



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

ENTERAL GLUTAMİN VE ARJİNİN DESTEĞİNİN
SIÇANLARDA LİPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN
SEPSİSE ETKİSİ

Uzm. Dyt. Binnur OKAN BAKIR

DOKTORA TEZİ

ANKARA 2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

ENTERAL GLUTAMİN VE ARJİNİN DESTEĞİNİN
SIÇANLARDA LİPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN
SEPSİSE ETKİSİ

Uzm. Dyt. Binnur OKAN BAKIR

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mendane SAKA

ANKARA 2015

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde **Binnur Okan Bakır** tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/02/2015

Tez Konusu: "Enteral Glutamin ve Arginin Desteğinin Sıçanlarda Lipopolisakkarit ile Oluşturulan Sepsise Etkisi"

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mendane SAKA

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Murat BAŞ

Acıbadem Üniversitesi

Doç. Dr. Mendane SAKA

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Gül KIZILTAN

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Emine AKSOYDAN

Başkent Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Perim Türker

Başkent Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 23/02/2015 tarih ve 053... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tüm doktora sürecim ve tezim aşamasında, hoşgörüsü, anlayışı, içtenliği ile desteğini hiç esirgemeyen, her konuda yardımcı olan, sabırla destekleyen ve bilimselliği ile yolumu aydınlatan tez danışmanım Doç. Dr. Mendane Saka'ya,

Doktora yolumuzu açan Prof. Dr. Murat Baş ve Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Akademisyenliği seçmem ve doktora yapmam için en büyük motivasyonu sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Osman Hayran'a,

Doktora sürecimin tüm aşamalarında maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen, akademik yolda ilerleme yolumu açıp, her aşamada arkamda olan, tezimin tüm aşamalarında büyük emeği olan, bilgisinden, bilimselliğinden, tecrübelerinden yararlandığım, tüm yoğunluğuna rağmen, adım adım tüm süreç ile ilgilenen, bu tezin gerçekleşmesi onun desteği sayesinde olan Prof. Dr. Serdar Öztezcan'a,

Tezim süresince maddi, manevi desteğini esirgemeyen anneme, eşime ve çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi arz ederim.

ÖZET

Binnur OKAN BAKIR. Enteral glutamin ve arjinin desteğinin sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan sepsise etkisi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2015.

Sepsis, kritik hastalarda en yaygın ölüm sebebidir. Mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle beraber, sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği sendromunun mitokondriyal disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. Spesifik besin öğelerinin klinik ve laboratuvar çalışmalarında immünolojik ve enflamatuvar cevabı düzenleyebildikleri gösterilmiştir. Glutamin ve arjinin amino asitlerinin, büyüme, doku onarımı, hücre yenilenmesi ve kollajen sentezinde önemli rolleri vardır. Sepsiste kaslardaki glutamin depoları hızlıca tükenmektedir ve belirgin glutamin eksikliğinin yoğun bakım hastalarında morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Arjinin de anabolik hormon salınımında, immün fonksiyonun desteklenmesinde, amonyak detoksifikasyonunda ve yara iyileşmesinde rolü olan bir amino asittir. Ancak hafif sepsiste hastaların arjinin desteğinden fayda gördükleri ileri sepsis vakalarında ise mortalitenin arttığı vurgulanmaktadır. Kritik hastalarda immünomodülatör besin öğesi içeren diyetlerin kullanımının mortaliteyi etkilemediği sonucu ile beraber, genel kritik hasta popülasyonunda sepsis insidansını azalttığı gibi farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada glutamin, arjinin ve glutamin ile arjinin kombinasyonu ile yapılan enteral desteğin lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan sepsise etkilerini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmada 28 adet, ortalama ağırlıkları 300,2 g olan Sprague Dawley soyu erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele Glutamin, Arjinin, Glutamin+Arjinin ve Kontrol olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Glutamin grubuna 500 mg/kg/gün glutamin, Arjinin grubuna 500 mg/kg/gün arjinin, Glutamin + Arjinin grubuna 250 mg/kg/gün glutamin ve 250 mg/kg/gün arjinin toz formları sulandırılarak elde edilen süspansiyon orogastrik yoldan verilmiştir. 10 ardışık gün boyunca beslenen sıçanlara 10. gün sonunda 3 mg/kg dozunda LPS, interperitoneal yolla verilmiş, 24 saat sonrasında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Dekapitasyon sırasında sıçanların kanları alınmış, karaciğerleri çıkartılmıştır. Serum C-Reaktif Protein (CRP), interlökin (IL)-1 β , IL-6, Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α , Aspartat

aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçülmüş ve karaciğerleri histopatolojik olarak incelenmiştir. CRP düzeylerinin örneklerin tümünde normal sınırlarda, IL-1 β düzeyleri ise tüm örneklerde ölçülen yoğunluktaki en yüksek değer olarak saptandığından karşılaştırma yapılamamıştır. AST, ALT, IL-6 düzeyleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$), serum TNF- α düzeylerinde Glutamin + Arjinin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$). Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucu gözlenen apse odakları, hepatosit hasarı, kupffer hücre proliferasyonu ve portal enflamasyon varlığı ve şiddeti gruplar arasında karşılaştırılmış, tüm parametrelerin kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Sonuçta arjinin ve glutamin amino asitlerinin hem tek başlarına hem de birlikte kullanımının, karaciğer hasarı ve enflamasyondan koruyucu etkileri olduğuna karar verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Arjinin, Glutamin, Sepsis, Endotoksemi, İmmünonutrisyon

Bu tez çalışması, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 26/03/2014 tarih, 329 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

ABSTRACT

Binnur OKAN BAKIR. The effects of enteral supplementation of glutamine and arginine in lipopolysaccharide (LPS) induced sepsis. Baskent University Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics. Doctoral Dissertation, 2015. Sepsis is the leading cause for death in critically ill patients. While the exact mechanisms are not clear, it is thought that multiple organ dysfunction syndrome induced by sepsis might cause mitochondrial dysfunction. It has been shown that specific nutrients might help regulating immunological and inflammatory responses. Glutamine and arginine amino acids have both important roles in growth, tissue repair, cell renewal and collagen synthesis. Glutamine is immediately depleted from muscles in sepsis and significant glutamine deficiency is related with increased morbidity in intensive care units. Arginine has roles in anabolic hormone release, immune functions, ammonia detoxification and wound healing. Patients with mild sepsis might benefit from arginine supplementation while it increases mortality in severe sepsis. There are different results of studies with immunomodulatory nutrients in critically ill patients such, they have no effect on mortality or decrease sepsis incidence. The aim of this study is to evaluate the effects of enteral supplementation of glutamine, arginine and glutamine and arginine combination in lipopolysaccharide (LPS) induced sepsis. Twenty eight male Sprague Dawley rats (average weight of 300,2 g) were randomly divided into four groups: Glutamine, Arginine, Glutamine + Arginine and Control. Glutamine group received 500 mg/kg/day glutamine, Arginine group received 500 mg/kg/day arginine, Glutamine + Arginine group received 250 mg/kg/day glutamine and 250 mg/kg/day arginine containing suspension by orogastric route. Rats were fed for 10 days and at 10. day, 3 mg/kg LPS was implemented. 24 hours later, all of the rats were sacrificed. Blood samples were collected during decapitation and livers were removed. Serum C-Reactive Protein (CRP), (Interleukin) IL-1 β , IL-6, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Aspartat aminotransferase (AST) and Alanine aminotransferase (ALT) levels were studied, livers were examined histopathologically. CRP and IL-1 β levels were

not able to be compared while CRP results were between normal values in all samples and IL- β levels were at maximum levels that could be examined at those concentrations. There were no significant difference between AST, ALT and IL-6 levels between groups. Serum TNF- α levels were significantly lower in Glutamine + Arginine group in comparison with Control group. Liver histopathology analysis showed that abscess, hepatocyte damage, kupffer cell proliferation and portal inflammation were more frequent and severe in control group than all Glutamine, Arginine and Glutamine + Arginine groups. These results revealed that enteral supply of glutamine, arginine and combination of glutamine and arginine has positive effects on liver damage and inflammation.

Keywords: Arginine, Glutamine, Sepsis, Endotoxemia, Immunonutrition

This project is approved by Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (Date: 26/03/2014, Number: 329).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
GRAFİKLER VE RESİMLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Tanı	3
2.1.2. Önemli sitokinler ve travma ve sepsis sırasındaki etkileri	6
2.1.3. Enflamatuvar cevap sırasında endokrin değişiklikler	8
2.1.4. Sitokinlerin yan etkileri	11
2.1.5. Travma ve sepsiste metabolik yanıt	11
2.1.6. Sepsiste substrat metabolizması	14
2.1.7. Tedavi	19
2.1.8. Beslenme desteği	20
2.1.9. Glutamin	25
2.1.10. Arjinin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	29
3.2. Verilerin Toplanması	29
3.3. Kan ve Doku Analizi	30

3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	33
4.BULGULAR	34
4.1. Sıçanlara Ait Serum ALT, AST, IL-6 ve TNF-α Değerleri	34
4.1.1. Sıçanların ALT düzeylerine ait bulgular	35
4.1.2. Sıçanların AST düzeylerine ait bulgular	36
4.1.3. Sıçanların IL-6 düzeylerine ait bulgular	37
4.1.4. Sıçanların TNF-α düzeylerine ait bulgular	38
4.2. Histolojik Bulgular	38
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
6.1. Sonuç	49
6.2. Öneriler	51
7.KAYNAKLAR	52
8.EKLER	

Ek1: Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 31/01/2014 tarih ve 376 sayılı kararı

Ek2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 26/03/2014 tarih, 329 sayılı kararı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
aPTT	Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
Asetil-CoA	Asetil koenzim A
AST	Aspartat aminotransferaz
BCAA	Dallanmış zincirli amino asitler (Branched chain amino acids)
CRP	C-reaktif protein
dk	Dakika
dl	Desilitre
FiO ₂	Solunan havadaki oksijen konsantrasyonu
GH	Büyüme hormonu (Growth Hormone)
IF	İnterferon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin Like Growth Factor)
IL	İnterlökin
INR	Uluslararası standart oran (International Standart Ratio)
IUA	İdrar üre azotu
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
LPS	Lipopolisakkarit
µL	Mikrolitre
µmol	Mikromol
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
MODS	Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
NaCl	Sodyum klorür
NF-κB	Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B

OAB	Ortalama arteriyel basınç
PaO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
pg	Pikogram
SKB	Sistolik kan basıncı
SS	Standart sapma
TCA	Trikarboksilik asit
TNF	Tümör nekroz faktörü
U	Ünite
WBC	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Kritik hastalık sırasında glikoliz ve glikoneogenez (kõri dõngüsü)	16
2.2. Travma ve sepsis sırasında protein ve amino asit metabolizması	17
2.3. Glutamattan glutamin sentezi	26
2.4. Glutaminin amonyak oluşturmak üzere hidrolizi	26

GRAFİKLER VE RESİMLER

Grafik	Sayfa
4.1.1. ALT değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği	35
4.1.2. AST değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği	36
4.1.3. IL-6 değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği	37
4.1.4. TNF- α değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği	38
Resim	
3.1. Sıçanların dekapitasyon sonrası karaciğerlerinin çıkarılması işlemi	31
3.2. Karaciğer rneklerinin % 10'luk formol içinde görünümü	31
3.3. CRP analizlerinde kullanılan latex aglütinasyon kiti	32
3.4. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ELISA test çalışmasından bir görüntü	32
4.3. Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti: belirgin apse odakları (ok) H-E x 200	40
4.4 Arjinin grubuna ait karaciğer kesiti: apse odağı (negatif) H-E x 200	40

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Sepsisin tanı kriterleri	4
2.2. Şiddetli sepsis kriterleri	5
2.3. Başlıca pro-enflamatuvar sitokinler ve bunların travma/sepsis sırasındaki etkileri	7
2.4. Proenflamatuvar sitokinlerin enfeksiyonda, yaralanmada ve enflamatuvar hastalıkta etkileri	9
2.5. Lökositik sitokinlerin metabolizma üzerindeki etkileri	12
2.6. Nöroendokrin stres cevabının etkileri	14
2.7. Akut hastalık sırasında vücut depolarından salınan bazı substratlar ve bu substratların eksikliğinde strese yanıt sırasında etkilenebilecek fonksiyonlar	15
2.8. Açlık ve kritik hastalık sırasında glukoz metabolizması	18
2.9. Açlık ve kritik hastalık sırasında protein metabolizması	18
2.10. Açlık ve kritik hastalık sırasında lipit metabolizması	19

2.11. Tedavinin multimodel stratejileri	20
2.12. ASPEN yoğun bakım rehberi	22
4.1. Sıçanların serum ALT, AST, IL-6 ve TNF- α düzeyleri	34
4.2.1. Apse odakları açısından grupların karşılaştırılması	39
4.2.2. Hepatosit hasarı açısından grupların karşılaştırılması	41
4.2.3. Kupffer hücre proliferasyonu açısından grupların karşılaştırılması	41
4.2.4. Portal enflamasyon açısından grupların karşılaştırılması	42

1.GİRİŞ

Glutamin ve arjinin amino asitlerinin, büyüme, doku onarımı, hücre yenilenmesi ve kollojen sentezinde önemli rolleri vardır (1). Glutamin vücutta en fazla bulunan serbest amino asittir ve katabolik strese neden olan travma, sepsis, yanık gibi durumlarda kaslardaki depoları hızlıca tükenmektedir. Bu nedenle glutamin, şarta bağlı esansiyel amino asit olarak adlandırılmaktadır.

Arjininin de nitrojen metabolizması, kreatin ve poliamin sentezinde temel görevleri vardır ve nitrit oksit sentezinde esas substrattır. Bu nedenle arjininin immün cevabın modülasyonunda önemli rolü vardır. Arjinin sağlıklı bireylerde esansiyel bir amino asit değildir; ancak sepsis gibi stres fazlarında duruma göre esansiyel olabilir (2). Sepsisli hastalardaki plazma arjinin seviyelerinin düşük olması, artmış olan arjinin gereksiniminin endojen üretimle karşılanamaması, sepsisli hastaların prognozunun kötüleşmesine neden olur (3, 4).

Sepsise bağlı hastane ölümlerinin sıklığı son 20 yılda % 90 artmıştır. Sepsis ve enflamasyon çoklu organ yetmezliği sendromuna yol açar ve bu durum, genellikle yoğun bakım ünitelerindeki ölüm nedenidir. Glutamin gibi substratlarla stres cevabının önlenmesi veya azaltılması çoklu organ yetmezliği sendromunu ve sonuçta yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda mortaliteyi önlemeye yardımcı olabilir (5).

Sepsiste arjinin desteği yapılan hayvan modellerinde sonuçlar farklıdır. Sonuçlar hemen hemen fayda, zarar ve etkisizlik sonuçlarının eşit karışımıdır (6). Heyland ve arkadaşları (7) 2001'de arjininle desteklenmiş diyetlerin, kritik hastalarda fayda sağlamadığı, hatta potansiyel yan etkileri olduğunu bildiren bir meta analiz yayınlamıştır. Elektif cerrahi hastalarında ise, arjinin desteğinin enfeksiyon riskini azaltarak fayda sağladığı saptanmıştır (8).

Bununla beraber, yapılmış birçok çalışmada glutamin ve arjinin amino asitlerinin sepsis gelişiminin engellenmesindeki etkileri belirlenmiştir; ancak ikisinin birlikte enteral uygulamasının sinerjik ve yararlı etkilerinin olup olmadığının araştırılmasına ihtiyaç vardır (9). Bu çalışmada sıçanlarda glutamin, arjinin, ve glutamin ile arjinin kombinasyonu ile desteklenmiş enteral beslenmenin

lipopolisakkarit ile oluşturulacak sepsis gelişimine etkileri araştırılmış, bu araştırma sonucunda elde edilen verilerle, glutamin ve arjinin uygulamalarının sepsis gelişiminin önlenmesinde etkileri konusunda mevcut çalışmalara katkı yapmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis kelimesi Yunanca'dan türemiştir ve çürük veya bozuk anlamına gelmektedir (10). Halk arasında genellikle kan zehirlenmesi olarak telaffuz edilen sepsis (11), çoklu organ yetmezliği sendromunun gelişimini de içeren vücudun enflamatuvar cevabıdır (12). Başka bir tanımla sepsis; şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon ile ilişkili sistemik enflamatuvar cevap sendromudur (10).

Sepsis, tek bir hastalık değil, daha çok biyokimyasal araçlar ve enflamatuvar basamakların aracılığıyla tetiklenen, konak ile patojen etkileşiminin net bir sonucu olan heterojen bir sendromdur. Klinik olarak yansımaları; patojenlerin enfeksiyon alanı, klinik müdahaleler, konağın genetik ve genel sağlık durumunu da içeren birçok farklı faktörden etkilenmektedir (13).

Sepsis; şiddetli sepsis (tespit edilen veya şüphelenilen enfeksiyona sekonder olarak akut organ yetmezliği) ve septik şoka (şiddetli sepsise ek olarak sıvı resüstasyonuyla geri dönüşü olmayan hipotansiyon) sebep olan, enfeksiyona karşı konağın sistemik ve zararlı bir cevabıdır (10,11).

Şiddetli sepsis ve septik şok her yıl dünyada milyonlarca insanı etkileyen, dörtte birini (çoğu zaman daha fazla) öldüren ve artan insidansa sahip büyük sağlık problemleridir (14). Gelişmiş yoğun bakım ünitelerine rağmen, sepsis Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde dahi her yıl bir milyonun üzerinde insanı etkilemekte ve bunların 200.000'inden fazlasında ölümle sonuçlanmakta ve sepsis, yoğun bakım hastalarında birinci ölüm nedeni haline gelmektedir (15).

2.1.1. Tanı

Sepsis, enfeksiyonun sistemik belirtileriyle beraber enfeksiyon varlığı (muhtemel veya tespit edilmiş) olarak tanımlanır (Tablo 2.1), şiddetli sepsis ise sepsise ek olarak sepsis nedeniyle gelişmiş organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanmaktadır (14) (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Sepsisin tanı kriterleri

Tespit edilmiş veya şüphelenilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:

Genel değişkenler

Ateş (>38.3 °C)

Hipotermi (eşik sıcaklık <36 °C)

Kalp atımı > 90 dk⁻¹ veya yaşa göre normal değer 2 SD üzerinde

Takipne

Değişmiş mental durum

Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca >20 mL/kg)

Diyabet olmaksızın hiperglisemi (>140 mg/dL veya 7.7 mmol/L plazma glukozu)

Enflamatuvar değişkenler

Lökositoz (WBC sayımı $>12,000$ μL^{-1})

Lökopeni (WBC sayımı $<4,000$ μL^{-1})

% 10'un üzerinde olgunlaşmamış formla beraber normal WBC sayımı

Normalin 2 SS üzerinde plazma C-reaktif protein

Normalin 2 SS üzerinde plazma prokalsitonin

Hemodinamik değişkenler

Arteriyel hipotansiyon (SKB <90 mmHg, OAB <70 mmHg veya yetişkinlerde >40 mmHg SKB düşüşü veya yaşa göre normal değer 2 SS altı)

Organ disfonksiyonu değişkenleri

Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)

Akut oligüri (yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen en az 2 saat >0.5 mL kg^{-1} h⁻¹ idrar çıkışı)

>0.5 mg/dL veya 44.2 $\mu\text{mol/L}$ kreatinin artışı

Koagülasyon anormallikleri (INR >1.5 veya aPTT > 60 dk)

İleus (bağırsak seslerinin olmaması)

Trombositopeni ($<100,000$ μL^{-1} trombosit sayımı)

Hiperbilirubinemi (>4 mg/dL veya 70 $\mu\text{mol/L}$ plazma toplam bilirubini)

Doku perfüzyonu değişkenleri

Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)

Azalmış kapiller dolum ve boyanma zamanı

SS standart sapma, WBC beyaz kan hücresi, SKB sistolik kan basıncı, OAB ortalama arteriyel basınç, INR uluslararası standart oran, aPTT aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, PaO_2 Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO_2 Solunan havadaki oksijen konsantrasyonu

Tablo 2.2. Şiddetli sepsis kriterleri

Sepsise bağlı gelişen doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (aşağıdakilerden enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen herhangi biri):

Sepsise bağlı gelişen hipotansiyon

Laboratuvar normallerinin üst sınırlarında laktat

Yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen en az 2 saat $>0.5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ idrar çıkışı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmadığında $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ ile akut akciğer hasarı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olduğunda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$ ile akut akciğer hasarı

$>2.0 \text{ mg/dL}$ ($176.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$) kreatinin

$>2 \text{ mg/dL}$ ($34.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$) bilirubin

$<100,000 \text{ } \mu\text{L}$ trombosit sayımı

Koagülopati (uluslararası standart oran >1.5)

PaO_2 Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO_2 Solunan havadaki oksijen konsantrasyonu

Sir David Cutberthson 60 yıldan daha uzun bir zaman önce travma / yaralanmaya karşı vücudun metabolik cevabını tarif etmiştir. Metabolik cevap içinde nöral ve endokrin cevap yanında sitokin sekresyonu ile ilgili araştırmalar da yapılmıştır. Bütün bunlar, travmaya karşı metabolik cevabı modüle etmektedir. Mekanik travmadan sonra, cerrahi girişimlerden sonra ve akut hastalıklar sırasında substrat kullanımı, bireyin hayatta kalabilmesi için kas faaliyeti gibi hayati olmayan yerlerden çok, daha hayati olan (yara iyileşmesi, immün sistem aktivitesi vb.) yerlere doğru kaymaktadır. Yaralanmaya karşı vücudun verdiği nöroendokrin cevap sonucunda kortizol, glukagon, katekolaminler gibi katabolik hormonlar fazla miktarda salgılanmakta, insülin direnci gelişmekte ve bunun sonucunda organizmada mevcut olan substratlar, iyileşme için daha önemli olan yerlerde görev almaktadır (16).

Sepsisin klinik yansıması; konağın immün sistemi ile enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalar arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu oluşmaktadır. Konağın immün hücreleri bu mikroorganizmaları fark etmekte ve bu mikroplara ve onların

ürünlerine cevap üretmektedir. Bu cevap, birçok konak hücre yüzey reseptör ve proteini ile mikrop antijenleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bu antijenleri oluşturan

modellerden en iyi bilinen örnekler; Gram negatif bakterilerden elde edilen lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikan, lipopeptitler, lipoteikoik asit, flajelin ve bakteriyel DNA'dır (10).

LPS endotoksinleri, toksik bir yağ asidi ve her bakteri suşuna özel olan polisakkarit bir kılıftan oluşmaktadır. Tek başına LPS enjeksiyonu da septik şokun tüm hücrel cevaplarını ve bu cevaplarla ilişkili hemodinamik etkilerini oluşturmaya yeterli olmaktadır. Endotokseminin seviyesine bağlı olarak; LPS'nin konak üzerinde değişik etkileri vardır. Düşük dozda LPS, monosit ve makrofajları aktive etmekte, aynı zamanda düşük dozda dahi, fagositler tarafından tümör nekrozis faktör (TNF) α sentezlenmesine neden olmaktadır. TNF- α da interlökin (IL)-1 yapımını uyarmaktadır. Aynı zamanda adhezyon molekülleri olan IL-6 ve IL-8 sitokinleri de, TNF- α ve IL-1 tarafından uyarılan endotel tarafından sentezlenmektedir (17).

Enfeksiyona karşı oluşan akut faz cevabı, hastalığa karşı vücut savunmasının en temel özelliklerinden birisidir. Akut faz cevabı, amino asit metabolizmasındaki değişiklikler, akut faz protein sentezindeki artış, artmış glikoneogenez, serum demir ve çinko seviyelerinde azalmalar ve artmış serum bakır ve seruloplazmin seviyelerini içermektedir. Sitokin ve hormon seviyelerindeki değişiklikler akut cevabın bir parçası olarak meydana gelmektedir. TNF- α ve diğer sitokinler dolaşım yoluyla karaciğere ulaşır, burada albumin sentezini inhibe edip, akut faz proteinlerinin sentezini uyarmaktadır. TNF- α ve bazı interlökinler dolaşım yoluyla beyne ulaşır, burada ateş oluşumundan ve adrenokortikotropik hormon salınımının başlangıç uyarımından ve takiben serum kortizol düzeyinin yükselmesinden sorumludur. Ateş ve negatif azot dengesi bu değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (18).

2.1.2. Önemli sitokinlerin travma ve sepsis sırasındaki etkileri

Sitokin, hücrelerarası iletişimde rol alan hormon benzeri moleküller için kullanılan genel isimdir. Akut faz reaktanları olarak en iyi göstergeler IL-1, TNF- α ve IL-6'dır (19).

IL-1, fagositik etkisi olan immün hücreler ve makrofajlardan salınmaktadır. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu bulunmaktadır. IL-1 β , IL-1 α 'ya göre dolaşımında 5 ila 10 kat daha fazla bulunmaktadır (20). IL-1 β , ağırlıklı olarak hormonal yanıtta sorumludur (19). TNF- α monosit ve makrofajların aktivasyonu ile üretilmekte (17, 19), IL-1 benzeri görev yapmaktadır. Esas görevi ise tümörün direkt olarak öldürülmesidir (21, 22). IL-6 ise uyarılmış T hücreler tarafından sentezlenmekte ve akut faz cevabın düzenlenmesinde görev almaktadır (19). Tablo 2.3'te bu grup moleküllerin önemli özellikleri görülmektedir (23).

Tablo 2.3. Başlıca pro-enflamatuvar sitokinler ve bunların travma/sepsis sırasındaki etkileri

Sitokin	Hücre kaynağı	Asıl hedef hücre	Asıl etki
IL-1- α ve - β	Monosit, makrofaj, astrosit, epitel endotel, fibroblast, dendritik hücre	Timosit, nötrofil, T ve B hücreleri, hepatosit, osteoblast	İmmünoregülasyon, enflamasyon, ateş, çizgili kas proteolizi, anoreksi, akut faz protein sentezi, kemik rezorpsiyonu, lipoliz ve glikoneogenez artışı
IL-6	Makrofajlar, T hücre, fibroblastlar	T ve B hücreleri, bazı B timositler, hepatositler	Akut faz protein sentezi, immün hücre farklılaşması
TNF- α	Makrofajlar, mast hücreler, lenfositler adipozitler	Fibroblastlar, endotel çizgili kas, hepatosit, osteoblastlar	IL-1 gibidir.

Pro-enflamatuvar sitokinler, lenfositlerden başka sitokinlerin üretilmesini ve salınmasını da etkilemektedir. Bu birbirini takip eden olaylar, lenfosit fonksiyonları üzerinde modülasyona neden olmaktadır (IL-2, lenfosit proliferasyonunu stimüle eder, IL-8 invazyonun olduğu bölgeye immün hücreleri çeker, IL-4 üretilen antikor cinsini değiştirir). Pro-enflamatuvar sitokinler aynı zamanda otoregülasyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Pro-enflamatuvar sitokinlere cevap olarak IL-10 ve

IL-4 üretilir ve bu sitokinler pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamaktadır (16).

Akut faz proteinleri, karaciğerde üretilip, sekrete edilmektedir. Karaciğer, akut faz protein sentezine odaklandığı zaman; albumin, transferrin, retinol bağlayan protein gibi sekretuar proteinlerin düzeyi azalmaktadır. Bu son grup proteinler, 'negatif akut faz reaktanları' olarak bilinmektedir. Serum albumin düzeyi çoğu kez protein nutrisyonel durumunun bir indeksi olarak görülmektedir. Bu nedenle, enfeksiyon ve enflamasyon sırasında; akut faz reaksiyonu sırasında gelişen albumin düşüklüğü, hastada protein malnutrisyonu şeklinde yanlış olarak değerlendirilmekte ve hastanın protein düzeyini değerlendirmede hatalara neden olmaktadır. Klinik olarak, düşük albumin düzeyi ile seyreden her durum, gerçekte o anda veya geçmişte bir sistemik enflamatuvar cevap gelişmiş olduğunu göstermektedir (24).

Sitokinler potent oksidan moleküllerin (hidrojen peroksit, nitrit oksit, hidroksil radikali ve superoksit anyonu) sentezini de stimüle etmektedir. Bu moleküller de invazyon yapan mikroorganizmanın hücresel bütünlüğünü tahrip etmektedir. Cevabın uygunsuz bir şekilde uzaması hastanın beslenme durumu üzerinde zararlı bir etki oluşturmaktadır (16).

2.1.3. Enflamatuvar cevap sırasında endokrin değişiklikler

Sistemik enflamatuvar cevap sırasında önemli endokrin değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Büyüme için gerekli olan anabolik uyarılarda azalma olmaktadır. Buna testesteron üretiminin azalması ve insülin direnci dahildir. Yağ mobilizasyonunu artıran ve glikoneogenezise yol açan büyüme hormonu (GH) artışına rağmen, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'in karaciğerde üretimi azalmaktadır. Oysa IGF-1, GH'nin etkilerini yapabilmesinden sorumludur. Ek olarak, karbonhidrat metabolizmasındaki insülin direnci, karaciğerdeki glukoz üretiminin artışını beslemekte ve glukozun çizgili kaslar tarafından tutulumunu azaltmaktadır. Bu değişiklikler ilk bakışta zararlı gibi görünse de sistemik enflamatuvar yanıt sırasında yararlı olabilmekte, kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır. Glukoz ideal bir metabolik yanıttır. Küçük çapı olması ve elektrik yükü olmaması nedeniyle immün hücrelere kolaylıkla difüze olmaktadır. Glukoz, kolay

atılan ürünlere (karbondioksit ve su) okside olmakta veya anaerobik glikoliz ile oksijen gereksinimi olmadan ATP üretebilmektedir. Oksijensiz ortamda ATP sentezi yapılabilmesi özellikle iskemik dokularda, makrofajlarda ve fibroblastlarda çok önemlidir. Sitokinler etkisi ile kaslardan serbest bırakılan glutamin ise immün sistem hücreleri ve diğer hızlı bölünen hücreler için önemlidir (23).

Enfeksiyon geliştiği zaman vücutta çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Ateş, iştah ve ağırlık kaybı, negatif nitrojen ve mineral dengesi, letarji gibi belirti ve bulgular direkt veya indirekt olarak pro-enflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Proenflamatuvar sitokinlerin enfeksiyonda, yaralanmada ve enflamatuvar hastalıkta etkileri Tablo 2.4'te gösterilmiştir (23). Sitokinlerin indirekt etkisi adrenal gland ve endokrin pankreas aracılığı ile olmaktadır. Noradrenalin, glukokortikoidler ve glukagon gibi katabolik hormonlar bu olayda rol almaktadır. 'Katabolik durum'a ek olarak insülin duyarsızlığı da eklenmektedir. Enfekte bireyin biyokimyası temel olarak adaptasyon sağlayabilmek (immün sistem yeterli besin ögesi alabilmesi) amacıyla kaynağını vücut içinden almaktadır (16).

Tablo 2.4. Proenflamatuvar sitokinlerin enfeksiyonda, yaralanmada ve enflamatuvar hastalıkta etkileri

Yaralanma ve enfeksiyon sırasında sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6) etkileri
Ateş
Artmış kan lipitleri
Oksidan molekül üretimi↑
Akut faz proteinleri↑
İştah kaybı ve letarji
Yağsız doku ve yağ kaybı
Plazma bakır ↑
Plazma çinko ↑
Plazma demir ↑
Glukoz sentezi ↑

İmmun cevabı sağlayabilmek için kas proteinleri yıkılmakta ve amino asitler ortaya çıkmaktadır. Bu amino asitler immün cevabı sağlayabilmek için yeni hücre sentezi ve protein sentezi için kullanılmakta, aynı zamanda glukozla dönüştürülmektedir (glukoz, immün sistem için tercih edilen bir yakıttır). Bu işlemlerin boyutları arasında en önemli bölüm idrar üre nitrojeni artışı ile ilgilidir. İdrar üre nitrojeni, hafif enfeksiyonlarda günde 9 gram iken, majör yanık ve ağır travmatik yaralanmalarda günde 20-30 grama kadar yükselmektedir. Yağlar katabolize edilmekte ve yağ asitleri enfekte bireyin artmış enerji ihtiyaçlarını karşılamaya çalışmaktadır (23).

Vücutta ısı değişikliği pro-enflamatuvar sitokinlerin hipotalamusta özelleşmiş nöronları etkilemesi ile ortaya çıkmaktadır. Vücut ısısının artışı invazyon yapan mikroorganizma üzerine zararlı bir etki oluşturmaktadır. Sitokinlerin hipotalamus ile etkileşimi aynı zamanda yeme isteğinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Vücutta yağ regülasyonundan sorumlu olan leptin hormonu TNF tarafından ortaya çıkarıldığı halde enfeksiyon ve kanserde ağırlık kaybı ile leptin arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır (16).

Plazma demir, bakır ve çinko konsantrasyonlarında da ciddi değişiklikler görülmektedir. Bunların plazma düzeylerinin azalması ile kanda bulunan belli mikroorganizmaların beslenmesi engellenmekte ve vücudun verdiği savaşta bu iyonlar farklı bölgelerde sistemik enflamatuvar yanıt için kullanılmaktadır. Fakat yaralanma ve enfeksiyonlarda birçok mikro besin ögesinin idrar yolu ile kaybı hızlanmıştır. Sonuçta çinko, demir ve bakırda meydana gelen kalıcı defektler yara iyileşmesi ve genel immün fonksiyon üzerinde zararlı etkilere neden olmaktadır (23).

Beslenme, immün sistem üzerinde iki yönlü bir etki oluşturur. İmmün sistemin aktiviteleri beslenme durumu üzerinde zararlı bir etki sağlayabilmektedir. Aynı şekilde, alınan besin öğeleri üzerinde yapılan değişiklikler immün sistemin çeşitli aktivitelerini değiştirebilmektedir (23, 25).

Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler, protein alımının değiştirilmesi, spesifik amino asitlerin, lipit ve mikro besin öğelerinin verilmesi ile immün sistem cevabının değiştirilebileceğini göstermiştir (13).

2.1.4. Sitokinlerin yan etkileri

Sitokinler, doğru zamanda ve doğru miktarda salgılandıkları zaman immün sistemin normal fonksiyonunu yapabilmesi için gereklidir. Ancak sitokinler, aynı zamanda kanser, multipl sklerozis, astım, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit gibi birçok enflamatuvar hastalıkta ciddi bir hasar verici etken olarak rol almaktadır. Çok fazla miktarda sentezlendiklerinde, artmış mortalitenin nedeni olarak gösterilmektedirler. Bu hastalıklarda sitokinler yanlış biyolojik çevre içinde üretilmektedirler.

Kronik olarak salgılanan sitokinler, yağsız vücut ağırlığının kaybına neden olmaktadır. İnvazyon yapan mikroorganizmaları yok etmek için, immün sistem oksidan moleküller üretmektedir. Bu oksidan moleküller aynı zamanda önemli bir hücrel kontrol molekülünü de aktive etmektedir. Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B (NF- κ B) isimli bu molekül, bir kontrol düğmesi veya anahtar gibi rol oynamaktadır. Fonksiyonu daima bireyin faydasına olmamaktadır. Aktive olan NF- κ B nükleusa doğru göç ederek sitokin salgılayan genleri harekete geçirmektedir (23).

2.1.5. Travma ve sepsiste metabolik yanıt

Yaşayan tüm hayvan hücrelerinde bütün metabolik faaliyetler ATP gibi yüksek enerjili fosfat bağlarının sürekli sağlanmasına bağlıdır. ATP'nin hidrolize olması ile hücrel aktivite için gerekli olan enerji ortaya çıkmaktadır. Karbonhidratlar, yağ ve proteinler oksidasyona uğrayarak ATP üretimine kaynak olan substratlardır. Normal şartlar altında bu substratlar besinler içinde bulunur ve emilimden sonra değişik metabolik yollarla vücuda kazandırılmaktadır. Besin alımı kesintisiz devam eden bir işlem olmadığı için organizma, öğünler arasında ihtiyaç duyduğu enerjiyi kendi kaynaklarından karşılamaktadır. Normal şartlarda (stres altında olmayan) vücuda alınan karbonhidratlar, yağ ve proteinler kısmi olarak glikojene ve yağa çevrilmekte ve depo edilmektedir. Protein depolanması az miktarda, büyüme döneminde, nekahat döneminde, egzersiz veya yemekten sonra olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde yeterli ve dengeli beslenme söz konusu olduğunda

vücuda alınan ve vücuttan atılan nitrojen birbirine eşittir. Atılan nitrojen; böbrek, dışkı, deri, ter ve saçlar vasıtasıyla atılmaktadır. Alınan besinlerin nitrojen olmayan kısmı yağ veya glikojen olarak depolanmaktadır (26).

Sepsis ve yaralanma; artmış bazal metabolik hız, artmış protein ve yağ katabolizması, negatif azot dengesi, hiperglisemi ve artmış hepatik glukoz yapımı ile karakterizedir (27). Lökositik sitokinlerin metabolizma üzerindeki etkileri Tablo 2.5'te gösterilmiştir (19).

Tablo 2.5. Lökositik sitokinlerin metabolizma üzerinde etkileri

Parametre	Cevap	Sorumlu Sitokinler
Genel		
Besin alımı isteği	↓	IL-1, TNF- α
Bazal metabolizma hızı	↑	IL-1, TNF- α
Vücut ısısı	↑	IL-1, TNF- α , IF- γ
Glukoz metabolizması		
Glukoz oksidasyonu	↑	IL-1, TNF- α
Glikoneogenez	↑	IL-1
Lipit metabolizması		
Lipoprotein lipaz aktivitesi	↓	IL-1, TNF- α , IF- γ
Adipositlerde yağ asidi sentezi	↓	IL-1, TNF- α , IF- γ
Adipositlerde lipoliz	↑	IL-1, TNF- α
Hepatik trigliserit sentezi	↑	TNF- α
Hepatik kolesterol sentezi	↑	TNF- α
Protein metabolizması		
Hepatik akut faz protein sentezi	↑	IL-1, TNF- α , IF- γ
İskelet kas proteini yıkımı	↑	IL-1
Mineral metabolizması		
Hepatik metalotionin sentezi	↑	IL-1
Hepatik seruloplazmin sentezi	↑	IL-1, TNF- α
Hormon salınımı		
Kortikosteroid salınımı	↑	IL-1, IL-6
Tiroksin salınımı	↓	IL-1,
Glukagon salınımı	↑	IL-1, TNF- α
İnsülin salınımı	↑	IL-1

IL interlökin, TNF tümör nekrozis faktör, IF interferon

Cerrahi, travma, yanık ve sepsis gibi akut stres durumunda; protein katabolizması hızlanmakta ve beslenme sonrası anabolik cevap da bozulmaktadır (28, 29). Kritik hastalar vücut proteinlerini % 20'si kadarını kaybedebilmekte ve bu kayıp ağırlıklı olarak iskelet kaslarından oluşmaktadır (28).

Amino asitler, akut faz proteinleri sentezi dışında, yara iyileşmesinde ve hastalıktan başarılı bir şekilde iyileşmede de önemli rol oynamaktadır. Gerekli olan amino asitler sadece protein sentezi için gerekli olanlar değil, aynı zamanda spesifik fakat esansiyel olmayan glutamin, alanin ve belki de arjinin gibi çeşitli amino asitlerdir (26).

Bu amino asitler akut faz proteinleri veya immün hücre çoğalmasında rol oynasa da; yağsız vücut kütesinin fazla kaybı, akut fazda morbidite ve mortaliteden sorumludur ve iyileşmenin gecikmesine neden olmaktadır (30, 31).

Travma sırasında insülin direnci gelişmekte ve bununla birlikte katabolik hormonlar kortizol, katekolaminler ve glukagon düzeyleri yükselmektedir. Karaciğerde gelişen glikojenoliz ve artmış glikoneogenez, yaralar için bol miktarda glukoz sağlamaktadır (yaralar anaerobik şartlarda glukoz oksidasyonu sağlamaktadır). Glukoz, başta beyin olmak üzere birçok organ için de gereklidir. Aynı süre içinde insülin direncinin varlığı, sürekli glukoz üretimi için de bir avantajdır. İnsülin direnci, glikojen depolarının düşük seyretmesini ve kaslarda oksidasyonu azaltan bir faktördür. Bu ortamda lipoliz artmakta, böylece serbest yağ asitleri enerji olarak kullanılmakta ve gliserol, glikoneogenez yapılmak üzere karaciğere ulaşmaktadır. Böylece nöroendokrin sistem, yaralanma durumunda yaşamı sağlamak için esansiyel olmayan görevlerde yer alan substratları önemli yerlere (hayatta kalmak için gerekli olan mekanizmalara) yönlendirmektedir. Nöroendokrin stres cevabının etkileri Tablo 2.6'da gösterilmiştir (26).

Tablo 2.6. Nöroendokrin stres cevabının etkileri

Nöroendokrin stres cevabının etkileri
İnsülin ve büyüme hormonu direnci
Artmış dinlenme enerji harcaması
Glikoneogenez
Sıvı retansiyonu
Perifer dokularda proteoliz ve negatif azot dengesi
Substrat (glukoz/glutamin/yağ asitleri) mobilizasyonu

2.1.6. Sepsiste substrat metabolizması

İmmün cevapla birlikte anoreksiya ve ateşle beraber, karbonhidrat, yağ, protein ve mineral metabolizması da etkilenmektedir. Akut hastalık sırasında vücut depolarından salınan bazı substratlar ve bu substratların eksikliğinde strese yanıt sırasında etkilenebilecek fonksiyonlar da Tablo 2.7’de gösterilmiştir (16).

Karbonhidratlar

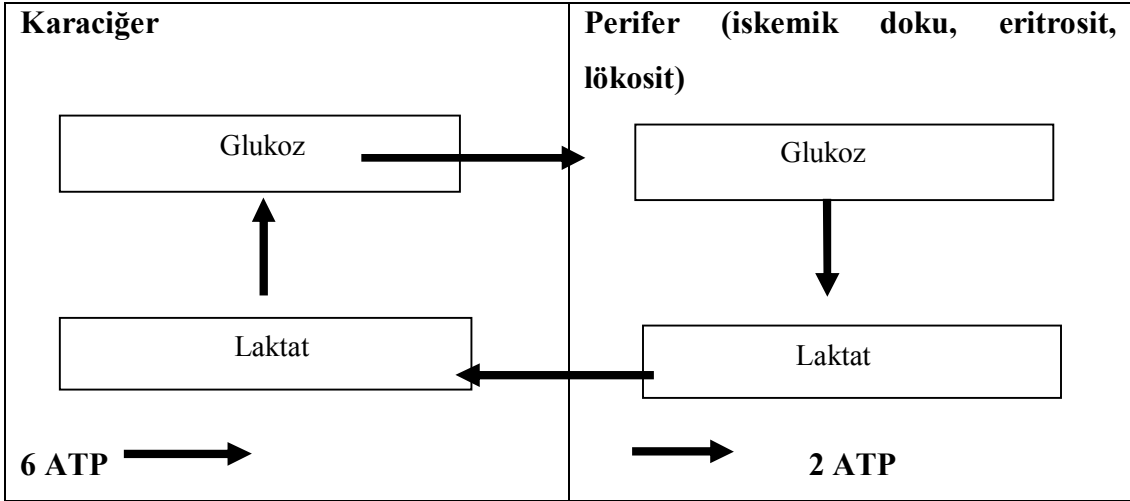
İmmün cevabı takiben metabolizmada bir seri değişiklik meydana gelmektedir. Akut faz cevabı sırasında; glikoneogenez ve glikojenoliz yolu ile glukoz yapımı, ekstrahepatik dokularda glukoz oksidasyonu, glukozun laktata dönüşümü ve köri döngüsü hızlanmaktadır (32-34). Bu sırada glukoz kullanımının % 68 oranına kadar arttığı bilinmektedir (34).

Karaciğer glikojeni, sadece 12-24 saat süre ile glukoz üretebilmektedir. Kritik hastalarda glikojen depoları daha da kısa bir süre içinde tükenmektedir. Bu nedenle karaciğerde laktat ve amino asitlerden glikoneogenez artmaktadır. Endojen olarak artmış olan glukoz üretimi kritik hastalıkla ilişkilidir ve ekzojen glukoz ve insülin vererek tam olarak inhibe edilememektedir. Glukoneogenez stres hormonları ve sitokinler tarafından yönlendirilen zorunlu bir işlemdir. Açlıkta yaşanan metabolik olayın tersine glikoneogenez inhibe edilememektedir (26).

Tablo 2.7. Akut hastalık sırasında vücut depolarından salınan bazı substratlar ve bu substratların eksikliğinde strese yanıt sırasında etkilenebilecek fonksiyonlar

Substrat	Akut hastalık sırasında etkilenen fonksiyonlar
Glikoneojenik aminoasitler	• Glukoz üretimi için prekürsörler
Glutamin	• Hücre yenilenmesi • İmmun reaksiyon • İntestinal geçirgenlik • Glutasyon sentezi
Arjinin	• Bakterinin yıkımı • İmmun düzenleme
Sistein	• Glutasyon sentezi
Magnezyum	• ATP üretimi ve kullanımı • Ca hemostazı • Membran potansiyeli
Fosfat	• ATP nin üretim ve kullanımı • Hemoglobinden oksijen salınımı • Beyin fonksiyonu
Potasyum	• Membran trabsportu • Sodyum homeostazı
Yağ asitleri	• Enerji kaynağı • Membran sentezi • Eikasonoidlerin sentezi
Vitaminler	• Koenzimler • Antioksidanlar
Nükleotidler	• Rejeneratif işlemler • İmmun sistem
Eser elementler	• Rejeneratif işlemler • Antioksidanlar
Çinko	• İmmun cevap • Yara iyileşmesi
Kalsiyum	• Kemik dansitesi ve direnci • Kas eksitabilitesi

Kantitatif olarak laktat, glikoneogenez için en önemli prekürsördür. Bu substrat (laktat) anaerobik glukoz metabolizmasının sonucudur ve glukoz karbonları, karaciğerle periferik dokular arasında sirküle etmektedir (körü siklusu). Laktat metabolizma kapasitesi, stres koşullarında büyük miktarlarda yükselmektedir. Bu döngüde toplam enerji kaybı 4 ATP molekülüdür. Şekil 2.1'de kritik hastalık sırasında glikoliz ve glikoneogenez (körü döngüsü) gösterilmiştir (26).



Enerji kazanımı (perifer) + 2 ATP
 Enerji ihtiyacı (karaciğer) – 6 ATP
 Total enerji kaybı – 4 ATP

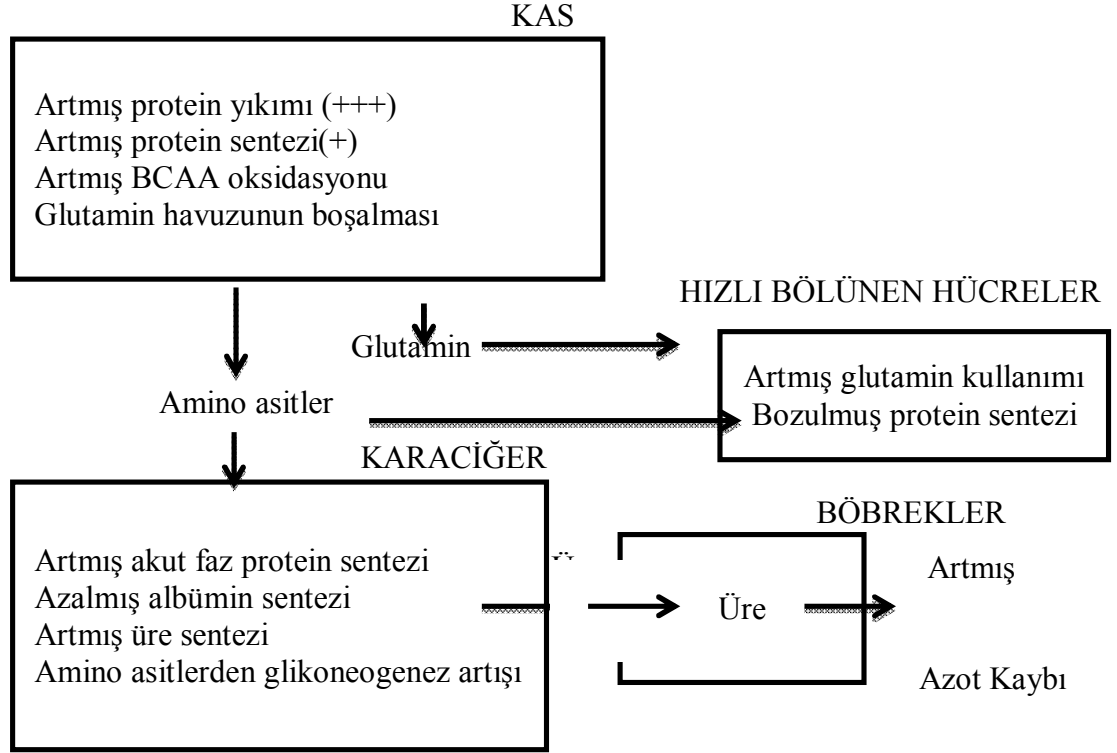
Şekil 2.1. Kritik hastalık sırasında glikoliz ve glikoneogenez (körü döngüsü)

Proteinler ve amino asitler

Enfeksiyon veya enfeksiyona yanıt olarak üretilmiş akut faz cevabı tüm insanlarda artmış nitrojen atımına neden olmakta, bu durum net protein katabolizmasını göstermektedir. Amino asitler, artmış proteoliz ve azalmış protein sentezine bağlı olarak çoğunlukla iskelet kaslarından kullanılmaktadır (19, 35).

Sepsiste protein katabolizmasının miktarı oldukça yüksektir ve günde 260 gramı bulmaktadır. Bu, günde 1 kg dan fazla kas kütlesi yıkımı demektir. Glutamin ve dallı zincirli amino asitler (BCAA) gibi bazı özel amino asitler hastada enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. BCAA'ların çoğu kas dokusu yıkımı ile açığa çıkmakta ve bu yıkımın geri dönüşü olmamaktadır. Böylece BCAA'lerdeki glutamin ve alanin yapımı için gerekli olan karbon iskeletindeki amino-nitrojenden

faaydalanılamamaktadır. Bu durum; karaciğerde yara iyileşmesi ve immün sistem için gerekli olan protein sentezinin neden karaciğerde yeterli olarak yapılamadığını göstermektedir. Kritik hastalıkta kas yıkımı ile ortaya çıkan amino asitler tekrar protein sentezi için kullanılamamaktadır. Bu nedenle vücutta negatif bir azot dengesi oluşmaktadır (26). Şekil 2.2’de travma ve sepsis sırasında protein ve amino asit metabolizması anlatılmaktadır (36).



Şekil 2.2. Travma ve sepsis sırasında protein ve amino asit metabolizması

Lipitler

Artmış glikoneogenez için gerekli olan enerji, ya laktat ya da karaciğerde amino asitlerden sağlanmaktadır. Yağların oksidasyonu ile ortaya çıkan enerji, karaciğer hücreleri için en önemli enerji kaynağıdır. Glukoz sadece kısmi olarak oksidasyona uğradığı için glikoneogenez için gerekli olan enerjinin % 80-90’ı yağ oksidasyonundan ortaya çıkmaktadır. Vücut yağ depoları dayanıklı ve büyük miktarlardadır. Etiyolojiye bağlı olmasızın kritik hastalıklarda verilen metabolik cevaplar içinde her ne kadar artmış hızda lipoliz beklenen bir olay ise de lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitlerinin miktarı enerji gereksiniminin üzerine çıkabilmektedir. Adipoz dokudan serbestleşen yağ asitleri karaciğerde ve dinlenme

halindeki kaslarda, kısmen oksidasyona uğramakta ve geri kalanlar tekrar reesterifiye edilmektedir. Bu durum, başta karaciğer ve kaslarda yağ infiltrasyonuna neden olmaktadır. Özellikle hastaya okside edebileceğinden daha yüksek dozda ($4-5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$) glukoz verilmesi karaciğer yağlanmasını şiddetlendirmektedir. Septik, diyabetik, obez hastalarda bu durum daha da sıktır (26).

Hiperlipidemi de genellikle çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) birikimine bağlı olarak akut faz cevabı ile ilişkilidir. Birçok sitokin, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmaktadır. Böylece, adipoz dokuda lipoprotein klirensi, karaciğerde yağ asidi sentezi artmaktadır (19). Bu etkinin yüksek insülin enjeksiyonlarıyla dahi azaltılamadığı bilinmektedir (37).

Tablo 2.8, Tablo 2.9 ve Tablo 2.10'da, açlık ve kritik hastalıkta sırasıyla glukoz, protein ve lipit metabolizması gösterilmektedir (26).

Tablo 2.8. Açlık ve kritik hastalık sırasında glukoz metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Glikoneogenez	↓	↑	↑↑↑
Glikoliz	↑	↓	↑↑↑
Glukoz oksidasyonu	↑↑↑	↓	↓
Glukoz döngüsü	↑	↓	↑↑↑

Tablo 2.9. Açlık ve kritik hastalıkta protein metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Proteoliz	↓	↓	↑↑↑
Protein sentezi	↑	↓	↑↑
Amino asit oksidasyonu	↑	↓	↑↑↑

Tablo 2.10. Açlık ve kritik hastalıkta lipit metabolizması

	Yemek sonrası	Uzamış açlık	Stres reaksiyonu
Yağ dokusunda lipoliz	↓↓	↑↑↑	↑↑
Lipit oksidasyonu	↓	↑↑↑	↑
Ketogenez	↓↓	↑↑↑	↑
Yağ asitleri trigliserit dönüşümü	—	↓	↑↑

2.1.7. Tedavi

Sepsisli hastalarda metabolik desteğin amacı; malnutrisyonu önlemek, metabolik durumu düzeltmek, enflamasyon ve akut faz cevabını düzenlemek, yetersiz organlara metabolik destek ve anabolizmayı sağlamak, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (18).

Tedavi seçenekleri

Sadece beslenmenin katabolizma sonuçlarını neden düzeltemeyeceği bilinmektedir. Beslenme ile açlık düzeltilebilmekte fakat katabolik cevap ortadan kaldırılamamaktadır. Bir miktar ağırlık kaybı ve özellikle yağsız vücut kütleindeki kayıp bu nedenle kaçınılmazdır. Fakat beslenme destek tedavisi verilmezse bu kayıp çok daha fazla olmakta ve prognoz kötüye gitmekte, iyileşme süresi uzamaktadır. Nöroendokrin cevap hafiflemeye başlayınca beslenme desteği de veriliyorsa kaybedilen dokular restore edilmeye başladığı gibi vücutta birikmiş olan fazla su ve tuz da mobilize edilmeye başlayacaktır. Tablo 2.11’de tedavinin multimodel stratejileri gösterilmiştir (13).

Tablo 2.11. Tedavinin multimodel stratejileri

Azalmış katabolizma, hızlanmış iyileşme için:

Stresi ↓

Optimal ağrı tedavisi

Mobilizasyon

Enfeksiyon tedavisi

Düzelmiş glukoz kontrolü

Enteral, parenteral beslenme desteği

Gereksiz açlık dönemlerinden kaçınmak

2.1.8. Beslenme desteği

İnsanlar kısa veya uzun süreli açlığa karbonhidrat, yağ ve protein depolarını kullanarak adapte olmaktadır. Enerji harcamasının azaltılması ve vücut proteinlerinin korunması açlığa verilen daha ileri reaksiyonlardır. Enerji depoları beslenme sırasında yeniden doldurulmaktadır. Enerji alımının uzun süreli parsiyel veya toplam kaybı marasmik zayıflığa yol açmaktadır. Stres yanıtının eklenmesiyle, katabolizma ve zayıflama hızlanmakta ve basit açlığa verilen normal adaptif yanıtlar aşılmaktadır. Bu durum da kötü klinik yanıtın yanı sıra, kwashiorkor benzeri malnutrisyon, mental ve fiziksel fonksiyonların bozukluğuna neden olmaktadır. Daha önce beslenme durumu kötü olan bireyler, akut bir hastalıkla karşılaştıklarında daha az rezerve sahiptirler. Bu bireyler, travma ve enfeksiyona yanıtta yeterli miktarda endojen nitrojen serbestleştirememektedir. Bu nedenle, bu bireyler daha yüksek mortalite, daha fazla komplikasyon ve uzamış iyileşme zamanına sahiptirler (13).

Beslenme durumunun saptanması

Kritik bakım ortamında beslenme durumunun saptanmasında kullanılacak geleneksel yöntemler genellikle sınırlıdır. Ağır yaralı hasta çoğunlukla beslenme öyküsü verememektedir. Hastanın ağırlığı, sıvı retansiyonuna bağlı hatalı olabilmektedir. Antropometrik ölçümler akut değişikliklere duyarlı olmamakla

beraber kolay uygulanabilir de değildir (38, 39). Anormal serum albümin düzeyleri; hem beslenme yetersizliği hem de hastalığın şiddeti veya altta yatan hastalığa bağlı olabilmektedir (39). Kritik hastalarda beslenme durumunun saptanmasının zorluğundan dolayı, beslenme desteğinin ne zaman başlaması gerektiğinin klinik kararı büyük rol oynamalıdır. Klinik akışı ve hastanın ne zaman yeterli besin alımına başlayacağını tahmin etme becerisi bu işlemin en önemli unsurudur (40).

Genel olarak değerlendirme; hasta geçmişi, operasyon veya yaralanma öncesi beslenme durumu, herhangi bir organ sistem disfonksiyonu varlığı, erken beslenme desteği ihtiyacı ve enteral veya parenteral erişim seçeneklerine odaklanmaktadır. Kritik hastaları izlerken, beslenme durumunu tanımlamak veya saptamak için değil, beslenme planını tasarlamak için laboratuvar verilerine odaklanılmalıdır. Enteral ve parenteral formülasyonları veya oral diyet istemini etkileyebilecek olan organ sistem fonksiyon işaretleri, kan glukozu ve laboratuvar anormallikleri, spesifik elektrolitler ve asit baz dengesi gözden geçirmelidir. Günlük gram cinsinden atılan idrar üre azotu (IUA) hipermetabolizmanın seviyesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. 0 ile 5 arasında IUA değeri stresin olmadığı, 5 ile 10 arası değerler hafif veya 1. derece stresi, 10 ile 15 arası değerler orta veya 2. derece stres ve 15 üzerinde değerler ise şiddetli hipermetabolik durum veya 3. derece stresi işaret etmektedir (41).

Beslenme desteğinin amaçları

Besin öğelerinin yetersizliğinin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (38). Sepsis sırasında ve yaralanma sonrasında beslenme desteğinin amaçları; açlığın en aza indirilmesi, belirli besin öğesi eksikliklerinden korunma veya eksikliklerin giderilmesi, enerji gereksiniminin karşılanması için yeterli enerjinin temin edilmesi, yeterli idrar çıkışı ve normal homeostazın sağlanması için sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasını içermektedir. Hasta stabil olur olmaz (vital fonksiyonların stabilizasyonu, sıvı elektrolit ve asit baz dengesi, oksijen ve yakıtın geçişine izin verecek kadar yeterli doku perfüzyonu) beslenme desteği başlanmalıdır (41).

Akut yaralanma veya hastalıkta tek başına beslenme desteği ile hipermetabolik cevabın veya bunu izleyen kas yıkımının yok edilmeyeceğinin farkında olunması önemlidir (42). Yoğun bakım için geliştirilmiş Parenteral ve

Enteral Beslenme için Amerikan Derneği (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition - ASPEN) rehberi Tablo 2.12’de belirtilmiştir.

Tablo 2.12. ASPEN Yoğun Bakım Rehberi

Kritik hastalar beslenme riski altındadır ve kurallara uygun bir beslenme değerlendirmesi ve beslenme bakım planı geliştirilmesine gereksinim duyanların saptanması için beslenme taramasından geçmelidir.

Özelleşmiş beslenme desteği, kritik hastaların besin ögesi gereksinimlerini 5 ila 10 gün boyunca oral olarak karşılayamayacakları beklendiğinde başlatılmalıdır.

Enteral beslenme, özelleşmiş beslenme desteğine gereksinim duyan kritik hastaları beslemek için tercih edilen yoldur.

Parenteral beslenme, özelleşmiş beslenme desteğine gereksinim duyan ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalar için desteklenmelidir.

Besin ögesi gereksinimlerinin belirlenmesi

Enerji

Sağlıklı bireylerde enerji gereksinimi üç temel unsur ile belirlenebilmektedir. Bunlar; bazal metabolik hız, termogenez ve fiziksel aktivitedir. Sedanter bireylerde, yağsız vücut kütlesi bazal metabolik hızı belirleyen ve enerji gereksiniminin % 60-70’ini oluşturan temel göstergedir (43). Kritik hastalarda, bazal metabolik hız ile yağsız vücut kütlesi arasındaki ilişki daha zayıftır, çünkü bu süreçte bazal metabolik hıza etki edebilecek, doku hasarı, sıvı ve kan kayıpları gibi başka faktörler ortaya çıkmaktadır (27).

Septik hastalarda hipermetabolizma ortaya çıkmakta, bazal metabolizma hızı % 120-150 oranında artmaktadır (44, 45). Bu süreçte; katekolaminler, diğer hormonlar ve sitokinler, bazal metabolizma hızında çok etkili olmaktadır (46, 47).

Sepsisli hastalarda ateş artışı sık karşılaşılan bir durumdur ve enerji gereksiniminin artışında rol oynamaktadır. Her 1 °C ateş artışı, enerji gereksiniminde % 10-15’lik bir artışla sonuçlanmaktadır (27, 48).

Enerji gereksinimi Harris-Benedict denklemi veya 25-30 kkal/kg ile hesaplanmaktadır. Aşırı beslemeden kaçınmak için stresli hastanın enerji gereksinimine 1.3 stres katsayısı eklenmekte ve hasta hemodinamik açıdan stabil olduktan sonra enerji dağılımının daha anabolik düzeyde olması önerilmektedir (16).

Enerji gereksinimi hastaya özgü faktörler kadar, hastalığın aşamasından da etkilenmektedir. Bakteriyel enfeksiyonu ve dört farklı septik düzeyde olan yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; sepsis (organ hasarı olmaksızın enflamasyon), sepsis sendromu (organ hasarı ile beraber enflamasyon), septik şoku olan ve septik şoktan iyileşme sürecinde olan hastalar incelenmiştir. Sonuçta her dört aşamada da bazal metabolizma hızının çok belirgin şekilde farklı olduğu saptanmıştır (49).

İndirekt kalorimetre şiddetli yaralı hastalarda oksijen tüketiminin ölçülmesi için tercih edilen bir yöntemdir (50). Enerji harcamasının hesaplanması için oksijen tüketimi esansiyel bir unsurdur. Birçok araştırmacı kritik hastalıkla enerji harcamasındaki değişime bakmıştır ve özellikle septik ve travma hastalarında önemli artışlar bildirmiştir (51, 52). İndirekt kalorimetre hastanın klinik durumunun değişimine göre tekrarlanabilmekte ve böylece hastanın yoğun bakımdaki durumuna göre enerji gereksiniminin daha hassas hesaplanmasına izin vermektedir.

İndirekt kalorimetre tüm hastalar için uygun değildir; ancak deneyimli klinisyenler tarafından uygulanmalı ve yorumlanmalıdır. Yüksek oksijen gereksinimi, göğüs tüpü varlığı, asidoz ve oksijen desteğinin kullanılması geçersiz sonuca neden olabilecek faktörlerdir. Bu durumlarda enerji gereksiniminin indirekt kalorimetre ile belirlenmesi önerilmemektedir (53). Stabil olmayan kritik hastalar, çoğunlukla pulmoner arter katateri ile hemodinamik izlenmeye ihtiyaç duymaktadır. Bu ölçümlerden elde edilen veri oksijen tüketimini göstermektedir. Bu hastalarda, kardiyak atımı gösteren, hastanın aldığı oksijen ve çıkardığı karbondioksit miktarı ile hesaplanan Fick eşitliği kullanılarak enerji harcaması da saptanabilmektedir (54).

Parenteral beslenmede ise glukoz primer kalorik substrattır. Maksimum glukoz oksidasyon hızı yaklaşık 5 ila 7 mg/kg/dk veya 7.2 g/kg/gün'dür (55). Bu glukoz yükünün bir kısmı glikoneogenez yolu ile endojen olarak sağlanmaktadır. Karbonhidrat enerjinin yaklaşık % 60 ila % 70'ini oluşturmalıdır. Diyabetli veya glukoz intolerans riski olan hastalara parenteral beslenmede çok düşük dekstroz dozlarıyla başlanmalı ve kan ve idrar glukoz düzeyleri çok sıkı izlenmelidir (39). Yağlar % 15 ile % 40 oranlarında enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Yağlar sadece esansiyel yağ asitlerini sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda, özellikle glukoz intoleransı durumlarında hesaplanan enerji gereksiniminin sağlanmasında

kullanılmaktadır. Yağ asitleri immün cevabı etkilediğinden, stresli hastalar ve travma hastalarında intravenöz yağ emülsiyonu dikkatle izlenmelidir (56).

Metabolik olarak stres altındaki hastalar için yeterli enerji esansiyel olsa da, aşırı enerji; hiperglisemi, hepatik steatoz ve solunum yetmezliğini alevlendirebilen veya mekanik ventilasyondan ayrılmayı geciktiren aşırı karbondioksit üretimi gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. İnatçı hiperglisemi aynı zamanda sıvı elektrolit dengesini bozan hiperozmolar nonketotik koma ve ozmotik diürece de yol açabilmektedir. Kritik hastalarda insülin direncine bağlı hiperglisemi de komplikasyonlara ve şiddetli enfeksiyonlara yatkınlığa neden olabilmektedir (16).

Protein

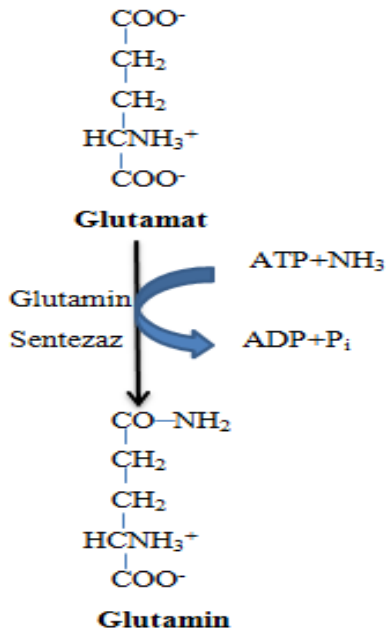
Amino asitler, kritik hastalara; savunma ve iyileşmenin desteklenmesi, yağsız kütlenin korunması, glikoneogenez için endojen protein katabolizmasının azaltılması için sağlanmaktadır. Yeterli organ fonksiyonu olan stresi olmayan yetişkin hastaya 0.8 g/kg/gün protein yeterli olabilmekte; ancak metabolik değişikliklerle bu seviyeler 2.0 g/kg/gün kadar yükselebilmektedir (39). Ekzojen amino asitlerin sağlanması katabolik fazı azaltmamakta; ancak karaciğere protein sentezi için substrat sağlayarak ve periferel dokulardan endojen protein gereksinimini azaltarak negatif azot dengesini azaltmaktadır (57).

Vitaminler, mineraller, iz elementler

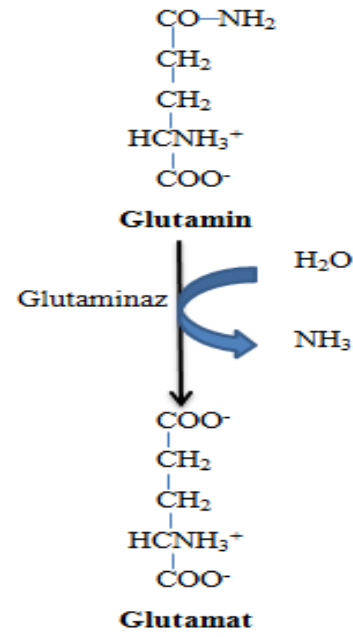
Metabolik olarak stres altındaki hastalar için vitamin, mineral ve iz elementlerin sağlanmasına yönelik hiçbir belirli rehber bulunmamaktadır. İdrar ve deri yoluyla artmış kayıplar ve azalmış gastrointestinal emilim, azalmış dağılım, azalmış taşıyıcı proteinler nedeniyle, mikro besin ögesi gereksinimi akut hastalık sırasında değerlendirilmektedir (58). Artmış enerji alımı ile B vitaminleri, özellikle tiamin ve niasin gereksinimi artabilmektedir. Katabolizma ve yağsız doku kaybı, potasyum, magnezyum, fosfor ve çinko kaybını arttırmaktadır. Gastrointestinal ve idrar yoluyla olan kayıplar, organ disfonksiyonu, asit baz dengesizliği, mineral ve elektrolit gereksinimlerini saptama ve bireye özgü hale getirmeyi zorunlu kılmaktadır. Sıvı ve elektrolitler yeterli idrar çıkışı ve normal serum elektrolit seviyesinin dengelenmesi için sağlanmalıdır (41).

2.1.9. Glutamin

İskelet kas glutamini ile birlikte ele alındığında, vücutta en fazla bulunan serbest amino asit glutamindir. Katabolik strese neden olan travma, sepsis, yanık gibi durumlarda kaslardaki glutamin depoları hızlıca tükenmektedir ve bu nedenle glutamin, şarta bağlı esansiyel amino asit olarak adlandırılmaktadır (59). Esansiyel olmayan amino asitler metabolizma ara ürünlerinden veya esansiyel amino asitlerden sentezlenmektedir. Glutamin, γ -karboksil grubunda amid bağı ile amonyak taşımakta ve glutamattan glutamat sentetaz ile oluşmaktadır (Şekil 2.3). Reaksiyon ATP hidrolizi ile ilerlemektedir. Protein sentezi için glutamin oluşturmanın yanı sıra, bu reaksiyon ayrıca beyin ve karaciğerdeki temel amonyak detoksifikasyonu yolu olarak da görev yapmaktadır. Dolaşımdaki glutamin böbrekler tarafından alınmakta ve glutaminaz ile deaminasyona uğratılmaktadır. Böbrekler glutaminden renal glutaminaz ile amonyak oluşturmaktadır (Şekil 2.4). Bu amonyağın büyük bölümü de idrar ile NH_4^+ olarak atılmakta ve vücudun asit baz dengesinin sağlanmasında önemli bir mekanizmayı oluşturmaktadır. Amonyak ayrıca glutaminin intestinal glutaminaz ile hidrolizi sonucunda da meydana gelmektedir. Bağırsak mukoza hücreleri glutamini kandan veya besinler ile alınan proteinlerin sindiriminden elde etmektedir. Glutamat ve amonyaktan ATP gerektiren ve glutamin sentetazın katalizlediği bir reaksiyon ile glutamin oluşumu temel olarak kaslar ve karaciğerde meydana gelmektedir. Ancak; beyindeki amonyağın uzaklaştırılmasındaki temel mekanizma olduğu için glutamin, sinir sisteminde de önemlidir. Glutaminin plazmada diğer amino asitlere göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasının nedeni taşıma fonksiyonu ile ilişkilidir. Glutamin, glutaminaz ile glutamat ve amonyağa çevrildikten sonra; glutamat, transaminasyon ile veya glutamat dehidrogenaz aracılı oksidatif deaminasyon yolu ile α -ketoglutarata çevirmektedir (60).



Şekil 2.3. Glutamattan glutamin sentezi



Şekil 2.4. Glutaminin amonyak oluşturmak üzere hidrolizi

Glutamin önemli bir enerji kaynağıdır ve enerji desteği olarak kullanılmaktadır. Asit-baz homeostazı, glukoneogenez, nitrojen transportu, protein ve nükleik asit sentezi için esansiyeldir. Deneysel çalışmalar; glutaminin, nükleer faktör kappa B aktivasyonunu azaltarak, pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasında denge oluşturarak, nötrofil birikimini azaltarak, intestinal entegrasyonu, immün hücre fonksiyonunu ve ısı şok protein ekspresyonunu iyileştirerek, hücreleri, dokuları ve tüm organizmayı koruyabildiğini göstermiştir (61).

Sepsis sırasında pirüvat dehidrogenazın inaktivasyonu nedeniyle pirüvatın Asetil koenzim A (Asetil-CoA)'ya dönüşümünün bozulduğuna dair kanıt vardır. Buna bağlı olarak trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün akışı bozulmakta ve oksidatif fosforilasyon azalmaktadır. Dolaşım ve hücreler arası boşlukta en fazla bulunan amino asit olan glutamin, TCA döngüsünün aracılarını arttırmakta ve glutamat ve α -ketoglutarata dönüşerek döngüye yayılmaktadır. Bu sayede oksidatif fosforilasyon düzenlenmekte ve ATP üretimi artmaktadır. Glutaminin deneysel sepsiste enflamuar cevabı azalttığı, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (62).

Glutamin, artık birçok araştırmacı tarafından kritik hastalarda şarta bağlı esansiyel olarak kabul edilmektedir. Katabolik fazlarda, kas dokusundan fazla

miktarda glutamin salınmaktadır. Fazlaca salınan glutamine rağmen, kritik hastalığı takiben plazma seviyeleri azalmaya başlamakta ve 21 günü aşkın süre azalmış seviyelerde kalmaktadır. Bu eksiklik kritik hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (63).

Sağlıklı bireyler günde 50-80 g arasında endojen glutamin üretmektedir. Sentezlenen glutaminin büyük kısmı iskelet kaslarında yer almakta, enterosit ve immün hücre yapımında kullanılmak üzere splanik bölgeye taşınmaktadır. Kritik hastalarda, glutamin üretimi azalmamakta; ancak plazma seviyesini korumak için yeterli olmamaktadır (64).

2.1.10. Arjinin

Arjinin genellikle esansiyel olmayan bir amino asit olarak sınıflandırılmakta ve metabolizma ara ürünlerinden veya esansiyel amino asitlerden sentezlenmektedir. Ancak; normal konsantrasyonları sınırlıdır ve çocuklar veya iyileşme sürecindeki hastalar gibi doku büyümesinin arttığı dönemlerde arjininin diyetle eklenmesi gerekmektedir (60).

Arjinin birçok metabolik olayda rol alan bir amino asittir. Konnektif doku iyileşmesinde rol alan poliamin ve hidroksiprolin sentezinde ve önemli bir sinyal molekülü olan nitrit oksit üretiminde öncüdür. Ayrıca arjinin, immün hücreler için esansiyel bir metabolik substrattır ve normal lenfosit fonksiyonu için gereklidir (8). Protein sentezinde substrat olarak davranmakta, amonyağın üreye çevrilmesinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında, hızlı iyileşmede ve immün fonksiyonlarda kullanılmaktadır (2).

Arjinin; hayvan vücudunda, toplam nitrojenin % 14'ünü temsil etmektedir (65). Batı diyeti için günlük normal arjinin alımı 5-7g'dır ve endojen üretim tahmini 15-20 g/gün'dür. Normal konakçı ile 5-30g/gün arasında farklı dozda arjinin ile yapılan birçok çalışma değişik sonuçlar vermiştir. Oral yoldan 30g/gün'e kadar olan arjinin desteğinin çok az bir gastrointestinal yan etki ile güvenli olduğu görülmektedir (6). Sıçanlarda; enteral diyetlerde de herhangi bir yan etki olmadan 0.31, 0.32, 0.62 ile 2.14-5.70 g/kg/gün arjinin desteğinin tolere edildiği görülmüştür (65).

Sepsiste arjinin desteği yapılan hayvan modellerinde sonuçlar farklıdır. Sonuçlar hemen hemen fayda, zarar ve etkisizlik sonuçlarının eşit karışımıdır (6). Heyland ve arkadaşları (7) 2001’de arjininle desteklenmiş diyetlerin, kritik hastalarda fayda sağlamadığı, hatta potansiyel yan etkileri olduğunu bildiren bir meta analiz yayınlamıştır. Avrupa Klinik Metabolizma Derneği (The European Society of Clinical Metabolism) ise şiddetli sepsis veya Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru 15’in üzerinde olan hastalarda immünonutrient içeren diyetlerin kontraendike olduğunu bildirmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 31/01/2014 tarih ve 376 sayılı kararı ve Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 26/03/2014 tarih, 329 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen deneyde, Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Dalı tarafından her grupta 6 sıçanın olması uygun görülmüş, ön çalışma olarak kullanılacak 4 sıçan da eklenerek hesaplanan 28 adet 3 aylık, ortalama ağırlıkları 300,2 g (270-330g) olan Sprague Dawley soyu erkek sıçan kullanılmıştır. Tüm hayvanlar, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği'nde belirtildiği üzere, türüne uygun boyutlardaki polikarbonat kafeslerde ve her bir kafeste 3 veya 4 adet olacak şekilde yerleştirilmiştir.

Sıçanlar deney süresince, oda sıcaklığı 21 ± 2 °C, bağıl nemi % 40-60, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında kalacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-15/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmış ve bakılmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışma için 24 adet sıçan, rastgele seçilerek her grupta 6 sıçan olacak şekilde kontrol, glutamin, arjinin ve glutamin+arjinin olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm hayvanların standart yem ve suya erişimi serbest bırakılmıştır.

Ön çalışma olarak, 4 adet sıçan LPS dozunun denenmesi için ayrılmıştır. 2.3 mg/kg LPS ile yapılan ilk denemede AST: 122 U/L, ALT: 50 U/L bulunduğu için daha yüksek bir dozun denenmesine karar verilmiştir. İkinci denemede 3 mg/kg LPS

denenmiş ve AST: 406,3 U/L, ALT: 184,8 U/L değerleri görülmüştür. Çalışmada 3 mg/kg LPS uygulamasının endotoksemi yaratmak ve uygulama sonrası 24 saat sağ kalım için uygun olduğuna karar verilmiştir.

Ön çalışma için 4 sıçandan kalan 2 sıçan, arjinin ve glutamin gruplarına eklenmiş, deneye glutamin (n:7), arjinin (n:7), glutamin ve arjinin kombinasyonu (n:6) ve kontrol grubu (n:6) olarak, toplam 26 sıçan ile başlanmıştır.

Deney gruplarında;

Glutamin: Standart beslenmeye ek olarak 500 mg/kg/gün glutamin,

Arjinin: Standart beslenmeye ek olarak 500 mg/kg/gün arjinin,

Glutamin+Arjinin: Standart beslenmeye ek olarak 250 mg/kg/gün glutamin ve 250 mg/kg/gün arjinin toz formları sulandırılarak elde edilen süspansiyon orogastrik yoldan verilmiştir (9).

Tüm gruplara 10 ardışık gün boyunca her gün saat 16.00'da hazırlanan süspansiyonlar verilmiştir. 2 mL içme suyu içinde 5 g amino asit içeren süspansiyonlardan sıçanların ağırlığına göre hesap yapılmış, kontrol grubuna ise, aynı stresi yaratmak amacı ile aynı hesap yöntemi ile hacmi hesaplanan içme suyu verilmiştir.

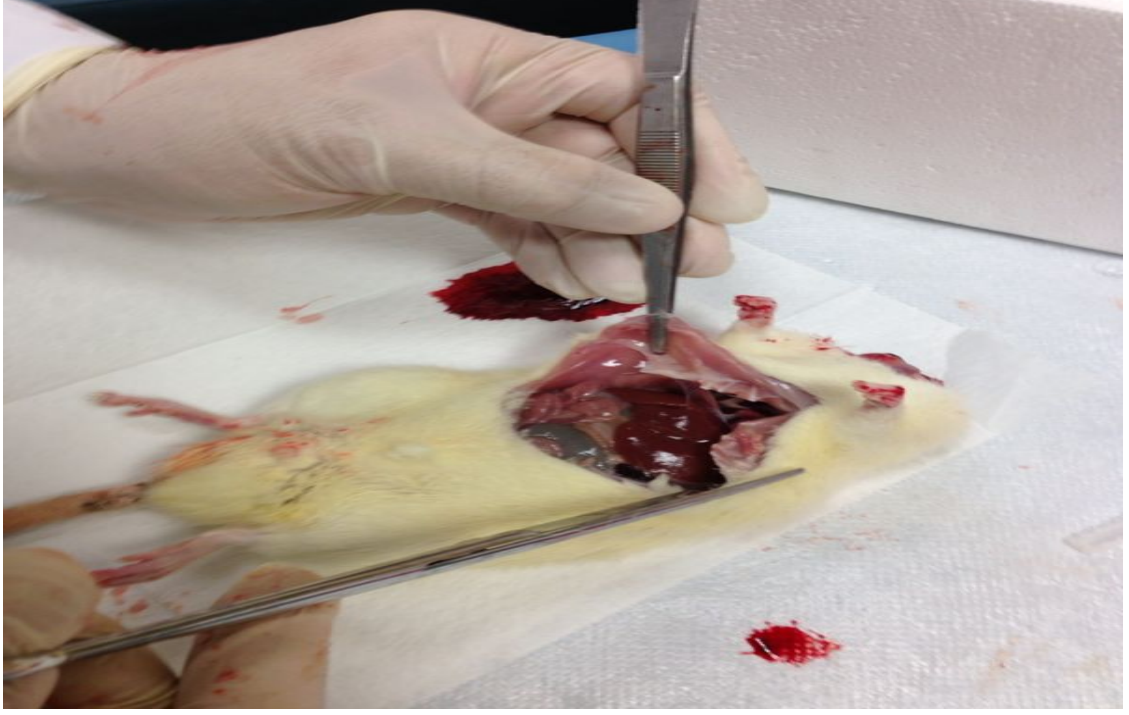
Deneyin 5. gününde, gavaj uygulamasının hemen ardından arjinin grubundan bir sıçan ölmüştür. Ölümüne sebep olacak bir neden saptanmamış, kalp krizi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın 10. günü (saat 17.00'de) gavaj uygulamasının ardından tüm sıçanlar 3 mg/kg dozunda LPS ile interperitoneal yol ile enfekte edilmiş, bir sonraki gün saat 09.00'dan itibaren yem erişimleri engellenmiştir. Enjeksiyondan 24 saat sonra sakrifiye edilen sıçanların dekapitasyon sırasında kanları alınmış, karaciğerleri çıkartılmış (Resim 3.1), % 0.9'luk steril NaCl çözeltisi ile yıkayıp, % 10'luk formol içinde patolojik incelemeye gönderilmiştir (Resim 3.2).

3.3 Kan ve Doku Analizi

Alınan kan örneklerinden enflamasyon ve sepsis göstergesi olarak C-reaktif protein(CRP), TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri çalışılmıştır. CRP analizi için, kalitatif ölçüm yapan, enflamasyon göstergesinde kullanılan ancak özgülüğü orta derece olan lateks aglütinasyon kiti kullanılmıştır (Resim 3.3). TNF- α , IL-1 β , IL-6 için Boster

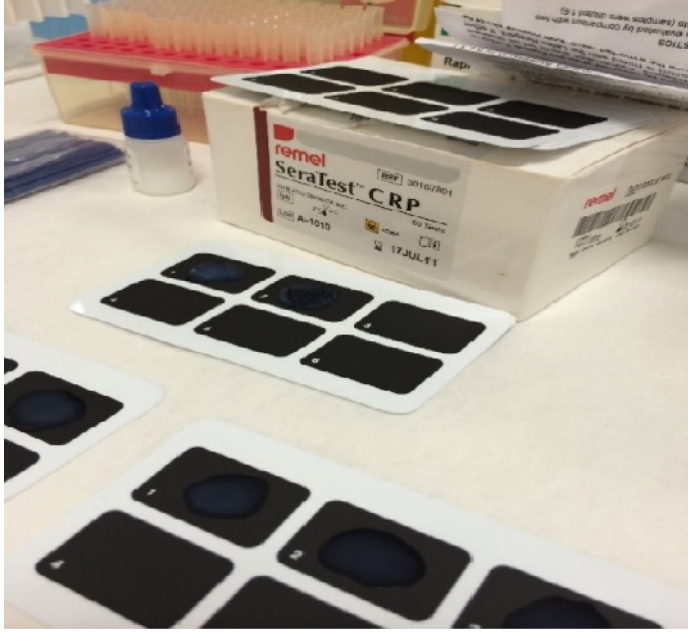
İmmünoleader Kiti ile ELISA (Beckman Coulter Elisa Plate Reader) yöntemi kullanılmıştır (Resim 3.4). Organ hasarının göstergesi olarak; kanda AST, ALT düzeyleri ölçülmüş (Cobas Integra 400 Klinik Kimya Otoanalizörü) ve karaciğer histopatolojisi değerlendirilmiştir.



Resim 3.1. Sıçanların dekapitasyon sonrası karaciğerlerinin çıkarılması



Resim 3.2. Karaciğer örneklerinin % 10'luk formol içinde görünümü



Resim 3.3. CRP analizlerinde kullanılan latex aglütinasyon kiti



Resim 3.4. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ELISA test çalışmasından bir görüntü.

3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizlerde MİNİTAB 17 ve SPSS 17 istatistik paket programları kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında “Varyans analizinin parametrik olmayan karşılığı olan Kruskal-Wallis Testi” kullanılmıştır. Analizlerde hesaplanan p değeri, 0.05 tip 1 hata oranıyla karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ ise sonucun istatistiksel olarak önemli olduğu söylenmiştir. Gruplara göre ilgilenilen parametrenin minimum, 1.çeyrek değer (25.yüzdelik), ortanca (50.yüzdelik), 3.çeyrek değer (75.yüzdelik), maksimum değer ve en son çeyrek değerler arası fark (Inter Quartile Range (IQR) verilmiştir. Gruplar arasında önemli fark görülen ikili grup karşılaştırmalarında “Bonferonni Düzeltmeli Mann-Whitney U Testi” kullanılmıştır. Bonferonni düzeltmesi, tip 1 hata oranının karşılaştırılan ikili grup sayısına bölünerek elde edilmektedir. Mann-Whitney U testi sonucu elde edilen önemlilik değeri (p değeri) bu düzeltilmiş hata oranı ile karşılaştırılmıştır. Grupların tanımlayıcı istatistikleri kutu çizgi (box-plot) grafikleri ile de verilmiştir.

Pataloji sonuçları ise çapraz tablolar oluşturularak analiz edilmiştir. Gruplar arası fark örneklem sayısının az olması ve sıfırlı hücrelerin fazla olmasından dolayı “Klasik Ki-kare Testi” yerine “Exact Chi Square (Kesin Ki-kare) Testlerinden Fisher Exacts Test” ile analiz edilmiş, p değeri olarak “Exact Sig. (2-sided)” alınmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemliliği ifade etmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Sıçanlara Ait Serum ALT, AST, IL-6 ve TNF- α Değerleri

Tüm gruplarda ölçülen CRP değeri normal aralıkta bulunmuştur. IL-1 β değerleri ise, ölçüm yapılan yoğunlukta, ölçülebilecek en yüksek değer olan 250 pg/ml olarak belirlenmiştir. Bu nedenle bu iki parametre, gruplar arasında karşılaştırılamamıştır.

Serum ALT (U/L), AST (U/L), IL-6 (pg/ml) ve TNF- α (pg/ml) değerlerinin analizi Tablo 4.1’de verilmiştir. Serum TNF- α değeri, Glutamin + Arjinin grubunda 7.29 pg/ml olarak belirlenmiş ve bu değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

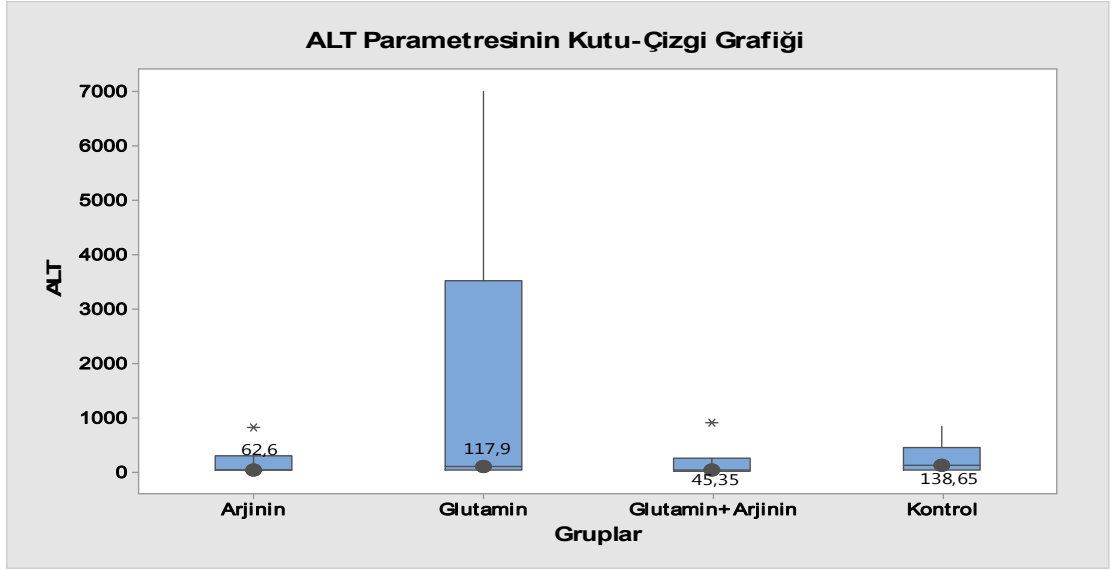
Tablo 4.1. Sıçanların Serum ALT, AST, IL-6 ve TNF- α Düzeyleri

Parametre	Gruplar	Minimum	Ortanca	Maksimum	IQR	p
ALT (U/L)	Arjinin	46	63	826	272	0.224
	Glutamin	47	118	7000	3483	
	Glutamin+Arjinin	38	45	931	231	
	Kontrol	46	139	848	412	
AST (U/L)	Arjinin	121	181	1025	353	0.895
	Glutamin	126	245	7000	4498	
	Glutamin+Arjinin	131	162	1079	258	
	Kontrol	106	271	1047	482	
IL-6 (pg/ml)	Arjinin	10.89	18.89	30,61	9,66	0.889
	Glutamin	14.24	19.41	30.66	7.49	
	Glutamin+Arjinin	13.02	18.43	24.71	8.54	
	Kontrol	10.28	17.23	24.61	9.37	
TNF(pg/ml)	Arjinin	6.76	10.15	19.92	9.87	0.034*
	Glutamin	4.80	16.57	25.38	12.53	
	Glutamin+Arjinin	4.80	7.29	13.84	4.82	
	Kontrol	11.03	15.15	18.71	3.88	

IQR; Inter Quartile Range. (Çeyrek Değerler Arası Fark)
Kruskal-Wallis Testi * $p<0.05$

4.1.1. Sıçanların ALT Düzeylerine Ait Bulgular

Grafik 4.1.1’de ALT değerinin kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir. Serum ALT düzeyleri en yüksek kontrol grubunda (138.65 U/L) en düşük Glutamin+Arjinin grubunda (45.35 U/L) belirlenmiştir. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

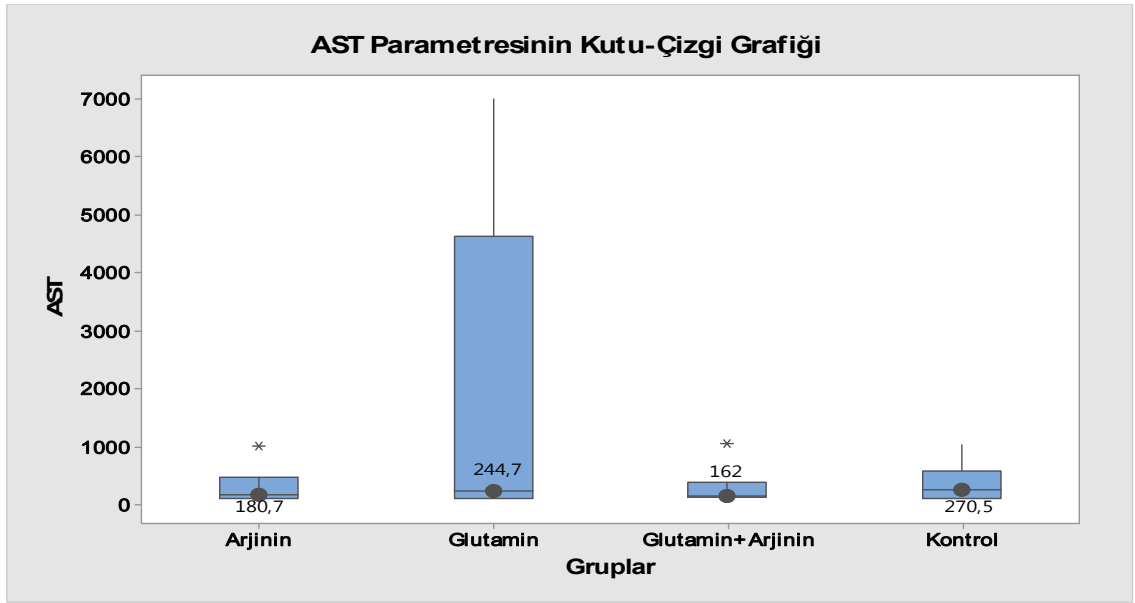


Grafik 4.1.1. ALT değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği

* Gruplardaki uç değeri göstermektedir.

4.1.2. Sıçanların AST Düzeylerine Ait Bulgular

Grafik 4.1.2’de AST değerinin kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir. Serum AST düzeyi en düşük Glutamin+Arjinin grubunda (162 U/L), en yüksek kontrol grubunda (270.5 U/L) bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

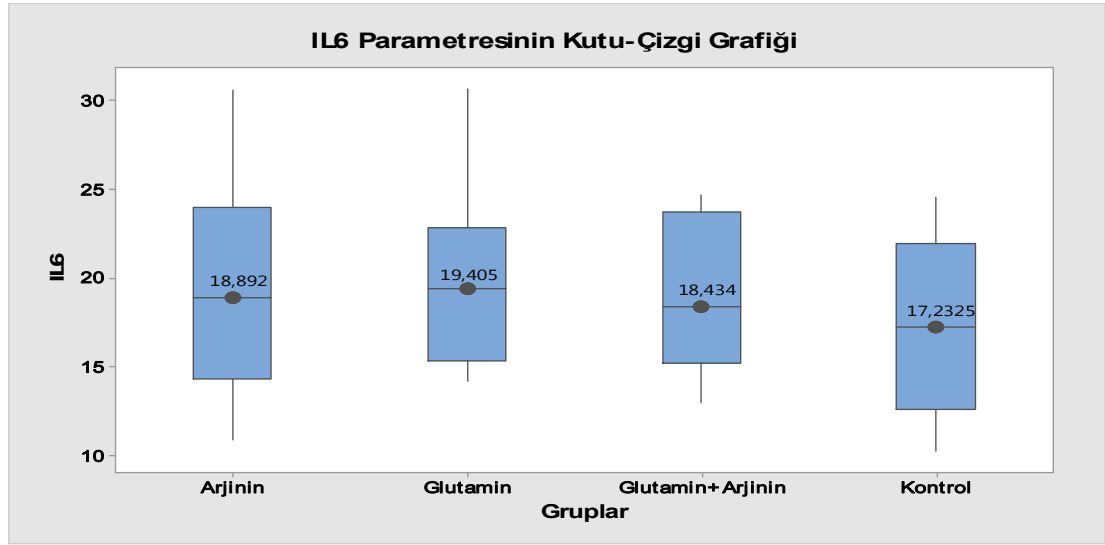


Grafik 4.1.2. AST değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği

* Gruplardaki uç değeri göstermektedir.

4.1.3. Sıçanların IL-6 Düzeylerine Ait Bulgular

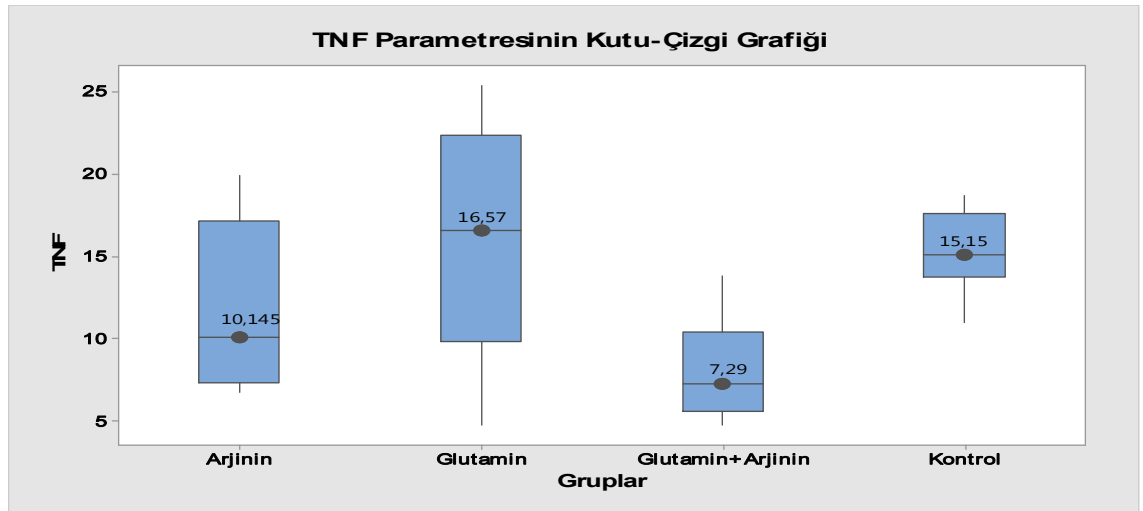
Grafik 4.1.3’de IL-6 değerin kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir. Serum IL-6 değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; en düşük IL-6 düzeyinin kontrol grubunda (17.23 pg/ml), en yüksek IL-6 düzeyi ise Glutamin grubunda (19.41 pg/ml) olduğu görülmüştür. Arjinin grubunun IL-6 düzeyi 18.89 pg/ml’dir. Glutamin+Arjinin grubunun ise 18.43 pg/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Grafik 4.1.3. IL-6 değerin gruplara göre kutu çizgi grafiği

4.1.4. Sıçanların TNF- α Düzeylerine Ait Bulgular

Grafik 4.1.4'de TNF- α seviyesinin kutu-çizgi grafiği gösterilmiştir. Serum TNF- α düzeyi 7.29 pg/ml olarak en düşük Glutamin+Arjinin grubunda belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise bu değer 15.15 pg/ml'dir. Kontrol ve Glutamin+Arjinin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Arjinin grubunda ölçülen TNF- α seviyesi 10.15 pg/ml, Glutamin grubunda ise 16.57 pg/ml'dir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Grafik 4.1.4. TNF- α değerinin gruplara göre kutu çizgi grafiği

4.2. Histolojik sonuçlar

Tüm gruplara ait sıçanların karaciğerleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Gözlenen apse odakları, hepatosit hasarı, kupffer hücre proliferasyonu ve portal enflamasyon varlığı ve şiddeti gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Akse odakları açısından gruplar karşılaştırıldığında hasarın varlığı ve şiddeti istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Arjinin grubunda hiçbir hayvanda apse odağı görülmezken, kontrol grubunda tüm hayvanlarda apse odağı görülmüştür. kontrol grubunda, 3 sıçanda hasar şiddeti 1.derece, 2 sıçanda 2. derece, 1 sıçanda ise 3. derece olarak saptanmıştır. Diğer gruplarda 1.derecede apse odağı hasar şiddeti hiçbir hayvanda görülmemiştir. Glutamin+Arjinin grubunda da sadece 1 hayvanda 3.derece apse odağına rastlanmıştır. Bu gruptaki diğer 5 hayvanda hiç apse odağı görülmemiştir. Tablo 4.2.1'de Akse odakları açısından grupların karşılaştırılması

verilmiştir. Resim 4.3'te kontrol grubu, Resim 4.4'te ise arjinin grubuna ait karaciğer görüntüleri verilmiştir.

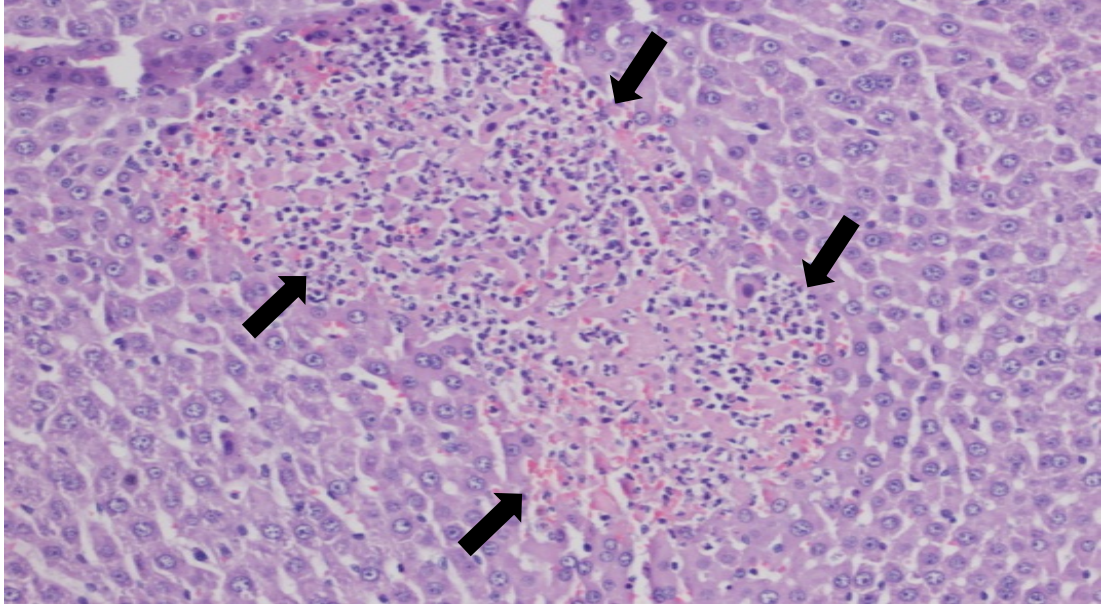
Tablo 4.2.1. Apse odakları açısından grupların karşılaştırılması

Grup	Apsel Odağı							
	Yok				Var			
			1. Derece		2. Derece		3. Derece	
	S	%	S	%	S	%	S	%
Arjinin	6	100.0	-	-	-	-	-	-
Glutamin	5	71.4	1	14.3	-	-	1	14.3
Glutamin+Arjinin	5	83.3	-	-	-	-	1	16.7
Kontrol	-	-	3	50.0	2	33.3	1	16.7

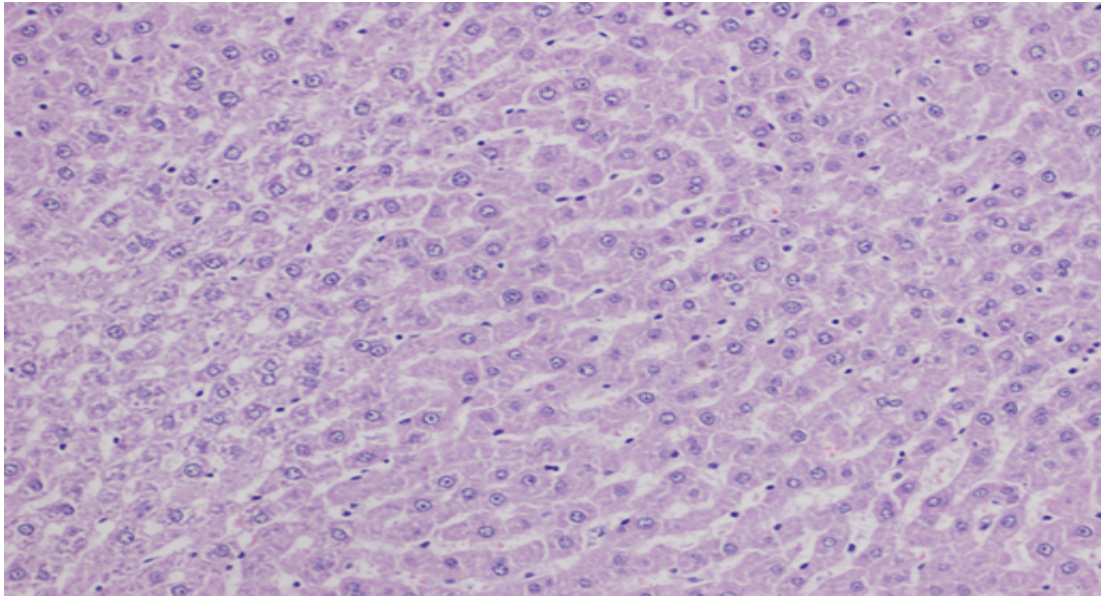
$\chi^2=16,07$; $p=0.002$

Kesin ki-kare, * $p<0.05$

Gruplar, hepatosit hasarı açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda sıçanların tümünde 2. derece hepatosit hasarı, arjinin grubunda ise tüm sıçanlarda 1. derece hepatosit hasarı olduğu saptanmıştır. Glutamin grubunda 5, Glutamin+Arjinin grubunda 4 sıçanda hiç hasar görülmezken, her iki gruptan 1'er sıçanda 1. derece, 1'er sıçanda 2. derece hasar saptanmıştır. Hepatosit hasarı açısından grupların karşılaştırılması Tablo 4.2.2' de verilmiştir.



Resim 4.3. Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti: belirgin apse odakları(ok) H-E x 200



Resim 4.4. Arjinin grubuna ait karaciğer kesiti: apse odağı (negatif) H-E x 200

Tablo 4.2.2. Hepatosit hasarı açısından grupların karşılaştırılması

Grup	Hepatosit Hasarı					
	Yok		Var			
			1. Derece Hasar		2. Derece Hasar	
	S	%	S	%	S	%
Arjinin	-	-	6	100.0	-	-
Glutamin	5	71.4	1	14.3	1	14.3
Glutamin+Arjinin	4	66.7	1	16.7	1	16.7
Kontrol	-	-	-	-	6	100.0

$\chi^2=24,377; p=0.000$

Kesin ki-kare, *p<0.05

Kupffer hücre proliferasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda tüm sıçanlarda 2. derece kupffer hücre proliferasyonu olduğu, Arjinin, Glutamin ve Glutamin+Arjinin gruplarında ise tüm sıçanlarda 1. derece proliferasyon olduğu saptanmıştır. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (p<0.05). Kupffer hücre proliferasyonu açısından grupların karşılaştırılması Tablo 4.2.3'te verilmiştir.

Tablo 4.2.3. Kupffer hücre proliferasyonu açısından grupların karşılaştırılması

Grup	Kupffer Hücre Proliferasyonu			
	1. Derece		2. Derece	
	S	%	S	%
Arjinin	6	100	-	-
Glutamin	7	100	-	-
Glutamin+Arjinin	6	100	-	-
Kontrol	-	-	6	100

$\chi^2= 19,658; p=0.000$

Kesin ki-kare, *p<0.05

Portal enflamasyon değerlendirildiğinde gruplar arasında da fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda tüm sıçanlarda 1. derece portal enflamasyon saptanırken, Arjinin grubunda ise hiçbir sıçanda portal enflamasyona rastlanmamıştır. Glutamin grubunda 1 sıçanda, Glutamin+Arjinin grubunda ise 2 sıçanda portal enflamasyon geliştiği saptanmıştır. Tablo 4.2.4'de portal enflamasyon açısından grupların karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.2.4. Portal enflamasyon açısından grupların karşılaştırılması

Portal enflamasyon				
Yok			Var	
Grup	Enflamasyon yok		1.Derece enflamasyon	
	S	%	S	%
Arjinin	6	100.0	-	-
Glutamin	6	85.7	1	14.3
Glutamin+Arjinin	4	66.7	2	33.3
Kontrol	-	-	6	100.0
$\chi^2= 14,54; p=0.001$				

Kesin ki-kare, * $p<0.05$

5.TARTIŞMA

Sepsise bağlı morbidite ve mortalite sıklığının hala kabul edilemeyecek kadar yüksek seviyelerde olduğu bilinmektedir (10). Glutamin ve arjinin amino asitlerinin sepsis gelişiminin engellenmesindeki etkileri bilinmekle beraber, ikisinin birlikte kullanımının enteral uygulaması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (9).

Kritik hastalara yapılan glutamin desteğin araştırıldığı dört randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir meta-analizde enfeksiyöz komplikasyonların yüksek insidansının, bağırsak geçirgenliği, kolonik apoptoz ve azalmış sekretuar immünglobulin A fonksiyonu, anormal lenfosit ve makrofaj fonksiyonuna bağlı olduğu ve glutamin desteğinin tüm bu etkileri tersine çevirdiği gösterilmiştir (66).

Protein enerji malnutrisyonuna maruz bırakılan sıçanlara 4 hafta süreyle yapılan parenteral glutamin desteğinin de sepsise bağlı organ hasarından koruduğu ve enflamasyonu azalttığı saptanmıştır (67). Endotoksemik sıçanlarda glutamin desteğinin intestinal fonksiyon üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışmada, endotoksemi ile beraber dolaşımdaki amino asit konsantrasyonunun düşmesinin enterosit fonksiyonu ile ilişkili olduğu, bu nedenle oral veya enteral glutamin desteğinin bozulmuş intestinal kapasite nedeniyle, parenteral glutamin desteği kadar etkili olamayabileceği sonucuna varılmıştır (68).

Sıçanlarda inta-abdominal sepsis modelinde glutamin desteğinin araştırıldığı bir çalışmada ise enteral glutamin desteğinin bakteriyel translokasyonu azalttığı, mukozal kalınlığı ve antioksidan seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (69). Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da enteral glutamin desteğinin bakteriyel translokasyondan korumadığı; ancak anlamlı düzeyde bakteri yayılımını azalttığı saptanmıştır (70).

Glutaminin sitokin üretimine etkisini ölçmek için sağlıklı bireylerden alınan kana lipopolisakkarit verilerek endotoksemi oluşturulan bir çalışmada; tam kan

örneğine 2mM glutamin içeren hazır parenteral glutamin solüsyonu eklenmiş, sonrasında aynı örneğe LPS eklenerek enflamasyon indüklenmiştir. Enflamasyon parametreleri olarak IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri incelenmiştir. İnsanlar için klinik rutinde kullanılan dozlarda glutamin desteğinin sepsisli hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğine karar verilmiştir (71).

Bu sonuçlardan farklı olarak; kritik hastalarda glutamin ve antioksidanların etkisini araştıran randomize çift kör bir çalışmada; 40 merkezde 1223 kritik yoğun bakım hastası üzerinde glutamin desteğinin klinik bulguları iyileştirmediği ve çoklu organ yetmezliğine bağlı mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (72).

Çalışmamızda da serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri kıyaslandığında Glutamin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış, en yüksek serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin Glutamin grubunda olduğu görülmüştür.

Kritik hastalar ve sağlıklı gönüllüler üzerinde arjinin desteğinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 5'i septik şoklu olan 13 sepsisli hastada ve 7 sağlıklı gönüllüde yapılan arjinin desteği değerlendirildiğinde sağlıklı gönüllüler ile sepsis ve septik şoklu hastalarda tüm vücut arjinin üretimi ve nitrit oksit sentezinin benzer olduğu görülmüştür (3).

Şiddetli enflamasyonu olan sıçanlarda yapılan enteral arjinin desteğinin, serum IL-6, TNF- α ve nitrit oksit seviyelerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise, serum IL-6, TNF- α ve nitrit oksit düzeylerinin arjinin desteği ile düzenlenebildiği görülmüştür (73).

Arjinin desteğinin intestinal obstrüksiyona bağlı bakteriyel translokasyona etkilerini araştıran bir çalışmada, sıçanlara günlük enerjinin % 2'sini oluşturacak şekilde oral arjinin verilmiştir. 7 günlük arjinin desteği sonrası intestinal obstrüksiyon geliştirilen sıçanlarda, kanda, mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve akciğerlerde bakteriyel translokasyonun anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (74).

Septik şok tanılı 8 kritik hasta üzerinde kısa dönemli (8 saat) doza cevabın araştırıldığı bir çalışmada; başlangıçta artmış protein yıkımı olduğu, arjinin infüzyonu ile hem protein yıkımının hem de protein sentezinin azaldığı görülmüştür. Sonuçta; sepsiste plazma arjinin değerini 4 kat arttırabilecek bir dozda arjinin desteğinin, hemodinamik parametrelere olumsuz bir etkisi olmaksızın, yeniden

sentezlenen arjinin ve nitrit oksit dozlarını düzenleyebileceği ve tüm vücut protein yıkımını azaltabileceği saptanmıştır (75).

Çalışmamızda Arjinin grubunun serum IL-6 düzeyleri, Glutamin grubuna göre daha düşük; ancak kontrol grubu ve Glutamin+Arjinin grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Serum TNF- α düzeylerinin de kontrol ve Glutamin grubundan daha düşük, Glutamin+Arjinin grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Arjinin grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sıçanlarda lipopolisakkarit enjeksiyonu ile oluşturulan endotoksemide, glutamin ve arjinin desteğinin enflamatuvar sitokinler ve intestinal mukoza üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; tek başına glutamin desteğinin plazma glutamin veya arjinin seviyelerini yükseltmediği; ancak tek başına arjinin desteğinin plazma arjinin konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Glutamin ve arjinin kombinasyonunun da plazma arjinin seviyelerini tek başına arjinin desteği kadar yükseltmediği saptanmıştır. Arjinin ve glutamin tek başlarına veya kombinasyon halinde oral olarak verildiğinde, her durumda jejunum ve ileumda villus boyunun yükseldiği ve intestinal bütünlüğün sağlanmasında sinerjik etkilerinin olabileceği ve enflamatuvar sitokinler üzerinde faydalı etkileri olduğu saptanmıştır (9).

Benzer olarak çalışmamızda; Glutamin+Arjinin grubunun serum TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Serum AST ve ALT düzeyleri de diğer gruplara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Glutamin ile arjinin kombinasyonunun serum TNF- α düzeylerine etkilerine bakıldığında, sonuçlar daha olumlu gibi görünse de nedeni tartışmalıdır. Mevcut olumlu etkinin iki amino asitin sinerjik etkisinden veya dozdan kaynaklandığı bilinmemektedir. Mevcut çalışmalar, 500 mg/kg/gün glutamin desteğinin yarar sağladığı ve patolojiye göre dozun 142 ile 428 mg/kg/gün arasında yararlı olabileceği, komplikasyon olmadığında tolere edilecek en fazla dozun 501 mg/kg/gün olduğunu bildirmektedir. Sıçanlarda 250 mg/kg/gün ile 500 mg/kg/gün glutamin uygulaması karşılaştırıldığında, E. coli yayılımının azaltılmasında 500 mg/kg/gün dozunun etkili olduğu gösterilmiştir (64, 70, 76). Potansiyel toksisiteyi görebilmek için Sprague-Dawley soyu sıçanlara yapılan 2000 mg/kg/gün glutamin supplementasyonun dahi herhangi bir yan etkiye sebep olmadığı

da saptanmıştır (77). Bu sonuçlar, çalışmamızda 500 mg/kg/gün glutamin verilen grupta en yüksek serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin görülmesinin, glutamin toksisitesinden kaynaklanmadığını desteklemektedir. Arjininin de yetişkin sıçanlar tarafından 214-570 mg/kg/gün dozunun oral olarak verildiğinde tolere edildiği bilinmektedir (78). Arjinin desteğinde dozun enflamasyona etkilerine yönelik yapılmış bir çalışmada ise, 5000 mg/kg/gün arjinin desteğinin herhangi bir yan etki yaratmaksızın peritoneal makrofajlar üzerinde antienflamatuvar etkisinin çok çarpıcı olduğu görülmüştür (79).

Oral glutamin ve arjinin desteğinin intestinal mukoza ve enflamatuvar sitokinler üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak; arjinin ve glutamin amino asitleri tek başlarına 300 mg/kg/gün, kombinasyon halinde 150 mg/kg/gün glutamin ve 150 mg/kg/gün arjinin olarak uygulanmıştır. Sonuçta iki amino asitin kombinasyon olarak kullanımının intestinal mukoza ve enflamatuvar sitokinler üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır (9).

Mevcut literatürde her iki amino asidin olumsuz etkilerinden de söz edilmekteyken kombinasyon grubunda verilen glutamin ve arjinin dozlarının tek başlarına verildikleri doza göre yarı yarıya az olması yanıltıcı sonuçlar doğurabilir. Bu sonucun netleşmesi için çalışmanın tüm gruplarının eşit dozda etken madde içereceği şekilde planlanması gerekmektedir.

CRP, 1930 yılında keşfedilmiş bir akut faz proteindir. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere bağlanarak lökositler tarafından fagosite olmalarını sağlamaktadır. CRP karaciğerde üretilmekte ve en yüksek değerlere enflamasyondan 24-38 saat sonra ulaşmaktadır. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan enflamasyonun tanısında kullanılsa da, sepsis tanısında tam anlamıyla ideal bir gösterge olmadığı bilinmektedir (80). Çalışmamızda ölçülen serum CRP düzeyleri negatif olarak belirlenmiştir. Böyle bir sonucun çıkmasının nedeninin, 24 saatlik sürenin beklenen yükselme için yeterli olmadığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca; CRP ölçümleri için çalışmamızda kullanılmış olan lateks aglütinasyon kiti kalitatif ölçüm yapmaktadır. Kalitatif CRP ölçümü kolay uygulanan ve düşük maliyetli bir yöntem olmakla beraber, hassasiyeti ve özgüllüğü orta dercededir (81). Beklenen serum CRP yüksekliğinin saptanamamasının sebebinin, çalışılan yöntemde de bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Sıçanlara ait IL-1 β düzeyleri tüm gruplarda 250 pg/ml bulunduğu için gruplar arasında karşılaşma yapılamamıştır. Bu değer, analiz için hazırlanan yoğunlukta ölçülebilecek en yüksek değerdir. Anlamlı sonuçlara ulaşılabilmesi için örneklerin daha seyreltik halde çalışılması gerekmektedir.

Sepsise bağlı morbidite ve mortalitenin en büyük sebebi, özellikle karaciğer ve böbrek hasarının ortaya çıktığı çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) dur. Karaciğerin disfonksiyonu MODS üzerinde primer ve progresif bir etkiye sahiptir, çünkü hem enflamatuvar medyatörlerin kaynağı, hem de enflamatuvar medyatörler tarafından etkilenen hedef organdır (82).

Serum AST ve ALT sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark saptanamıştır. En yüksek serum AST ve ALT düzeyleri ise kontrol grubunda saptanmıştır. Glutamin grubunda serum AST ve ALT düzeyleri, kontrol grubundan düşük, Arjinin ve Glutamin+Arjinin grubundan daha yüksek saptanmıştır. En düşük serum AST ve ALT düzeyleri Glutamin+Arjinin grubunda görülmüştür. ALT en önemli karaciğer enzimlerindedir. Çoğunlukla AST enzimine göre karaciğer hasarına daha özgündür ve daha aktiftir. ALT seviyeleri karaciğer hasarında olduğu gibi hemolize bağlı olarak da yüksek saptanabilmektedir (83).

Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucunda apse odakları, hepatosit hasarı, kuppfer hücre (makrofaj) proliferasyonu ve portal enflamasyon varlığı ve şiddeti karşılaştırıldığında sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre en şiddetli apse odağı kontrol grubunda görülürken, Arjinin grubunda hiç apse odağına rastlanmamıştır. Glutamin grubunda 2, Glutamin+Arjinin grubunda sadece 1 sıçanda apse odağına rastlanmıştır.

Hepatosit hasarı ise yine en şiddetli olarak kontrol grubunda saptanmış, bu gruptaki tüm sıçanlarda 2. derece hasar belirlenmiştir. En az hepatosit hasarı ise, Glutamin grubunda görülmüştür. Karaciğer örneklerindeki kuppfer hücre (makrofaj) proliferasyonuna bakıldığında, kontrol grubunda tüm sıçanlarda 2. derece proliferasyon olduğu görülmüş, diğer tüm gruplarda, tüm sıçanlarda 1. derece proliferasyon olduğu saptanmıştır. Portal enflamasyon ise yine kontrol grubunda tüm sıçanlarda görülürken, Arjinin grubunda hiçbir örnekte rastlanmamıştır. Glutamin grubunda sadece 1 sıçanda, Glutamin+Arjinin grubunda 2 sıçanda 1. derece portal enflamasyon görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar ile benzer olarak, 7 gün boyunca

yapılan 500 mg/kg/gün parenteral glutamin desteği sonrasında karacağer iskemi reperfüzyonu geliştirilen sıçanlarda glutaminin karaciğer hasarını azalttığı saptanmıştır (84). Yine karaciğerin iskemi reperfüzyonu modelinde, tek seferlik 750 mg/kg glutaminin periton içine uygulandığı bir çalışmada; glutaminin karaciğeri doku hasarından koruduğu belirlenmiştir (85). Benzer bir çalışmada ise sıçanlara 7 gün boyunca enteral olarak 1000 mg/kg/gün glutamin desteği yapılmıştır. Sonrasında oksidatif stres altında bırakılan sıçanların AST ve ALT düzeylerinde anlamlı bir fark saptamazken, glutaminin hücre içi antioksidan dengeyi sağladığı ve karaciğeri oksidatif hasardan koruduğu saptanmıştır (86). Arjinin karaciğer iskemi reperfüzyonuna etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; 5 gün 500 mg/kg/gün yapılan oral arjinin desteğinin, karaciğer dokusunu koruyucu etkileri olduğu belirlenmiştir (83).

Karaciğer hasarı açısından değerlendirildiğinde hem tek başına glutamin, hem tek başına arjinin, hem de her iki amino asit kombinasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı koruyucu etkilerinden bahsedilebilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Sepsiste glutamin ve arjinin desteğine ilişkin veriler hem hayvan ve hem de insan çalışmalarında halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar belirgin glutamin eksikliğinin yoğun bakım hastalarında morbiditeyi arttırdığını ve parenteral glutamin uygulamasının mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Ancak enteral glutamin uygulamasının yararları hakkındaki çalışmalar çelişkilidir. Arjinin için de belirli hastalık tipleri ve şiddetine yönelik çalışmalar ve öneriler mevcutken, doza ve hastalığa özgü öneriler yapılamamaktadır. Hatta bazı durumlarda kontraendike olduğundan bahsedilmektedir.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda,

1. Serum ALT düzeyi en yüksek kontrol grubu en düşük Glutamin + Arjinin grubunda saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
2. En yüksek serum AST düzeyi kontrol grubunda, en düşük AST düzeyi Glutamin + Arjinin grubunda saptanmıştır ve gruplar arası farklılık önemli bulunmamıştır.
3. Serum IL-6 düzeyi Glutamin grubunda yüksek kontrol grubunda düşük olarak belirlenmiştir. Aneal gruplararası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. Serum TNF- α düzeyi en yüksek Glutamin grubunda, en düşük Glutamin + Arjinin grubunda saptanmıştır. İki grup arasındaki fark anlamlı değildir.
5. Glutamin+Arjinin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$).

6. Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucu Arjinin grubunda hiç apse odağına rastlanmazken, kontrol grubunda tüm sıçanlarda apse odağına rastlanmıştır. Glutamin grubunda 7 sıçandan 5'inde, Glutamin + Arjinin grubunda ise 6 sıçandan 5'inde hiç apse odağına rastlanmamıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
7. Kontrol grubunda sıçanların tümünde 2. derece hepatosit hasarı belirlenirken, Arjinin grubunda ise tüm sıçanlarda hepatosit hasarının 1. derece olduğu saptanmıştır. Glutamin grubunda 7 sıçandan 5'inde, Glutamin + Arjinin grubunda 6 sıçanın 4'ünde hepatosit hasarı olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
8. Kontrol grubunda tüm sıçanlarda 2. derece kupffer hücre proliferasyonu belirlenmiş, diğer gruplardaki tüm sıçanlarda kupffer hücre proliferasyonunun 1. derece olduğu saptanmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
9. Portal enflamasyon, kontrol grubundaki tüm sıçanlarda görülürken, Arjinin grubunda hiçbir sıçanda belirlenmemiştir. Glutamin grubunda 1, Glutamin + Arjinin grubunda 2 sıçanda portal enflamasyon saptanmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

6.2. Öneriler

Glutamin ve Arjinin amino asitlerinin birlikte kullanımı kontrol grubuna göre TNF- α düzeylerinde anlamlı düşüklük sağlamıştır. Ancak diğer gruplarda kullanılan glutamin ve arjinin miktarları 500 mg/kg/gün iken, kombinasyon halinde her iki amino asitten 250'şer mg/kg/gün kullanılması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Olumlu etkinin ya her iki amino asitin birlikte kullanımına ya da doza bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha güvenilir bir sonuç için çalışmanın, iki amino asit kombinasyonunun her iki amino asitten de 500 mg/kg/gün içecek şekilde planlanması gerekmektedir.

Çalışma sonucunda normal aralıklarda saptanan CRP değerlerinin doğruluğundan emin olunabilmesi için sepsis tanısında kalitatif analiz yerine kantitatif analiz yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Organ hasarı göstergesi olarak ölçülen serum AST ve ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en yüksek kontrol grubunda saptanmıştır. Bu sonuç, karaciğerin histopatolojik analizinin gösterdiği anlamlı sonuçlar ile desteklenmektedir.

Glutamin, arjinin ve glutamin ile arjinin amino asitlerinin birlikte kullanımına yönelik hastalığa ve hastalık şiddetine özgü doz ve veriliş yoluna yönelik kılavuzlara ve mevcut literatürün zenginleşmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Cheng Z, Buentello A, Gatlin III DM. Effects of dietary arginine and glutamine on growth performance, immune responses and intestinal structure of red drum, *Sciaenops ocellatus*. *Aquaculture* 319: 247-252, 2011.
2. Luiking YC, Poeze M, Dejong CH. Sepsis: an arginine deficiency state? *Crit Care Med* 32: 2135-2145, 2004.
3. Freund H, Atamian S, Holroyde J. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann Surg* 190: 571-576, 1979.
4. Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci* 117: 23-30, 2009.
5. Weitzel LB, Wischmeyer PE. Glutamine in critical illness: The time has come, the time is now. *Crit Care Clin* 26: 515-525, 2010.
6. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. *J Nutr* 137: 1687-1692, 2007.
7. Heyland DK, Novak F, Drover JW. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286: 944-53, 2001.
8. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L. Perioperative use of arginine-supplemented diets: A systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 212: 385-399, 2011.
9. Zhou X, Wu X, Yin Y. Preventive oral supplementation with glutamine and arginine has beneficial effects on the intestinal mucosa and inflammatory cytokines in endotoxemic rats. *Amino Acids* 43: 813-821, 2012.
10. Roy J, Gatt M. The metabolic response to sepsis: relevance to treatment. *Surgery* 30: 679- 686, 2012.
11. Lee I, Hüttemann M. Energy crisis: The role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. *Biochim Biophys Acta* 1842: 1579-1586, 2014.
12. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschmann CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 26: 567-575, 2010.
13. Tsalik EL, Jagers B, Glickman SW. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med* 43: 97-106, 2012.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 39:165-228, 2013.
15. Deutschmann CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 40: 463-475, 2014.

16. Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, Klinik Nutrisyon Temel Kavramlar, üçüncü baskı, Logos Tıp Yayıncılığı, 2006.
17. Lepper PM, Held TK, Schneider EM. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med* 28: 824-33, 2002.
18. Güven M. Sepsiste metabolik destek. Erişim: (<http://www.yogunbakimdergisi.org>). Erişim tarihi: 07/11/2013.
19. Klasing KC. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr* 118: 1436-1446, 1988.
20. Lonnemann G, Endres S, Cannon JG. Specific radioimmunoassays for human interleukin -1-alpha and interleukin-1-beta; the influence of various culture conditions on the production of immunoreactive IL-1 from human mononuclear cells. *J Leukocyte Biol* 42: 603, 1987.
21. Le J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 56: 234-248, 1987.
22. Beutler B, Cerami A. Cachetin/tumor necrosis factor: an endogenous mediator of shock and inflammation. *Immünol Res* 5: 281-293, 1986.
23. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. *e-SPEN* 3: e289-e292, 2008.
24. Bistrian RR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 27: 452, 1999.
25. Munoz C, Schlesinger L, Cavaillon JM. Interactions between cytokines, nutrition and infection. *Nutr Res* 15: 1815-1844, 1995.
26. Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to injury and sepsis. *e-SPEN* 4: e1-e3, 2009.
27. Chiolero R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 13: 45-51, 1997.
28. Wolfe RR, Jahoor F, Hartl WH. Protein and amino acid metabolism after injury. *Diab Metab Rev* 5: 149, 1989.
29. Iapichino G, Solca M, Radrizzani D. Net protein utilization during total parenteral nutrition of injured critically ill patients: an original approach. *JPEN* 5: 317, 1981.
30. Windsor JA, Hill GL. Risk factors for post-operative pneumonia: the importance of protein depletion. *Ann Surg* 208: 209, 1988.
31. Petterson B, Waller SO, Vinnars E. Long term changes in muscle amino acids after elective abdominal surgery. *Br J Surg* 79: 212, 1993.
32. Long CL. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *Am J Clin Nutr* 30: 1301-1310, 1977.
33. Wannemacher RW, Beall FA, Canonico PG. Glucose and alanine metabolism during bacterial infections in rats and rhesus monkeys. *Metabolism* 29: 201-212, 1980.
34. Meszaros K, Bagby GJ, Lang CH. Increased uptake and phosphorylation of 2-deoxyglucose by skeletal muscles in endotoxin-treated rats. *Am J Physiol* 253: E33-E39, 1987.
35. Biolo G, Maggi SP, Fleming RYD. Relationship between transmembrane amino acid transport and protein kinetics in muscle tissue of severely burned patients. *Clin Nutr* 12: 4, 1993.
36. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 13: 52-57, 1997.

37. Kawakami M, Pekala PH, Lane MD. Lipoprotein lipase suppression in 3T3-L1 cells by an endotoxin –induced mediator from exudate cells. *Proc Natl Acad Sci* 79: 912-916, 1982.
38. Webster NR, Galley HF. Nutrition in the critically ill patient. *J Roy Coll Surg Edin* 45: 373-379, 2000.
39. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 26: 1-138, 2002.
40. Pomp A, Bates B, Albina JE. Specialized nutrition support in surgical patients. *Prob Gen Surg* 5: 271-295, 1988.
41. Mahan LK, Escott-Stump S, Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy, 11 th edition, United States of America, Saunders, 2004.
42. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg* 24: 639-647, 2000.
43. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr* 7: 187-208, 1987.
44. Petersen S, Jeevanandam M, Harrington T. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels. *J Trauma* 34(5): 653-60, 1993.
45. Frayn K, Little R, Stoner H. Metabolic control in non-septic patients with musculoskeletal injuries. *Injury* 16: 73-79, 1984.
46. Chiolero R, Flatt J, Pevelly JP. Effects of catecholamines on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. *Chest* 100: 1676-1684, 1991.
47. Van der Poll T, Romijn J, Endert E. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol* 261: 457, 1991.
48. Roe C, Kinney C. The caloric equivalent of fever. II. influence of major trauma. *Ann Surg* 161: 140-147, 1965.
49. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome and septic shock. *Crit Care Med* 21: 1012-1019, 1993.
50. Epstein CD, Peerless JR, Martin JE. Comparison of methods of measurements of oxygen consumption in mechanically ventilated patients with multiple trauma: the Fick method versus indirect calorimetry. *Crit Care Med* 28: 1363-1369, 2000.
51. Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 27: 2133-6, 1999.
52. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 27: 1295-302, 1999.
53. Malone AM. Methods of assessing energy expenditure in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 17: 21-28, 2002.
54. Liggett SB, St John RE, Lefrak SS. Determination of resting energy expenditure utilizing the thermodilution pulmonary artery catheter. *Chest* 91: 562-6, 1987.
55. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg* 24: 639-47, 2000.
56. Grimm H, Tibell A, Norrlind B. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN* 18: 417-21, 1994.
57. Gilder H. Parenteral nourishment of patients undergoing surgical or traumatic stress. *JPEN* 10: 88-89, 1986.

58. Prelack K, Sheridan RL. Micronutrient supplementattion in the critically ill patient: strategies for clinical practise. *J Trauma* 51: 601, 2001.
59. Barry A, Mizock MD, FACP. İmmünonutrition and critical illness: An update. *Nutrition* 26: 701-707, 2012.
60. Pamela C. Champe, Richard A. Harvey, Denise R. Ferrier, Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. Üçüncü Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007.
61. Oliveria GP, Dias CM, Pelosi P. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc* 82: 417-430, 2010.
62. Groening P, Huang Z, La Gamma EF. Glutamine restores myocardial cytochrome c oxidase activity and improves cardiac function during experimental sepsis. *Jpen* 35: 249-254, 2011.
63. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 24: 190-197, 2008.
64. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Annals of Intensive Care* 1(25): 1-6, 2011.
65. Wu G, Bazer FW, Cudd TA. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *J Nutr* 137: 1673-1680, 2007.
66. Lin J, Chung X, Yang C. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *BURNS* 39: 565-570, 2013.
67. Oliveira GP, Silva JD, Araujo CC. Intravenous glutamine administration reduces lung and distal organ injury in malnourished rats with sepsis. *Shock* 41: 222-32, 2014.
68. Boutry C, Matsumoto H, Bos C. Decreased glutamate, glutamine and citrulline concentrations in plasma and muscle in endotoxemia cannot be reversed by glutamate or glutamine supplementation: a primary intestinal defect? *Amino Acids* 43: 1485-1498, 2012.
69. Dönmez R, Ören D, Öztürk G. The combined effects of glutamine and growth hormone on intestinal anastomosis in the rat intra-abdominal sepsis model. *J Surg Res* 182: 142-145, 2013.
70. Oliveira MA, Lemos DS, Diniz SOF. Prevention of bacterial translocation using glutamine: a new strategy of investigation. *Nutrition* 22: 419-424, 2006.
71. Raspe C, Czeslick E, Weimann A. Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular IL-6, IL-8 and TNF- α in LPS-stimulated monocytes in human whole-blood. *Cytokine* 62: 52-57, 2013.
72. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE. A randomised trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368: 1489-1497, 2013.
73. Hamani D, Kuhn M, Charrueau C. Interactions between ω 3 polyunsaturated fatty acids and arginine on nutritional and immunological aspects in severe inflammation. *Clinical Nutrition* 29: 654-662, 2010.
74. Viana ML, Santos RGC, Generoso SV. The role of L-arginine-nitric oxide pathway in bacterial translocation. *Amino Acids* 45: 1089-1096, 2013.
75. Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)* 128: 57-67, 2015.
76. Gimeno MJZ, Marchal AC, Penella MM. PP-237 Use of glutamine by total parenteral nutrition according to protocol in a tertiary hospital. *Clinical Nutrition Supplements* 7(1): 232, 2012.

77. Oda S, Mullaney T, Bowles AJ. Safety studies of L-alanyl-L-glutamine (L-AG). *Regul Toxicol Pharm* 50: 226-238, 2008.
78. Wu G, Bazer FW, Cudd TA. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *J of Nutr* 137: 1673-1680, 2007.
79. Bonhomme S, Belabed S, Blanc M. Arginine-supplemented enteral nutrition in critically ill diabetic and obese rats: A dose ranging study evaluating nutritional status and macrophage function. *Nutrition* 29: 305-312, 2013.
80. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta* 440: 97-103, 2015.
81. West BA, Peterside O, Ugwu RO. Prospective evaluation of the usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 1:22, 2012.
82. Sezer A, Memiş D, Usta U. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16: 108-112, 2010.
83. Sosnowski P, Krauss H, Bogdanski P. The influence of short-term L-arginine supplementation on rats' muscular and hepatic cells in ischemia-reperfusion syndrome. *J Physiol Biochem* 68: 1-9, 2012.
84. Stangl R, Szijarto A, Onody P. Reduction of liver ischemia-reperfusion injury via glutamine pretreatment. *J Surg Res* 166: 95-103, 2011.
85. Sözen S, Kisakürek M, Yildiz F. The effects of glutamine on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *Hippokratia* 15: 161-166, 2011.
86. Tihan DN, Erbil Y, Seven R. The effect of glutamine on oxidative damage in an experimental abdominal compartment syndrome model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 17: 1-8, 2011.

EK1: Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 31/01/2014 tarih ve 376 sayılı kararı



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
31.01.2014	376	28.01.2014 Tarihli Yazı	Öğr. Gör.Binnur Okan Bakır

'Enteral glutamin ve arjinin desteğinin sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan sepsise etkisi' adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 Yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Prof. Dr. Işıl Aksan KURNAZ	
Üye	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Üye	Prof. Dr. Başar ATALAY	KATILMADI
Üye	Yard.Doç.Dr.Soner DOĞAN	
Üye	Yard. Doç. Dr. Ediz DENİZ	KATILMADI
Üye	Doç. Dr. C. Narter YEŞİLDAĞLAR	KATILMADI
Üye	Sumru KİRAZCI	

**EK2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun
26/03/2014 tarih, 329 sayılı kararı**

1993
Başkent Üniversitesi
Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu

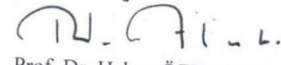
Sayı: 94603339/18-050.01.08.01-329
Konu: Proje onayı

26/03/2014

Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride İ. Şahin
Dr. Şule Bulut
Dr. Fuat Büyüklü
Dr. Emine Aksoydan
Dr. Tolga R. Aydos
Dr. Elif Durukan
Dr. Şebnem İlhan

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Mendane Saka tarafından yürütülecek olan DA14/06 nolu "Enteral glutamin ve arjinin desteğinin sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan sepsise etkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Yeditepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulunun 31/01/2014 tarih ve 376 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.


Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

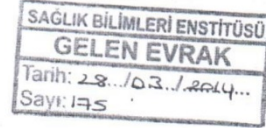
— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sıhhiye Sok. No. 11
Beşevler, 06490
Ankara

0312 212 90 65/2228
0312 221 37 59
mailto:ma@baskent.edu.tr

LT



İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Lilifer Taşbilek).