



Sepsiste Metabolik Destek

Muhammet GÜVEN*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, KAYSERİ

Metabolic Support in Sepsis

Key Words: Metabolic support, Sepsis, Nutrition, Metabolic response, Anabolic therapy.

Anahtar Kelimeler: Metabolik destek, Sepsis, Beslenme, Metabolik cevap, Anabolik tedavi.

SEPSİSE METABOLİK CEVAP

Sepsisli hastalarda metabolik cevap birçok yönden araştırılmış ve iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, oldukça karmaşıktır ve birçok metabolik yolu içerir.

İnfeksiyona karşı oluşan akut faz cevabı hastalığa karşı vücut savunmasının en temel özelliklerinden birisidir. Akut faz cevabı, aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler, akut faz protein sentezindeki artış, artmış glikoneogenez, serum demir ve çinko seviyelerinde azalmalar ve artmış serum bakır ve seruloplazmin seviyelerini içerir. Sitokin ve hormon seviyelerindeki değişiklikler akut cevabın bir parçası olarak meydana gelir. Tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 ve IL-6 bu sitokinleri oluşturur. TNF- α ve diğer sitokinler do-

laşım yoluyla karaciğere ulaşır, burada albumin sentezini inhibe edip, akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. 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 çıkar^[1-5].

Sepsis total vücut glikoz oksidasyonunda azalma ve açlık hepatik glikoz üretiminde artma ile birlikte. Buna karşın yağ asiti oksidasyonunda ve plazma yağ asitinde artış görülür. Serum kortizolündeki artış insülin direncinin gelişiminden sorumlu çeşitli faktörlerden biridir. Kortizole ilave olarak, sepsiste görülen katekolamin, glukagon ve büyüme hormonun-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Muhammet GÜVEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, 38039, KAYSERİ
e-mail: mguven@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 26.05.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 02.06.2003

daki yükselmeler de insülin direnci oluşumuna katkıda bulunur. Hastalığa normal bir cevap olarak, vücudun tiroid hormonunun depolanmış formu olan tiroksini (T_4) aktif form olan triiodotironine (T_3) dönüştürme yeteneği bozulmuştur. Bu artmış enerji tüketimine karşı T_3 'ün miktarını azaltmak için, ciddi hastalık veya zedelenme esnasında, enerji koruyucu cevap olarak gelişmiş olabilir (ötiroid hasta sendromu). Strese cevap olarak ortaya çıkan aldosteron salınımı su ve tuz tutulmasına, sonuçta damar içi volümünün korunmasına neden olur^[1-5].

Tüm bu faktörlerin katkısı ile;

1. Metabolizma artışı sonucu oksijen ve glikoz gereksiniminde artış,
2. Glikoliz, glikoneogenez, protein ve yağ katabolizmasında artış ve insülin direnci sonucu hiperglisemi,
3. Karaciğerde protein sentezinin albuminden akut faz proteinlerine kayması ve protein

katabolizması sonucu negatif azot dengesi,

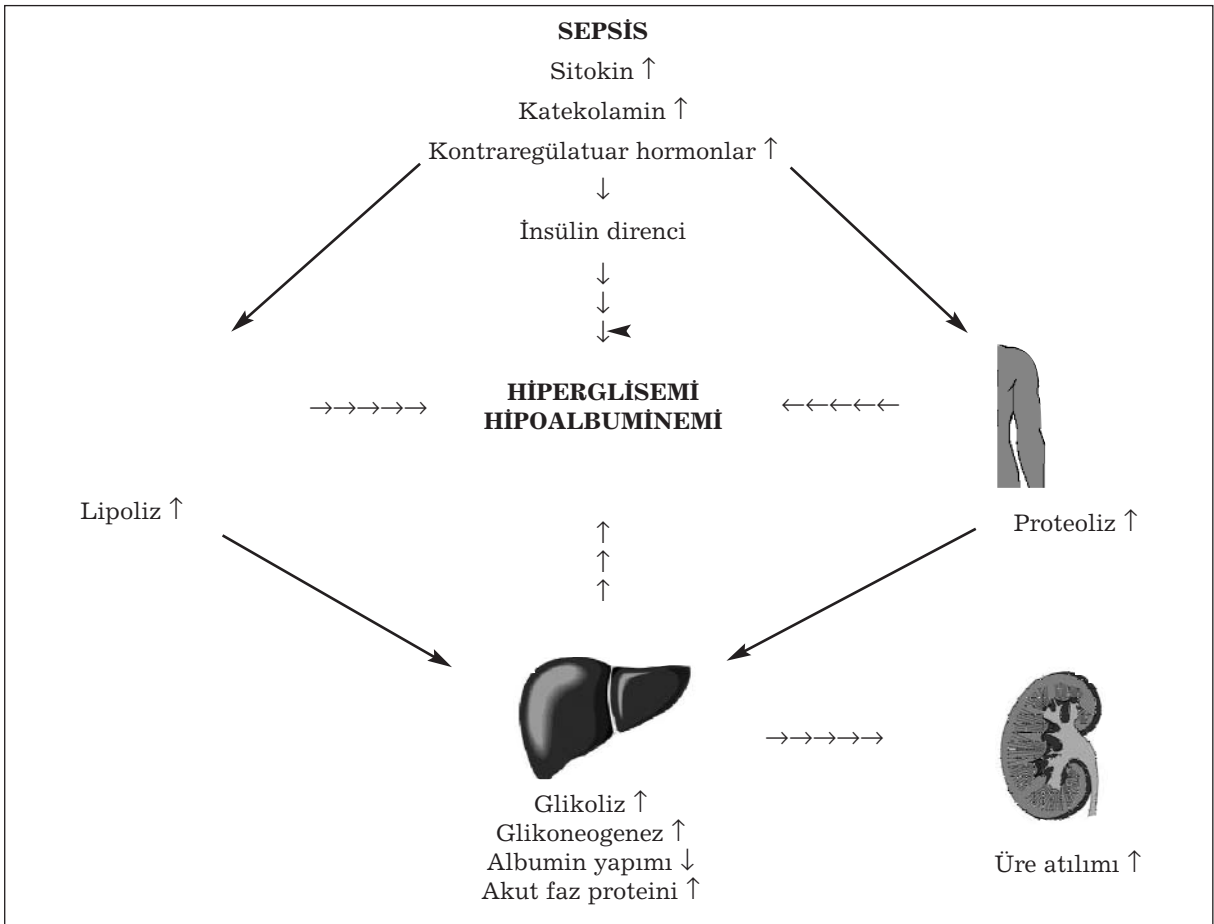
4. Glikoliz sonucu oluşan pirüvatın laktata dönüşmesi sonucu kan laktat düzeylerinde yükselme görülür^[1-6].

Sepsise metabolik cevap Şekil 1'de özetlenmiştir.

SEPSİSTE METABOLİK DESTEK

Sepsisli hastalarda metabolik desteğin amacı;

1. Malnütrisyonu önlemek,
2. Metabolik durumu düzeltmek,
3. İnflamasyon ve akut faz cevabını düzenlemek,
4. Yetersiz organlara metabolik destek sağlamak,
5. Anabolizmayı sağlamak,
6. Morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır^[2,4,5,7-9].



Şekil 1. Sepsise metabolik cevap.

Metabolik destek yöntemleri Tablo 1’de sıralanmıştır.

A. Beslenme Desteği

Enerji gereksiniminin sağlanması: Hastaların istirahat enerji gereksinimleri Harris-Benedict denklemi veya indirekt kalorimetri kullanılarak hesaplanabilir^[10].

Harris-Benedict denklemi: Kadınlar için,

Bazal enerji gereksinimi (BEG)= 655 + (9.5 x ağırlık-kg) + (1.8 x boy-cm) - (4.7 x yaş-yıl)

Erkekler için,

BEG= 66 + (13.7 x ağırlık-kg) + (5.0 x boy-cm) - (6.8 x yaş-yıl)

Sepsisli hastalarda metabolizma artışı nedeniyle enerji gereksinimleri istirahattekinden %20-50 daha fazladır. Hastalarda görülen ateş ve metabolizma artışının yanı sıra tedavi sıra-

sında kullanılan dopamin, dobutamin ve epinefrin gibi ilaçlar da enerji gereksiniminde artışa yol açar. Vücut ısısındaki her 1°C’lik artış için enerji gereksinimi %10-15 artar. Ayrıca ağrı, fiziksel aktivite ve ajitasyon gibi etmenler de enerji gereksiniminde artış oluşturur. Bütün bu faktörler göz önüne alınarak, hesaplanan BEG’ye %20 ile %50 arasında ilave yapmak gerekir. Ağır sepsis ve organ yetmezliği olan veya sepsisle beraber ağır travma, yanık veya kanserin bulunduğu hastalarda enerji gereksinimi iki katına kadar çıkabilir. Hastaların tahmini enerji ihtiyacı yaklaşık 25-35 kcal/kg/gündür^[7,9,10].

Beslenme sırasında enerji kaynağı olarak karbonhidratlar, yağlar ve proteinler (veya aminoasitler) kullanılır. Protein ve karbonhidratların enerji içeriği yaklaşık 4 kcal/g, lipidlerin 9 kcal/g olarak kabul edilebilir.

Karbonhidratlar: Sepsiste artan metabolik hızın neden olduğu enerji kaynağı gereksinimini sağlamak amacıyla glikoz metabolizmasında birçok değişiklik olur. Glikoneogenez artar, glikojen yapımı azalır, glikozun periferik kullanımını düşer, glikoza intolerans oluşur ve insülin direnci ortaya çıkar. Bunların sonucunda hiperglisemi gelişir^[1,2,7-9].

Glikoz, normal insanlarda esas kalori kaynağıdır. Hiperglisemi döneminde günlük glikoz desteği 150-180 g ile sınırlandırılır. Bu miktar glikoz bağımlı dokular için ve katabolizmayı önlemek için gerekli olan miktardır. Sepsisli hastalarda karbonhidratlar protein dışı kalorinin %50-70’ini oluşturmalıdır. Normalde günde en fazla 3-5 g/kg olarak verilmelidir. Sepsiste insülin direnci nedeniyle hücrelerin glikoz alımı bozulduğu için toplam miktarın 6 g/kg/günü geçmemesine dikkat edilmelidir. Hipokalorik rejimlerin aşırı kalorili rejimlerden üstün olduğunu ve hiperkalorik rejimlerin protein katabolizmasını daha fazla önlemediği bildirilmiştir. Aşırı glikoz yüklenmesi ateş yükselmesine, kan glikoz ve karbondioksit düzeylerinde yükselmeye neden olur. Büyük miktarlarda dekstroz uygulaması ayrıca glikoz intoleransı, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve yağlı karaciğere yol açabilir^[1,2,7-9,11,12].

Lipidler: Enteral beslenmede uzun ve orta zincirli trigliseridler, parenteral beslenmede ise uzun zincirli trigliseridler kullanılmaktadır.

Tablo 1. Sepsiste metabolik destek.

A. Beslenme desteği
1. Enerji gereksiniminin sağlanması
2. Azot dengesinin sağlanması
3. Vitamin desteği
4. Eser elementler
5. Elektrolitler
6. Su dengesinin sağlanması
B. Anabolik ve antianabolik tedaviler
1. Glutamin
2. İnsülin
3. “Growth” faktörler
• “Growth” hormon (GH)
• İnsülin benzeri “growth” faktör-1 (IGF-1)
• GH + IGF-1
• GH-salgılatıcı hormon (GH-RH)
4. Gonadol steroidler
5. İlaçlar
6. Kas stimülasyonu
7. Çevresel ısı
C. Diğer yaklaşımlar
1. Metabolizma değiştirici tedavi
2. Antioksidan tedavi
3. Antiinflamatuvar tedavi
4. Aktive protein C

Lipidlerin enerji içeriği protein ve karbohidratlardan fazladır. Bu nedenle, protein dışı enerjinin içinde lipid kaynaklı enerjinin fazla olması hiperglisemi ve hiperkapninin önlenmesi için önerilmiştir. Ancak intravenöz (IV) yağ emülsiyonlarının immünsüpresif etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bir meta-analiz lipid kullanılmayan çalışmalarda komplikasyonların daha az olduğunu göstermiştir^[1,7,8,13].

Yağ asitleri prostaglandinlerin ve diğer eikosanoidlerin prekürsörüdür. Ayrıca, trombosit fonksiyonları, hücre membranı ve immünitete de görev alır. Uzun zincirli trigliseridlerin (LCT) metabolizması sırasında araşidonik asitten prostaglandin 2 serisi bileşiklerin sentezinin arttığı ve özellikle PGE₂'nin güçlü bir immünsüpresif olduğu bulunmuştur. Bu prostaglandin süpresör T-hücrelerini aktive eden immünglobulin yapımını ve fagositozu baskılar. Ayrıca, bu lipidlerin fazla verilmesi akciğerde gaz değişimini olumsuz etkileyebilir. LCT'nin immünsüpresif etkilerinden dolayı orta zincirli trigliseridler (MCT) denenmiştir. LCT'lerden daha az immünsüpresif oldukları bildirilmesine rağmen immün sistem üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yetersizdir. Ancak natural killer hücre fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. LCT'lerden daha hızlı hidrolize uğradıklarından vücutta birikmezler. Ancak tek başlarına fazla miktarda verilmesi toksisiteye neden olabilir. Omega-3 poliansatüre yağ asitlerinden üretilen eikosanoidlerin araşidonik asitten üretilenlere göre daha az immünsüpresif oldukları gösterilmiştir. Linoleik asitten üretilen prostaglandin 3 serisi ile gama linoleik asitten üretilen prostaglandin 1 serisinin immün sistem ve inflamatuvar sistem üzerine daha az baskılayıcı olduğu ve proinflamatuvar gen ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. Beslenme rejimlerinde omega-3 yağ asitlerinin artırılmasının sepsisli hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir. Zeytin yağı kaynaklı beslenme ürünlerinin sepsiste kullanımı ise henüz belirsizdir^[7-9,14,15].

Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı, en azından şimdilik, sepsisli hastalarda protein dışı enerjinin düşük tutulması ve en fazla %20-35'inin lipidlerle karşılanması önerilmektedir. Verilecek lipidlerin uzun-orta zincirli trigliseridlerden oluşması ve günlük yağ içeriği-

nin 2 g/kg'ı geçmemesi uygundur. %20-30'luk lipid solüsyonları tercih edilmeli ve uzun süreli infüzyon şeklinde verilmelidir. Aşırı lipid verilmesi akciğer hemodinamikleri ve gaz değişimini olumsuz yönde etkileyebilir^[1,7-9,14,15].

Azot dengesinin sağlanması: Proteinler aminoasitlerden oluşan azot içerikli bileşiklerdir. Akut streste net protein katabolizması hızlanmış ve beslenmeye anabolik cevap bozulmuştur. Bu durumda vücut rezervleri 24-48 saat içinde hızla azalır. Vücuttaki total proteinin %20 kadarı kaybolabilir. Organizma ilave glikoz ve aminoasit üretmek için iskelet kaslarını katabolize ederek glikoneogenezi artırır. Beslenmenin amacı yeterli azot sağlayarak kas ve organ kaybını en aza indirmektir. Uygun beslenme desteğinin immünitelyi güçlendirdiği, enfeksiyonları azalttığı, morbidite ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir^[1,2,6,8,9,16].

Normalde enerji gereksiniminin yaklaşık %20'sinin proteinlerle karşılanması gerekir. Hastanın azot dengesi protein gereksiniminin değerlendirilmesinde önemlidir. Ağır sepsisli hastalarda ileri derecede negatif olabilir. Beslenme ve ekzojen aminoasitler katabolizmayı ve oksijen tüketimini azaltır, ancak ağır hastalarda pozitif bir azot dengesi sağlamak her zaman mümkün olmayabilir. Üstelik fazla protein verilmesi enerji gereksinimini ve karbondioksit üretimini artırabilir^[7,8,14,17,18].

Protein katabolizmasının olumsuz etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir^[1,6,14,15,19].

Normal bir kişide 0.8 g/kg/gün (10-12 g/gün azot) olan protein gereksinimi sepsiste 1.2-2.2 g/kg/güne (16-20 g/gün azot) çıkabilir. Genellikle günlük 200-300 mg/kg azot (1.2-1.8 g/kg/gün protein; her 1 g azot için 6.25 g protein) yeterli olmaktadır^[1,4,7,8,18,19].

Tablo 2. Protein katabolizmasının olumsuz etkileri.

- Yara iyileşmesinin bozulması
- Immünitete bozulma
- Pıhtılaşma bozukluğu
- Bağırsak fonksiyonlarında azalma
- Kas güçsüzlüğü
- Solunum yetmezliği
- Hipoalbuminemi

Sepsiste tipik olarak dallı-zincirli aminoasitler (DZAA) azalmış ve bunların yerine aromatik aminoasitler artmıştır. Aromatik aminoasitler sepsisteki ensefalopatiden sorumlu olan yalancı nörotransmitter yapımını artırır. Sepsisli hastalarda DZAA kullanımının azot dengesini ve glutamin düzeyini düzelttiği, anabolik göstergelerde iyileşme sağladığı ve mortalitede düzelmeye yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle sepsisli hastanın beslenme rejiminde DZAA'ların yer alması önerilmektedir^[7-9,19-22].

Sepsiste arjinin kullanımının mortalite ve nozokomiyal infeksiyon gelişiminde azalma sağladığı bildirilmektedir. Bu nedenle sepsis tedavisinde yeri olabilir. Ancak bu verinin başka çalışmalarla desteklenmesi gereklidir^[8,17,20].

Taurin, metionin ve sisteinden türeyen bir maddedir. İmmün regülatuar etkileri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, antioksidan rolü olduğu ve büyümede de rol oynadığı ileri sürülmektedir. Halen immünite artırıcı beslenmedeki rolü değerlendirilmektedir^[17].

Sepsiste kullanımı ile ilgili çalışmaların yapıldığı diğer aminoasit glutamindir. Glutaminle ilgili bilgi anabolik tedaviler bölümünde anlatılacaktır.

Beslenmede karbonhidrat, lipid ve proteinlerin dağılımı: Beslenme sırasında verilecek maddelerin içeriklerini ve enerji kaynaklarının dağılımını belirlerken ilk yapılacak işlem protein kaynaklı ve protein dışı enerji miktarının belirlenmesidir. Ağır stres altındaki hastalarda protein dışı kalorinin azota oranı 100/1 olarak önerilmektedir. Buna göre aşağıdaki formüller kullanılabilir^[5,10]:

Azot gereksinimi (g)= Toplam enerji gereksinimi/100

Protein gereksinimi (g)= Azot gereksinimi x 6.25

Protein kaynaklı enerji (kcal)= Protein gereksinimi x 4= 4 x (6.25 x toplam enerji gereksinimi/100)

Protein dışı enerji= Toplam enerji gereksinimi-protein kaynaklı enerji

Bulunan protein dışı enerjinin %50-70'i karbonhidrat, kalanı lipid olarak verilir.

Örnek olgu: Ağır sepsisli 70 kg ağırlığında, 170 cm boyunda ve 50 yaşında erkek hastanın beslenme formülü;

BEG (kcal/gün)= 66 + (13.7 x 70) + (5.0 x 170) - (6.8 x 50)= 1535 kcal

Hastalığın ağırlığından dolayı %50 enerji eklersek, enerji gereksinimi yaklaşık 2300 kcal/gün olur.

Protein gereksinimi (g)= 6.25 x 2300/100= 144 g/gün

Protein kaynaklı enerji (kcal)= 4 x (6.25 x 2300/100)= 575 kcal/gün

Protein dışı enerji= 2300 - 575= 1725

Karbonhidrat miktarı (g)= 1725 x %70/4= 302 g/gün

Lipid miktarı (g)= 1725 x %30/9= 58 g/gün olur.

Diğer enerji kaynakları: Sepsiste yeni enerji kaynakları olarak ksilitol, sorbitol ve gliserol denenmektedir. Bu substratlar kan glikoz düzeyini yavaş yükselttikleri için özellikle sepsiste gelişen karbonhidrat intoleransında önemli olabilir. Yapılan çalışmalarda ksilitolün sepsisli hastalarda yüksek glikoz düzeylerini önlediği, hepatik glikoz yapımı için enerji kullanımını azalttığı ve yağ asitlerinin salınımını ve oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu enerji kaynaklarının sepsiste kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Gelecekte daha fazla bilgi elde etmek olası olabilir. Şimdilik laktik asidoza neden olabildikleri için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir^[8,23].

Eser elementler: Sepsiste eser elementlerin özellikle yara iyileşmesinde ve immün cevabın düzeltilmesinde rolü olabilir. Sepsiste selenyum düzeyinin düştüğü görülmüştür. Düşük selenyum düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi olabilir. Sepsisli hastalar ağır oksidatif stres altındadır. Selenyum içeren enzimler lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur ve inflamatuvar olayı düzenlemede rol alır. Bu nedenle selenyum verilmesi hastalarda çoklu organ yetmezliğine karşı koruyucu olabilir. Yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmekle beraber henüz hangi dozda ne kadar süre verilmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur. Şimdilik 120 µg/günlük destek dozunun yeterli olduğu belirtilmektedir^[5,8,14,15,24].

Çinko eksikliği özellikle yara iyileşmesini ve immün cevabı bozmaktadır. Çinko protein sentezi için gereklidir. Enerji üretimi için sitokrom oksidazın kofaktörü olarak görev alır. Bir-

çok metabolizma enziminde de kofaktördür. Antioksidan özellikleri vardır. Süperoksit dismutaz aktivitesinde de kofaktör olarak çalışır. Hastalara günlük 15-20 mg/gün çinko verilmesi önerilmektedir. Bunların yanında günlük 100-800 µg manganez, 100-250 µg molibden, 1-7 mg demir ve 0.3-0.5 mg bakır verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Bakır birçok enzim sistemi, pıhtılaşma döngüsü ve katekolamin metabolizmasında kofaktör olarak görev alır. Ayrıca, yara iyileşmesi ve antioksidan sistemlerde de rol oynamaktadır^[5,7,8,14,15]. Bütün bu elementleri birarada bulunduran hazır preparatlar mevcuttur.

Elektrolit dengesi: Günlük sodyum gereksinimi normal bireylerde vücuttan oluşan kayıplara ilave olarak 70 mmol kadardır. Sepsisli hastalarda sodyum atılımını engelleyen bir durum olmadıkça enteral ve parenteral beslenme ile 60-150 mEq arasında sodyum verilmelidir. Günlük gereksinimler potasyum için (böbrek yetmezliği, yanık ve rabdomyolize dikkat) 60-10 mEq, klor için 40-100 mEq, fosfor için 10-60 mmol, kalsiyum için 5-20 mEq ve magnezyum için 10-20 mEq'dır. Ancak bu miktarlar her bir maddenin özel olarak kaybedildiği veya yük-

seldiği durumlarda değişiklik gösterebilir. İdeal olan günlük takiplerle bunların ayarlanmasıdır^[1,5,7,14,15].

Vitaminler: Sepsisli hastalarda vitamin gereksinimini gösteren özel kılavuzlar mevcut değildir. Normal bireylerin günlük gereksinimleri dikkate alınarak vitamin replasmanı yapılması uygun olacaktır. Sepsisli hastalarda vitamin A ve C düzeylerinde anlamlı düşüşler görülür. Ağır infeksiyonlarda 5000 ünitenin üzerinde A vitamini ve 80 mg'ın üzerinde C vitamini replasmanının infeksiyonla-ilişkili hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Sepsisli hastalarda verilmesi önerilen vitamin dozları Tablo 3'te verilmiştir^[5,7,14,15,25,26].

Sıvı replasmanı: Normal bir insanda idrarla günlük sıvı kaybı 1000-1500 mL kadardır. Buna ilave olarak 600-800 mL hissedilmeyen kayıp oluşur. Ateşi olmayan sepsisli hastalarda 200-1000 mL kadar ilave sıvı ihtiyacı oluşmaktadır. Ateşi olan hastalarda her 1°C için 300 mL sıvı kaybı tahmin edilmektedir. Hastada açık yara, yanık, dren ve nazogastrik boşaltma veya fistüller nedeniyle sıvı kaybı artabilir. Genel olarak sepsiste sıvı ihtiyacının 2500-3500 mL arasında olduğu kabul edilmektedir. An-

Tablo 3. Sepsisli hastalara verilmesi gereken vitamin miktarları.

Vitamin	Doz (günlük)	Etkisi
Vitamin A	> 5000 IU	Antioksidan, yara iyileşmesi, lenfosit fonksiyonlarının sürdürülmesi, fagositoz
Vitamin C	100 mg	Antioksidan, yara iyileşmesi, nötrofil fonksiyonlarının artırılması
Vitamin D	400 IU	Kalsiyum metabolizması
Vitamin K	80 µg (enteral) 1-2 mg (parenteral)	Pıhtılaşma faktörleri
Tiamin	1-4 mg	Oksidasyonun yavaşlatılması, NADP sentezi
Niasin	20-40 mg	Enerji üretimi için elektron transferi, karbonhidrat metabolizması ve protein sentezi için gerekli, insülin etkisini artırır
Vitamin B ₁₂	2-5 µg	Tüm enerji kaynakları için koenzim A'nın bir parçası olarak görev alır
Folik asit	200-400 µg	DNA ve protein sentezi, eritrosit oluşumu
Piridoksin	2-5 µg	Aminoasit, protein ve nükleik asit metabolizmalarında kofaktör
Pantotenik asit	4-15 mg	Tüm enerji kaynakları için koenzim A'nın bir parçası olarak görev alır
Vitamin E	8-10 mg	Antioksidan, immün cevabın artırılması

çak yaşlı hastalarda sıvı kaybını yerine koyarken kalp yetmezliği olabileceği göz önünde tutulmalı ve santral venöz basınç ölçümü ile veya pulmoner wedge basıncı izlenerek tedavi verilmelidir. Sıvı dengesi ile ilgili ayrıntılı bilgi hemodinamik resüsitasyon bölümünde anlatılmıştır^[1,5,7,14,15].

İmmün nütrisyon (immünite artırıcı beslenme) kavramı: Bazı özel besinler immünite artırıcı etkilerinden dolayı bu grupta değerlendirilmiştir. Bunlar arjinin, glutamin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleridir.

Arjinin T-hücre fonksiyonlarını ve T-helper düzeylerini normale getirir, kollajen ve hidrok-siprolin depolanmasını artırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Arjinin aynı zamanda bir nitrik oksit kaynağıdır. Özellikle sepsiste nitrik oksit damar tonusu üzerine olan etkilerinden dolayı hipotansiyona neden olabilir. Veriler henüz arjininin sepsiste kullanımını desteklemektedir^[8,15,17,20,27].

Glutamin diğer bir immünite artırıcı aminoasittir. Bu konuda ayrıntılı bilgi anabolik tedaviler bölümünde anlatılmıştır.

Nükleotidler DNA ve RNA prekürsörleridir. Gastrointestinal sistem mukoza hücreleri, lenfositler ve makrofajlar gibi hızlı büyüyen hücrelerde replikasyonu artırır. Bunun sonucunda immün cevabı iyileştirirler. Hayvan modellerinde enfeksiyona direnci artırdıkları gösterilmiştir^[17,27,28].

Omega-3 yağ asitleri ile ilgili bilgi lipidler kısmında verilmiştir.

İmmünite artırıcı beslenmenin yoğun bakım hastalarında enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak güncel bilgiler sepsisli hastalarda zararlı olabileceği ve kullanılmaması gerektiği şeklindedir^[7,8,17,29].

B. Anabolik ve Antianabolik Tedaviler

Bu tedavilerden beklenen yararlar Tablo 4'te gösterilmiştir^[20,30,31].

Glutamin: Esansiyel olmayan bir aminoasit olarak kabul edilmesine rağmen, katabolik durumlarda artmış substrat ve prekürsör gereksinimi glutamini protein sentezi, glikoneogenez ve glutatyon sentezi için önemli bir madde haline getirmektedir. Vücuttaki serbest aminoasitlerin %20'sini, iskelet kasındaki serbest aminoasit havuzunun %60'ını oluşturmaktadır.

Tablo 4. Anabolik tedavinin olası yararları.

- Yağsız vücut kitlesinin korunması
- Kas gerginliğinin düzeltilmesi
- Mobilizasyonun kolaylaştırılması
- İmmüitenin düzeltilmesi
- Yoğun bakımda yatış süresinin kısaltılması
- Mortalite ve morbiditenin azaltılması

Glutamin hızlı çoğalan immün sistem ve bağırsak mukozası gibi hücrelerde direkt enerji kaynağı olarak kullanılır. Sepsis gibi stres durumlarında serum glutamin düzeyi düşer ve kaslardan glutamin salınımı artar. Fakat bu ihtiyacı karşılamakta yetersiz kalmaktadır^[6,7,15,19,20,28,29,31].

Glutamin ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır. Hafif olgularda parenteral beslenmede kullanımı sonucu;

1. Azot dengesi düzelir.
2. Kas glutamin düzeyindeki düşüş azalır.
3. İmmünite düzelir.
4. Hastanede yatış süresi azalır.
5. Gastrointestinal sistemin bariyer fonksiyonu düzelir^[6,7,15,19,20,28,29,31].

Ancak daha ağır hastalarda cevaplar değişken olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterilmişken, diğerlerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Enteral beslenmede etkinliği belirgin değildir. Bazı çalışmalarda enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı (immünite artırıcı beslenme), diğerlerinde etkilemediği bulunmuştur. Yine bazı hastalarda immün sistemin uyarılmasının zararlı olabileceği bildirilmiştir. İmmünolojik etkilerinin dışında endokrin, inflamatuvar ve metabolik cevaplar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada TNF P55 ve P75 reseptörlerini azalttığı gösterilmiştir. Glutaminin sepsiste kullanımı hala tartışmalıdır. Kısa süreli kullanımda etkisinin olmadığı, uzun süreli kullanımda genel mortaliteyi değiştirmede, ancak enfeksiyon gelişimini ve enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir. Buna karşın, bazı çalışmalarda mortaliteyi artırdığı rapor edilmiştir. Yalnız başına kullanılmamalıdır. Karaciğer, böbrek hastaları ve ensefalopatilerde dikkatli olunmalıdır^[6,7,15,17,19,20,28,29,31].

İnsülin: Vücuttaki en önemli anabolik hormondur. Zayıf glisemik kontrol hiperkatabolik durum ve insülin direncine yol açarak immün fonksiyonları bozar. İnsülinin anabolik etkileri insülin benzeri “growth” faktör (IGF)-1 ile ilişkilidir. İnsülin infüzyonu IGF-bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sentezini bozarak ve IGFBP-3’ün proteolitik aktivitesini ve IGF-1’in IGFBP-3’e afinitesini azaltarak etki eder. Sonuçta glikoz ve aminoasit “uptake”i artar ve protein yıkımı azalır. İnsülin protein sentezini de artırır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yoğun glisemik kontrolün (kan glikoz düzeyi 80-100 mg/dL) yoğun bakım hastalarında mortaliteyi (%8’den %4’e) ve yoğun bakımda kalış süresini azalttığı bulunmuştur. Aynı bulgular sepsisli hastalarda da elde edilmiş ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümlerin azaldığı bulunmuştur. Benzer şekilde yoğun glisemik kontrolün sepsisin rol aldığı ağır hastalık polinöropatisi gelişimini de azalttığı gösterilmiştir^[20,31-33].

Yoğun bakım hastalarında başka bir yaklaşım insülinin glikozla birlikte kullanımınıdır. Sepsiste azalmış olan insülin cevabı nedeniyle glikoz yeterince kullanılamamaktadır. Bu hastalara glikozla birlikte insülin verilmesinin hasta sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir^[29,32].

“Growth” faktörler: Rekombinant insan “growth” hormonu (GH) en güçlü anabolik ajanlardanır. Kaslarda serbest glutamin kaybını azaltır, antioksidan savunmayı artırır, proinflamatuar sitokin üretimini kontrol eder. Ayrıca azot, fosfor ve potasyum retansiyonunu düzeltir, yara iyileşmesini uyarır. Ancak bu olumlu etkilerinin klinik sonuçlarda düzelmeye neden olmadığı ve özellikle sepsisli hastalarda zararlı olabileceği bildirilmektedir. Yoğun bakım hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalar GH kullanımının bu hastalarda mortaliteyi artırdığını göstermiştir. Bunun nedeni bu hastalarda GH’nin aktif olması veya olsa bile zararlı etki göstermesine bağlanmıştır. GH hücre hasarını tetikleyebilir veya beraberinde bulunan endokrin bozukluklarının yan etkilerini artırabilir. Ayrıca immün modülasyon, insülin direncinde artış, metabolik hızın artması ve yetersiz beslenme de olumsuz sonuçlara katkıda bulunan diğer faktörler olabilir. Güncel veriler sepsiste GH kullanımını desteklememektedir^[6,7,18,20,30,31].

IGF-1 başka bir “growth” faktördür. Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalar IGF-1’in GH’nin yaptığı yan etkilere neden olmadan yeterli anabolik etki sağladığını göstermiştir. IGFBP-3 ile birlikte verildiğinde kan glikoz düzeylerinde değişiklik yapmadan kas protein sentezini artırdığı gösterilmiştir. GH-RH ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Teorik olarak IGF-1 ve GH-RH’nin sepsisli hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak deneysel çalışmalarda sepsisli hastaların postreseptör IGF-1 direnci nedeniyle bu faktörün antiproteolitik etkisine yanıt vermediği bulunmuştur. Kesin karara varmak için daha kapsamlı klinik çalışmaların sonucunu beklemek gerekir^[6,18,30,31].

Gonadol steroidler: Gonadol steroidlerden testosteron, testosteron analogları (oksandrolon) ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yanık ve travma hastalarında kullanılmıştır. Yanık hastalarında testosteronun protein katabolizması ve aminoasit kullanımını etkilediği ve alkolik hepatitlerde sağkalımı düzelttiği gösterilmiştir. Ancak travma hastalarında beslenme parametreleri ve klinik sonuçlar üzerine bir yararı gösterilememiştir. Sepsiste testosteronun baskılandığına dair veriler bulunmasına rağmen, bu hastalarda testosteron tedavisinin etkinliğine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Deneysel çalışmalarda estradiol ve dehidroepiandrostenedionun da immün modülatör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bulgular klinik çalışmalarda yetersiz kalmıştır. Fakat diğer yardımcı tedavilere eklenmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir^[20,31,34,35].

İlaçlar: Adrenerjik uyarı hastalarda enerji ve oksijen kullanımını artırabilir ve kas katabolizmasını hızlandırabilir. Çeşitli çalışmalarda dopamin, epinefrin ve norepinefrin kullanımının septik şoklu hastalarda enerji gereksinimini artırdığı gösterilmiştir. Sepsiste metabolizmanın hızlandığı düşünülürse, teorik olarak metabolizmanın yavaşlatılması ve katabolizmanın düzeltilmesinde beta-blokerlerin yararları olabilir. Bu yararlı etkiler travma ve yanık hastalarında gösterilmiş olmakla birlikte sepsisli hastalarda yeterli bulgu yoktur. Sedatif ve kas gevşetici ilaçlarla opiyoidlerin bazı yoğun bakım hastalarında bazal enerji tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Potansiyel olarak yararlı olabilir. Ancak sepsisli hastalarda daha

fazla kanıta gereksinim vardır. Pentoksifilin ve amrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörlerinin makrofajlarda TNF salınımını azaltarak protein katabolizmasını önlediği ve plazma laktat konsantrasyonlarını düzelttiği ratlarda gösterilmiştir^[6,19,20,31,36].

Kas stimülasyonu: Kas yapısını ve bütünlüğünü korumak ve atrofiyi önlemek için hareketli hastalarda aktif egzersizler, hareketsiz hastalarda pasif egzersizler ve kasların elektriksel uyarımı yapılabilir^[31].

Çevresel ısı: Hastanın bulunduğu ortam ısısının normal olması (22°C) ısı üretimi için enerji harcanmasını ve protein katabolizmasını yüksek ısıli ortamlara göre anlamlı derecede azaltmaktadır^[31,37].

C. Diğer Yaklaşımlar

Metabolizma değiştirici tedavi: Bazı ilaçların strese metabolik cevabı değiştirebileceği gösterilmiştir. Sitokin antikorları veya glikokortikoid reseptör inhibitörleri deneysel çalışmalarda sepsise bağlı kas yıkımını bloke etmiştir. Ancak klinik kullanımla ilgili veriler yetersizdir. Hemofiltrasyon vücuttan sitokinlerin uzaklaştırılmasını sağlayarak inflamatuar cevabın ve metabolik değişikliklerin düzeltilmesinde yardımcı olabilir. Kalsiyum antagonisti olan dantrolenin sepsise bağlı protein yıkımını önlediği gösterilmiştir. Gelecekte sepsis metabolizmasını değiştirmeye yönelik konulardan biri de gen tedavisi olabilir^[6,19,31,37,38].

Antioksidan tedavi: Sepsiste oksidatif stres artmıştır. Selenyum, vitamin A, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanların miktarı azalmıştır. Antioksidanların kullanımı hastalarda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önleyebilir. Ancak hayvan çalışmaları cesaret verici olmasına rağmen, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve reperfüzyon hasarı gibi bazı durumlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Genel yaklaşım eksik olan antioksidanların yerine konması şeklindedir^[1,4,14,15,20,39].

Antiinflamatuvar tedavi: Araşidonik asit metabolitleri tromboksan A₂, prostasiklin ve PGE₂ ateş, taşikardi, takipne ve laktik asidoza yol açabilir. Metabolizmayı hızlandırabilir, enerji ve oksijen gereksinimini artırabilir. Siklooksijenaz inhibitörü ibuprofenin bu hastalar-

da ateş, kalp hızı, solunum sayısı ve laktik asidozu azalttığı gösterilmiştir. Ancak mortalite üzerine belirgin etkisi olmamıştır^[1,2,4,37,38,40].

Glikoz kontrolü: Eski bilgiler yoğun bakım hastalarında plazma glikoz düzeyleri > 200-250 mg/dL olmadıkça insülin tedavisine gerek olmadığı şeklindeydi. Ancak bir çalışmada cerrahi yoğun bakım hastalarında plazma glikoz düzeylerinin 80-110 mg/dL arasında tutulmasının mortaliteyi, organ yetmezlik ve infeksiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir^[41]. Bu nedenle son sepsis rehberi plazma glikoz düzeyinin en fazla 150 mg/dL olması gerektiğini önermektedir^[42]. Bunu sağlamak için plazma glikoz düzeylerine saatlik bakılması ve insülinin sürekli infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir.

Bütün bu tedavilerin dışında, sepsiste kullanılan her bir ilacın veya yöntemin metabolizma üzerine etkisi olabilir. Hastanın volüm durumunun düzeltilmesi, inflamasyonun ortadan kaldırılması ve en önemlisi infeksiyonun tedavisi metabolik bozuklukların önlenmesinde rol oynar. Renal replasman tedavileri ve organ destek tedavileri de metabolik durumun düzeltilmesinde önemli etkilere sahiptir. Yukarıda anlatılan önlemlere ek olarak hastanın izlemi sırasında ortaya çıkabilecek özel metabolik durumlara yönelik tedaviler de (asit-baz dengesinin düzeltilmesi, beslenme parametrelerinin düzeltilmesi, elektrolit bozukluklarının önlenmesi, oksijen verilmesi ve mekanik ventilasyon uygulanması gibi) ihmal edilmemelidir.

Sonuç olarak; sepsis birçok sistemi ilgilendiren bir durumdur. Her duruma yönelik tedavilerin yapılması ve destekleyici önlemlerin alınması önemlidir. Metabolik destek konusunda çok sayıda çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Ancak hastanın durumunu iyileştirdiği ve sonuçları etkilediği gösterilen en önemli destek beslenmedir. Şu andaki bilgiler beslenmenin enteral yol ile sağlanmasının daha güvenli olduğu şeklindedir. Beslenme ile hem metabolik değişikliklerin önlenmesi hem de oluşan bozuklukların düzeltilmesine yardım edilebilir. Fakat unutulmaması gereken en önemli konu, en iyi metabolik desteğin hastalığın kendisinin tedavisi olduğudur.

KAYNAKLAR

1. Orr PA, Case KO, Stevenson JJ. Metabolic response and parenteral nutrition in trauma, sepsis, and burns. *J Infus Nurs* 2002;25:45-53.
2. Trager K, Leverve X, Radermacher P. Metabolism in sepsis and metabolic effects of drug therapy. *Advances in Sepsis* 2003;2:118-26.
3. Hasselgren PO. Burn and metabolism. *J Am Coll Surg* 1999;188:98-103.
4. Tayek JA. Nutrition. In: Bongard FS, Sue DY (eds). *Current Critical Care Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2002:126-45.
5. Winkler MF, Manchester S. Nutritional care in metabolic stress: Sepsis, trauma, burn and surgery. In: Mahan LH, Escott-Stump S (eds). *Karuse's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:663-80.
6. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Metabolic response to injury and sepsis: Changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997;13(Suppl):52-7.
7. Nitenberg G. Nutritional support in sepsis: Still skeptical? *Curr Opin Crit Care* 2000;6:253-66.
8. Ortiz-Leyba C, Ortiz-Moyano C, Jimenez-Jimenez FJ, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL. Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 2003;10:26-33.
9. Chioloro R, Kinney JM. Metabolic and nutritional support in critically ill patients: Feeding the whole body or individual organs? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:127-30.
10. MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition* 2003;19:233-9.
11. Murphy A, Scott A. Artificial nutritional support-what are the options? *Hospital Pharmacist* 2000;7:146-54.
12. Patino JF, de Pimiento SE, Vergara A, Savino P, Rodriguez M, Escallon J. Hypocaloric support in the critically ill. *World J Surg* 1999;23:553-9.
13. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998;280:2013-9.
14. Jeejeebhoy KN. Nutrition in critical illness. In: Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:1106-15.
15. Hutchins AM, Shronts EP. Metabolic stress and immune function. In: Skipper A (ed). *Dietitian's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*. 2nd ed. Gaithersburg: ASPEN, 1998:353-82.
16. Case KO, Cuddy PG, Dooling McGurk EP. Nutrition support in the critically ill patient. *Crit Care Nurs Q* 2000;22:75-89.
17. Hawker FH. How to feed patients with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:247-52.
18. Campbell IT. Nutrition support in patients with multiple organ failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:211-6.
19. Wray CJ, Mammen JM, Hasselgren PO. Catabolic response to stress and potential benefits of nutritional support. *Nutrition* 2002;18:971-7.
20. Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR, Griffith DP. Adjunctive therapies in nutritional support. *Nutrition* 1997;13(Suppl):64-72.
21. Freund HR, Hanani M. The metabolic role of branched-chain amino acids. *Nutrition* 2002;18:287-8.
22. Garcia-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain aminoacids in septic patients: Clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997;25:418-24.
23. Schrickler T, Gross G, Wolfel R, Georgieff M. Enhancement of fatty acid mobilization and oxidation by glucose-xylitol compared to glucose alone in posttraumatic and septic patients. *Nutr Hosp* 1995;10:13-8.
24. Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW. The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors* 2001;14:199-204.
25. Demling RH. A Glutamine Enriched Micronutrient Replacement Therapy After Severe Trauma, Burns and Critical Illness. <http://www.baxter.com/>
26. Gottschlich MM, Mayes T. Micronutrients. In: Skipper A (ed). *Dietitian's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*. 2nd ed. Gaithersburg: ASPEN, 1998:80-129.
27. Grimm H, Calder PC. Immunonutrition. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1):1.
28. Bihari D. Immunonutrition in the critically ill. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:67-9.
29. Chioloro RL, Berger MM. Improving nutritional support in critically ill septic patients: Glutamine alone or in combination? *Nutrition* 2002;18:723-4.
30. Saito H. Anabolic agents in trauma and sepsis: Repleting body mass and function. *Nutrition* 1998;14:554-6.
31. Hadley JS, Hinds CJ. Anabolic strategies in critical illness. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:700-7.
32. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
33. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
34. Gervasio JM, Dickerson RN, Swearingen J, et al. Oxandrolone in trauma patients. *Pharmacotherapy* 2000;20:1328-34.
35. Yokoyama Y, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH. The role of female sex hormones in preventing mortality in sepsis. *Advances in Sepsis* 2003;2:127-32.
36. Jurasinski CV, Kilpatrick L, Vary TC. Amrinone prevents muscle protein wasting during chronic sepsis. *Am J Physiol* 1995;268:491-500.

37. Chioloro R, Revely JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 1997;13(Suppl 9):45-51.
38. Breen G, Tunkel AR. Adjunctive therapies for sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1: 224-9.
39. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1782-6.
40. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
41. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
42. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.