



Yoğun Bakımda Beslenme Desteği

Modül 18.5

Özel Substratların Kullanılması

Jean-Charles Preiser - René Chioléro - Pierre Singer (Çeviri: Gülsen KORFALI)

Öğrenme Hedefleri

- GLUTAMİN VE ANTIÖKSİDANLARIN ARTMIŞ İHTİYACININ NEDENLERİNİ ANLAMAK
- GLUTAMİN VE ANTIÖKSİDANLARIN İMMÜN MEKANİZMALARDAKİ FİZYOLOJİK ÖNEMİNİ AYDINLATMAK

İçerik

1. Glutamin
2. Antioksidanlar
 - a. Giriş
 - b. Reaktif oksijen türlerinin kaynakları
 - c. Reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin nötralizasyon mekanizmaları
 - d. Yoğun bakım hastalarında artmış oksidatif stres varlığı
 - e. Mevcut öneriler
 - f. Antioksidan vitaminler
 - g. Eser elementler
3. Sonuç

Anahtar mesajlar

- Yoğun bakım hastalarında glutamine ve antioksidan verilmesi sonuçları iyileştirir.

- Glutamine kritik hastalık sürecinde aktif ve etkin çeşitli yollar ve sistemlerde ilgilidir.
- Kritik hastalarda eser elementler ve antioksidan vitaminler enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili bulunmuştur.

Yoğun bakım hastalarında mevcut birtakım değişiklikler diğer hallerde önemsiz bazı nütrientlerin ihtiyacında artış meydana getirir. Bu bulgular sonucun da eksik depoları doldurmak veya patojenik mekanizmaları baskılamak için özel formüllerin geliştirilmesine yol açmıştır. Farmakonütriens adı verilen bu maddelerin arasında glutamine, antioksidanlar ve modifiye lipidlerin klinik etkisi kanıtlanmıştır.

1. Glutamin

Yoğun bakım hastalarında glutaminin mevcut tedaviye eklenmesi yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. ICU hastalarında üniteye yatış anından itibaren düşük plazma konsantrasyonları ile saptanan glutamine eksikliği istenmeyen sonuçlar ile birlikte. Glutaminin 0.42 mmol/L'den düşük plazma konsantrasyonlarının APACHE II skorundan bağımsız bir faktör olarak görev yaptığı ve glutamine seviyeleri normal grup ile karşılaştırıldığında mortalite oranında iki kat artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

**YBÜ'DE BESLENME:
Glutamin-ilave edilmiş-PRO**

- Glutamin vücutta en bol bulunan aminoasittir
- Kas dokusu vücudun majör protein havuzunu temsil eder
- Stres sırasında yarı esansiyel aminoasitler
- Tüm hızlı proliferen hücreler için primer yakıt (enterositler, lenfositler vb.)
- Bağırsak bütünlüğünün sağlanmasına yardım eder
- Kas yıkımını azaltır

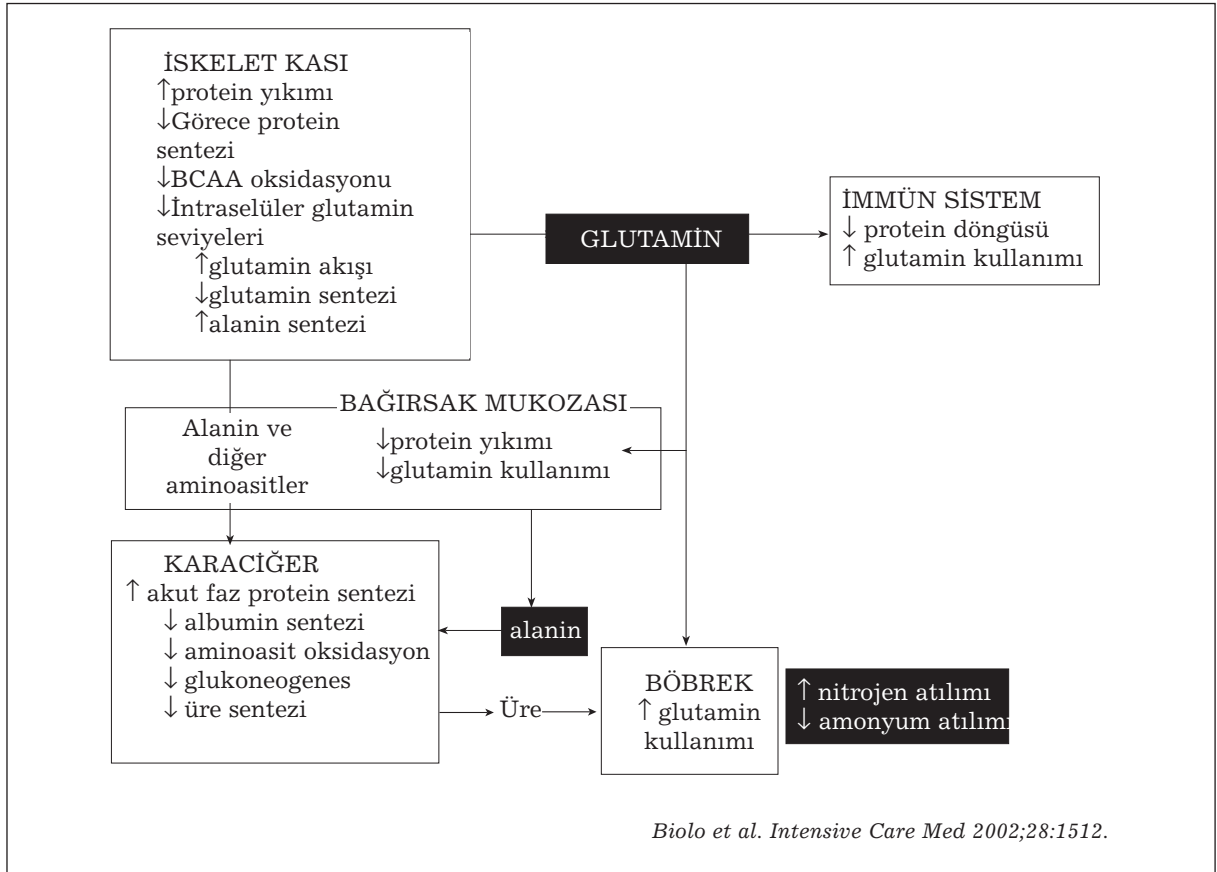
Kritik hastalık sırasında glutamin depolarında hızlı yıkım gösterilmiştir. Kritik hastalığın katabolik fazında fizyolojik durumlarda normal safra kesesi ve aminoasitlerin portal dolaşımına kontrast olarak, periferik dokulardan salınan aminoasitlerin önemli kısmı dallı zincirli aminoasitlerden yıkılır ve dolaşıma glutamine ve alanin olarak salınırlar.

Aslında glutamine insan vücudunda diğer tüm serbest aminoasitlerden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Her ne kadar tüm hücrelerde glutamate aminotransferaz aracılığı ile α -ketoglutarat ve glutamattan sentezlense de, çoğunluğu iskelet kaslarında yapılır ve intestinal hücreler, böbrek ve lenfositlere taşınır. Bu nedenle kritik hastalık sırasında glutamin "duruma göre gerekli"den "mutlak gerekli" konuma geçer. Standart beslenme solüsyonları (polimerik kazain-kaynaklı enteral formüller) içeriklerinde çok az veya hiç glutamine (standart parenteral formüller) içermemektedirler.

Pek çok çalışma göstermiştir ki glutamin 0.2 g/kg'dan yüksek dozlarda en az beş gün eklendiğinde ancak etkin olabilmektedir.

Glutaminin yararlı etkilerini açıklayan pek çok mekanizma söylenebilir örneğin; metabolik, antioksidan ve safra kesesi koruyucu etkileri liste 1'de görülmektedir. Bu etkiler direkt olarak glutamine veya ürünlerine (glutamik asit veya nükleotid) bağlanabilir.



**YBÜ'DE BESLENME:
Enteral Glutamin**

Houdyk Lancet 1998	Düşük infeksiyöz morbitide
Jones Nutrition 1999	Düşük hastane maliyeti (her sağkalımda %30)
Hall ICM 2003	Etki yok
Garrel CCM 2003	Düşük infeksiyöz morbitide
Conejero Nutrition 2002	Düşük infeksiyöz morbidite
Zhou JPEN 2002	Düşük hastane maliyeti

**YBÜ'DE BESLENME:
Glutamin-Eklenmiş PN**

Prospektif randomize çalışma
n= 84 hasta
Sonuçlar
- Altı ay sağkalım
- 24/62 (gln) vs 14/42 kontrol p 0.049
- Gln alanlarda hastane maliyetinde azalma (%50)
Griffiths. R. et al Nutrition 1997

Glutamin ilavesinin Olası Yararlı Etkileri

Preiser ve Wemerman orit Care Med 2003;31: 2555

Metabolik	Bağırsak Koruyucu
• Protein sentezi	• Enterosit replikasyonu
• Organlar arası C ve N taşıyıcılığı	• GALT idamesi
• Glukoneogenesis prekürsörü	• Hipermeabiletenin önlenmesi
Antioksidan	
• Böbrek amonyum oluşumu	• Glutatyon sentezi
	• Taurin prekürsörü
	• Homooksijineaz
İmmünolojik	
• İmmün hücre replikasyonu	• Spesifik indüksiyonu
• T-hücre fonksiyonu	• HSP
• IgA sentezi	• HO-1
• HLADR on CD14	

Yoğun bakım hastalarına glutamin intravenöz (IV) verildiğinde doza bağlı bir yanıt olur. 20 g/ 24 saatlik bir doz çoğu yoğun bakım hastasını plazma konsantrasyonlarını normalize eder. Plazma glutamin konsantrasyonu hastaların plazma düzeylerini titre edebilmek için iyi bir parametredir.

**YBÜ'DE BESLENME:
Glutamin-Eklenmiş PN**

Griffiths Nutrition 1997 (YBÜ)	Sağkalımda altı ay iyileşme
Goeters Crit. Care. Med 2002 (YBÜ)	Sağkalımda altı ay iyileşme
Powell-Tuck Gut 1999 (Genel popülasyon)	Cerrahi hastalarda kayıp
Wishneyer Crit Care Med 2001 (yanık hastaları)	Gr-bakteriyemi
Dechelotte Clin Nutr 2002 abstrakt	İyileşmiş sonuçlar

**Glutamin
Doz**

IV : 0.13-0.57 g/kg/j
AMM: 0.3-0.4 g/kg/j
soit : 0.20-0.27 g Gln/kg/j

Total AA:
1.2 + 0.3 a 1.6 + 0.4 g/kg/j

**YBÜ'DE BESLENME:
Glutamin-Eklenmiş PN**

Komite PN alan hastalarda parenteral glutamin uygulamasıyla ilişkili olarak mortalitede bir miktar azalma bildirmiştir. Yüksek maliyet ve parenteral beslenme olanaklarının yokluğu bu uygulamayı sınırlamaktadır.
Öneriler: Kritik bir hastada PN uygulanacağı zaman şayet uygun ise glutamin ile desteklenmesi gerektiği önerilmektedir.
Canadian Guidelines, JPEN 2003

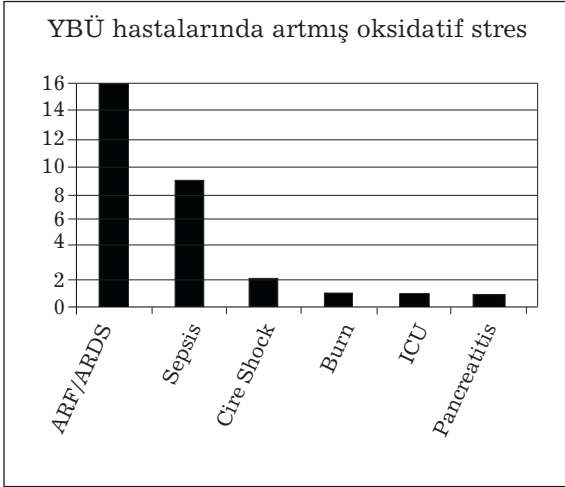
Uzun süre yoğun bakımda kalacak ve sadece parenteral beslenecek hastalara ekstra glutamin verilmesi önerilmektedir. Bu öneriye karşı bir görüş olmamakla birlikte, bazı araştırmacılar glutamini eksikliği oluşuktan sonra vermeyi önermektedirler.

Bu nedenle glutaminin enteral ve parenteral beslenmeye ek olarak verilmesi gerekir. Bu şekilde günlük parenteral veya enteral beslenme planı nasıl olursa olsun gerekli glutamin dozunu alındığı emin olunur.

2. Antioksidanlar

2.1.Giriş

Kritik hastalarda artmış oksidatif stres tipiktir. Artmış ROS ve endojen antioksidan de-



olarını hızlı tükenmesi bunun nedenidir. Oksidatif stres sistemik inflamatuvar yanıt ve selüler enerji yetmezliği ve lipid peroksidasyonu, protein, DNA ve RNA'ya oksidatif hasar yoluyla organ disfonksiyonu oluşturur.

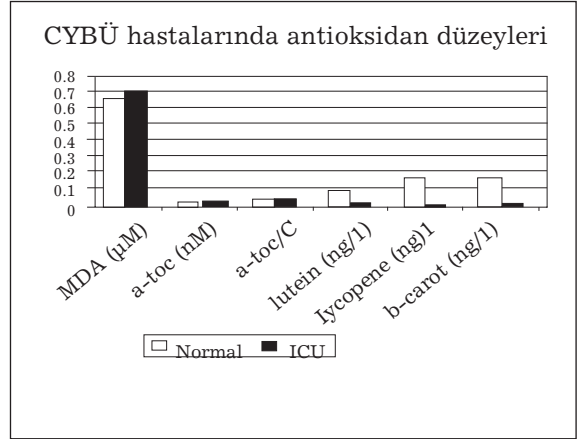
Bu nedenle ekzojen antioksidanlar şokun değişik deneysel tiplerinde, inflamasyon ve iskemi reperfüzyon hasarında ve kritik hastaların değişik şekillerinde birkaç yıldır tedavide gündeme gelmektedir.

Fakat bu stratejinin etkinliği tartışmalıdır. Başarısız sonuçların çeşitli nedenleri olarak şunlar öne sürülmektedir;

- Fizyolojik koşullar altında artmış oksidatif stres bazı hücre fonksiyonları için gereklidir (proliferasyon, gen ekspresyonu, apoptozis). Kritik hastalık durumunda ROS'un ve RNS'in bu fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu kısmen anlaşılmıştır.

- Gerekli olan ekzojen antioksidan dozu tam olarak bilinmemektedir ve klinik duruma göre değişebilir ve kullanılan terapötik ajanlardan, beslenme durumundan etkilenebilir. Enteral olarak verilen biyoyararlanımları azalabilir.

- Antioksidan verilme zamanı önemli bir faktör olabilir, Antioksidan yerine konması masif oksidatif hasar oluşmadan önce yapılması daha etkin olur (majör cerrahi, şok, ciddi sepsis). Bu nedenle antioksidan yaklaşım terapötik bir modaliteden çok önleyici bir yaklaşım olarak düşünülmelidir.



2.2. ROS'un kaynakları

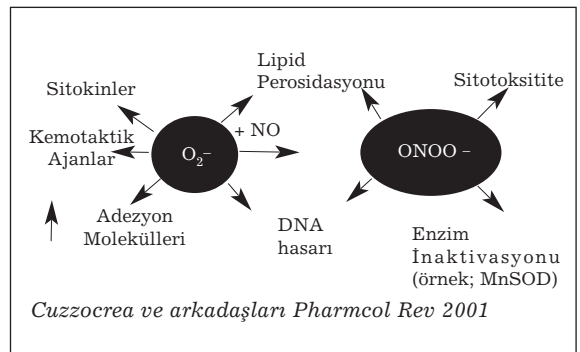
Strikto sensu, serbest radikal veya reaktif ürünler paylaşılmayan bir elektron içeren stabil olmayan bir atomdur. ROS, süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) içerir.

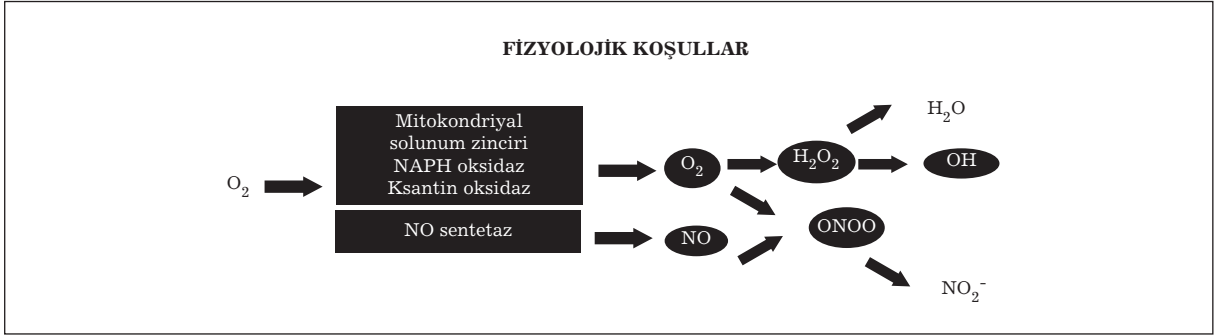
Yoğun bakım hastasında ROS dört değişik yoldan oluşur;

1. Mitokondriyal solunum zincirinde moleküler oksijenin semi-ubikinon ile reaksiyonundan süperoksit oluşur. Ciddi mitokondriyal disfonksiyonda, septik şokta görüldüğü gibi, bu yol ileri derece çalışarak masif dozlarda süperoksit açığa çıkabilir.

2. Nötrofil ve makrofajlardaki NADPH oksidaz enzimi hücre stimülasyonu ile aktive olur ve mikrobiyal mekanizma olarak büyük miktarda süperoksit açığa çıkar. Bu yol ciddi sepsiste ROS'un aşırı üretilmesinde predominant yoldur.

3. Ksantin oksidaz sistemi iskemi sırasında reperfüzyon fazında masif oranlarda süperoksit oluşumuna yol açan bir enzimdir. Bu yol özellikle majör kardiyak ve vasküler cerrahi ve solid organ transplantasyonlarında aktive olur.





ANTIÖKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI

Fonksiyonel

- Serbest oksijen ürünleri oluşumunun önlenmesi (primer)
- Serbest oksijen ürünleri inaktivasyonu (sekonder)
- Lokalizasyon (görev yeri)
 - Ekstraselüler
 - İntraselüler
- Membrana bağlı
- Fizik-kimyasal özellikler
 - Hidrofilik
 - Lipofilik

ANTIÖKSİDAN MEKANİZMALAR

- Serbest elektron temizleyiciler
- Eksojenöz: vitamin A, C, E
- Endojenöz: Glutasyon

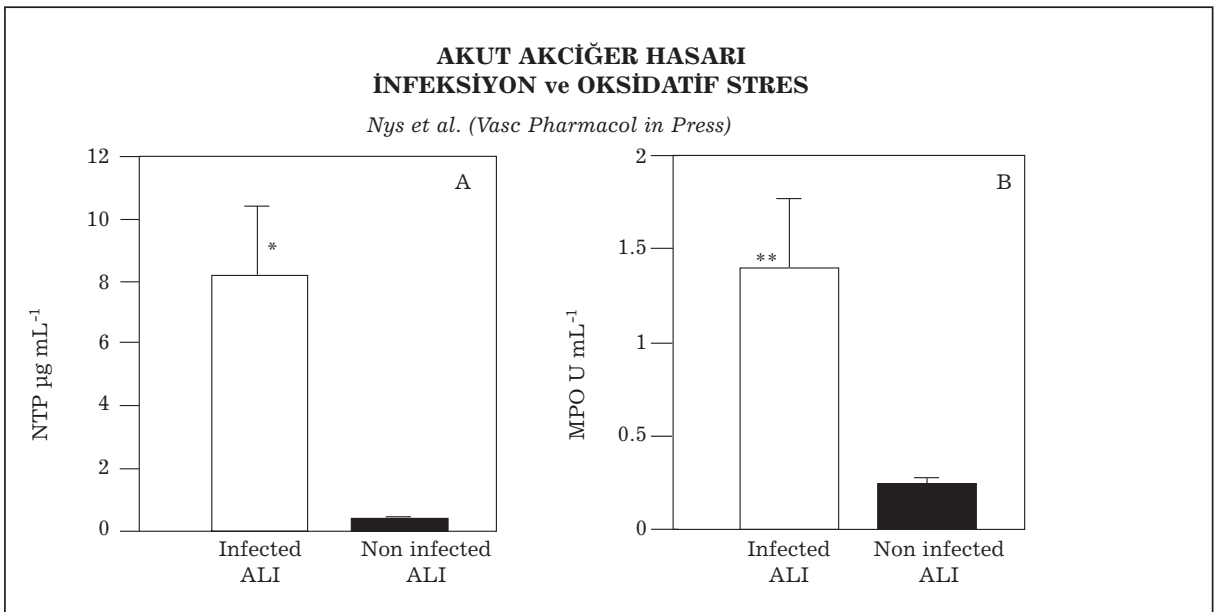
Enzimatik Sistemler

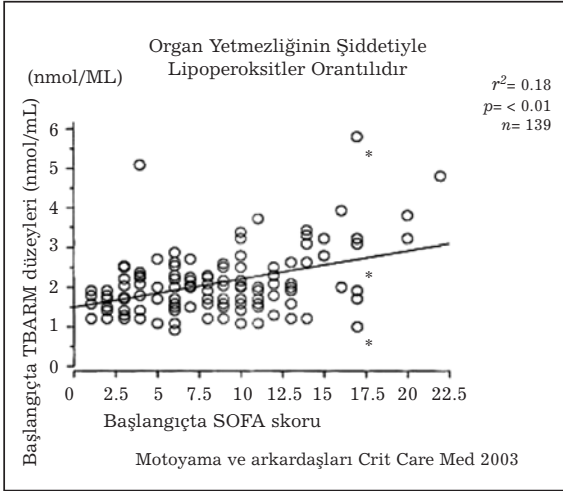
- Süperoksit distumaz (MnSOD-CuZnSOD)
- Katalaz (Fe/Cu)
- Glutasyon peroksidaz (Se)

4. Bazı metalik iyonlar (demir, bakır) gibi hücre lizisi durumlarında salınırlar, hidrojen peroksitin hidroksile çevrilmesine kofaktör olarak rol alırlar ve oksidatif strese rolleri olabilir.

2.3. ROS'un nötralizasyon mekanizmaları

Eğer önlenmez ise ROS'un serbest elektronları lipid, protein, DNA ve RNA'ya bağlanırlar ve hücre hasarını tetkikler ve doku disfonksiyonuna yol açarlar. Fizyolojik koşullarda ROS'un

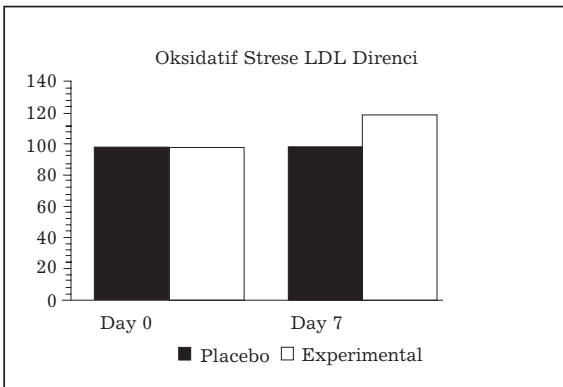
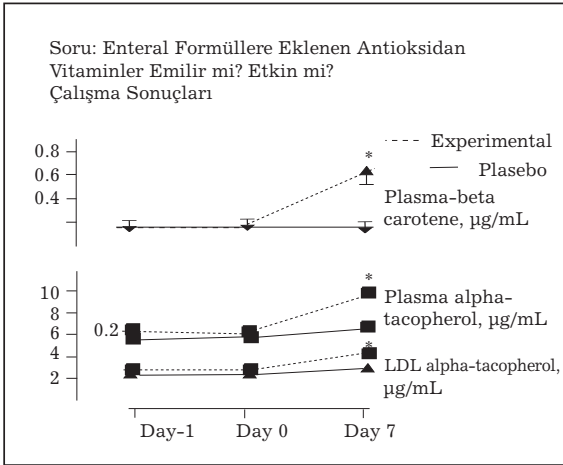




Antioksidan Vitaminler İçin Güncel Öneriler

	Usual intake	RDA	Enteral	Parenteral	Experimental
β -carotene	1.5-3 mg		0.9 mg	1 mg	> 4 mg
Vitamin C	60-80 mg	60 mg	90 mg	100 mg	> 100 mg
Vitamin E	5-7 mg	8-10 mg	15 mg	10 mg	> 23 (100)

Kaynaklar: ASPEN 2002, Carr Frei AJCN 1999



serbest elektronu enzimatik veya nonenzimatik antioksidatif defans mekanizmalarınca yakalanır.

ROS'un inaktivasyon mekanizmaları şunları içerir: Süperoksitin SOD etkisi altında dismutasyonu ve hidrojen peroksidin katalaz ve glutatyon peroksidaz etkisi altında suya çevrilmesi. Ek olarak eser elementler (çinko, magnezyum, bakır ve selenyum) SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz etkisi için gereklidir.

Majör nonenzimatik defans mekanizmaları endojen moleküller (glutatyonu ürat, ubikinon/ubikinol, albumin ve bilirubin) ve vitaminleri (askorbik asit, α -tekoferol, β -karoten) içerir.

Oksidize α -tekoferolun redüksiyonu glutatyon veya askorbik asit varlığında olur ve antioksidan etkinlik için gereklidir. Dolayısıyla yeterli antioksidan etkisini göstermesi için eş zamanlı C ve E vitaminlerinin verilmesi gerekmektedir.

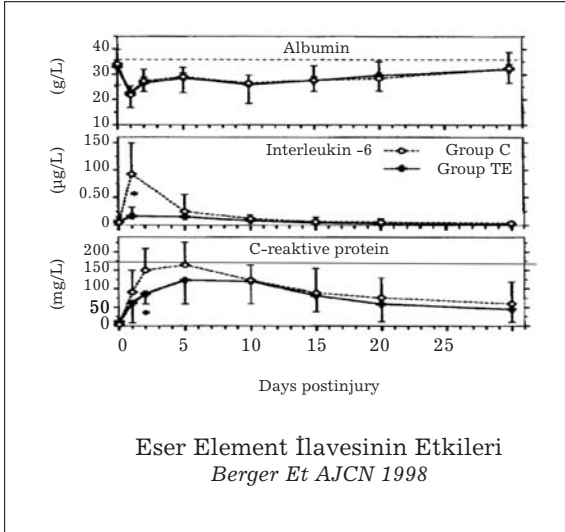
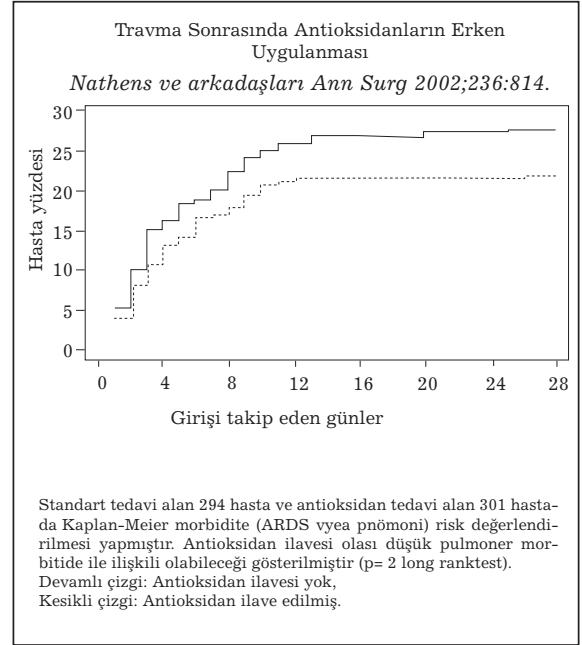
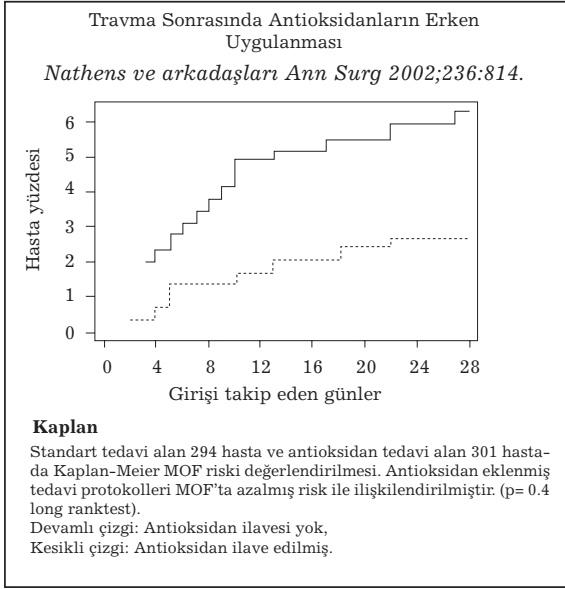
ROS'un oluşumuna ek olarak oksidatif hasar RNS (reaktif nitrojen ürünleri) tarafından artırılabilir veya inhibe edilebilir. RNS NO, Peroksinitrit, nitrozonyum, nitrozin içerir ve nitrozotif hasarları indükleyebilir veya ROS ile kombine olarak oksidatif hasarı artırır veya güçlendirir. Günümüzde RNS'nin kesin fizyolojik rolü kısmen anlaşılmıştır ve nitrozotif hasarın manipülasyonu hakkında çok az klinik veri bulunmaktadır.

2.4. Kritik hastalarda artmış oksidatif stres varlığı

ROS'un çok kısa yarı ömürlü olması nedeniyle artmış oksidatif stresin kanıtı olarak lipidlerde oksidatif hasarın sonucunda oluşan yan ürünlerin gösterilmesi veya endojen antioksidan depolarında azalma görülmesidir. 2001 yılına kadar çeşitli çalışmalar artmış oksidatif stresin akut solunum yetmezliği (ARDS), sepsis veya septik şokta görüldüğünü zaten göstermiştir. Daha yeni çalışmalar artış TBARS düzeylerinin inflamatuvar yanıt sendromunda ve çoklu organ yetmezliğinde bulunduğunu göstermektedir.

2.5 Güncel öneriler

Günlük vitamin ve eser element ihtiyacı diyet alım referansı olarak bilinir ve enteral ve parenteral destek için düzenlenmiştir.



Şekil 2. Albumin IL 6 ve CRP için, eser element eklenen grup (TE) ile kontrol grubunun (C) zaman ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Kesik çizgi referans albumin aralığından düşük değerleri göstermektedir. Her ortalama için örnek sayısı n= 10, 20. güne kadar albumin ve CRP'nin tüm değerleri için (n= 6 ve 7, 30. günde); IL6 için n= 10 1. gün hariç, grup C'den n= 5 iken grup TE'de n= 6 ve 30. günde grup C'den n= iken grup TE'den n= 7 IL6 için p< 0.001; CRP için, p< 0.03.

Fakat kritik hastalarda yeterli düzeye ulaşmak için daha yüksek dozlar gerekebilir. Antioksidanların etkilerini araştıran en yeni çalış-

malarda risk altında olan hastalara profilaktik olarak verilen antioksidanların ya beslenmenin bir parçası ya da ek bir tedavi olarak verildiğini göstermektedir. Diğer klinik çalışmalar yoğun oksidatif stres oluşturacak işlemlerden önce profilaksinin spesifik etkisini araştırmaktadır.

2.6 Antioksidan vitaminler

Bütün nütrisyonel ürünler antioksidan vitaminleri solüsyon içinde (enteral ürünler) veya solüsyon verilmesinden önce karıştırılarak (parenteral ürünler) içerir. Biz vitamin A, vitamin C ve vitamin E içeren enteral bir solüsyon ile izo-kalorik, isonitrojenöz kontrol solüsyonunu 37 kritik hastada karşılaştırdık. Bu çalışma, α -tekoferol (total doz 350 mg/7 günde) ve β -karotenin (5000 μ g/7 günde) plazma ve lipoproteinlere bağlı fraksiyonlarının zenginleştirilmiş formülle beslenen hastalarda yükselirken ça-

Antioksidan Eklenmesinin Mantığı

- ✓ Oksidatif stres kritik hastalarda artmakta ve organ hasarı/malign inflamasyona katkıda bulunmaktadır.
- ✓ Oksidatif streste artış antioksidan tüketimi ile ilişkili olup antioksidan vermek yararlı olabilir.
- ✓ Antioksidan bileşiklerin beslenme desteğine ilave edilmesi fizyolojiktir.

lışma grubunda yükselme olmadığını göstermiştir. Bu antioksidanlar biyolojik olarak aktif oldukları bakır sülfatla deneysel olarak oluşturulan oksidatif strese gösterilmiştir. Fakat plazma TBARS veya seviyelerinde veya eritrositlerin strese dirençlerinde farklılık olmamıştır. Benzer olarak Nelson ve arkadaşlarında 98 ARDS hastasında nütrisyona destekle, α -tekoferol ve β -karotenin emildiklerini ancak TRAP ve plazma lipid peroksidaz seviyelerinin kontrol grupla karşılaştırdıklarında değişmediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada ek olarak zenginleştirilmiş formülle beslenen hastalarda pulmoner foksiyon parametreleri ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı, mekanik ventilasyon süresi) bu hastalarda iyileşmiş bulunmuştur.

Nathens ve arkadaşları profilaktik vitamin C (1000 mg IV) ve α -tekoferol (3000 IU/ gün enteral) verilen 301 travma yoğun bakım hastalarını analiz etmişlerdir. İkiyüzdoksan dört hasta antioksidan destek tedavi almayan kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, multipl organ yetmezliği gelişme riskinde belirgin azalma, mekanik ventilasyon sürelerinde kısılma ve yoğun bakım kalış sürelerinde azalma saptamışlardır. Antioksidan desteği alan grupta pnömoni ve ARDS gelişme oranında azalma bulmuşlardır. Buna kontrast olarak 220 yoğun

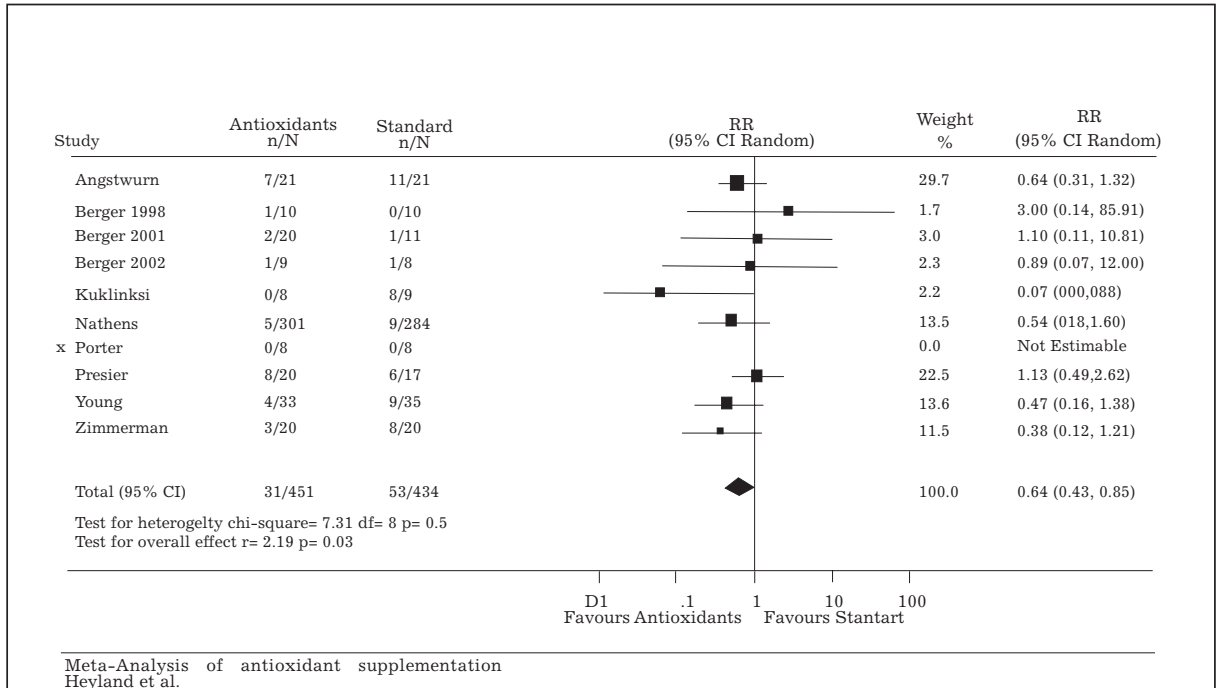
bakım hastasında yapılan yeni bir çalışmada antioksidan vitaminler ve arginin ile desteklenen bir diyet, isonitrojenöz isokalorik kontrol formülü ile karşılaştırılmış, nozokomiyal enfeksiyonlar incelendiğinde kateter ilişkili enfeksiyon oranlarında azalma saptanırken diğer enfeksiyon veya mortalite oranları arasında fark bulunmamıştır.

2.7.Eser elementler

Son dekada yapılan klinik çalışmalarda enzimatik antioksidan defans mekanizmalarıyla ilişkili dört eser element selenyum, çinko, bakır ve manganez ve bunların yüksek dozlarda diyetlere eklenmesi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ne yazık ki son iki yıl içinde bu elementlerin yoğun bakım hastalarındaki oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çok az çalışma yapılabilmektedir.

3. Sonuç

Yoğun bakım hastalarında oksidatif stresin multipl organ yetmezliği gelişimindeki önemli rolü gösterilmiştir. Bu nedenle risk altındaki hastalarda antioksidan tedavinin kullanılması etkin bir yöntem olarak görünmektedir. Antioksidan tedavinin doz ve kombinasyonları hala belirlenmeye çalışılmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84-90.
2. Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, et al. Metabolic disorder in severe abdominal sepsis: Glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clinical Nutrition* 1982; 1:25-41.
3. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: Free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996;24:575-83.
4. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements. *Crit Care Med* 2003;31:2444-49.
5. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13:295-302.
6. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple traumas. *Lancet* 1998;352:772-6.
7. Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: A randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716-21.
8. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032-7.
9. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.
10. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, et al. Glutamine administration reduces gram-negative bacteremia in severely burned patients: A prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001;29:2075-80.
11. Preiser JC, Wernerman J. Glutamine, a life-saving nutrient, but why? *Crit Care Med* 2003;31:2555-6.
12. Preiser JC, Coëffier M. Heme oxygenase: A new piece in the glutamine puzzle. *Crit Care Med* 2005; 33:457-58.
13. De-Souza D, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effects of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33: 1125-35.
14. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002;11:543-51.
15. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53:135-59.
16. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 2001;136:1201-7.
17. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360: 219-23.
18. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
19. Grisham MB, Jour'd'Heuil D, Wink DA. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: Implications in inflammation. *Am J Physiol* 1999;276(2 Pt 1):G315-21.
20. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: An analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:373-84.
21. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:1048-52.
22. Bela P, Bahl R, Sane AS, et al. Oxidative stress status: Possible guideline for clinical management of critically ill patients. *Panminerva Med* 2001;43:27-31.
23. 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.
24. Frey B, Johnen W, Haupt R, et al. Bioactive oxidized lipids in the plasma of cardiac surgical intensive care patients. *Shock* 2002;18:14-7.
25. Tsai K, Hsu T, Kong C, Lin K, Lu F. Is the endogenous peroxyl radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Radic Biol Med* 2000;28:926-33.
26. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatric patients. *JPEN* 2002;26:1SA-138SA.
27. Preiser JC, Van Gossum A, 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.
28. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK; Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN* 2003;27:98-104.

29. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
30. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002;236:814-22.
31. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN* 2001;25:299-308.
32. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005;24:172-83.