



Yoğun Bakım Ünitesinde Yeni Beslenme Ürünleri

Haldun GÜNDOĞDU*

* Dr. M. Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği, ANKARA

Yoğun bakım hastalarında, nütrisyon desteği tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur ve öneminin her geçen gün daha iyi anlaşılması ile spesifik besin öğelerinin etkileri üzerine araştırmalar hızla artmaya başlamıştır. Bu durum endüstrinin de hızla yeni ürünler geliştirmesine neden olmaktadır. Ancak besin öğelerinin tek başına ve diğerleriyle birlikte gösterdikleri etkiler, in vitro ve in vivo şartlarda değişiklikler göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalarda hasta grupları daha iyi belirlenip, özellikle yoğun bakım hastaları irdelenen-

ğinde immünonütrisyonun yanı sıra farmakonütrisyon kavramı oluşmaya başlamıştır. Bu şartlar altında, çeşitli yönleriyle tanıdığımız bazı besin öğelerinin etkileri konusundaki gelişmeleri ve bunların farklı kombinasyonları ile geliştirilen beslenme ürünlerini sıkça gözden geçirmek gerekmektedir.

New Nutrition Products in Intensive Care Unit

Key Words: Intensive care, Nutrition, Product.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, Nütrisyon, Ürün.

Modern tıbbi yaklaşımlar arasında en çok yarar sağladığı düşünülen yoğun bakım hastalarında nütrisyon desteği (ND), günümüzde tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Bazı elektif hastalarda sadece bir destek tedavisi iken, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ndeki hastada zamanında ve doğru uygulandığında yaşam şansını arttırabilmektedir. Bu şekilde öneminin her geçen gün artması ve yoğun bakımla uğraşan hekimlerin bu bilince ulaşması ile konunun her yönüyle ilgili araştırmalar hızla artmaya başlamıştır. Konuyla ilgili bilim adamlarının spesifik besin öğelerinin etkileri üzerine yo-

ğunlaşması, endüstrinin de hızla yeni ürünler geliştirmesine neden olmaktadır.

YBÜ'de yatan hastaların primer hastalıkları aslında çok geniş bir yelpazede olmasına rağmen, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) geliştikten sonraki süreç benzerdir. Hastaneye yatan tüm hastaların yaklaşık %30'u, tüm yoğun bakım hastalarının %50'si ve cerrahi yoğun bakım hastalarının %80'inden fazlası SIRS riski altındadır. Aslında SIRS, travmatik olaya karşı bir bağışıklık aktivasyonunu temsil eder ve dolayısıyla konak için ya-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Haldun GÜNDOĞDU

Dr. M. Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Klinik Şefi, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 21.03.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 28.03.2003

rarlı olduğu kabul edilebilir. Bu yanıt abartılı olduğunda veya süreklilik kazandığında multi-organ yetmezliği (MOY) gelişebilmektedir. MOY geliştikten sonra süreç ortalama %80 oranında ölümle sonuçlanır. Bu bilgilerin ışığında, yoğun bakım hastasında primer nedeni tedavi etmeye yönelik çabaların yanı sıra SIRS'yi engelleyici veya geliştikten sonra modüle edici ve hatta tedavi edici yöntemlerin arasında ND'nin yeri kesinlik kazanırken, besin öğelerinin immün sisteme etkileri daha derin tartışılmaya başlanmıştır. Bu tartışmaların yoğunlaştığı konuları şu şekilde sıralayabiliriz^[1-4]:

1. Bazı besinlerin tek başına kullanıldıklarında organizmadaki etkileri ne şekilde olmaktadır?

2. Bu maddelerin çeşitli kombinasyonlarının etkileri nasıldır ve SIRS gelişmiş bir hastada sonuçları değiştirir mi?

3. Serbest radikaller nedeniyle ortaya çıkan intestinal bariyer hasarı ile nasıl mücadele edilebilir?

4. YBÜ'de yatan hastada immünstimülasyon mu, immünmodülasyon mu gereklidir ve bu konuda mevcut beslenme ürünleri yeterlidir mi?

5. Erken enteral nütrisyonun önemi ve değeri kanıtlanmasına rağmen YBÜ'de parenteral nütrisyonun da uygulandığı durumlar olduğuna göre, bu konudaki verilerin yorumu hangi noktadadır?

Bu yazıda, çeşitli yönleriyle tanıdığımız bazı besin öğelerinin YBÜ'de yatan hastalardaki etkileri konusundaki yeni gelişmelere değinilerek, bunların farklı kombinasyonları ile geliştirilip doktorların hizmetine sunulan yeni beslenme ürünleri tanıtılacaktır.

GLUTAMİN

Glutaminin metabolik ve klinik etkisi, parenteral ve enteral ND konusundaki çok sayıda çalışmanın odak noktasını oluşturmaktadır. Bu ilginin nedeni hücre kültür sistemleri, deneysel modeller ve randomize klinik çalışmaların sonuçlarıdır. Günümüze kadar gösterilebilmiş olanlar;

1. Glutamin enterositler, kolonositler ve immün sistem hücreleri tarafından ana yakıt ve substrat kaynağı olarak kullanılmaktadır.

2. Sepsis, travma, cerrahi girişimler ve benzeri katabolik stres faktörlerinin etkisi ile iskelet kaslarından fazla miktarda glutamin salgılamakta, bunun sonucu olarak kas kitlesi ve kan glutamin düzeyinde düşme ortaya çıkmaktadır.

3. Stres sonrasında gastrointestinal sistem (GİS) gibi glutamin kullanan dokularda glutamin metabolizması artmaktadır.

4. Deneysel bağırsak hasarı, atrofi ve katabolik stres modellerinde glutamin ile zenginleştirilmiş parenteral ve enteral ND, immün sistem hücrelerinin sayılarını ve/veya fonksiyonlarını arttırmakta, GİS'de mukozal büyüme ve onarımı hızlandırmakta, GİS kaynaklı sepsisi azaltmakta ve nitrojen dengesini düzenlemektedir.

Glutamin ile zenginleştirilmiş parenteral ve enteral ND'nin katabolik stres altındaki hasta gruplarında yararlı etkisi olduğunu gösteren 17 tane randomize ve kontrollü klinik çalışma vardır^[5,6]. Enteral ve/veya parenteral glutamin desteği alan bazı katabolik hasta gruplarında klinik ve fonksiyonel sonuçlar (örneğin; immün sistemde hücre sayısı ve fonksiyonları, nitrojen dengesi, infeksiyon oranları, hastanede kalış süresi) bu desteği almayan veya az miktarda alanlara oranla daha olumludur. Bununla beraber, verilen doza bağlı klinik yanıt konusunda elimizdeki bilgi azdır ve bazı çalışmalarda glutaminin olumlu etkisi gösterilememiştir.

Glutaminin katabolik durumlarda kısmen immüniteyi destekleyici rolü ile önemli, hatta şartlara bağlı olarak zorunlu bir besin kaynağı olduğu, literatürde kuvvetle desteklenmektedir.

Glutamin ile zenginleştirilmiş ND verilen erişkin hastaların, kemik iliği transplantasyonu, şiddetli travma ve yanık sonrası hastane infeksiyonu oranlarının daha düşük olduğu, benzer olumlu etkinin yoğun bakım desteğine gereksinimi olan prematüre bebeklerde de görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, glutaminin nozokomiyal infeksiyon riskini azaltma mekanizmaları kesinlik kazanmamıştır. Potansiyel mekanizmalardan biri glutaminin immün sistem hücreleri tarafından yakıt veya regülatör substrat olarak kullanılmasıdır. Rat ve insan lenfosit proliferasyonunun glutamine bağımlı olduğu açıkça gösterilmiştir.

GİS kökenli immün sistem hücreleri bariyer fonksiyonunun önemli bir parçasıdır. Deney

hayvanlarında katabolik durumlarda ve parenteral nütrisyon uygulamasının ardından GİS immünitesi bozulmaktadır. Glutaminin lenfositler ve makrofajlar için oksidatif bir yakıt olma özelliği ile çeşitli klinik durumlarda immün stimülatör olduğu bilinmektedir.

DeneySEL ve klinik olarak elde edilen diğer veriler de glutamin desteğinin immün sistem hücre sayısı ve fonksiyonundaki potansiyel etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Parenteral nütrisyon ile yüksek doz glutamin verilen allojenik kemik iliği alıcılarında nötrofil fonksiyonları etkilenmezken, taburcu olduktan sonraki iki haftalık süreçte total lenfosit, T-lenfosit, CD4 ve total CD8 fonksiyonlarında, glutamin verilmeyen kontrol grubuna oranla anlamlı fonksiyon artışı saptanmıştır. Hastaların postoperatif döneminde alanil-glutamin dipeptid içeren parenteral ND ile, operasyondan altı gün sonra plazma lenfosit düzeylerinde ve polimorfonükleer nötrofil granülositlerinde lökotrienlerin oluşumunda artış saptanmıştır^[7]. İnsan immün sistem hücreleri ile yapılan deneysel çalışmalar, sitokin üretimi, lenfosit proliferasyonu ve lenfokin ile aktive olan öldürücü hücre aktivitesinin dışarıdan verilen glutamine bağlı olduğunu düşündürmüştür^[8]. Bugüne kadar elde edilen veriler, glutaminin insan immün sistem hücreleri için önemini kuvvetle desteklemektedir. Glutamin içermeyen standart intravenöz (IV) beslenme ürünlerinin bazı hastalardaki belirgin immünsüpresif etkisi göz önünde tutularak, glutaminin immün sistem hücreleri üzerinde gösterdiği etkinin önemi vurgulanabilir^[9].

ARGİNİN

Glutamin gibi aslında nonesansiyel bir aminoasit olmasına rağmen, stres durumlarında esansiyel hale gelebilir.

Arginin, spesifik biyolojik fonksiyonu olan birçok molekülün sentezlenmesinde görevlidir. Bunların en önemlisi, birçok fizyolojik yönü son zamanlarda değerlendirilen nitrik oksit (NO)'tir. NO vasküler endotelial hücrelerde L-argininden üretilir, vasküler dilatasyona neden olur ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. İmmünolojik yanıtta retiküloendotelial sistemde makrofajların aktive olmasıyla sitotoksin salınımında görevlidir. L-argininden NO oluşumu, tümör hücrelerine ve hücre içi mikroorganizmalara karşı primer savunma mekanizmasıdır^[10].

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada arginin verilmesi mitojenlere yanıtta blastogenezin artmasına neden olmuştur^[11]. Majör cerrahi uygulanan kanserli hastalarda, argininden zengin diyet alan grupta postoperatif enfeksiyon oranı ve hastanede kalış süresinin (LOS) azaldığı görülmüştür^[12]. Argininin hangi oranda eklenmesinin yeterli ve yararlı olacağı konusu tartışmalı olmakla birlikte, Saito ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %2 oranında argininin faydaları gösterilmiştir^[13]. Diyete %4 arginin eklenmesinin mortalite, immünite ve metabolizma üzerine olumlu etkisi olmamıştır. Genel kabul gören görüş argininin farmakolojik dozlarının immün fonksiyonları güçlendirdiği şeklindedir.

T-hücre immünitesinde artma, yara iyileşmesinde hızlanma, kanser büyüme oranının azalması, enfeksiyon oranında ve LOS'da azalma, argininin immün destekleyici etkisinin güçlü göstergeleridir. Bununla birlikte insanlarda yapılan son çalışmaların bazıları bu inancı desteklememekte, hatta bazı olgularda zararlı olduğunu bildirmektedir. Önceki çalışmaların desteklenmemesinin nedenleri belki de bu çalışmalarda verilen argininin miktarı, tipi, stres ve hasarlanmanın biçimi veya yanıtı belirlemede kullanılan immün fonksiyon testlerinin tipi nedeniyleledir.

Arginin desteğinin insanlarda immün fonksiyonlar üzerinde oluşturduğu etkiler ile ilgili çelişkili sonuçlar devam etmektedir ve klinik yararı henüz kanıtlanamamıştır. YBÜ'de argininini önermeden önce, immün fonksiyonlar ile ilgili çok sayıda parametre ve klinik sonuçların incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir^[14].

YENİ LİPİD KAYNAKLARI

Yağ asitleri, karbon zincir uzunluğuna, çift bağın sayısına ve pozisyonuna göre adlandırılır. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) iki veya daha fazla çift bağ sahibiyken, satüre (doymuş) yağ asitlerinde çift bağ yoktur. PUFA, birinci çift bağın yerine göre dört alt gruba ayrılır. Bunlar; omega-3, omega-6, omega-7 ve omega-9 yağlardır. Omega-3 ve omega-6 grubu esansiyeldir. Linoleik asit omega-6 grubundadır ve en fazla soya, ayçiçek gibi bitkisel yağlarda bulunur. Linolenik asit ise omega-3 grubundadır ve bazı bitkisel yağlarda bulunur. Linolenik asitin uzun zincirli deriveleri olan eikosapen-

toenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) en çok balık yağında bulunur.

Linoleik asit, araşidonik asitin prekürsörüdür. Araşidonik asit ise tromboksan A₂ (TxA₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve lökotrien B₄ (LTB₄) gibi eikosanoidlerin üretilmesini sağlar ki bunların güçlü inflamatuvar etkileri vardır. PGE₂ süperoksit oluşumuna yardım eder, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır. TxA₂ trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır. LTB₄ ise güçlü bir kimyasal uyarıcıdır. Özetle omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların salınımını artırır ve vazokonstriksiyon yaparken aynı zamanda immün sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini de inhibe eder^[15-17].

Linolenik asit (omega-3) ise EPA ve DHA prekürsörüdür. Bunlar PGE₃, TxA₃ ve LTB₅ salınımını artırır. Bu grup eikosanoidler araşidonik asit ürünlerinden %90 daha az biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle artma eğilimindeki trombojenik ve inflamatuvar cevabı baskırlar. Sentezleri konakta vazodilatasyon yapar. Eikosanoid sentezinin erken döneminde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin birlikte kullanımı araşidonik asitten PGE₂ ve LTB₄ üretimini engeller^[18].

Omega-3 PUFA alınımındaki artma sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. Diyetle omega-3 PUFA alınması tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) üretimini azaltır^[19].

Omega-6 yağ asitleri en çok soya ve ayçiçek yağında bulunur ve birçok parenteral ve enteral formülasyonda kullanılan uzun zincirli trigliseridlerin (LCT) kaynağıdır. Bu yağların besin maddesi olarak tek başına kullanılmaları, potansiyel zararlı prostaglandinlerin artmasına neden olabilir. Buna ek olarak soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonlarda oldukça yüksek oranda γ -tokoferol, düşük oranda α -tokoferol bulunmaktadır. α -tokoferol hem en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan vitamin E izomeridir hem de lipoproteinler tarafından taşınmasını sağlayacak, karaciğerde bulunan spesifik bağlayıcı protein tarafından tanınan tek izomerdir. Soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonların düzenli infüzyonu sonrasında plazma lipoproteinlerinde α -tokoferol düzeyinde düşme,

buna bağlı olarak antioksidan kapasitede azalma ortaya çıkmaktadır.

PUFA içeriği düşük olan (örneğin; orta zincirli trigliserid ve soya fasulyesi kökenli LCT'nin 50/50 oranında karıştırılmasıyla ya da zeytin ve soya yağının 80/20 oranında karıştırılmasıyla oluşturulmuş) emülsiyonlarla hücre membranlarındaki yağ asidi paterni değişmekte, bu emülsiyonların özellikle α -tokoferol ile zenginleştirildiği durumlarda peroksidatif hasar daha kolay engellenmektedir^[20].

Yeni verilere göre, eikosanoid sentezini besinlerle modifiye etmek mümkündür ve bunun en kolay yolu omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini kombine etmektir. Alexander ve arkadaşları total vücut alanının %30'unda yanık oluşturulmuş domuzlara ayçiçek ve balık yağı verdiklerinde, omega-3 alan grupta daha iyi bir immün cevap saptamışlardır^[15]. Bu grubun vücut ağırlığı daha iyi ve metabolizma hızları diğer gruptan daha düşüktür. Peritonit oluşturulan domuzlarda yapılan bir başka çalışmada, beş farklı kompozisyonda yağ kullanılarak en iyi hayatta kalma süresi, eşit oranlarda balık ve ayçiçek yağı ile beslenen grupta elde edilmiştir^[21].

Kronik intraabdominal infeksiyon oluşturulmuş rat modelinde, enerjinin %15'inin 10/1 oranında balık ve ayçiçek yağından geldiği diyetle beslenen hayvanlarda mortalite sadece ayçiçek yağı alanlardan daha düşüktür^[22]. Aynı çalışmada, yaşayan hayvanlarda kupfer hücreleri lipopolisakkarid (LPS) stimülasyonundan sonra balık yağı ile beslenen grupta daha az PGE₂ üretmiştir. Bununla bağlantılı bir diğer çalışmada, sadece balık yağı ile beslenen grupta intraperitoneal lipopolisakkarid verilmesinden sonra intestinal bakteri translokasyonunda bir artma görülmüştür^[23]. Bu iki çalışma birlikte yorumlandığında, "septik inflamatuvar cevabın modülasyonu sadece bazı durumlarda yararlıdır ve eğer bu cevap çok fazla deprese edilirse konakçının mikroorganizmalarla mücadele gücünde azalmaya neden olabilir" şeklinde bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Deniz balıklarını çok tüketen popülasyonlar üzerinde yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmada, aterosklerozis, otoimmün, inflamatuvar ve allerjik hastalık, kolon, meme ve prostat kanseri insidanslarının daha düşük olduğu görülmüştür. Daha sonra, balık yağı desteği kul-

lanılarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinin inflamatuvar ve trombotik reaksiyonlara, inflamatuvar kaşeksi ve kanser gelişimine karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Söz konusu yağ asitlerinin belirtilen diğer bir olumlu etkisi de organ transplantasyonu sonrasında doku mikroperfüzyonunun iyi durumda tutulmasına sağladığı katkıdır. Daha yeni bulguların bazıları da omega-3 yağ asitlerinin kardiyak aritmi ve ventrikül fibrilasyonuna karşı koruyucu etkisidir^[20].

Omega-3 yağ asitleri bu olumlu sonuçları farklı düzeylerde gösterdikleri etkilerle ortaya çıkarırlar. Hücre membran fosfolipidlerine katılarak membran akışkanlığında artışa, iyon kanallarının açılmasının modüle edilmesine, membran reseptörleri ve enzimlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olurlar. EPA, farklı prostaglandinlerin, tromboksan ve lökotrienlerin üretimi için araşidonik asit ile direkt olarak rekabete girer. Araşidonik asitten türeyen eikosanoidler genellikle proinflamatuvar ve protrombotik iken, EPA'dan türeyen benzer mediatörlerin benzer etkileri çok daha zayıftır. Son gelişmeler, membran fosfolipidlerine katılan omega-3 yağ asitlerinin hücre sinyallerini etkileyerek çeşitli uyarılara verilen yanıtları ve hücre içi metabolizmayı düzenlediğini göstermektedir. Bunun genel sonucu hücre proliferasyonunda azalmadır.

Bunların yanında, omega-3 yağ asitleri bazı nükleer transkripsiyon faktörlerini modüle ederek (örneğin; peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörleri, nükleer faktör kappa B, sterol regülatör element 1, PUFA regülatör element) gen ekspresyonunu etkiler. Bu etkiler genel anlamda inflamatuvar yanıtta azalmaya, hücrel antioksidan defans mekanizmasında güçlenmeye ve yağın hücre içinde depolanması yerine oksidasyonunun artmasına neden olmaktadır.

Omega-3 yağ asitleri immün nütrisyon kavramı ile ilişkili olmakla birlikte, immün sistemde hücre proliferasyonuna direkt etkileri stimülasyon değil inhibisyonudur. Bununla birlikte, araşidonik asit kökenli prostaglandinlerin fazla miktarda salınımı nedeni ile immün yanıtta bozukluk ortaya çıktıysa, omega-3 yağ asitlerinin modifiye eikosanoid dengesi yolu ile sağladıkları indirekt etki bu bozukluğu ortadan kaldırabilir.

Omega-3 yağ asitlerinin inflamasyon, doku perfüzyonu, kardiyak aritmiler ve hücre metabolizması gibi çok önemli olaylar üzerinde etki göstermeleri yalnızca kronik durumlarda değil, akut hastalıklarda da kullanılabilirliklerini düşündürmektedir. Akut hastalıklarda önemli bir gereksinim, omega-3 yağ asitlerinin hızlı verilmesi ve hücre membranına katılmasıdır. Ancak balık yağı trigliseridlerinin bağırsakta pankreatik lipaz, damar içerisinde de lipoprotein lipaz tarafından hidrolizi oldukça yavaş ve etkisizdir. Orta zincirli trigliseridler (MCT), soya fasulyesi kökenli LCT ve balık yağı trigliseridlerinin 5:4:1 oranında karıştırılması ile elde edilen IV lipid emülsiyonları ile bu sorunun üstesinden gelinebilir. Bu tip preparatların plazmada eliminasyonları oldukça verimlidir, omega-3 yağ asitleri birkaç saat içinde hücre membranlarının yapısına katılır^[20,24].

NÜKLEOTİDLER

Nükleotidler RNA ve DNA'nın yapısında yer alırlar, kimyasal enerji (ATP) kaynağı olarak görev yaparlar, ikincil haberciler (cAMP, cGMP), koenzimler ve proteinlerin kovalan düzenleyicilerinde görev alırlar. Nükleotidler pürin (adenin, guanin) veya pirimidin (urasil, timin, sitozin) bazı ile bir pentoz şekeri (riboz, deoksiriboz) ve fosfat gruplarından oluşur. RNA'da bulunan nükleotidlerde riboz, DNA'da bulunanlarda deoksiriboz vardır.

Nükleotidler vücut tarafından sentez edilmekle birlikte, pürin ve pirimidin sentezi için bir miktar enerji gerekmektedir. Nükleotidlerin sentezi her organda farklı biçimlerde ve hücre siklusunun değişik dönemlerinde gerçekleşmektedir^[25].

Deneysel çalışmalarda nükleotidleri içermeyen diyet ile allogreft reddinde azalma, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı ve enfeksiyona direncin azaldığı görülmüştür. Diyette az bulunmaları hücrel immüniteyi olumsuz yönde etkilemekte ise de nükleotidler normal gıdalarla bol miktarda alınır. Diyette tüketilen tüm gıdalar nükleotid içerir, sindirim sisteminde kolayca yıkılarak bakteriler tarafından degradasyona uğratılır, baz ve nükleosid olarak kolayca absorbe edilir. Parenteral beslenme ürünlerinde ise nükleotidler bulunmaz.

Erişkinlerde nükleotidlerin tek başına immün sistem üzerindeki etkisini ortaya koyan

çalışma yoktur. Nükleotidlerin hücre kökenli immüniteyi arttırmasının bir mekanizması da T-helper (Th) 1 ve Th2 arasındaki dengeyi etkilemeleridir. IL-2 ve interferon-gama (IFN- γ) salınımı yolu ile Th1'ler hücreli immüniteyi arttırır. Th2 hücreleri IL-4 ve IL-10 salınımı ile antikor oluşumunda görev alır. Nükleotidlerden fakir diyet alımı dengeyi Th2 yönüne çevirir ve hücreli immünitede bozukluk ortaya çıkabilir. Diyete nükleotidlerin eklenmesi ile Th1 yanıtı artar, hücre kökenli immünite artar, alerjik yanıt süprese olur. Nükleotidler ile güçlendirilmiş formüllerin immün sistem üzerindeki etkilerini belirlemek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır^[9,25].

BETA-KAROTEN

Beta-karoten, sayıları 600'ün üzerinde olan doğal karotenoidlerden biridir. Karotenoidler bitkilerde fotosentez ve fotoproteksiyon görevleri bulunan aksesuar pigmentlerdir. İnsanların günlük gıdasında yaklaşık 24 adet karotenoid vardır^[26].

1970'li yıllarda çok sayıda retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmada, karotenoidden zengin beslenme ile kanser riskinin azaldığı bildirilmiştir. Diyetle karotenoid alımı akciğer ve mide kanserlerinin riskinde azalma ile daha çok ilişkili görünmekte iken; meme, prostat, özefagus ve ağız içi kanserleri ile ilgili belirsizlik sürmektedir. Karotenoidlerin antioksidan ve immüniteyi güçlendirici etkilerinin karsinogeneziste azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

İnsan kanında bulunan yedi predominant karotenoidin arasında kanserden korunmada en önemli rolü olduğu düşünülen beta-karotendir. Beta-karoten immüniteyi güçlendirici rolü olduğu bilinen vitamin-A'ya (retinol) dönüşebilir. Buna ek olarak in vitro çalışmalarda beta-karotenin lenfosit proliferasyonunu arttırdığı, serbest oksijen radikalleri (SOR) ile oluşan makrofaj reseptör kaybını engellediği, doğal öldürücü hücrelerin tümör hücrelerini öldürme yeteneklerini arttırdığı ve kanser hücrelerinin transformasyonunu engellediği bildirilmiştir.

1980'li yılların başında Ulusal Kanser Enstitüsü, birçok başka madde ve kanser türünün yanında, beta-karoten ile akciğer kanseri ilişkisini saptamaya yönelik toplum tabanlı bir çalışma da başlatmıştır. Çalışmalarda kansere yakalanma ve ölüm oranları üzerinde beta-ka-

rotenin etkisinin olmadığı görülmüştür^[27]. Bulgular beta-karoten kullanımının in vivo antioksidan etki yapmadığı, hatta belki de prooksidan etkili olduğunu düşündürmüştür. Sonuçların açıklanmasından kısa bir süre sonra tahıl üreticileri ürünlerine beta-karoten eklemekten vazgeçmişlerdir.

Sonuç olarak; in vitro çalışmalarda beta-karotenin immün fonksiyonları güçlendirici etkisi görülmekle birlikte, klinik çalışmalarda yararlı ve zararlı yönleri kesin olarak kanıtlanamamıştır.

ANTIOKSIDANLAR

Serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından etkilenme ve nötrofillerin aktivasyonu, lökosit ve monositlerin vasküler endotel hücrelere adezyonu, mikrovasküler permeabilite ve trombozun artmasına neden olur. Doku yıkımı, lökosit ve endotel hücre aktivasyonu ve aktive olmuş nötrofillerle vasküler yatakta ortaya çıkan hasar pulmoner disfonksiyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve MOY gibi komplikasyonların ortaya çıkmasında temel rolü üstlenmektedir.

Oksidatif stres sonrasında oluşan yüksek konsantrasyonlarda NO, hücre proliferasyonunu etkiler, epitel geçirgenliğinde artışa ve sepsis sırasında ortaya çıkan endotel hasarına neden olur. NO süperoksit ile etkileşerek proteinlerdeki esansiyel sülfidril gruplarını okside eden peroksinitritin oluşumuna neden olur. Peroksinitrit hızla yıkılarak lipid peroksidasyonuna ve aromatik asitlerin nitrosilasyonuna yol açar, bu da membran proteinlerinde ve endotel bariyer fonksiyonlarındaki değişikliklerle sonuçlanır. NO'nun fazla miktarda ortaya çıkışı septik şoktaki hipotansiyona katkıda bulunur. Antioksidanların ortamda yeterli konsantrasyonda bulunmaları peroksinitrit formasyonunu zayıflatma yolu ile süperoksit ve NO'nun ortaya çıkışını sınırlayarak oksidatif hasarı azaltabilir.

Kritik hastalarda önemli derecede antioksidan eksikliği olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Septik şoktaki hastalarda α -tokoferol, likopen ve beta-karoten düzeyi, yanık hastalarında antioksidan kofaktörler (selenyum ve çinko) önemli derecede azalmıştır. Sepsis ve ARDS hastalarında oksidatif stresin belirteci olan tiobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) genellikle yükselmiştir. Kritik hasta-

larda TBARS ve ekspirasyon havasında pentan gibi oksidatif stres belirteçleri yüksek, α -tokoferol ve askorbik asit seviyeleri düşük bulunmuştur.

Klinik ve deneysel çalışmalar, travma sonrasında antioksidatif sistemde SOR artışına ve ekzojen antioksidanlarda azalmaya bağlı dengesizlik ortaya çıktığını göstermiştir. Bu çalışmalarda, antioksidan kaybı ile sepsis riskinde artış ve MOY arasında ilişki saptanmıştır. O halde bu hastalarda antioksidan desteğinin yararlı etkisi olabilir. Özellikle yetersiz beslenme durumunda, antioksidanların per ve post-travmatik tüketilmelerinin ortaya çıkaracağı olası problemler nedeni ile bu maddelerle desteğe olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır^[28-31].

ESER ELEMENTLER ve VİTAMİNLER

Genelde kritik hastalıklarda eser element ihtiyacında artma olduğuna inanılır. Özellikle uzamış TPN sırasında tamamen IV alımla sınırlı kalan hastalarda yapılan çalışmalarla, günümüzde beslenme desteğinde esansiyel olarak bilinen çoğu eser element daha iyi tanımlanmıştır.

Esansiyel eser elementin temel özellikleri, diyetten kesilmesi veya yetersiz alımıyla yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin olması ve bu değişikliklerin elementin sağlanmasıyla geri dönüşümlü olmasıdır. Bu durum TPN sırasında çinko, bakır, selenyum, demir, molibden ve krom için gösterilmiştir. Ayrıca, iyot ve manganezin biyokimyasal gerekliliği ve floridin kemikler ve dişler üzerindeki yararları konusunda yeterli kanıtlar vardır. Kobalt da esansiyel olarak tanımlanmıştır, ancak gereksinimi B₁₂ vitamininin sağlanmasıyla karşılanabilmektedir.

Birçok parenteral solüsyonun içinde ihtiyacı sağlayacak kadar vitamin ve eser element vardır. Bu dozlar "Recommended Dietary Allowance (RDA)"a göre ayarlanmış olduğundan septik hastalarda yetersizdir. Suda eriyen vitaminler sınırlı miktarda depo edilir. Açlıkla beraber çok kısa sürede deplesyona uğrar (atılır). Vitamin düzeylerinin ölçümü pahalı ve yorucu olur. Pratikteki yararı tartışmalıdır. Sepsisteki düzeyleri ise gerçek vücut rezervini yansıtmaz. Sepsisin erken döneminden itibaren yerine konmalıdır. Bazı araştırmacılar çok daha agresif rejimler uygulayarak vitamin ve eser elementleri RDA'nın 10 misli dozunda verirler ve bu herhangi bir risk oluşturmaz^[32].

LİF

Yiyecekler içinde bulunan ve kimyasal sindirime dirençli maddelere lif denir. Suda çözünlüklerine göre çözünür (pektinler, zamlar, ağaç sakızı) ve çözünmeyen (selüloz, hemiselüloz) olarak iki gruptur. Çözünmeyen lifler kolon bakterileri tarafından parçalanmaya dirençli olduklarından, gaitayı oluşturan ana madde görevini yaparlar. Gaita miktarının artmasına neden olurlar. Çözünenler ise parçalanarak "short-chain fatty acids (SCFA)"lerini üretirler. GİS enzimlerine direnen besinlerin kolonda anaerobik bakteriler tarafından sindirilmesi olarak tanımlanan fermentasyon işlemi sonucu açığa çıkan SCFA bağırsak mukozasının enerji kaynağıdır. Diyetteki lifin bağırsak üzerine etkileri SCFA üzerinden olmaktadır. Şok, sepsis, yanıklar ve majör travmadan sonra mukoza bütünlüğü bozulabilmektedir. İlk bir iki gün içerisinde SCFA üretimi, musin fermentasyonu, ölü bakteriler, lümene dökülen epitel hücreleri ve bazı glikoproteinler ve polipeptidlerden sağlanmaktadır. Bu ilk dönem sonrasında azalan mukozal nütrisyon villöz yapıda atrofiye, bağırsaklarda inflamasyona ve açlık kolitine neden olur. SCFA kolonda su ve sodyum geri emilimini uyararak diyareyi engellemektedir. SCFA'nın trofik etkileri ince bağırsakta da görülmektedir ve parenteral nütrisyonun içerisinde verilse bile villus atrofisine karşı koruyucu rol oynar. Diyetteki liflerin oluşturduğu diğer fizyolojik yanıtlar; plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalma, karbonhidrat içeren yemeklere karşı gelişen glisemik yanıtta azalma ve vücuda besin ögesi sunumunda azalmadır. Dilüsyona neden oldukları ve geçiş zamanını kısalttıkları için kolon mukozasının karsinojenlerle temasını azaltarak kansere karşı koruyucu rol oynarlar.

"Food and Drug Administration (FDA)" günlük alınan 18 g lifin %25-30 kadarının çözünür olmasını önermektedir.

Enteral nütrisyon ürünlerindeki lif su emilimini sağlayarak, gaitanın hacim ve devamlılığının sürdürülmesine yardımcı olur^[33,34].

FRUKTOOLİGOSAKKARİDLER (FOS)

FOS karbonhidratların oligosakkarid grubundan olup, domates, soğan, muz, bal, buğday ve sarımsak gibi gıdalarda doğal olarak oluşur. Mide asidi tarafından kısmen hidrolize olabi-

lirler, ama üst GIS'de sindirilemez, mikroflorası tarafından fermente edildikleri kolona geçerler.

Kolondaki bifidobakterilerin gelişmesini uyaran FOS prebiyotik olarak da düşünölmeye başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde lif olarak kabul edilen FOS, İngiltere'de prebiyotik gibi kabul edilmektedir.

Günde 8 g kadar FOS'un bifidobakteri gelişimini uyardığı ve SCFA oluşumunu arttırarak tolerans probleminin önüne geçtiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir^[34-36].

YENİ ÜRÜNLER

Enteral Ürünler

Impact (Novartis): Arginin, balık yağı (omega-3), nükleotidler ile zenginleştirilmiş bir immün nütrisyon ürünüdür. Selenyumdan zengindir, laktoz, sakkaroz ve lif içermez. Protein kaynağı kazein ve L-arginindir. Yağın %12'si EPA'sı yüksek balık yağı, %9'u linoleik asit ve %21'i MCT yağ asitleridir. 500 mL'lik şişelerde bulunur.

İntestamin (Fresenius Kabi): 30 g glutamin, 1 g tributirin ve yüksek doz antioksidanlarla zenginleştirilmiş, 500 kcal/L enerji içeren bir enteral suplemandır. Farmakonütrisyon konseptine uygun olarak geliştirilmiştir. Henüz Türkiye'de kullanıma sunulmamıştır.

Jevity plus (Abbott): Yüksek enerjili (1.2 kcal/mL) ve lifli bir üründür. %75 çözünen, %25 çözünmeyen patentli lif karışımı ve FOS içerir. Protein kaynağı sodyum kalsiyum kazeinat, karbonhidrat kaynağı maltodekstrin ve mısır şurubudur. Yağların %50'si oleik asit, %30'u kanola yağı ve %20'si orta zincirli trigliseriddir. 25 g/L provitamin A aktivitesini sağlayan beta-karoten bulunur. 500 mL'lik kapalı sistem plastik şişelerde kullanıma sunulmuştur.

Novasource start (Novartis): Tüple beslenmeye başlarken geçiş ürünü olarak üretilmiştir. İçerdiği enerji azaltılmış (375 kcal/500 mL), glutaminden zengin (5 g/500 mL) ve çözünür lif (benefiber) bulunan bir üründür. Nötr aromalı 500 mL'lik şişelerde bulunur.

Oxepa (Abbott): Balık yağından eikosapentaenoik asit, borage yağından γ -lineoleik asit ve antioksidanlarla zenginleştirilmiş, yüksek enerji (1.5 kcal/mL) içeren bir üründür. Dü-

şük karbonhidrat (%28.1) ve yüksek lipid (%55.2) oranı kullanılmıştır. E ve C vitamini ile beta-karoten gibi antioksidanlardan zengindir. 500 mL'lik plastik şişelerde bulunur.

Perative (Abbott): Arginin (%2) ve beta-karoten ile zenginleştirilmiş, yüksek enerjili (1.3 kcal/mL) bir immün nütrisyon ürünüdür. Omega-6, omega-3 oranı 4.8/1'dir. Yüksek MCT (%40), L-karnitin ve taurin içerir. Selenyum, krom ve molibden eser elementleri ile zenginleştirilmiştir.

Stresson (Nutricia): Glutamin (15 g/L), arginin (8.9 g/L) ve selenyum, E ve C vitamini ile beta-karoten gibi antioksidanlar ile zenginleştirilmiş bir üründür. Omega-6, omega-3 oranı 3.45/1'dir. %40 MCT içerir. 500 mL'lik özel PACK ambalajı ile kullanıma sunulmuştur.

Stresson multifiber (Nutricia): Stressonun altı farklı lif ile zenginleştirilmiş şeklidir. Çözünür lif olarak inülin, arabik gum ve oligofruktozları, çözünmeyenlerden de selüloz, soya polisakkaridleri ve nişasta içerir.

Parenteral Ürünler

Addamel N (Fresenius Kabi): Dokuz eser element içeren bir üründür. 10 mL'lik polipropilen ampuller halinde kullanıma sunulmuştur.

ClinOleic (Baxter): %80 zeytinyağı ve %20 soya yağından oluşan bir lipid solüsyonudur. %15 doymuş, %65 tekli doymamış ve %20 çoklu doymamış yağ asidi ihtiva eder. 100, 250, 500 ve 1000 mL'lik cam şişelerde kullanıma sunulmuştur.

Clinomel (Baxter): Çeşitli miktarlarda karbonhidrat, lipid ve aminoasit içeren üç odalı plastik poşetlerde parenteral nütrisyon ürünüdür. Ozmolaritesi 1470 mosml/L (Clinomel N7-1000) ve 840 mosml/L (Clinomel N4-550) olan iki tipi vardır. N7-1000, 6.6 g azot ve 1000 kcal/L enerji içerir. N4-550 ise 3.6 g azot ve 550 kcal/L enerji içerir. Ayrıca, her tipin de 1, 1.5 ve 2 L'lik formları bulunmaktadır. Uygulamadan hemen önce sıvıların karışımı sağlanarak ozmolaritesine göre periferik veya santral bir yoldan verilir.

Dipeptiven (Fresenius Kabi): 8.2 g L-alanil ve 13.5 g L-glutamin içeren 100 mL'lik cam şişelerde kullanıma sunulmuş konsantre solüsyondur. Gerekli durumlarda parenteral beslenme formülüne eklenmesi önerilmektedir.

Kabiven (Fresenius Kabi): Türkiye'de henüz ruhsatlandırma aşamasında olan, çeşitli mik-

tarlarda karbonhidrat, lipid ve aminoasit içeren üç odalı plastik poşetlerde parenteral nütrisyon ürünüdür. Litresinde 5.3 g azot, 39 g yağ ve 97 g glikoz içerir. 1026, 1540, 2053 ve 2566 mL'lik formları vardır. Ozmolaritesi nedeniyle santral venlerden kullanıma uygundur.

Lipofundin E vitaminli (Braun): %50 MCT, %50 LCT ve %10 E vitamini içeren bir lipid solüsyonudur. 100, 250 ve 500 mL'lik cam şişelerde %10 ve %20'lik konsantrasyonlarda kullanıma sunulmuştur.

Omegaven (Fresenius Kabi): Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri (özellikle eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asit) ve antioksidan (α -tokoferol) içeren yağ solüsyonudur. Diğer yağ emülsiyonları ile birlikte verilmelidir. Tavsiye edilen total günlük lipid alımı 1-2 g/kg vücut ağırlığı olarak baz alındığında Omegaven bunun %10-20'sini oluşturmalıdır. 50 ve 100 mL'lik cam şişelerdedir ve Türkiye'de henüz ruhsatlandırma aşamasındadır.

Potasyum fosfat (Braun): Refeeding sendromu, TPN ile konsantre kaloriler alan malnütrisyonlu hastalardaki, ciddi hipofosfatemi ve diğer metabolik komplikasyonlar gibi fenomenleri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, bu tanımlama "refeeding" esnasında görülen birbiri ile alakalı düzensizliklerin tamamını içine almamaktadır. Fosfor tüketimine ilave olarak, potasyum, magnezyum ve glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, vitamin eksikliği görülmesi ve sıvı replasmanına ihtiyaç duyulması hastanın metabolik durumunda etkilidir. TPN'de bazal fosfat ihtiyacı, yetişkinlerde, 0.3-0.8 mL/kg vücut ağırlığına karşılık gelen 0.2-0.5 mmol/kg vücut ağırlığı/gündür. Ciddi hipofosfatemi tedavisinde doz, serum fosfat konsantrasyonuna göre ayarlanır. Her 0.6 mmol fosfat ile 1 mmol potasyum verilir. Günlük maksimum potasyum dozu 2-3 mmol/kg vücut ağırlığıdır. Türkiye'ye ilk defa girecek olan potasyum fosfat 20 mL'lik ampullerde kullanıma sunulmuştur ve 1 mL'si 1 mmol potasyum ve 0.6 mmol fosfat içerir.

Soluvit N (Fresenius Kabi): Suda çözünür vitaminler olan B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, nikotinamid, pantotenik asit, biotin ve folik asitin liyofilize bir karışımıdır.

Tracutil (Braun): Dokuz eser element içeren bir üründür. 10 mL'lik cam ampuller halinde kullanıma sunulmuştur.

Vitalipid N (Fresenius Kabi): İntralipid %10 bileşimi içindeki yağ fazında çözülmüş halde A, D₂, E ve K₁ vitaminleri bulunur. Erişkin ve çocuk formları vardır. Vitalipid N, normalde oral yoldan alınan gıdalardan absorbe edilen miktarda yağda çözünen vitaminlerden oluşmuş bir karışımıdır. IV infüzyon şeklinde uygulandığında içerdiği yağda çözünen vitaminler, oral yol ile alınan yağda çözünen vitaminlere benzer şekilde metabolize olur. 10 mL'lik ampuller halinde kullanıma sunulmuştur. Seyreltilmeden verilmemeli ve günlük doz 10 mL'yi geçmemelidir.

KAYNAKLAR

- Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Sucher U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? JAMA 2001;286:944-53.
- Oltermann MH, Rassa TN. Immunonutrition in a multidisciplinary ICU population: A review of the literature. J Parenter Enteral Nutr 2001;25(Suppl 2): 30-5.
- Topeli A. Yoğun bakım ünitesinde beslenme. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:11-20.
- Gündoğdu H. Cerrahi hastada parenteral ve enteral beslenme. Engin A (ed). Genel Cerrahi. 1. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2000:56-83.
- Zeigler TR, Bazargan N, Leader LM, Martindale RG. Glutamine and the gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000;3:355-62.
- Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine: A necessary nutrient for the intensive care patient. Int J Colorect Dis 1999;14:137-42.
- Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: A randomized, double-blind, controlled study. Ann Surg 1998;227:302-8.
- Heberer M, Babst R, Juretic A, et al. Role of glutamine in the immune response in critical illness. Nutrition 1996;12:71-2.
- Schmidt H, Martindale RG. Special nutrient formulas. In: Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD (eds). Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit. 1st ed. Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company, 2002:357-64.
- Moncada S. The L-arginine nitric oxide pathway. Acta Physiol Scand 1992;145:201-27.
- Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. Surgery 1981;90:244-51.
- Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation. Immunologic, metabolic and clinical outcome. Surgery 1992;112:56-67.
- Saito H, Trocki O, Wang S, et al. Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burn. Arch Surg 1987;122:784-9.

14. Heyland DK, Novak F. Immunonutrition in the critically ill patient: More harm than good? *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:51-6.
15. Alexander JW, Saito H, Trocki O, et al. The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg* 1986;204:1-8.
16. Alexander JW. Nutrition and infection: New perspectives for an old problem. *Arch Surg* 1986;121:966-72.
17. Mc Clave SA, Lowen CC, Snider HL. Immunonutrition and enteral hyperalimentation of critically ill patients. *Dig Dis* 1992;37:1153-61.
18. Bagley JS, Wan JM, Georgieff M, Forse RA, Blackburn GL. Cellular nutrition in support of early multiple organ failure. *Chest* 1991;100(Suppl 3): 182-8.
19. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71.
20. Carpentier YA. Omega-3 fatty acids: From nutrition to pharmacological properties. *Clin Nutr* 2001;20:6-7.
21. Peck MD, Ogle CK, Alexander JW. Composition of fat in enteral diets can influence outcome in experimental peritonitis. *Ann Surg* 1991;213:74-82.
22. Barton RG, Wells CL, Carlson A, et al. Dietary omega-3 fatty acids decrease mortality and kupffer cell prostaglandin E2 production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma* 1991;31:768-74.
23. Barton RG, Cerra FB, Wells CL. Effect of a diet deficient in essential fatty acids on the translocation of intestinal bacteria. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:122-8.
24. Gündoğdu H. İmmünonutrisyon. *T Klin Cerrahi* 1998;3:154-61.
25. Grimble GK, Westwood OMR. Nucleotides. In: Gershwin ME, German JB, Keen CL (eds). *Nutrition and Immunology*. 1st ed. Totowa: Humana Press, 2000:135-44.
26. Hughes DA. Effects of carotenoids on human immune function. *Proc Nutr Soc* 1999;58:713-8.
27. Omenn GS. An assessment of the scientific basis for attempting to define the dietary reference intake for beta carotene. *J Am Diet Assoc* 1998;98:1406-9.
28. Grimble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: Theory and practice. *New Horiz* 1994;2:175-85.
29. Furst P. The role of antioxidants in nutritional support. *Proc of the Nutr Soc* 1996; 55:945.
30. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
31. Preiser JC, Gossum AV, Berre J, Vincent JL, Carpentier Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 2000;28:3828-32.
32. Demling RH, DeBiaise MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995;11:651-73.
33. Royall D, Wolever T, Jeejeebhoy KN. Clinic significance of colonic fermentation. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1307-12.
34. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginin, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:299-309.
35. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V. Inulin, oligofructose and intestinal function. *J Nutr* 1999;129 (Suppl):1431-3.
36. Chow J. Probiotics and prebiotics: A brief overview. *J Ren Nutr* 2002;12:76-86.