

Yoğun bakım hastalarında uygulanan immünonütrisyonun nozokomiyal enfeksiyon gelişimine ve klinik sonuca etkisi

The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients

Dr. Simru TUĞRUL,¹ Dr. Perihan E. ÖZCAN,¹ Dr. İ. Özkan AKINCI,¹ Dr. Murat İSMAİLOV,¹
Dr. Atahan ÇAĞATAY,² Dr. Nahit ÇAKAR,¹ Dr. Figen ESEN¹

AMAÇ

Yoğun bakımda erken dönemde enteral yoldan başlanan immünonütrisyonun, nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ve klinik sonuca etkisi değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon uygulanan 30 hasta rastgele seçimle iki enteral beslenme grubuna ayrıldı. İmmünonütrisyon grubundaki 15 hastaya (8 erkek, 7 kadın; ort. yaş 54; dağılım 21-72) arjinin, pürin nükleotitler ve poli-doymamış yağ asitleri içeren solüsyon; kontrol grubundaki 15 hastaya (10 erkek, 5 kadın; ort. yaş 55; dağılım 24-78) izokalorik beslenme solüsyonu verildi. Hastalar APACHE II ve SOFA (Simplified Organ Failure Assessment) skorları ile değerlendirildi. Trakeal, kan, idrar ve kateter kültürleriyle enfeksiyon varlığı araştırıldı. Azot dengesi, lökosit sayısı ve APACHE II ve SOFA skorlarının zaman içindeki değişimleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

Azot dengesi, APACHE II ve SOFA skorları ve lökosit değerleri immünonütrisyon grubunda anlamlı olarak farklılık gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.05$); kontrol grubundaki değişim anlamlı bulunmadı. İmmünonütrisyon grubunda dokuz hastanın, kontrol grubunda 12 hastanın kültüründe üreme görüldü. Septik şok ve ölüm, immünonütrisyon grubunda sırasıyla %26 ve %20, kontrol grubunda %40 ve %33 oranlarında görüldü ($p>0.05$).

SONUÇ

İmmünonütrisyon uygulanan hastalarda daha iyi bir beslenme desteğinin sağlandığı, organ yetersizliği ve klinik tablonun ağırlık derecesini yansıtan skorlarda iyileşme olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: APACHE; kritik hastalık; enteral beslenme; yağ asidi, omega-3; immün sistem; enfeksiyon; yoğun bakım.

BACKGROUND

We investigated the effects of early immunonutrition on the development of nosocomial infections and clinical outcome in intensive care patients.

METHODS

Thirty mechanically ventilated patients were randomly assigned to two enteral nutrition regimens in the intensive care unit. Fifteen patients (8 males, 7 females; mean age 54 years; range 21 to 72 years) received immunonutrition solution containing arginine, nucleotides, and polyunsaturated fatty acids, while controls (10 males, 5 females; mean age 55 years; range 24 to 78 years) received isocaloric solution. The patients were evaluated daily using the APACHE II and SOFA (Simplified Organ Failure Assessment) scoring systems. Infections were sought in tracheal, blood, urine, and catheter cultures. Changes in nitrogen balance, leukocyte count, and APACHE II and SOFA scores were compared.

RESULTS

Significant changes in nitrogen balance, APACHE II and SOFA scores, and leukocyte count were found in the study group ($p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.05$, respectively), whereas no significant differences were detected in the control group. Cultures were positive in nine patients in the immunonutrition group, and in 12 patients in the control group. Septic shock and mortality rates were 26% and 20% in the study patients, and 40% and 33% in the controls, respectively ($p>0.05$).

CONCLUSION

Patients receiving immunonutrition exhibit better nutritional status and improved scores showing clinical severity and organ failure.

Key Words: APACHE; critical illness; enteral nutrition; fatty acids, omega-3; immune system; infection; intensive care.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,

¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ²Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

Departments of ¹Anesthesiology and Reanimation, and ²Clinical Bacteriology and Infection Diseases, Medicine Faculty of İstanbul University, İstanbul, Turkey.

Yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gereksinimi olan hastalarda enteral beslenme desteğinin mümkün olan en erken dönemde başlaması, gastrointestinal sistemin bütünlüğünün sağlanması ve işlevlerinin sürdürülmesi açısından önem taşımaktadır.^[1] Beslenmede enteral yolun kullanılmadığı hastalarda gelişen bağırsak mukoza atrofi, bakteri ve endotoksinlere geçirgenliğin artması ile enfeksiyon riskinde artışa ve ciddi metabolik düzensizliklere neden olmaktadır.^[2,3] Kritik hastalarda gelişen hiperkatabolizma da endojen protein depolarının azalmasına ve immün yanıtın zayıflamasına neden olarak, nozokomiyal enfeksiyonlara eğilimin artmasına ve mekanik ventilasyon ile yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına yol açmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonların artması, yoğun bakım hastalarında septik şok ve çoğul organ yetersizliklerinin gelişmesi ve yüksek ölüm oranları ile sonuçlanmaktadır.

Kritik hastada enfeksiyona eğilimi artıran nedenleri ortadan kaldırmaya yönelik olarak son yıllarda standart enteral beslenme solüsyonlarına arjinin, pürin nükleotitler, omega-3 ve omega-6 polidoymamış yağ asitlerinin eklenmesi ile hastaların immün sisteminin güçlendirilmesini hedefleyen çalışmalar yapılmaktadır. Atkinson ve ark.^[4] yaptıkları klinik çalışmada, immünonütrisyon uyguladıkları hastalarda, standart izokalorik ve izonitrojenik gıda ile beslenen hastalara oranla mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Galban ve ark.^[5] da immünonütrisyon grubunda, standart solüsyonlar ile beslenen hastalar ile karşılaştırıldığında enfeksiyon ve ölüm oranlarının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda erken dönemde başlanan immünonütrisyonun nozokomiyal enfeksiyon gelişimi ve klinik sonuca etkisi, standart enteral beslenme yöntemi ile karşılaştırılarak araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından onay alınarak, 2001-2002 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Reanimasyon Ünitesi'nde gerçekleştirildi.

Prospektif ve randomize kontrollü olarak uygulanan çalışmaya, yoğun bakım ünitesinde yatırılan,

mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve enteral beslenme yönteminin kullanıldığı hastalar alındı. Enteral beslenme hastaların yoğun bakımda kalış süreleri boyunca sürdürüldü. On dört yaşından küçük olan hastalar; immünespresif tedavi almış veya almakta olan, radyoterapi veya kemoterapi uygulanmış veya uygulanmakta olan, otoimmün hastalığı, AIDS, tip II diabetes mellitus, böbrek yetersizliği (serum kreatinin > 2.5 mg/dl), karaciğer işlev bozukluğu, gastrointestinal sistem disfonksiyonu bulunan olgular; gebeler, abdominal ameliyat veya travma geçirmiş ve yoğun bakıma girişte kanıtlanmış enfeksiyonu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan hastalar yoğun bakıma girdikleri gün rastgele olarak iki gruba ayrıldı.

İmmünonütrisyon grubuna (n=15; 8 erkek, 7 kadın; ort. yaş 54; dağılım 21-72), litresinde 1000 kcal, 56 gr amino asit, 28 gr yağ, 134 gr karbonhidrat, 13 gr L-arjinin, 1.3 gr RNA, 3.3 gr omega-3 ve 2.5 gr omega-6 yağ asiti içeren enteral beslenme preparatı (Impact, Novartis, Almanya) uygulandı.

Kontrol grubunda (n=15; 10 erkek, 5 kadın; ort. yaş 55; dağılım 24-78), litresinde 1000 kcal, 40 gr amino asit, 33.6 gr yağ, 135.6 gr karbonhidrat içeren enteral beslenme preparatı (Ensure, Abbott Laboratories, Zwolle, Hollanda) kullanıldı.

Hedef kalori miktarının hesaplanması

Günlük kalori miktarı, Harris Benedict formülü ile elde edilen bazal enerji gereksiniminin (BEE) 1.3 katı olarak belirlendi.^[6]

Bazal enerji gereksiniminin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı.^[6]

$$\text{Erkekler için} = 66 + (13.7 \times \text{kg-ağırlık}) + (5 \times \text{cm-boy}) - (6.8 \times \text{yaş-yıl})$$

$$\text{Kadınlar için} = 655 + (9.6 \times \text{kg-ağırlık}) + (1.8 \times \text{cm-boy}) - (4.7 \times \text{yaş-yıl})$$

Beslenme yöntemi

Hedeflenen kalori miktarı, 24 saat devamlı beslenme şeklinde nazogastrik sonda yoluyla uygulandı. Bağırsak sesleri bulunan hastalara birinci günden itibaren saatte 20 ml doz ile devamlı beslenme programına başlandı; dört saatte bir beslenme tüpü aspirasyonu ile rezidü mama miktarına bakıldı; aspirasyon miktarı 150 ml'den fazla ise saatlik doz yarıya düşülerek, 150 ml'den az ise 20 ml/saat artırılarak hedef kaloriye ulaşılması planlandı. Hasta-

lara verilebilen günlük kalori miktarları yedi gün süreyle kaydedildi. Beslenme süresince hastanın baş kısmı 30-40 derece yüksek tutuldu; diyare, gastrointestinal kanama, gastrik parezi gibi gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar geliştiğinde veya pozisyon verme, çarşaf değiştirme, ameliyat, perkütan trakeotomi, transport, fizyoterapi gibi işlemler sırasında enteral beslenmeye ara verildi.^[7,8]

Azot dengesinin hesaplanması

Takip sürecinin birinci, üçüncü, altıncı ve 10. günlerinde 24 saatlik idrar toplanarak idrarda üre miktarı incelendi. Azot dengesi "Kjeldahl formülü" kullanılarak belirlendi.^[9]

Kjeldahl formülü =

$$\text{Alınan azot (gr/24 saat)} - [\text{UUN}+4 \times ((\text{BUNe}-\text{BUNs}:100) \times \text{Va} \times \text{F})]$$

[UUN- İdrar üre azotu; BUNe- 24 saatin sonunda kan üre azotu; BUNs- 24 saatin başlangıcında kan üre azotu; Va-Vücut ağırlığı (kg), F- Vücut suyu faktörü (erkek için 0.60, kadın için 0.55)].

Nozokomiyal enfeksiyonu değerlendirme

Hastaların birinci, üçüncü, altıncı ve 10. günlerde trakeal, kan ve idrar kültürleri alınarak fakültemizin klinik bakteriyoloji ve enfeksiyon hastalıkları laboratuvarına gönderildi. Lökosit sayısı 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde ölçüldü. Mekanik ventilasyon süresi 48 saati geçen hastalarda kör trakeal aspirasyon ile alınmış trakeal kültür örneğinde 10^5 cfu/ml koloni sayısı, lökositoz, >38.5 °C ateş, akciğer grafisinde saptanan yeni pulmoner infiltrasyon ve pürülan trakeal sekresyon ölçütleri varlığında nozokomiyal pnömoni tanısı kondu. Üriner enfeksiyon tanısı, ateş ve lökositoz varlığında idrar kültüründe üreme ve piyüri saptanması ile kondu. Kan kültüründen üretilmiş ve başka bir enfeksiyon odağı ile ilişkili olmayan patojen, klinik olarak beraberinde ateş, titreme veya hipotansiyon varsa primer bakteriyemi olarak kabul edildi. Kateter enfeksiyonu tanısı ise, ateş (>38.5 °C), kan ve kateter ucundan aynı mikroorganizmanın üremesi ve başka enfeksiyon odağının olmaması durumunda kondu.^[10]

Klinik durumu değerlendirme

Olguların demografik özellikleri ile yoğun bakım ünitesine girişi ve yedi günlük takip süresince günlük APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA

(Simplified Organ Failure Assessment) skorları belirlendi.

Ağır sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), ağır sepsis ve septik şok tanıları ACCP/SCCM'nin (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) belirlediği ölçütlere göre kondu ve bu ölçütlere uyan günler belirlendi.^[11]

Aşağıdaki ölçütlerden en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterli kabul edildi: (i) Vücut ısısının 38 °C'den yüksek veya 36 °C'den düşük olması; (ii) kalp hızının 90/dak'dan fazla olması; (iii) solunum sayısının 20 dak'dan fazla veya arteriyel karbondioksit basıncının 32 mmHg'den düşük olması; (iv) lökosit sayısının $12000/\text{mm}^3$ 'den yüksek veya $4000/\text{mm}^3$ 'den düşük olması veya genç hücre formunun %10'dan fazla bulunması. Bu ölçütlere uyan hastalar, yapay solunum da uygulanmakta ise ağır SIRS olarak kabul edildi.^[11]

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu bulguları ve kanıtlanmış enfeksiyonun yanı sıra, organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon (mental durum değişiklikleri, oligüri, laktik asidoz) veya hipotansiyon saptanması (sistolik arter basıncı <90 mmHg veya 40 mmHg azalması) durumunda ağır sepsis tanısı kondu. Ağır sepsisin yanı sıra, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon ile hipoperfüzyonun varlığı septik şok olarak kabul edildi. Hastaların yapay solunum ve yoğun bakımda kalış süreleri ve ölüm olayları kaydedildi.

İstatistiksel yöntem

İncelenen parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri hesaplandı. Cinsiyet dağılımı Fisher'in kesin ki-kare testi; demografik veriler ve giriş APACHE II, SOFA skorları Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Azot dengesi, lökosit sayısı, günlük verilebilen kalori miktarı ve günlük APACHE II ve SOFA skorlarının zaman içindeki değişimleri Friedman ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlı değişim görülen parametrelerde grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikleri Tablo 1'de, yoğun bakıma giriş tanıları Tablo 2'de gösterildi. İmmünonütrisyona grubunda ortalama hedef kalori miktarı 1760 ± 385 kcal, kontrol grubunda 1873 ± 405 kcal olarak belir-

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	İmmünonütrisyon (n=15)	Kontrol (n=15)	p
Yaş	54±17.5	55±17.4	0.8
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	7/8	5/10	0.7
Ağırlık (kg)	70.7±12.2	72±15.6	0.9
Boy (cm)	167.9±8.6	171.5±9.1	0.2
Giriş APACHE II skoru	16.7±4.3	15.9±5.5	0.5
Giriş SOFA skoru	6.8±2.4	6.9±2	0.8

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation;
SOFA: Simplified organ failure assesment skoru.

lendi (p=0.4). Hedef kaloriye immünonütrisyon grubunda 2-6 gün arasında (ort. 3.4±1.4 gün), kontrol grubunda 2-8 gün arasında (ort. 4±1.9 gün) ulaşıldı. İki grup arasında hedef kaloriye ulaşılan gün sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.5).

Hastalara verilebilen günlük kalori miktarları Tablo 3’de gösterildi. İki grupta da günlük verilebilen kalori miktarının zaman içinde anlamlı olarak arttığı saptandı (immünonütrisyon ve kontrol grubu p<0.0001). Günlük kalori miktarları gruplar arasında fark göstermedi.

Azot dengeleri Tablo 4’de gösterildi. Azot dengesi immünonütrisyon grubunda zaman içinde anlamlı değişim gösterdi (p=0.0002) ve başlangıç değeri olan -11.6±6.5’den beslenmenin 10. gününde -1.5±5.5’e yükseldi. Kontrol grubunda ise azot dengesinin zaman içinde değişimi anlamlı bulunmadı (p=0.09).

APACHE II skorları immünonütrisyon grubunda zaman içinde anlamlı olarak azalırken (p<0.0001), kontrol grubundaki değişim (p=0.6) anlamlı bulun-

Tablo 3. Hastalara verilebilen günlük kalori miktarları

Gün	Kalori miktarı (kcal)	
	İmmünonütrisyon	Kontrol
1	759±467	813±459
2	1218±506*	1194±634 ^o
3	1325±498 ^o	1276±655 ^o
4	1581±345*	1712±482*
5	1696±364*	1696±666*
6	1701±406*	1760±475*
7	1732±389*	1752±641*
p	<0.0001	<0.0001

ANOVA; ^op<0.01 1. gün ile karşılaştırıldığında; *p<0.001 1. gün ile karşılaştırıldığında.

Tablo 2. Hastaların yoğun bakıma giriş tanıları

Tanı	İmmünonütrisyon	Kontrol
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3	2
Serebrovasküler olay	2	3
Politravma	2	3
Toraks cerrahisi sonrası	2	-
Konjestif kalp yetersizliği	-	1
Hipoksik ensefalopati	3	4
Akut miyokard enfarktüsü	3	2

madı (Tablo 5). Beslenme sürecinde kaydedilen SOFA skorları da APACHE II skorlarına paralel olarak immünonütrisyon grubunda zaman içinde anlamlı olarak azalırken (p<0.0001), kontrol grubundaki değişim (p=0.1) anlamlı bulunmadı (Tablo 6).

Lökosit değerleri immünonütrisyon grubunda zamanla anlamlı olarak değişim gösterirken (p=0.03), kontrol grubundaki değişim (p=0.6) anlamlı bulunmadı (Tablo 7). Çalışma süresince, immünonütrisyon grubundaki altı hastanın trakeal kültüründe, bir hastada yarada, bir hastanın kateter kültüründe, bir hastanın idrar kültüründe üreme görüldü. Altı hastada kültürlerde üreme saptanmadı. Kontrol grubunda ise yedi hastanın trakeal kültüründe, dört hastanın kan kültüründe, bir hastanın idrar kültüründe üreme görüldü. Üç hastada yapılan kültürlerde üreme saptanmadı (Tablo 8). İki grup arasında kültürde üreme görülen hasta sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.4).

İmmünonütrisyon grubunda ağır SIRS ölçütlerine uyan gün sayısı 2-37 gün (ort. 9.6±10.3 gün), kontrol grubunda 3-35 gün (ort. 10.9±8.9 gün) bulundu (p=0.3). Ağır sepsis ölçütlerine uyan gün sayısı immünonütrisyon grubunda 1.7±3 gün, kontrol grubunda 7.5±7.3 gün olarak belirlendi (p=0.01).

Tablo 4. Hastaların azot dengeleri

Gün	Azot dengesi	
	İmmünonütrisyon	Kontrol
1	-11.6±6.5	-9.1±5.8
3	-7.9±6.8 ^o	-10.4±7.7
6	-3.4±6.1*	-7.5±6.9
10	-1.5±5.5 ^{o□}	-6.7±6.1
p	0.0002	0.09

ANOVA; ^op<0.05 1. gün ile karşılaştırıldığında; *p<0.01 1. gün ile karşılaştırıldığında, [□]p<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 5. Beslenme sürecindeki APACHE II skorları

Gün	APACHE II skoru	
	İmmünonütrisyona	Kontrol
1	16.7±4.3	15.9±5.5
2	12.9±5.7*	15±5.8
3	12.5±6.3*	15.5±7.5
4	12.1±6.4*	15.5±8.2
5	10.5±7.5°	15.4±8.3
6	10.1±7.5*	15.3±8.4
7	10±8.4°	13.6±9.4
p	<0.0001	0.6

ANOVA; °p<0.01 1. gün ile karşılaştırıldığında; *p<0.001 1. gün ile karşılaştırıldığında.

Septik şok ölçütlerine uyan gün sayısı immünonütrisyona grubunda 1.1±2 gün, kontrol grubunda 4.3±6.7 gün idi (p=0.3). İmmünonütrisyona grubunda beş hastaya (%33), kontrol grubunda 10 hastaya (%67) ağır sepsis tanısı kondu (p=0.1). Septik şok görülme oranı immünonütrisyona grubunda %26, kontrol grubunda %40 idi (p=0.7).

İmmünonütrisyona grubunda 12 hastada, trakeotomi açılması (n=3), ameliyat (n=2), transport (n=3), gastrik parezi (n=3), fizyoterapi (n=6) gibi nedenlerle enteral beslenmeye ara verildi. Kontrol grubunda 11 hastada, trakeotomi açılması (n=3), transport (n=1), gastrik parezi (n=4), fizyoterapi (n=9) ve mama aspirasyonu (n=1) gibi nedenlerle enteral beslenmeye ara verildi. Beslenmeye ara verilen hasta sayısı açısından gruplar arasında fark görülmedi (p=1). İki grupta da diyare ve gastrointestinal kanama izlenmedi.

Yapay solunum süresi immünonütrisyona grubunda 3-50 gün (ort. 15.5±14.6 gün), kontrol grubunda 2-75 gün (ort. 19.3±20 gün) (p=1); yoğun bakımda kalış süresi immünonütrisyona grubunda

Tablo 7. Lökosit değerleri

Gün	Lökosit sayısı (/mm ³)	
	İmmünonütrisyona	Kontrol
1	14480±5795	13580±5201
3	12373±5814	12580±3198
5	12580±4671	13273±3610
7	13220±5267	14221±2925
10	9993±4321	13320±3211
p	0.03	0.6

Tablo 6. Beslenme sürecindeki SOFA skorları

Gün	SOFA skoru	
	İmmünonütrisyona	Kontrol
1	6.8±2.4	6.9±2
2	5.2±2.1	5.7±2.3
3	4.8±2°	6.1±3.2
4	4.5±2*	6.3±3.6
5	3.9±2.4*	6.2±3.5
6	3.7±2.1*	6.3±3.5
7	3.6±2.4*	5.7±3.6
p	<0.0001	0.1

ANOVA; °p<0.05: 1. gün ile karşılaştırıldığında; *p<0.01: 1. gün ile karşılaştırıldığında.

6-80 gün (ort. 23±19.8 gün), kontrol grubunda 7-141 gün (ort. 28.9±35 gün) bulundu (p=0.7).

İmmünonütrisyona grubunda yoğun bakımda ölüm oranı %20, kontrol grubunda %33 olarak belirlendi (p=0.7).

TARTIŞMA

Araştırmamızda, klinik tablonun ağırlık derecesini belirlemekte kullandığımız APACHE II skoru ve organ yetersizliğini takip açısından kaydedilen SOFA skorunun immünonütrisyona grubunda zaman içinde azalması dikkat çekicidir. Lökosit sayısı ve ağır sepsis gün sayısı immünonütrisyona grubunda anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen, iki grup arasında nozokomiyal enfeksiyon sıklığı, yapay solunum ve yoğun bakım kalış süreleri ile ölüm oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Yoğun bakım sürecini, morbiditeyi ve mortaliteyi olumsuz etkileyen en önemli faktör yoğun bakım kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlardır.^[12,13] Yoğun bakım hastasında enfeksiyon ile savaşmanın bir yolu da yeterli beslenme desteğinin sağlanmasıdır. Enteral beslenme solüsyonlarında yer alan özel ürünlerin yoğun bakım enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi üzerine etkilerini araştıran pek çok klinik çalışma yapılmıştır.^[4,14,15] Araştırmacılar günümüzde, özellikle arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitlerinin yer aldığı beslenme ürünleri ile klinik çalışmalara yönelmişlerdir.^[4,16-19] İmmünonütrisyona grubunun amacı organizmanın enfeksiyona karşı savaşma yeteneğini korumaktır. Ancak, immünonütrisyona grubu özelliği taşıyan bu enteral beslenme solüsyonlarının hangi grup hastalarda uygulanmasının etkin olduğu tartışmalı bir konudur.^[20]

Tablo 8. Enfeksiyon kaynakları ve etken mikroorganizmalar

Enfeksiyon odağı	Etken mikroorganizma	İmmünonütrisyon	Kontrol
Trakeal kültür	Metisiline-duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
	Metisiline-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	3	3
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	–
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	1
Yara kültürü	Metisiline-duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	1	–
İdrar kültürü	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1
Kan kültürü	Metisiline-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	–	1
	<i>Acinetobacter</i> sp.	–	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	2
Kateter kültürü	Metisiline-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	1	–

Galban ve ark.^[5] giriş APACHE II skoru 10 ve üzerinde olan sepsisli 181 hastada immünonütrisyona yoğun bakım enfeksiyon sıklığına, yoğun bakım kalış süresine ve mortaliteye etkilerini incelemişlerdir. Yoğun bakıma girişte benzer APACHE II skorları olan hastalarda (immünonütrisyon grubu 18.4, kontrol grubu 17.9) gelişen bakteriyemi sayısı kontrol grubunda 19, immünonütrisyon grubunda yedi bulunmuştur. Brown ve ark.^[21] da travma olgularında immünonütrisyona geç nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azalttığını bildirmişlerdir (immünonütrisyon grubu %16, kontrol grubu %56, p<0.05). Moore ve ark.^[18] batın travmalı hastalarda immünonütrisyon ile intraabdominal apse gelişme sıklığının azaldığını bildirmişlerdir. Sepsisli olgularda yapılan başka bir randomize klinik çalışmada, immünonütrisyon ile beslenen hastalarda toplam yoğun bakım enfeksiyon sayısı ve bakteriyemi sıklığında azalma görülmüştür.^[16] Kudsk ve ark.^[22] batın travmalı hastalarda septik komplikasyonların immünonütrisyon grubunda daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Travmalı hastalarda yapılan iki klinik çalışmada ise enfeksiyöz morbiditede azalma görülmemiştir.^[19,23] Mendez ve ark.^[23] akut solunum sıkıntılı sendromu ve pnömoni sıklığını, immünonütrisyon grubunda sırasıyla %45 ve %72, kontrol grubunda %19 ve %52 bularak immünonütrisyona organ yetersizliğini artırdığını bildirmişlerdir. Weimann ve ark.^[19] immünonütrisyon uygulanan hastalarda SIRS ölçütlerine uyan gün sayısının ve çoğul organ yetersizliğinin daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

Atkinson ve ark.^[4] da 398 yoğun bakım hastasında erken dönemde başlayan immünonütrisyona SIRS ölçütlerine uyan gün sayısını anlamlı olarak azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamasına karşın, nozokomiyal enfeksiyon sıklığı immünonütrisyon grubunda daha düşük bulunmuştur. İmmünonütrisyon grubunda belirlenen lökosit değerleri, APACHE II ve SOFA skorlarının zamanla anlamlı olarak azalmasına ve ağır sepsis ölçütlerine uyan gün sayısı daha düşük bulunmasına rağmen, septik şok ve mortalite açısından kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Oltermann ve Rassa,^[24] immünonütrisyona nozokomiyal enfeksiyon gelişme sıklığını azaltmadığını ancak kritik hastaların gelişen enfeksiyonu daha kolay tolere etmesini sağladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızın bulguları da bu yöndedir.

Çalışmamızda, immünonütrisyon uygulanan hastalarda azot dengesinin anlamlı olarak iyileştiği, başlangıçtaki –11 düzeyinden tedavinin 10. gününde sifıra yaklaştığı görülmüştür. İmmünonütrisyon grubunda azot dengesinde anlamlı iyileşme görülmesi, bu hastaların, kontrol grubuna oranla daha yüksek nitrojen içeriğine sahip enteral ürünle beslenmesi ile açıklanabilir. Ancak, azot dengesinde oluşan bu fark, immünonütrisyon grubunda klinik ağırlık derecesi ve organ yetersizliğinde zaman içinde gözlenen iyileşmenin kullanılan solüsyonun immünonütrisyon özelliğinden kaynaklandığını söylememizi güçleştirmektedir.

İmmünonütrisyonun mekanik ventilasyon süresine etkisi pek çok prospektif klinik çalışmada incelenmiştir. Bazı araştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da immünonütrisyonun mekanik ventilasyon süresinde rakamsal azalma sağladığı bildirilmiştir.^[18,19,22] Bununla birlikte, bazı çalışmalarda immünonütrisyon grubunda mekanik ventilasyon süresinin arttığı belirlenmiştir.^[5,23] Atkinson ve ark.^[4] immünonütrisyon ile erken beslenmeye başlanan hastalarda mekanik ventilasyon süresinin anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir (immünonütrisyon grubu 6 gün, kontrol grubu 10.5 gün). Buna karşın, Kudsk ve ark.^[22] mekanik ventilasyon süresinde görülen azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (immünonütrisyon grubu 2.4 gün, kontrol grubu 5.4 gün). Çalışmalarda ortaya çıkan farklılıklar, hasta grupları ve beslenme stratejilerindeki farklılıklarla açıklanmıştır. On iki prospektif randomize immünonütrisyon çalışmasının incelendiği bir meta-analizinde, immünonütrisyonun mekanik ventilasyon süresini toplam nüfusta 2.6 gün, travma hastalarında dört gün azalttığı bildirilmiştir.^[25] Bu bulgulardan yola çıkılarak, immünonütrisyonun mekanik ventilasyon süresi üzerine olumlu etkisi olduğu ve yaklaşık 3-4 gün azalttığı kabul edilmektedir.^[4,22,26,27] Çalışmamızda da immünonütrisyon grubunda mekanik ventilasyon süresi kontrol grubuna oranla dört gün azalmakla birlikte, olgu sayısının az olması nedeniyle bu fark anlamlı bulunmamıştır.

İmmünonütrisyonun yoğun bakım ünitesinde kalış süresine etkisini inceleyen klinik araştırmalar da bulunmaktadır.^[5,17-19,22,23] Yapılan iki meta-analizinde, standart beslenme formülleri ile karşılaştırıldığında, immünonütrisyonun yoğun bakımda kalış süresine anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir.^[25,28] Çalışmamızda da, immünonütrisyon grubunda yoğun bakım ünitesinde kalış süresi azalmakla birlikte fark anlamlı bulunmamıştır.

Beale ve ark.nın^[25] 12, Heys ve ark.nın^[28] 11 klinik araştırmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde immünonütrisyonun ölüm oranı üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, Galban ve ark.^[5] APACHE II skoru düşük olan (10-15) yoğun bakım hastalarında immünonütrisyonun ölüm oranını azalttığını bildirmişlerdir (immünonütrisyon grubu %3.8, kontrol grubu %27.6, p=0.02). Ancak aynı çalışmada, APACHE II skoru 16-20 arasında olan hastalarda ölüm oranı açısından an-

lamlı fark bulunmamıştır (immünonütrisyon grubu %17.1, kontrol grubu %26.3). Çalışmamızda, immünonütrisyon ve kontrol grubu arasında ölüm oranı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Enfeksiyon sıklığı, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri ve ölüm oranı açısından anlamlı düşümlere yol açmasa da, immünonütrisyonun daha iyi bir beslenme desteği sağladığı ve organ yetersizliği ile klinik tablonun ağırlık derecesini yansıtan skorlarda iyileşmeye neden olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Dobb GJ. Enteral nutrition. In: Oh TE, editor. Intensive care manual. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 716-23.
2. Zaloga GP, Roberts P, Black KW, Prielipp R. Gut bacterial translocation/dissemination explains the increased mortality produced by parenteral nutrition following methotrexate. *Circ Shock* 1993;39:263-8.
3. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994;167:145-50.
4. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26:1164-72.
5. Galban C, Montejó JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643-8.
6. Cheng CH, Chen CH, Wong Y, Lee BJ, Kan MN, Huang YC. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr* 2002;21:165-72.
7. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997;23:261-6.
8. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-8.
9. Bradstreet R. The Kjeldahl method for organic nitrogen. 1st ed. New York: Academic Press; 1965.
10. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

12. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
13. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988;16:1087-93.
14. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH. Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patients? A critical review of the evidence. *Crit Care Med* 1994;22:1192-202.
15. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH. Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Intensive Care Med* 1993;19:435-42.
16. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
17. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
18. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ, et al. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:607-15.
19. Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998;14:165-72.
20. Barton RG. Immune-enhancing enteral formulas: are they beneficial in critically ill patients? *Nutr Clin Pract* 1997;12:51-62.
21. Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larsen CA, Wojtysiak SL, Henningfield MF, Kudsk KA. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314-20.
22. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531-40.
23. Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, Davis D, Parker A, Maier RV. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933-40.
24. Oltermann MH, Rassas TN. Immunonutrition in a multidisciplinary ICU population: a review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(2Suppl):S34-5.
25. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
26. McClave SA. The effects of immune-enhancing diets (IEDs) on mortality, hospital length of stay, duration of mechanical ventilation and other parameters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(2 Suppl):S49-50.
27. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, 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.
28. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.