

İmmunonutrisyon

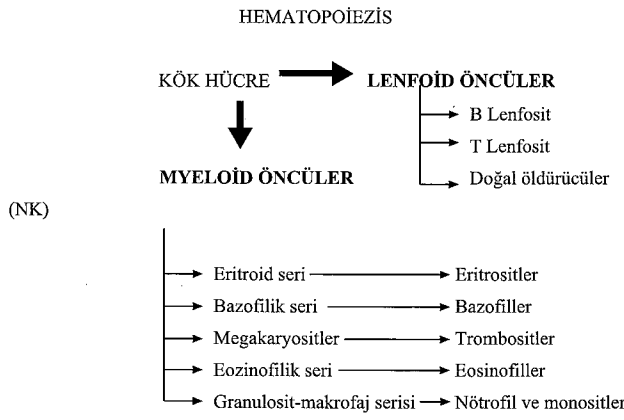
Dr. Ahmet ÇOKER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tanımlamalar ve genel kavramlar

İmmünite, organizmanın yabancı madde, protein, bakteri, lipolisakkarid gibi maddelere verdiği ve patolojik ve fizyolojik sonuçtan bağımsız yanıtı verilen addır. Hücre ve bazı moleküllerin bir arada verdikleri yanıtı ise immün yanıt denir. Burada hematopoietik sistem, timus ve kemik iliği kökenli hücreler ile bu hücrelerin kendilerinin salgıladığı veya başka yerlerde salgılanıp bu hücreleri etkileyen maddeler de (sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve interlökinler) yanıtta katkıda bulunur. İmmün yanıtta görev alan hücrelerin kemik iliği veya timus kökenli olmak üzere ayrımlaşarak özel görevler üstlenmesini sağlayan hücreler ise; epitel hücreleri, dendritik hücreler, adventisyal hücreler, fibroblastlar ve stromal hücrelerdir (Tablo1).

Tablo 1. İmmün yanıtta görev alan hücreler



Bu hücrelerin oluşturduğu immün yanıt, doğal ve adaptif olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal immünite, etkenle karşılaştıktan sonraki ilk saatlerde (genellikle 12 saat kadar) ortaya çıkarken, adaptif immünite, günler içinde görülmektedir. Doğal immünitede epiteliyal bariyer hücreleri ve fagositler ile birlikte doğal öldürücüler (natural killer - NK) yer alırken, adaptif immüntenin hücreleri; B lenfositlerden üretilen antikorlar ile T hücrelerinin başkalaşımı ile ortaya çıkan etkin (görev yüklenmiş) T hücreleridir. Bu süreçte değişik aşamalarda

proinflamatuar sitokinler denen maddeler de yer alır. Bunlar bazı yönleriyle vücutta klinik yanıt oluştururken (örneğin Interleukin 1- IL ve ateş) bazı yönleriyle de daha çok hücreler arası iletişim görevini (örneğin TNF veya IL-2 gibi) yüklenirler. Bu sitokinlerin başlıcaları ise İnterlökin (IL) 1, 2, 6, 8 ve 15, Tümör nekroz faktörü (TNF) alfa, Interferon (IFN) -gamma ve MCP 1 ve 2'dir. Sitokinleri ve hücreleri birbirine adezyon molekülleri gibi bazı reseptörler bağlar veya tanıtır. Görev alan hücrelerin herbirinin kimliğini belirleyen membran kimliklerine ise başkalaşım kümecikleri (CD) denir. İmmün yanıtın ilk hücreleri CD 4 ve 8'dir.

İşte kısaca özetlenen bu sistemi tabii ki iyileşme ve savunmaya yönelik olarak etkileyen nutrisyon uygulamalarına İMMUNONUTRİSYON veya "immün güçlendirilmiş diyet- IED" adı verilmesi önerilmektedir. Bir başka deyişle, nutrisyon genellikle kalori gereksinmesini ve temel besin öğelerini vücuda vermeyi hedeflerken, immunonutrisyon ile, bundan farklı olarak immün sistemi hastalıklarla savaşmada daha etkin kılmak hedeflenmektedir. İmmunonutrisyon, buradaki temel öğeleri doğrudan vücuda sunmakla yapılamayacağı için, bu öğelerin sentez ve salınımını geliştirmek hedeflenmektedir.

Ancak immün sistem sadece bu hücrelerden ibaret ve yanıtları bu hücrelerle sınırlı bir sistem değildir. Vitaminlerden nükleik asitlere, özgün proteinlerden iz elementlere kadar pekçok madde, immün sistemin çalışmasını etkilemektedir. Bunlar arasında en çok bilinen ve dile getirilenleri glutamin, arginin, çinko, Vitamin A, Folik asit, çinko gibileridir. Bu nedenle, immün sistem sadece immün hücrelerin işlevine yönelik maddeleri doğrudan ya da dolaylı olarak vücuda verilen temel nutrisyon ürünleri ile etkilenemez, bir yandan da bu vitamin ve iz elementleri vb de vermek gerekir. Bu yüzden son dönemlerde immunonutrisyondan ziyade FARMAKONUTRİSYON terimini kullanmanın daha kapsamlı ve doğru olduğu da iddia edilmektedir. Ne şekilde ifade edilirse edilsin, temel hedef immün sistemin



etkilenmesidir. Burada kritik nokta, bu maddelerin verilmesinin gerçekten de immuno- veya farmakonutrisyon olup olmadığıdır. Söz gelimi çinko eksikliğinin vücutta Timus aktivitesinde azalma, CD4+ / CD8+ Hücrelerinde azalma, IL-2 yapımında azalma, Sitokin yapımında azalma, gecikmiş hipersensitivitede bozulma, ve Lenfosit proliferasyonunda azalma gibi etkileri olduğu bilinmektedir. Olağan bir nutrisyon sağaltımının, yani Total Nutrisyon Tedavisi (TNT) nin bu gereksinimleri de kapsamı gerektiği, bu nedenle de immuno veya farmakonutrisyon gibi ayrı bir kavrama gerek olmadığı düşünülebilir. Bu yaklaşımla, immuno veya farmakonutrisyon için daha çok hedeflenen hücre grubunun işlevleri göz önüne alınmalıdır.

İmmunonutrisyonda kullanılan ürünlerin içinde yer alan bileşenler esas olarak beş ana grupta toplanabilir:

1. n-3 (omega-3) yağ asitleri – öncelikle eicosapentaenoik asit (EPA) ve docosahexaenoic asit (DHA) : Proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak anti-inflamatuvar etki yapar ve immunosupresyonu ortadan kaldırmaya çalışır.
2. Sülfür aminoasitleri, öncülleri ve diğer thiol bileşenleri (N asetil sistein – NAC, methionin vb) :Glutasyon sentezi veya eldeki glutasyonun (GSH) korunması ile antioksidan etkilerin artırılması
3. Glutamin : İmmun hücreler için besleyici, barsak bariyerini güçlendirir ve GSH için non-sulfidril öncü maddedir.
4. Arginin : Nitrik asit öncüsüdür, T lenfosit sayı ve işlevini artırır, growth hormon üretimini uyaran praline öncüsüdür.
5. Nükleotidler : RNA ve DNA öncüsüdür, T lenfosit işlevini artırır.

Bu amaçla üretilen ve ticari olarak bulunabilen ürünler ise Tablo 2 de özetlenmektedir.

Tablo 2. Bazı immunonutrisyon ürünleri

	ÜRÜN 1	ÜRÜN 2	ÜRÜN 3	ÜRÜN 4	ÜRÜN 5
Arginin g/L	12	14	4,5	0	6,5
Nükl. g/L	1,2	1	0	0	0
Glut. g/L	0	9	15,5	0	0
Beta karoten	Var	Var	Yok	Var	Var
n-3 g/L	3,4	1,1	0,02	9,4	1,6

Tablodan da açıkça anlaşılacağı gibi, ürünlerin içeriği konusunda kesin bir uzlaşma, yani değişmez oranlar görülmemektedir.

Öte yandan, nutrisyonun klinik uygulama sürecinde, enfeksiyon ile ilişkisi 1968 yılında yayınlanan Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) raporundan bu yana hem bilinmekte, hem de literatürde giderek artan sayıda çalışma ile yer almaktadır. Erken dönemde enteral nutrisyon ile barsaklarda yerleşik immün sistemin(GALT) uyarılması sonucunda enfeksiyon komplikasyonlarının önlenmesi çok bilinen bir gerçektir. Gastrointestinal sistemin, immün sistemin en önemli bileşenlerinden biri olduğunun anlaşılması ve organizmanın stres ve travmaya yanıtında oynadığı rol nedeniyle, kritik bakımda da immün sistemin nutrisyon aracılığı ile etkilenebileceği düşünülmüştür. Bu da immunonutrisyonun rasyonalize edilmesini sağlayan bir başka veridir.

Çerçeveyi biraz daha genişletirsek, hastalık, cerrahi, stress ve travmaya yanıtta immün sisteme yönelik başka etkenlerin de varlığı görülür. Bunlar sırasıyla;

Erkek Cinsiyet

İnsulin direnci

Yalın vücut kitlesi

Anti oksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği

İmmunosupresyon

Hiperinflamatuvar durum

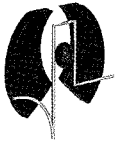
Yaşlanma

Genotipik dezavantajlardır.

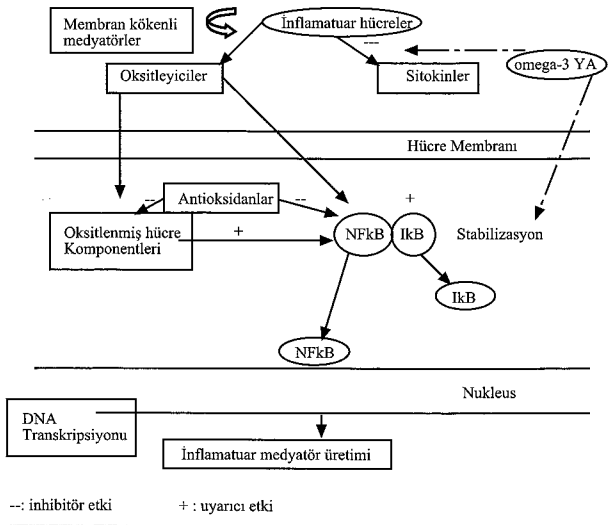
Buradan bakacak olursak da immunonutrisyon, genel olarak bu etkenlerin olumlu yönde düzenlenmesine yarayan bileşenlerin enteral veya parenteral yolla vücuda verilmesidir. Enteral yolla verilen bu ürünler önce karaciğerde elimine edileceklerinden, parenteral yolla verilmeleri durumunda doğrudan ve yüksek düzeyde sistemik dolaşımında yer alırlar. O zaman da ortaya çıkan bir başka soru, travma stres gibi olayların başlamasından önce bu ürünlerin verilmesinin bir katkı sağlayıp sağlamayacağıdır. Bu da immunonutrisyonun düzenleyici rolünü yani "İMMUNOMODULASYON"u gündeme getirmektedir. Bu nedenle immunonutrisyon yerine veya yanısıra immunomodulasyondan da söz edilebilir.

Travma veya enfeksiyona vücudun verdiği yanıtta immün sistem, metabolik değişiklikleri başlatır. Bu yanıtta "sistemik inflamatuvar yanıt" denmektedir ve yukarıda kısaca özetlenen immün savunma sistemini kapsamaktadır. Bu süreçte bir yandan protein ve yağ katabolizması ile immün yanıtta enerji sağlanırken, bir yandan da serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, eikozanoidler gibi yan ürünler ortaya çıkmaktadır. Bu ürünlerin miktar ve ortaya çıkış zamanları da sistemik inflamatuvar yanıtın seyrini etkilemektedir (Şekil 1).

O halde immunonutrisyon bir yandan da sistemik inflamatuvar yanıtı veya ürünlerini etkileyen bir



Şekil 1. Sistemik inflamatuvar yanıt ve omega-3 yağ asitleri



uygulamadır. Sepsis, ARDS; malarya, menenjit, bazı kanser türleri ve iltihabi barsak hastalıklarında ise güçlendirilmiş immün yanıt, paradoksik olarak immunosupresyona ve zararlı etkilerin artmasına da neden olabilmektedir. O zaman immunonutrisyon aynı zamanda zararlı etkilere de yol açabilir tartışması doğmaktadır. Bu yazının ikinci bölümünde bu sorulara yanıt aranacaktır.

Etkinlik ve bugün

2003 yılında Dr Daren Heyland ve arkadaşları, "Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutritional Support" başlığı ile immunonutrisyonun bazı hastalarda olumlu, bazı hastalarda da olumsuz etkiler yaptığını belirten bir rehber yayınladılar. Bu rehberde bildirilen bazı meta-analizler Tablo 3 de özetlenmektedir.

Tablo 3. İmmunonutrisyona ilişkin üç meta-analizin sonuçları

Yazar	Dergi	Hasta sayısı	İncelenen çalışma sayısı	Sonuç
Heys	Ann Surg 1999	1009	11	-infeksiyon -HKS Mortalite değişmemiş
Beale	CCM 1999	1482	11	-infeksiyon -ventilatörde kalma süresi
Heyland	JAMA 2001	2419	22	-infeksiyon -HKS ?mortalite

HKS : Hastanede kalış süresi

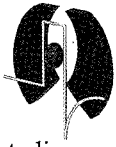
Heyland ve ark, enteral nutrisyonun olabildiğince erken tüm hastalara uygulanması gerektiğini, ancak kritik hastalarda arginin içeren diyetlerin bazı hasta gruplarında, özellikle de sepsis grubunda mevcut kanıtlar eşliğinde önerilemeyeceğini bildirmişlerdir. Öte yandan glutamin

içeren diyetlerin yanık ve travmada ya da ARDS durumundaki hastalarda balık yağı, ve antioksidan içeren bazı ürünlerin yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bu bulguların tersine, İspanya'da Yoğun Bakım Derneği'nin yaptığı çalışmada ise, Montejo ve ark, bu ayrımı yapmaksızın immunonutrisyonun tüm hastalara önerilebileceğini, argininin sepsis hastalarında olumsuz bir etkisi olmadığını vurgulamaktadır. Montejo ve arkadaşları kritik hastalarda yapılan toplam 26 çalışmayı incelemiş, immunonutrisyon verilen hastalarda daha az oranda karın içi abse, (OR:0.26); nozokomiyal pnömoni (OR: 0.54) ve bakteriyemi (OR: 0.45) saptanmıştır. Hastaların mekanik solunumda geçirdikleri süre kısalmış ve yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri de azalmıştır (sırasıyla 2.25, 1.6 ve 3.4 gün). İmmunonutrisyon mortalite oranını ise değiştirmemiştir. Ancak çalışmalarında kullanılan argininin yerel endüstri tarafından parenteral formda üretildiğinin bildirilmesi nedeniyle standarsizasyon ve güvenilirlik sorunları olan bir çalışma gözüyle bakılabilir. Montejo ve ark, bu makalelerinde, diyetle eklenen bazı maddeler nedeniyle, immunonutrisyon yerine farmakonutrisyon deyiminin kullanılmasını önermektedirler. Ayrıca bu makalede, Kanada grubunun aksine sadece kritik hastalar ve erişkin yaş grubu hastalar değil, elektif major cerrahi uygulanan hastalar ve pediatrik olgular da bulunmaktadır. Ayrıca Kanada çalışmasında sadece arginin içeren ürünler incelemeye alınmışken, İspanyol grubun makalesinde bir veya birden çok immünonutrisyon ürünü içeren randomize kontrollü çalışmalar irdelenmektedir. Gerek heterojen hasta grupları ile yapılmış olmaları, gerekse de acil – elektif veya yoğun bakım hastalarının ayrı ayrı ele alınmaları nedeniyle bu iki değerli çalışmanın farklı sonuçları açıklanabilir ve ikna edici gözükmemektedir.

Ancak argininin septik kritik hastalarda kullanılmamasına ilişkin genel bir kanı oluşabilir. Geçmişte de literatürde bazı çalışmalar bu konuyu incelemiştir (Bower ve ark, Dent ve ark ve Bertolini ve ark). İlk çalışmada, septik hastalarda arginin içeren diyet kullanıldığında kontrol grubuna oranla üç misli yüksek mortalite oranı görülmektedir (%25 ve %8.9, p=0.051). Dent ve ark. da, arginin içeren diyetle beslenen pnömoni olgularında mortalitenin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu (%50 ve %0, p < 0.01) bildirmektedir. Bertolini ve ark ise, sepsisli hastalara ya argininden zengin enteral ya da parenteral nutrisyon uygulamışlardır. Arginin içeren gruptaki mortalite, parenteral nutrisyon uygulanan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur (%44.4 ve %14.3, p=0.039).

Argininin sepsisli hastalardaki olası zararlı etkileri nitrik asit üretiminin artışı ve bunun da sistemik inflamasyonu



arttırması ile açıklanabilir. Ayrıca glutamin ile kıyaslandığında 15-20 gr. arginin eklenen diyetlerde dolaşıma katılıp dönüş ve atılan (turnover) miktarın, glutamine göre fizyolojik sınırların çok üzerinde olduğu, 20-40 gr glutaminde ise bu düzeyin hep fizyolojik sınırlarda olduğu görülmektedir. Grimble ve rak ise, bazı makalelerde görülen olumlu arginin etkilerinin, asidozu düzeltip, growth hormon ve nitrik asit üretimini arttırarak yaptığını düşünmektedir.

2001 yılındaki ABD uzlaşma bildirisinde ise minimum 5, maksimum 10 gün süre ile major operasyonlarda önce günde 1200-1500 ml miktar ve total kalori gereksiniminin %50-60'ına ulaşılan kadar immunonutrisyon verilmesi önerilmektedir. Bu şekilde kalp cerrahisi ve bazı yoğun bakım ve kanser hastalarında yarar elde edildiği bildirilmektedir.

İmmunonutrisyonun etkileri konusunda Almanya'nın Wiesbaden kentinde 2003 yılında düzenlenen ve Türkiye'nin de temsil edildiği uzlaşma toplantısında da bazı sonuçlara varılmıştır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

- Mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresi gibi hastaların gidişini belirleyen ölçütler multifaktöryeldir. Bu nedenle homojen hasta gruplarına ulaşmak veya seçilmiş bir ürünün daha iyi irdelenmesi için daha çok meta analize gerek vardır.
- Başka ölçütler de çalışmalara eklenmelidir. Bunun için bazı öneriler; monositlerde HLA-DR ekspresyonu, idrar neopterin/kreatinin oranı, intestinal permeabilite oranlarının değişimidir. Ayrıca kritik hastalardaki MOF, PINI index veya SOFA Skoru gibi bazı skorlama sistemleri ve kavrama gücü, solunum işlevleri ve mobilitenin ölçülmesi gibi bazı klinik gözlemler ile bu ölçütlerin kombine edilmesi de yararlı olacaktır.
- Ne şekilde olursa olsun elde olunan tüm ölçütler çok dikkatli yorumlanmalı ve hemen genelleştirilmemelidir.
- Tüm hastalara öncelikle enteral tercihan olmak üzere nutrisyon tedavisi yapılmalı, gerekirse immun komponentler eklenmelidir.
- Enteral ve parenteral nutrisyon bazı komplikasyonlara neden olabilir. Gereğinde invaziv yöntemler de kullanmak üzere tüm izlem koşulları geliştirilmelidir.
- Kanıt dayalı tıp verileri eşliğinde düzenlenen rehberler yararlıdır ve kritik hastalarda bu şekilde bazı düzelmeler elde edilmesi umulmaktadır.
- Kritik hastalarda argininden zengin ürünler kullanılmamalıdır. Ancak major cerrahi uygulanan hastalarda yararlı olmaktadır.
- Glutaminin her koşulda kullanılması için ise yeteri kadar kanıt ve veri vardır.
- Kritik hastalarda başta selenyum olmak üzere

antioksidanların kullanılması tavsiye edilmektedir.

- Probiyotikler ve n-3 yağ asitlerinin rutin kullanımı zararlı değildir ancak yararı konusunda yeteri kadar veri bulunmamaktadır.
- Prospektif klinik çalışma sayısı arttırılmalıdır.
- Gelecekte kokteyl şeklindeki çoklu bileşimlerden çok tekli immunonutrientin incelendiği çalışmalar teşvik edilmelidir. Böylece daha kesin ve net bir şekilde yarar zarar ilişkisi ve yan etkiler anlaşılacaktır.
- Tüm çalışmalar "intention to treat" temelinde ele alınmalıdır.

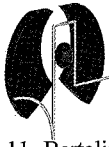
Buna göre immunonutrisyonun değişik alanlardaki kullanımı ve yararı aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 4. İmmunonutrisyonun etkileri - özet

	Elektif cerrahi	Genel	Septik	Travma	Yanık	Akut akciğer hasarı
Arjinin	Yararlı	Yararsız	Zararlı	Yararsız	Yararsız	Yararsız
Glutamin	Olasılıkla yararlı	Parenteral nutrisyon yararlı	-	Enteral nutrisyon olasılıkla	Enteral nutrisyon olasılıkla	-
Omega 3 yağ asidi	-	?	-	-	-	Olasılıkla yararlı
Antioksidan	-	Olasılıkla yararlı	-	-	-	-

KAYNAKLAR

1. Abbas, Lichtman, Pober, 1999 Cellular and molecular immunology, WB Saunders.
2. Kansu E, Beslenme ve İmmun sistem, 2003 Panel Konuşması, Çeşme İzmir
3. Scrimshaw NS, Taylor CE et al, 1968 Interaction nutrition and infection, Geneva, Switzerland : World Health Organization; Monograph series number 57.
4. Grimble R, Immunonutrition, 2005 Current Opinion in Gastroenterology, 21:216—222
5. Stratton RJ, Green CJ, 2003 Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. CAB International, Wallingford UK.
6. Consensus recommendations from the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. JPEN 2001; 25: S61-S62.
7. Montejo JC, Zarazag A, Lopez-Martinez J et al. 2003 Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. Clin Nutr 22: 221-33.
8. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW et al. 2003 Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutritional support in Mechanically Ventilated Critically Ill Adult Patients. JPEN 27: 355-73.
9. Bower RH, Cerra FB, Bershady B et al. 1995 Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomised, clinical trial. Crit Care Med 23: 436-49.
10. Dent DL, Heyland DK, Levy H et al. 2003 Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia: results of a randomised trial. Crit Care Med 30: A17.



11. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al. 2003 Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: result of an interim analysis of a randomised multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*; 29: 834-40.
12. Suchner U, Heyland DK, 2002 Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr*; 87: S121-S132
13. Acker, van BAC, Hulsewé KWE, Wagenmakers AJM et al. 2000 Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 72: 790-5.
14. Luiking YC, Steens L, Poeze M et al. 2003 Low plasma arginine concentration in septic patients is related to diminished de novo arginine production from citrulline. *Clin Nutr*. 22: S26
15. Heyland DK, 2003 Dhaliwal R. Antioxidant nutrients: a systematic review of vitamins and trace elements in the critically ill patient. *Crit Care Med* 31: A83.
16. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. 2003 The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract* 18: 507-16.
17. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, 1991 Polk HC Jr. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg* 161: 639-45.
18. Murr C, Widner B, Wirleitner B, 2002 Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 3: 175-187.
19. Langkamp-Henken B, Donovan TB, Pate LM et al. 1995 Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma. *Crit Care Med* 23: 660-4.
20. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Lezotte DC. 1996 Early risk factors for postinjury multiple organ failure. *World J Surg* 20: 392-400.
21. Vincent J, Moreno R, Takala J et al. 1996 The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Int Care Med* 22: 707-10.
22. Ingenbleek Y, Carpentier YA. 1985 A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res* 55: 91-101.
23. Gough DB, White M, Morrin M et al. 1992 The relationship between a nutritional index and acute physiology score in critical illness. *Ir J Med Sci* 161: 565-8.
24. Grimble RF. 1996 Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci (Lond)* 91:121—130.