



DERS -2


KRİTİK HASTADA BESLENMENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Doç. Dr. N. Defne Altıntaş

AÜTF İç Hastalıkları AD, Yoğun Bakım BD

Mart 2018

Hastanede Malnutrisyon Döngüsü

- 
- Plansız hastane yatışı
 - Beslenme durumunda kötüleşme
 - Artmış morbidite, komplikasyonlar
 - Uzamış hastane yatışı
 - Destek eksikliği, beslenememe
 - Uzamış açlık
 - Evde yetersiz beslenme desteği
 - Uzamış bakım ihtiyacı
 - Artmış mortalite

Kritik Hastada Beslenme Riski Deęerlendirilmesi

- Hastalığın Őiddeti
- Fizyolojik stres boyutu
- Mevcut beslenme durumu
- Önceki beslenme durumu
- Beslenme tedavisine ihtiyaç ve beslenme tedavisine yanıtını belirler

Açlık X Stres Metabolizması

- Açlık
- Yetersiz besin kaynağı
- Amaç yağsız kas dokusunu korumak
- Enerji tüketimi azalır
- Alternatif yakıtlar kullanılarak protein korunur
- İlk 12-24 saatte glikojen esas kaynak
- Sonrasında glukoneogenez ön planda
- Keton cisimcikleri, yağ asitleri, gliserol kullanılmaya başlar (beyin - eritrositler hariç)
- Protein katabolizması ve üre oluşumu azalmıştır.
- Beslenme desteğine iyi yanıt verir.
- İnflamasyon, immün fonksiyonlar, doku tamiri için enerji ve substratlar mobilize edilmektedir.
- Sepsis, çoklu travma, yanıklar, pankreatit, KİT, majör cerrahi
- Yağsız vücut kitlesi yıkılır
- Kortizol, glukagon, katekolaminler, inflamatuvar mediatörler
- Şok + dolaşım bozukluğu eşlik eder genellikle
- Enerji tüketimi ve oksijen tüketimi artmıştır.
- Hiperglisemi, artmış laktat, artmış idrar nitrojen atılımı
- İskelet kası proteini esas yakıt stres yanıtında; kas kitle kaybı çok hızlıdır.
- Beslenme desteğine yanıt vermez.
- Yeterli beslenme desteği ile beraber altta yatan durumun kontrolü sağlanmalıdır.

Physiological impact of starvation vs. stress

Category	Starvation	Stress
Catabolism	+	+++
Glycogenolysis	+	+
Glucogenesis	+	+++
Lipolysis	++	++
Ketosis	++	++
Energy expenditure	Decreased	Increased
Serum albumin	No change	Decreased
Urine urea nitrogen	<5 g /day	> 5 g/day
Nitrogen balance	Negative	Strongly negative
EC water	Mild increase	Marked increase
Disease states	Anorexia nervosa, malabsorption	Severe inflammation, sepsis, burns, head injury

Beslenme Desteğinde Hedefler

Geçmişte


Beslenme Desteği

- Strese olan yanıtı desteklemek
- Endojen depoların tüketilmesini yavaşlatmak
- Protein-kalori malnutrisyonunu ve sonuçlarını önlemek

Günümüzde

Beslenme Tedavisi

- Erken beslenme tedavisi, optimal tedavinin parçası
- Hastalık şiddetini azaltmak
- İmmün yanıtı modüle etmek
- Komplikasyonları azaltmak
- Hasta sonuçlarını olumlu etkilemek

- 
- GIS'in fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü barsakların kullanılmasına bağlıdır.
 - Enteral beslenme
 - Mukozal kitleyi korur
 - Hücresel proliferasyonu uyarır
 - Fırçamsı kenardaki enzimlerin üretimini uyarır
 - Villus boylarını korur

Enteral Besinler


- Barsak epitel hücreleri arasındaki 'tight junctions'ın bütünlüğünü korur
- Barsağa kan akımını stimüle eder
- Barsak epiteli üzerine trofik etkileri olan maddelerin salınımını indükler:
 - CCK, gastrin, bombesin, safra tuzları

- Gastrin ve CCK, parenteral nutrisyon sonrası barsak ilişkili lenfoid dokunun kendinin toparlamasını sağlar.
- Sekretuar IgA ve safra asitleri bakterileri kaplar, adheranslarını önler,
 - Mukus üretimi ve barsak kontraktilesi ile bakterilerine atılımı sağlanır.
- Antimikrobiyal sekresyonlar: pankreatik enzimler, proteazlar, laktoferrin

- ✓ Bakteri sayısı
- ✓ Normal, anaerobik flora korunur
- ✓ Patojenik organizmaların kontrolsüz çoğalması önlenir.

Barsakların Kullanılmaması (\pm Parenteral Nutrisyon)

- Barsakların fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü olumsuz etkiler.
- Enteral beslenme olmadığında
 - Mukozal kitle azalır
 - Hücresel proliferasyon yavaşlar
 - Fırçamsı kenardaki enzimlerin üretimi düşer
 - Villus boyları atrofiye uğrar
- Örneğin pankreatitte enteral beslenme villus atrofisini önlemektedir.

- 
- Açlık tek başına barsak geçirgenliğini fazla etkilemeyebilir.
 - Ancak hastalığın ciddiyeti geçirgenlik artışı ile doğrudan ilişkilidir.
 - Alınan kalori miktarı ise geçirgenlik artışı ile ters yönde bir ilişki göstermektedir.
 - Yanık hastalarında enteral beslenmenin koruyucu olduğu gösterilmiştir.


Beslenmenin Olmaması


- Barsaklarda aşırı bakteri çoğalması ile ilişkilidir.
- Bakteriyel invazyona karşı savunma mekanizmaları zayıflamıştır.
- Peristalsis de azalma (ileus) aerobik bakterilerin çoğalmasına katkıda bulunur.
- Safra asitleri ve sIgA'da azalma bakteri adheransını arttırır.

➤ Bakteri translokasyonu

Bakteriyel Translokasyon

- Canlı bakteriler / ürünleri (endotoksin gibi) mi ?
- Septik olan, kültür negatif hastalarda yapılan çalışmalar mikrobiyal DNA çalışmaları
- Portal kan dolaşımı / lenfoid dolaşım üzerinden sistemik dolaşıma geçiş
- Az miktarda endotoksin bile barsak permeabilitesini arttırmaya yeterlidir.
 - Sistemik endotoksemi
- Yanık hastalarında, enfeksiyon artmış barsak geçirgenliği, artmış barsak geçirgenliği de organ disfonksiyonu gelişimi ilişkili bulunmuştur.

- 
- Barsaklar kullanılmadığında sIgA üretimi 5 gün içerisinde azalır.
 - Solunum yolunda sIgA üretimi de düşer.
 - Mukozada bulunan GALT kitlesinde azalma ve sIgA üretiminin düşmesi enfeksiyonlara yatkınlığı da arttırır.

- 
- Farelerde 5 gün boyunca enteral yolun kesilerek PN verilmesi solunum yolu virüs enfeksiyonlarına direncin düşmesine yol açmaktadır, virüs klirensi yavaşlamaktadır.
 - Yeniden beslenme antiviral koruma mekanizmalarını iyileştirmektedir.
 - Mevcut antiviral mukozal bağışıklık enteral beslenme ile GIS stimüle edilmediğinde kaybedilmektedir.

- Dendritik makrofajlar APC olarak görev yapmaktadır
 - Sitokin salınımı yaparlar ve naif CD4 T hücrelerini (Tho) aktive etmektedirler.
- IL-12 salınımı Tho'ları Th1 hücrelerine dönüştürür
 - Proinflamatuvar yanıt ön plandadır, IL-2, IFN- γ , TNF salınımı desteklenir.
- Th1 yanıtı enfeksiyona karşı gerekli olan artmış inflamasyon ile ilişkilidir.
 - Kontrolsüz yanıt doku hasarı ile ilişkilidir.
- IL-4 üretimi Tho'ları Th2 hücrelere dönüştürür.
 - IL-4, IL-6 ve IL-10 salınımına yol açar ve proinflamatuvar yanıtı kontrol eder.
- Th2 kontrolsüz hasarı önlemede faydalıyken, aşırı aktivitesi immünsüpresyon ile ilişkilidir.

Normal Beslenme

- Th2 hücre proliferasyonunu, sIgA stimüle edici sitokinlerin salınımını, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salınımını indükler.
- Th1 hücre proliferasyonu ve IgA inhibitör sitokinler, IFN- β , TNF, IL-2 salınımı bu yanıtı dengeler.
- IL4 Peyzer plaklarında Th0 hücrelerin sIgA + B hücelerine dönmesini destekler.
- IL-10, IL-5 ve IL-6 bu hücrelerin sIgA salgılayan plazma hücelerine dönmesini sağlar.

- Barsakların kullanılması IL-4, IL-10 ve sIgA düzeylerinde belirgin düşme ile ilişkili bulunmuştur.
- İnsan bebeklerinde PN kullanımı barsaklarda IgA salgılanmasını azaltmaktadır.
- Th1 tarafından IFN- β , IL-5 ve IL-6 üretimi devam etmektedir.
- Dolayısıyla EN olmaması pro- ve anti- inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeyi bozmaktadır.

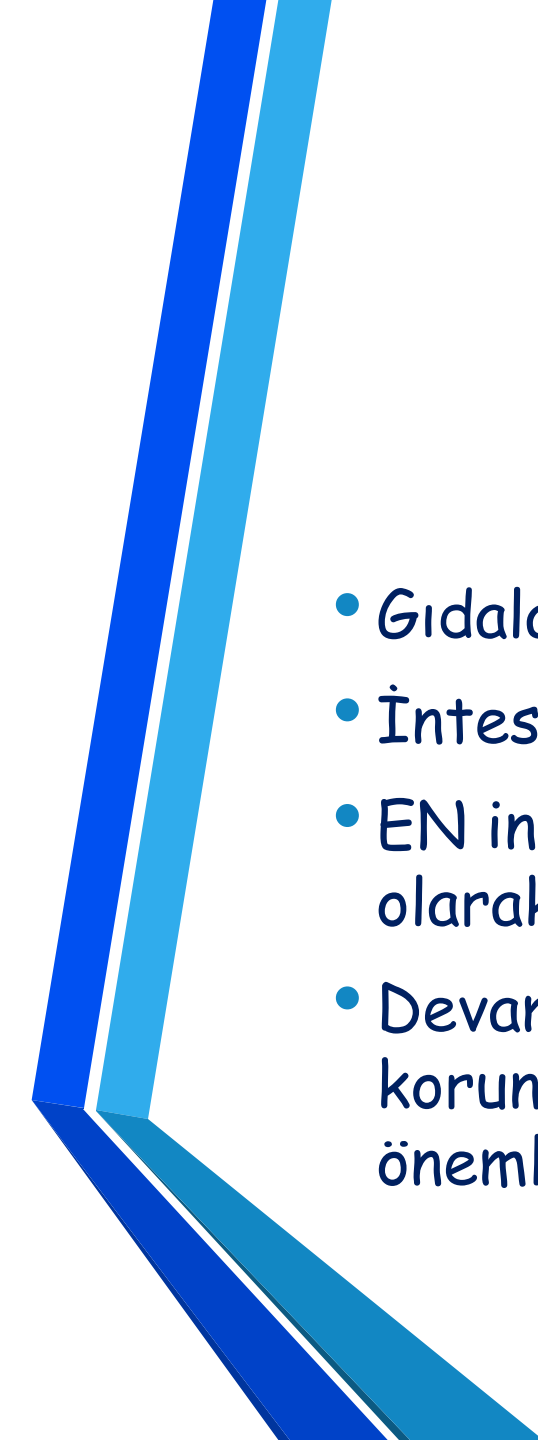
- Barsakların kullanılmaması Th hücreler için gerekli adhezyon moleküllerinin üretimini de etkilemektedir.
- MADCAM-1 ligandının ekspresyonunda azalma B hücrelerinin vasküler boşluktan lamina propriaya geçişini engeller; Peyser plaklar atrofiye gider.
 - 4 günlük PN ile hayvanlarada MADCAM-1'de %60 oranında azalma bildirilmiştir.
 - 3 gün içinde lamina propria ve Peyser plaklarında t ve B hücreler %50 oranında azalır.

Bahsi geçen modelde ...

- Th1 tarafından salgılanan IFN- γ etkilenmemiştir, ancak Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 azalmıştır.
- IL-4 ve IL-10'un azalması, hem intestinal hem de pulmoner mikrovasküler yapılarda adezyon molekülü ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırır.
- Pulmoner mikrovasküler yapılarda E-selektin ekspresyonu PMNL'lerin sekestrasyon ve ekstravazasyonunu destekler.
- Sonuçta yeni bir hasar ile (iskemi-reperfüzyon), PMNL'in akciğerde birikmesine, artmış organ hasarı görülmesini ve mortaliteye yol açmasını destekler.

Oral Tolerans

- Barsaklardan geçen 1ton/yıl gıdanın yaklaşık 1/100.000'i doğrudan immünolojik antijen.
- GIS'teki gıdalar ve kommensal bakterilerdeki antijenlere aşırı yanıtı önlemek için immünolojik yanıt baskılanmaktadır. Buna oral tolerans adı verilir.
- Oral tolerans indüksiyonunda Th0'dan Th3 ve Tr hücrelere giden yolak aktive olur; IL-10 ve TGF- β salınır.
- Enteral beslenme ile Th3 stimülasyonu ve proliferasyonu Th2-Th1 profilinin dengede olmasını sağlar.
- Normal mukozal bağışıklığın korunması için diyetteki ve barsak florasındaki immünojenik yük önemlidir.

- 
- Gıdalardaki antijenik içerik
 - İntestinal B hücre sistemini stimüle eder
 - EN intestinal lamina propriada IgA salgılayan immünositlein yoğun olarak bulunmasını destekler.
 - Devam eden EN, ve yerli bakterilerin korunması Th1-Th2 profilinin korunması ve kontrolsüz Th1 inflamatuvar yanıtın önlenmesi için önemlidir.

EN İmmünmodülasyonda Yeri

- Sağlıklı gönüllerde E.coli LPS (endotoksin) ile müdahale
- İki grup EN X PN (1 hafta süreyle)
- PN ile beslenen grupta inflamatuvar yanıt daha baskın; kortizol ve TNF düzeyleri daha yüksek
- YB hastalarında da enteral yolla beslenme kontrolsüz inflamatuvar yanıtı baskılayabilecektir.

EN ile İzlenen Pankreatitli Olgularda

- Daha düşük CRP düzeyleri
- Daha düşük oksidatif stres belirteçleri
- SIRS tablosunda daha hızlı çözülme
- İlk hafta içinde APACHEII skorlarında daha hızlı bir düşüş
- Hastalık sürecinde daha hızlı düzelme

SIRS X CARS

- Travma ve sepsiste tanımlanan SIRS ve CARS süreçlerini enteral beslenme ve açlık ya da barsakların kullanılmaması gibi durumlar farklı etkilemektedir.
- SIRS sürecinde immün sistemin artmış, non-spesifik aktivasyonu söz konusudur.
 - IL-1, TNF, IL-2 ve IFN- γ artmıştır.
 - Barsak epitelinden emilen intraselüler bakteriler ve virüsler dendritik hücreleri, makrofajları ve NK hücreleri aktive ederek IL-2 ve IFN- γ üretimini destekler. Bu da CD+4 hücrelerin Th1 hücrelerine dönüşmesini indükler.
- CARS'ta ise makrofaj deaktivasyonu, azalmış antijen sunumu, T-hücre anerjisi, Th2 yanıt tablosuna geçişle karakterizedir.



Enteral beslenme durumundaki metabolik yanıt ile kıyaslandığında;

- Barsaklar kullanılmadığında ortaya çıkan kontrolsüz, abartılı stres yanıtı hastalık şiddetini arttırmakta, komplikasyon sıklığı artmakta ve hastalık süreci uzamaktadır.

Yoğun Bakım Pratiğinde Sorular

- Enteral X parenteral beslenme
- Beslenmeye başlanma zamanı
- Farklı enteral beslenme yolları
- İmmünonutrisyon