

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

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
ENTERAL VE PARENTERAL YOLLAR İLE
UYGULANAN GLUTAMİNİN
MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BAYRAM BEDER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HÜLYA SUNGURTEKİN

DENİZLİ-2011

Prof.Dr. Hülya SUNGURTEKİN danışmanlığında Dr. Bayram BEDER tarafından yapılan “Yoğun Bakım Hastalarında Enteral ve Parenteral Yollar İle Uygulanan Glutaminin Mortalite ve Morbiditeye Etkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Simay SERİN

ÜYE Prof.Dr. Hülya SUNGURTEKİN

ÜYE Doç.Dr. R.Hakan ERBAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Dekan

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE BESLENME.....	2
Beslenme durumunun değerlendirilmesi	3
Beslenme gereksinimlerinin saptanması	5
BESLENME UYGULAMA YOLLARI	10
Enteral beslenme	10
Parenteral beslenme	12
İMMÜNONUTRİSYON.....	13
Glutamin	15
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	50
ÖZET	52
YABANCI DİL ÖZETİ	54
KAYNAKLAR	56

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa
	No
Tablo-1: Harris-Benedict formülü	7
Tablo-2: Schofield eşitliği (VA: kg ağırlık)	7
Tablo-3: Eser element gereksinimleri	8
Tablo-4: Vitamin gereksinimleri	8
Tablo-5: Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımları	22
Tablo-6: Hasta Kabulündeki Verilerin Gruplara Göre Dağılımları	23
Tablo-7: Skorum Verilerinin Gruplara Göre Dağılımları	23
Tablo-8: Tedavi Sürecindeki Verilerin Gruplara Göre Dağılımları	23
Tablo-9: Gruplara göre CRP dağılımları	25
Tablo-10: Gruplara göre Total protein dağılımları.....	25
Tablo-11: Gruplara göre albümin dağılımları	25
Tablo-12: Gruplara göre WBC dağılımları	26
Tablo-13: Gruplara göre Hb dağılımları	26
Tablo-14: Gruplara göre Htc dağılımları	27
Tablo-15: Gruplara göre SED dağılımları	27
Tablo-16: Gruplara göre ALT dağılımları	28
Tablo-17: Gruplara göre AST dağılımları	28
Tablo-18: Gruplara göre total kolesterol dağılımları	28
Tablo-19: Gruplara göre aPTT dağılımları	28
Tablo-20: Gruplara göre ortalama kan glikoz değerleri dağılımları	29

Tablo-21: Gruplara göre ortalama insülin gereksinimi dağılımı	30
Tablo-22: Gruplara göre gelişen enfeksiyon dağılımı	31
Tablo-23: Gruplara göre toplamda gelişen enfeksiyon dağılımı	33
Tablo-24: Kültürlerde izole edilen etken mikroorganizmalar	34
Tablo-25: İzole edilen nozokomiyal enfeksiyon etkenleri	35
Tablo-26: Gruplara göre sonuçların dağılımı	35

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa
	No
Şekil-1: Gruplar arasında yoğun bakımda yatış sürelerinin karşılaştırılması	24
Şekil-2: Gruplar arasında mekanik ventilasyon sürelerinin karşılaştırılması	24
Şekil-3: Gruplar arasında WBC değerlerinin karşılaştırılması	26
Şekil-4: Gruplar arasında ortalama kan glikoz değerleri dağılımı	29
Şekil-5: Gruplar arasında ortalama insülin gereksinimlerinin dağılımı	30
Şekil-6: Gruplar arasında gelişen birinci enfeksiyonların dağılımı	32
Şekil-7: Gruplar arasında gelişen ikinci enfeksiyonların dağılımı	32
Şekil-8: Gruplar arasında gelişen üçüncü enfeksiyonların dağılımı	33
Şekil-9: Gruplar arasında toplam gelişen enfeksiyon dağılımı	34

KISALTMALAR DİZİNİ

ALI	:	Akut akciğer hasarı
ALT	:	Alanin amino transferaz
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
APACHE	:	<i>Acute Physiology Age Chronic Healt Evaluation</i>
ARDS	:	Akut respiratuvar distres sendromu
AST	:	Aspartat amino transferaz
BAPEN	:	İngiliz Parenteral Enteral Beslenme Derneği
BEE	:	Bazal enerji tüketimi
BRİ	:	Beslenme risk indeksi
CRP	:	C reaktif protein
EN	:	Enteral nutrisyon
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ET	:	Enerji tüketimi
GKS	:	Glaskow koma skoru
Hb	:	Hemoglobin
Htc	:	Hematokrit
İET	:	İstirahat enerji tüketimi
MND	:	Mini nutrisyonel değerlendirme
PaCO ₂	:	Arteryel karbondioksit basıncı
PaO ₂	:	Arteryel oksijen basıncı
PEG	:	Perkütan endoskopik gastrostomi
PEJ	:	Perkütan endoskopik jejunostomi

PN	:	Parenteral beslenme
PNİ	:	Prognostik nutrisyonel indeks
PUFA	:	Poliansature yağ asiti
REDOXS	:	<i>Reducing Deaths Due to Oxidative Stress</i>
SAPS	:	Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru
SGD	:	Subjektif global değerlendirme
SİGNET	:	<i>Scottish Intensive Care Glutamine or SeleNium Eveluative Trial</i>
SOFA	:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TPN	:	Total parenteral beslenme
VCO ₂	:	24 saatlik karbondioksit üretimi
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VO ₂	:	24 saatlik oksijen tüketimi
WBC	:	<i>White blood cell-lökosit</i>
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda beslenme, gerek morbidite gerekse mortaliteyi etkileyen önemli bir etkidir. Beslenme, zamanında ve gerektiği kadar sağlanırsa hastanın iyileşme sürecini olumlu etkilemekte ve yoğun bakımdan çıkışını hızlandırmaktadır.

Son zamanlarda beslenme ürünlerinin içeriğiyle ilgili yapılan tartışmalar ve çalışmalar bağışıklık sistemini güçlendiren moleküllere yönelmiştir. Bu konuda yoğun bakıma kabul edilen hastaların arasında kanser tedavisi görenler başta olmak üzere tanılardaki çeşitliliğin artması da önemli bir etken olmuştur.

Konu ile ilgili olarak birkaç molekül çalışılmıştır. Özellikle 'glutamin' destekli beslenmenin olumlu sonuçlarının olduğu tezi ileri sürülmesinden dolayı glutamin içerikli beslenme ürünleri artmıştır. Nükleotid sentezinde ve karaciğer glukoneogenezinde prekürsör olan glutaminin, gastrointestinal epitel ve bağışıklık sistemi hücreleri için önemli bir yakıt kaynağı olduğu bilinmektedir (1). Aynı zamanda renal asit-baz dengesi için önemli bir substrat olan glutamin, esansiyel olmayıp, yetişkinlerde endojen olarak üretilmektedir (2). Ancak özellikle kritik hasta grubuna giren yoğun bakım hastalarında gerek plazma gerekse kas glutamin düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (3). Bu nedenle fizyolojik etkileri ve kritik hastalardaki azalmış düzeyi, glutamin replasmanını akla getirmiştir.

Glutamin içeren beslenme desteği genel olarak kabul görmesine karşın son zamanlarda uygulama yolu ile ilgili tartışmalar artmıştır. Özellikle parenteral uygulamanın enteral uygulamaya daha üstün olduğu görüşü ağırlık kazansa da, bu konuda net bir sonuç henüz yoktur (2). Bahsedilen tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda, yoğun bakıma kabul edilen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulan hastalarda enteral ve parenteral gibi farklı yollardan uygulanan glutamin içerikli beslenmenin, yoğun bakım morbidite ve mortalitesine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

YOĞUN BAKIMÜNİTESİNDE BESLENME

Yoğun bakım hastalarında metabolik stresin derecesi, majör organ işlev bozuklukları ve protein-enerji malnutrisyonu beslenme ve metabolik desteği önemli hale getirmektedir (4).

Malnutrisyon enerji, protein ve diğer besin öğelerinin azalma veya artması ile ortaya çıkan, doku formunda, fonksiyonunda ve klinikte ölçülebilen etkiler ortaya çıkaran bir beslenme hali olarak tanımlanmaktadır (5).

Malnutrisyon, birçok sistemi olumsuz yönde etkilemektedir. Vital organlardaki etkileri daha yıkıcı olmaktadır. Çünkü viseral organlardaki oksijen tüketimi, dinlenme halindeki iskelet kasının tüketiminden fazladır; ayrıca viseral organdaki ağırlık kaybının daha fazla olması bu dengesizliği açıklamaktadır (4). Algı fonksiyonlarında azalma, koordinasyonda bozulma, konfüzyon, kas fonksiyonlarında azalma, soğuğa karşı termojenik yanıtta yetersizlik, yara iyileşmesinde gecikme, hücrel bağışıklığın ve enfeksiyona direncin baskılanması ortaya çıkmaktadır. Kalp ve solunum kasındaki kayba bağlı olarak kardiyopulmoner sistemi etkilemekte; bradikardi, hipoventilasyon, periferik dolaşım yetmezliği, kalp yetmezliği, aritmi, solunum gücünde azalma, hipoksi ile hiperkapniye yanıtın bozulması ve mekanik ventilasyondan ayırmada başarısızlık ortaya çıkmaktadır. Hızlı dönüşüme sahip olan enterosit ve kolonositler için lümeninde gıda varlığı ana uyarandır. Ayrıca gastrik, pankreatik ve intestinal sekresyonların üretimini azalmasına ve zamanla barsak enfeksiyonlarına ve ishale neden olmaktadır (6).

Malnutrisyonda besin desteğinin amacı, malnutrisyonu düzeltmektir. Fakat yoğun bakımda beslenme ile açlığa bağlı malnutrisyon arasında önemli bir fark bulunmaktadır. Açlıkta sorun, gerekli besinlerin depolarındaki eksikliğine bağlıyken, kritik hastalıkta besinlerin kullanımındaki bozulmaya bağlı oluşmaktadır. Bu nedenle yoğun bakımda asıl amaç, altta yatan hastalığı ve metabolik bozukluğu tedavi etmek ve tedaviye yardımcı olması için yeterli beslenmeyi sağlamaktır (7).

Beslenme durumunun değerlendirilmesi

Beslenme durumu, malnutrisyonun türünü ve derecesini belirlemek ve tedaviye yön vermek amacıyla değerlendirilmektedir (8). Değerlendirme yöntemleri; klinik, antropometrik, biyokimyasal ve immünolojik testler, vücut kompozisyon çalışmaları ve çok parametrelili indeksler şeklinde sınıflandırılmaktadır (9). İdeal değerlendirme yönteminin özellikleri; erken dönemdeki değişiklikleri gösterecek yeterlilikte duyarlı olması, sadece beslenme dengesizliğine özgül olması, verilen tedavinin bu değişimi doğruluyor olması ve yapılan düzeltme ile daha iyi sonuçlar alınıyor olması şeklinde sıralanmaktadır (10). Ancak yoğun bakım hastalarında hem duyarlı hem de özgün olan bir test bulunmamaktadır (9).

Klinik değerlendirme yöntemleri arasında anamnez, fizik muayene, vücut ağırlığı ve kas fonksiyon testleri bulunmaktadır. Anamnez ve fizik muayene, vitamin ile eser element eksiklikleri hakkında önemli bulgu ve bilgiler sağlayabilmektedir (örneğin; peteşi, ekimoz, solgun görünüm gibi) (9). Vücut ağırlığı, ideal olarak ölçülemese de klinikte en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Kısa süreli değişimler daha çok sıvı tedavisi hakkında bilgi verirken, uzun süreli değişimler ise doku kitleleri açısından bilgi vermektedir. Ancak kompozisyonel değişim hakkında bilgi vermemektedir (11). 3 aylık bir sürede %10'dan fazla kilo kaybı şiddetli beslenme eksikliğini göstermektedir (8-11). Kas fonksiyon testleri arasında; el sıkma dinamometrisi, addüktör pollicis kası ve solunum kaslarının gücünün araştırılması sayılabilir. Bu ölçümler için hastaların uyanık ve koopere olmaları gerekmektedir (9).

Antropometrik yöntemler arasında; vücut kütle indeksi (VKİ: normal sınırları 18,5-25 kg.m²'dir), bel-kalça oranı (<0,8), triseps cilt kalınlığı (erkeklerde 12 mm, kadınlarda 25 mm), orta kol kas bölgesi (erkeklerde 55 cm², kadınlarda 31 cm²) ölçümleri yapılmaktadır (11, 12). Vücut kütle indeksi, obeziteyi değerlendirmede malnutrisyonu değerlendirmeden daha uygun bir yöntem olmasına karşın sık kullanılmaktadır (13). Triseps cilt kalınlığı, dominant olmayan kolda, olekranon ve akromiyon arasında orta noktadan kaliper aygıtıyla ölçülmektedir. Erkeklerde 6, kadınlarda 12 mm'den az olması beslenme yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Orta kol kas bölgesi, olekranonla akromiyon arası mesafenin orta noktasındaki kol

çevresinden elde edilmektedir. Erkeklerde 38,5 ve kadınlarda 20 cm²'nin altında olması beslenme yetersizliği olarak kabul edilmektedir (8, 12). Triseps cilt kalınlığı gibi ölçümler ödemli durumlardan etkilenmekte ve ölçen kişilere bağlı farklılıklar göstermektedir (14).

Biyokimyasal parametreler arasında; albumin, prealbumin, transferin ve retinol bağlayıcı protein bulunmaktadır (8, 9, 11, 14-16). Serum albumini (normal kan düzeyi 3,5-5 g.dL⁻¹, yarı ömrü 18 gün), erken malnutrisyonun zayıf bir göstergesidir ve düşük olan düzeyleri beslenmeyle yavaşça düzeltilmektedir. Ayrıca hipoalbuminemiye yol açan birçok neden (ekstrasellüler sıvı artışı, cerrahi, travma, sepsis, karaciğer ve böbrek hastalıkları) bulunmaktadır (13, 14, 16). Diğer yandan uzun süreli malnutrisyonda albumin düzeyi kompensatuvar etkilere bağlı olarak normal düzeyde gözlenebilir (14). Transferin (180-200 mg.mL⁻¹, yarı ömrü 7 gün) karaciğer tarafından sentezlenip plazmada demirin taşınmasını sağlamaktadır. Serum yarı ömrü kısa olduğundan visseral protein durumundaki akut değişiklikleri albuminden daha hızlı yansıtmaktadır. 100 mg.dL⁻¹ altındaki değerler ciddi tükenimi göstermektedir (9, 12, 15). Prealbumin, tiroksinin transportunda rol almakta ve 5 mg.dL⁻¹'den az miktarları visseral protein tükeniminin ciddi olduğunu göstermektedir (9). Retinol bağlayıcı globulin (normal düzeyi 2,6-7,2 mg.mL⁻¹, yarı ömrü 12 saat), A vitamini transportunu sağlamakta ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle akut değişiklikleri yansıtmaktadır (15). Biyokimyasal parametreler arasında en uygunu prealbumin olarak kabul edilmektedir (9).

Vücuttan atılan kreatinin (erkeklerde 20-26 mg.kg⁻¹, kadınlarda 14-22 mg.kg⁻¹) doğrudan iskelet kası kütlesiyle orantılı olduğundan, hastanın 24 saatlik kreatinin atılımının, normal erişkin 24 saatlik kreatinin ekskresyonuna oranı (kreatinin-boy indeksi) diğer bir yöntem olarak kullanılmaktadır (9, 16). %60-80 arası değer orta, %60'dan düşük değer ciddi somatik protein tükenimi olarak yorumlanmaktadır. Kreatinin atılımı yaş, diyet, egzersiz, stres ve böbrek hastalıklarından etkilendiğinden yorum güçleşmektedir (9).

Malnutrisyon hücresel bağışıklığı baskılamaktadır. Kandida, kabakulak ve streptokinaz-streptodornaz gibi antijenlerle deri testi yapılıp, hipersensitivite

oluşmaması hücrel bağışıklığın baskılandığını düşündürmektedir. Ancak kemoterapi, radyoterapi, steroidler ve infeksiyon gibi başka nedenler de bağışıklığı baskılamaktadır. İmmünolojik olarak diğer önemli bir ölçüm lenfosit sayısı olmakla birlikte 1200 mm^3 altında olması anormal değer olarak yorumlanmaktadır (12, 16).

Vücut kompozisyonu ile ilgili teknikler, karmaşık ve pahalı olmaları nedeniyle daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır. Bunlar arasında; izotop dilüsyon tekniği, in vivo nötron aktivasyon analizi, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans görülmektedir (9, 14).

Değerlendirme yöntemlerinden olan son grupta, çok parametrelili indeksler yer almaktadır (9). Bu indeksler esasen subjektif değerlendirme yöntemleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır (10). Bunlar arasında; prognostik nutrisyonel indeks (PNI), beslenme risk indeksi (BRI), subjektif global değerlendirme (SGD) ve mini nutrisyonel değerlendirme (MND) bulunmaktadır (9, 10, 14). PNI'de transferrin, albumin, triseps cilt kalınlığı ve gecikmiş deri hipersensitivitesi; SGD'de ise anamnez, fizik muayene, belirtiler ve klinik parametreler hesaba katılmaktadır (10, 14).

Sonuç olarak yoğun bakım hastaları için birçok değerlendirme yöntemi bulunmaktadır ; ancak 'en iyi' yöntem olarak herhangi biri gösterilememektedir (16). Antropometrik ölçümlerin yorumlanması, biyokimyasal parametrelerin diğer olası hastalıklardan etkilenmesi ve uygulanan ilaçların sonuçları değiştirme olasılığından dolayı yoğun bakım hastaları için bir altın standart oluşturulamamıştır (17).

Beslenme gereksinimlerinin saptanması

Enerji gereksiniminin karşılanması, karbonhidrat (glikoz), yağ ve proteinden sağlanmaktadır. İstirahat enerji tüketimi akut hastalığı olmayan, metabolik olarak stabil, yatan hastada ortalama $20\text{-}25 \text{ kcal. kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$, hareketli hastalarda $25\text{-}35 \text{ kcal. kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ hesaplanmaktadır. Akut hastalık durumunda enerji tüketimi, $20\text{-}30 \text{ kcal. kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ hatta yanık hastalarında $40 \text{ kcal. kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ olmak üzere karşılanmaktadır (18).

Kritik hastalıklar, enerji metabolizmasını ve substrat kullanımını da içine alan yoğun bir fizyolojik değişim süreci başlatmakta ve sayısız etken bu hastalarda istirahat enerji tüketimini etkilemektedir. Kritik hastalarda enerji gereksiniminin hassas olarak belirlenmesinde zorluklar görülmektedir. Enerji gereksinimini belirlemede kalorimetrik (direkt ve indirekt kalorimetri) ve nonkalorimetrik (izotopik ve Fick yöntemi, fiziksel ve muskuler aktivite) yöntemler kullanılmaktadır (19).

İndirekt kalorimetri yöntemi, metabolizmada harcanan O₂, üretilen CO₂ ve azot atılımı ilkesine dayanmaktadır. Mekanik ventilasyon desteğinde ve FiO₂'nin <0,6 olduğu koşullarda, özel cihazlarla kolayca ölçüm yapılabilir; ancak, pahalı olması nedeniyle rutinde zor uygulanmaktadır (19). Bu yöntem ile enerji tüketiminin (ET) hesaplanması şu şekilde olmaktadır: $ET \text{ (kcal.gün}^{-1}\text{)} = [(3.9 \times VO_2) + (1.1 \times VCO_2) - 61] \times 1440$.

Asıl istirahat enerji tüketimi (İET) denklemi idrarla azot atılımını kullanmakta ve Weir eşitliği olarak adlandırılmaktadır. Ancak klinik uygulamada idrarla azot atılımı kullanılmamaktadır (eşitlikte VO₂, 24 saatlik oksijen tüketimi, VCO₂, 24 saatlik karbondioksit üretimidir). Aktüel enerji tüketimi en sağlıklı indirekt kalorimetri ile elde edilmektedir (9).

Fick yönteminde, kalp debisi ve arteriyovenöz O₂ farkından enerji tüketiminin hesaplanması için, pulmoner arter kateterinden arteriyel ve mikst venöz kan örnekleri alınmaktadır (19). Bu yöntemde arteriovenöz O₂ farkının diğer bir ifade ile tüketilen O₂ miktarının her bir litresinin 4,80 kcal'ye eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Bu yöntemde hata payı %8 civarında gözlenmektedir (9).

Fiziksel ve muskuler aktivite yöntemleri yoğun bakım hastalarında uygulanmamaktadır (19).

Sağlıklı kişilerde vücut ağırlığı, boy, cinsiyet ve yaşa göre hesaplanan çeşitli ampirik formüller ile İET tahmin edilmektedir. Bu formüller arasında; Harris-Benedict, Frankenfield, Swinamer, Fusco ve Ireton-Jones bulunmaktadır (19, 20, 21). Bazı durumlarda (sepsis, travma ve yanık) İET %40-80 artmaktadır (20). Bu

denklemler arasında en sık kullanım gören Harris-Benedict formülü tablo-1’de görülmektedir (19).

Tablo-1: Harris-Benedict formülü

Harris-Benedict	Erkek: $66.5 + (13.8 \times \text{ağırlık}) + (5 \times \text{boy}) - (6.8 \times \text{yaş})$ Kadın: $655.1 + (9.6 \times \text{ağırlık}) + (1.9 \times \text{boy}) - (4.7 \times \text{yaş})$
Düzeltilme faktörleri:	<ul style="list-style-type: none">• Postoperatif: Tahmini İET x 1.1• Multipl kırıklar: Tahmini İET x 1.1 - 1.3• Şiddetli infeksiyon: Tahmini İET x 1.3 - 1.6• Yanık: Tahmini İET x 1.5 - 2.1• Ateş: Tahmini İET x 1.1/°C (37°C üzerinde)

Son yıllarda Schofield formülü güncellik kazanmış ve yaygın olarak uygulanmaktadır (Tablo-2). Harris-Benedict eşitliğine oranla daha kolay uygulanmakta ve değerler çok az düşük çıkmaktadır (9).

Tablo-2 Schofield eşitliği (VA: kg ağırlık, BEE: Bazal enerji tüketimi)

Yaş	Erkek	Kadın
15-18	$BEE = 17.6 \times VA + 656$	$BEE = 13.3 \times VA + 690$
18-30	$BEE = 15.0 \times VA + 690$	$BEE = 14.8 \times VA + 485$
30-60	$BEE = 11.4 \times VA + 870$	$BEE = 8.1 \times VA + 842$
> 60	$BEE = 11.7 \times VA + 585$	$BEE = 9.0 \times VA + 656$

Beslenme desteği, enteral ve parenteral yollar ile sağlanabilir (4). Bu yollar ile temel besin öğeleri olan makronutrientler (karbonhidrat, yağ ve protein), mikronutrientler (mineral, eser elementler ve vitaminler) ve sıvı-elektrolitler karşılanmaktadır (21). Vücut işlevlerinin istenen düzeyde sürdürülmesi için yeterli ve dengeli bir beslenme desteği sağlanması gerekmektedir. Sıvı ve elektrolit alımının, asla beslenmeden ayrı düşünülmemesi gerekmektedir. Normal koşullarda günlük su gereksinimi 2 L kadardır ancak özellikle yoğun bakım hastalarında daha da önem kazanan *insensible* kayıpları hesaba katılarak sıvı-elektrolit tedavisi verilmektedir.

Yaklaşık olarak su kaybı; 350 mL deriden, 350 mL akciğerden, 100 mL ter yoluyla, 100 mL feçesle, 1400 mL idrarla olmaktadır (9). Günlük normal elektrolit ihtiyacı; 100-200 mmol sodyum, 80-120 mmol potasyum, 20-30 mmol kalsiyum ve 10-16 mmol magnezyum olarak hesaplanmıştır (9). Vitaminler ve demir, bakır, selenyum gibi eser elementler mikronutrientler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Mikronutrientler birçok enzimin aktivitesi için katalizör görevini üstlenmektedir. Mevcut hastalığa ek sorunların çıkması ve aynı zamanda uygulanan çok ilaçlı tedavi ciddi düzeyde eksikliklere yol açmaktadır. Normal koşullar altında 1500 mL'nin üzerinde alınan ticari enteral beslenme ürünleri günlük vitamin ve eser element ihtiyacını karşılamaktadır (18). Ancak enteral beslenmede geride kalınması ya da parenteral beslenme uygulanması halinde ek preparatlarla duruma müdahale edilmektedir (9). Günlük alınması gereken eser elementler ve vitaminler Tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir (7).

Tablo 3: Eser element gereksinimleri

Fe	1-2 g	F	1-2 mg
Cu	0,2-0,5 g	Mn	1-3 mg
Zn	2,5-5 mg	Se	50-150 mg
Cr	1-10 mg	Co	1-3 mg
I	100-200 mg	Mo	0,1-0,2 mg

Tablo 4: Vitamin gereksinimleri

A	2500 Ü	B2	3-10 mg
D	200-400 Ü	B3	40-100 mg
E	8-15 Ü	B5	15-40 mg
K	0,15-1 mg	B6	4-100 mg
C	300-500 mg	B12	5-60 mg
B1	3-50 mg	Folik asit	400 mg

Ana enerji kaynağı olan makronutrientler; karbonhidrat, protein ve yağ olarak 3 gruba ayrılmaktadır (8, 9). Yaklaşık olarak protein ve karbonhidratlardan 4 kcal.g⁻¹, yağdan 9 kcal.g⁻¹ enerji elde edilmektedir. Genel olarak toplam enerjinin % 10-20'si proteinden, % 40-60'ı karbonhidrattan ve %30-50'si yağdan

karşılanmaktadır. Günlük 1-1,5 g.kg⁻¹ protein, 5 g.kg⁻¹ karbonhidrat ve 0,8-1,5 g.kg⁻¹ yağ uygulaması genel kabul görmüştür (18).

Enteral uygulamada protein polipeptid, oligopeptid ve nadiren aminoasit şeklinde; parenteral beslenmede ise aminoasit ve dipeptid olarak verilmektedir. Karbonhidrat glikoz şeklinde parenteral; polisakkarit, disakkarit ve nadiren monosakkarit şeklinde enteral uygulanmaktadır. Diğer yandan yağlar ise hem enteral hem de parenteral trigliseridler olarak hastaya verilmektedir (18).

Karbonhidrat alımı dokudaki proteinlerin korunmasını sağlamaktadır. Karbonhidrat alımı; ketonların vücutta yapımını azaltmakta, yağ dokusuna trigliserid depolanmasını kolaylaştırmakta, aminoasitlerden glikoz yapım ihtiyacını azaltarak proteinleri korumaktadır (22). Kritik hastalarda katabolik hormonların artması dolayısıyla insülin direnci ve hiperglisemi oluşmakta ve morbiditeyi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle stres durumlarında glikoz 4 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ üzerinde verilmemektedir (12, 23). Geleneksel hedef olan 220 mg.dL⁻¹ ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeyini 80-120 mg.dL⁻¹ arasında tutacak şekilde sıkı insülin infüzyonu uygulanması, morbidite ve mortaliteyi azaltabilmektedir (24-26).

Yağlar yüksek enerji miktarları sayesinde hacim yüküne neden olmadan kritik hastada kalori ihtiyacını karşılamak için kullanılmaktadır. Solunum katsayısı düşük olduğundan mekanik ventilatörden ayırmada kolaylık sağlamaktadır. Yağlar önemli bir enerji kaynağı olmanın yanında A,D, E ve K gibi vitaminleri taşımaktadır. Yağ asitleri immün işlevi düzenlemekte, yemekten sonra tokluk hissedilmesine katkıda bulunmakta, açlık halinde ana enerji kaynağı cilt altı yağ dokusunu oluşturmaktadır. Toplam kaloringin yaklaşık %30'u yağdan karşılanmaktadır (9, 22). Bu oranın %7'nin altına düşmemesi gerekmektedir (16).

İnsanda yağ asitleri doymuş ya da doymamış (çift bağ içerir) halde bulunmaktadır. Doymamış yağ asitleri bir çift bağ içeriyorsa monoansature, iki ya da daha fazla çift bağ içeriyorsa poliansature yağ asidi (PUFA) diye adlandırılmaktadır. Poliansature yağ asitleri ayrıca çift bağın yerine göre omega 3, 6, 7 ve 9 olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlardan omega 3 ve 6 esansiyel olup, omega 6

inflamasyonu uyaran ajanları artırmakta ve vazokonstrüksiyon yapmakta iken omega 3 ise trombojenik ve inflamatuvar yanıtı baskılamakta ve vazodilatasyon yapmaktadır (27).

Proteinler doku sentezi için gereklidir ve en fazla kaslarda bulunmaktadır. Protein alımında, protein normal ihtiyacı yanında katabolizmanın karşılanması amaçlanmakta ve ölçüm için idrar azot atılımına bakılmaktadır (22). Protein yıkımı sonucu oluşan azotun, 2/3'ü idrarla atılmaktadır. Proteinin %16'sı azot olduğundan 1 g idrar azotu, 6,25 g protein yıkımını göstermektedir. Proteinlerin yapı taşları olan aminoasitler, katekolamin gibi nörotransmitterlerin öncüsü olarak görev yapmaktadır. Ayrıca enzimler, antikorlar, kan ürünlerinin büyük bölümünü oluşturmaktadır (27).

BESLENME UYGULAMA YOLLARI

Enteral beslenme

Beslenme uygulanmasında öncelikle enteral yol seçilmelidir. Elimizde mevcut bilgilere göre barsakların işlevsel ve hastanın durumu stabil olduğunda mümkün olduğunca erken dönemde enteral beslenmeye başlanması gerekmektedir (28).

Enteral beslenme (EN: enteral nutrisyon), parenteral beslenme ile karşılaştırıldığında; barsak villuslarında trofik etki oluşturması, barsak motilitesini koruyarak oral beslenmeye geçişi kolaylaştırması, barsaktan bakteriyel translokasyonu önlemesi, parenteral beslenme (PN: parenteral nutrisyon) ile oluşan infeksiyöz komplikasyonlardan kaçınılmasını sağlaması ve daha ucuz olması gibi önemli üstünlükleri sayılmaktadır (9, 21). Beslenme kılavuzlarına göre EN'nin PN'ye oranla, maliyette azalma dışında bir üstünlüğü bulunmamaktadır (29).

Beslenme amacıyla barsakların kullanılmaması, mukozal bariyerde yapısal ve işlevsel olumsuz değişiklikler oluşturmaktadır. Bu olumsuz değişiklikler enteral beslenmenin; epitel hücrelerinin besin öğeleri ile doğrudan teması ile hücre metabolizmalarının uyarılması, mukoza kan akımında artışa neden olması, Ig A ve gastrin, enteroglukagon gibi enterotrofik hormonların salınımını artırması gibi yararlı

etkileri sonucu düzeltilebilmektedir. Deneysel çalışmalar barsak geçirgenliğindeki artışın bakteri ve toksinlerin barsak lümeninden kan dolaşımına geçtiğini gösterdiğinden, barsaklarda mukozal atrofiyi önlemek yoğun bakım hastalarında oldukça önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Enteral beslenmenin endikasyonları (kanıta dayalı olarak); etyolojisi ne olursa olsun yemek yemeyen bir hastada gerçek malnütrisyon, önceden iyi beslenmiş ama 3 günden daha uzun süre oral alımı mümkün olmayan hasta ve 3 günden daha uzun süre yetersiz gıda alımı beklenen hasta diye sıralanmaktadır (29). Bu hastalara ek olarak; şiddetli metabolik stress altında olan ve 5-7 gün veya daha uzun süre gıda alımı mümkün olmayan hastalar, şiddetli travma ve yanıklar, barsak mukozasının desteklenmesi, atrofinin önlenmesi, ince barsak rezeksiyonu sonrası kompensatuvar hipertrofinin stimülasyonu ve sindirim kanalını açık tutarak oral alıma hazırlık yapmak gibi aktüel endikasyonlar da bulunmaktadır (9).

Enteral beslenmenin kesin kontrendikasyonları arasında; tam barsak obstrüksiyonu, ciddi malabsorbsiyon, şokun herhangi bir evresi, barsak iskemisi, akut batın yer almaktadır (18, 28).

Enteral beslenme farklı şekillerde (nazoenterik ve perkütan) uygulanmaktadır (4, 30). Nazoenterik enteral beslenme için gastrik motilitenin yeterli olması gerekmektedir. 4 haftadan kısa sürecek uygulamalar için kullanılmaktadır (9). Postpilorik beslenme amaçlanıyorsa stileli tüplerin endoskopi ile yerleştirilmesi önerilmektedir. Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), 2-3 haftadan daha uzun süre enteral beslenme uygulanacak hastalarda tercih edilmektedir (31). Eğer aspirasyon riski yüksek ise ve postpilorik beslenme gerekli ise perkütan endoskopik jejunostomi (PEJ) uygulanmaktadır (30).

Enteral beslenmenin mekanik, gastrointestinal ve metabolik komplikasyonları bulunmaktadır (9). Enteral beslenmeye intolerans en fazla nazoenterik tüple beslenmede gelişebilmektedir (4). En sık sorunlar arasında nazoenteral tüpün yanlış yerleştirilmesi veya kusma, öksürük gibi nedenlerle normal yerinden uzaklaşması görülmektedir. Tüp tıkanması, devamlı infüzyon veya aralıklı su uygulamasıyla

önlenebilmektedir. Bazı hastalarda gelişen boğaz ağrısı, nazofaringeal inflamasyon dikkatli yerleştirme ve yeterli hidrasyon ile engellenmektedir. Mide içeriğinin aspire edilmesi sonucu ciddi pnömoni gelişmektedir (9). Gastrointestinal komplikasyonlar (%30-38) içinde distansiyon, bulantı, kusma, ishal, kramp ve kanama görülmektedir (32-34). Enteral beslenmeye bağlı ishalde uygulanan ilaç ve beslenme solusyonu gözden geçirilmeli ve ishal buna rağmen devam ediyorsa veriş hızı azaltılmalı ve lifli ürünle değiştirilmelidir. Bütün bu uygulamalara karşın devam eden ishal durumunda parenteral beslenmeye geçilmelidir. Dehidratasyon, aşırı hidrasyon, hiperglisemi, hiperkapni ve elektrolit bozuklukları gibi metabolik komplikasyonlar da görülebilmektedir. Hiperozmolar solüsyonlar plazma ve renal filtrat ozmolaritesinde artış ve osmotik diürez oluşturmakta ve dehidratasyon, hiperglisemi ve kan üre yüksekliğine neden olmaktadır (34).

Parenteral beslenme

Enteral yol kullanılmadığında ya da enteral yolla gereksinimler tam olarak karşılanamadığında besinlerin intravenöz olarak verilmesi parenteral beslenme olarak adlandırılmaktadır (35). Periferik ya da santral venler yolu ile uygulanabilmektedir (4). 5 gün ya da daha az süreli uygulama için periferik, 5 günden daha uzun süreli uygulamalar için santral yol seçilmektedir. Periferik parenteral beslenmede solüsyonun ozmolaritesinin 800 mOsm.L⁻¹'den fazla olmaması gerekmektedir. Parenteral beslenme şok, cerrahi ve travma sonrası akut dönemde, hipokside, şiddetli asidoz ve EN'un mümkün olduğu durumlarda yapılmamaktadır (18).

Bir parenteral beslenme formülünde, primer enerji kaynağı glukozdur. Erişkinlerde glukoz 2-5 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozda önerilmekte ve total kalorilerin %30-70'i glukozdan sağlanmaktadır. Yağlar total kalorilerin %15-30'unu sağlayan diğer bir enerji kaynağı olarak verilmektedir. Günlük dozun 1 g.kg⁻¹'i geçmemesi önerilmektedir. Trigliserid düzeyi yüksek olduğunda sadece esansiyel yağ asit ihtiyacı karşılanmalıdır. Günlük hedeflenen protein alımı 0,5-1 g.kg⁻¹ 'dır (bu protein alımı, normal erişkinde günlük 8-10 g azot atılımına denk gelmektedir). Özellikle metabolik gereksinimin arttığı yanık ve sepsiste eser element eksiklikleri gelişebilmektedir.

Parenteral beslenmeye bağlı mekanik komplikasyonlar: santral ven kateter yerleşimi, infeksiyon ve tromboz ile ilişkilidir (9). Santral kateter yerleşimine bağlı komplikasyonlar erken (hematom, abse, emboli, arter ponksiyonu, aritmi, hemotoraks, pnömotoraks, kalp tamponadı) ve geç (tromboz, infeksiyon) komplikasyonlar olarak ayrılmaktadır (36). İnfeksiyöz komplikasyonlar kateter yerinde, subkütan tünelde, kateterin bulunduğu ekstremitede veya kanda görülmekle birlikte kritik hastada en sık sepsis nedeni olan katetere bağlı infeksiyon önemli bir sorun yaratmaktadır. Hastaların bağışıklık sistemlerinin baskılanmış olması, kateterlerin uzun süreli kalması ve kronik hastalıklar infeksiyona zemin hazırlamaktadır (9).

Parenteral beslenmeye bağlı üç grup metabolik komplikasyon meydana gelmektedir; eksiklik durumları (elektrolitler, eser elementler ve vitaminler), akut (sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, hiper ve hipoglisemi, hiperkalsiüri ve hipertrigliseridemi) ve kronik (karaciğer steatozu, kolestatik karaciğer hastalığı, kolelitiazis ve akalküloz kolesistit) metabolik komplikasyonlar. Bunlar arasında hiperglisemi ve hipoglisemi en sık görülen bozukluklardır. Diğerleri düzenli laboratuvar testleri ile kolaylıkla tanınan elektrolit bozukluklarıdır. Yaklaşık %55 hastada görülen karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk lipid yükünün azaltılması ile normale döndürülebilmektedir (9, 37-39).

Parenteral beslenme; son dönem hastalar, hipoksi ve asidoz gibi hemodinami bozuklukları, kanama diyatezi, trombositopeni, kalp yetmezliği ve şiddetli karaciğer hastalığında uygulanmamalıdır (39).

İMMÜNONUTRİSYON

Besleyici ürünlerin immün sistem hücre aktivitelerini etkilemelerine immünonutrisyon denmektedir, (27). İmmünonutrisyon amacıyla yağ asitleri, glutamin, arjinin, antioksidanlar ve nükleotidler uygulanmaktadır (23).

Klinik çalışmalar; bu gıdaların bir ya da daha fazlasını içeren immünoğıda karışımlarının, özel hasta gruplarında (cerrahi hastalar, yanık) yararlı olduğunu göstermektedir (23). Kritik hastalık durumlarında enteral immünonutrisyonun

yararları kanıtlanmıştır. Yapılan 2 farklı meta-analizde immünonutrisyonun kritik hastalarda daha düşük enfeksiyon oranı, daha kısa mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalma süresiyle ilişkili olduğu, fakat mortalitede düşüşle ilişkili olmadığı bulunmuştur (40, 41).

İmmünonutrisyonla ilgili çalışmalarda heterojenite dikkati çekmektedir. Bu çalışmalarda arjinin, glutamin, yağ asitleri, nükleotidler, antioksidanlar ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır (3). Ayrıca kritik hasta popülasyonlarının heterojenitesi; çalışma taslağı, uygulanması, randomizasyon ve sonuçların yorumlanması konusunda güçlükler neden olmaktadır (3, 27).

Arjinin, normal koşullar altında non-esansiyel bir amino asit olmasına rağmen travma ve sepsis durumunda metabolizma değişikliklerine bağlı olarak esansiyel hale gelmektedir (3). Arjinin biyokimyasal yollarla glutamat, ornitin, sitrulin ve nitrik oksite dönüşebilmektedir (1). Yapılan deneysel çalışmalarda arjininin: sepsiste akut faz proteinlerinin yapımını artırdığı; yara iyileşmesini hızlandırdığı; bakteri translokasyonunu azalttığı; yanık ve peritonitte sağkalımı artırdığı; radyasyon enteritinde mukoza kalınlığını, villus uzunluğunu ve sayısını artırdığı gözlenmektedir (1). İnsan çalışmalarında arjinin desteğı: nitrik oksit oluşumunu, periferik lenfositlerin mitotoik yanıtını artırmaktadır. Diğer immün besinlerle birlikte uygulandığında, özellikle elektif cerrahi sonrası, infeksiyöz komplikasyonlar, mekanik ventilasyonda ve hastanede kalma süreleri azalmaktadır (1). Bununla birlikte insanlar da yapılan son çalışmalar bu inancı desteklememekte özellikle sepsiste hastanede kalış sürelerini ve mortaliteyi artırdığını söyleyen yayınlar vardır (3,41). Arjinin desteğinin, insanlarda immün fonksiyonlar üzerinde oluşturduğu etkiler ile ilgili çelişkili sonuçlar devam etmektedir ve klinik yararı henüz kanıtlanamamıştır (42).

Nükleotidler, bir pentoz ve bir ya da daha fazla fosfat grubuna bağlı nitrojenli bir bazdan oluşmaktadır. Nükleik asit öncülü, enerji taşıyıcı, metabolik düzenleyici ve koenzim olarak birçok biyokimyasal olayda rol oynamaktadır (42). Deneysel çalışmalarda nükleotidlerin: nötropeni durumunda nütrofil matürasyonunu, uyarılmasını ve proliferasyonunu artırdığı; laktoz entoleransında diyareyi azalttığı;

hipokside iskemik miyokard hasarını azalttığı; protein *starvasyonunda* bakteriyel translokasyonu azalttığı ve immüsupresyon yaptığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında nükleotid, özellikle elektif cerrahi geçirenlerde infeksiyöz komplikasyonları, mekanik ventilasyonda ve hastanede kalma sürelerini azaltmaktadır (42).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), omega 6 ve 3 PUFA şeklinde 2 ana familyada incelenmektedir. PUFA'lar lökotrienler, prostoglandinler, tromboksan A₂ ve A₃ yapımında rol oynamaktadır (3). Temel besin kaynağı balık olan toplumlarda omega 3 PUFA, koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır (3).

Glutamin

Glutamin, insanlarda sentezinin çoğunluğu çizgili kasta olmakla birlikte, beyin ve akciğerde de yapılabilen non-esansiyel bir amino asittir (43). Yetişkinde 50-80 g.gün⁻¹ gibi yüksek oranda endojen olarak yapılmaktadır (2). Glutamin, plazmada ve vücut dokularında en fazla bulunan serbest aminoasittir. Proteinlerin en önemli komponentidir (9). Protein sentezinde bir prekürsör olmanın yanı sıra glutamin; arginin, pürin, pirimidin, nükleotid ve glutatyon sentezinde nitrojen kaynağı olarak görev yapmaktadır. Katabolik stres durumlarında endojen üretim, artan talebi karşılayamaz, glutamin kaynağı olarak protein yıkımı ortaya çıkar ve glutamin esansiyel bir amino asit haline gelir (3). Özellikle kritik hastalık gibi durumlarda, doku ve plazma glutamininde derin bir eksiklik ortaya çıkabilmektedir. Benzer bir durum aralıklı ya da sürekli renal replasman yapılan hastalarda oluşmaktadır. Aralıklı diyaliz yapılanlarda her hemodiyaliz seansında yaklaşık 10 g, sürekli renal replasman yapılanlarda ise 3-5 g.gün⁻¹ glutamin kaybı meydana gelmektedir (43).

Glutamin desteği sağlanmasının herhangi bir kontrendikasyonu tespit edilememiş, günümüze kadar yapılan glutamin uygulanmasına dair olumsuz bir etki bildirilmemiştir. Jiang ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, 0,5 g.kg⁻¹.gün⁻¹ dozunda glutamin uygulanmış ve klinik sonuçların yanında güvenilirliği de değerlendirilmiştir (44). Bu çok merkezli çalışma sonucunda, 120 hastada 6 günlük vital bulgular, rutin kan tahlilleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum lipidleri ve sistemik yan etkileri karşılaştırılmış, glutamin uygulamasının güvenli

olduğuna karar verilmiştir (44). Hatta sindirim sistemi cerrahisi geçiren yenidoğan ve infantlarda, yüksek doz glutamin ile (0,4 g.kg⁻¹.gün⁻¹) yapılan bir çalışmada da glutamin uygulanmasına dair yan etki gözlenmemiştir (45). Çoğu hastada 20-25 g.gün⁻¹ dozunda glutamin verilmesi, normal plazma glutamin konsantrasyonunu sağlamaktadır. Ancak sürekli renal replasman yapılan durumlarda doz artırılıp 25-35 g.gün⁻¹ e çıkılmaktadır (43).

Kritik hastalık koşullarında ‘duruma bağlı esansiyel’ bir amino asit haline gelen glutamin günümüzde hem enteral hem de parenteral yol ile uygulanabilmektedir. Parenteral kristalloid amino asit solusyonları glutaminin sulu ozeltelerde stabil olmamasından dolayı, glutamin içermemekteydi. 1990’larda dipeptid tekniğinin gelişmesi ile glutaminin parenteral formda hazırlanmasına olanak sağlanmıştır (43). Günümüzde iki çeşit dipeptid bulunmaktadır. Ticari adları Dipeptiven ve Glamin olan bu preparatlar, *L-alanyl-L-glutamine* ya da *L-glycl-L-glutamine* içermektedir. Dipeptiven, %20’lik bir glutamin solusyonudur ve yüksek çözünürlüğe sahip bulunmaktadır. Glamin ise 30,27 g.L⁻¹ stabil *L-glycl-L-glutamine* içermektedir (46). Glutamin desteği enteral verildiğinde, ilk geçiş eliminasyonu yüksek oranda gerçekleşmektedir. Enteral glutamin sıklıkla jejunumun st kısmından emilmekte, yalnız kk bir bölümü portal vende bulunmaktadır. Kalanı gastrointestinal yolun st kısmının enterosit ve immün hücreleri tarafından kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, portal kan akımı karaciğere ulaştığında, kk bir bölüm enteral glutamin, st gastrointestinal yol ve karaciğerden başka dokular tarafından elde edilebilmesi için (genel dolaşımda kullanılmadan önce) daha fazla glutamin kullanılmaktadır. Enteral glutamin parenteral glutaminin tersine kan akımıyla ilişkili olarak vücudun farklı dokularına dağılmaktadır (2).

Deneyisel çalışmalarda glutamin: sepsiste sindirim sistemi mukoza hasarını azaltmış, protein sentezini artırmış; kısa barsak sendromunda diyareyi azaltmış, mukozal büyümeyi artırmış; malign hastalıklarda protein yıkımını azaltmış, kas protein sentezini arttırmış; radyoterapi ve kemoterapi durumunda enterit ve enterokolit oluşumunu azaltmış; TPN ilişkili mukoza atrofisinde gastrointestinal mukoza geçirgenliğini azaltmıştır (42,47). Singleton ve ark.’nın yapmış olduğu

deneysel bir çalışmada, ratlara tek doz $0,75 \text{ g.kg}^{-1}$ glutamin uygulanmış ve sepsis sonrası sağkalımı artırdığı ve akut akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (47).

İnsanlarda yapılan çalışmalar parenteral glutaminin:

1. Kas glutamin konsantrasyonunu idame ettirdiği,
2. Nitrojen dengesini düzelttiği,
3. Protein sentezini artırdığı,
4. Travmaya bağlı bağırsak atrofisini önlediği,
5. Hematolojik hastalarda kilo alımını sağladığı,
6. Hastanede yatış süresini kısalttığı,
7. Proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı,
8. İnfeksiyon sıklığını azalttığı sonucuna varılmıştır (46, 48).

Ancak parenteral glutaminin, çoğunlukla desteklenmesine rağmen, biyokimyasal veya klinik sonuçları düzeltmediğini savunan araştırmalar da mevcuttur (49). Enteral glutamin çalışmaları, parenteral çalışmaların aksine, olumlu etkilerin dışında etkisiz kaldığı durumları da içermektedir (46). Örneğin Crohn hastalığı olanlarda uzun süreli oral glutamin desteği artmış bağırsak geçirgenliğini düzeltmemiştir (50). Ayrıca mortalite, infeksiyon sıklığı ve hastanede yatış süresi açısından, yoğun bakım hastalarında belirgin bir yarar sağlamadığı da belirtilmiştir (51, 52).

Novak ve ark.'nın (53) 2002'de yayınladıkları meta-analizde; glutamin desteğinin klinik sonuçlara olumlu etki ettiği, ancak bunun parenteral uygulamada daha belirgin olduğu savunulmuştur. Heyland ve ark. (54) ise 2005 yılındaki makalelerinde farklı hasta popülasyonlarında glutamin etkisini bir tablo halinde özetlemişlerdir. Elektif cerrahi hastalarda muhtemel yararlarının bulunduğu; genel kritik yoğun bakım hastalarında parenteral vermenin yararlı, enteral uygulamanın ise tartışmalı olduğu; travma ve yanıklı hastalarda ise enteral glutaminin muhtemelen yararlı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte septik ve akut akciğer hasarı olan hastalarda ise elde edilen verilerin yeterli olmadığı savunulmuştur. Heterojen yoğun bakım hasta popülasyonunda, 597 hastayı kapsayan bir randomize prospektif

kontrollü iki merkezli çalışmada, glutaminin de içinde olduğu immünonutrisyonun klinik parametrelere olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (55). Bu çalışma, gerek grupların gerekse immünonutrisyonun içeriği açısından heterojen özelliğe sahiptir. Aynı zamanda bu araştırma, 2002 yılında 144 hastada yapılan ve heterojen yoğun bakım popülasyonunda intravenöz glutamin desteğinin yararı olduğunu savunan çalışma ile de zıt sonuçlar bildirmiştir (56). Diğer yandan SIGNET (*Scottish Intensive Care Glutamine or Selenium Evaluative Trial*) çalışmasının ilk sonuçları, en az 5 gün verilen selenyumun infeksiyon hızını %10-15 azaltırken, glutamin desteğinin gerek mortalite ve gerekse infeksiyon hızına etkisinin olmadığını göstermiştir (57).

GEREKÇE VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (30.06.2010 tarih ve 02 sayılı karar) ve hasta ya da hasta yakınından bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Eğitim-Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 01.07.2010–01.12.2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen, 18 yaş üstü ve en az 5 gün yoğun bakım gereksinimi olan 45 hasta çalışmaya dâhil edildi. Onsekiz yaş altı, 80 yaş üzeri, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, beyin ölümü gerçekleşen, ARDS/ALI (akut respiratuvar distres sendromu/akut akciğer hasarı), kontrol altına alınamayan diabetes mellitus ve hipermetabolik hastalığı bulunan hastalar, gastrointestinal sistemi sağlam olmayan, aşırı kusması olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastalar yoğun bakıma kabul edildikten sonra 7 French üç yollu santral venöz kateterle, internal juguler venden santral venöz kateterizasyon, radial arterden 20 Gauge intraketle arter kanülasyonu yapıldı, nazogastrik sonda ve idrar sondası takıldı. Mekanik ventilasyon ayarları; tidal volüm 6-8 mL. kg⁻¹, solunum frekansı 10-12/dk. olacak şekilde ayarlanıp, ilk gün 2x1 daha sonra klinik duruma göre gerek duyuldukça tekrarlanan arteriyel kan gazları sonuçlarına göre düzenlendi.

Hastalar kapalı zarf metodu ile rastgele, Grup I, II ve III olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara enerji gereksinimleri Harris-Benedict formülüne göre hesaplanarak standart enteral beslenme ürünü Nutrison Standart (Numit Gıda Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. Levent/İstanbul) verildi. Gruplar aşağıdaki şekilde beslendi:

Grup I: İntravenöz glutamin (Dipeptiven Fresenius Kabi İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti. Maslak/İstanbul) 0,5 g.kg⁻¹gün⁻¹ glutamin olacak şekilde

Grup II: Enteral glutamin (Resource Glutamin Nestle Gıda Sanayi A.Ş. Maslak/İstanbul) 0,5 g.kg⁻¹gün⁻¹ glutamin olacak şekilde

Grup III: Enteral glutamin (Resource Glutamin) ve intravenöz glutamin (Dipeptiven) ile 0,5 g.kg⁻¹gün⁻¹ glutamin (glutamin miktarları eşit olarak) kombine şekilde uygulandı.

Parenteral Glutamin (Dipeptiven):

Etkin madde 20 g N(2) - L-alanil - L-glutamin (8.20g L-alanin, 13.46 g L-glutamin ve enjeksiyonluk su şeklindedir. Teorik ozmolarite 921 mosml/l. Titrasyon asiditesi 90-105 mmol NaOH/l ve pH değeri 5.4-6. 100 ml. flakon ticari şekilde bulunur. N(2) - L-alanil L-glutamin endojen olarak alanin ve glutamin aminoasitlerine parçalanır ve bu şekilde parenteral beslenme için infüzyon solüsyonlarıyla glutamin verilmesini mümkün kılar. Serbestleşen aminoasitler ilgili vücut bölümlerine ulaşır ve organizma ihtiyaçlarına göre metabolize edilir. N(2) - L-alanil L-glutamin, infüzyondan sonra hızla alanin ve glutamin'e parçalanır. İnsanda yarı ömür 2.4 - 3.8 dakika (terminal böbrek yetmezliğinde 4.2 dakika) ve plazma klirensi ise 1.6 - 2.7 L/dak olarak saptanmıştır. Dipeptid'in yıkımı ile birlikte serbestleşen aminoasitlerin düzeylerinde eşit oranlarda bir artma görülür. Hidroliz muhtemelen tamamen hücre dışı boşlukta gerçekleşir. Sabit infüzyonda N(2) - L-alanil L-glutamin ve infüze edilen aminoasitlerin atılımı aynıdır.

Enteral Glutamin (Resource Glutamin):

İçeriği L-Glutamin olan resource glutamin 5 gr. saşe şeklinde bulunur; önerilen kullanım şekli her saşenin en az 150-200 ml sıvı içinde eritilerek verilmesidir.

Hastaların yoğun bakıma kabuldeki GKS, APACHE II, SAPS II ve SOFA skorları kaydedildi. Hastalardan yoğun bakım ünitesine yatışta ve 5. gün olmak üzere 2 kez tam kan, serum üre, kreatinin, bilirubin, Na, K, C-reaktif protein (CRP), asetil transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), albumin, total protein ve total kolesterol parametrelerinin çalışılması için kan örnekleri alındı. Lökositoz ve ateş>38°C olduğunda infeksiyöz komplikasyonların tanısı için trakeal aspirat, idrar, kan ve gerektiğinde yara yerinden örnekler alındı. Mikroorganizma identifikasyonları konvansiyonel yöntemlerle, antibiyotik duyarlılıkları CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) önerilerine göre yapıldı. İnfeksiyon tanısı için CDC (*Centers for*

Disease Control and Prevention) kriterleri kullanıldı ve tanı infeksiyon hekimi ile birlikte konularak hastaların tedavileri düzenlendi. Ayrıca hastaların yoğun bakımda, hastanede yatış süreleri ile mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve taburculuk durumu kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için *Kolmogorov-Smirnov* dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü (One way) *Anova* testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *Tukey* testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Kruskal Wallis* testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *Mann Whitney U test* kullanıldı. Normal dağılım gösteren grup içi karşılaştırmalarda *Repeated measures of Anova*, farklılığa neden olan ölçümün tespitinde *Bonferroni* testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise *Pearson Ki-Kare* testi kullanıldı. Veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (SS) veya yüzde olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.07.2010–01.12.2010 tarihleri arasındaki dönemde yatan, yaşları 18 ile 80 arasında değişen 18'i (%40) kadın, 27'si (%60) erkek toplam 45 hasta dâhil edildi. Hastalar rasgele üç gruba eşit olarak dağıtıldı.

Hastaların demografik özelliklerine bakılacak olur ise ortalama yaş $56,6 \pm 18,8$ yıl (XX-XX), ortalama vücut ağırlığı $72,2 \pm 13,8$ kg (40 kg-100 kg), ortalama boyu $165,6 \pm 8,3$ cm (150 -180 cm) ve ortalama VKİ $26,3 \pm 4,9$ (17,8-40) idi. Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-5).

Tablo 5: Gruplardaki hastaların demografik özellikleri (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Yaş	56,9±17,5	53,5±18,9	59,3±20,7	0,701
Kilo	72,2±17,0	72,5±12,4	71,8±12,3	0,99
Boy	163,1±9,0	166,9±8,5	166,7±7,2	0,381
VKİ	27,1±6,2	26,0±4,0	25,8±4,4	0,752
Cins (K/E)	6/9	6/9	6/9	

Hastaların yoğun bakıma yatış nedeni, sigara alkol kullanımı ve kronik hastalık varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-6). APACHE II, SAPS II, SOFA skoru ve Glaskow koma skorları açısından gruplar benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo-7). Yoğun bakımda yatış süresi Grup II'de Grup I ve Grup III'den anlamlı olarak yüksek bulunur iken ($p<0,01$), mekanik ventilasyon süresi Grup II'de Grup I'den istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$) (Tablo-8 ve Şekil 1-2).

Tablo 6: Hastalara ait özellikler (%)

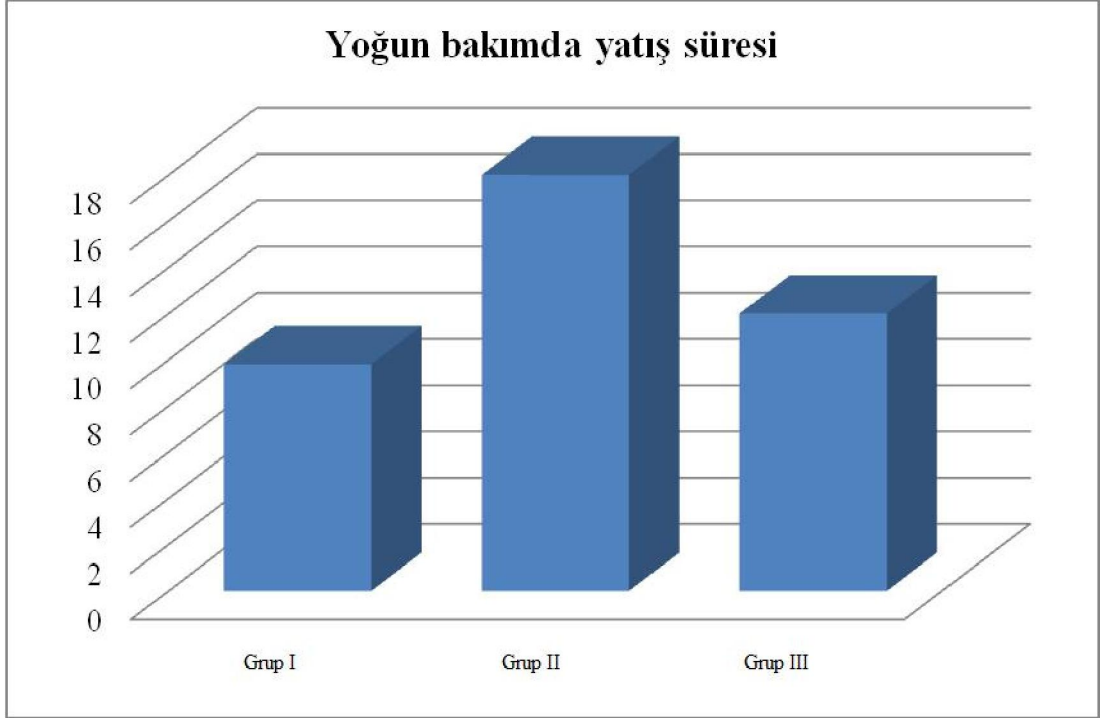
		Grup I		Grup II		Grup III		<i>p</i>
		N	%	N	%	N	%	
Yatış nedeni	medikal	13	% 86,7	11	% 73,3	10	% 66,7	0,689
	cerrahi	1	% 6,7	2	% 13,3	1	% 6,7	
	yanık	0	% 0,0	0	% 0,0	1	% 6,7	
	travma	1	% 6,7	2	% 13,3	3	% 20,0	
Sigara kullanımı	yok	9	% 60,0	7	% 46,7	11	% 73,3	0,329
	var	6	% 40,0	8	% 53,3	4	% 26,7	
Alkol kullanımı	yok	14	% 93,3	14	% 93,3	14	% 93,3	-
	var	1	% 6,7	1	% 6,7	1	% 6,7	
Kronik hastalık	yok	5	% 33,3	7	% 46,7	8	% 53,3	0,690
	solunum	3	% 20,0	1	% 6,7	2	% 13,3	
	kvhs	3	% 20,0	3	% 20,0	4	% 26,7	
	sol-kvs	4	% 26,7	4	% 26,7	1	% 6,7	

Tablo 7: Gruplara göre skora verileri (ort±SS)

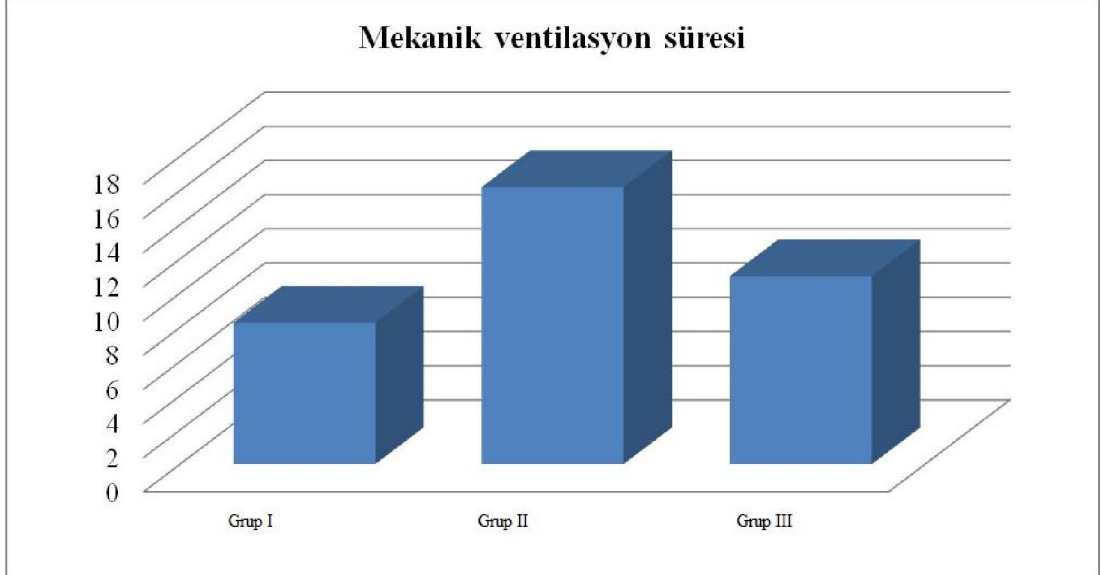
	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
APAHCE II	22,1±6,0	19,1±4,4	20,5±6,9	0,378
SAPS II	42,6±11,6	40,0±9,7	46,7±12,8	0,284
GKS	8,7±3,0	9,7±2,8	6,9±2,9	0,073
SOFA skoru	7,1±2,6	7,2±2,0	8,1±2,8	0,496

Tablo 8: Grupların yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyon süreleri (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	<i>p</i>
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	9,8±4,3	18,0±9,9	12,0±4,7	0,001
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	8,3±4,1	16,2±8,2	11,0±5,2	0,001



Şekil 1: Grupların yoğun bakımda yatış süreleri (gün)



Şekil 2: Grupların mekanik ventilasyon süreleri (gün)

Gruplar arasında 1. gün ve 5. gün CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte; Grup I, II ve III'teki olguların CRP değerlerinde grup içi düşüş de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo-9).

Tablo 9: Grupların CRP değerleri (mg.L⁻¹ ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
CRP 1.gün	13,7±8,4	13,8±10,9	12,2±11,9	0,617
CRP 5.gün	7,0±4,8	11,8±9,4	6,7±5,4	0,40

Hastaların 1. ve 5. gün total protein değerleri için gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Grup I, II ve III'te total protein değerindeki grup içi değişimler de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo-10).

Tablo 10: Grupların total protein değerleri (g.dL⁻¹ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Total protein 1. gün	5,9±0,9	6,1±0,8	5,7±0,7	0,398
Total protein 5. gün	6,0±0,7	5,9±0,7	5,6±0,6	0,30

Hastaların albümin değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde 1.ve 5. günde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo-11).

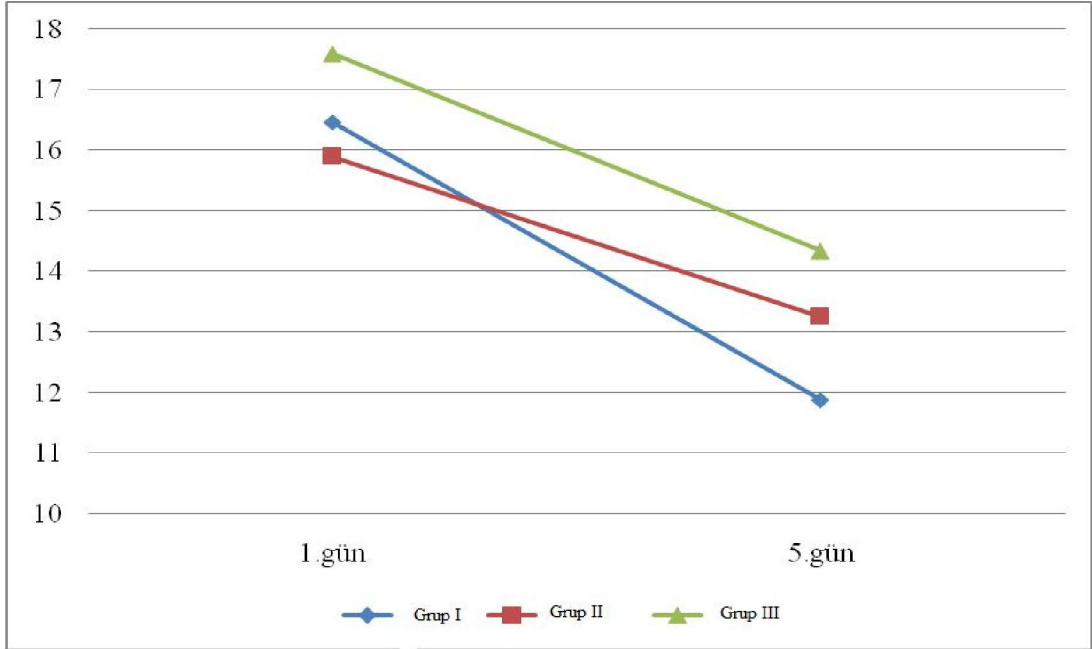
Tablo 11: Grupların albümin değerleri (g.dL⁻¹ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Albumin 1. gün	3,1±0,6	3,1±0,4	2,9±0,5	0,554
Albumin 5. gün	3,0±0,3	3,0±0,4	2,8±0,4	0,262

Olguların lökosit 1. gün ve 5. gün değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p>0,05) (Tablo-12, Şekil-3).

Tablo 12: Grupların lökosit sayıları (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Lökosit 1.gün	16,5±9,5	15,9±9,1	17,6±8,0	0,868
Lökosit 5.gün	11,9±5,4	13,3±6,2	14,3±5,2	0,494



Şekil 3: Grupların lökosit değerleri

Olguların Hb 1.gün ve 5.gün değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$), ancak grup içinde olguların 5. gün Hb değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo-13).

Tablo 13: Grupların Hb değerleri (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Hb 1.gün	12,3±2,5	12,8±2,0	12,3±3,0	0,812
Hb 5.gün	11,4±2,1	11,6±2,0	11,3±3,0	0,904

Olguların Htc 1.gün ve 5.gün değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yok iken; grup içi yapılan karşılaştırmalarda tüm gruplarda olguların Htc değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) (Tablo-14).

Tablo-14: Grupların Htc değerleri (ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Htc 1.gün	37,6 \pm 8,4	38,5 \pm 6,8	37,4 \pm 9,4	0,930
Htc 5.gün	35,0 \pm 7,5	34,9 \pm 6,6	34,1 \pm 9,3	0,941

Olguların 1.gün ve 5.gün sedimantasyon değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p > 0,05$) (Tablo-15).

Tablo-15 Gruplara göre ESH dağılımı (ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
ESH 1.gün	46,1 \pm 35,7	35,6 \pm 28,4	46,3 \pm 40,1	0,638
ESH 5.gün	42,3 \pm 38,9	39,9 \pm 21,1	53,3 \pm 37,0	0,506

Olguların ALT, AST ve total kolesterol 1.gün ve 5.gün değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo-16, Tablo-17, Tablo-18).

Tablo 16: Grupların ALT değerleri (IU. L⁻¹ ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
ALT 1.gün	96,5±179,3	164,9±482,1	212,2±643,4	0,538
ALT 5.gün	41,3±40,8	42,8±36,9	89,2±158,6	0,804

Tablo 17: Grupların AST değerleri (IU. L⁻¹ ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
AST 1. gün	104,9±243,8	142,5±299,1	258,4±758,4	0,376
AST 5. gün	50,1±68,5	45,3±24,2	52,6±43,0	0,175

Tablo 18: Grupların total kolesterol değerleri (mg. dL⁻¹ ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
Total kolesterol 1. gün	131,0±30,9	138,9±36,7	137,4±44,7	0,832
Total kolesterol 5. gün	128,4±39,5	138,3±38,9	134,7±35,9	0,772

Olguların aPTT 1. gün ve 5. gün değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo-19).

Tablo 19: Grupların aPTT değerleri (saniye,ort±SS)

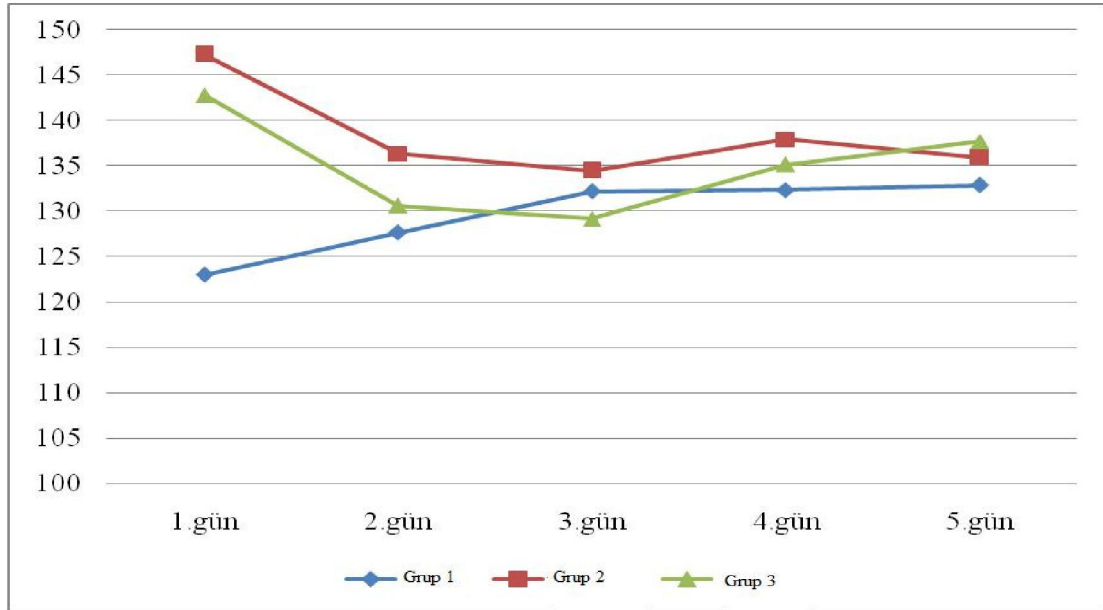
	Grup I	Grup II	Grup III	P
aPTT 1. gün	36,1±23,9	35,3±20,1	36,8±22,4	0,982
aPTT 5. gün	33,1±8,8	34,6±22,0	34,9±19,3	0,580

Grup I'deki olguların 1. gün ortalama kan glikoz değerleri, Grup II ve III'teki olguların değerlerinden anlamlı olarak düşük ($p < 0,05$) iken 2. gün, 3. gün, 4. gün ve 5. gün ortalama kan glikoz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Olguların ortalama kan glikoz değerlerindeki değişimler grup içinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo-20, Şekil-4).

Tablo 20: Grupların ortalama kan glikoz değerleri (mg.dL^{-1} ort \pm SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
1. gün	123,0 \pm 23,5	147,3 \pm 22,8	142,8 \pm 21,0	0,012*
2. gün	127,7 \pm 21,5	136,3 \pm 14,9	130,6 \pm 20,8	0,463
3. gün	132,2 \pm 19,0	134,5 \pm 17,3	129,2 \pm 18,2	0,730
4. gün	132,3 \pm 11,8	137,9 \pm 11,9	135,1 \pm 20,5	0,607
5. gün	132,9 \pm 13,6	135,9 \pm 13,6	137,7 \pm 28,7	0,829

* $p < 0,05$

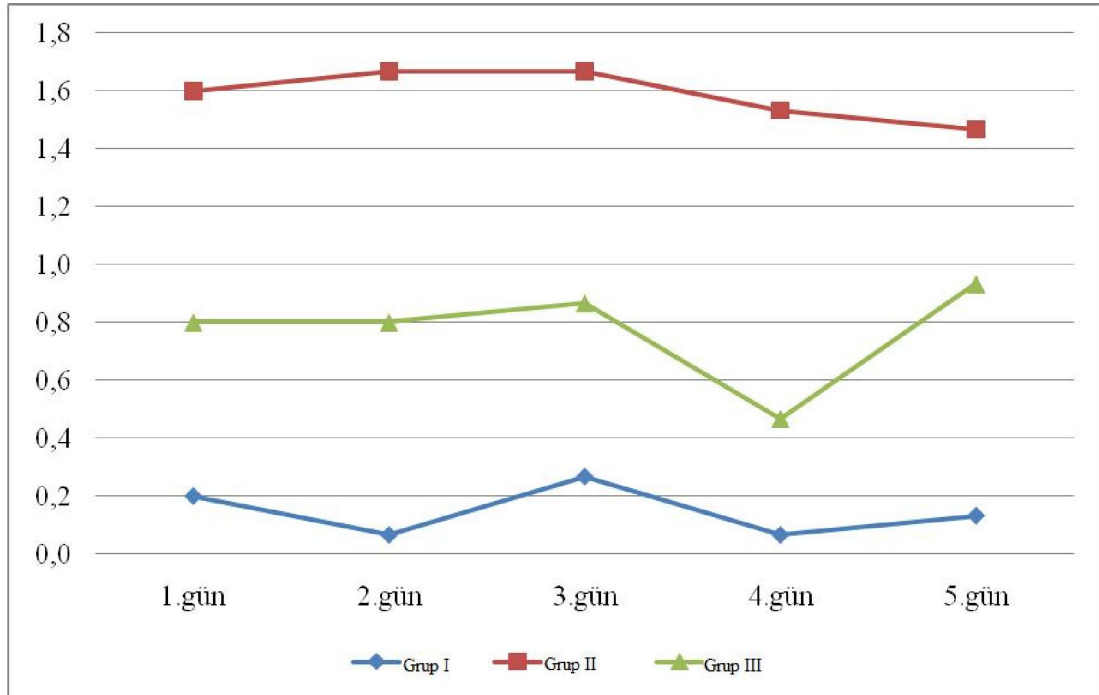


Şekil 4: Grupların ortalama kan glikoz değerleri

Grup II'deki olguların ortalama insülin gereksinimleri, Grup I ve III'teki olguların ortalama insülin gereksinimlerinden anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Grup I, II ve III'deki olguların ortalama insülin gereksinimleri değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). (Tablo-21, Şekil-5).

Tablo 21: Grupların ortalama insülin (IU) gereksinimi (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III	p
1. gün	0,20±0,4	1,60±0,7	0,80±0,9	<0,0001**
2. gün	0,07±0,3	1,67±0,9	0,80±1,0	<0,0001**
3. gün	0,26±0,6	1,67±0,9	0,87±1,1	0,001**
4. gün	0,07±0,3	1,53±0,8	0,47±0,6	0,000**
5. gün	0,13±0,4	1,47±0,9	0,93±1,2	0,001**



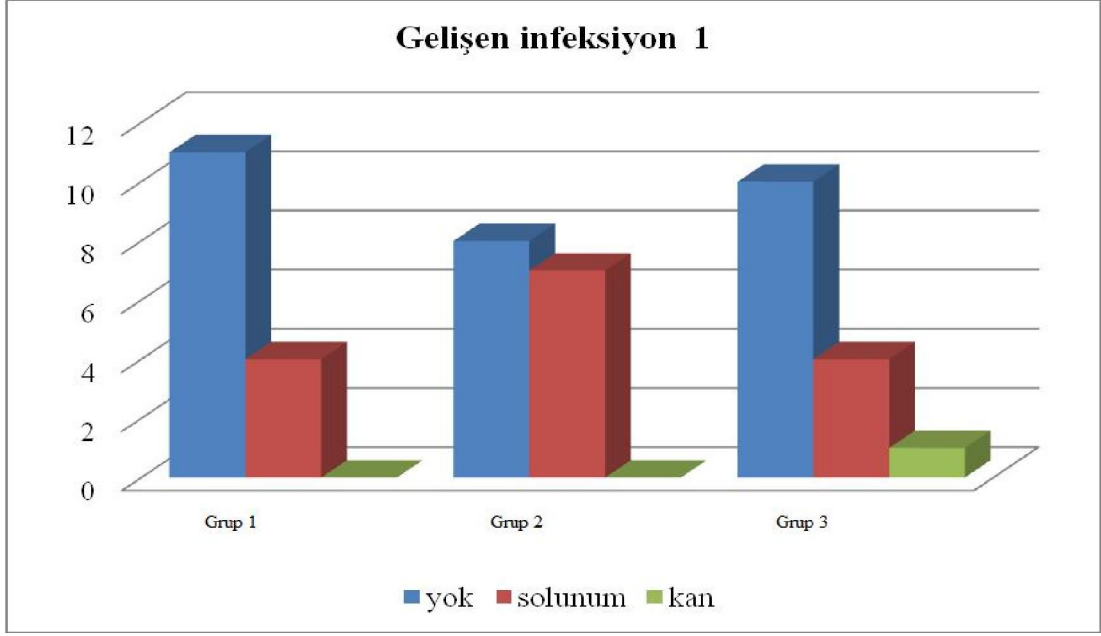
Şekil 5: Grupların ortalama insülin gereksinimleri

Hastalarda gelişen infeksiyonlar gelişme sırasına göre ilk gelişene birincil infeksiyon sonra ikincil infeksiyon ve üçüncül infeksiyon olarak adlandırıldı. Olguların gelişen infeksiyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-22).

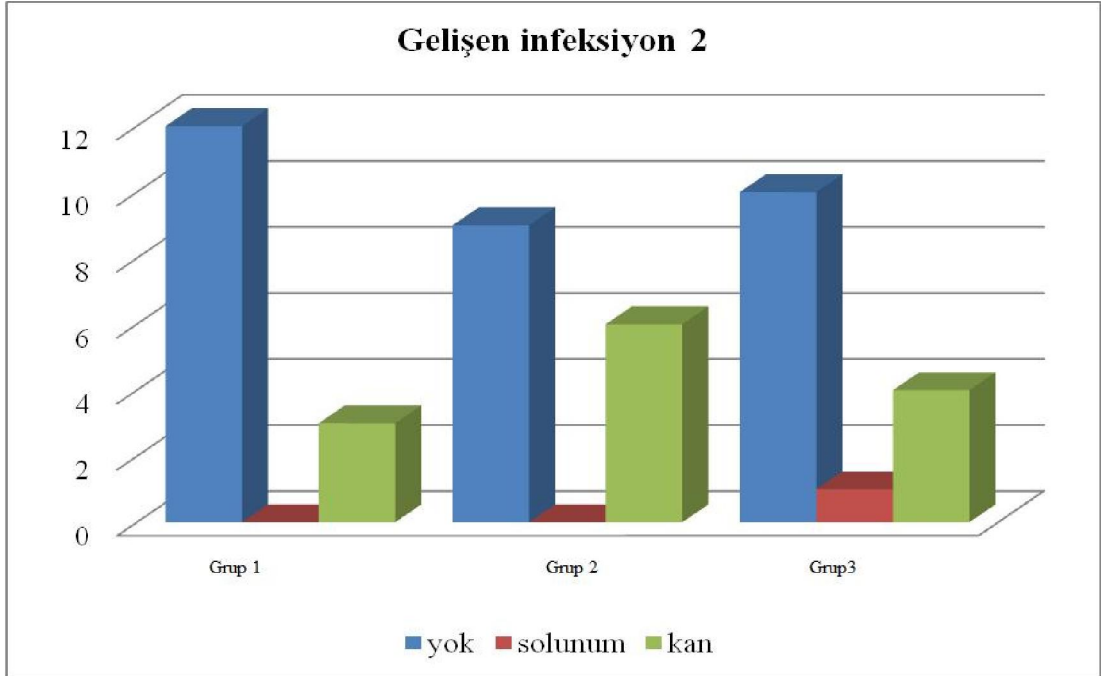
Tablo 22: Gruplara göre Gelişen infeksiyon dağılımı

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		N	%	N	%	N	%	
Gelişen birincil infeksiyon	yok	11	% 73,3	8	% 53,3	10	% 66,7	0,451
	solunum	4	% 26,7	7	% 46,7	4	% 26,7	
	kan	0	% 0,0	0	% 0,0	1	% 6,7	
Gelişen ikincil infeksiyon	yok	12	% 80,0	9	% 60,0	10	% 66,7	0,474
	solunum	0	% 0,0	0	% 0,0	1	% 6,7	
	kan	3	% 20,0	6	% 40,0	4	% 26,7	
Gelişen üçüncül infeksiyon	yok	15	% 100,0	13	% 86,7	13	% 86,7	0,334
	uriner	0	% 0,0	2	% 13,3	2	% 13,3	

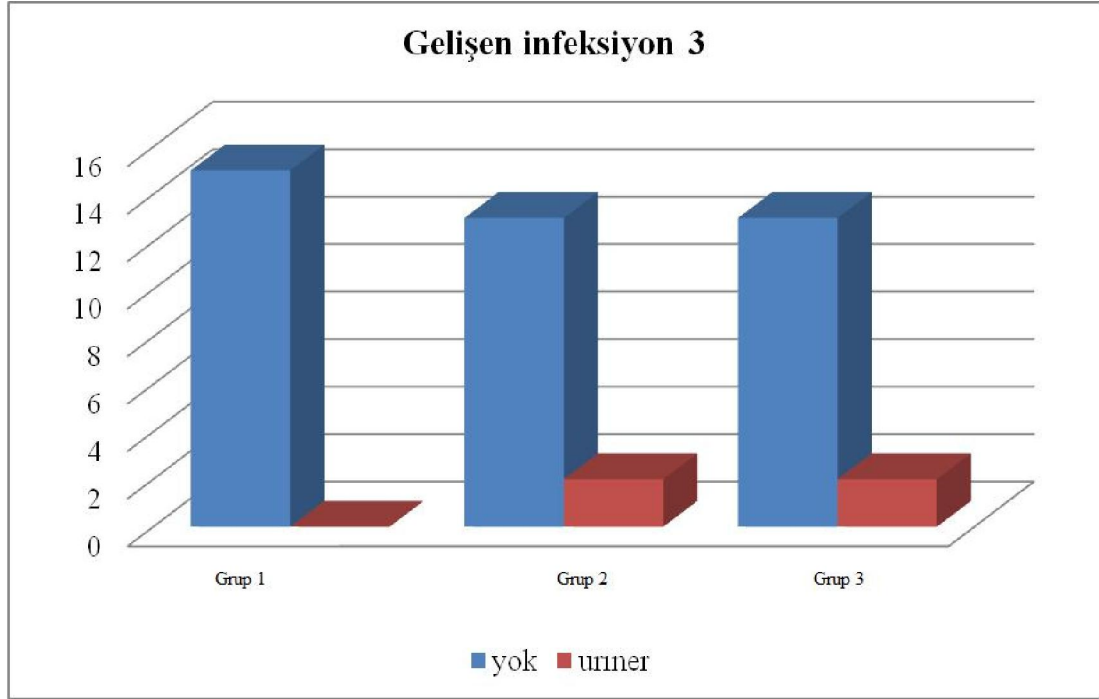
Oluşan infeksiyonlar ve gelişen infeksiyon kaynakları açısından gruplararası karşılaştırma şekil 6-8'te gösterilmiştir.



Şekil 6: Gruplar arasında gelişen birincil infeksiyonların dağılımı



Şekil 7: Gruplar arasında gelişen ikincil infeksiyonların dağılımı

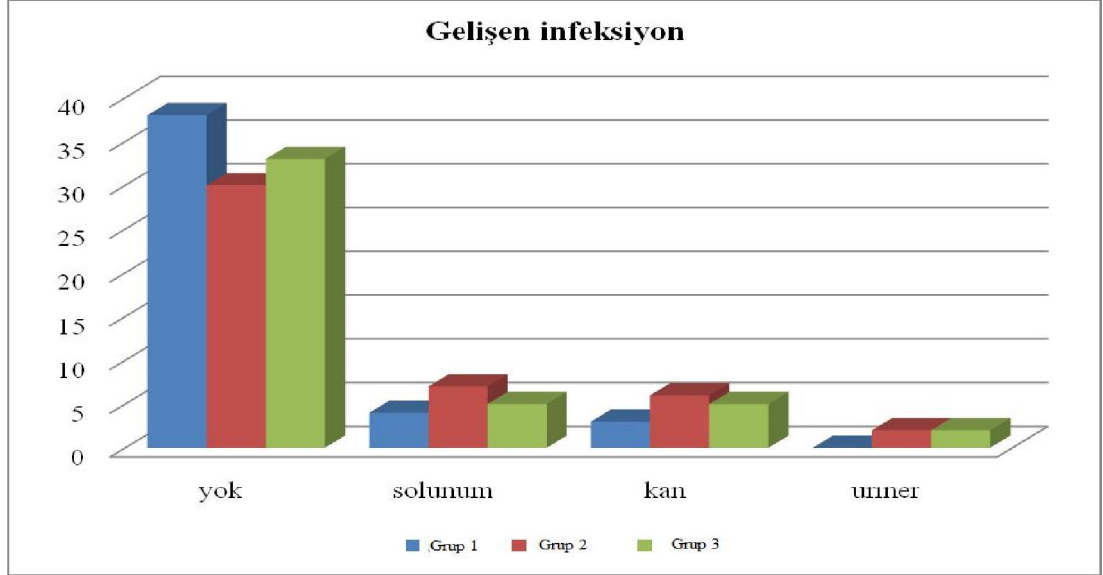


Şekil 8: Gruplar arasında gelişen üçüncül infeksiyonların dağılımı

Olguların toplamda gelişen infeksiyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-23, Şekil-9).

Tablo 23: Gruplara göre toplamda gelişen infeksiyon dağılımı

		Grup I		Grup II		Grup III		<i>P</i>
		N	%	N	%	N	%	
Gelişen infeksiyon	Yok	38	84,4	30	66,7	33	73,3	0,564
	Solunum	4	8,9	7	15,6	5	11,1	
	Kan	3	6,7	6	13,3	5	11,1	
	Üriner	0	0,0	2	4,4	2	4,4	



Şekil 9: Gruplar arasında toplam gelişen infeksiyon dağılımı

Yoğun bakımda alınan değişik örneklerden yapılan kültürlerde izole edilen toplam 68 etken mikroorganizmanın 24'ü gram pozitif (%35,2), 38'i gram negatif (%55,9), 6'sı ise *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* (%8,9) idi (Tablo-24).

Tablo-24: Kültürlerden izole edilen etken mikroorganizmalar

Etken mikroorganizma	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gram negatif	38	55,9
Gram pozitif	24	35,2
<i>Candida spp.</i> ve <i>Aspergillus spp.</i>	6	8,9

En sık izole edilen etken mikroorganizmalar; *P.aeruginosa* 13, *A.baumannii* 10, *S.aureus* 12, KNS 9, *Candida spp.* 4, *Klebsiella spp.* 5, *E.coli* 5, *Entereococcus spp.* 3, *Enterobacter spp.* 2, *Aspergillus spp.* 2, *Proteus spp.* 1 ve *M.catarrhalis* 1 idi. Polimikrobiyal infeksiyonlardan dolayı mikroorganizma sayısı hastane infeksiyonu etken sayısından fazla bulundu. Etken mikroorganizmaların dağılımı ise tablo-25'te gösterildi.

Tablo - 25: İzole edilen nozokomiyal enfeksiyon etkenleri

Mikroorganizma	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>P.aeruginosa</i>	13	20,2
<i>S.aureus</i>	12	17,7
<i>A.baumannii</i>	10	14,8
<i>KNS</i>	9	13,3
<i>Klebsiella spp.</i>	5	7,3
<i>E.coli</i>	5	7,3
<i>Candida spp.</i>	4	6
<i>Entereococcus spp</i>	3	4,4
<i>Enterobacter spp</i>	2	3
<i>Aspergillus</i>	2	3
<i>Proteus spp.</i>	1	1,5
<i>M.catarrhalis</i>	1	1,5
Toplam	68	100

Birinci sıklıkta solunum yolu enfeksiyonunda en sık *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izole edilirken, ikinci sıklıkta izlenen kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise en sık KNS ve *S.aureus* izole edilmiştir. Bunların yanında *Pseudomonas spp* ve *Enterobacter*'lerde sık rastlanılan etkenler olmuştur. Üriner sistem enfeksiyonlarında ise en sık izole edilen mikroorganizmalar *Candida spp* ve *E.coli* olmuştur. Bu etkenleri sıklık sırasına göre *P.aeruginosa* ve *Klebsiella spp* takip etmiştir.

Olguların sonuç açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo-26).

Tablo 26: Gruplara göre sonuçların dağılımı

		Grup I		Grup II		Grup III		<i>P</i>
		N	%	N	%	N	%	
Sonuç	İyileşme	10	% 66,7	9	% 60	9	% 60,0	0,910
	Mortalite	5	% 33,3	6	% 40	6	% 40,0	

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda beslenme, beslenme yetersizliğinden kaynaklanabilecek olumsuz etkilerin engellenmesinin yanında, son 20 yılda üzerine birçok araştırma yapılan immünonutrisyon gibi beslenme şekilleri ile tedaviye yardımcı olmaktan çok tedavi edici bir özelliğe yönelmiştir (3).

İmmünonutrisyon ile ilgili yapılan çalışmaların karmaşıklığına rağmen, sonuçlar dikkatlice incelenmiştir. Bu incelemenin sonucunda; glutamin, arjinin, omega-3 poliansature yağ asitleri, nükleotidler ve bazı peptidlerin inflamatuvar yanıtı düzenleme kapasitesinin olduğu görülmüştür (3).

Klasik bilgiler, bize yeterli beslenmenin zorunlu olduğunu ve aynı zamanda kontrendikasyon yoksa enteral yolun parenteral yola tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir (18). Ayrıca beslenme şekli olarak enteral yol kullanılmadığında; tükürük ve intestinal kanal sekresyonlarının inhibisyonu, gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımın inhibisyonu, potansiyel patojen mikroorganizmaların artışı, koruyucu enterik floranın azalması, ince bağırsak ve kolon mukozasında atrofi, artmış bakteri translokasyonu, sepsis ciddiyetini ve oranını etkileyebilen antioksidan kaynağı sunumunun azalması gibi olumsuz sonuçlar ile karşılaşılacağını belirtmektedir (58).

Ancak immünonutrisyon araştırmalarının sonuçları, glutamin ve arjinin gibi immün öğelerin verilme şekline dair farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık uygulama dozu ve hasta popülasyonu çeşitliliği ile birlikte sonuçların yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir (59). Bu nedenle immünonutrisyonun kritik hastalarda infeksiyöz morbidite ve mortaliteyi düzelttiğini savunan çalışmaların aksine anlamlı bir etkisinin olmadığını savunan araştırmalar da bulunmaktadır (47, 51, 52). Son günlerde bu çelişkiyi çözmeye anahtar noktasının, yöntemsel tasarımı ile ortadan kaldırılabilmesi gündeme gelmiştir (59).

Bu nedenle çalışma yönteminin tasarlanmasında, gerek daha fizyolojik olan enteral beslenmeden klinik olarak yararlanmak ve gerekse total parenteral beslenmenin komplikasyonlarından korunmak için her 3 grupta da beslenme ürünlerini enteral yol ile sağladık. Böylece her grupta enteral beslenmeyi sabit tutarak, asıl amacımız olan farklı yollar ile glutamin desteğinin biyokimyasal ve klinik sonuçlara etkisini ortaya koyabilmek için, glutamin uygulama şeklini tek değişken olarak belirledik. Bu amaca yönelik olarak; enteral, parenteral ve kombine enteral-parenteral yol ile glutamini her grupta eşit dozda uyguladık.

2002 yılında Novak ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir meta-analizde, glutamin desteğinin sonuçlara etkisi incelenmiş ve bu incelemeye 14 randomize çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar cerrahi hastalarda ve kritik hastalarda yapılanlar şeklinde ikiye ayrılmış, bunların 6 tanesinin kritik hastalarda ve 8 tanesinin ise cerrahi hastalarda olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmalarda, çoğunluk parenteral olmak üzere, enteral ve parenteral glutamin uygulaması kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Novak ve ark. bu meta-analizde, yapılan araştırmaları yöntemsel kalite açısından skorlamışlardır (0-14 arası). En yüksek skoru 11 puanla Griffiths ve ark. almış, diğerleri ise genellikle 10 puanın altında kalmıştır. Yapılan meta-analizin odaklandığı noktalar ise; glutaminin uygulanma yolu, uygulanma dozu, mortaliteye, infeksiyöz komplikasyonlara ve hastanede yatış süresine etkisi olarak göze çarpmaktaydı. İncelenen araştırmalarda, glutamin $0,16-0,57 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ arasında uygulanmıştır. Sonuçta Novak ve ark. ciddi hastalık durumunda, hem enteral hem de parenteral glutamin desteğinin klinik sonuçları olumlu etkilediğini belirtmişlerdir. Ancak parenteral uygulamanın enterale oranla mortalite, hastanede yatış süresi ve komplikasyonları daha çok azalttığı ve özellikle bu olumlu sonuçların yüksek doz glutamin ile sağlandığını savunmuşlardır (53). Hem enteral hem de parenteral uygulama yollarına dair olumsuz sonuç bildiren çalışmalar olsa da; glutamin desteğinin intravenöz yol ile sağlanması genel kabul gören bir yöntemdir. Bu noktadaki tartışmalar, her 3 yolun da (enteral, parenteral ve kombine enteral-parenteral) karşılaştırılmasına ve etkinliklerinin değerlendirilmesine kaymıştır (2).

Novak ve ark. (53), glutamin için yüksek doz olarak $0,2 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ 'den daha fazla dozları kabul ederken; Hall ve ark. (52) yaptıkları çalışmada günde 20 gramdan

fazla glutamin alanlar ile 20 gramdan daha az alanlar arasında klinik sonuçlar açısından bir korelasyon bulamamışlardır. Diğer yandan $0,2 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozun üstündeki dozların yüksek kabul edilmesinin aksine, Singleton ve ark. (47) deneysel çalışmalarına dayanarak $\geq 0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozunu yüksek olarak tanımlamışlardır. Tek doz halinde $0,75 \text{ g.kg}^{-1}$ glutamin uygulayıp, sepsis sonrası sağkalımın arttığını ve aynı zamanda akut akciğer hasarının azaldığını kanıtlamıştır. Daha yüksek dozda glutamin ile daha yararlı etkilerin elde edilebileceği sonucuna varmıştır (47).

2005 yılında Schulman ve ark. (51) hem enteral hem de yüksek doz glutamin uygulamasının karşıtı sonuçlara sahip bir çalışma yayınladılar. 185 cerrahi travmalı yoğun bakım hastasını 3 gruba ayırarak; hastalara standart enteral ürün, buna ilave enteral glutamin ya da glutaminli ticari enteral beslenme ürünü uyguladılar. Sonuçta enteral glutaminin yararlı olmadığını gösterdiler. Diğer çalışmalardan farklı olarak verilen glutamin dozu $0,6 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ idi.

Glutamin dozu ile ilgili sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmaya, 6 erkek gönüllü dahil edildi. Enteral ve intravenöz olmak üzere glutamin uygulandı ve plazma glutamin düzeyleri ölçüldü. Renal yetmezlik ve kritik hastalık gibi glutamin tüketim ve üretimini etkileyen durumların elimine edildiği koşullarda, ölçülen konsantrasyonlar anlamlı bir değişiklik göstermedi. Ancak yapılan karşılaştırmada, intravenöz glutamin uygulaması, plazma düzeyinde bir artış eğilimi gösterdi (60).

Postoperatif 17 hastayı içeren, prospektif randomize bir çalışmada, hastalara rastgele $0,3 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozunda enteral ya da parenteral glutamin uygulanmıştır. 5 günün üzerinde sürdürülen bu uygulamada, birinci ve beşinci günde laboratuvar analizi yapılmış ve sonuçlar kaydedilmiştir. Her iki grupta da kontrol değerlere oranla 1. ve 5. günde plazma glutamin düzeyleri azalmıştır. Gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemekle birlikte parenteral gruptaki değerler, normal değerlere yaklaşma eğilimi göstermiştir (61).

Literatürde kesin bir 'yüksek doz' tanımlaması bulunmamakla birlikte, genelde $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ kabul edilebilir bir düzey olarak göze çarpmaktadır. Aynı zamanda tüm çalışmalar incelendiğinde farklı glutamin uygulama yollarına rağmen farklı bir

doz ne enteral ne de parenteral için tanımlanmıştır. Halbuki enteral glutaminin ilk geçiş eliminasyonuna uğraması bize hesaplanmış farklı dozları düşündürmektedir. Fakat literatürde bu konuya yönelik net bir sonuca rastlayamadık. Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmaya dahil ettiğimiz hastalara, doz yetersizliği şüphesini elemek için $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ glutamin uygulamayı hedefledik. Aynı zamanda diğer çalışmalarda (44) olduğu gibi, farklı uygulama yolları için aynı dozu vermeyi tasarladık.

Organ yetmezliği bağlamında yoğun bakım hasta popülasyonunda karaciğer ve böbrek işlevi önemli bir yer tutmaktadır. Karaciğer işlevini değerlendirmek için tetkik ettiğimiz biyokimyasal belirteçlerden (AST, ALT, albumin, PT, bilirubin, alkalin fosfataz) albumin, bize ayrıca beslenme durumunun değerlendirilmesi için de bilgi sağlamaktadır. Glutamin araştırmalarında, hedeflenen beslenme yeterli düzeyde uygulandığı belirtilmektedir.

Ratlarda yapılan deneysel bir hayvan çalışmasında, peritoneal olarak 5-*florourasil* verilmiş ve glutaminin karaciğere etkisi araştırılmıştır. Analizler sonucunda beslenmede alanil-glutamin desteğinin, karaciğerin glutatyon sentezini artırıp glutatyon deposunu koruduğu ve bu suretle karaciğer dokusu hasarını engellediği gösterilmiştir (62).

$0,3 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozunda parenteral glutamin verilen çalışmalarda albumin ve total kolesterol değerleri kontrol grubuyla benzerlik göstermektedir (49, 61). Hond ve arkadaşları (50) ile Albers ve arkadaşlarının (45) çalışmalarında ayrıntılı bilgi verilirse de karaciğer işlevi testlerinde bozulma olmadığı ve gruplar arasında fark gözlenmediği belirtilmiştir. Karaciğer işlevi açısından parametreler hakkında iki çalışma bize ayrıntılı bir analiz sağlamaktadır (44, 63). Parenteral verilen glutamin desteği ile kontrol grubu arasında albumin, ALT, total kolesterol, trigliserid ve bilirubin değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir (44). Enteral ve parenteral uygulamanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığı diğer çalışmada da AST, ALT, albumin değerleri bağlamında bir fark görülmemiştir (63). Bizim çalışmamızda ise yapılan biyokimyasal tetkikler sonucunda yoğun bakıma kabulde yüksek olan AST ve ALT düzeyleri 5. günde her üç grupta da azalmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Total kolesterol ve albumin düzeyleri de gruplar

arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Elde ettiğimiz bulgular Jiang ve arkadaşlarının ve aynı zamanda Luo ve arkadaşlarının elde ettikleri bulgular ile uyumlu idi (44, 63).

Yoğun bakım morbidite ve mortalitesinde çok önemli olan böbrek işlevleri açısından, glutamin uygulamasının güvenli olduğu görülmektedir. BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuyla genellikle benzerlik gösterdiği gözlenmiştir (44, 45). Bu çalışmalardan farklı yonteme sahip olan çalışmada da enteral, parenteral ve kontrol grubu arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (63).Bizim çalışmamızda da gruplar arasında böbrek fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca yaptığımız total protein sonuçları gruplar arasında ve gruplar içinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Kritik hastalık sürecinde, koagulasyon sistemi, patofizyolojiye etki eden temel organ sistemleri (kardiyovasküler, respiratuvar, renal, hepatik, santral sinir sistemi ve koagulasyon) içinde yer almaktadır. Endotelyum, birbirine zıt etkili hematolojik mediatörler üretmekte ve koagulasyon-antikoagulasyon arasındaki dengeyi sağlamaya çalışmaktadır. Bu süreç içinde çeşitli ilaçların uygulanması beraberinde birçok sorunu da getirmektedir (örneğin düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı trombositopeni oluşumu gibi). Ayrıca sık kan örneklemesinden kaynaklanabilecek ve inflamatuvar sitokinlerin eritropoetin yapımını sınırlamasına bağlı 'kritik hastalık anemisi' terimi güncellik kazanmıştır. Bu nedenle, skorlama sisitemlerinin de parametreleri olarak, hematolojik değerleri rutinde takip etmek zorunlu gibi görünmektedir (64).

Yapılan bir çalışma, parenteral $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ glutamin desteğinin, lökosit, trombosit ve hemoglobin değerleri bağlamında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını göstermiştir (44).

Bizim çalışmamızda ise analiz ettiğimiz hemoglobin ve hematokrit değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca gruplar içindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk; ancak bu azalma klinik olarak anlamlı bir düşüş değildi ve biz bunun tahlil için alınan kan

örneklemesine bağlı yani iatrojenik olduğu kanaatine vardık. Diğer bir parametre olan aPTT açısından gruplar arasında ve gruplar içinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hiperglisemi, önemli olumsuz etkileri olan bir klinik durumdur. Yoğun bakımda etkin hiperglisemi tedavisinin zorunluluğu Van den Berghe'nin (25) alışması ile bir kez daha vurgulanmış ve bu araştırmadan sonra geleneksel bolus insülin verilmesi yerine sürekli infüzyonu esas alan 'yoğun insülin protokolü' uygulanır olmuştur. Bu alışma, aynı zamanda, morbidite ve mortalitede düzelmeyi sağlamak için yeterli beslenme kadar 'yoğun insülin tedavisinin' de rutin uygulama olması gerektiğini ortaya koymuştur.

Glutaminin, serum glikoz düzeyine olumlu etkisi olduğu öne sürölmektedir. Bu glikoz düzeyini azaltıcı etkisinin; yağ asidi oksidasyonunu ve lipolizi inhibe etmesi ve aynı zamanda lipid tarafından indüklenen insülin direncini azaltması gibi lipid metabolizması üzerindeki etkileri ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir (65). Bu hipotez, multitravmalı yoğun bakım hastalarında parenteral uygulanan alanil glutaminin, insülin duyarlılığının azalmasını önlemesi ile desteklenmiştir (66).

Ratlarda yapılan ilk çalışmalarda, glutamin desteğinin intravenöz lipid uygulaması sırasında gelişen hiperlipidemi ilişkili glikoz regölyasyonunun bozulmasını önlediği deneysel olarak gösterilmiştir (67). 2006 yılında yapılan çalışmada ise, parenteral L-alanil-L-glutamin hem infeksiyöz komplikasyonları hem de hiperglisemi oluşumunu (eř zamanlı olarak insülin gerektiren hiperglisemi oranını) azalttığı sonucuna varılmıştır (48). Fakat 2008 yılında Luo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, enteral ve parenteral glutamin verilen gruplar ile kontrol grubu arasında 9 günlük ortalama glikoz düzeyi bağlamında bir fark gözlenmemiştir (63).

Yapmış olduğumuz tetkikler sonucunda ortalama glikoz düzeyleri açısından birinci günde farklılık gözlenmiştir. Ancak diğer günlerdeki takiplerde fark oluşmamıştır. Bu bağlamda hastalara uygulanan yoğun insülin tedavisinin etkisinin önemli olduğu düşünöncesindeyiz. Gruplara uygulanan ortalama insülin düzeyleri

açısından ise birinci günde enteral glutamin grubunun değerleri anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Diğer yandan ortalama insülin gereksiniminin enteral glutamin grubu>kombine glutamin grubu>parenteral glutamin şeklinde sıralandığı görülmüştür. Bunun hastaların başlangıç glikoz değerlerinin yüksek olması ve glutamin farklı yollar ile verilmesinin etkilerinin toplamından olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmaların odaklandığı noktalardan birisi olan mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ya da hastanede yatış süreleri, gerek infeksiyon ve organ sistemlerinin yetmezliğini içine alan morbiditeyi gerekse maliyeti olumsuz etkileme üzerinde dikkatle durulması gereken bir sorundur. Hastane içi mortalite için risk etmeni olarak uzun süren YBÜ yatışı ve bu sırada edinilen infeksiyon karşımıza çıkmaktadır (68). Bu süreçte edinilen infeksiyon etkenleri, toplum kaynaklı olanlardan farklı olarak çoğu antibiyotiğe dirençli olup tedavinin başarılı olmasını olumsuz etkilemektedir. Özellikle mekanik ventilasyonun kritik yoğun bakım hastalarında, kardiyovasküler ve solunum sistemi başta olmak üzere organ sistemlerine yüklediği istenmeyen etkiler, sürecin uzaması ile daha da kötüleşecektir. Bu nedenle hem mekanik ventilasyon süresi hem de yoğun bakım ya da hastanede yatış süresinin kısaltılabilmesi, tedavi etkinliği için çok önemlidir (69).

Glutamin desteğinin kontrol grupları ile karşılaştırıldığı bazı araştırmalarda, glutaminin yoğun bakım ve hastanede yatış ile mekanik ventilasyonu olumlu etkilemediği gösterilmiştir (45, 51). Dechelotte ve arkadaşları ise parenteral glutamin grubunda, yoğun bakım kalış süresinin fazla, infeksiyon komplikasyonlarının daha az olduğunu bulmuştur. Fakat burada hiperglisemi gibi infeksiyona zemin hazırlayacak bir parametrenin kontrol grubunda daha sık görüldüğü göz ardı edilmemelidir (48). Luo ve arkadaşlarının araştırmasında glutaminin enteral ya da parenteral uygulaması ile kontrol grubu arasında YBÜ'de yatış ve mekanik ventilasyon açısından bir fark gözlenmemiştir. İnfeksiyon verilerinin karşılaştırılmadığı bu araştırmada, diğer gruplarda yokken, enteral glutamin grubunda ARDS meydana gelmesi dikkate değer bir ayrıntı gibi görünmektedir (63). Bizim çalışmamızda ise enteral glutamin uygulanan gruptaki yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyonda kalış ortalama süreleri, diğer gruplardan anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli etkenlerin başında infeksiyon oluşumu gelmektedir. Yapılan bir çalışmada, yoğun bakımda edinilen infeksiyon; YBÜ'de ve hastanede yatış süresini uzatmış, yoğun bakıma kabulde infeksiyon olup olmamasından bağımsız olarak hastane mortalitesini artırmıştır. Bu çalışma sonucunda YBÜ'de edinilen infeksiyonun hastane mortalitesi açısından bağımsız bir risk etkeni olduğu kanaatine varılmıştır (68).

Bu hasta popülasyonunun özellikle infeksiyona yatkınlığının nedenleri arasında; immünsupresyon ya da çeşitli organ yetmezlikleri gibi eşzamanlı hastalıkların var olması ve bunların yoğun bakımda kalış süresini uzatmasına ilaveten birçok invaziv girişimin (arter kanülasyonu, santral ven kateterizasyonu, entübasyon, mekanik ventilasyon, trakeostomi, hemodiyaliz vb.) yapılması yer almaktadır. Bu nedenle oluşabilecek infeksiyonların gerek yoğun bakımda ve gerekse hastanede kalış süresini artırması ve bu süreçte oluşan ek sorunlar doğrudan ya da dolaylı olarak maliyeti ve mortaliteyi artırmaktadır (70). Bahsedilen nedenlerden dolayı, yoğun bakımla ilgili klinik çalışmalar özellikle infeksiyonun değerlendirilmesine özel bir önem vermektedir. Yapılan müdahalelerde infeksiyonun önlenmesi için gerekli asgari önlemlerin alınmasının yanında, çeşitli tedavi yöntemlerinin ve ilaçların yoğun bakım infeksiyonları açısından olumlu ve olumsuz yönlerinin irdelenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle beslenmede glutamin desteğinin değerlendirildiği araştırmalarda, infeksiyon oluşumuna glutaminin etkisinin ne olduğu ayrı bir yer işgal etmektedir (45, 48, 57).

Çekal ligasyon geçiren ve ponksiyona bağlı sepsis oluşturulan farelerde yapılan deneysel bir araştırmada, 0,75 glutamin ve serum fizyolojik uygulanmıştır. İnflamatuvar sitokinler, akciğer hasarı ve 5 günlük sağkalım analiz edilmiştir. Sonuçta glutaminin sepsis ve akut akciğer hasarına karşı koruyucu etkisinin, ısı şok proteini-70'e bağlı olduğu gösterilmiştir (71).

İnfeksiyon takibinde klinik ve radyolojik değerlendirme ile kan, trakeal sekresyon ve idrar kültürü gibi tetkiklerin dışında biyokimyasal belirteçlerin (CRP,

ESH, WBC) kullanımı yaygındır. Pierrakos ve ark, yapmış oldukları bir incelemede 3370 çalışmada 178 farklı biyokimyasal belirtecin infeksiyon ve sepsis tanısı için kullanıldığını görmüşlerdir (72). Bu belirteçler arasında CRP'nin sepsis için daha yaygın kabul gördüğünü ancak diğer inflamatuvar koşulların da hesaba katılması gerektiğini belirtmişlerdir. Ancak biyokimyasal belirteçlerin hiçbirinin klinik uygulamada kullanımının yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir.

C-reaktif protein, bir akut faz reaktandır. İnfeksiyon, travma, iskemi, yanık ve inflamasyonda kan düzeyi hızla artmaktadır. CRP, sıklıkla yoğun bakımda infeksiyon belirteci olarak kullanılmasının yanında, serum konsantrasyonunda artma bize organ hasarı ve mortalite hakkında da bilgi sağlamaktadır. 313 yoğun bakım hastasında yapılan bir araştırma, yoğun bakıma kabulde yüksek CRP düzeyinin (>10 mg.dL⁻¹) düşük CRP düzeyi ile (<1 mg.dL⁻¹) karşılaştırıldığında respiratuvar, renal ve koagülatif yetmezlik ve mortalitede artış, 48 saatlik süre içinde yüksek CRP düzeyinde azalmanın mortalitede azalma (%15,4), artmanın ise mortalitede artış ile birlikte olduğunu (%60,9) göstermiştir. Bu nedenle glutamin ile ilgili birçok çalışmada, gerek infeksiyon ve gerekse prognoz açısından hastaları değerlendirmek için CRP düzeyi takibi yapılmıştır.

Oral yoldan 21 g.gün⁻¹ dozunda uygulanan glutamin, Crohn'lu hastalarda, CRP düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (50). Aksine parenteral glutamin, 3 çalışmada azalmaya yol açmıştır (48, 49, 57). Ancak bu çalışmalarda CRP standart beslenmenin uygulandığı grupta da azalmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu araştırmalar incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel belirgin bir yarar göstermediği görülmüştür. Aynı zamanda CRP'deki bu azalmalar yoğun bakımda infeksiyon oranı ve prognoz bağlamında korelasyon göstermemektedir. Ancak parenteral glutamin uygulanan bir çalışmada 6 aylık mortaliteyi azaltmıştır (56). Bizim CRP sonucumuzda ise gruplar arasında istatistiksel ve klinik fark gözlenmedi. Ancak CRP düzeyleri, parenteral ve kombine enteral+parenteral glutamin gruplarında belirgin olarak azalma eğilimi göstermiştir.

İnfeksiyon ve inflamasyon durumunu belirlemede CRP kadar, ESH de bize yardımcı olmaktadır. Barbosa ve arkadaşlarının, 1 ay-2 yaş arasında değişen 9 infantta yaptığı çalışmada, enteral glutamin uygulaması ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. İzlemede kullanılan ESH değerleri açısından, birinci ve beşinci günlerde, grup içi ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (73). Bizim çalışmamızda ise ESH değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

İnfeksiyon takibinde önemli bir tetkik olan lökosit sayımı açısından, Ockenga ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, parenteral glutamin destekli grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (49). Jiang ve arkadaşlarının araştırmasında elde edilen sonuçlar da bu çalışma ile benzerlik göstermekteydi (44). Luo ve arkadaşlarının (63) çalışmasında, enteral ve parenteral glutamin kontrol grubuyla karşılaştırılmış, sekizinci gündeki sonuçlarda lökosit sayımı bağlamında bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da, Luo ve arkadaşlarının (63) çalışmasına benzer sonuca ulaşmıştır.

Parenteral ve enteral beslenmenin glutamin ile desteklendiği hastalarda, meydana gelen infeksiyon oranlarının karşılaştırıldığı araştırmalarda, intravenöz ya da enteral glutamini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (48, 74). Dechelotte ve arkadaşları (48) yoğun bakım ünitesine kabul edilen komplikasyonlu postoperatif, pankreatit ve multitravmalı 114 hastayı dahil ettikleri randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, bir gruba total parenteral beslenmeye ilave olarak $0,5 \text{ g.kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ dozunda intravenöz yoldan L-alanil-L-glutamin uygulamıştır. Her iki grupta da 50'şer hasta istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Gruplar arasında C-reaktif protein ve glutamin düzeyleri, hastane ve yoğun bakımda yatış süreleri, infeksiyon epizodları ve hiperglisemi ile hipertrigliseridemi gibi metabolik sorunlar karşılaştırılmıştır (48). Yapılan tetkikler sonucunda, glutamin düzeyleri kontrol grubunda üçüncü ve altıncı günde (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha düşük bulunmuştur. Ancak her iki gruptaki değerlerin de birinci gündeki kontrol değerlerden daha yüksek oldukları gözlenmiştir. CRP ise her iki grupta azalmıştır. İki grupta da pnömoni, cerrahi yara infeksiyonu, sepsis, intravenöz kateter infeksiyonu gözlenmiştir. Parenteral glutamin ile desteklenen grupta nozokomiyal infeksiyon

daha az görülmüş (%32'ye karşı %23); üriner sistem infeksiyonu kontrol grubunun 4 hastasında oluşmuşken glutamin alan grupta görülmemiştir. Sonuçta olumsuz olaylar ile parenteral glutamin grubunda daha az karşılaşılmıştır (48).

Kudsk ve arkadaşları (75) tarafından mukozal bağışıklığın önemli bir ögesi olan ve respiratuvar, intestinal mukozada bulunan immünglobulin A düzeyindeki değişiklikleri irdeleyen bir araştırma yapılmıştır. Total parenteral beslenmeye eklenen parenteral glutamin, intestinal ve ekstraintestinal immünglobulin A ve interlökin-4 düzeyini artırmıştır. Diğer yandan intestinal interlökin-10 düzeyinin korunmasını sağlamıştır.

1998 yılında Houdjik ve arkadaşlarının (74) 60 tane multitravmalı hastada yapmış oldukları araştırmada, glutamin destekli enteral beslenmenin infeksiyon oluşumu açısından etkinliği karşılaştırılmıştır. Glutamin alan grupta pnömoni (%45'e karşı %17), bakteriyemi (%42'ye karşı %7) ve sepsis (%26'ya karşı %3,4) oranının daha az olduğu kanıtlanmıştır.

Literatürde parenteral veya enteral glutamin desteğinin yoğun bakım infeksiyonu bağlamında istatistiksel olarak belirgin bir yararı olmadığını savunan araştırmalar da yayınlanmıştır (44, 45, 49, 51, 52, 55, 57). İnflamatuar bağırsak hastalığı bulunan toplam 24 hastalık bir araştırmada, bir gruba parenteral glutamin eklenmiştir. Total parenteral beslenme uygulanması ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel farkın gözlenmediği gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; glutamin grubunda 3 tane kateter ilişkili infeksiyon görülürken kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir. Glutaminin $0,3 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozunda uygulandığı bu çalışmada CRP her iki grupta da azalmıştır (49).

Jiang ve arkadaşları (44) parenteral beslenmeye $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ glutamin ekledikleri grubu, standart beslenme grubuyla karşılaştırmıştır. İki grup arasında infeksiyon oluşumu açısından klinik ya da istatistiksel hiçbir fark gözlenmemiştir. Yenidoğan ve infantlarda yapılan bir araştırmaya ise 80 hasta dahil edilmiş, ve hastalara parenteral beslenme uygulanmıştır. Çalışma grubuna $0,4 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$ dozunda glutaminin parenteral eklendiği araştırmanın sonucunda; verilen antibiyotik

sayısı açısından fark gözlenmemiştir ancak glutamin grubunda septik epizod daha fazla görülmüştür (45).

Enteral glutamin desteğinin değerlendirildiği prospektif, randomize bir araştırmada, mekanik ventilasyon gerektiren 85'i tıvmalı 363 yoğun bakım hastası incelenmiştir. Günde ortalama 19 gram glutamin verilen hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 5 yıl süren çalışmada mortalite, enfeksiyon oranı, respiratuvar (mekanik ventilasyon süresi, trakeostomi, akut respiratuvar distres sendromu) ve diğer olaylar (hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi, hemodiyaliz, diyare, kan transfüzyonu) analiz edilmiştir. Analiz sonucunda; mortalite, sepsis ve nozokomiyal pnömoni sıklığı bağlamında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca Novak ve arkadaşlarının (52) yaptıkları meta-analizin bulgularının aksine glutamin dozuyla klinik sonuçlar arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu araştırmada Hall ve arkadaşları kritik hastalarda enteral glutamin desteğinin klinik sonucu etkilemediği kararına varmıştır.

Schulman ve arkadaşları (51) toplam 185 cerrahi ya da travma hastasını, standart enteral formül, standart enteral formüle glutamin ilavesi ve glutaminli hazır ticari enteral formül uygulanacak şekilde 3 farklı gruba ayırmıştır. Mortalite ve morbiditenin değerlendirildiği bu araştırmada; gruplar arasında mortalite, enfeksiyon sıklığı, hastanede ya da yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyonda kalma zamanı ve trakeostomi bağlamında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Kieft ve arkadaşlarının yapmış olduğu 597 hastalık çalışmada, glutaminin de içinde bulunduğu immünonutrisyon uygulanmış, ancak enfeksiyöz komplikasyonlar bağlamında olumlu bir sonuç elde edilememiştir (55).

On merkezde yapılan, 48 saat yoğun bakımda kalacak ve beslenme gereksiniminin en az yarısını parenteral alacak olan hastalarda yapılan bir İskoç çalışmasının (SIGNET: *Scottish Intensive care Glutamine or Selenium Evaluative Trial*) ilk sonuçları 2009 yılında İngiliz Parenteral Enteral Beslenme Derneği (BAPEN) konferansında yayınlanmıştır. Hastaların glutamin, selenyum, kombine glutamin-selenyum alan gruplar olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı 4 grup oluşturulmuş ve araştırma sonucunda; en az 5 gün uygulanan selenyumun enfeksiyon

oranını %10-15 azalttığı, ancak glutaminin infeksiyon ve mortalite açısından herhangi bir yararının olmadığı gözlenmiştir (57). SİGNET çalışmasının yayınlanan bu ilk sonuçları, glutamin desteğinin uygulanmasını olumsuz etkileyebilecek niteliktedir. Ancak diğer yandan SİGNET çalışması gibi sonuçları büyük bir merakla beklenen, Heyland ve arkadaşları (76) tarafından yürütülen ve 2011 Haziran'da sonuçlanması planlanan ikinci büyük bir çalışma (REDOXS: *Reducing Deaths due to Oxidative Stress*) bulunmaktadır. Bu çalışmada enteral ve parenteral glutamin uygulamasının yanında selenyum, vitamin E ve vitamin C uygulanmasının 28 gün, 3-6 aylık mortaliteyi, hastane ve YBÜ'de yatış süresini, infeksiyon oranını ve mekanik ventilasyonda kalma zamanını nasıl etkilediği araştırılmaktadır.

Çalışmamızda alınan trakeal aspirat, kan, idrar ve yara yeri kültürleri ile birlikte oluşan infeksiyonlar incelenmiştir. Toplam infeksiyonların Grup I'de %15,6, Grup III'te %26,6, Grup II'de %33,3 geliştiği, en fazla oluşan 1. infeksiyonun solunum yolu infeksiyonu (Grup I'de %26,7, Grup II'de %46,7, Grup III'te %26,7), 2. infeksiyonun kan infeksiyonu (Grup I'de % 20, Grup II'de %40, Grup III'te %26,7) ve 3. infeksiyonun üriner sistem infeksiyonu (Grup I'de %0, Grup II'de %13,3, Grup III'te %13,3) olduğu gösterilmiştir. Hastalarda gelişen infeksiyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak infeksiyon sıklığı açısından Grup II>Grup III>Grup I şeklinde sıralandığı görülmüştür. Aynı zamanda elde ettiğimiz bulgulara göre infeksiyon etkenlerinin %55,9'unu gram (-), %35,2'sini gram (+) mikroorganizmalar ve %8,9'unu *Candida ve Aspergillus spp.* oluşturmuştur. Nozokomial infeksiyon açısından yapılan kültürlerde üreyen etkenlerin toplamda sıralanışı ise en sık *P.aeruginosa* (%20,2), *S.aureus* (%17,7), *A.baumannii* (%14,8) ve KNS (%13,3) olduğu görülmüştür.

Özellikle yoğun bakım hastalarında uygulanan tedavi protokollerinin sonuçlarını değerlendirmede önemli bir parametre olan mortalite, glutamin ile ilgili birçok çalışmada istatistiksel olarak analiz edilmiştir, ancak araştırmalar farklı farklı sonuçlara ulaşmıştır. Schulman ve arkadaşları hastane içi mortalitede, Albers ve arkadaşları 31 günlük mortalitede anlamlı bir fark gözlememiştir (45, 51). Bu iki araştırmanın birinde enteral, diğerinde ise parenteral glutamin uygulanmıştır.

Parenteral glutaminin altı aylık mortaliteye etkisini değerlendiren bir çalışma, tedavi ve kontrol grubu arasında benzerlik göstermiştir (48). Bu araştırmanın aksine Goeters ve arkadaşları parenteral glutaminin altı aylık mortalite oranını azalttığını gözlemiştir (56). Tüm bu çalışmalardan farklı bir tedavi protokolüne sahip olan SİGNET çalışmasının yayınlanan ilk sonuçlarına göre glutaminin mortalite bağlamında yararlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (57).

Bizim alışmamızda ise mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark (Grup I’de %33,3, Grup II’de %40, Grup III’te %40) gözlenmemiştir. Mortalite oranları yoğun bakımımızda daha önce yapılan bir çalışmadakine benzer yüzde göstermiştir (77). Bu çalışmada 117 hastanın 46’sı kaybedilmiş, bu da yaklaşık %39,3’lk bir mortalite oranına denk gelmiştir. Bu çalışmanın mortalite bulgusu ile karşılaştırdığımızda, Grup I’de elde ettiğimiz mortalite oranı (%33,3) daha düşük ancak Grup II ve III’te elde ettiğimiz oranlar (%40) ise hemen hemen aynıdır. Bu nedenle gerek enteral ve gerekse parenteral glutaminin tek başına ya da kombine verilmesinin mortaliteye etki etmediği kanısına ulaştık.

SONUÇ

Yoğun bakımda uygulanan glutaminin, hangi yol ile hastaya verilmesinin daha iyi sonuçlara neden olacağını belirlemek amacıyla, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım ünitesinde yapılan bu çalışmamızda; çalışmaya 18'i kadın (%40), 27'si erkek (%60) toplam 45 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen bulgular sonucunda;

- 1- Yoğun bakımda yatış süresi ve mekanik ventilasyonda kalış süresi enteral glutamin alan grup da diğer gruplara oranla daha uzun olduğu;
- 2- 1. ve 5. gün total kolesterol, aPTT, total protein, albumin, WBC, ESH, ALT, AST, CRP değerlerinin gruplar arasında ve değişimlerin gruplar içinde istatistiksel olarak farklı olmadığı;
- 3- 1. ve 5. gün Hct ve Hb değerlerinde gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı;
- 4- 5 günlük takipte ortalama kan glikoz değerlerinin 1. gün dışında gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermediği, 1. Gün parenteral glutamin alan grup da anlamlı olarak düşük olduğu;
- 5- Enteral glutamin alan grup da ortalama insülin gereksiniminin diğer gruplara oranla istatistiksel olarak daha fazla olduğu, ortalama insülin gereksiniminin enteral glutamin grubu > kombine glutamin grubu > parenteral glutamin şeklinde sıralandığı;
- 6- Toplam infeksiyonların Grup I'de %15,6, Grup III'te %26,6, Grup II'de %33,3 geliştiği, en fazla oluşan 1. infeksiyonun solunum yolu infeksiyonu (Grup I'de %26,7, Grup II'de %46,7, Grup III'te %26,7), 2. infeksiyonun kan infeksiyonu (Grup I'de % 20, Grup II'de %40, Grup III'te %26,7) ve 3. infeksiyonun üriner sistem infeksiyonu (Grup I'de %0, Grup II'de %13,3, Grup III'te %13,3) olduğu;
- 7- Gelişen infeksiyonlar açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da sıklık açısından Grup II>Grup III>Grup I şeklinde sıralandığı ve mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark (Grup I'de %33,3, Grup II'de %40, Grup III'te %40) oluşmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; hasta sayısının az olmasına rağmen elde ettiğimiz bulgular, enteral uygulanan glutaminin parenteral ve kombine enteral+parenteral uygulanan glutamine oranla daha uzun yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyon süresine yol açtığı ve istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da ortalama insülin gereksinimi ve gelişen infeksiyon sıklığı açısından parenteral ve kombine enteral+parenteral uygulanan glutaminin bulguları daha olumlu etkilediği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Yoğun bakım hastalarında enteral ve parenteral yollar ile uygulanan glutaminin mortalite ve morbiditeye etkisi.

Dr. Bayram Beder

Yoğun bakım ünitesi hastalarında beslenme, morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Beslenme ürünleriyle ilgili yapılan çalışmalar bağışıklık sistemini güçlendiren moleküllere yönelmiştir. Glutamin desteği genel olarak kabul görmesine karşın uygulama yoluyla ilgili tartışmalar artmıştır. Çalışmamızda, yoğun bakıma kabul edilen hastalarda farklı yollardan uygulanan glutaminli beslenmenin, yoğun bakım morbidite ve mortalitesine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu prospektif randomize çalışma, Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 01.07.2010–01.12.2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. En az 5 gün YBÜ’nde yatacak, 18-80 yaşları arasında 45 hasta dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılarak, enerji gereksinimleri hesaplanıp standart enteral beslenme ürünü verilmiştir. İlave olarak 0,5 g.kg⁻¹gün⁻¹ glutamin olacak şekilde, Grup I’e intravenöz, Grup II’ye enteral ve Grup III’e kombine enteral ve intravenöz glutamin uygulanmıştır. Yoğun bakıma kabulde ve 5. gün olmak üzere 2 kez biyokimyasal analiz için kan örnekleri alınmıştır. Trakeal aspirat, idrar, kan ve yara yerinden örnekler alınarak antibiyogramları yapılmış ve hastaların yoğun bakımda yatış ile mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve taburculuk durumu kaydedilmiştir.

Bulgular sonucunda; Grup II’de YBÜ yatış ve mekanik ventilasyon sürelerinin daha uzun olduğu; 1. ve 5. gün total kolesterol, aPTT, total protein, albumin, WBC, SED, ALT, AST, CRP’nin gruplararası ve gruplar içinde farklı olmadığı; 1. ve 5. gün Htc ve Hb değerlerinde gruplararası fark olmadığı ancak 5. gündeki düşüşlerin her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı olduğu; 5 günlük takipte ortalama kan glikoz değerlerinde 1. gün dışında gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadığı, 1. gün Grup I’de anlamlı olarak düşük olduğu; Grup II’de ortalama

insülin gereksiniminin Grup I'e oranla istatistiksel olarak daha fazla olduğu, ortalama insülin gereksinimi sıklığının Grup II>Grup III>Grup I şeklinde sıralandığı; toplam infeksiyonların Grup I'de %15,6, Grup III'te %26,6, Grup II'de %33,3 geliştiği, sıklık sırasına göre solunumsal, kan ve üriner infeksiyon olduğu; infeksiyon açısından gruplararası istatistiksel bir fark olmadığı; mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda, enteral glutaminin daha uzun yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyon süresine yol açtığı ve insülin gereksinimi ve infeksiyon sıklığı açısından parenteral ve kombine enteral+parenteral glutaminin bulguları daha olumlu etkilediği kanısına ulaştık.

SUMMARY

Effect of glutamine supplemented enteral and/or parenteral nutrition on mortality and morbidity for critically ill patients.

Dr. Bayram Beder

Nutrition for critically ill patients is one of the most important component of the care and affects on morbidity and mortality. Trials on nutrition products, have gone towards molecules modulating immune system. Glutamine supplementation was usually thought to be beneficial for these patients, but there are controversies about optimal route. We aimed to search the effects of nutrition containing glutamine on mortality and morbidity for the patients who admitted to the intensive care.

This prospective randomized study has been performed in intensive care unit of anesthesia of Research and Training Center of Pamukkale University between 01.07.2010 and 01.12.2010. Forty five patients, between 18-80 years old, who stayed in intensive care unit at least 5 days, have been included study. Patients were divided into three groups and have been received standard enteral nutrition product by calculating energy need. Additionally, $0,5 \text{ g.kg}^{-1}\text{d}^{-1}$ glutamine has been applied intravenously to Group I, enterally to Group II and combination of enteral and intravenous to Group III. Blood samples have been taken twice for biochemical analysis at intensive care admission and fifth day. Antibiograms have been made by getting the samples from tracheal aspirate, blood and wound and length of stay in intensive care and mechanical ventilation and condition of discharge have been noted.

We have demonstrated that length of stay in intensive care and duration of mechanical ventilation were longer in Group II; that first and fifth day total cholesterol and protein, aPTT, WBC, ESR, ALT, AST, CRP values and changes have not been statistically different within and between groups; that first and fifth day Hb and Htc values have not been statistically different between groups, but decrease in fifth day has been statistically significant within each groups; that has been not found statistically difference except first day at five day following between

groups and has been lesser in Group I in first day; that median insulin necessity in Group II has been statistically more than Group I and frequency of median insulin necessity has been ranged as Grup II>Grup III>Grup I; that total infections have been developed 15,6% in Group I, 26,6% in Group III and 33,3% in Group II; respiratory, bloodstream and urinary infections have been appeared according to incidence; there has been no statistically difference between groups according to infections; that has been no statistically difference between groups according to mortality.

We concluded that enterally glutamine have caused longer length of stay in intensive care and parenteral and combination of enteral+parenteral glutamine have effected results positively according to median insulin necessity and frequency of developing infections.

KAYNAKLAR

1. Dupertuis YM, Raguso CA, Pichard C. İmmüniteyi etkileyen nütrientler-Klinik ve deneysel veriler. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 183-196.
2. Wernerman J. Role of glutamine supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21: 155-159.
3. Ali S, Roberts PR. Nutrients with immune-modulating effects: what role should they play in the intensive care unit? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:132-139.
4. Driscoll DF, Bistrain BR. Parenteral and enteral nutrition in the intensive care. In: Irwin RS, Rippe JM editors. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* Massachusetts. Lippincotts and Williams & Wilkins. 2008: 2186-2201.
5. Lochsa H, Allisonb SP, Meierc R, Pirlich M, Kondrupd J, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clinical Nutrition.* 2006; 25: 180–186.
6. Rarendregt K, Soeters PR, Allison SP. Malnütrisyonun fizyolojik fonksiyonlara etkisi. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 18-20.
7. Marino PL, Finnegan MJ. Nutrition support is not beneficial and can be harmful in critically ill patients. *Crit Care Clin.* 1996;12: 667-676.
8. Nompleggi DJ. Nutrition support in the critically ill patient. In: Irwin RS, Rippe JM editors. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* Massachusetts. Lippincotts and Williams & Wilkins. 2008: 2181-2185

9. Moral AR, Uyar M. Yoğun bakım hastalarında beslenme. Editör: Şahinoğlu AH. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Türkiye Klinikleri. Ankara. 2003: 251-280
10. Cristina M, Barbosa-Silva G. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 248–254
11. Barendgret K, Soeters PB, Allison SP, Kondrup J. Malnutrisyonun tanısı-tarama ve değerlendirme. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 11-18.
12. Preiser JC, Chioléro R, Singer P, (Çev: Döşemeci L). Modül-13, Genel Uygulama Talimatları ve Yönetim. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006;6(Ek 1):49-56.
13. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Cannata-Andia JB, et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 563-577.
14. Waitzberga DL, Correia MI. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6: 531–538.
15. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6: 211–216.
16. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, et al. Applied nutrition in ICU patients: A consensus statement of the American college of chest physicians. *Chest*. 1997; 111: 769-778.
17. Topeli A. Yoğun bakım ünitesinde beslenme. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001; 1(1): 11-20.
18. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Nutritional Support In Adults. Austrian Society of Clinical Nutrition. 2000.

19. Preiser JC, Chioléro R, Singer P (Çev: Uyar M). Strese karşı metabolik yanıt ve enerji gereksinimi. Yoğun Bakım Dergisi. 2006; 6(Ek 1): 39-42.
20. Kreymann G, Adolph M, Mueller MJ. Energy expenditure and energy intake – Guidelines on Parenteral Nutrition. German Medical Science. 2009.
21. Dikmen Y. Yoğun bakım koşullarında beslenme. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi. 2004; 41: 103-111.
22. Genton L, van Gemert W, Soeters PB. Makronutrientler. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 36-42.
23. Mustafa I, Leverve XM. Nutrition in intensive care unit. In: Papadacos PJ, Szalagos JE editors. Critical care: the requisites in anesthesiology. Philadelphia. Elsevier Mosby. 2005. 106-116.
24. Chan S, McCowen KC, Blackburn GL. Nutrition management in ICU. Chest 1999; 115: 145-148.
25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345: 1359-1367.
26. McMahan MM, Miles JM. Glycemic control and nutrition in the intensive care unit. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006; 9: 120–123.
27. Karadağ S, Ünal N. Enteral ve parenteral beslenme. Editörler: Özatamer O, Batislam Y, Özgencil GE, Alkaya F. Anesteziye Güncel Konular II. Ankara. Nobel Tıp Kitabevi. 2010. 477-492.

28. Preiser JC, Chioléro R, Singer P (Çev: Sakarya M). Nütrisyon Yolları. Yoğun Bakım Dergisi. 2006; 6(Ek 1): 57-68.
29. Kreymanna KG, Bergerb MM, Deutzc NEP, Hiesmayrd M, Jolliete P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition. 2006; 25: 210–223.
30. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. Gut. 2003; 52:1-12.
31. Löser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EMH, Muscaritoli M, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition—Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr. 2005; 24: 848–861.
32. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. Crit Care Med. 1999; 27: 1447-1453.
33. Bastow M. Complications of enteral nutrition. Gut. 1986; 27: 51-55.
34. Bodoky G, Kent-Smith L. Enteral nutrisyonun komplikasyonları. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 224-227.
35. Chowdary KVR, Reddy PN. Parenteral nutrition: Revisited. Indian J Anaesth. 2010; 54(2): 95–103.
36. Pertkiewicz M, Sitgen-Serra A, Dudrick SJ. Santral kateter yerleştirmenin komplikasyonları ve bakımı. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 224-227
37. Sobotka L, Camillo ME. Parenteral beslenmenin metabolik komplikasyonları. Editör: Korfalı G. Klinik nutrisyon temel kavramlar. İstanbul. Logos yayıncılık. 2004: 269-274.

38. Hart WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and Monitoring. Guidelines on Parenteral Nutrition. German Medical Science. 2009.
39. Gupta K, Chopra SC. Total parenteral nutrition. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2008; 24(2): 137-146.
40. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr*. 2003; 22: 221-233.
41. 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.
42. Gündoğdu H. Yoğun bakım ünitesinde yeni beslenme ürünleri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2003; 3(4): 215-224.
43. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr*. 2008; 138: 2040-2044.
44. Jiang ZM, Cao JD, Zhu XG, Zhao WX, Yu JC, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999; 23: 62-66.
45. Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FWJ, Mourik M, Borsboom GJJ et al. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery. *Ann Surg*. 2005; 241: 599-606.
46. Fürst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr*. 2001; 131: 2562-2568.

47. Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1206-1213.
48. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M 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.
49. Ockenga J, Borchert K, Stüber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 1302-1309.
50. Hond ED, Hiele M, Peeters M, Ghooos Y, Rutgeerts P. Effects of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23: 7-11.
51. Schulman AS, Willcutts KF, Claridge JA, Evans H, Radigan AE et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med.* 2009; 33: 2501-2506.
52. Hall JC, Dobb G, Hall J, Sousa R, Brennan L, McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1710-1716.
53. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2022-2029.
54. Heyland D, Dhaliwal R. Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 501-503.

55. Kieft H, Roos AN, van Drunen JDE, Bindels AJGH, Bindels JG, Hofman Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 524-532.
56. Goeters C, Wenn A, Merters N, Wempe C, Aken HV et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2032-2037.
57. www.bapen.org.uk Results of 'SIGNET' trial revealed exclusively at BAPEN conference 2009.
58. Sakarya M. Yoğun bakım hastasında enteral beslenmenin önemi. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2002; 2: 64-67.
59. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24: 190-194.
60. Darmaun D, Just B, Messing B, Rongier M, Thuillier F et al. Glutamine metabolism in healthy adult men: response to enteral and intravenous feeding. *A J Clin Nutr.* 1994; 59: 1395-1402.
61. Fish J, Sporay G, Beyer K, Jones J, Kihara T, Kennedy A et al. A prospective randomized study of glutamine-enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65:977-83.
62. Jian-Chun YU, Zhu-Ming J, De Min L. Glutamine: a precursor of glutathione and its effect on liver. *World Journal of Gastroenterology.* 1999; 5(2):143-146.
63. Luo M, BazarganN, Griffith DP, Fernández-Estívariz C, Leader LM et al. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot study. *Clin Nutr.* 2008; 27(2):297–306.

64. Kwo J, Hellmann J. Evaluation of the patient with multiple organ dysfunction syndrome. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology*. Pennsylvania. The McGraw-Hill Companies; 2008.
65. Erich R. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr*. 2008; 138: 2025S–2031S.
66. Bakalar B, Duska F, Pachel J, Fric M, Otahal M et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2006; 34:381–86.
67. Ballard TC, Farag A, Branum GD, Akwari OE, Opara EC. Effect of L-glutamine supplementation on impaired glucose regulation during intravenous lipid administration. *Nutrition*. 1996; 12(5):349-54.
68. Ylipalosaari P, Ala-Kokko T, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2006; 10:R66.
69. Williams TA, Ho KM, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman M, Webb SAR. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. *Br J Anaesth* 2010; 104: 459–64.
70. Girou E, Spehan F, Novara A, Safar M. Risk Factors and Outcome of Nosocomial Infections: Results of a Matched Case-control Study of ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1151–1158.
71. Singleton KD, Wischmeyer PE. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1839–R1845, 2007.
72. Pierrakos C, Vicent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010; 14:R15.

73. Barbosa E, Moreira EAM, Eduardo J. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. Rev Hosp Clin Fac Med. 1999; 54(1):21-24.
74. Houdijk APJ, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RIC, Weiss JK et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998; 352: 772-776.
75. Kudsk KA, Wu Y, Fukatsu K, Zarzaur BL, Johnson CD, Wang R et al. Glutamine-Enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin a levels. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000; 24:270-75.
76. Heyland D. REducing Deaths due to OXidative Stress. Available from: URL: [http:// www.criticalcarenutrition.com/](http://www.criticalcarenutrition.com/) 26 Aralık 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
77. Gürbüz A. Anestezi yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal enfeksiyonlar. Denizli. Pamukkale Üniv. 2008.