

Metabolik Sorunlar ve İnfeksiyon

Metabolik Sorunların İnfeksiyona Etkisi

Muhammet GÜVEN*

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

Metabolik ve immün sistem yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan iki sistemdir. Her iki sistem bir entegrasyon içinde çalışmakta ve birbirini etkilemektedir. Bu etkileşim iki yönlü çalışmaktadır. İnfeksiyonun yol açtığı metabolik sorunlar ayrıntılı olarak çalışılmış ve ortaya konmuştur. Buna karşılık metabolik bozuklukların immün sistem ve infeksiyonlar üzerine olan etkisi çok iyi araştırılmamış ve çoğu zaman laboratuvar veya hayvan deneyleri şeklinde kalmıştır. Klinik pratikteki bulgular ve kanıtlar daha çok beslenme, hiperglisemi ve üremi gibi klinik durumlarla ilişkilidir. Burada özellikle yoğun bakımla ilişkili ve üzerinde çalışmalar yapılmış metabolik sorunların immün sistem ve/veya infeksiyonlar üzerine olan etkileri vurgulanmıştır. Bu metabolik sorunların bir kısmı hastalıkların, bir kısmı ilaçların, diğerleri ise eşlik eden durumların sonucudur.

STEROİDLER

Steroidler yoğun bakım ortamında hem dışarıdan alım hem de primer endokrin problemler veya stres, infeksiyon gibi sekonder problemler nedeniyle yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Bu hormonlar immünite ilişkili genleri, immün hücre salınımı ve fonksiyonlarını düzenlemekte görev alır. Periferik kandaki nötrofil, eritrosit ve trombositlerin sayısını ve hemoglobin miktarını arttırırken başta lenfositler olmak üzere eozinofil, bazofil ve monositlerin sayısını azaltmaktadır. Steroidler gerek T gerekse B lenfositlerin periferik kandan lenfoid sisteme dönmesini sağlarken antijenik uyarımlar sonucu inflamasyonun başlatılmasını; immün sistem hücrelerinin uyarılmasını sağlayan ve antijenle aktif hale gelmiş monositler ve lenfositlerden sentezlenip ortama salınan interlökin (IL)-1, IL-2, PAF, γ -INF, tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF- α) vb. sitokinleri bloke ederek T lenfositlerin sitotoksik T hücrelere, monositlerin makrofajlara dönüş-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Muhammet GÜVEN

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

mesini engeller. Ayrıca steroidler, güçlü bir enzim inhibitörü olan lipokortinin sentezini artırır ki; bu şekilde fosfolipaz A₂ aktivasyonunu baskılayarak inflamatuvar süreçte önemli işlevleri olan prostaglandin, tromboksan A₂ ve lökotrien sentezini önler, fagositik hücrelerde lizozomal zar stabilizasyonunu artırmasına bağlı olarak fagositik fonksiyonlarda azalma oluştururlar. Ayrıca, hiperglisemiye sebep olarak bu immünsüpresyonun artmasına katkıda bulunurlar. Kortikosteroidler, immüniteyi baskıladıkları için infeksiyonlara yatkınlık artar; özellikle hücresel immünitenin baskılanması, viral ve fungal infeksiyonların gelişmesini kolaylaştırır. Tüberküloz alevlenmesi olabilir. Bunun dışında diğer bakteriyel patojenlerle oluşan infeksiyonlarda da sepsis gelişme riski artmaktadır.

HİPERGLİSEMİ

Hiperglisemi diyabetik hastalarda önemli bir problemdir. Ancak yoğun bakımda özellikle kritik hastalarda da hiperglisemi çok önemli bir problemdir. Sepsis, cerrahi ve organ yetmezliği gibi fizyolojik stresler sonucunda kontr-regülatuar hormonlardaki artış, proinflamatuvar sitokinlerdeki artış ve insülin direnci ile hiperglisemi meydana gelmektedir. Siroz, obezite, üremi ve kullanılan ilaçlar (steroidler, katekolaminler gibi) insülin direncine yol açmakta ve hiperglisemiye neden olmaktadır. İleri yaş, diyabet ve pankreatit olguları da insülin yetersizliği ile hiperglisemiye sebep olmaktadır. Bunlara parenteral beslenme, intravenöz sıvı ve diyalizle dekstrozu verilmesi de eklenince hiperglisemi kaçınılmaz hale gelmektedir. Hipergliseminin ise fagositozda azalma, granülosit adezyonunda, nötrofil kemotaksisinde, kompleman fiksasyonunda, süperoksit radikallerinin üretiminde ve intrasellüler öldürme kapasitesinde azalmaya yol açarak immün fonksiyonlarda azalmaya böylece de infeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir.

Normal akciğerlerde hava yolu sekresyonlarının glikoz içeriği plazmadakinin 10 katından daha azdır. Hava yolu glikoz konsantrasyonu kan glikozundaki artış ve hava yolu epitelinin inflamasyonu ile artar. Yüksek hava yolu glikoz düzeyi respiratuar patojenlerin (özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) üremesini stimüle etmektedir. Ayrıca, lokal infla-

masyonu destekleyerek respiratuar hastalığı da kötüleştirebilir. Hiperglisemi böylece pulmoner infeksiyonu desteklemektedir.

İnsülin ve Sıkı Glikoz Kontrolünün Etkileri

Düşük glikoz: Makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını düzeltir, mitokondriyal fonksiyonları düzelterek süperoksit üretimini azaltır.

Yüksek insülin: Antiinflamatuvar etkileri vardır, anaboliktir, lipid seviyelerini düzeltir, endotel fonksiyonlarını iyileştirir.

Sıkı glikoz kontrolünün cerrahi yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditede azalma yaptığı gösterilmiştir. Buna karşın dahili yoğun bakım hastalarında belirgin bir etkinliği gösterilememiştir.

ÜREMİ

Hemodiyaliz hastalarında infeksiyona bağlı mortalite kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Bu hastalarda infeksiyonlara bağlı ölümler %12-38 oranındadır. En sık hayatı tehdit edici infeksiyonlar vasküler girişimler ile ilgili infeksiyonlardır. Diyaliz hastalarında, üremi ile ilişkili lenfosit ve granülosit fonksiyonlarında birçok bozukluk vardır; bu bozukluklar böbrek hastalarının infeksiyonlara duyarlılığını artırır. Ayrıca, hemodiyaliz veya periton diyalizi birçok bağlantı, kateter ve manipülasyon gerektirir. Diyaliz hastalarında tedavi ile ilgili bozukluklar ve altta yatan hastalıklar nedeniyle de infeksiyonlara bir yatkınlık söz konusudur. Üremi T hücre proliferasyonunu olumsuz etkiler. Bunun nedeni antijen sunan hücrelerdeki defektlerdir. Antijen sunan hücrelerle T hücreleri arasındaki ilişkinin bozulması humoral immün cevapta azalma ile birliktedir. Bunun yanında monositlerden proinflamatuvar sitokin salınımı artar ve kronik bir inflamasyon durumu oluşur. Tablo 1'de üremik hastalarda bakteriyel ve mantar infeksiyonları için risk faktörleri özetlenmiştir.

Diyaliz hastalarında, parenteral birçok işlem yapılması, immün sistemdeki bozukluklar birçok viral infeksiyona duyarlılığı da artırır. Özellikle hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü infeksiyonları sık görülür. Ayrıca, kan ve kan ürünleriyle bulaşan diğer viral infeksiyonlar ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) infeksiyonu da görülebilir.

Tablo 1. Üremik hastalarda bakteriyel ve mantar enfeksiyonları için risk faktörleri.**Diyaliz girişi için kateterler**

- Hemodiyaliz için damar içi kateterler
- Periton diyalizi için intraperitoneal kateterler

Üremiye bağlı konakçı immün sisteminde bozukluklar

- Hücrel immünitenin baskılanması
- İnflamasyon yerinde lökosit görünmesinde gecikme
- Aşılarla antikor cevabında azalma
- Kemik iliği depolarında granülositlerin azalması

Tedavi ile ilgili bozukluklar

- Düzeltililebilir beslenme bozukluğu (protein malnütrisyonu, çinko ve pridoksin eksikliği)
- Desferrioksamin ile ilişkili mukormikozis riskinde artış
- Diyalize bağlı kompleman aktivasyonu ve lökosit fonksiyon bozukluğu
- SAPD hastalarında peritoneal opsonin aktivitesinde bozukluk

Altta yatan hastalıkla ilişkili

- Diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları...

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi.

Üremik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların sıklığının yanı sıra şiddeti de artmıştır. Hastalarda bazal vücut ısısı düşüktür ve enfeksiyonlarda beklenen ateş yükselmesi daha azdır, hatta ateş hiç yükselmeyebilir. İnfeksiyona ait lokal bulgular da daha silik olabilir.

pH

Asit-baz dengesindeki anormallikler immün cevapta anlamlı değişiklikler oluşturur. Bir çalışmada hücrel alkalozun hücre fonksiyonlarında önemli bir ikincil haberci olan sitozolik kalsiyum homeostazını etkileyerek (özellikle makrofajlarda) konak savunmasını bozabileceği gösterilmiştir. Ancak alkalozun immün etkilerinin daha iyi araştırılması gerekmektedir.

Metabolik asidoz kritik hastalığı olan hastalarda sık görülen anormallikler arasındadır. Hücrel ve humoral immün fonksiyonlar üzerine ekstraselüler pH'daki değişikliklerin etkileri bildirilmektedir. Polimorfonükleer lökositler üzerine olan çalışmalarda, düşük pH'da kemotaksis, respiratuar aktivite ve bakterisidal kapasitede inhibisyon gösterilmiştir. Asidik

pH'da lenfosit sitotoksitesinde ve proliferasyonunda da bozulma gösterilmiştir. Makrofajlar ve eozinofiller üzerine olan çalışmaların sayısı az ve tartışmalıdır. Nitrik oksit (NO) salınımı ve sentezinin regülasyonunun hem in vivo hem de in vitro olarak önemli derecede etkilendiği gösterilmiştir ve bu asidozla ilişkili hemodinamik instabiliteden kısmen sorumlu olabilir. Asidozun farklı tiplerinde immün sistem üzerine etkiler farklılık göstermektedir. Laktik asit anti-inflamatuvar etkiler gösterirken, HCl proinflamatuvar etkiler gösterir.

Ekstraselüler Asidozun İnflamatuvar Mediyatör Salınımı Üzerine Etkileri

Ağır asidozlarda IL-6, IL-10, TNF ve NO sentezinin azaldığı, orta derecede asidozda NO oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada laktik asidin LPS-uyarılmış periton makrofajlarında TNF salınımını artırdığı belirlenmiştir. Laktat bazlı diyaliz solüsyonları TNF sentezi ve salınımı dahil immün fonksiyonları bozmaktadır. Laboratuvar ortamında HCl ile asitleştirilmiş hücre kültürlerinde hücreler LPS ile uyarıldığında asit ortamın NO, IL-6 ve IL-10 salınımını etkilediği belirlenmiştir.

Diğer İmmün Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Aşırı asidik ortamda lökosit kemotaksisi bozulur. Düşük pH'nın diğer etkileri nötrofillerde oksijen patlaması, reaktif oksijen ürünlerinde artış, nötrofil fagositozu ve intraselüler ölüm görülür.

Hiperkloremik Asidozun İn Vivo Etkileri

Metabolik asidoz birçok yolla sepsiste prognozu olumsuz etkiler. Öncelikle hemodinamik instabiliteye neden olur. iNOS salınımını artırarak vazodilatasyon ve şoka neden olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Asidoz ayrıca gastrointestinal bariyeri bozar. Yine hayvan deneylerinde asidozun septik ratlarda plazma nitrat/nitrit seviyelerini artırdığı ve kan basıncında bozulmayla sonuçlandığı görülmüştür.

Klinik Yansımaları

Klinisyenler pH'daki değişikliklere sık müdahale ettikleri, çoğu zaman başka faktörlerle beraber olduğu ve klinik çalışmaların etik nedenlerle yapılmasının güçlüğü nedeniyle yeterli veri yoktur.

MALNÜTRİSYON

Beslenme yetersizliğinde, özellikle protein enerji malnütrisyonda, infeksiyonlara eğilimde ve mortalitede artış görülür. Konak savunma mekanizmalarından mukozal bariyer bozulmuştur. Gastrik asiditenin azaldığı, mukozal yüzeylerdeki mukus üretiminin bozulduğu, sekretuar IgA'nın azaldığı gösterilmiştir. Malnütrisyondaki derecesi azaldıkça mukozal immünitelerdeki bozulma azalmaktadır. Genelde protein yetersizliği timusa bağlı hücresel bağışıklığı, antikor düzeyi ile değerlendirilen humoral bağışıklıktan daha fazla baskılar.

Malnütrisyonlu savaş esirlerinde ve bulimik hastalarda CD4/CD8 oranındaki azalma belirgin tartı kaybı olmadan görülebilir. Düşük CD4/CD8 oranları intraselüler infeksiyon riskinde artışa neden olur. Beslenme yetersizliğinde infeksiyonlara eğilim artışı CD4 hücre sayısında azalma ile ilişkili olup, altta yatan hastalığın ilerlemesini hızlandırır.

Malnütrisyonunda kötü büyümenin yanında, A vitamini, demir, çinko, iyodin ve diğer vitamin ve minerallerin (riboflavin, pridoksin, folat, C vitamini, selenyum gibi) eksikliği de immünitelerin bozulmasına katkıda bulunur. A vitamini eksikliğinde selüler immünitelerde azalma, lizozim aktivitesinde bozulma, kolonizasyon ve infeksiyon sıklığında artış görülür. Özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarının sıklığı A vitamini eksikliği ile ilişkilidir. Humoral immünite çoğu zaman korunmuştur.

Çinkonun immün sistem işlevleri üzerindeki etkisi hücresel bağışıklığı destek yoluyla gerçekleşmektedir. Eksikliğinde olan immünitelerdeki bozulma düşük dozda yerine konya bile düzelleme gösterir. Yüksek dozlarda selüler immüniteyi bozabilir.

Demir eksikliği selüler immünitelerde ve humoral immünitelerin kısmen az kullanımıyla bakterisidal aktivitede azalmaya neden olur. Özellikle respiratuar infeksiyonlar, ishal ve malarya prevalansında artış söz konusudur.

Iyodin eksikliği olan infantlarda respiratuar infeksiyonların mortalitesi çok yüksektir. Sınırlı sayıda veri olmasına rağmen immünitelerdeki bozulmanın selüler immünitelerde azalma şeklinde olduğu düşünülmektedir.

BESİNLERİN ETKİSİ

Bazı aminoasitlerin yüksek miktarda alınmasının da bağışıklık sistemi işlevleri üzerine farklı yönde etkileri olabilmektedir.

İmmün Nütrisyon (İmmünite Artırıcı Beslenme) Kavramı

Bazı özel besinler immünite artırıcı etkilerinden dolayı bu grupta değerlendirilmiştir. Bunlar arginin, glutamin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleridir. Arginin T hücre fonksiyonlarını ve T-helper düzeylerini normale getirir; kollajen ve hidroksprolin depolanmasını artırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Arginin aynı zamanda bir nitrik oksit kaynağıdır. Özellikle sepsiste nitrik oksit damar tonusu üzerine olan etkilerinden dolayı hipotansiyona neden olabilir.

Glutamin immünite artırıcı bir aminoasittir. 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. 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.

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.

Ancak daha ağır hastalarda cevaplar değişken olarak bulunmuştur. Enteral beslenmede etkinliği belirgin değildir. Bazı çalışmalarda infeksiyöz komplikasyonları azalttığı (immünite artırıcı beslenme), diğerlerinde etkilemediği bulunmuştur. Yine bazı hastalarda immün sistemin uyarılmasının zararlı olabileceği bildirilmiştir.

rilmiştir. 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 değiştirmedigi, ancak infeksiyon gelişimini ve infeksiyonla ilişkili mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda mortaliteyi artırdığı rapor edilmiştir. Yalnız başına kullanılmamalıdır. Karaciğer, böbrek hastaları ve ensefalopatili-lerde dikkatli olunmalıdır.

Enteral beslenmede uzun ve orta zincirli trigliseridler, parenteral beslenmede ise uzun zincirli trigliseridler (LCT) kullanılmaktadır. Enerji içeriği protein ve karbohidratlardan fazladır. Bu nedenle lipid kaynaklı enerjinin fazla olması hiperglisemi ve hiperkapninin önlenmesi için önerilmiştir. Ancak intravenöz yağ emülsiyonlarının immünsüpresif etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bir meta-analiz lipid kullanılmayan çalışmalarda komplikasyonların daha az olduğunu göstermiştir.

Yağ asitleri prostaglandinlerin ve eikosanoidlerin prekürsörüdür. Trombosit fonksiyonları, hücre membranı ve immünitede de görev alırlar. LCT metabolizması sırasında araşidonik asitten prostaglandin 2 serisi sentezinin arttığı ve özellikle PGE2'nin güçlü bir immünsüpresif olduğu bulunmuştur. Bu süpresör T hücrelerini aktive ederken immünglobulin yapımını ve fagositozu baskılar. 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 çalışmalar henüz yetersizdir. Ancak "natural killer cell" fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Daha hızlı hidrolize uğradıklarından vücutta birikmezler. Fakat tek başlarına fazla miktarda verilmesi toksisiteye neden olabilir. Omega-3 poliansature yağ asitlerinden üretilen eikosanoidler araşidonik asitten üretilenlere göre daha az immünsüpresiftir. Linoleik asitten üretilen prostaglandin 3 serisi ile gama linoleik asitten üretilen prostaglandin 1 serisinin immün ve inflamatuvar sistem üzerine daha az baskılayıcı olduğu ve proinflamatuvar gen ekspresyonu-

nu azalttığı belirlenmiştir. Beslenme rejimlerinde omega-3 yağ asitlerinin artırılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir. Zeytinyağı kaynaklı beslenme ürünlerinin sepsiste kullanımı ise henüz belirgin değildir. Bu nedenlerden dolayı sepsiste protein dışı enerjinin düşük tutulması ve en fazla %20-35'inin lipidlerle karşılanması önerilmektedir. Verilecek lipidlerin LCT'den oluşması ve günlük 2 g/kg'ı geçmemesi uygundur. %20-30'luk solüsyonlar seçilmeli ve uzun süreli infüzyon şeklinde verilmelidir. Aşırı lipid verilmesi akciğer hemodinamikleri ve gaz değişimini olumsuz yönde etkileyebilir.

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 infeksiyona direnci artırdıkları gösterilmiştir. İmmünite artırıcı beslenmenin yoğun bakım hastalarında infeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

Arginin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri gibi immünite değiştirici formüller standart enteral formüllere üstün mü?

- Elektif üst gastrointestinal cerrahi: Evet (A)
- Hafif sepsisli hastalar (APACHE II < 15) immünite düzenleyici enteral beslenme almalı (B). Ciddi sepsisi olanlarda yararsız, hatta zararlı olabileceğinden verilmemeli (B).
- Travma: Evet (A).
- Yanıklar: Yetersiz veri olduğu için omega-3 yağ asitleri, arginin, glutamin veya nükleotidler önerilmez. Eser elementler standart dozun üstünde verilmelidir (A).
- ARDS: Omega-3 yağ asitleri ve antioksidan içeren enteral beslenme verilmelidir (B).
- 700 mL/günden fazla enteral beslenmeyi tolere edemeyen ağır hastalarda arginin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri verilmemelidir (B).

KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Siroz veya akut fulminan karaciğer yetmezlikli hastalarda kazanılmış bakteriyel ve seçilmiş mantar infeksiyonları için risk artışı söz konusudur. Bu risk hastalığın şiddetiyle ve hastanede yatma ile artmaktadır. İnfeksiyon sirozun ölümcül komplikasyonlarından varis ka-

namalarından sonra ikinci sıklıktadır. Fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda fatal enfeksiyon riski daha yüksektir. İnfekte asit, ürosepsis ve pnömoni sirozda en sık görülen spesifik bölgelerdir. İnfeksiyonların üçte biri ile yarısı kadarında spesifik bir bölge tespit edilemez. Gastrointestinal kanama, endoskopi veya transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi gibi invaziv girişimler enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

İnfeksiyon gelişmesine katkıda bulunan birçok anormallik tespit edilmiştir. Bu sebeplerin en sıklarından biri gastrointestinal kanama veya diğer stresler sırasında önemli bakteriyel translokasyonlu ince bağırsağın kolonizasyonundaki artıştır. Bu hastalarda hem kanda hem de asitte opsonin fonksiyonunda azalma, kompleman sisteminde bozulma, lökosit disfonksiyonu, azalmış antikorlar ve endotoksin ve TNF gibi immünsüpresif sitokinlerde artış tespit edilmiştir. Hastanede yatma invaziv işlemlerde artış, üriner ve venöz kateterlerin kullanım artışı ile enfeksiyon riskini artırmaktadır. Doğal olarak hastane kaynaklı enfeksiyonlar toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha dirençli olmaktadır. Sirozlu hastalarda enfeksiyonlarda en sık mikroorganizmalar intestinal orjinli mikroorganizmalar ve pnömokoklar iken, fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda stafilokoklar predominanttır.

KAYNAKLAR

- Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82:1385-94.
- Hirsch JG, Church AB. Adrenal steroids and infection: The effect of cortisone administration on polymorphonuclear leukocytic functions and on serum opsonins and bactericidins. *J Clin Invest* 1961;40:794-8.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
- Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25:963-76.
- Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WHL, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-14.
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24.
- Weekers F, Giuliatti A, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329-38.
- Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Kohler H. Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2807-10.
- Rinehart A, Collins AJ, Keane WF. Host defences and infectious complications in maintenance hemodialysis patients. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996:1103-22.
- Kisielius PV, Schaeffer AJ. Genitourinary tract and male reproductive organs. In: Daugirdas JT, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*. Boston: Little, Brown and Company, 1994:635-48.
- Lentino JR, Leehey DJ. Infections. In: Daugirdas JT, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*. Boston: Little, Brown and Company, 1994:469-90.
- Vas SI. Infection associated with the peritoneum and hemodialysis. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds). *Infection Associated with Indwelling Medical Devices*. Washington: ASM Press, 1994:309-46.
- Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001;69:522-30.
- Kellum JA, Song M, Li J. Science review: Extracellular acidosis and the immune response: Clinical and physiologic implications. *Crit Care* 2004;8:331-6 (Epub 2004 Jun 16).
- Patrick L. Nutrients and HIV: Part two-vitamins A and E, zinc, B-vitamins, and magnesium. *Altern Med Rev* 2000;5:39-51.
- Totin D, Ndugwa C, Mmiro F, Perry RT, Jackson JB, Semba RD. Iron deficiency anemia is highly prevalent among human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants in Uganda. *J Nutr* 2002;32:423-9.
- Alexander JW. Immunonutrition: The role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998;14:627-33.
- Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, et al. Vitamin A levels and immunity in humans. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:616-21.
- Wang YY, Shang HF, Lai YN, Yeh SL. Arginine supplementation enhances peritoneal macrophage phagocytic activity in rats with gut-derived sepsis. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:235-40.
- Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002;71:16-32.
- Kaminogawa S, Nanno M. Modulation of immune functions by foods. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1:241-50.
- Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63.
- Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Chin Med Assoc* 2005;68:447-51.

24. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997;17:323-33.
25. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
26. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
27. Wyke RJ, Rajkovic IA, Williams R. Impaired opsonization by serum from patients with chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1983;51:91-8.
28. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995;22:367-9.
29. Chan CC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:942-6.
30. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.