, 409, 412, 429, 636
– 'output'(atımı) 33, 105, 492, 565, 635
Kardiyomiyopati 142, 143, 428
Karnitin 120, 340, 482, 492, 615, 648
Kas fonksiyonu 5, 6, 25, 33, 208, 247, 428, 473, 489, 596
– gücü 25, 26, 28, 33, 50, 177, 214, 224, 313, 419, 436, 487, 490, 542, 545, 553, 574
– stimülasyonu 28
Katabolik hormon(lar) 104–108, 188, 194, 196, 199, 202
Katabolizma 22, 29, 30, 49, 107, 114, 119, 123, 1127, 131, 140, 144, 173, 174, 177, 190, 193–196, 201, 219, 220, 247, 248, 251, 273, 403, 406, 437, 438, 440, 443, 444, 446, 452, 455, 458, 474, 476, 479, 480, 483, 484, 491, 497, 500, 502, 565–567, 574, 575, 585, 587, 618, 636, 640, 642, 655
Katekolaminler 57, 113, 114, 120, 194, 196, 199, 202, 256, 395, 397, 452, 453, 564, 567, 655
Katetere bağlı sepsis 649, 651
Kateter kolonizasyonu 364
– emboli 363
– jejunostomi 323–325, 505, 507
– yerleştirilmesi 351, 353, 356, 357, 363, 365
Kazein 122, 264, 332, 335, 525
Kaşeksi 123, 209–215, 304, 338, 437, 486, 488, 489, 492, 493, 543, 573, 575, 583,584, 585, 586, 589, 594, 595, 596, 636, 670
Kemik iliği transplantasyonu 24, 229, 642
Kemotaksis 34, 186
Kemoterapi 18, 229, 314, 319, 520, 545, 555, 579, 580, 582, 589, 591, 595, 637
Ketozisdoz 413
Ketogenez 173, 202, 448, 687
Kimyasal/farmasötik geçimlilik 383
Kimyasal stabilite 375–378, 390, 393, 394
Kistik fibrozis 50, 63, 64, 75, 208, 229, 625, 633, 639, 642, 681
Kjeldahl yöntemi 423
Koagülasyon 42, 43, 45, 150, 151, 271, 331, 346, 356, 362, 627, 648, 667, 668
Koagülopati 317, 364, 413
KOAH - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 57, 100, 123, 153, 207, 208, 330
Kobalamin 92, 147, 617
Kobalt 147, 276
Kodein 520
Kognitif gelişim 63
– fonksiyon 26, 32, 34, 239, 545, 554
Kolekalsiferol 139, 149, 279
Kolesistit 415, 416
Kolesistokinin 78, 79, 88, 416, 518, 547
Kolestaz 341, 415, 467, 468, 519, 612, 621, 622, 633, 634, 639, 646, 650, 651
Kolesterol 43, 55–57, 88, 89, 109–115, 143, 144, 151, 159-163, 185, 221, 257–259, 285, 286, 332, 436, 473, 476, 481, 542, 555, 602, 612, 615, 622, 627, 648, 682
Kolestiramin 520
Kolin 120, 416, 621, 663
Kol kas alanı 28, 551
Kollajen 4, 116, 119, 120, 122, 141, 143, 148, 151, 264, 301, 355, 437,455, 544, 568, 667–673
Kolonik bakteriyal flora 4, 90, 95, 166, 284, 518, 553
– fermentasyon 159, 162, 336
– geçiş zamanı 162, 164, 166
Kolonizasyon 364, 365, 516, 527, 547
Kolonostiler 34, 94, 516
Konjestif kalp yetmezliği 429
Konjuge safra asitleri 120
Konstipasyon 163, 164, 167, 286, 311, 336, 344, 345, 555, 570, 656, 663, 694
Koroner arter hastalığı 147, 219, 560
– kalp hastalığı 51, 56, 62
Korsakov sendromu 660
Kortikoidler 188, 199, 202, 219, 453
Kortizol 4, 5, 104–108, 193–196, 256, 452, 453, 488, 655, 656
Koşullu esansiyel amino asitler 266, 267
Kreatin 33, 119, 120, 487, 491
Kreatinin 25, 89, 119, 124, 131, 269, 425, 430, 436, 553, 636
– boy indeksi (CHI) 29, 553
Kristalloid 132, 174, 271
Kritik hastalık 50, 106–108, 112–115, 132, 133, 139, 173, 195, 197–202, 247, 249, 321, 394, 404, 407, 442, 44, 446, 448–450, 683
Krom 60, 94, 142, 143, 276–278, 412, 557, 622, 692
Kronik alkolizm 427, 497
– akciğer hastalığı 50, 616
– ambulatuvar peritoneal dializ (KAPD) 475
– böbrek yetmezliği 78, 100, 212, 214, 266, 338, 342, 640
– enflamasyon 29, 191, 209–211, 444, 488, 543, 639, 670
– karaciğer hastalığı 18, 466, 467, 472, 639
– malnütrisyon 422, 423, 425, 433, 693
– obstrüktif akciğer hastalığı 57, 100, 45, 123, 153, 207, 208, 338, 341, 342, 485
– pankreatit 212, 427, 494, 495, 505–508
Kwashiorkor benzeri malnütrisyon 174, 175
Kılavuz tel 318, 321, 328, 357
Kısa zincirli yağ asitleri 84, 94, 130, 157, 159, 162, 284, 449, 516, 517, 519

L

L-karnitin 615
Laktik asidoz 145, 255, 428, 435, 487, 518, 600
Laktobasiller 161, 162, 164, 285, 503
Laktoz 54, 55, 85–87, 103, 161, 254, 283, 303, 332, 334, 339, 460, 521, 523, 525, 555, 653
Laminar akım 383
LCT/MCT 261, 470, 576, 615
LCT emülsiyon 352, 404, 470, 568
LDL - Düşük-dansiteli lipoproteinler 111, 150, 163
LDL-kolesterol 56, 602
Leptin 37, 38, 43, 79, 80, 188, 191, 112, 547, 656
Lif(ler) 4, 44, 54, 84, 93, 130, 140, 157–167, 254, 281–286, 311, 331, 334, 336, 338, 340, 344, 459, 464–467, 503–506, 516, 519 524, 530, 536, 555, 558, 570, 602, 663, 668, 669, 685
Linoleik asit 54, 261, 292-298, 304, 412, 448, 646, 672
Linolenik asit 54, 57, 261, 292–298, 304, 492, 537, 555
Lipit emülsiyon(ları) 257–261, 296–299, 305, 349, 361, 374, 381, 385–389, 396–399, 404, 616, 619–621, 646, 651
– oksidasyonu 106, 170, 202, 210, 211, 215, 257, 288, 448, 587
– peroksidasyonu 130, 300, 305, 388, 398, 415, 474
– sindirim stabilitesi 385, 386
Lipojenez 151, 202, 447, 497, 567, 586, 645
Lipoliz 106, 109, 111, 170–173, 186, 194, 195, 200, 202, 210, 211, 256, 474, 481, 482, 489, 567, 586
Lipoprotein lipaz 110–114, 217, 259, 586, 587
Lizin 58, 120, 151, 266, 614, 672
Loperamid 520
Lökotrienler 109, 294, 448, 548
Lösin 58, 123, 125, 266, 449, 470, 487, 614

M

Magnezyum eksikliği 137, 459, 523
Makrofajlar 41, 107, 112, 155, 181, 186–191, 300, 303, 304, 668, 669
Malabsorpsiyon 34, 49, 150, 153, 228, 335, 339, 340, 344, 347, 434, 441, 458, 506, 514–518, 526, 541–543, 547, 587, 588, 600–602, 606, 625, 633, 638, 642, 656, 660, 665, 690
Malnütrisyon tarama 23, 48, 226
Manganez 59–61, 94, 143, 144, 156, 157, 276–278, 405, 455, 622, 673, 692
MCT/LCT 261, 352, 404, 448, 450, 470, 576, 615
MCT 258, 260, 261, 335, 339–341, 375, 412, 446, 448, 470, 482, 506, 521, 524, 526, 615, 633, 634, 639, 646
Metabolik alkaloz 136, 522, 659
– hız 26, 30, 41, 78, 98–102, 152, 172–174, 188, 208, 250, 433, 446, 455, 491, 497, 564, 585, 605, 643
– kemik hastalığı 279, 406, 459, 616, 648, 650, 692
– programlama 62
– sendrom 36–43, 51, 62, 212, 214, 402, 538
– stres 145, 146, 148, 152, 176, 340, 493
Metabolik asidoz 474, 476, 477, 484, 514, 514, 518, 648
Metoklopramid 396, 631
Mikrobesin yetersizlikleri 45, 175, 489, 562
Mini Nütrisyon Değerlendirilmesi (MNA) 550, 551, 552
Miyoglobin 141, 143, 205
Monomerik diyetler 334, 339, 340
Morbid obezite 40, 46, 50, 427, 533, 606
Motilite bozuklukları 229, 515, 547, 652, 690
Motor nöron hastalığı 229, 241, 693
Mukozal atrofi 300, 454
– permeabilite 165, 300, 302
Mukozit 229, 580, 582, 588
Multipl organ yetmezliği 174, 445, 452, 479, 498–503
Mycobacterium 367, 368, 599
Mısır yağı 57, 293

N

Nazogastrik dekompresyon 319, 511
Nazojejunal besleme tüpü 324, 445, 500, 501, 503, 507, 570
NPcB 181–183, 187
Nitrik oksit 101, 154, 181, 184, 189, 301, 305, 492, 547
Nitrojen retansiyonu 122, 302, 422, 612, 614, 615
Nukleotid(ler) 116, 120, 146, 176–182, 299–306, 340, 342, 454, 577
Nöroendokrin cevap 192–196
Nörolojik bozukluklar (hastalıklar) 17, 48, 216, 427, 629–666
Nöropati 142, 143, 150, 438, 547, 599, 685
Nöropeptid(ler) 78, 80–82, 657
Nörotransmitter(ler) 2, 57,81
Nötropeni 141, 143, 147, 303, 656
Nütrisyon(un) değerlendirilmesi 21, 26, 33, 102, 232, 274, 377, 408, 476, 484, 506, 550, 551–553, 657, 660, 678
– İzlem Grubu 232, 234, 362, 411, 414, 641
– izlenmesi 419, 458, 460, 465, 476, 533
– taranması 21, 23, 30, 48, 226, 231, 506, 678
Nütrisyon desteğinin etkinliği 424, 606

O

Obezite 17, 22, 36–46, 47, 50–52, 56, 62, 66, 153, 190, 191, 212, 219, 232, 249, 262, 318, 427, 484, 489, 528–539, 559, 600, 604, 606, 623, 661, 670, 678
Oksalat 388, 514, 518, 524, 692
Oksidatif hasar 112, 114, 148, 151, 155, 157, 260, 288, 289, 305
– etkiler 279
– metabolizma 151, 152, 218, 252, 255, 256, 617
– stres 42, 116, 117, 141, 142, 153–157, 199, 212, 214, 287, 288, 300, 301, 305, 385, 388, 398, 438, 447, 488, 489, 491, 500, 651
Oksijen radikalleri 199, 202
Oleik asit 56, 258, 261, 448
Oligomerik diyetler 339
– formüller 339, 340
Oligosakkaritler 54, 85–87, 161, 253, 254, 281–285, 332, 334, 336, 339
Omega-3 (çoklu doymamış) yağ asitleri 57, 214, 258, 260, 293–298, 306, 340, 342, 402, 406, 448, 454, 455, 492, 493, 536, 559, 573, 577, 595, 604, 672, 682

Omega-6 (çoklu doymamış) yağ asitleri 293–298, 388, 468, 472
Oral suplementer besleme 137, 232, 234, 315, 317, 438, 439, 466, 477, 478, 491, 493, 504, 507, 550, 555, 557, 558, 580, 679, 684
Osteopeni 468, 534, 558
Osteoporoz 27, 38, 219, 220, 444, 486, 533, 534, 542, 544, 557, 656, 659

Ö

Önerilen diyetle alım miktarı 3, 60, 65, 556
Özel ürünler 334, 340, 342, 450

P

Paradoksal asidüri 136
Paralitik ileus 128, 502
Parenteral nütrisyon karışımları 254, 389
– – ilişkili karaciğer hastalığı 411
PEJ - Perkütan endoskopik jejunostomi 521, 629
Periferal nöropati 142, 143, 150, 599
Periferal yerleştirmeli santral venöz kateter 355
Periferik parenteral nütrisyon (PPN) 348, 349
Perioperatif nütrisyonel tedavi 46, 441, 578
Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) 241, 316, 318, 324, 570, 630, 695
Peroksidasyon 112, 190, 300, 305, 388, 398, 399, 415, 468, 474
Pickwick sendromu 44
Pnömotoraks 360, 363
Polimerik diyet 461, 462, 465, 505, 507, 512, 521, 638, 639
– formüller 334–336, 339, 342, 601
Poliüretan kateter 324, 351, 352
Postoperatif metabolizma 437
– nütrisyon 440, 472, 577
Prealbümin 172, 173, 189, 423, 456, 573
Prebiyotik etkiler 158–162, 214, 281, 285, 504
Pro-enflamatuvar sitokinler 160, 179–181, 186–191, 211, 219, 424, 487, 584, 594, 596
Probiyotikler 213–215, 306, 455, 503
Prolaktin 193, 196, 301
Prostaglandinler 109, 136, 160, 257, 294, 305, 393, 468, 548, 595, 667
Proteazom 117, 214, 220, 487, 585, 596
Protein-enerji malnütrisyonu 46, 47, 466, 472, 487, 540
Protein dengesi 6, 126, 195, 202, 444, 445, 612, 662
– yıkımı 5, 84, 107, 119, 121, 123–125, 172, 201, 218, 300, 425, 453, 456, 478, 487, 491, 601, 696
Psödo (yalancı)-obstrüksiyon 228, 611, 640, 642, 690
Pulmoner aspirasyon 320, 321, 345, 347, 570, 607
– ürünler 341

R

Radikal oksijen türleri 204
Radyasyon enteropatisi 591–593
Radyoterapi 228, 314, 319, 579, 588, 591
Reaktif oksidan türleri 152
Redoks durumu 253, 278
Refüt 242, 315, 345–347, 445, 463, 533, 610, 630, 637, 640
Renal fonksiyon bozukluğu 441, 474, 475, 480, 692
– formüller 341
– replasman tedavisi 405, 474–476, 480–482, 484, 504

S

Santral parenteral nütrisyon 353
– ven trombozu 363, 648
Sağ internal juguler ven 362
– subklaviyan ven 362
Sefalik ven 354, 360
Seldinger 319, 357, 364
Semi-elemental diyet 500, 505, 507
Septik şok 301, 366, 368
Serbest amino asitler 339, 633
– radikaller 112, 154
Serbest yağ asitleri 44, 78, 84, 88–90,109–112,195, 212, 217, 615
Serebral palsi 49, 229, 640
Serotonin 41, 81, 120, 656
Sıvı dengesi 23–30, 130–133, 159, 248, 268, 420, 429, 436, 438, 499, 519, 521, 526, 556, 579, 643, 662
– kaybı 137, 269, 563, 564, 622, 643, 692
– koleksiyonu 496
– kontrolü 193, 341
– retansiyonu 39, 175, 194, 419, 469, 483
– sıvı restitüsyonu 494–498, 502, 563
– toleransı 652
– yüklemesi 131, 132, 269, 350, 351, 415, 576, 612, 636
Siklooksijenaz 294, 304
Silikon tüpler 631, 637, 639
Sindirim bozukluğu 238, 434, 495, 505–507, 633
Sindirim hastalıkları 36, 634
Siroz 24, 190, 338, 342, 346, 415, 466–471, 621, 639
Sistein 4, 59, 116, 120, 140, 142, 147, 176, 182, 266, 267, 403, 480, 492, 613, 614, 643, 672
Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu 140, 152, 278, 279, 306, 453, 501
Sitotoksik ilaçlar 580
Sitrülin 116, 301, 302, 425, 524, 526, 591
Sodyum dengesi 133, 136
– atılımı 131, 133
Solunum yetmezliği 42, 45, 138, 220, 258, 366, 402, 404, 406, 428, 486, 490, 563, 646
– fonksiyonu 28, 33, 486, 544
– katsayısı 99, 201, 207, 255, 256, 404, 406, 655
Somatostatin 520, 646
Soya fasulyesi yağı 260, 293, 296
Stabilite sorunları 383, 401
Standart formüller 276, 337, 338, 341, 405, 435, 436, 463, 633
Steatore 505, 507, 515, 516, 524, 534, 535, 639
Steril pansuman 354
Streptokinaz 364
Stres açığı 170, 173, 174, 447
Subklaviyan ven 356
Subkutan sıvılar 271
– insülin 687, 688
– tünelleme 356, 366
Substrat mobilizasyonu 249

Sukroz 55, 85–87, 103, 253, 254, 271, 285, 331, 332, 335
Surfaktan 487, 488, 616
Süperoksit dismutaz 59, 140, 141, 143, 155, 181, 288, 305
Sütten kesme (weaning) 85, 86

T

Taurin 120, 266, 267, 340, 416, 613, 614, 643
Taşınabilir kalorimetreler 53
Tekli doymamış yağ asitleri 54, 56, 335
Terminal dönem kanser 240, 580, 581
Termogenezis 39, 41, 53, 172, 208, 545
Termoregülasyon 34, 544, 565
TGF-β (Transforming growth factor-beta) 38, 110, 179, 259, 465, 668
Timus 34, 186, 548
Tiyamin eksikliği 137, 413, 429, 636
– pirofosfat 145
TNF-α (Tümör nekroz faktör-alfa) 38, 106, 178–190, 297, 452
Total vücut proteini 28, 121, 467, 566
– – suyu 9, 10, 12, 128
Transferrin 29, 141–144, 189, 423, 436, 456, 553, 627
Transkripsiyon 59, 116, 140, 151, 161, 187, 207, 294, 305, 425
Transselüler su 129
Transtiretin 29, 423–426, 436, 473, 476–478
Triseps deri kıvrımı 11, 27, 28
Trombositopeni 147, 656
Tümör büyümesi 300, 304, 594
Tünelli kateter 358, 359, 367
Tüp yerleştirme komplikasyonları 637
– tıkanması 320, 325, 346, 347, 638

U

Ubikuitin 117, 214, 220, 487, 585, 596
Ursodeoksikolik asit 622
Uykudaki metabolik hız (UMH) 99
Uzun zincirli yağ asitleri 110, 220, 256, 258–260, 446, 465, 524
Uç-ileostomi 515, 518
Uç-jejunostomi 409, 516

Ü

Üre siklusu 301, 640
– atılımı 29, 188
– nitrojeni 341, 477, 566
– yükü 131
Üriner atılım 29, 124, 137, 146, 450, 522
– çıkış 498, 523, 634
– nitrojen 4, 29, 566, 585
Ürokinaz 354, 364, 621, 649

V

Valin 58, 151, 266, 449, 470, 614
Vankomisin 369, 396, 398, 620
Vazodilatasyon 106, 137, 301, 667
Ventilasyon gereksinimi 33, 446, 487, 488, 490
Venöz anatomi 356, 364
– kateter giriş yeri 353
Villus hücre hiperplazisi 519
Visseral kan akımı 564
– (intra-abdominal) yağ 40, 536
– protein sentezi 195
Vitamin D toksisitesi 414, 416
Vitamin eksikliği 412, 648
– stabilitesi 388, 647
VKİ – Vücut kitle indeksi 27, 35, 47, 48, 57, 180, 183, 227, 476, 477, 506, 550, 551
VLDL - Çok düşük dansiteli lipoproteinler 111, 150
VLDL - Çok düşük dansiteli lipoproteinler 43, 110–115, 150, 259, 260, 645
Volüm replasmanı 136

Y

Yalancı (psödo) obstrüksiyon 228, 611, 640, 642, 690
Yamklı hastalar 306, 329, 563–571
Yaralanmanın "Flow" fazı karakteristiği 194, 195, 248
Yağ asitleri 38, 54, 56, 70, 88, 109–115, 159, 171, 257–261
– – oksidasyonu 5, 82, 115, 206, 255, 447
– – salınımı 113, 202, 396
– – sentezi 82, 415, 449, 586
Yağda eriyen vitaminler 109–112, 258, 261, 634, 639, 647
Yağda çözünen vitaminler 56, 88, 93, 95, 109, 110, 279, 332, 388, 468, 481, 505, 517, 520, 523, 535, 565, 568, 636
Yağ emilimi 506, 524
– alımı 44, 56, 64, 260, 404, 442, 555, 559, 628, 635
– dengesi 524, 526
– emülsiyonu 279, 332, 349, 351, 352, 370, 371, 381, 385, 404, 406, 446, 470, 519, 526, 608
– oksidasyonu 113, 122, 173, 201, 458, 602
Yağsız kitle (FFM) 8, 10, 13, 17, 32, 100, 102, 120, 124, 212, 262
Yeniden beslenme (refeeding) sendromu 427–432
Yoğun insülin tedavisi 438
Yutma bozuklukları 542, 662, 664, 689
Yüksek debili fistül 229, 271, 454, 458, 462, 510

Z

Zeytin yağı 260, 261, 296, 438, 448, 455, 470, 519, 615, 616