

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

SEPSİS ve SIRS HASTALARINDA LİPİD
SOLÜSYONLARININ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SEZAI DEĞİRMENCİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. HÜLYA SUNGURTEKİN

DENİZLİ-2008

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

SEPSİS ve SIRS HASTALARINDA LİPİD
SOLÜSYONLARININ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SEZAI DEĞİRMENCİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. HÜLYA SUNGURTEKİN

DENİZLİ-2008

Prof.Dr.Hülya SUNGURTEKİN danışmanlığında Dr. Sezai DEĞİRMENCİ tarafından yapılan “Sepsis ve SIRS Hastalarında Lipid Solüsyonlarının Etkilerinin Karşılaştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Hülya SUNGURTEKİN

ÜYE Prof.Dr. Simay SERİN

ÜYE Doç.Dr. Hakan Rıza ERBAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	V
KISALTMALAR ÇİZELGESİ	VII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIMLAR	3
EPİDEMİYOLOJİ	6
ETİYOLOJİ	7
FİZYOPATOLOJİ	8
SİTOKİNLER	9
Tümör Nekrozis Faktör- α	11
İnterlökin-1.....	12
İnterlökin-6.....	13
İnterlökin-10.....	14

YAĞ ASİTLERİ ve BESLENME	14
YAĞ ASİTLERİ VE SEPSİS	18
KARACİĞER, LİPİD METABOLİZMASI ve SEPSİS	20
GEREÇ-YÖNTEM	22
BULGULAR	28
TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	60
ÖZET	62
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	66

TABLolar ÇİZELGESİ

Sayfa No

Tablo-1:	Sepsisin tanı kriterleri	5
Tablo-2:	Sepsiste inflamatuvar mediyatörler	8
Tablo-3:	Yağ asitleri	16
Tablo-4:	SIRS gruplarındaki hastaların demografik verileri [Ort±SS]	27
Tablo-5:	Sepsis gruplarındaki hastaların demografik verileri [Ort±SS]	27
Tablo-6:	Hastaların yatış tanıları	28
Tablo-7:	SIRS gruplarındaki hastaların SGOT değerleri [Ort±SS]	28
Tablo-8:	Sepsis gruplarındaki hastaların SGOT değerleri [Ort±SS]	29
Tablo-9:	SIRS gruplarındaki hastaların SGPT değerleri [Ort±SS]	30
Tablo-10:	Sepsis gruplarındaki hastaların SGPT değerleri [Ort±SS]	31
Tablo-11:	SIRS gruplarındaki hastaların GGT değerleri [Ort±SS]	32
Tablo-12:	Sepsis gruplarındaki hastaların GGT değerleri [Ort±SS]	32
Tablo-13:	SIRS gruplarındaki hastaların LDH değerleri [Ort±SS]	33
Tablo-14:	Sepsis gruplarındaki hastaların LDH değerleri [Ort±SS]	34
Tablo-15:	SIRS gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri [Ort±SS]	35
Tablo-16:	Sepsis gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri [Ort±SS]	36

Tablo-17:	SIRS gruplarındaki hastaların TG değerleri [Ort±SS]	37
Tablo-18:	Sepsis gruplarındaki hastaların TG değerleri [Ort±SS]	37
Tablo-19:	SIRS gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri [Ort±SS]	38
Tablo-20:	Sepsis gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri [Ort±SS]	39
Tablo-21:	SIRS gruplarındaki hastaların KC USG verileri [Adet(%)]	40
Tablo-22:	Sepsis grubundaki hastaların KC USG verileri [Adet(%)]	41
Tablo-23:	SIRS gruplarındaki hastaların BK değerleri [Ort±SS]	41
Tablo-24:	Sepsis gruplarındaki hastaların BK değerleri [Ort±SS]	42
Tablo-25:	SIRS gruplarındaki hastaların CRP değerleri [Ort±SS]	43
Tablo-26:	Sepsis gruplarındaki hastaların CRP değerleri Ort±SS]	44
Tablo-27:	SIRS gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri [Ort±SS]	45
Tablo-28:	Sepsis gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri [Ort±SS]	45
Tablo-29:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri [Ort±SS]	46
Tablo-30:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri [Ort±SS]	47
Tablo-31:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri [Ort±SS]	48
Tablo-32:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri [Ort±SS]	49
Tablo-33:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri [Ort±SS]	50
Tablo-34:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri [Ort±SS]	50

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil-1:	SIRS gruplarındaki hastaların SGOT değerleri	29
Şekil-2:	Sepsis gruplarındaki hastaların SGOT değerleri	29
Şekil-3:	SIRS gruplarındaki hastaların SGPT değerleri	30
Şekil-4:	Sepsis gruplarındaki hastaların SGPT değerleri	31
Şekil-5:	SIRS gruplarındaki hastaların GGT değerleri	32
Şekil-6:	Sepsis gruplarındaki hastaların GGT değerleri	33
Şekil-7:	SIRS gruplarındaki hastaların LDH değerleri	34
Şekil-8:	Sepsis gruplarındaki hastaların LDH değerleri	34
Şekil-9:	SIRS gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri	35
Şekil-10:	Sepsis gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri	36
Şekil-11:	SIRS gruplarındaki hastaların TG değerleri	37
Şekil-12:	Sepsis gruplarındaki hastaların TG değerleri	38
Şekil-13:	SIRS gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri	39
Şekil-14:	Sepsis gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri	40
Şekil-15:	SIRS gruplarındaki hastaların BK değerleri	42

Şekil-16:	Sepsis gruplarındaki hastaların BK değerleri	42
Şekil-17:	SIRS gruplarındaki hastaların CRP değerleri	43
Şekil-18:	Sepsis gruplarındaki hastaların CRP değerleri	44
Şekil-19:	SIRS gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri	45
Şekil-20:	Sepsis gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri	46
Şekil-21:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri	47
Şekil-22:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri	47
Şekil-23:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri	48
Şekil-24:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri	49
Şekil-25:	SIRS gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri	50
Şekil-26:	Sepsis gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri	51

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

HIV: Human immunodeficiency virus

TPN: Total parenteral beslenme

MCT: Orta zincirli trigliserit

LCT: Uzun zincirli trigliserit

PUFA: Poliansatüre yağ asitleri

EPA: Eicosapentaenoic asit

DHA: Docosahexaenoic asit

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi

GKS: Glaskow koma skalası

SGOT: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz

SGPT: Serum glutamik pirüvat transaminaz

GGT: Gama glutamil transferaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

TG: Trigliserit

BK: Beyaz küre

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (American College of Chest Physicians)

SCCM: Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine)

İL: İnterlökin

CRP: C-reaktif protein

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TNF: Tümör nekrozis faktör

PAF: Trombosit aktive eden faktör

GM-CSF: Granülosit-monosit koloni stimule eden faktör

DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

IFN: İnterferonlar

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

LPS: Lipopolisakkarit

BPI: Bakteriyel/permeabilite arttıran protein

ICAM: Hücreiçi adezyon molekülü

IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti

NO: Nitrik oksit

sIL-2r: Solubl IL-2 reseptör

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyonla birlikte sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) varlığıdır (1). Sepsisin ağır formları olan ağır sepsis ve septik şoklu hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu durum, yaşam süresinin artışı, kanser tedavisine bağlı gelişmeler, hastalara uygulanan girişimsel yöntemlerin ve bağışıklık sisteminin çökmesine neden olan virüs (Human Immunodeficiency Virus-HIV) pozitif hasta sayısının artışı gibi nedenlere bağlanmaktadır (1).

Sepsis patogeneğinde; nötrofiller, monosit-makrofaj serisi immün hücrelerin veya endotel, epitel gibi parankimal hücrelerin aktivasyonu temel rol oynamaktadır (2). Sepsiste organizmada görülen hemodinamik, metabolik ve immün değişiklikler hücreler arası sinyal iletiliminde rol alan mediyatörler ve sitokinler aracılığı ile olmaktadır. Sitokinler etkilerini sadece sistemik dolaşıma karışarak değil, direkt hücresel etki ile ve çok küçük konsantrasyonlarda da ortaya koymaktadır (2, 3).

Artan yoğun bakım hasta sayısı ve tıptaki ilerlemelerle, yoğun bakımda yatan hastalarda sıvı ve elektrolit desteği, nutrisyon desteği, mekanik ventilasyon tedavisi ve diğer yaşamsal alanlarda destek daha da önem kazanmıştır. Kritik hastalarda beslenmenin mortalite, morbidite, ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, hastanede kalış süresi, enfeksiyonlara yatkınlık gibi birçok parametreye etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle nutrisyonun daha iyi temellere oturması gerekliliği doğmuştur. Beslenme yağ, karbonhidrat ve aminoasit gibi makro besinler ile vitaminler ve iz elementler gibi mikro besinlerden oluşmaktadır (4).

Beslenme içeriğindeki yağ bileşiminin kritik hastada ayrı bir önemi vardır. Normal dengeli bir beslenmede, organizmanın kalori gereksiniminin ortalama %30-35'lik bir bölümü besinlerdeki yağlardan karşılanmaktadır. Bu nedenle parenteral nutrisyon uygulamalarında yağ emülsiyonları önemli yer tutmaktadır. İntravenöz lipid emülsiyonları hem yüksek kalori hem de esansiyel yağ asitlerini içermeleri nedeniyle giderek daha yaygın kullanılmakta ve günümüzde total parenteral nutrisyonun vazgeçilmez bir komponenti olarak görülmektedir (4). Lipidlerin oksidasyonu sırasında yaklaşık 9 kcal/g enerji elde edilmektedir. Bu değer orta zincirli

trigliseridlerde biraz daha dūşüktür (5). Yağ asitlerinin sitokin salınımı üzerine etkileri olabileceği halen aydınlatılamamış bir konudur (6, 7). Son yıllardaki araştırmalar daha çok yağ asitlerinin nasıl işlev gördüğünü açıklama yönündedir (6).

Bu çalışmada, omega-3 yağ asitleri bazlı lipid solüsyonu ile orta/uzun zincirli trigliserit (MCT/LCT) bazlı lipid solüsyonlarının sepsis ve SIRS hastalarının enfeksiyon göstergesi laboratuvar parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid profili, inflamasyon, karaciğer yağlanması ve sitokin dengesi değerleri üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Sepsis, bir çok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden öldürücü bir enfeksiyon hastalığıdır. Yoğun bakımlarda enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir (1).

Herhangi bir bedensel olaya karşı oluşan hafif bir sistemik inflamasyona yanıtın normalde bazı faydalı etkileri olabilir. Ancak ciddi enflamasyonda olduğu gibi belirgin ve uzamış yanıt genellikle zararlıdır ve yaygın organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, erken dönemde tanımak ve tedaviye başlamak hayati önem taşımaktadır (8).

TANIMLAR

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine-SCCM) 1992 yılında bir araya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisine belli standartları getirmek üzere yaptıkları uzlaşma toplantısında sepsis için enfeksiyon tanımı yapılırken ‘Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu’ (Systemic inflammatory response syndrome-SIRS) gibi yeni bir tanım da getirilmiştir (9). Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak kategorize edilmiştir. Buna göre;

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların, normalde steril olan konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır ve tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu: Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması

1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması,

2. Kalp atım hızının >90/dk olması,
3. Solunum hızının >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg olması,
4. Lökosit sayısının >12000 / μ L veya <4000 / μ L olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formu bulunması.

Sepsis: SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunması+enfeksiyon varlığı.

Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS): Akut hastalık tablosu içinde olan hastada çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulunmasıdır (9).

Bahsedilen tanımlar kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış ancak patofizyolojideki yeni bilgiler ve buna bağlı yaklaşımlarla tanımlamalar sürekli gözden geçirilmektedir. Bu amaçla sepsisle ilgilenen dernekler olan; ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)'nin destekleri ile Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Aralık 2001'de Washington'da toplanmış ve bu toplantıda, sepsis fizyopatolojisindeki gelişmeler ve 1992 tanımları göz önünde bulundurularak, sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıda sepsis tanısı için henüz bir standart olmadığı ve önerilerin ancak hasta başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı vurgulanmıştır (10). Araştırmacılar SIRS tanısında, klinik bulgularla beraber, serumda İL-6, prokalsitonin (PCT) veya C-reaktif protein (CRP) artışı varlığının kullanılabilceği yorumunu yapmışlardır. SIRS belirteçleri özgül olmadığı için 2001 uzlaşılı toplantısında 'enfeksiyona sistemik inflamasyon yanıt' belirteçleri eklenmiştir (Tablo I) (10). Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle bu tabloya organ fonksiyon

bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Belirlenen parametrelerin dışında klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesi de önemlidir. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın 'septik görüntüsü'nün saptanması da değerli bir kriterdir.

Tablo-1. Sepsisin tanı kriterleri (10)

Enfeksiyon

- Gösterilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:

Genel parametreler

- Ateş (vücut ısısı $>38,3^{\circ}\text{C}$) veya Hipotermi (vücut ısısı $<36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$ veya yaş için normal değerden >2 SS*
- Takipne $>30/\text{dk}$
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte $>20\text{ml/kg}$
- Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu $>110\text{mg/L}$)

İnflamatuvar parametreler

- Lökositoz (beyaz küre sayısı $>12000/\mu\text{l}$) veya lökopeni (beyaz küre sayısı $<4000/\mu\text{l}$)
- $>10\%$ immatür formun olduğu normal beyaz küre sayısı
- Plazma CRP'nin normal değerden >2 SS*
- Plazma PCT değerinin normal değerden >2

Hemodinamik parametreler

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının <90 mmHg, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde >40 mmHg düşmesi veya yaşa göre normal değerden <2 SS* olması)
- Mikst venöz oksijen saturasyonu $>70\%$
- Kardiyak indeks $>3,51 \text{ min}^{-1} \text{ m}^2$

Organ disfonksiyon parametreleri

- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı $<0,5 \text{ mL/kg-h}^{-1}$)
- Kreatininde $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ artış
- Koagülasyon anormallikleri (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı $>60 \text{ s}$)
- İleus
- Trombositopeni (trombosit sayısının $<100000/\mu\text{l}$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4 \text{ mg/dl}$)

Doku perfüzyon parametreleri

- Hiperlaktatemi ($>3 \text{ mmol/l}$)
- Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği

* Standart Sapma

İki bin bir toplantısında alınan kararlar ana hatları ile aşağıda sıralanmıştır:

1) Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok ile ilgili mevcut tanımlamalar günümüzde de klinisyenler ve araştırmacılar için yararlıdır. Enfeksiyona karşı konakçı yanıtını tanımlayan bu katagorilerin değiştirilmesine neden olacak ek deliller ortaya çıkana dek, 10 yıl önce tanımlandığı şekilde kalmalıdır.

2) Bu tanımlar enfeksiyona karşı konakçı yanıtının önceden belirlenmesine ve tam bir evrelemeye olanak sağlamazlar.

3) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu yararlı bir kavram olarak kalsa dahi, 1992 yılında SIRS için yayınlanan tanısal kriterler aşırı hassas ve non-spesifiktir.

4) Sepsis ile ilgili belirti ve bulguları içeren genişletilmiş bir liste enfeksiyona klinik yanıtı daha iyi yansıtacaktır.

5) Sepsisin kullanımda olan tanımlamaları, bu durumların immünolojik ve biyokimyasal özellikleri daha iyi anlaşıldıkça ileride daha saf hale getirilir ve test edilebilir.

6) Ciddi enfeksiyonu olan kritik hastaların tedavisinin, sepsis için bir evreleme sisteminin (PIRO) geliştirilmesini takiben düzelebileceği varsayımı yapılmıştır. Sepsisin ilerleyişinin daha iyi tanımlanmasını sağlayabilecek olan bu evreleme sistemi, predispozan faktörler ve premorbid koşullar, altta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve sonuçta gelişen organ işlev bozukluğunun boyutuna dayanarak sendromun daha iyi tanımlanmasına yol açabilir (10).

EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis epidemiyolojisi ile ilgili son yıllarda oldukça geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular sepsis morbidite ve mortalite oranları ile yoğun bakım enfeksiyonlarının artmakta olduğunu göstermiş ve klinisyenler tarafından ürkütücü bulunmuş (11). Martin ve ark. (12) ABD’de 1979 yılından 2000 yılına dek 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastaneye yatan hastaların %1,3’ünü oluşturduğunu bildirmişlerdir. 1997–98 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14.364 hastada yapılan çalışmada 3034 enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. Mortalite enfekte olmayan hastalarda %16,9 oranında iken, hastane enfeksiyonu olan

hastalarda %53,6'ya yükseldiği gözlenmiştir (13). Toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber YBÜ'deki nazokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir (13).

ETİYOLOJİ

Proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, vazoaktif mediatörler ve reaktif oksijen radikallerinde artış SIRS'ın olduğu kadar sepsisin de etiyojisinde yer almaktadır. SIRS nedenleri arasında; enfeksiyon (peritonit ve intraabdominal enfeksiyon, pnömoni, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu, grup A streptokokkal enfeksiyon, endokardit, menenjit, kandidiyazis) inflamasyon (pankreatit), hasar (çoklu travma, yanık hasarı) immün reaksiyon (otoimmün hastalıklar, transplant rejeksiyonu, graf-versus-host hastalığı, İL-2 tedavisi), iyatrojenik faktörler (kan transfüzyonu, kardiyopulmoner baypas), intoksikasyon (ilaç reaksiyonları, salisilat intoksikasyonu, arsenik intoksikasyonu, yüksek dozda asetaminofen alımı), idyopatik (trombotik trombositopenik purpura, HELLP sendromu, feokrositoma, hipovolemik şok/şok) sayılabilir (8).

Sepsise bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar neden olurken en sık pulmoner, üriner, intraabdominal ve kan lokalizasyonundadır. Olguların yaklaşık yarısında mikrobiyolojik etken saptanamasa da olguların %60'ında gram negatif bakteriler sorumlu iken kalan %40 olguda ise gram pozitifler etkilidir (14).

Hastane kökenli sepsis etkenleri yıllara göre değişiklik göstermiştir. Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; S.aureus, koagülaz negatif stafilocoklar, Enterococcus türleri, E.coli ve diğer enterik bakteriler, Pseudomonas aeruginosa ve diğer nonfermentatif bakteriler, Candida albicans ve diğer kandidalardır. Anaeroplardan nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır (11). Antibiyotikler kullanıma girmeden önce en sık sepsis nedeni gram pozitif bakteriler iken, antibiyotik döneminde gram negatif bakteriler gittikçe artan oranlarda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır (15).

FİZYOPATOLOJİ

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1, 2, 6 ve 8 (İL-1, İL-2, İL-6 ve İL-8) ve trombosit aktive eden faktör (PAF)'dür (2). Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yolla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yolla ise lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin ve TNF- α , İL-1 gibi mediyatörler araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör ve prostoglandinler vazodilatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar (3). İL-1 ve İL-6 T hücrelerini aktive eder. Gama interferon (İFN- γ), İL-2, İL-4 ve granülosit-monosit koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) oluşur. Bu esnada koagulasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (16).

Enfeksiyona sistemik cevap bu salınan mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bir kısmı inflamatuvar yanıtı yol açan (proinflamatuvar) (TNF- α , İL-1, İL-8) ve bir kısmı ise inflamasyonu engelleyen (antiinflamatuvar) (İL-4, İL-10) özelliğe sahiptir. Sepsis patogeneğinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinler ve diğer moleküller Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler (2, 3)

Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-inflamatuvar mediyatörler
Monosit/ makrofaj	TNF- α , İL-1, İL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	İL-6 İL-12	İL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , İL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- γ , TNF- α	İL-12	İL-4, İL-10, sİL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		

Trombositler	serotonin, prostanoidler	PDGF
Plazma komponentleri	koagulasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP

BPI, bakteriyel/permeabilite arttıran protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücreçi adezyon molekülü; IFN- γ , interferon gama; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF- β , transforming büyüme faktörü beta; TNF, tümör nekrozis faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü.

Normalde sitokin cevabı belli bir düzen içerisindedir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) veya kompanse edilebilir antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak ta sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (17). TNF- α ve İL-1'in birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste ateş, hipotansiyon şok patogeneğinde rol oynayan en önemli neden sitokinlerdir (14). İL-6 ve 10 TNF- α sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immunglobulinlerin etkisini artırır, T lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder (18).

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , İL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranulasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır (2, 3). Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagulasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. Dissemine intravasküler koagülopati, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir. Hasar kontrol edilemez ise metabolik anarşi gelişir ve hasta ölür (2, 16).

SİTOKİNLER

Sitokinler, T ve B lenfositler, makrofajlar, monositler ve diğer bazı hücrelerce salınan, hücreler arası ilişkiyi sağlayan peptid veya glikoprotein yapısında çözülebilir mediyatör maddelerdir. Molekül ağırlıkları (kDA) 6 ile 60 arasındadır. Aktive T lenfositleri tarafından sentezlenip salınan mediyatörlere lenfokin, aktive monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenip salgılanan mediyatörlere monokin, lökositlerde yapıлып lökositler arası iletişimi sağlayan mediyatörlere interlökin denir. Sitokinlerin çoğu istirahat halindeki hücrelerden uyarı sonucu lokal olarak sentezlenip, salındıkları hücre çevresindeki hücrelere (parakrin) veya doğrudan salındıkları hücreler üzerine (otokrin) lokal etki gösterirler (19). Yarılanma ömürleri kısadır. Transforming Growth Faktör Beta (Transforme edici büyüme faktörü-TGF β), eritropoetin (EPO), stem cell faktör (SCF), monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF), İL-3 gibi az sayıda sitokin normalde dolaşımda bulunur ve uzakta bulunan hedef hücrelerini etkilerler. Örneğin, İL-3 ve GM-CSF'nin her ikisi de CD4 T hücrelerinden salınır ve kemik iliğini aktive ederek makrofaj ve granülosit üretimini uyarır (20).

Sitokinlerin sentezi diğer sitokinler ve ek sinyaller tarafından kontrol edilir. Sitokinlerin sinerjistik ve antagonistik etkileri vardır, bir diğer sitokinin sentezini artırabilir veya inhibe edebilir. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak etkili olurlar. Reseptör moleküller membrana bağlı olduğu gibi serbest halde de bulunabilirler. Sitokinlerin etkileri bağlandıkları hedef hücrelere göre değişiklik gösterir. Major hedef hücre tipleri T ve B hücreleri, makrofajlar, hematopoetik hücreler ve doku hücreleridir. Sitokinler, lenfoid hücrelerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasını sağlar. İmmun cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak suretiyle regüle ederler. Kemik iliğinin hematopoetik düzenlenmesinde rol alırlar. Bazı hipofiz hormonları ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmasına neden olurlar (21). Doku onarımı, akut faz cevapları da dâhil olmak üzere enflamasyonun ve immünitinin her fazında etkili olan moleküllerdir (19, 20). Isaacs ve Linderman tarafından 1957'de ilk keşfedilen sitokin interferon (IFN)'dur (20). İnterferonlar, antiviral, antiproliferatif ve immunmodülatör etkilidirler. Hematopoetik koloni stimüle edici faktörler (CSF), kemik iliğindeki öncül hücrelerden değişik hücrelerin farklılaşmasında, gelişimi ve aktivasyonunda rol alır. Transforme edici büyüme

faktörü, fibroblast çoğalmasını ve yara iyileşmesini sağlar. Makrofaj ve lenfositler için proliferatif, sitokin ve sınıf II majör histokompatibilite kompleksi (MHC-II) oluşumunu baskılayarak antienflamatuvar etki gösterirler. Tümör nekrozis faktör, aktive olmuş makrofaj, T ve B lenfosit, fibroblast ve diğer bazı hücreler tarafından üretilen ve kaşektin olarak da adlandırılan TNF- α ile T lenfositlerce üretilen ve TNF- β olarak bilinen lenfotoksin- α olarak iki ayrı formda bulunur. Vasküler tromboz ve tümör nekrozu yaparlar (20, 22, 23). Bin dokuz yüz seksen birden sonraki gelişmelerle interlökinlerin bir kısmının lökositlerden başka hücrelerde yapıldığı ve lökosit olmayan hücreleri de etkiledikleri anlaşılmıştır (24).

Tümör Nekrozis Faktör- α

Tümör nekrozis faktörün (TNF) temel hücrel kaynağı lipopolisakkaritlerin (LPS) uyardığı mononükleer fagositlerdir. Ayrıca bu protein antijen ile uyarılmış T hücreleri, aktive edilen doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş mast hücreleri tarafından salgılanır. Aktive olan hücrelerin TNF sentez ve salgılanma olayı çok sayıda ardışık olayı içerir. İlk olay TNF m-RNA'sının transkripsiyonudur (DNA'dan m-RNA sentezi). Bundan sonra TNF m RNA'sının proteine translasyonu gerçekleşir. En son basamak posttranslasyonel modifikasyon basamağıdır. Bu işlemde, TNF preprotein monomerlerinin oluşması, propeptidlerin yıkımı, trimerizasyon ve sekresyon olayıdır (25). T hücreleri tarafından üretilen INF γ , LPS ile uyarılmış makrofajlardan TNF- α üretimini artırır. İnterferon- γ reseptör defekti olan farelere LPS verildiğinde, TNF- α üretiminin ve ölümün azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (22). TNF- α 'nın biyolojik olarak aktivasyon göstermesi için TNF RI ve TNF RII olmak üzere iki adet reseptörü vardır. TNF- α 'nın biyolojik etkin bir sinyal oluşturabilmesi için en önemli reseptörü TNF RI'dir (26).

Tümör nekrozis faktör- α 'nın vücuttaki biyolojik etkileri çok çeşitli olup şu şekilde özetlenebilir:

1. Tümör nekrozis faktör- α vasküler endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörü oluşturmasına yol açarak endotel yüzeyine lökosit adezyonuna neden olur. Tümör nekrozis faktör- α nötrofilleri uyarmada güçlü bir araçtır. Aynı zamanda eozinofil ve mononükleer fagositleri de aktive eder

2. Tümör nekrozis faktör- α mononükleer fagositlerden ve diğer hücrelerden sitokin üretimini uyarır.

3. Tümör nekrozis faktör- α virüslere karşı koruyucu etki gösterir. Sınıf I MHC antijenlerinin çoğalmasına ve virüsten etkilenen hücrelerin immun yanıtla parçalanmasına neden olur (25). Tümör nekrozis faktör- α 'nın bu etkileri mikroplara karşı immun yanıtta kritik öneme sahiptir. Eğer yetersiz TNF- α salınım olursa, yetersiz enfeksiyon yanıtı oluşur. TNF- α 'nın üretimi için gerekli uyarı güçlü ise fazla miktarda sitokin üretilir (23, 27). Gram negatif bakteriyel sepsislerde, aşırı TNF- α üretimi olmaktadır. Bu üretilen TNF- α dolaşım kollapsı ve DİK'e neden olmaktadır (28). Tümör nekrozis faktör- α yüksek konsantrasyonunun ölümcül etkileri:

1. Tümör nekrozis faktör- α miyokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanmasını bozar.

2. Tümör nekrozis faktör- α vasküler düz kas hücrelerinin tonusunu azaltarak kan basıncını ve doku oksijenasyonunu azaltır.

3. Tümör nekrozis faktör- α damar içinde trombüs oluşumuna neden olarak doku kanlanmasını azaltır.

4. Tümör nekrozis faktör- α ciddi metabolik bozukluğa neden olur. Kan glukoz konsantrasyonunu yaşamla bağdaştırmayacak şekilde düşürür (26).

Tümör nekrozis faktör- α 'nın plazma ve serum düzeyleri sepsisli hastalarda yüksektir (22, 27). Bunun yanı sıra TNF- α 'nın yükselme seviyesi sepsisin ağırlığı ile orantılıdır. Hayatta kalış süresi ve mortalite ile TNF düzeyleri ilişkilidir (28, 29).

İnterlökin-1

İnterlökin-1 (İL-1) lenfosit aktive eden faktör veya endojen pirojen olarak da adlandırılır. İnterlökin-1 17 kDa ağırlığında İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere iki ayrı formda bulunmaktadır. Bu iki form hücre yüzeyindeki aynı reseptöre bağlanarak benzer biyolojik etki gösterirler ve kan dolaşımında eriyebilir halde bulunabilirler (30). İnterlökin-1'in tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır. Bu reseptörler insan nötrofilleri üzerinde bol miktarda bulunur. Endotoksin, TNF- α ve çeşitli kemotaktik faktörlerle aktive olur. Eriyebilir İL-1 tip 2 reseptörleri, İL-1 aktivitesini düzenler ve serbest İL-1'in hücrel cevabını engeller. İnterlökin-1 β , TNF- α 'ya benzer şekilde sitokin salınımına neden olmaktadır (31). Düşük doz İL-

1 β 'nin başlıca biyolojik etkisi sınırlı inflamasyona neden olmasıdır. İnterlökin-1 β özgül olarak mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde pıhtılaşma sistemini aktive eder ve yüzey moleküllerini artırarak lökositlerin yapışmasına aracılık eder. Ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine neden olarak lökositleri aktive eder (30). Sistemik dolaşımdaki İL-1 β , TNF- α gibi ateşe, karaciğerden akut faz plazma proteinlerinin sentezine ve metabolik aktivitede artışa (kaşeksi) neden olur. Tümör nekrozis faktör- α 'dan farklı olarak İL-1 β doku hasarına neden olmaz (28). Sepsiste yapılan bazı çalışmalarda İL-1 β 'nin serum düzeyleri yüksek bulunmuş iken, bazı araştırmacılara göre ise İL-1 β 'nin sepsiste seviyelerinin yükselmediği bulunmuştur (22, 29, 32).

İnterlökin-1 doğal olarak bulunan inhibitörleri olan tek sitokindir. Bu inhibitörler insan mononükleer fagosit hücrelerinin ürünüdürler ve IL-1'in reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek IL-1 aktivitesini baskırlar (31).

İnterlökin-6

Çeşitli hücreler üzerinde, çok sayıda biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. İnterlökin-6 (İL-6) geni, insan 7. kromozomunda bulunur. Molekül ağırlığı 22 ve 30 kDA arasında değişir. Aktive B ve T hücreleri, monositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler, nöroglial hücreler gibi çok değişik hücreler tarafından sentezlenir. İnterlökin-1, İL-2, TNF ve interferonlar İL-6 sentezini artırırken, İL-4, İL-10, İL-13 inhibe eder. İnterlökin-1, TNF- α ile birlikte sinerjik etki ile T hücre stimülasyonu yapar. T hücrelerin sitotoksik T hücrelerine farklılaşması da dahil olmak üzere differansiyon, aktivasyon ve büyümesinde görev alır (33). İnterlökin-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit matürasyonunu stimüle etmesidir. İnterlökin-6'nın etkisi ile B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar. Hemopoezi ve trombopoezi uyarır. İnterlökin-1 gibi ateş ve akut faz cevabında rolü vardır. Doku hasarı ve enflamasyon durumunda, hepatositleri aktive ederek C-reaktif protein, fibrinojen haptoglobulin, amiloid gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır (34). İnterlökin-6, İL-1 ile birlikte proinflamatuvar protein olarak sınıflandırılır. Hipotalamik ateş merkezini uyarak endojen pirojen olarak etki eder. İnterlökin-6'nın interferonlar

gibi antiviral etkinliği de mevcuttur ve sınıf I MHC yapımını artırır. Tümör nekrozis faktör ve İL-1'e benzer olarak anti tümör etkisi de vardır (28).

Sağlıklı kişilerde serum İL-6 düzeyleri saptanamamakla birlikte, sepsis, travma, alkolik siroz, greft rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda düzeyleri artar (22, 29). Yükselen İL-6 düzeylerinin ciddi sepsis ve klinik komplikasyonlarla beraber olduğu düşünölmektedir. Fakat İL-6'nın intravenöz verilmesi herhangi bir hemodinamik değişikliğe, sistemik organ yetmezliğine ve sepsise neden olmaz (28, 35).

İnterlökin-10

Molekül ağırlığı 18 kDA olan bir proteindir. B hücre aktivasyonu ile beraber, Th2 hücreleri, CD8 T hücreleri, monositler, keratonositlerin geç aktivasyon sürecinde üretilir (36). Birçok enfeksiyon sırasında interferon gama (İFN- γ) cevabına, İL-10 yapımı da eşlik eder. İnterlökin-10, orijinal olarak sitokin sentez inhibitör faktörü olarak adlandırılır. Çünkü aktive T lenfositlerin sitokin sentezini, İL-2 ve İFN- γ sentezini inhibe eder. Gamma interferon üretimini sınırlayarak, gecikmiş aşırı duyarlılığa aracılık eden hücreler olan Th-1 hücrelerinin proliferasyonunu ayrıca İL-6, İL-8, GM-CSF, G-CSF sentezini inhibe eder. Doğal öldürücü (NK) hücreler ve makrofajlardan sitokin üretimini inhibe eder (37). Makrofajların aktivasyonu, nitrik oksit, adezyon proteinleri, reaktif oksijen araçları gibi ürünlerini süprese ederek bozar (22). Bununla birlikte, Th-1 aktivitesinin supresyonu sınıf II MHC ekspresyonunu ve onu takip eden makrofaj ve dentritik hücre tamamlayıcı fonksiyonlarını süprese etmesinin direkt etkisine bağlıdır. Diğer yandan İL-10, B hücrelerin antikor üretimini başlatır (36, 37).

İnterlökin-10'un viral bir analogu Epstein-Barr virüs (EBV) tarafından "bcfr-1" geninde kodlanır. Bu virokinin üretimi EBV'un konak immün yanıtını, hem hücre sel immün yanıtı baskılayarak, hem de konaklarda B hücre proliferasyonunu etkileyerek yönetmesini sağlar. İnterlökin-10'un T hücre uyarıcı etkisini engeller (37). Sepsiste İL-10 konsantrasyonu, TNF- α konsantrasyonu ile beraber yükselir (38, 39). Yüksek İL-10 seviyeleri sepsiste kötü prognoz göstergesidir (22, 29, 39).

YAĞ ASİTLERİ VE BESLENME

Yetişkin bir insanda vücuttaki tüm yağ dokusu yaklaşık 15 kg'dır ve bu teorik olarak 50 günlük tam bir açlık dönemi için gerekli enerjiyi sağlayabilecek düzeydir. Trigliseridlerin yağ dokusunda parçalanmalarıyla gliserol ve serbest yağ asitleri (SYA) açığa çıkar. Gliserol, dolaşıma girmeden yeniden kullanılmadığı için parçalanmış trigliserid miktarını ifade edecek bir göstergedir. Serbest yağ asitleri adipositlerde yeniden reesterifiye edilerek yeni trigliseridlere dönüşmekte ya da kanda oksidasyona uğramaktadırlar (40). Adrenerjik reseptörler, insülin ve diğer peptid hormon reseptörleri lipolizin kontrolünde önemli rol oynarlar. Serbest yağ asitlerinin reesterifikasyonu ile oluşan trigliseridlerin sentezi hakkında bilinenler azdır. Trigliserid sentezi için gerekli olan SYA'lerinin büyük bir çoğunluğu lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından parçalanmış dolaşımdaki lipoproteinlerin hidrolizinden elde edilir. Adipoz dokudaki LPL aktivitesi beslenme ve hormonal değişikliklerden etkilenir. Açlık veya diyabette bu aktivite azalırken toklukla artar. İnsülin dolaşımdaki yağ asitlerinin konsantrasyonunu modüle eder ve oksidasyon ya da hepatik reesterifikasyon için gerekli lipid enerjisini etkiler (41).

Yağ asitleri karbon zincir uzunluğuna, çift bağın sayısına ve pozisyonuna göre adlandırılır. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) iki veya daha fazla çift bağ sahibiyken, satüre (doymuş) yağ asitlerinde çift bağ yoktur. Poliansatüre yağ asitleri birinci çift bağın yerine göre 4 alt gruba ayrılır. Bunlar omega-3, omega-6, omega-7 ve omega-9 yağlardır. Omega-3 ve omega-6 grubu esansiyeldir. Linoleik asit omega-6 grubundadır ve en fazla soya, ayçiçek gibi bitkisel yağlarda bulunur. Linolenik asit ise omega-3 grubundadır ve balık yağında ve bazı bitkisel yağlarda bulunur. Oleic asit (omega -9) tekli doymamış yağ asiti olup doymamış tek bağ metil ucuna göre 9. karbondadır (Tablo 3. Yağ Asitleri). Linolenik asidin uzun zincirli deriveleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) en çok balık yağında bulunur (4).

Linoleik asit (omega-6) araşidonik asitin prekürsürüdür. Araşidonik asit tromboksan A2 (TxA2), prostoglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi eicosanoidlerin üretilmesini sağlar ki bunların güçlü inflamatuvar etkileri vardır. PGE2 süperoksit oluşumuna yardım eder, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin

sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır. TxA2 trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır. LTB4 ise güçlü bir kimyasal uyarıcıdır. Özetle omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların salınımını artırır ve vazokonstrüksiyon yaparken aynı zamanda immun sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini de inhibe eder (42).

Tablo-3. Yağ Asitleri (4)

Doymuş Yağ Asitleri	
C8:0	Kaprilik Asit
C10:0	Kaprik Asit
C16:0	Palmitik Asit
C18:0	Stearik Asit
Tekli Doymamış Yağ Asitleri	
C18:1	Oleic Asit
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	
C18:2 omega-6	Linoleic Asit
C18:3 omega -3	α -Linolenik Asit
C20:4 omega -6	Araşidonik Asit
C20:5 omega -3	Eikosapentaenoik Asit
C22:6 omega -3	Dokosahekzaenoik Asit

Linolenik asit (omega-3) ise EPA ve DHA prekürsörüdür. Bunlar PGE3, TXA3 ve LTB5 salınımını artırır. Bu grup eikosanoidler araşidonik asit ürünlerinden %90 daha az biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle artma eğilimindeki trombojenik ve inflamatuvar cevabı baskırlar. Sentezleri konakta vazodilatasyon yapar. Eikosanoid sentezinin erken döneminde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin birlikte kullanımı araşidonik asitten PGE2 ve LTB4 üretimini engeller. Omega-3 PUFA alınımındaki artma sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. Diyetle omega-3 PUFA alınması TNF ve İL-1 üretimini azaltır. Omega-6 yağ asitleri en çok soya ve ayçiçeği yağında bulunur ve birçok parenteral ve enteral formülasyonda kullanılan uzun zincirli trigliseritlerin (LCT) kaynağıdır. Bu yağların besin maddesi olarak tek başına kullanılmaları, potansiyel zararlı prostaglandinlerin artmasına neden olabilir. Buna

ek olarak soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonlarda oldukça yüksek oranda γ -tokoferol, düşük oranda α -tokoferol bulunmaktadır. Alfa-tokoferol en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan vitamin E izomeri olup lipoproteinler tarafından taşınmasını sağlayacak, karaciğerde bulunan spesifik bağlayıcı protein tarafından tanınan tek izomerdir. Soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonların düzenli infüzyonu sonrasında plazma lipoproteinlerinde α -tokoferol düzeyinde düşme, buna bağlı olarak antioksidan kapasitede azalma ortaya çıkmaktadır. PUFA içeriği düşük olan (örn: orta zincirli trigliserid ve soya fasulyesi kökenli LCT'nin 50/50 oranında karıştırılmasıyla, ya da zeytin ve soya yağının 80/20 oranında karıştırılmasıyla oluşturulmuş) emülsiyonlarla hücre membranlarındaki yağ asidi patemi değişmemekte, bu emülsiyonların özellikle α -tokoferol ile zenginleştirildiği durumlarda peroksidatif hasar daha kolay engellenmektedir (43, 44). Yeni verilere göre, eikosanoid sentezini besinlerle modifiye etmek mümkündür (42).

Omega-3 yağ asitleri farklı düzeylerde gösterdikleri etkilerle bu olumlu sonuçları ortaya çıkarırlar. Hücre membran fosfolipidlerine katılarak membran akışkanlığında artışa, iyon kanalları açılmasının modüle edilmesine, membran reseptörleri ve enzimlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olurlar. Eikosapentaenoik asit, farklı prostaglandinlerin, tromboksan ve lökotrienlerin üretimi için araşidonik asit ile direkt olarak rekabete girer. Araşidonik asitten türeyen eikosanoidler genellikle proinflamatuvar ve protrombotik iken, EPA'dan türeyen benzer mediyatörlerin etkileri çok daha zayıftır. Son gelişmeler, membran fosfolipidlerine katılan omega-3 yağ asitlerinin hücre sinyallerini etkileyerek çeşitli uyarılara verilen yanıtları ve hücre içi metabolizmayı düzenlediğini göstermekte, hücre proliferasyonunda azalma olabilmektedir. Bazı nükleer transkripsiyon faktörlerini modüle ederek (örn: peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörleri, nükleer faktör kappa B, sterol regülatör element 1, PUFA regülatör element) gen ekspresyonunu etkiler, genel anlamda inflamatuvar yanıtta azalmaya, hücrel antioksidan defans mekanizmasında güçlenmeye ve yağın hücre içinde depolanması yerine oksidasyonunun artmasına neden olmaktadır (41, 42).

Omega-3 yağ asitleri, immun sistemde hücre proliferasyonuna direkt etkileri stimülasyon değil inhibisyon olmakla birlikte, araşidonik asit kökenli

prostaglandinlerin fazla miktarda salınımı nedeni ile immün yanıtta bozukluk ortaya çıktıysa, omega-3 yağ asitlerinin modifiye eikosanoid dengesi yolu ile sağladıkları indirekt etki bu bozukluğu ortadan kaldırabilir (45). Omega-3 yağ asitlerinin inflamasyon, doku perfüzyonu, kardiyak aritmiler ve hücre metabolizması gibi çok önemli olaylar üzerinde etki göstermeleri yalnızca kronik durumlarda değil, akut hastalıklarda da kullanılabilirlerini düşündürmektedir (5). Akut hastalıklarda önemli bir gereksinim omega-3 yağ asitlerinin hızlı verilmesi ve hücre membranına katılmasıdır (45, 46).

YAĞ ASİTLERİ ve SEPSİS

Kritik hastalarda nütrisyon yönetimi son 10 yılda çok dramatik bir şekilde değişmiştir. Değişiklik, besinsel yenilikler, beslenme klavuzları, hastalığa özgün beslenme ve immünite artırıcı beslenme alanlarında dikkati çekmektedir (47).

Travma, stres ve kritik hastalığa metabolik cevap ve bunun nütrisyonel destekle hafifletilmesi iki kritere dayanmaktadır. Bunlardan birincisi hastanın nütrisyonel ihtiyacı diğer hasta gruplarından farklıdır. Diğer ise gastrointestinal sistemdeki değişiklikler başta olmak üzere beslenmenin etkilenmesidir (48). Yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmı 65 yaş üstüdür. Bu hastaların %43'ü malnutrisyonu olan hastalardır (49). Vücut ihtiyaçları ve enerji türü tercihlerinin değiştiği vücut savunma ve iyileşme süreçleri için bilinmesi gereken parametrelerdir (50). Yoğun bakım ünitesindeki yanık, nörotravma ve sepsis nedeni ile yatan veya majör cerrahi operasyon geçiren hastalar tipik hipermetabolik hasta grubunu oluştururlar. Bu hastalarda belirtilen stres faktörleri nedeni ile besin ve enerji ihtiyacı artmıştır. Bu hastalar nütrisyonel uygulamalardan fayda görürse de, yaralanmaya stres cevabının karmaşıklığı ve besinlerin metabolizmasının farklılaşması, nütrisyonel bakım, plan ve uygulamalarda da farklılıklar ortaya çıkarır (51). Vücudun bir stres durumuna cevabı hayatta kalmak için gerekli fakat, kas ve muhtemel cilt proteini kaybı pahasıdır. Bu cevap ancak enfeksiyon, inflamasyon, ısı kaybı gibi durumlar düzeltilerek azaltılabilir. Nütrisyonel destek negatif enerji ve protein balansını, kas protein kaybını tümüyle olmamak kaydıyla karşılamayı hedefler. Kas proteinleri de nütrisyonla, iyileşme döneminde karşılanmaya başlanır (52).

Nütrisyonel destek primer tedavi değil, primer tedaviye destek olarak görülmelidir. Kritik hastanın tüm ihtiyaçları değilse de önemli beslenme bileşenleri nütrisyon desteği ile sağlanır. Burada amaç:

1. Açlıktan sakınarak, kas kaybı, negatif enerji ve protein balansının en aza indirilmesi,
2. Özellikle karaciğer, immün sistem, iskelet ve solunum kasları olmak üzere doku fonksiyonlarının korunması,
3. Yoğun bakım sonrası dönemde iyileşme sürecine yardımcı olacak etkiler elde etme,
4. Yeni bulgular desteklediği sürece, metabolik değişiklikleri ve fonksiyonları değiştirmek üzere özel ürünler kullanmak (52).

Kritik hastalarda lipit desteği oldukça önemli olup; hepatosit, miyokard ve iskelet kaslarında primer enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır. Lipit oksidasyonunun maksimum hızı $1,2-1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'ya ulaşabilir. Ancak sepsis ve kritik hastalıklarda yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülemez. Bundan dolayı standart LCT lipid emülsiyonlarının infüzyonu $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'yı ($1,4 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$) aşmamalıdır (53).

Soya yağından elde edilen geleneksel lipit emülsiyonları aşırı miktarda çoklu doymamış yağ asiti (yağ asitlerinin %55'i linoleik asit olarak) ve yetersiz miktarda α - tokoferol içerir. Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona duyarlı olduğundan bunların kullanımı artmış peroksidasyon metabolitlerinin üretimi ile ilişkili olabilir. Linoleik asitin aşırı artışı proinflatuar lökotrienlerin ve prostaglandinlerin sentezini arttırabilir. Bu mediyatörler immün direnci azaltabilir ve sistemik inflammatuar yanıtı arttırabilir. Bu nedenle omega-6 yağ asitlerinin miktarı (temel olarak linoleik asit) kritik hastaların diyetinde sınırlandırılmalıdır. Bu, prostaglandin sentez prekürsörü olmayan orta zincirli yağ asitlerinin (MCT/LCT) ilave edilmesi ile sağlanabilir. Ayrıca, LCT lipid emülsiyonları hızla hidolize edilirler ve ketogenez oluşturabilirler. Fakat aşırı MCT metabolik gereksinimde artışa neden olabilir. Bundan dolayı, MCT/LCT lipid emülsiyonunun maksimum dozları $0.5-0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ - $1.0-1.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olmalıdır. Omega-6 yağ asitlerinin miktarı zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu kullanılarak azaltılabilir. Bu emülsiyon temel olarak

proinflamatuar prostaglandin sentezi prekürsörü olmayan oleik asit (tekli doymamış ω -9 yağ asidi) içerir (52).

Lipid emülsiyonlarına ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerini ekleyerek ω -3/ ω -6 oranının artırılması yeni bir yaklaşımdır. Bu ω -3 yağ asitleri proinflamatuar eikosanoidlerin üretimini inhibe eder ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu kronik hastalıklarda ve olasılıkla operasyon sonrası akut stres yanıtında inflamatuvar aktivitenin azalmasına ve immun yanıtın artmasına yol açar. Bu hazırlanmış veya yapılandırılmış lipit emülsiyonlarının yararı klinik sonuç anlamında henüz kanıtlanmamıştır (52).

KARACİĞER, LİPİD METABOLİZMASI ve SEPSİS

Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid sentezi, lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biyosentezi, safra asitlerinin ve safranın oluşturulmasıdır (54).

Sağlıklı bir şahsın karaciğerindeki lipid miktarı %5 kadardır. Karaciğerde %5'ten fazla lipid veya %2'den fazla trigliserid olması durumunda karaciğer yağlanması söz edilir (54). Karaciğer yağlanması, plazmada serbest yağ asitlerinin artışı ve lipoprotein sentezinde defekt sonucu oluşur. Plazmada serbest yağ asidi artışı, açlıkta ve diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda lipolizin artıp trigliserid sentezinin azalmasına ve aşırı yağlı diyetle beslenmede olduğu gibi ekstrahepatik lipoprotein lipaz aktivitesinin artışına bağlıdır (55).

Sepsis, SIRS ve MODS esnasında gelişen karaciğer işlev bozukluğu genelde ılımlıdır, fakat altta yatan hastalığa bağlı olarak ilerleyici bozukluk da gelişebilir (56). Sepsisin indüklediği karaciğer disfonksiyonu primer ve sekonder bozukluk olmak üzere iki grupta incelenebilir. Primer karaciğer disfonksiyonu şok ve resüsitasyon sonrası gelişir ve sistemik veya mikrosirkülatuar bozuklukla ilişkili olarak ortaya çıkar. Primer karaciğer hasarı dolaşım bozukluğunun ilk saatlerinde başlar. Bunun sonucunda sıklıkla hepatik laktat ve aminoasit klirensinde, glikoneogenezde ve glikojenolizde azalma ve bunları izleyen hipoglisemi oluşur.

Hepatositlerdeki akut hücresel ve mitokondriyal hasar, serum aminotransferaz enzimlerinde artışla kendini belli eder. Erken dönemde sıvı replasmanı ile karaciğer hasarı kontrol altına alınabilir ancak tablo ilerlerse DİK, kanama, akut fulminan karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişir. Sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğunun (kolestaz) ise bakteri veya endotoksinin tetiklediği enflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir (57). Etiyolojiye bakmaksızın, enflamasyon aracılıklı kolestaz tablosu, endotoksinlerin ve/veya endotoksinlerin indüklediği TNF- α ve çeşitli İL'lerin kolestatik etkilerine bağlıdır (58). Endotoksinler dolaşıma sıklıkla karaciğer dışı periferik enfeksiyon bölgesinden geçerler. Hatta bakteremi ve sepsis olmadan da makrofajlardan sitokin salınımı yoluyla kolestaz gelişebilir. Lipopolisakkarid (LPS), kompleman, immün kompleks ve bakteriler tarafından uyarılan kupffer hücrelerinden sitokin salınması (İL-1, İL-6, TNF- α) sonucu lokal sitokin konsantrasyonu artar. Kupffer hücrelerinden salınan sitokinler yoluyla endotelial hücreler, polimorfonükleer lökositler, trombositler, lenfositler ve ito hücreleri (karaciğerde disse aralığında yağ depolayan yıldız hücre) uyarılır ve sitokin salınımına katkıda bulunurlar. Lokal sitokin salınımına aynı zamanda kolanjiyosit ve hepatositler de katılır. Salınan sitokinler ise hepatosit ve endotelial hücre hasarına yol açar (58, 59).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif randomize kontrollü çalışma Pamukkale Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2006–Ocak 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.08.2007 tarih ve 2007/08 sayılı Etik Kurul onayı ve hasta veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş hasta onam formu alındı. Çalışmaya alınan hastalardan çalışmayı bırakmak isteyen olmadı; ancak çalışmaya alınıp çalışmayı bazı nedenlerle (ölüm, taburcu, sevk vb) 3. günden önce tamamlayamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan, enteral beslenmeyi tolere edemeyen erişkin 20 sepsis ve 20 SIRS hastası dahil edildi. Tüm hastalara lipit bazlı parenteral beslenme uygulandı. Parenteral beslenmenin lipit grubu dışındaki kompozisyonu tüm hastalarda aynı olacak (%20 Glikoz ve standart aminoasit solüsyonu) şekilde ayarlandı. Vakalar, sepsis ve SIRS tanılarına ve verilen lipit solüsyonlarına göre dört gruba ayrıldı.

Grup 1 (Grup S1): Sepsis tanılı, uygulanan lipit solüsyonu MCT/LCT bazlı [Lipofundin® %20 500 ml (B. Braun Melsungen AG D-34209 Melsungen Germany)],

Grup 2 (Grup S2): Sepsis tanılı, uygulanan lipit solüsyonu omega-3 bazlı balık yağı esaslı solüsyon [Omegaven® %10 100 ml (Fresenius Kabi, Austria)],

Grup 3 (Grup SR1): SIRS tanılı uygulanan lipit solüsyonu MCT/LCT bazlı [Lipofundin® %20 500 ml (B. Braun Melsungen AG D-34209 Melsungen Germany)],

Grup 4 (Grup SR2): SIRS tanılı uygulanan lipit solüsyonu omega-3 bazlı balık yağı esaslı solüsyon [Omegaven® %10 100 ml (Fresenius Kabi, Austria)], verildi.

Sepsis ve SIRS tanısını alan hastalara beslenme tipi sırası MCT/LCT bazlı lipit solüsyonu ve omega-3 bazlı balık yağı esaslı solüsyon olacak şekilde randomize edildi. Lipit solüsyonlarının uygulaması santral venöz kateterden yapıldı. Beslenme planlanırken olguların kalorileri Harris-Benedict denkleminde göre hesaplandı.

Parenteral beslenme saatlik infüzyon şeklinde (rutin uygulama) uygulandı. Hastalar bu rejimi 7 gün aldılar. Günlük beslenme kompozisyonu; %20 glikoz 4 g/kg, (MCT/LCT) %20 lipid 0.6 g/kg, %10 balık yağı 0.6 g/kg, %10 AA 1.5 g/kg verilecek şekilde hesaplandı.

Hastaların çalışmaya başlamadan önceki, sonraki ve çalışma süresince APACHE II skoru (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi) www.sfar.org sitesindeki hesap cetvelinde hesaplandı. APACHE II skoru içindeki Glaskow koma skalası (GKS) hastalar sedatize edilmeden önce hesaplandı.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. 18 yaşın altında olmak,
2. Hamile olmak,
3. Son 48 saat içinde kortikosteroid tedavisi almış olmak,
4. HIV ile enfekte olmak,
5. Malignensi varlığı,
6. İmmünoşpresif ilaç kullanımı,
7. Ciddi hemorajik hastalık,
8. Stabil olmayan DM,
9. Yeni Mİ geçirmiş olmak,
10. Stroke,
11. Aktif emboli varlığı,
12. Diğer parenteral beslenme kontrendikasyonları,
13. Kan trigliserid düzeyinin 500mg/dl nin üzerinde olması
14. Enteral beslenmeyi tolere edebilen hastalar

Çalışma olguları Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Derneği'nin (Society of Critical Care Medicine-SCCM) 1992 yılında belirledikleri sepsis ve SIRS kriterlerine uygun olarak seçildi. Sepsis hastalarında enfeksiyonu göstermek açısından pozitif kültür varlığı arandı. Hastalardan servise gelişlerinde ve daha sonra klinik durumlarına göre gereğinde idrar, balgam, endotrakel aspirat, yara yeri, kateter içi ve periferik kan kültürleri için materyal alındı. Alınan materyaller fakültemiz mikrobiyoloji

laboratuvarında kültür-antibiyoqram sonuçlarına göre değerlendirildi ve uygun antibiyoterapi rutin tedaviye eklendi.

Hemoglobin düzeyleri 10-12 gr/dL, santral venöz basınç 8-12 mmHg olacak şekilde kolloid, kristalloid infüzyonu, eritrosit süspansiyonu ve tam kan transfüzyonları ile intravasküler volüm optimal düzeyde tutulmaya çalışıldı. Volüm replasmanı ile yanıt alınamayan şoktaki hastalara hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla inotropik ve vazopressör tedavi uygulandı. Hastaların sistolik arteriyel basınçlarını 100 mmHg ve üzerinde tutmak için dopamin en çok 20 µ/kg/dk, dobutamin en çok 20 µ/kg/dk ve adrenalin en çok 0,2 mg/kg/s dozlarında verilmiştir. Koagülasyon anomalileri, trombositopeni, gastrointestinal hipoperfüzyon olması ve uzun süre mekanik ventilatöre bağlı olmaları nedeniyle stres ülseri gelişimi için risk altında olan hastalara ülser profilaksisi verildi. Hemostaz parametrelerine göre uygun hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin ile heparinize edildi. Düşük molekül ağırlıklı heparinin kontrendike olduğu hastalarda kompresyon çorapları uygulandı (60).

Başlangıçta ve nütrisyon rejimi süresince 1, 3, 7. günlerde ve rejim sonrası aynı kişi tarafından yapılan karaciğer (KC) ultrasonografisi yardımı ile KC'de yağlı dejenerasyon olup olmadığı değerlendirildi ve derecelendirme aşağıdaki görünümeler temel alınarak yapıldı:

Grade 0) Normal ekojenite, diyafragma ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümdeyir.

Grade I) Hafif difüz ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümdeyir.

Grade II) Orta derecede ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur

Grade III) Belirgin ekojenite artışı, diyafragma, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

Hastalar yoğunbakım ünitesinde TBird AVS3® (Bird Products, USA) ve AVEA® (VIASYS Healthcare, Netherlands) marka ventilatörlerde takip edildi.

Olguların enfeksiyon göstergesi laboratuvar parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid profili, inflamasyon, karaciğer yağlanması değerleri kaydedildi.

Örneklerin Toplanması ve Çalışılması

Başlangıçta ve nütrisyon rejimi süresince 1., 3., 7. günlerde ve rejim sonrası hastalardan sabah saat 08.00 de kan alındı. Kan örneklerinin alınması için hastaların dominant olmayan kolunda radial artere 20 G kanül yerleştirildi. Hemoglobinin, hematokrit, trombosit ve beyaz küre çalışılması için EDTA'lı 5 ml CBC (Complete Blood Count) tüpüne 2 ml ve hemostaz testleri için 5 ml'lik sitratlı tüpe 2 ml kan alındı. İki ayrı tek kullanımlık 10 ml'lik vakumlu, antikoagülsüz, jelli cam tüplere 5-7 ml olacak şekilde kan alındı ve kanların pıhtılaşması beklendi. En geç yarım saat içinde Nüve NF 800 (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Ankara) santrifüj ile 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlardan birinden glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, trigliserid, kolesterol seviyeleri ve CRP değerleri ölçüldü. Ayrılan diğer serumlar her biri iki ayrı tüpe konularak sitokinler çalışılincaya kadar fakültemiz biyokimya laboratuvarındaki NuAire (NUAIRE Inc. Plymouth,U.S) marka dondurucuda -85°C'de saklandı.

Saklanan hasta kan örneklerinin çalışmadan önce oda sıcaklığına (15-18 °C) gelmeleri beklenerek dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırıldı. Serumlar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla bütün serumlar aynı gün incelendi. Sitokin düzeyleri katı-faz, iki yönlü ardışık kemilüminessan enzim immünometrik assay yöntemi ve IMMULITE® kitleri kullanılarak BIODPC IMMULITE® 1000 cihazı ile ölçüldü (Immulate TNF- α , Immulate İL-1, Immulate İL-6 ve Immulate İL-10, Medical Solutions Diagnostics SIEMENS, UK; Dade Behring Diagnostik, İstanbul, Türkiye). TNF- α için ölçümler arası değişim katsayısı (interassay precision) %4,4-6,5; İL- 1 için ölçümler arası değişim katsayısı %5,8-7,7; İL-6 için ölçümler arası değişim katsayısı %5,1-7,5; İL-10 için ölçümler arası değişim katsayısı ise %4,2-9,9 değerleri arasındaydı. Bu yöntem ile ölçülebilen en düşük ve en yüksek TNF- α , İL-1, İL-6 ve İL-10 değerleri sırasıyla 4-16 pg/mL, 0-10 pg/ml, 2-1000 pg/mL ve 5-1000 pg/mL olarak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvar'ında ölçüldü.

Çalışmada Kullanılan Lipid Emülsiyonları

Lipofundin: Lipofundin MCT/LCT parenteral beslenmede MCT ve LCT içeren ilk yağ emülsiyonudur. Kandan hızlı temizlendiği ve enerji üretimi için uzun zincirli trigliseritlerden daha fazla okside olduğu bildirilmektedir. Özellikle karnitin eksikliğinde, karnitin palmitol-transferaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak uzun zincirli trigliseritlerin oksidasyonunun bozulduğu durumlarda kullanılabilen bir preparattır (43). Lipofundinin 1000 ml'sinin bileşimi:

Soya Yağı	100.0 g
Orta-zincirli trigliseridler (MCT)	100.0 g
Yumurta sarısı fosfolipidleri	12.0 g
Gliserol	25.0 g
Su	1000 ml'ye tamamlayacak ölçü
Kalori değeri	4430 kJ/L, 1058 kcal/L
Osmolarite (yaklaşık)	345 m Osm/L

Omegaven: Yüksek derecede rafine edilmiş balık yağı içeren bir parenteral yağ emülsiyonu olup 100 ml'sinin bileşimi:

Balık Yağı	10,0 g
Yumurta sarısı fosfolipidleri	1,2 g
Gliserol	2,5 g
Su	100 ml'ye tamamlayacak ölçü
Kalori değeri	470 kJ/100 ml, 112 kcal/100 ml
Osmolarite (yaklaşık)	308-376 mOsm/L

İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 15.0) programı kullanıldı.

Sepsis ve SIRS grupları beslenme tipine göre kendi aralarında 2'ye ayrıldı. Grupların kendi içinde; yaş, boy kilo, beyaz küre, SGOT, SGPT, GGT, LDH, kolesterol, trigliserit, CRP, TNF- α , İL-1, İL-6, İL-10 ve APACHE II skoru

karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Grupların cinsiyet ve karaciğer ultrasonu karşılaştırılmasında ki kare testleri kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma (SS) veya yüzde olarak gösterildi. $P<0,05$ istatistiksel anlamlı farklı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde yatan 20 sepsis ve 20 SIRS hastası dahil edildi. Hastalar rastgele olarak iki gruba eşit olarak dağıtıldı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis grubundaki hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-4) (Tablo-5) ($p>0,05$).

Tablo-4: SIRS gruplarındaki hastaların demografik verileri [Ort±SS]

	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
Yaş (yıl)	61,40±13,25	54,00±20,54	FY
Boy (cm)	166,60±6,40	168,00±5,75	FY
Vücut ağırlığı(kg)	72,70±9,44	71,70±12,41	FY
Cins (E/K)	6/4	7/3	FY

FY= Fark Yok

Tablo-5: Sepsis gruplarındaki hastaların demografik verileri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
Yaş (yıl)	69,60±13,00	44,40±16,80	FY
Boy (cm)	162,70±7,30	169,00±7,37	FY
Vücut ağırlığı (kg)	74,10±13,53	75,00±13,33	FY
Cins (E/K)	4/6	7/3	FY

Hastaların yatış tanıları Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Hastaların yatış tanıları

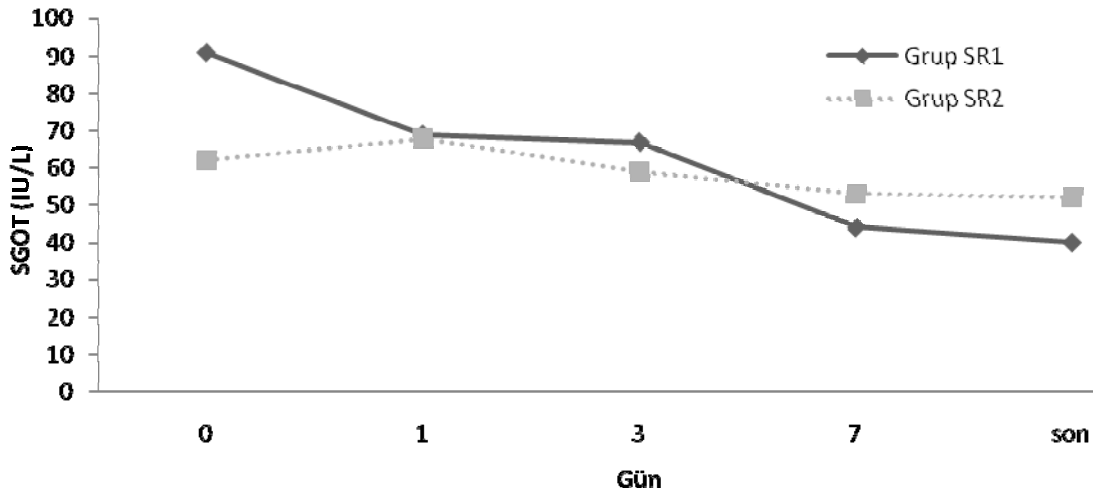
	Grup SR1	Grup SR2	Grup S1	Grup S2
1	ABY	Postop akut batın	Pnömoni	İYE
2	KOAH	Travma	İYE	Pnömoni
3	ARDS	Kardiyak arrest	Pnömoni	AC Tbc
4	KKY	AKS	Pnömoni	Peritonit
5	KKY	ARDS	Pnömoni	Pnömoni
6	AKS.	İntoksikasyon	Pnömoni	Peritonit
7	DKA	Postop akut batın	İK Abse	Peritonit
8	KKY	Mİ	Pnömoni	Pnömoni
9	ABY	ABY	Pnömoni	Pnömoni
10	Travma	ARDS	Pnömoni	Peritonit

ABY, akut böbrek yetmezliği; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu; KKY, konjestif kalp yetmezliği; AKS, akut koroner sendrom; DKA, diyabetik ketoasidoz; Mİ, miyokard infarktüsü; İYE, idrar yolu enfeksiyonu; İK, intrakraniyel; AC tbc, akciğer tüberkülozu.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT, IU/L) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-7 ve Şekil-1) (Tablo-8 ve Şekil-2) ($p>0,05$).

Tablo-7: SIRS gruplarındaki hastaların SGOT değerleri [Ort±SS]

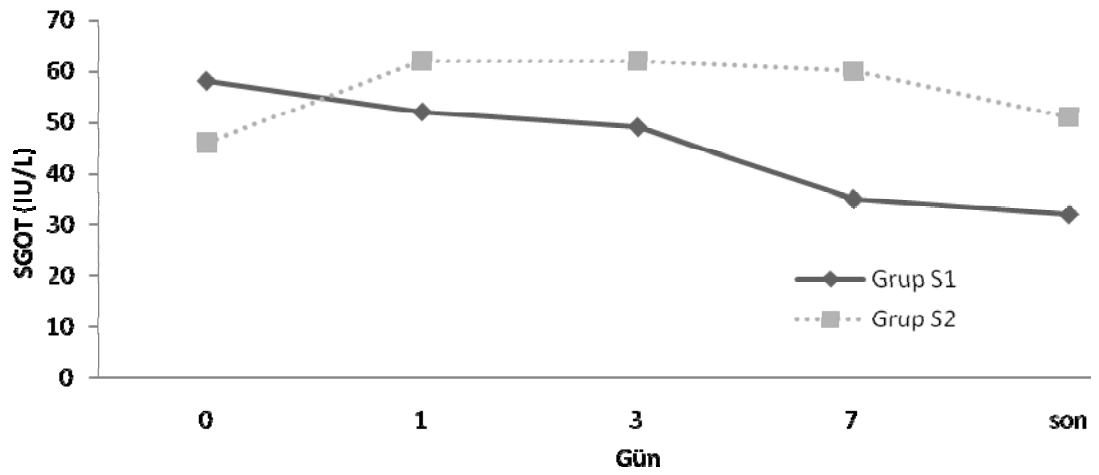
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	91,50±70,31	62,20±53,13	FY
1.gün	69,40±52,66	68,60±48,50	FY
3.gün	67,30±68,53	59,9±39,18	FY
7.gün	44,00±36,20	53,11±39,50	FY
Rejim sonrası	40,66±40,52	52,75±29,12	FY



Şekil-1: SIRS gruplarındaki hastaların SGOT değerleri

Tablo-8: Sepsis gruplarındaki hastaların SGOT değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	58,10±40,50	46,10±21,44	FY
1.gün	52,80±43,01	62,00±42,46	FY
3.gün	49,80±39,80	62,10±33,10	FY
7.gün	35,60±22,04	60,33±39,32	FY
Rejim sonrası	32,66±28,9	51,83±19,01	FY

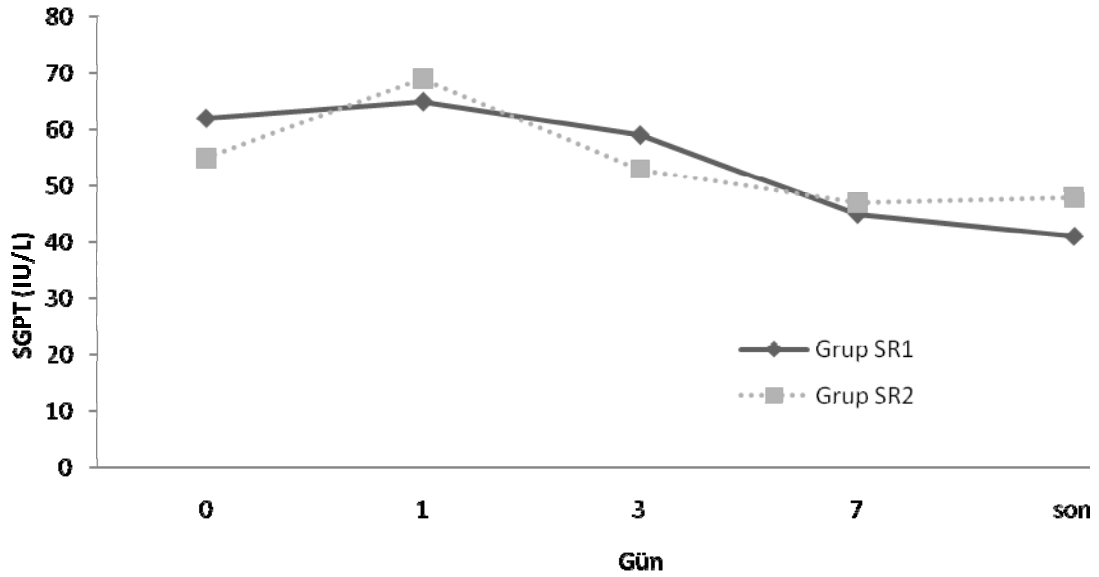


Şekil-2: Sepsis gruplarındaki hastaların SGOT değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların serum glutamik pirüvat transaminaz (SGPT, IU/L) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo–9 ve Şekil–3) (Tablo–10 ve Şekil–4) ($p>0,05$).

Tablo–9: SIRS gruplarındaki hastaların SGPT değerleri [Ort±SS]

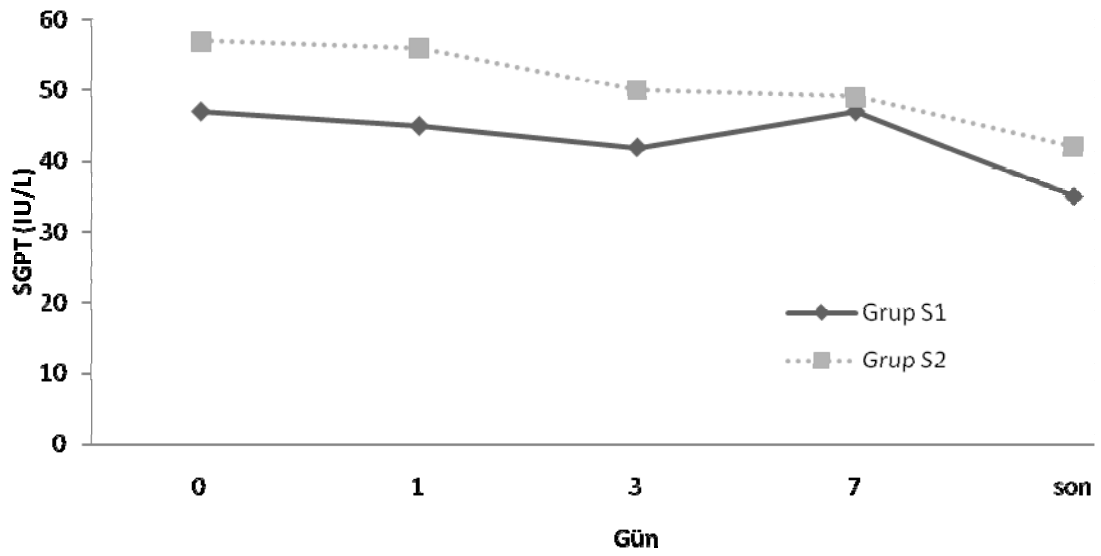
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	62,20±46,43	55,50±48,55	FY
1.gün	65,10±44,28	69,00±56,84	FY
3.gün	59,10±44,76	53,80±35,96	FY
7.gün	45,83±34,30	47,11±33,80	FY
Rejim sonrası	41,00±26,03	48,50±33,93	FY



Şekil–3: SIRS gruplarındaki hastaların SGPT değerleri

Tablo–10: Sepsis gruplarındaki hastaların SGPT değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	47,20±55,85	57,80±50,86	FY
1.gün	45,60±47,42	56,80±51,90	FY
3.gün	42,10±46,74	50,80±42,84	FY
7.gün	47,40±25,03	49,88±38,58	FY
Rejim sonrası	35,66±31,46	42,00±33,98	FY

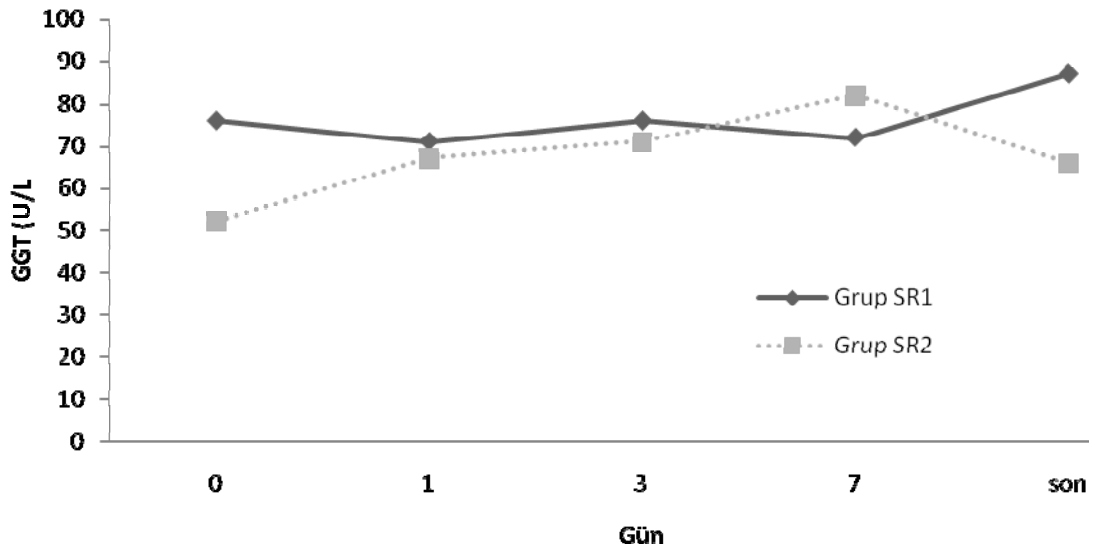


Şekil–4: Sepsis gruplarındaki hastaların SGPT değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların gama glutamil transferaz (GGT, U/L) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo–11 ve Şekil–5) (Tablo–12 ve Şekil–6) ($p>0,05$).

Tablo-11: SIRS gruplarındaki hastaların GGT değerleri [Ort±SS]

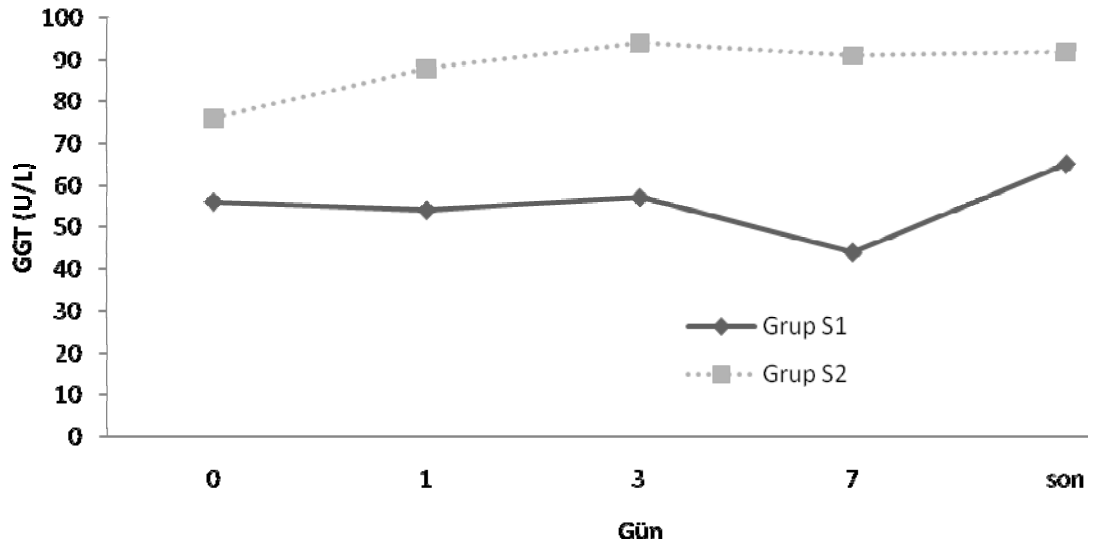
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	74,20±53,06	52,70±34,99	FY
1.gün	71,60±61,28	67,10±52,08	FY
3.gün	76,60±51,53	71,40±62,54	FY
7.gün	72,00±40,99	82,66±73,04	FY
Rejim sonrası	87,00±58,93	66,62±38,54	FY



Şekil-5: SIRS gruplarındaki hastaların GGT değerleri

Tablo-12: Sepsis gruplarındaki hastaların GGT değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	56,30±44,79	76,50±67,97	FY
1.gün	54,80±49,71	88,20±69,14	FY
3.gün	57,90±53,81	94,10±83,14	FY
7.gün	44,60±27,03	91,55±62,81	FY
Rejim sonrası	65,66±28,02	92,00±72,72	FY

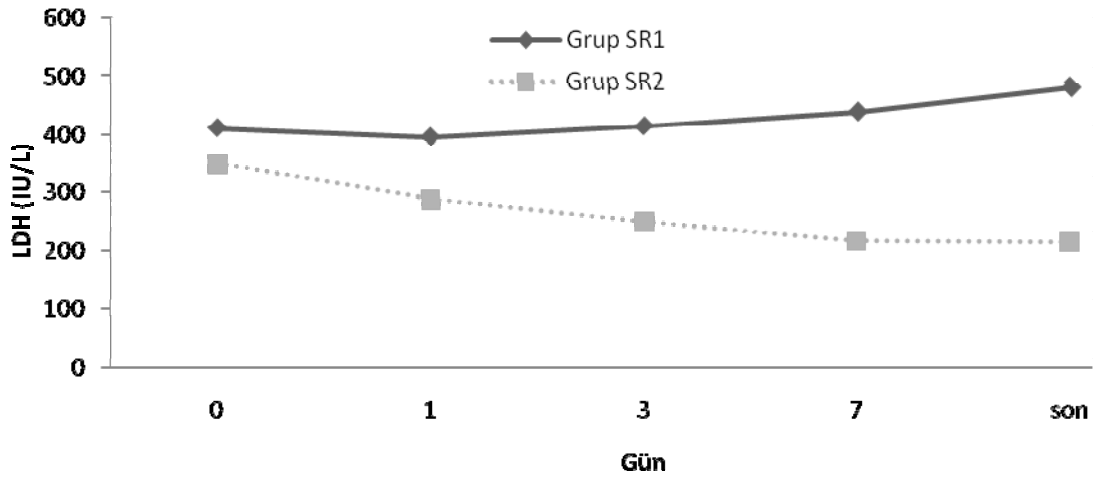


Şekil-6: Sepsis gruplarındaki hastaların GGT değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların laktat dehidrogenaz (LDH, IU/L) değerleri açısından 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde Grup SR1’de istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (Tablo-13 ve Şekil-7) ($p < 0,05$). Sepsis gruplarındaki hastaların LDH değerleri açısından 7. gün değerlerinde Grup S1’de istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (Tablo-14 ve Şekil-8) ($p < 0,05$).

Tablo-13: SIRS gruplarındaki hastaların LDH değerleri [Ort±SS]

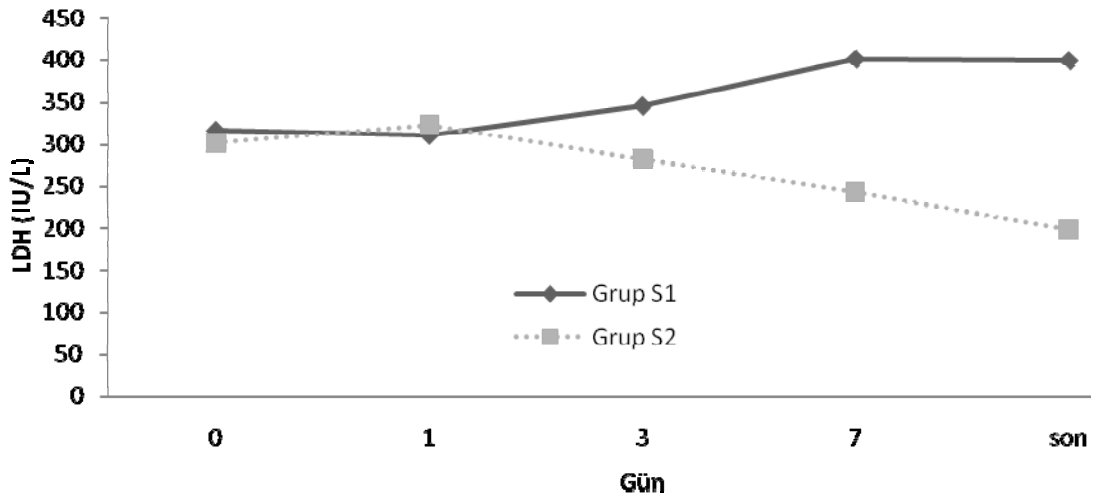
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	412,00±181,49	350,50±187,14	FY
1.gün	396,00±149,52	288,40±117,45	FY
3.gün	415,80±151,36	250,40±89,49	FY
7.gün	440,33±207,45	216,44±63,90	0,002
Rejim sonrası	481,66±224,82	214,75±59,91	0,001



Şekil-7: SIRS gruplarındaki hastaların LDH değerleri

Tablo-14: Sepsis gruplarındaki hastaların LDH değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	317,60±90,09	301,30±69,09	FY
1.gün	311,50±102,55	323,40±72,58	FY
3.gün	346,40±118,63	282,10±50,75	FY
7.gün	401,00±156,26	242,22±46,63	0,024
Rejim sonrası	399,00±80,91	198,50±42,69	FY

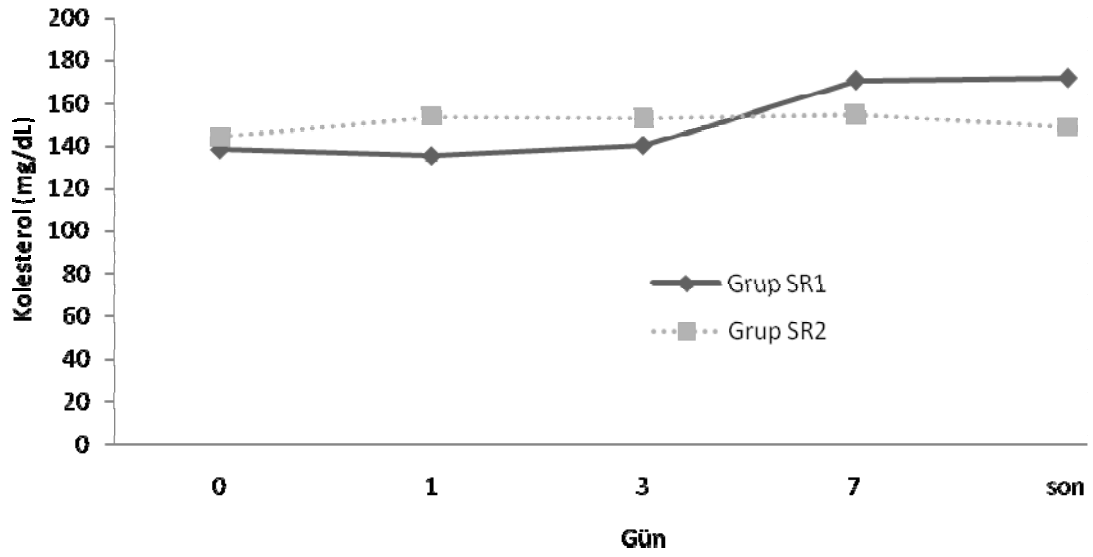


Şekil-8: Sepsis gruplarındaki hastaların LDH değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların kolesterol (mg/dL) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-15 ve Şekil-9) (Tablo-16 ve Şekil-10) ($p>0,05$).

Tablo-15: SIRS gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri [Ort±SS]

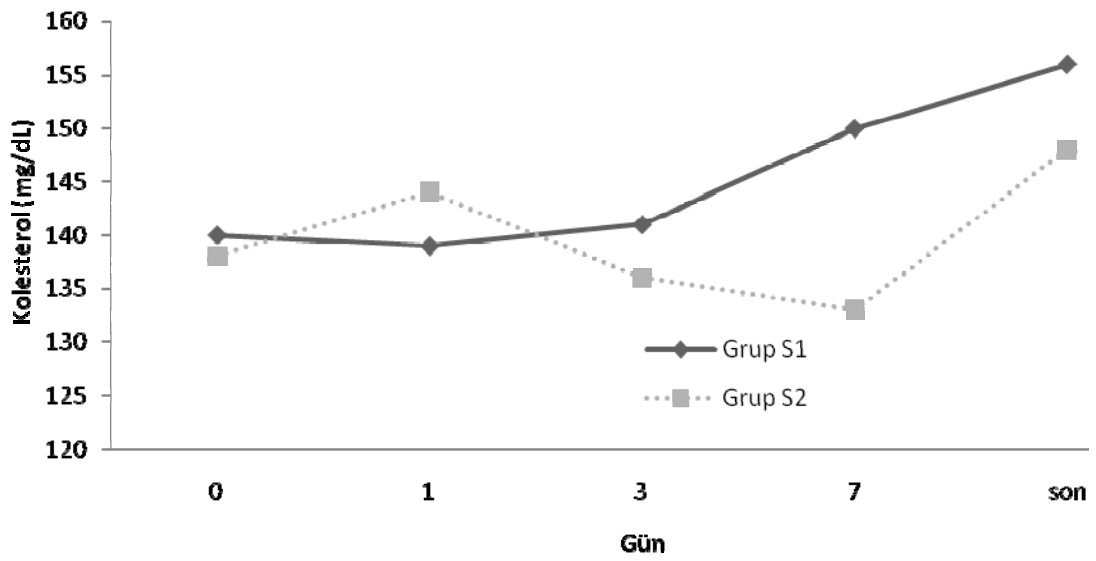
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	138,70±51,18	144,50±68,41	FY
1.gün	135,30±42,14	154,20±70,95	FY
3.gün	140,60±42,55	153,80±57,21	FY
7.gün	171,00±30,70	155,22±57,00	FY
Rejim sonrası	172,83±37,70	149,25±65,13	FY



Şekil-9: SIRS gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri

Tablo–16: Sepsis gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	140,00±61,19	138,00±52,27	FY
1.gün	139,80±68,79	144,80±56,81	FY
3.gün	141,40±54,67	136,10±61,62	FY
7.gün	150,00±62,28	133,11±63,90	FY
Rejim sonrası	156,00±60,02	148,00±46,60	FY

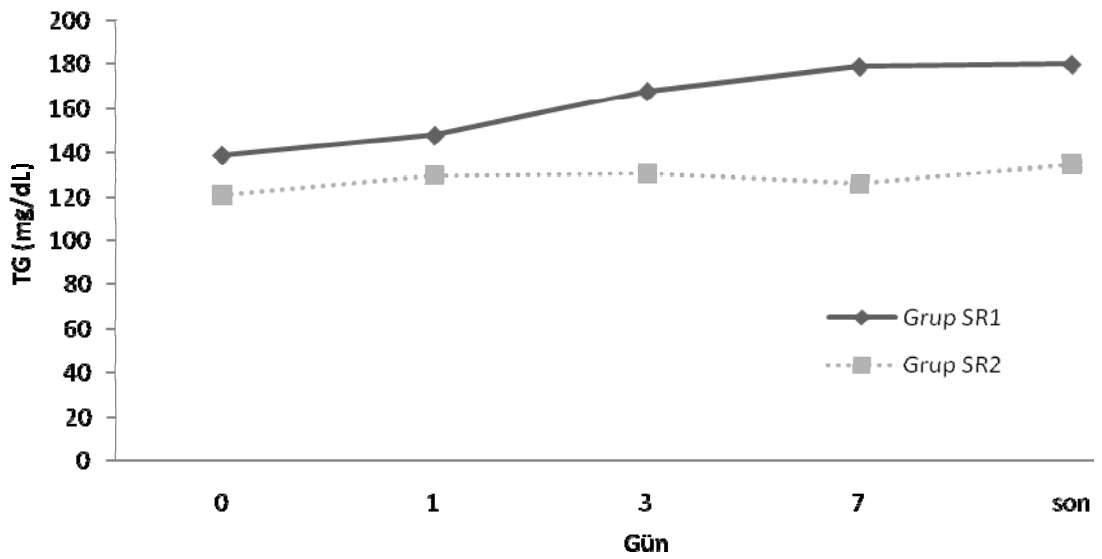


Şekil–10: Sepsis gruplarındaki hastaların kolesterol değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların trigliserit (TG, mg/dL) değerleri açısından 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde Grup SR1’de istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (Tablo–17 ve Şekil–11) ($p<0,05$). Sepsis gruplarındaki hastaların TG değerleri açısından 7. gün değerlerinde Grup S1’de istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (Tablo–18 ve Şekil–12) ($p<0,05$).

Tablo-17: SIRS gruplarındaki hastaların TG değerleri [Ort±SS]

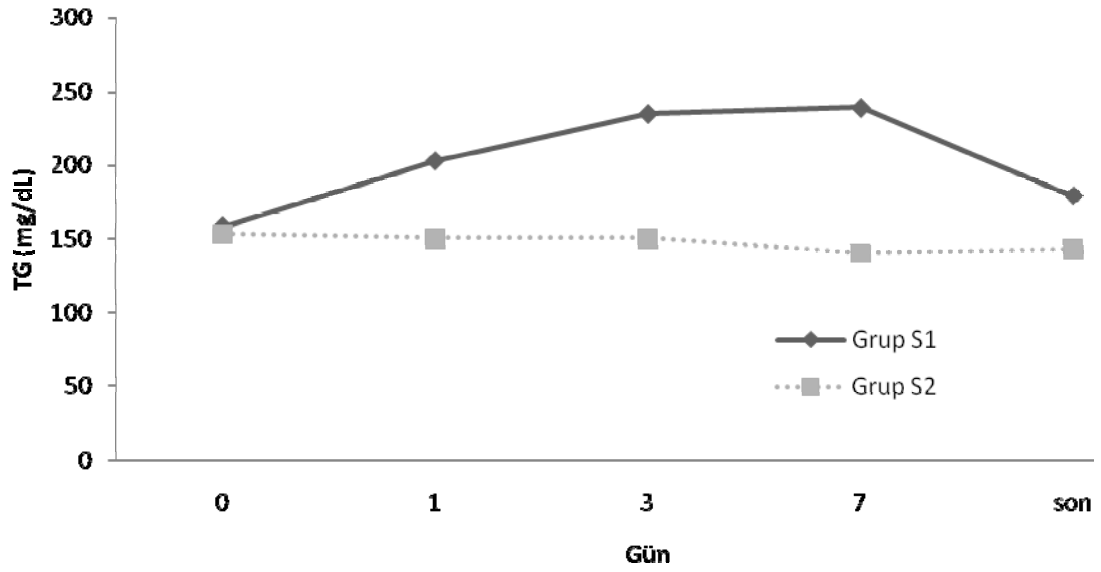
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	139,20±51,03	121,30±39,14	FY
1.gün	148,70±35,50	130,60±27,45	FY
3.gün	168,30±58,51	131,70±29,18	FY
7.gün	179,16±58,89	126,88±27,52	0,016
Rejim sonrası	180,50±53,24	135,75±29,13	0,046



Şekil-11: SIRS gruplarındaki hastaların TG değerleri

Tablo-18: Sepsis gruplarındaki hastaların TG değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	158,30±50,43	153,90±57,91	FY
1.gün	203,90±116,11	150,20±53,59	FY
3.gün	235,10±155,32	150,30±60,93	FY
7.gün	239,20±206,62	140,22±54,61	0,037
Rejim sonrası	179,33±89,36	143,83±37,96	FY

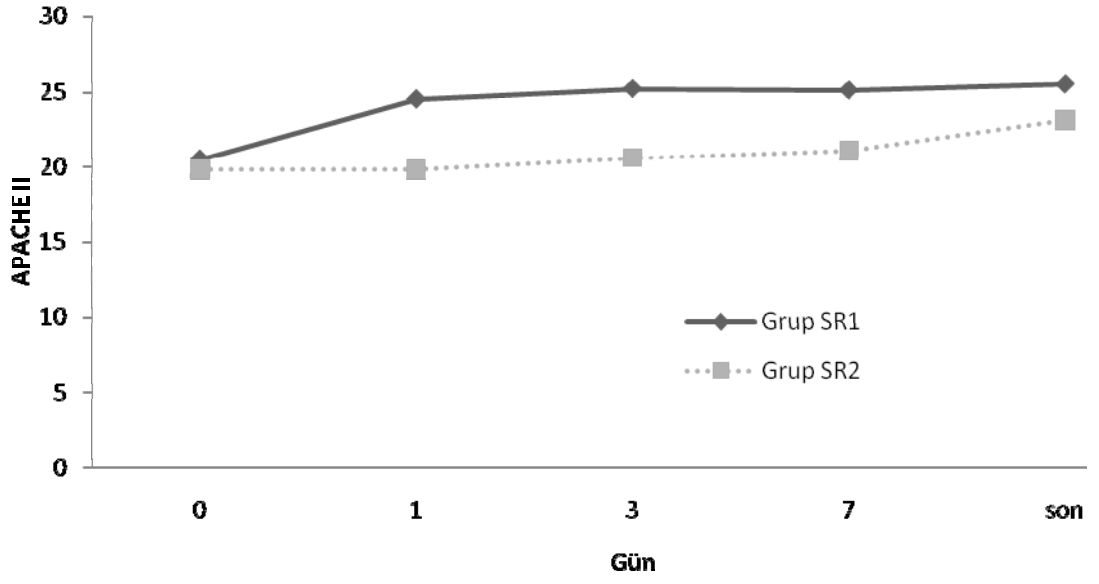


Şekil-12: Sepsis gruplarındaki hastaların TG değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-19 ve Şekil-13) (Tablo-20 ve Şekil-14) ($p>0,05$).

Tablo-19: SIRS gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri [Ort±SS]

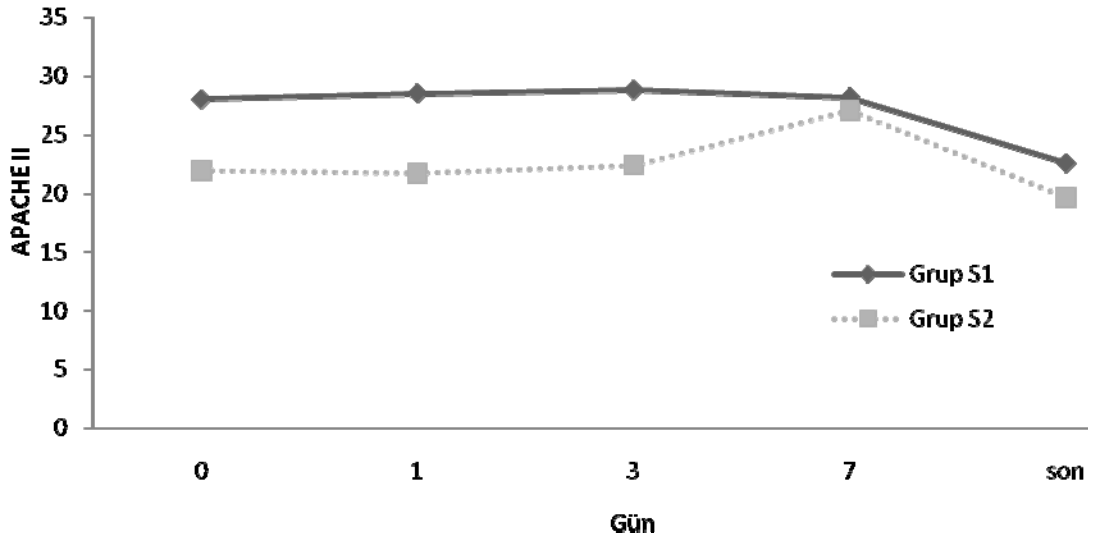
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	20,50±3,68	19,80±3,48	FY
1.gün	24,50±5,19	19,80±3,96	FY
3.gün	25,20±5,05	20,60±2,95	FY
7.gün	25,16±5,45	21,11±3,48	FY
Rejim sonrası	25,50±3,83	23,12±3,97	FY



Şekil-13: SIRS gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri

Tablo-20: Sepsis gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	28,00±3,80	21,90±5,15	FY
1.gün	28,50±7,09	21,70±6,18	FY
3.gün	28,80±7,43	22,40±7,98	FY
7.gün	28,20±9,75	27,11±10,82	FY
Rejim sonrası	22,66±9,45	19,16±6,43	FY



Şekil-14: Sepsis gruplarındaki hastaların APACHE II değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların yağlı dejenerasyon için karaciğer ultrason görüntüleme (KC USG) verileri açısından gruplar farksızdı (Tablo-21) ($p>0,05$).

Tablo-21: SIRS gruplarındaki hastaların KC USG verileri [Adet(%)]

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P değeri
0.gün	GrupSR1	5(%50)	5(%50)	(%0)	0(%0)	FY
	GrupSR2	1(%10)	9(%90)	0(%0)	0(%0)	
1.gün	GrupSR1	5(%50)	4(%40)	1(%10)	0(%0)	FY
	GrupSR2	1(%10)	8(%80)	1(%10)	0(%0)	
3.gün	GrupSR1	2(%29)	4(%40)	4(%40)	0(%)	FY
	GrupSR2	2(%20)	6(%60)	2(%20)	0(%)	
7.gün	GrupSR1	1(%16,7)	2(%33,3)	2(%33,3)	1(%16,7)	FY
	GrupSR2	1(%11,1)	6(%66,6)	2(%22,2)	0(%0)	
Rejim	GrupSR1	1(%16,7)	1(%16,7)	3(%50)	1(%16,7)	
sonrası	GrupSR2	0(%50)	6(%75)	2(%25)	0(%0)	FY

Sepsis gruplarındaki hastaların yağlı dejenerasyon için KC USG verileri açısından 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 22) ($p<0,05$).

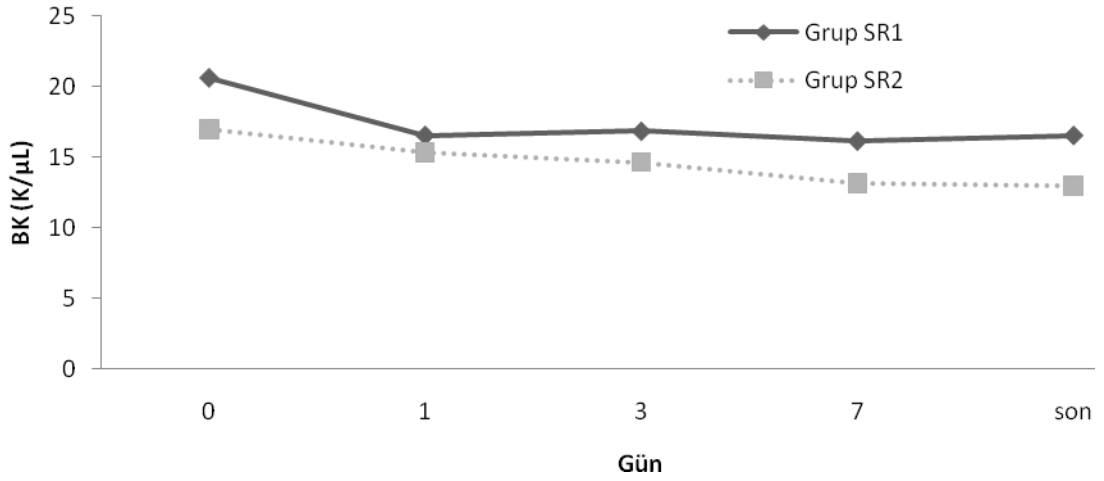
Tablo–22: Sepsis grubundaki hastaların KC USG verileri [Adet(%)]

		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P değeri
0.gün	Grup S1	4(%40)	5(%50)	1(%10)	0(%0)	
	Grup S2	3(%30)	7(%70)	0(%0)	0(%0)	FY
1.gün	Grup S1	0(%0)	7(%70)	3(%30)	0(%0)	
	Grup S2	3(%30)	6(%60)	1(%10)	0(%0)	FY
3.gün	Grup S1	0(%0)	1(%10)	9(%90)	0(%0)	
	Grup S2	3(%30)	3(%30)	4(%40)	0(%0)	FY
7.gün	Grup S1	0(%25)	0(%18)	3(%60)	2(%40)	
	Grup S2	2(%25)	4(%50)	2(%25)	0(%0)	0,047
Rejim sonrası	Grup S1	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%10)	
	Grup S2	1(%16,7)	3(%50)	2(%33,3)	0(%0)	0,029

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların beyaz küre (BK, K/ μ L) değerleri açısından gruplar arasında 7.gün ve rejim sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark var iken (Tablo–23 ve Şekil–15) sepsis gruplarındaki hastaların BK değerleri gruplar arasında farksızdı (Tablo–24 ve Şekil–16).

Tablo–23: SIRS gruplarındaki hastaların BK değerleri [Ort \pm SS]

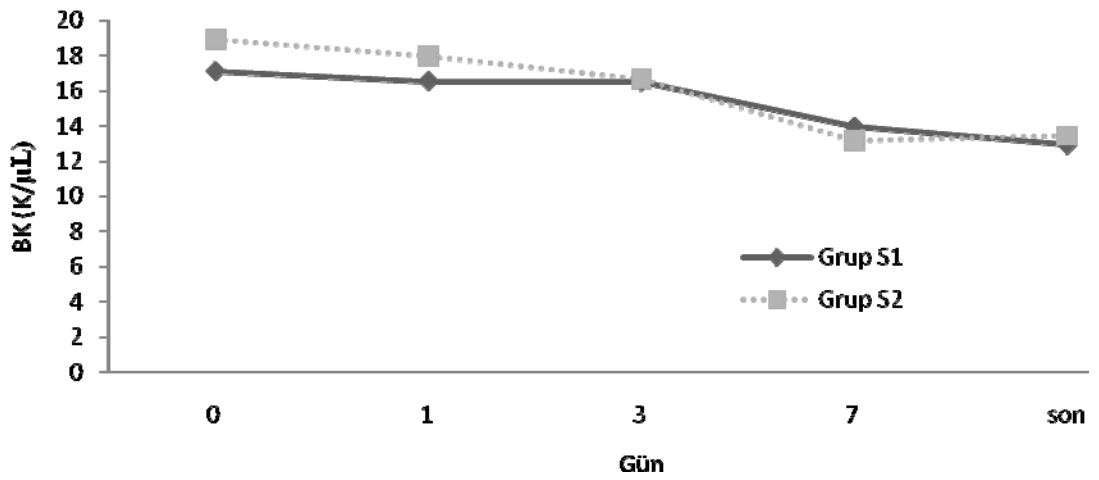
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	20,630 \pm 8,250	16,960 \pm 6,529	FY
1.gün	16,580 \pm 5,268	15,310 \pm 4,200	FY
3.gün	16,870 \pm 5,859	12,650 \pm 3,137	FY
7.gün	17,183 \pm 8,519	12,177 \pm 3,763	FY
Rejim sonrası	16,583 \pm 9,236	12,987 \pm 4,289	FY



Şekil-15: SIRS gruplarındaki hastaların BK değerleri

Tablo-24: Sepsis gruplarındaki hastaların BK değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	17,217±8,718	18,900±6,352	FY
1.gün	16,563±8,024	17,960±7,321	FY
3.gün	16,535±8,536	16,630±7,501	FY
7.gün	13,980±8,049	13,133±3,736	FY
Rejim sonrası	12,933±4,460	13,417±5,442	FY

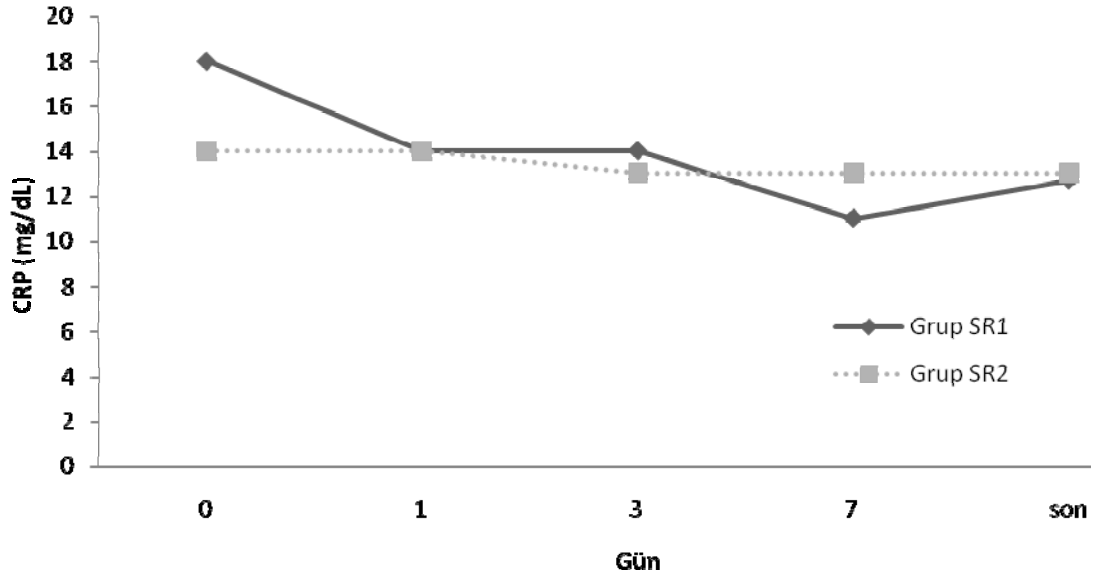


Şekil-16: Sepsis gruplarındaki hastaların BK değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis gruplarındaki hastaların CRP (mg/dL) değerleri gruplar içinde farksızdı (Tablo–25 ve Şekil–17) (Tablo–26 ve Şekil–18)

Tablo–25: SIRS gruplarındaki hastaların CRP değerleri [Ort±SS]

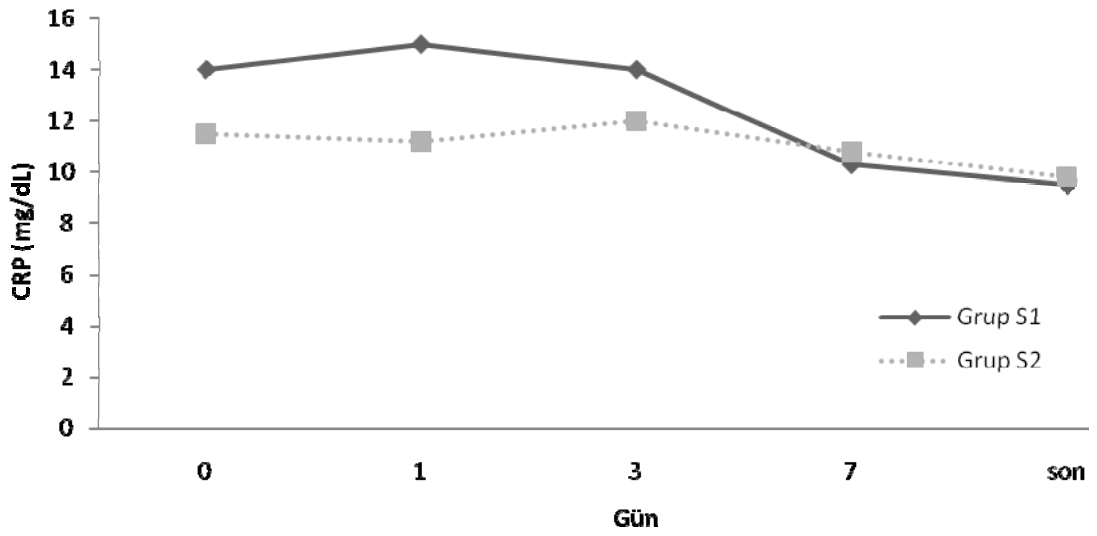
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	18,10±6,64	14,73±5,57	FY
1.gün	14,31±5,75	14,27±4,13	FY
3.gün	14,10±7,08	13,30±5,38	FY
7.gün	11,51±6,08	13,13±5,95	FY
Rejim sonrası	12,84±7,11	13,25±5,09	FY



Şekil–17: SIRS gruplarındaki hastaların CRP değerleri

Tablo–26: Sepsis gruplarındaki hastaların CRP değerleri Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	14,27±6,58	11,48±6,55	FY
1.gün	15,23±5,26	11,16±7,68	FY
3.gün	13,96±5,98	12,19±9,63	FY
7.gün	10,32±7,69	10,84±6,04	FY
Rejim sonrası	9,56±3,06	9,81±6,83	FY

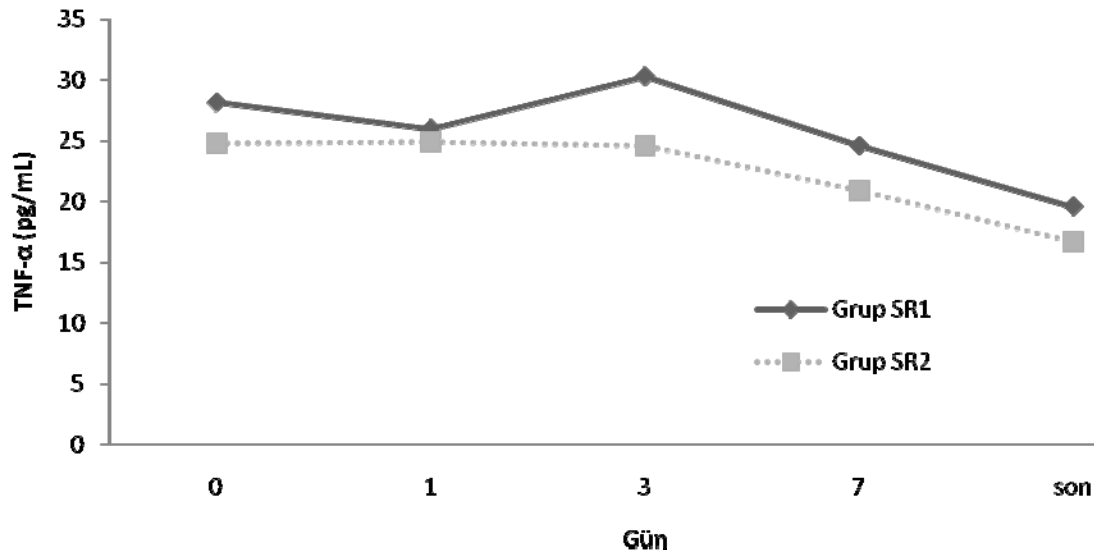


Şekil–18: Sepsis gruplarındaki hastaların CRP değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı iken (Tablo–27 ve Şekil–19) ($p>0,05$) sepsis grubunda 7. günde grup S1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler elde edildi (Tablo–28 ve Şekil–20) ($p<0,05$).

Tablo–27: SIRS gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri [Ort \pm SS]

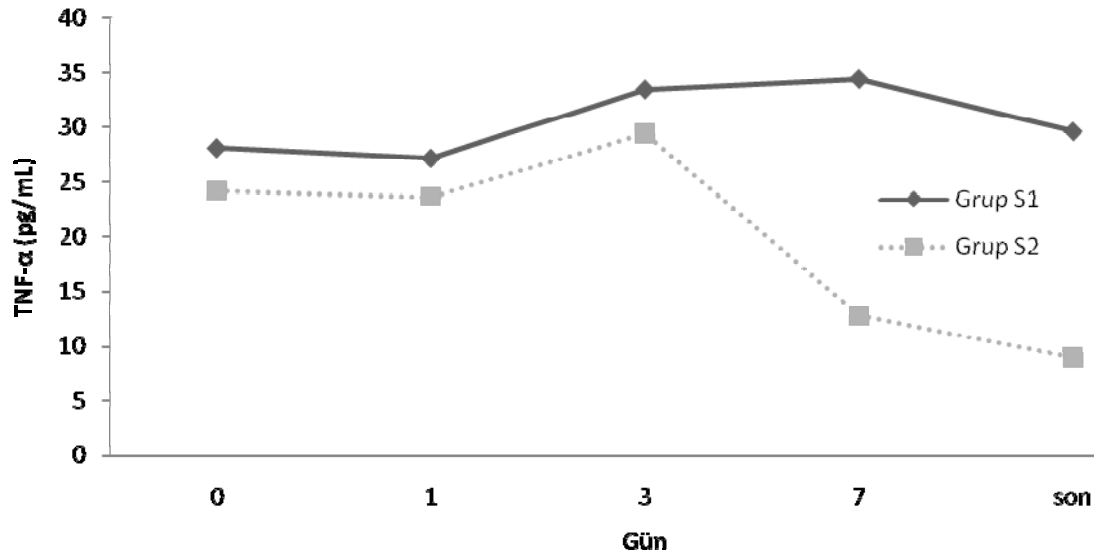
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	28.17 \pm 19.66	24.82 \pm 14.32	FY
1.gün	26.07 \pm 22.61	24.89 \pm 19.03	FY
3.gün	30.38 \pm 27.47	24.57 \pm 17.65	FY
7.gün	24.66 \pm 18.84	20.98 \pm 21.89	FY
Rejim sonrası	19.60 \pm 15.52	16.71 \pm 14.08	FY



Şekil–19: SIRS gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri

Tablo–28: Sepsis gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri [Ort \pm SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	28.00 \pm 18.29	24.17 \pm 30.40	FY
1.gün	27.16 \pm 20.72	23.61 \pm 15.30	FY
3.gün	33.43 \pm 33.12	29.44 \pm 24.12	FY
7.gün	34.37 \pm 20.82	12.71 \pm 6.47	0.01
Rejim sonrası	29.63 \pm 11.06	8.88 \pm 3.28	FY

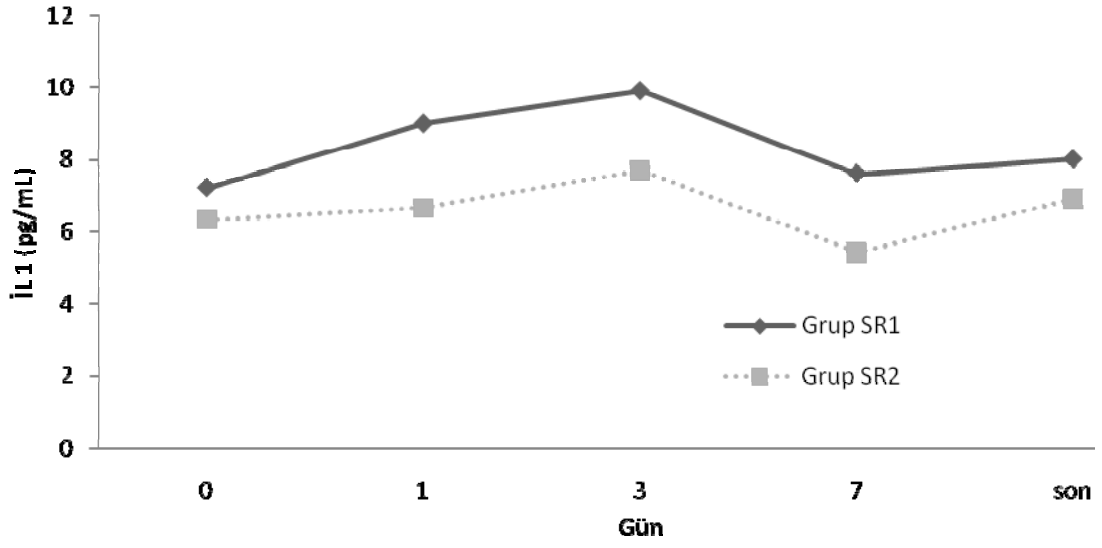


Şekil-20: Sepsis gruplarındaki hastaların TNF- α değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farksızdı (Tablo-29 ve Şekil-21) ($p>0,05$). Sepsis grubundaki hastaların İL-1 değerleri açısından 3. gün, 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo-30 ve Şekil-22) ($p>0,05$).

Tablo-29: SIRS gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri [Ort \pm SS]

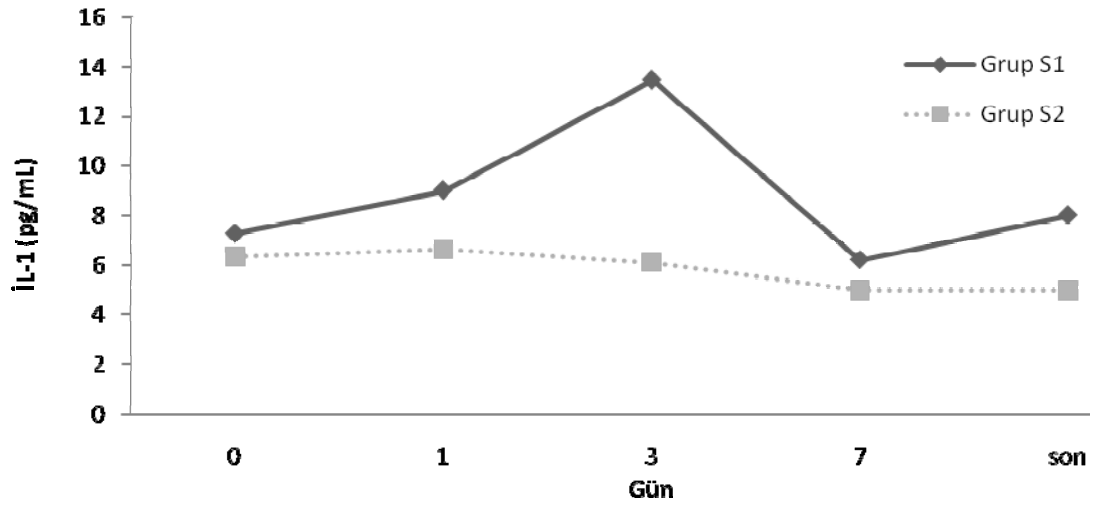
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	7.26 \pm 4.22	6.31 \pm 4.14	FY
1.gün	9.00 \pm 8.56	6.64 \pm 4.74	FY
3.gün	9.99 \pm 12.55	7.70 \pm 4.07	FY
7.gün	5.50 \pm 0.93	5.66 \pm 1.29	FY
Rejim sonrası	8.00 \pm 3.60	6.94 \pm 3.37	FY



Şekil-21: SIRS gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri

Tablo-30: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	7.26±4.22	6.31±4.14	FY
1.gün	9.00±8.56	6.64±4.74	FY
3.gün	13.45±17.86	6.15±2.52	0.003
7.gün	6.20±2.58	5.00±0.00	0.014
Rejim sonrası	8.00±3.36	5.00±0.00	0.006

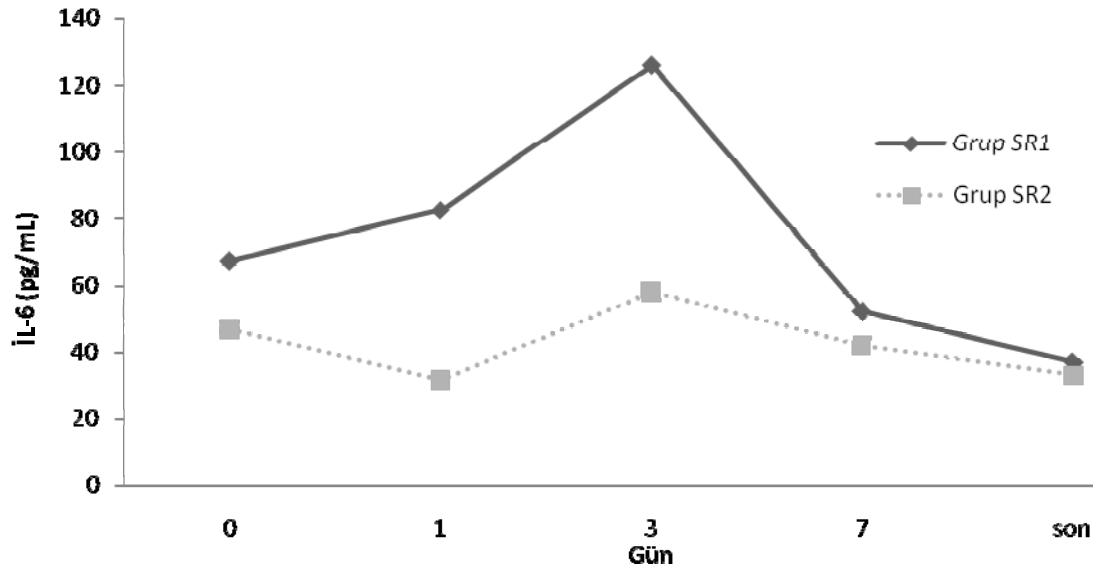


Şekil-22: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-1 değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri için gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı (Tablo-31 ve Şekil-23) ($p>0,05$). Sepsis gruplarındaki hastaların İL-6 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo-32 ve Şekil-24) ($p>0,05$).

Tablo-31: SIRS gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri [Ort±SS]

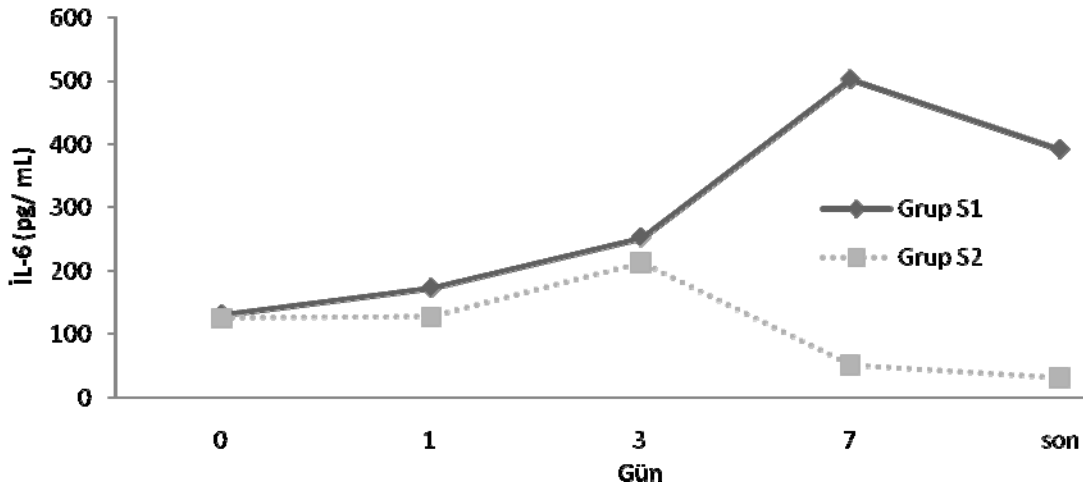
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	67.34±44.77	46.87±49.70	FY
1.gün	82.59±67.36	31.40±39.18	FY
3.gün	126.08±108.59	58.29±61.66	FY
7.gün	52.34±51.72	42.00±52.59	FY
Rejim sonrası	37.04±31.84	32.86±40.63	FY



Şekil-23: SIRS gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri

Tablo-32: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	131.50±154.91	126.96±307.16	FY
1.gün	173.67±316.75	128.20±155.05	FY
3.gün	253.89±397.04	214.06±309.97	FY
7.gün	502.78±460.89	51.65±53.25	0.001
Rejim sonrası	392.53±526.30	31.58±36.44	0.002

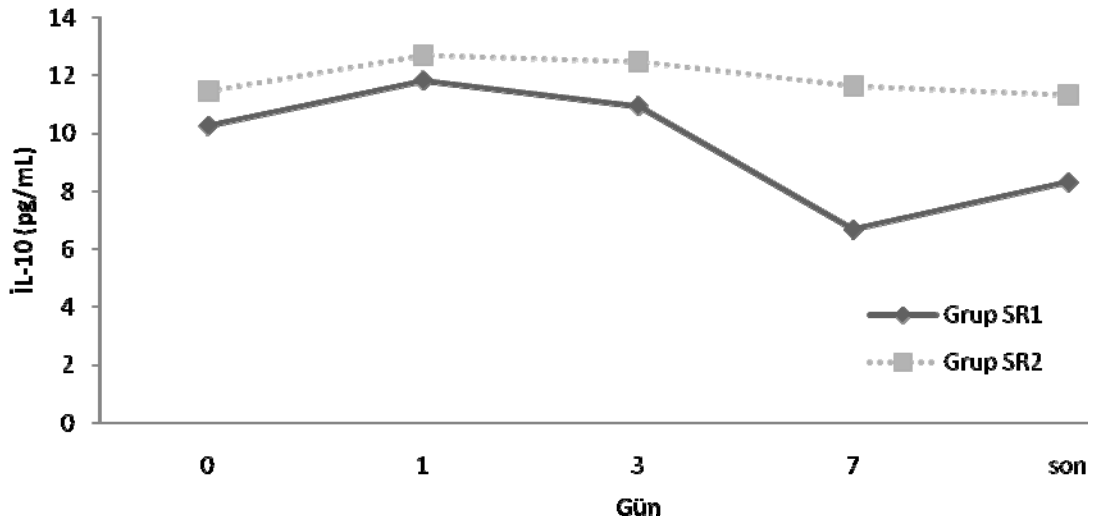


Şekil-24: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-6 değerleri

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri için gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı (Tablo-33 ve Şekil-25) ($p>0,05$). Sepsis gruplarındaki hastaların İL-10 3. ve 7. gün değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo-34 ve Şekil-26) ($p>0,05$).

Tablo-33: SIRS gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri [Ort±SS]

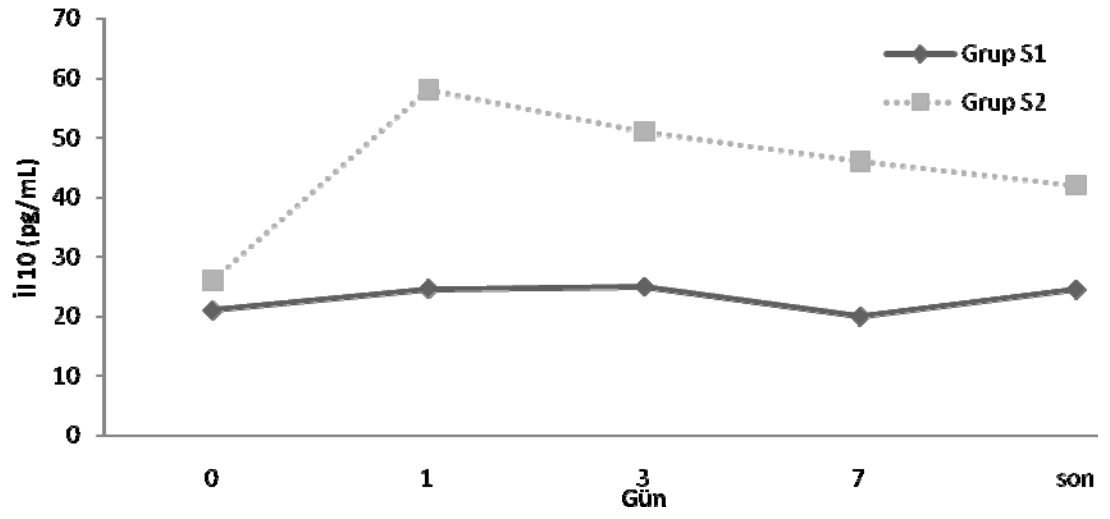
	Grup SR1 (n=10)	Grup SR2 (n=10)	P değeri
0.gün	10.26±16.18	11.47±13.72	FY
1.gün	11.82±19.71	12.72±14.64	FY
3.gün	10.94±13.31	12.48±22.01	FY
7.gün	6.67±4.37	11.64±12.89	FY
Rejim sonrası	8.33±4.18	11.33±4.94	FY



Şekil-25: SIRS gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri

Tablo-34: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri [Ort±SS]

	Grup S1 (n=10)	Grup S2 (n=10)	P değeri
0.gün	21.78±21.34	26.66±16.26	FY
1.gün	24.62±42.51	58.65±71.52	FY
3.gün	25.47±15.68	51.83±95.44	0.047
7.gün	20.58±10.80	46.46±31.98	0.001
Rejim sonrası	24.56±8.55	42.52±30.69	FY



Şekil-26: Sepsis gruplarındaki hastaların İL-10 değerleri

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastaların büyük bir kısmını sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsisli hastalar oluşturmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, vücutta enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak oluşan inflamasyonu tanımlar (1, 10). Buna yanık, travma, miyokard enfaktüsü, venöz tromboz, maligniteler, subaroknoid kanama gibi nedenler örnek verilebilir. Gerek sepsise yatkınlık, gerek ek problemler nedeni ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptirler (8).

Günümüzde nütrisyon desteği, çeşitli nedenlerle hospitalize edilmiş hastalarda total bakım ve tedavinin en önemli noktalarından birisini oluşturmaktadır (52). Besin maddeleri enteral veya parenteral yoldan verilebilir. Parenteral nütrisyon, besin öğelerinin intravenöz yolla verildiği ve kritik hastalarda yaygın kullanılan beslenme şeklidir. Parenteral olarak beslenen hastalara verilen nütrisyon ürünlerinin bileşimi, nütrisyon gereksinimine, metabolik kapasiteye, mevcut metabolik bozukluğa ve bulunan eksikliklere göre ayarlanmalıdır (50).

Total parenteral nütrisyonunda, majör komponentlerinden biri olarak kullanılan lipid emülsiyonları; esansiyel yağ asit kaynağı, yağda çözünen vitaminlerin kaynağı ve enerji kaynağı olarak yaklaşık 40 yıldır kliniklerde kullanılmaktadır. Total parenteral beslenme (TPN) uygulamalarında en sık kullanılan lipid emülsiyonları MCT, LCT, MCT/LCT ve balık yağı içerir (6).

Parenteral beslenmeye başlandıktan 2-14 gün sonra gelişen karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma parenteral beslenmenin en sık ve en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hastaların ALT, AST ve GGT düzeylerinde yükselmeler görülebilir ve bu değerler TPN uygulaması sona erdiğinde normale dönebilir (61, 62). Montero ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitesinde yatan septik hastalarda yapılan bir çalışmada iki gruptan birine MCT/LCT parenteral lipid emülsiyonu (LİPOFUNDİN®), diğerine ise LCT içeren bir parenteral lipid solüsyonu (İNTRALİPİD®) uygulanmış. Hastaların biyokimyasal serum analizinde, AST, ALT

ve GGT değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel bir anlam saptanmamıştır (63). Madeleine ve arkadaşlarının genel cerrahi hastalarında yaptıkları çalışmasında 13 hastaya MCT/LCT ve 12 hastaya LCT verilmiş. Hastaların AST değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış (64). Antebi ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitesinde yatan major cerrahi geçirmiş yetişkin hastaya sadece soya yağı (LİPOVEN®) ve soya yağı, hindistancevizi yağı, balıkyağı ve zeytinyağı (SMOF®) içeren kompleks bir parenteral lipid emülsiyonu uygulanmış. LİPOVEN verilen grupta daha fazla olmak üzere her iki hasta grubunda da AST, ALT ve GGT değerleri artmış fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış (65). Kırımlioğlu ve arkadaşlarının bir çalışmasında parsiyel hepatektomi uygulanan ratlara zeytinyağı ve balıkyağı içeren parenteral lipid emülsiyonu verilmiş. Serum AST ve ALT değerlerini incelediklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüş (66). Grimm ve arkadaşları kompleks parenteral lipid emülsiyonu (SMOF®) ve soyayağı emülsiyonu verdikleri gönüllü, sağlıklı, erkek hastaların AST, ALT ve GGT sonuçlarını değerlendirdiklerinde istatistiksel bir farklılık bulunmadığını rapor etmişlerdir (67). Heller ve arkadaşlarının çalışmasında parenteral beslenme olarak ayçiçeği yağı ve balık yağı uygulanan genel cerrahi hastalarında AST ve ALT değerlerinde gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmamış (68). Bizim alışmamızda da, sepsis ve SIRS hasta gruplarında farklı beslenme uygulanan gruplar arasında AST, ALT ve GGT değerlerinde istatistiksel bir farklılık bulunmadı.

Denise ve arkadaşlarının parenteral MCT/LCT ve LCT verilen ratlarda yapılan çalışmasında serum LDH değerleri incelenmiş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış (69). Sebastian ve arkadaşlarının çalışmasında majör abdominal kanser cerrahisi hastaları 6 gün balık yağı ve soya yağı bazlı parenteral lipid emülsiyonu ile beslenmiş. Beslenmenin 4. ve 5. gününde LDH değerinde, balık yağı grubunda soya yağı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış (70). Bizim alışmamızda her iki grupta balık yağı verilenlerde LDH değeri düşük, MCT/LCT verilenlerde yüksek bulundu ve SIRS grubunda 7. gün ve rejim sonrası değerlerinde, sepsis grubunda ise 7. gün değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptandı. Literatürde, bizim çalışmamızda kullandığımız lipid emülsiyonlarının kullanıldığı ve benzer hasta tanıları olan bir yayına rastlamadık.

Omega-3 yağ asidi ile beslenme kolesterol düzeyini düzenlemektedir. Ayrıca yüksek dozda uygulandığında kolesterol düzeyini düşürmektedir (71). Goulet ve arkadaşlarının çalışmasında (72) intestinal problemleri olan pediatrik hastalara, Socha ve arkadaşlarının çalışmasında (73) kolestatik infantlara ve Lai ve arkadaşlarının çalışmasında (74) pediatrik cerrahi hastalarına postoperatif dönemde LCT ve MCT/LCT lipid emülsiyonu uygulanmış ve iki grup arasında kolesterol değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamış. Kompleks parenteral lipid emülsiyonu (SMOF®) ve soyayağı emülsiyonu verilen erkek hastaların kolesterol verileri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (67). Linseisen ve arkadaşlarının genel cerrahi hastalarında yaptığı bir çalışmada, hastalar sırası ile MCT/LCT ve MCT/LCT/FO (balık yağı) bazlı lipid emülsiyonu ile beslenmişler. Grupların kolesterol değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (75). Genton ve arkadaşlarının genel cerrahi hastalarında yapılan çalışmada parenteral LCT ve MCT/LCT/FO ile beslenmenin kolesterol verilerinde istatistiksel anlamlı bir farklılığa yol açmadığı gösterilmiş (76). Septik ratlara parenteral balık yağı ve ayçiçeği yağı bazlı lipid emülsiyonu verilen bir çalışmada, kolesterol değeri balık yağı grubunda daha düşük bulunmakla birlikte, gruplar arasında kolesterol değeri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamış (77). Hematolojik malignansili ve septik yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda parenteral MCT/LCT ve LCT lipid emülsiyonu ile beslenen hastaların kolesterol değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamış (63, 78). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde omega-3 yağ asidi bazlı lipid solüsyonu ve MCT/LCT bazlı lipid solüsyonu ile beslenen SIRS ve sepsis hastalarında, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Omega 3 yağ asitleri yüksek trigliserit düzeylerini modüle etmektedir (62). Septik şoklu hastalarda trigliserit hidrolizi omega-3 yağ asidi ile beslenenlerde omega-6'ya göre daha hızlı olmaktadır (79). Lima ve arkadaşları (80), Demirer ve arkadaşları (78), Pena ve arkadaşları (81), Socha ve arkadaşları (73) ve Montero ve arkadaşlarının (63) çalışmalarında LCT ve LCT/MCT içeren lipid emülsiyonları ile beslenmenin plazma trigliserid düzeylerine etkisi araştırılmış ve gruplar arasında fark bulunmamış (63, 73, 78, 80, 81). Dört farklı lipid emülsiyonunun (MCT, zeytinyağı,

safran yağı ve balık yağı) plazmada ve karaciğer lipidlerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada balık yağı ve safran yağı verilen ratlarda plazma lipid içerikleri benzer bulunmuşken; MCT ve zeytinyağı verilen ratlarda hipertrigliseridemi saptanmış (82). Capanni ve arkadaşlarının non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yapılan çalışmasında hastalara oniki ay boyunca 1 g/gün balık yağı kapsülü verilmiş. Başlangıca göre çalışma sonundaki trigliserit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış (83). Bizim çalışmamızda SIRS hastalarında, balık yağı ile beslenenlerin, MCT/LCT ile beslenenlere göre 7. gün ve rejim sonrası trigliserit değeri daha düşük kaydedildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Sepsis hastalarında da benzer şekilde balık yağı grubunda trigliserit değerleri 7.gün ve rejim sonrası daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel anlamlı bir farklılık sadece 7. günde saptandı.

Total parenteral nütrisyonun bir komplikasyonu olarak hepatik fonksiyonlarda bozukluk karaciğerde yağlanma oluşabilmektedir (4). Louchami ve arkadaşlarının dört farklı lipid emülsiyonu ile yapılan çalışmasında (MCT, zeytinyağı, safran yağı ve balık yağı) karaciğerde yağ birikimi en fazla zeytinyağı ve safran yağında görülürken; balık yağı verilen ratlarda karaciğerde daha az yağ birikimi görülmüş. Bu sonuçlara dayanarak dört farklı lipid emülsiyonundan balık yağının en az hiperlipidemi ve karaciğerde yağlanmaya neden olduğu kanısına varılmış (82). Baldermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LCT ve MCT/LCT ile beslenen hastalarda, ultrasonla karaciğer boyutu ve gri-skala değeri, LCT verilenlerde, MCT/LCT verilenlere göre daha yüksek ölçülmüş (84). Chambrier ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik intestinal malabsorpsiyonu olan hastalar, MCT/LCT ve LCT ile beslenmiş fakat karaciğer ultrason görüntülemesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamış (85). Capanni ve arkadaşlarının oniki ay boyunca 1 g/gün balık yağı kapsülü verilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında balık yağı verilenlerde kontrol grubuna göre karaciğer ultrasonunda daha az yağlanma ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış (83). Bizim çalışmamızda sepsis hastalarında MCT/LCT verilen grupta 7. gün ve rejim sonrası değerlendirmelerinde karaciğer yağlanması saptanırken; SIRS hastalarında hem MCT/LCT hem de balık yağı verilen grupta karaciğer yağlanması saptanmadı.

Weimann ve arkadaşlarının çalışmasında travma sonrası SIRS ve çoklu organ yetmezliği (MOF) gelişen hastalar enteral olarak balık yağı, arjinin ve nükleotid bazlı (İMPACT®) ve parenteral MCT/LCT (LİPOFUNDİN®) bazlı lipid emülsiyonu ile beslenmiş. Her iki grubun APACHE II skorları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamış (86). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SIRS hastalarına soya yağı (LCT) ve balık yağı bazlı lipid emülsiyonu verilmiş. Her iki grup arasında APACHE II değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış (87). Pena ve arkadaşlarının bir çalışmasında, genel cerrahi hastalarına parenteral MCT/LCT ve LCT bazlı lipid emülsiyonu verilmiş ve APACHE II değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (88). Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da SIRS hastalarında farklı beslenen gruplarda APACHE II değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mayer ve arkadaşları septik şoklu yoğun bakım hastalarını LCT bazlı (LİPOVEN®) ve balık yağı bazlı (OMEGAVEN®) lipid emülsiyonları ile beslemişler ve her iki grup arasında APACHE II skorları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterilmemiş (79). Montero ve arkadaşlarının septik yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada, hastalara parenteral MCT/LCT ve LCT bazlı lipid emülsiyonu verilmiş ve APACHE II skorları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (63). Bizim çalışmamızda da SIRS hastalarında olduğu gibi sepsis hastalarında da farklı beslenen gruplarda APACHE II skorları arasında fark bulunmadı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterlerinden biri de BK sayısının $>12000/\mu\text{L}$ veya $<4000/\mu\text{L}$ olmasıdır (1). Biz de çalışmamızda BK değerleri kaydedildi. Wang ve arkadaşlarının soya yağı (LCT) ve balık yağı bazlı lipid emülsiyonu verilen SIRS hastalarında, her iki grup arasında BK değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (87). Madeleine ve arkadaşlarının genel cerrahi hastalarında yaptıkları çalışmada onüç hastaya MCT/LCT ve oniki hastaya LCT verilmiş. Hastaların BK değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterilmemiş (64). Çalışmamız da literatüre benzer olarak SIRS hastalarında, BK değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis tanısı, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığını gerektirmektedir (1). Mayer ve arkadaşlarının

septik şok tanısı alan ve omega-3, omega-6 yağ emülsiyonu verilen yoğun bakım hastalarında, BK değerlerinin günler içerisinde azaldığı gösterilmiş; ancak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (79). Reimund ve arkadaşlarının bir çalışmasında septik şok ve akut peritonitli bir hastaya, parenteral zeytinyağı (LCT) bazlı bir lipid emülsiyonu verilmiş ve BK değerlerinde azalma saptanmış; ancak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamış (89). Bizim çalışmamızda da benzer olarak SIRS ve sepsis hastalarında BK sayısı günler içerisinde azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SIRS hastalarına soya yağı (LCT) ve balık yağı bazlı lipid emülsiyonu verilmiş. Her iki grup arasında CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış (87). Bizim yaptığımız çalışmada da literatüre benzer şekilde SIRS hastalarında, farklı beslenen gruplarda CRP değeri istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mayer ve arkadaşlarının septik şok tanılı yoğun bakım hastalarına omega-3 (OMEGAVEN®) ve omega-6 (LIPOVEN®) yağ emülsiyonu verdikleri bir çalışmada CRP değerlerinin BK değerlerine paralel olarak günler içerisinde azaldığı saptanmış; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış (79). Çalışmamızda da Mayer'in çalışmasına benzer olarak CRP değerleri günler içerisinde azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hücre kültürü, hayvan ve sağlıklı gönüllü insan çalışmalarında balık yağı emülsiyonu kullanıldığında TNF- α , İL-1 ve İL-6 üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir (90). Hayashi ve arkadaşlarının çalışmasında ayçiçeği yağı ve balık yağı ile beslenen yanık farelerin TNF- α ve İL-6 seviyelerinin balık yağı ile beslenelerde daha düşük olduğu saptanmış (91). Tashiro ve arkadaşlarının yanık rat modeli ile yapılan çalışmasında, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin ratların immün fonksiyonlar üzerine etkileri araştırılmış ve omega-3 ile beslenen ratlarda TNF- α ve İL-10 değerlerinde daha fazla azalma saptanmış (92). Sepsisin erken dönemlerinde proinflatuar sitokinler olan TNF- α , İL-1 ve İL-6 seviyeleri yükselirken; geç dönemde antiinflatuar sitokin olan İL-10 azalmaktadır (93). Sadeghi ve arkadaşlarının çalışmasında ayçiçeği yağı ve balık yağı ile beslendikten sonra endotoksin enjekte edilen farelerde balık yağı grubunda TNF- α , İL-1 ve İL-6

seviyelerinin daha az yükseldiği saptanmış (94). Mayer ve arkadaşlarının septik hastalarda yaptığı bir başka çalışmada parenteral balık yağı ile beslenenlerde TNF- α , İL-1 ve İL-6 değerleri parenteral ayçiçeği ile beslenelere göre daha düşük bulunmuş (95). Chao ve arkadaşlarının septik ratlara, parenteral balık yağı ve ayçiçeği yağı bazlı lipid emülsiyonu vererek yaptıkları çalışmasında, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , İL-1 ve İL-6 seviyeleri balık yağı grubunda diğer gruba göre daha düşük kaydedilmiş; fakat gruplar arasında sitokin değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterilmemiş (77). Mayer ve arkadaşlarının, sağlıklı gönüllü hastalara parenteral ayçiçeği yağı ve balık yağı bazlı lipid emülsiyonu verilen çalışmasında, TNF- α , İL-1 ve İL-6 değerleri balık yağı verilenlerde daha düşük ölçülmüş. İnterlökin-10 değerleri ise balık yağı grubunda daha yüksek kaydedilmiş; fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış (96). Bizim çalışmamızda, balık yağı ile beslenen SIRS hastalarında, TNF- α , İL-1 ve İL-6 değerleri literatüre benzer şekilde MCT/LCT ile beslenenlere göre daha düşükken; İL-10 değeri ise balık yağı ile beslenenlerde literatürde farklı sonuçlar bildirilmekle beraber daha yüksek ölçüldü. Fakat bu dört değer için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sepsis hastalarında ise MCT/LCT verilenlerde balık yağı verilenlere göre TNF- α , İL-1 ve İL-6 parametrelerinde, özellikle beslenmesin ortasından sonlarına doğru istatistiksel anlamlı bir farkın da mevcut olduğu bir artış bulundu. Benzer zamanlarda İL-10 değerinde ise balık yağı ile beslenenlerde istatistiksel anlamlı bir farkın olduğu artış saptandı.

SONUÇLAR

Sepsis ve SIRS hastalarında farklı lipid solüsyonlarının etkilerini araştırdığımız bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlara varılmıştır.

Olguların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Olguların SGOT, SGPT, GGT, BK, CRP, kolesterol, APACHE II verileri açısından sepsis ve SIRS hastalarında farklı beslenen gruplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu grubundaki MCT/LCT ile beslenen hastalarda 7. gün ve rejim sonrası LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sepsis grubunda MCT/LCT ile beslenen hastalarda 7. gün LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu grubunda MCT/LCT ile beslenen hastalarda 7. gün ve rejim sonrası TG değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Sepsis grubundaki MCT/LCT ile beslenen hastalarda 7. gün TG değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu grubundaki hastaların KC USG verileri farklı beslenme tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Sepsis grubunda MCT/LCT verilen hastalarda 7. gün ve rejim sonrası KC USG değerlendirmeleri karaciğer yağlanmasını saptadı.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu grubunda balık yağı ile beslenen hastalarda TNF- α , İL-1 ve İL-6 değerleri MCT/LCT ile beslenenlere göre daha düşük bulundu. İnterlökin-10 değeri balık yağı ile beslenenlerde daha yüksek saptandı; fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sepsis hastalarında ise MCT/LCT ile beslenenlerde balık yağı ile beslenenlere göre TNF- α , İL-1 ve İL-6 parametrelerinde özellikle beslenmenin ortasından sonlarına doğru

istatistiksel anlamlı bir artış saptandı. Benzer zamanlarda İL-10 değerinde balık yağı ile beslenelerde istatistiksel anlamlı bir artış bulundu.

Sonuç olarak sepsis ve SIRS hastalarında beslenmede kullandığımız balık yağı bazlı lipid emülsiyonunun karaciğer fonksiyon testlerini, karaciğer yağlanması ve ayrıca proinflatuar parametreleri etkilemese de, özellikle sepsis hastalarında antiinflatuar dengeyi olumlu yönde etkilediği kanısına varıldı.

ÖZET

Sepsis ve SIRS Hastalarında Lipid Solüsyonlarının Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Sezai Değirmenci

Bu çalışmada yoğun bakımda yatan sepsis ve SIRS hastaları balık yağı ve MCT/LCT bazlı iki farklı lipid solüsyonu ile beslenerek enfeksiyon göstergesi laboratuvar parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid profili, inflamasyon, karaciğer yağlanması ve sitokin dengesi değerleri üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya erişkin 20 sepsis ve 20 SIRS hastası seçildi. Enteral beslenmeyi tolere edemeyen sepsis ve SIRS hastalarında lipid bazlı parenteral beslenme uygulandı. Parenteral beslenmenin lipid grubu dışındaki kompozisyonu tüm hastalarda aynı olacak (%20 Glukoz ve standart aminoasit solüsyonu) şekilde ayarlandı. Sepsis ve SIRS tanısı alan olgular verilen lipid solüsyonlarına göre dört gruba ayrıldı. Sepsis tanısı almış birinci gruba (Grup S1) MCT/LCT bazlı lipid solüsyonu, sepsis tanısı almış ikinci gruba (Grup S2) lipid solüsyonu olarak balık yağı esaslı solüsyon, SIRS tanısı almış üçüncü gruba (Grup SR1) MCT/LCT bazlı lipid solüsyonu, SIRS tanısı almış dördüncü gruba (Grup SR2) lipid solüsyonu olarak balık yağı esaslı solüsyon verildi. Beslenmeye başlarken 1, 3, 7. gün ve rejim sonrası serum örneklerinden proinflamatuvar (TNF α , İL-1 ve İL-6) ve antiinflamatuvar (İL-10) sitokinler, karaciğer fonksiyon test parametreleri, total kolesterol, trigliserit, CRP ve beyaz küre çalışıldı; karaciğer USG değerlendirildi; APACHİ II skorları kaydedildi.

MCT/LCT ile beslenen sepsis ve SIRS hastalarında proinflamatuvar sitokin (TNF α , İL-1 ve İL-6) değerleri; balık yağı ile beslenenlerde antiinflamatuvar sitokin (İL-10) değeri daha yüksekti; ancak sadece sepsis hastalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. MCT/LCT ile beslenen sepsis ve SIRS hastalarında trigliserit değerleri ve karaciğer USG parametreleri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Balık yağı kullanılan gruplarda ise serum ve hematolojik parametreler fizyolojik değerlere yakın ölçüldü.

Sonuç olarak kritik hastalarda balık yağı bazlı ürünlerin, karaciğer fonksiyon testlerini, karaciğer yağlanmasını ve antiinflamatuvar dengeyi olumlu yönde etkilediği kanısına varıldı.

SUMMARY

Comparison of Effects of Lipid Solutions in Patients of Sepsis and SIRS

Sezai Değirmenci M.D

In this study, the effects on the values indicator of infection laboratory parameters, liver function tests, serum lipid profile, inflammation, liver lipoidosis and cytokine balance were searched thoroughly by nourishing the sepsis and SIRS patients staying in the intensive care unit with two different lipid solutions based fish oil and MCT/LCT.

Twenty sepsis and 20 SIRS patients were chosen for the study. Lipid based parenteral nutrition was applied to the sepsis and SIRS patients who could not tolerate enteral nutrition. The composition except the lipid group parenteral nutrition has been arranged (20% glucose and standard amino acid solution) in the same ratio in all patients. Medical cases taken sepsis and SIRS diagnosis are allocated to four groups according to given lipid solutions. MCT/LCT based solution was given to the first group (Group S1) of patients diagnosed with sepsis and fish oil based solution was given to the second group (Group S2) of patients diagnosed with sepsis and MCT/LCT based solution was given to the third group (Group SR1) of patients diagnosed with SIRS, lastly fish oil based solution was given to the fourth group (Group SR2) of patients diagnosed with SIRS. While beginning to nutrition samples of 1st, 3rd, 7th day and after diet serum proinflammatory (TNF α , IL-1 and IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, liver function test parameters, total cholesterol, triglycerit, liver ultrasound imaging, CRP and WBC were evaluated the APACHI II scores were recorded.

Proinflammatory (TNF α , IL-1 and IL-6) cytokine values of the sepsis and SIRS patients nourished with MCT/LCT and antiinflammatory values were higher in the observation of the patients nourished with fish oil. However, significant statistical difference was determined only in among the sepsis patients. The triglycerit and liver

ultrasound imaging values in Sepsis and SIRS patients fed with MCT/LCT were recorded to be higher and a significant statistical difference was also observed. The serum and hematologic parameters in groups who used fish oil on the other hand were measured similar to the physiologic values.

As a result, we came to the conclusion that, fish oil based products affect the liver function tests, fatty liver and anti-inflammatory balance in affirmative way in critical patients.

KAYNAKLAR

1. Atalan K, Çakar N. Sepsis: Tanımlar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 32: 5-7.
2. Cinel İ. Pathogenesis of sepsis. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 32: 8-20.
3. Esen F. Sepsis patofizyolojisine yeni bakış. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 32: 21-23.
4. Dupont IE, Carpentier YA. Clinical use of lipid emulsions. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2: 139-145.
5. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. Proceedings of the Nutrition Society 2002; 61: 345–358.
6. Hasselmann M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. Curr Opin Crit Care 2004; 10: 449–455.
7. Heyland DK, MacDonald S. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. JAMA 1998; 23: 2013-2019.
8. Paterson RL, Webster NR. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. J.R.Coll.Surg.Edinb 2000; 45: 178-182.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644-1655.

10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538.
11. Oral U. Sepsis: historically and epidemiology. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 32: 1-4.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
13. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moren R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall J. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
14. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
15. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994; 1: 26-34.
16. Bochud PY, Calandra T. Science, medicine and the future: Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326: 262-266.
17. Doğanay M. Sepsis. Editörler: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 621-636.
18. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N engl j med* 2003; 348: 138-150.
- 19 Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Tristram GP, ed. *Medical immunology*. US: McGraw-Hill, Tenth Edition, 2001: 148-167.

20. Vilcek J. The cytokines: an overview. In: Thomson AW, ed. The cytokine handbook. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, 2003: 3-19.
21. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* 1997; 66: 95-101.
22. Ramnath RD, Weing S, He M, Sun J, Zhang H, Bawa MS, Bhatia M. Inflammatory mediators in sepsis: Cytokines, chemokines, adhesion molecules and gases. *Journal of Organ Dysfunction* 2006; 2: 80-92.
23. Warren JS. Interleukins and Tumor Necrosis Factor in Inflammation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1990; 28:37-59.
24. Stüber F. Cytokine gene polymorphism and host susceptibility to infection. In: Kotb M, ed. Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook. US: Humana Press Inc, 2003: 23-32.
25. Wang H, Czura CJ, Tracey KJ. Tumor necrosis factor In: Thomson AW, ed. The cytokine handbook. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, 2003: 837-860.
26. Beyaert R, Fiers W. Tumor Necrosis Factor and Lymphotoxin. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. Cytokines. US: Academic Press Inc, 1998: 335-360.
27. Spooner CE, Markowitz NP, Saravolatz LD. The role of tumor necrosis factor in sepsis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1992, 62: 11-17.
28. Cavaillon JM. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators of gram-negative sepsis. In Kotb M, ed. Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook. Humana Press Inc, 2003: 33-58.
29. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent J, Goldman M. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995; 172: 296–301.

30. Dinarello CA. Interleukin-1 Family. In: Thomson AW, ed. The Cytokine Handbook. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, 2003: 643-668.
31. Colotta F, Ghezzi P, Mantovani A. Interleukin 1. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. Cytokines. US: Academic Press Inc, 1998: 1-18.
32. Calandra T, Bochud PY, Heumann D. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 1-23.
33. Kishimoto T. Interleukin-6 Family. In: Thomson AW, ed. The Cytokine Handbook. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, 2003: 281-305.
34. Richards CD. Interleukin-6. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. Cytokines. US: Academic Press Inc, 1998: 87-108.
35. Damas P, Canivet JL, De Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Critical Care Medicine* 1997; 3: 405-412.
36. Ding YZ, Fu S, Zamarin D, Bromberg J. Interleukin-10. In: Thomson AW, ed. The Cytokine Handbook. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, 2003: 602-627.
37. Malefyt RW. Interleukin-10. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. Cytokines. US: Academic Press Inc, 1998: 151-168.
38. Charalambos AG, Eugenia D, Bassaris HP, Athanassios S. Pro-versus Anti inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181: 176–180.
39. Kasai T, Inada K, Takakuwa T, Yamada H. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 98: 34–42.

40. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V. Recent developments in lipid emulsion: Relevance to intensive care. *Nutrition* 1997; 9: 73-78.
41. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 1–13.
42. Wanten Geert JA, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1 171–1184.
43. Hailera S, Jauchb KW, Wolfram G. Influence of different fat emulsions with 10 or 20% MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery. *Ann Nutr Metab* 1998; 42: 170–180.
44. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg* 2000; 24: 1493–1497.
45. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008; 11: 121–127.
46. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 140–148.
47. Nompleggi DJ. Nutrition support in the critically ill patient. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin And Rippe's Intensive Care Medicine*. US: Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2008: 2182-2185.
48. Driscoll DF, Bistrrian BR. Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin And Rippe's Intensive Care Medicine*. US: Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2008: 2186-2201.
49. Reid MB, Allard-Gould P. Malnutrition and the critically ill elderly patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 4: 531-536.

50. Reid CL. Nutritional requirements of surgical and critically ill patients: do we really know what they need. *Proc Nutr Soc* 2004; 3: 467-472.
51. Cartwright MM. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 4: 467-487.
52. Sobotka L, Soeters PB, Raguso CA. Kritik ve sepsisli hastalarda nutrisyon desteği. In: Sobotka L, ed. *Klinik Nütrisyon Genel Kavramlar*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 294-299.
53. Sobotka L, Soeters PB. Travma ve sepsise metabolik yanıt. In: Sobotka L, ed. *Klinik Nütrisyon Genel Kavramlar*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 121-126.
54. Reddy JK, Rao MS. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 852–858.
55. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899–905.
56. Szabo G, Romics L, Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 1045-1066.
57. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. *J Crit Care* 1995; 10: 183-197.
58. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. *Critical care medicine* 2001; 7: 42-47.
59. Koskinas J, Gomas IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A, Archimandritis A, Betrosian A. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: A clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* 2008; 9: 1389-1393.

60. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17–60.
61. Gündoğdu H. Cerrahi hastada beslenme desteği. *Cerrahi tıp bilimleri dergisi* 2000; 3: 3-21.
62. Çelik Y. Doğumsal kalp hastalığı olan 0-2 yaş grubundaki çocuklarda ameliyat sonrası parenteral beslenmede balık yağı emülsiyonu kullanımının biyokimyasal ve immün parametreler üzerine etkilerinin araştırılması yüksek lisans tezi. Ankara: Hacettepe Üniv. 2006.
63. Montero JG, Leyba CO, Jimenez FJ, Garmendia JLG, Jimenez LM, Garnacho MMC, Almodovar AB. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002; 18: 134–138.
64. Madeleine JB, Hematological and biochemical effects of parenteral nutrition with medium-chain triglycerides: comparison with long-chain triglycerides. *American Society for Gincal Nutrition* 1991; 53: 916-922.
65. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, Tetegan M, Morvan C, Rangaraj J, Alcindor LG. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28: 142-148.
66. Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, Yilmaz S, Ozgor D, Coban S, Karadag N, Yologlu S. Effect of fish oil, olive oil, and vitamin e on liver pathology, cell proliferation and antioxidant defense system in rats subjected to partial hepatectomy. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 564–567.
67. Grimm H. A balanced lipid emulsion—A new concept in parenteral nutrition. *Clinical Nutrition Supplements* 2005; 1: 25–30.

68. Heller AR, Fischer S, Rossel T. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr* 2002; 1: 95–101.
69. Denise MN, Yang H, Rivera J, Lasekan JB. Total parenteral nutrition containing medium- vs. long-chain triglyceride emulsions elevates plasma cholesterol concentrations in rats. *J. Nutr* 1993; 123: 883–892.
70. Sebastian SN, Heller AR. Omega-3 fatty acid effects on biochemical indices following cancer surgery. *Clinica Chimica Acta* 2006; 373: 1–8.
71. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 495–505.
72. Goulet O, De Potter S, Antébi H. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338–345.
73. Socha P, Koletzko B, Demmelmair H, Jankowska I, Stajniak A, Bednarska-Makaruk M, Socha J. Short-term effects of parenteral nutrition of cholestatic infants with lipid emulsions based on medium-chain and long-chain triacylglycerols. *Nutrition* 2007; 23: 121–126.
74. Lai HS, Chen WJ. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition* 2000; 16: 401–406.
75. Linseisen J, Hoffmann J, Lienhards, Jauch KW, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an Ω -3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with α -tocopherol. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 177–184.

76. Genton L, Karsegard VL, Dupertuis YM. Tolerance to a lipid emulsion containing a mixture of soybean, olive, coconut and fish oils compared with a fat emulsion containing only soybean oil. *Clin Nutr* 2004; 23: 793-799.
77. Chao CY, Yeh SL, Lin MT, Chen WJ. Effects of parenteral infusion with fish-oil or safflower-oil emulsion on hepatic lipids, plasma amino acids, and inflammatory mediators in septic rats. *Nutrition* 2000; 16: 284–288.
78. Demirer S, Aydıntuğ S, Üstün C, Türkmen E, Tüzün A, Şimşek S, Başaran U, Çelebi H, Demirer T. Comparison of the efficacy of medium chain triglycerides with long chain triglycerides in total parenteral nutrition in patients with hematologic malignancies undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 253-258.
79. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Joachim KH, Heuer KU, Wollbruck BT, Gokorsch S, Grimminger F, Seeger W. ω -3 vs. ω -6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1472–1481.
80. Lima LAM, Murphy JF, Stansbie D, Rowlandson P, Gray OP. Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002; 8: 363-367.
81. Pena MG, Culebras JM, Hoz-Perales L, Barro-Ordovas JP, Catala-Pizarro R, Ruiz-Galiana J. Effects of two lipid emulsions (LCT versus MCT/LCT) on the fatty acid composition of plasma phospholipid: a double-blind randomized study. *JPEN* 2002; 3: 233-240.
82. Louchami K, Ying Z, Oguzhan B. Rapid changes in liver lipid composition and pancreatic islet K^+ handling and secretory behaviour provoked by the intravenous administration of a medium-chain triglyceride:fish oil emulsion to long-chain polyunsaturated ω 3 fatty acid-depleted rats. *Int J Mol Med* 2006; 6: 1047-1055.

83. Capanni M, Calella F, Biagini MR. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143–1151.
84. Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K, Banholzer P, Dietze G, Mehnert H. Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991; 6: 601-603.
85. Chambrier C, Bannier E, Lauerjat M, Draï J, Bryssine S, Bouletreau P. Replacement of long-chain triglyceride with medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride lipid emulsion in patients receiving long-term parenteral nutrition: effects on essential fatty acid status and plasma vitamin K1 levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 7-12.
86. Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, Trautwein C, Tusch G, Hans JS, Regel G. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998; 14: 166-172.
87. Wang X, Li W, Li N, Li J. ω 3 fatty acids–supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *Parenteral enteral nutr* 2008; 32: 236-241.
88. Pena GM, Culebras JM, Hoz LD, Ordovas JPB, Pizarro RC, Galiana JR. Effects of 2 lipid emulsions (lct versus mct/lct) on the fatty acid composition of plasma phospholipid: a double-blind randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 30-41.

89. Reimund JM, Arondel Y, Joly F, Messing B, Duclos B, Baumann R. Potential usefulness of olive oil-based lipid emulsions in selected situations of home parenteral nutrition-associated liver disease. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1418–1425.
90. Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2003; 36: 433-446.
91. Hayashi N, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Otsubo Y, Sugiura T. Effects of intravenous omega-3 and omega-6 fat emulsion on cytokine production and delayed type hypersensitivity in burned rats receiving total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1998; 6: 363-367.
92. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Furukawa K, Nakajima N. N-3 versus n-6 polyunsaturated fatty acids in critical illness. *Nutrition* 1998, 14: 551-553.
93. Fürst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring. *Clinical Nutrition*, 2000, 1: 7–14.
94. Sadeghi S, Wallace, FA, Calder PC. Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. *Immunology*, 1999, 3: 404-410.
95. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 1321–1328.
96. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol*. 2003, 171: 4837–4843.