



Yoğun Bakım Hastasında Parenteral Beslenmenin Önemi:

Parenteral Yağların Yeri ve Önemi

Ş. Ferda KAHVECİ*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, BURSA

Parenteral beslenme rejimlerinin değişmez bir parçası olan lipid emülsiyonları, yüksek kalorileri (9 kcal/g) nedeniyle birçok dokunun enerji kaynağı olmasının yanısıra, esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminleri sağlamaları açısından da önem taşımaktadır.

Yağ asitleri, prostaglandinlerin ve diğer eikosanoidlerin prekürsörleridir; trombosit fonksiyonları, hücre membran bütünlüğü ve immün sistem ile ilgili önemli metabolik rolere sahiptirler. İki haftadan daha uzun süre ile yağsız parenteral beslenme uygulanan hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliği gelişebilir. Bu durum, hepatomegali, trombositopeni, yara iyileşmesinde gecikme, saç dökülmesi ve kuru cilt ile kendini gösterir.

İntravenöz lipid emülsiyonlarının majör yararları arasında; yüksek konsantrasyonda ozmolaritesi düşük kalori sağlaması ve böylece aşırı glukoz verilmesi ile ilgili metabolik komplikasyonların (hiperglisemi, sıvı ve CO₂ retansiyonu) azalmasının yanısıra, kısa sürelerle de olsa küçük, periferik venlerden verilmesi sayılabilir. Böylece santral kateter yerleş-

tirilmesinden de kaçınılabılır. Bu nedenle lipidler, periferik beslenme desteğinin primer enerji kaynağıdır.

Yıllar içerisinde parenteral beslenme alanında lipid desteği için çeşitli formüller geliştirilmiştir.

Konvansiyonel Lipid Emülsiyonları

Soya, mısır, safflower gibi bitkilerden köken alan ve son 30 yıldır kullanılan, uzun zincirli trigliseridler (LCT)'dir. LCT, değerli bir enerji kaynağıdır. Günlük kalorinin soya veya safflower yağ emülsiyonu olarak %5-7'si verilirse, esansiyel yağ asidi eksikliği önlenir. Ancak yüksek miktarda poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ve %52-54 oranında linoleik asit içerir. En önemli iki PUFA, esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asitlerdir. Linoleik asit (C18:2ω6), omega-6 yağ asitlerinin prekürsürüdür. Vücutta bu grup yağ asitlerinden eikosanoidler (PGE₁, PGE₂, TXA₁, TXA₂) ve biyolojik olarak aktif yağ asitleri sentezlenir. TXA₂, trombosit agregasyonu, pıhtı oluşumu ve vazokonstriksiyona yol açar. LCT içeren lipid

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ş. Ferda KAHVECİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, BURSA

emülsiyonları uzun süre verildiğinde linoleik asit birikimine neden olabilir. Linoleik asit için önerilen doz 2-7 g/gündür. Soya yağından elde edilen bu emülsiyonlar yüksek oranda γ -tokoferol, yetersiz miktarda α -tokoferol içerirler. α -tokoferol, insan karaciğerinde yeniden kullanıma elverişli tek tokoferol izomeridir ve vücuttaki en güçlü liposoluble antioksidandır. Serbest radikal tutucu ve endotel üzerindeki koruyucu rolünden dolayı giderek artan oranda dikkat çeken α -tokoferol, bu tip lipid emülsiyonlarının regüler infüzyonlarına bağlı olarak azalır ve antioksidan kapasite düşer.

Yapılan çalışmalarda, parenteral LCT içeren emülsiyonların çok miktarda verilmesinin, özellikle erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişmiş sepsis olgularında akciğerlerde gaz değişimini bozduğu, şant fraksiyonunu arttırdığı, PO_2 'de azalmaya yol açtığı ve ortalama pulmoner arter basıncında artışa yol açtığı bildirilmiştir. Alveoler makrofajlardaki değişiklikler, pulmoner vasküler tonüsdeki anomalileri açıklayabilir ve infüzyon hızı 83 mL/saat'ten yavaş ya da 24 saat süreyle uygulandığı sürece bu istenmeyen etkiler görülmez.

MCT/LCT Lipid Emülsiyonları

LCT içeren emülsiyonlarla ilgili dezavantajlar nedeniyle, 1984 yılından itibaren orta zincirli yağ asitleri (MCT) içeren lipidler kullanılmaya başlanmıştır. MCT'ler, LCT'lere göre daha hızla hidrolize edilirler ve oksidasyona uğrarlar, vücut yağı olarak depo edilmezler, karaciğerde daha az birikirler, mitokondrilere girişlerinde karnitinden bağımsızdırlar. Ancak pür MCT, fazla dozda toksiktir, metabolik asidoza neden olabilir ve esansiyel PUFA içermez, nörolojik semptomlara neden olur. Bu nedenle, %50 oranında MCT/LCT içeren emülsiyonlar halinde kullanılırlar. Fiziksel bir karışım olan bu emülsiyonlar içinde omega-6 yağ asidi miktarı çok azalmakta ve potansiyel olarak immünsüpresif prostaglandinlerin prekürsörleri de azalmaktadır. Böylece immün sistem, RES üzerine olan olumsuz etkiler önemli oranda zayıflamaktadır. Ayrıca, pulmoner hemodinami veya gaz değişimine olumsuz etki de görülmektedir.

Omega-3 Yağ Asidi İçeren Lipid Emülsiyonları

Uzun zincirli yağ asitleri ailesinin omega-3 serisi, insanlarda sentezlenememektedir ve bu

nedenle diyetle alınması şarttır. Diğer esansiyel yağ asidi olan linolenik asit (C18: 3 ω 3), omega-3 yağ asitlerinin prekürsörüdür. PGE_3 , TXA_3 ve PGL_2 'den zengindir. PGL_2 , vazodilatasyon yapar, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Omega-3 yağ asitleri, kısmen soya yağında da bulunmakla birlikte, özellikle balık yağı derivelere yüksek miktarda omega-3 yağ asidi içermektedir.

Omega-3 yağ asitlerinin diyetle yer almasının, endotoksinlere karşı patofizyolojik yanıt üzerine yararlı etkiler gösterdiği, sitokin biyolojisi ve eikosanoid fonksiyonlarında modülasyona yol açtığı bilinmektedir.

Balık yağı preparatlarının tüketilmesi ile, romatoid artrit, psöriazis, Chronn hastalığı gibi hastalıkların inflamatuvar semptomlarında iyileşme olduğu saptanmıştır. Birçok çalışmada, hem insan hem de hayvanlarda omega-3 yağ asidi verilmesinden sonra proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α IL-1) salınımının azaldığı gösterilmiştir. Balık yağının antiinflamatuvar etkileri, sitokinlere bağlı olarak salgılanan PAF, lökotrien B4 benzeri inflamatuvar substansların üretiminde azalmanın yanı sıra, yine sitokinlere bağlı PGE_2 ve TXB_2 'nin sentezinin büyük oranda baskılanmasına bağlanmaktadır. Ayrıca hücre membran stabilitesi, hücre mobilitesi ve formasyonu ile reseptörlere bağlanma özellikleri üzerine etkilidirler. Klinik çalışmalarda aritmi ve hipertansiyon dahil KVS hastalıklarında azalma, renal hastalıklardan ve infeksiyondan korunma sağladığı gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, parenteral balık yağı emülsiyonlarının sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edildiği, postoperatif hastalarda uzun süreli infüzyonların yan etkiye yol açmadığı bildirilmektedir.

Omega-3 yağ asitlerinin, rejyonel kan akımını modüle ettiğine ve intestinal iskemiye önlediğine ilişkin veriler de elde edilmiştir. İntravenöz balık yağı kullanımının sitokinler tarafından hedef hücrelerin aktive edilmesine yanıt olarak daha az inflamatuvar cevap oluşması nedeniyle ARDS hastalarında destek tedavisi oluşturacağı bildirilmektedir. Bu nedenle, klinik farmakolojik açıdan lipidlerde $\omega 6/\omega 3$ PUFA oranının azaltılmasının, ARDS ve sepsis hastalarında ümit verici bir yaklaşım olacağı açıktır. Ancak, balık yağı içeren emülsiyonların, lipoprotein lipazdan fakir olması, bu emül-

siyonların dolaşımında birikmesine neden olabilir. Bu nedenle MCT ile omega-3 yağ asitlerinin kombine edilmesi, trigliseridlerin tam olarak hidrolize edilmesini sağlamaktadır. Sağlıklı bireylerde, %50 MCT, %40 soya ve %10 omega-3 yağ asidi içeren bir emülsiyonun (lipoplus) hızla elimine olarak plazmada birikmediği gösterilmiştir. MCT, LCT ve omega-3 yağ asidi içeren yeni tip lipid emülsiyonları çeşitli avantajları beraberinde getirmektedir.

Olive Oil (Zeytin Yağı) İçeren Emülsiyonlar

Soya yağı içerisindeki PUFA oranı %20 kadar azaltılarak, %80 olive oil ilavesiyle geliştirilen emülsiyonların, antioksidan gereksinimini azaltması hedeflenmiştir. Teorik olarak, daha az PUFA sunumu ile lipid peroksidasyon ve immünsüpresyon riskinin azalması düşünülmüş de, bu tip lipid emülsiyonlarının membran kompozisyonunu değiştirmediği, immünyanıt üzerine çok az etki yaptığını ileri süren çalışmalarında vardır.

Structured Trigliseridler

MCT ve LCT, fiziksel bir karışım olarak hazırlanmaktadır. Structured trigliseridler, aynı gliserol omurgası üzerine bağlanmış MCT/LCT içeren trigliseridlerdir. Bu tip emülsiyonların protein ekonomisi üzerine fiziksel karışıma göre daha pozitif bir etki yaptığı gösterilmiştir.

KLİNİK FARMAKOLOJİ

İnsan kapillerlerinin en küçük çapı 4 µ olduğundan için, 5 µ'dan geniş çaplı yağ globüllerinin, eşik konsantrasyonu aşması klinik olarak önem taşır. 5 µ üzerindeki yağ globüllerinin %0.4 ve daha fazla miktarda olmasının emülsiyonu destabilleştirdiği, serbest yağın ayrılması ve yağ embolisi açısından özellikle kritik hastada önem taşıdığı belirlenmiştir.

Yine MCT/LCT 1:1 fiziksel karışımının pür LCT'den daha stabil olduğu da gösterilmiştir. Bunun nedeni; MCT'nin hidrokarbon zinciri uzunluğunun daha kısa olmasıdır.

Lipid emülsiyonlarının stabilitesi açısından saklandıkları ısı da önemlidir. Hazırlanan emülsiyonlar 4-8°C'de uzun sürelerde depolanabilir. Bu ısı, lipid içeren karışımların stabilitesini uzatır. Genel olarak klinik önemi olmayan bir destabilizasyon ilk 24 saatte başlar.

Lipid Metabolizması

Lipid emülsiyonundaki damlalar, çap açısından doğal şilomikronlara benzer. Lipidlerin

trigliserid bölümü, endotel hücrelerinde lipoprotein lipaz ile hidrolize edilir. Parenteral lipidler kullanılırken, mutlaka plazma trigliserid konsantrasyonu monitörize edilmelidir.

Sepsiste Lipid Emülsiyonlarının Yeri

Sepsis sırasında, yağ asitlerinin oksidasyon kapasitesinde değişiklik olmadığı için, LCT emülsiyonları seçilebilir. Ancak sepsisin şiddeti arttıkça, glukoz ve insülin düzeyleri yüksek kaldığı sürece, lipidlerin oksidasyon ve klerensinde hızlı bir azalma ortaya çıkar, utilizasyon bozulur. Bu durumda ekzojen lipidler, enerji kaynağı olarak kullanılmalarından ziyade, periferik yağ dokusu depolarının sürdürülmesini sağlar. Ayrıca, günlük enerjinin %25-30'unu karşılayacak miktarda verilen LCT'nin sepsisli hastalarda immünsüpresif etki yapabileceği ileri sürülmektedir.

MCT'ler, hızlı klerensleri, sınırlı depolanma özelliği göstermesi ve hızlı oksidasyona uğramaları nedeni ile sepsisli hastalarda potansiyel avantajlara sahiptir.

Klinik pratikte nonprotein kaynağı olarak lipid sunumu %20-35 ile sınırlandırılmalıdır. Şiddetli sepsiste, serum trigliserid düzeyi %500 mg'ın üzerinde ise bu oran biraz daha azaltılabilir. Esansiyel yağ asidi eksikliği olmaması için total kalorisinin en az %5-7'sinin lipidlerden sağlanması gereklidir. Önerilen doz LCT veya MCT/LCT karışımı için 0.5-1 g/kg/gün ve 24 saatlik infüzyonlar şeklindedir. Enfeksiyon ve MODS gelişiminin önüne geçebilmek ve sitokin sentezini baskılayabilmek için omega-6 yağ asidi miktarı azaltılmış, balık yağı kaynaklı yüksek oranda omega-3 yağ asidi içeren emülsiyonların kullanılması önerilmektedir. Bu hedefe her zaman ulaşılmaya da, bir yanda defektif periferik yağ utilizasyonu, diğer yandan glukoz intoleransı ve insülin rezistansı arasında bir denge sağlamak gerekecektir.

En Sık Kullanılan Lipid Emülsiyonları

1. Soya yağı emülsiyonu, yumurta sarısı ve LCT'den oluşan preparatlar (örneğin; intralipid, Fresenius Kabi; %10, %20, %30'luk formüller). %62 oranında PUFA içerir.

2. %50 MCT ve %50 LCT'nin fiziksel karışımını içeren preparat (örneğin: lipofundin, Braun Med Ltd, %10, %20'lik formüller).

3. Soya yağı ve zeytinyağı karışımı preparat (ClinOleic, Baxter Ltd). Sadece LCT'den oluşur, ancak daha düşük oranda (%20) PUFA içerir.

4. Structured Lipids, yağ substratları içerisindeki en son geliştirilen preparatlardandır (Structolipid, Fresenius Kabi). Bunlar, MCT ve LCT'nin fiziksel karışımından ziyade çeşitli zincir uzunluklarındaki yağ asitlerinin bir trigliserid molekülünde birleşmesi ile oluşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition-state of the art and future perspectives. Clin Nutr 2001;20(Suppl 4):11.
2. Carpentier YA. Omega-3 fatty acids: From nutrition to pharmacological properties. Clin Nutr 2001;20 (Suppl 4):6.
3. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. Clin Nutr 2001;20:151.
4. Goulet O, de Patter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: A double-blind randomized study. Am J Clin Nutr 1999; 70:338.
5. Nitenberg G. Nutritional support in sepsis; still skeptical? Curr Opin Crit Care 2000;6:253.
6. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, et al. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1998;24:918.
7. Palmbland J. Intravenous lipid emulsions and host defense: A critical review. Clin Nutr 1991;10:303.
8. van Way III CW. Fats and lipids. In: van Way CW (ed). Nutrition Secrets. Hanley & Belfus Inc, 1999:9.