

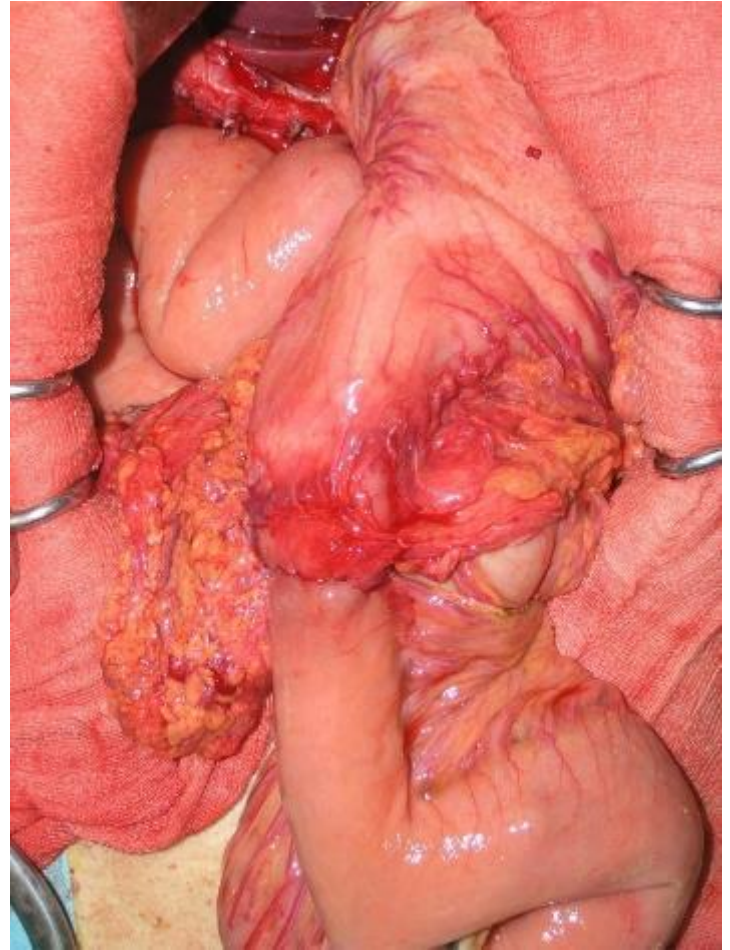
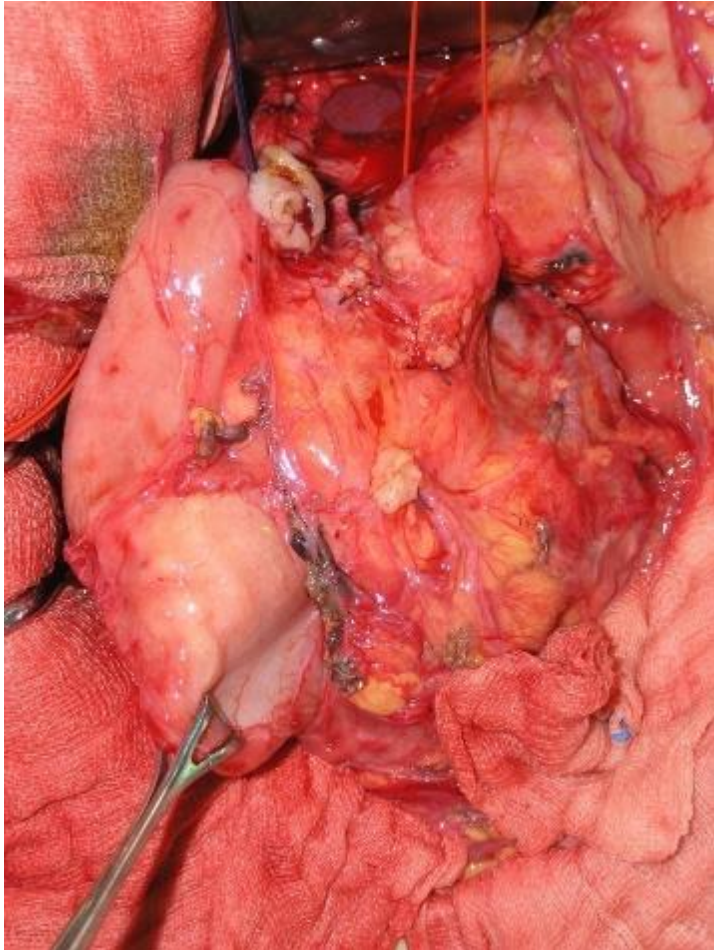
# immünonütrisyon

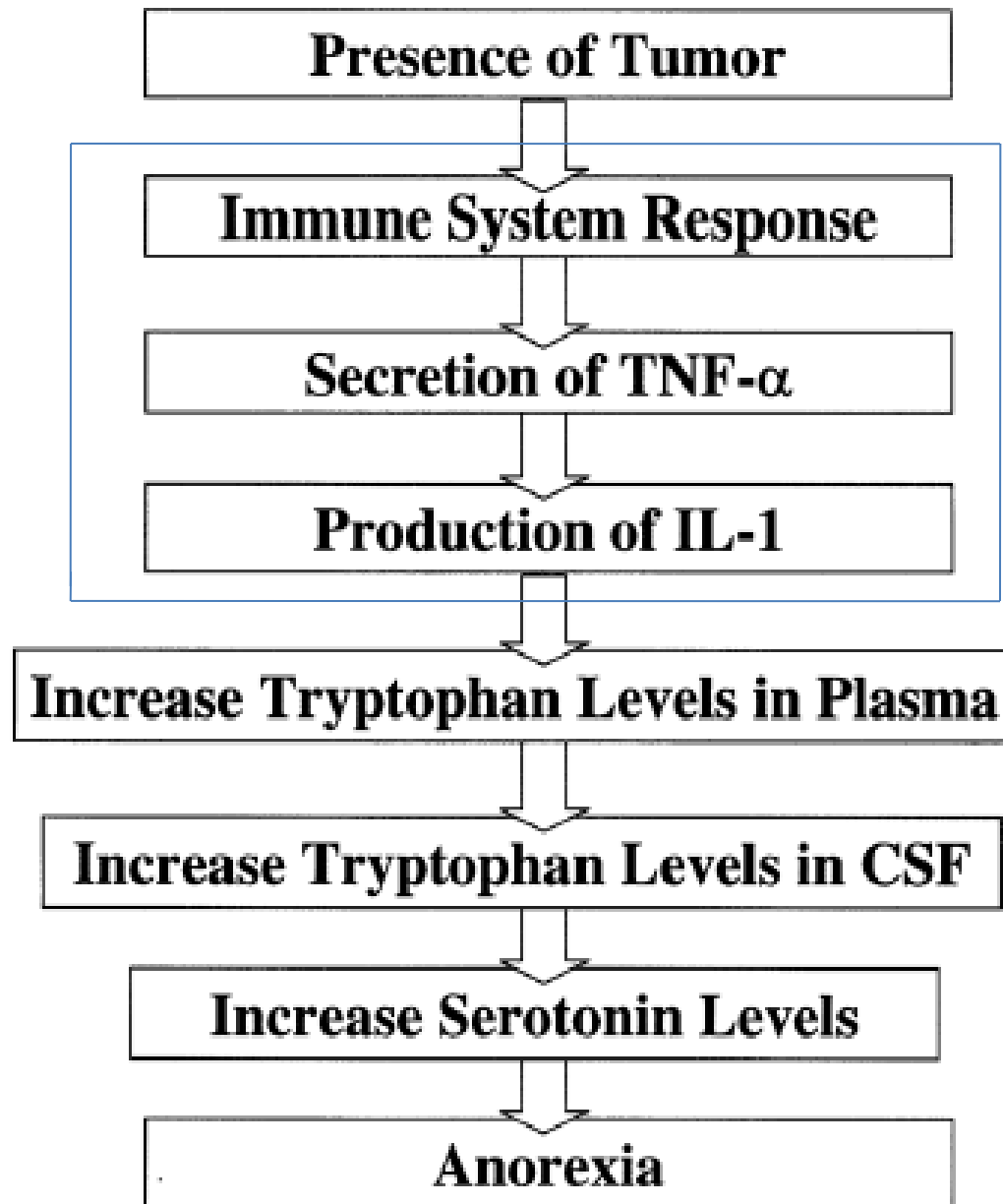
**Dr. Koray Topgöl**

Medical Park Samsun Hastanesi Genel Cerrahi Kliniđi/ SAMSUN

- Kanser hastalarında malnütrisyon yaygındır.
- Malnütrisyon ve kilo kaybı hücre fizyolojisi ve organ fonksiyonlarında değişikliklere neden olur ve bu değişiklikler özellikle cerrahi hastaları için çok önem taşır.
- Malnütrisyonun **immün yanıt üzerindeki olumsuz** etkileri travma, sepsis ve cerrahi girişim gibi eşlik eden durumlarca daha da **artırılır**.
- Travma, yanıklar ve büyük cerrahi girişimler hastaları **jeneralize bir immünosüpresyon** tablosu içine sokar

# KANSER+ CERRAHİ !!!





# Malnütrisyonun Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

## T lenfosit fonksiyonu

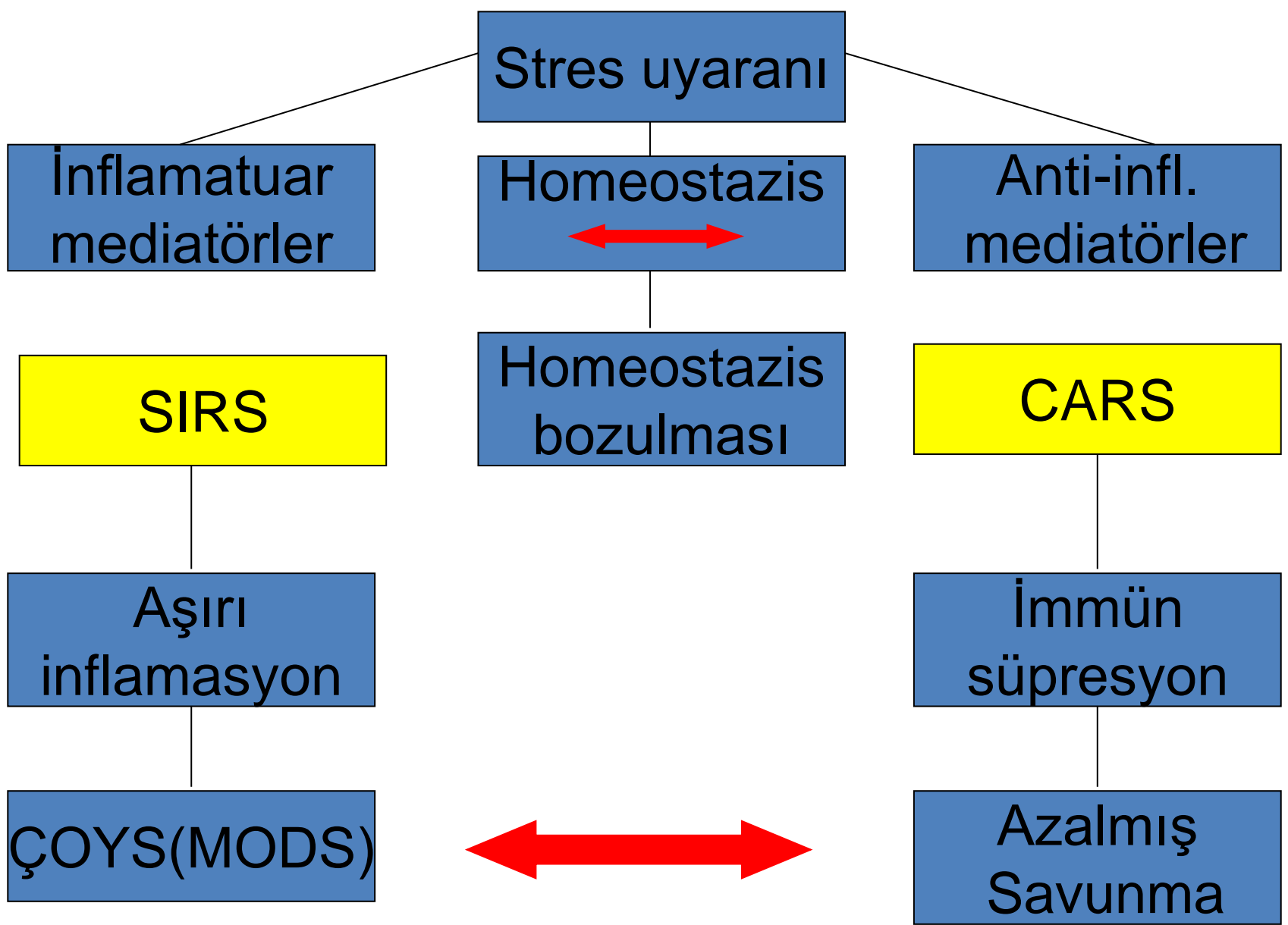
- $CD_4$ ,  $CD_8$  ↓
- $CD_4 / CD_8$  ↓

## B lenfosit fonksiyonu

- Fagositoz ±
- Bakterisidal kapasite ↓
- IL-1 ↓
- IL-2 sekresyonunda ↓

## Humoral immünite

- IG düzeyleri ±
- Sekretuar IG<sup>-</sup>
- $C_3$  ve  $C_4$ <sup>-</sup>



- Stress
    - Enteral beslenme eksikliği
    - İskemik-reperfüzyon hasar
- patojenlere karşı barsak engeli yıkılır

**Hasarlı veya immatür barsak engeli**



**İntestinal permeabilite artışı**



**Antijen transferi ve immün yanıt artışı**



**İNFEKSİYON, İNFLAMASYON,  
AŞIRI DUYARLILIK**

# **İMMÜNÖNÜTRİSYON**

Farmakonütrisyon



İmmün yanıtını koruyan ve güçlendiren ve/veya abartılı ve zararlı inflamatuvar yanıtı baskılayan beslenmeye **immünonütrisyon**

immün fonksiyonları modüle eden besin öğelerine de **immünonütrientler** denilmektedir

# İMMÜNÖNÜTRİSYON

## - incelenen besin öğeleri -

- Arjinin
- Glutamin
- $\Omega$  -3 yağ asitleri
- Nükleotidler ve RNA
- Antioksidanlar

*(Selenyum, Çinko ve A, C ve E vitaminleri)*

# ARJİNİN

- Non-esansiyel bir aminoasit olup stres varlığında yarı esansiyel duruma gelir.
- Nitrik oksit (NO), poliaminler, proteinler ve kreatinin sentezi için gereklidir.

- Kollajen sentezini (**prolin**) artırarak **yara iyileşmesini** kolaylaştırır.
- Arjinin ve metabolitleri makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin işlev ve etkileşimi için gereklidir

- **Nitrik oksit** yoluyla bakteri öldürme fonksiyonlarını düzenler.
- Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, prolaktin ve **insülin salınımını artırır**.
- İmmün fonksiyonu (özellikle de **T-hücre**) destekler. Normal lenfosit fonksiyonları için gerekli esansiyel metabolik substrattır.
  - Amonyak detoksifikasyonu

- Zararlı ve abartılı inflamatuvar yanıtı baskılar
  - $\text{NF-}\kappa\text{B}$  translokasyonunu inhibe eder.
  - IL-6,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-18 salınımını azaltır.
- Adezyon moleküllerini bloke eder ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

“Ağır travma ya da major cerrahiyi takiben granülositlerde artmış **arjinaz 1** ekspresyonu plazma arjinin seviyelerinde azalmaya neden olur”

- Popovic PJ, et al. Arginine and immunity. J Nutr, 2007
- Munder M, et al. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. Blood, 2006

- cerrahi /travma-- hemen ardından **dolaşımda ve lenf dokularında miyeloid** kökenli olgunlaşmamış hücrelerin varlığı izlenmiştir.
- Bu hücreler arjinini etkin biçimde tüketen **arjinaz 1**'i üretir.
- Yetersiz arjinin alımı ve yetersiz endojen üretimle bir araya geldiğinde arjinaz 1 bir **arjinin yetersizliği** durumunun oluşmasına katkıda bulunur.



- Son yıllarda arjinaz 1 üreten ve bu nedenle **miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücre (MDSC)** adını alan hücreler aracılığıyla oluşan

*arjinin tükenmesinin*

T-lenfosit fonksiyonunun baskılanmasına yol açabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmıştır.

- Arjinin destekli diyetlerin birçok bileşeni, sinerjik etki ile MDSC'nin neden olduğu arjinin yetmezliğinin aşılmasına yardımcı olabilir.
- Öncelikle, arjinin desteği suprafizyolojik miktarlarda sağlanmaktadır ve bu da sistemik arjinin yararlanımının artırılmasına yardımcı olur.

- Sepsisteki ve cerrahi sonrası hastada arjinin metabolizması farklıdır.
- Sepsisle karşılaştırıldığında cerrahi travma sonrası arjinin düzeyleri daha düşük arjinaz aktivitesi daha yüksektir.
- Dolayısıyla arjinin suplementasyonuna yanıt da farklı olacaktır.

# GLUTAMİN

- Vücutta bol
- Non-esansiyel bir aminoasittir.
- Stres durumlarında gereksinimin arttığı belirli durumlarda esansiyel olur  
“kondisyonel esansiyel”
- Cerrahi girişim, sepsis ve travma varlığında hücreler ve plazmada **glutamin miktarı azalır.**

- Aralarında **lenfosit** ve **makrofajların** da bulunduğu immün hücreler için glutamin bir substrat ve/veya enerji kaynağıdır.
- Pürin, pirimidin sentezi, **gastrointestinal sistem bütünlüğünün** ve **bariyer işlevinin** devamlılığı için gereklidir.

- Gastrointestinal sistemde **enterosit işlevini** stimüle eder, enterositler üzerinde trofik etkisi vardır, villöz atrofiyi önler.
- Safrada **IgA** konsantrasyonunu artırır.

- Barsaklarda T ve B hücre popülasyonunu koruyarak **translokasyonu azaltır.**
- Endotel hücrelerini **serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur.**

- \* 109 kolorektal kanserli hastada yapılan prospektif, randomize çalışmada;
- \* Glutamin suplementasyonu:
- \* *Postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış süresini anlamlı bir şekilde azaltmıştır.*

*M. Oguz, ve ark. "L-Alanin--glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer"  
Colorectal Disease 2007*

Glutamin insülin direncini azaltmaktadır ve glukoz kullanımını arttırmaktadır.

*Burcel MS. JPEN 1998; 22: 280-285  
Pecciella G AM J Physiol 1991 ; 212 : E 431-41*



# PUFA

## $\Omega$ -3 yağ asitleri

Metabolik deriveleri eikosapentaenoik asid (EPA) ve dokosahekzenoik asit (DHA)

- $\Omega$ -3 yağ asitleri temel olarak membran yapılarında değişikliklere (membran akışkanlığında artış, iyon kanallarının açılması) ve hücre içi sinyal yollarına etki eder.
- $\Omega$ -3 yağ asitleri— EPA ve DHA yapımını artırır—hücre membranında araşidonik asitle yarışır--- araşidonik asitten eikanozoidlerin yapımını ve dolayısıyla mononükleer hücre yapısını bozmadan doku inflamasyonunu azaltır.

# Eikosapentaenoik asid (EPA)

- $\Omega$ -3 yağ asitleri esansiyel diyet komponentleridir
  - Kanserde
    - proinflamatuvar sitokinleri (TNF ve IL-1) azaltıyor
- ve araşidonik asit yerine geçerek özellikle makrofaj ve lökosit gibi inflamatuvar hücrelerde proinflamatuvar eikanozoidlerin (PGE2, LTB4 ..) yapımını azaltıyor
- İstirahat halindeki metabolizmayı artırıyor
  - Kas kütlesi yıkımını azaltıyor
  - Glutadyon üretimini uyararak oksidatif stresi azaltıyor
  - Endotelde lökosit ve platelet adezyon etkileşimini azaltıyor

# EPA

- Pankreatik kanser hastalarında  $\Omega$ -3 yağ asidi destekli oral beslenme solüsyonu ile izokalorik,  $\Omega$ -3 içermeyen ürün karşılaştırılmış

EPA destekli grupta

Kilo kaybı az ↓

Fiziksel Aktivite düzeyi

Yaşam kalitesi düzeyi



Fearon K et al Gut 2003;52:1479-86

# EPA

## FOLFIRI tedavisi alan kolorektal kanserli hastalar

- Kilo alma
- İştahta düzelme
- Semptomların kontrolünde belirgin düzelme
- Belirgin olarak artmış yaşam kalitesi (QOL)

Read JA, Support Care Cancer, 2007

## Pankreoduodenektomi ---EPA'lı ürün

1. Preop 5 gün/ 2. Postop 5gün / 3. Postop TPN

İnfeksiyöz komplikasyonlar %15, %60, %60

SIRS süresi 1. grupta anlamlı az

NK aktivitesi 1. grupta anlamlı fazla

Suzuki D, Surgery, 2010

# **NÜKLEOTİDLER**

## **(RNA)**

- Nükleik asit öncüleri, fizyolojik mediyatör, enzim komponenti ve hücre sel enerji kaynağı olarak rol oynarlar.
- Nükleotidlerin yarı esansiyel ya da belli koşullarda esansiyel olabilen bir besin ögesi olduğu söylenebilir.
- Prolifere olan lenfositlerin optimum fonksiyon görmeleri için NT desteğine gereksinimleri vardır.
- İmmüniteyi düzenler ve immün yanıtın devamlılığında rol oynar (özellikle antikor üretiminde)

- Natural killer aktivite, makrofaj aktivitesini artırmakta ve **helper T-cell** fonksiyonlarını düzenlemektedir.
- Gastrointestinal sistem atrofisini önlemekte, villus yüksekliğini, protein ve DNA içeriğini artırmaktadır.
- Perioperatif dönemde verildiğinde postoperatif süreçteki doğal müdafanın baskılanmasını azaltır.

# ***DİĞER İMMÜNÖNÜTRİENTLER***

## ***SELENYUM***

- Esansiyel bir eser elementtir.
- Glutasyon peroksidazın aktif bölgesinin bir bileşeni olmakla önemli bir **antioksidan**dır.
- Selenyum desteği fagositler, natural killer aktivite, T hücre çoğalması ve immünglobulin sentezini artırır.

# ÇİNKO

- İmmün sistem için esansiyel bir eser elementtir.
- Çinko eksikliğinin klinik semptomları arasında timus atrofisi ile bakteri, virüs ve fungus enfeksiyonlarının sıklığının artması sayılabilir.
  - Çinko bir mitojen olarak da kabul edilebilir, eksikliğinde mitojen stimülasyonuna yanıt **olarak T hücre proliferasyonunda azalma** olmaktadır.



# VİTAMİN A

- Vitamin A eksikliği olanlarda **lenfosit sayıları düşüktür** ve retinoik asit verildiğinde dolaşım ve dalakta lenfosit sayı ve/veya yüzdesi artmaktadır.
- Vitamin A makrofaj aktivasyonu gibi mekanizması henüz anlaşılmamış bir yoldan **nonspesifik immüniteyi de uyarmaktadır**.
- Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ürogenital sistemde epitel bütünlüğü ve mukus sekresyonunun devamlılığını sağlayarak da **bakteri invazyonunu önlemektedir**.

## **VİTAMİN E**

- Hücre membran yapı ve devamlılığını sağlayan bir **antioksidan**dır.

## **VİTAMİN C (ASKORBİK ASİT)**

Esas etkisini *fagositer* hücreler üzerinde göstermektedir.

**Arjinin+ Ω-3 yağ asitleri+nükleotidler**

**±**

**Glutamin ve Antioksidanlar**

Kanser hastalarında elektif cerrahi

Perioperatif immünonütrisyon

(öncesi ve sonrası 5 gün)

**Postoperatif enfeksiyon**

ve

**komplikasyon oranları anlamlı düşük**

Daly JM, Surgery 1992

Daly JM, Ann Surg, 1995

Senkal M, Crit Care Med, 1997

Gianotti L, Arch Surg, 1997

Braga M, Crit Care Med, 1998

- Heslin MJ, Ann Surg, 1997
  - “Elektif kanser cerrahisi uygulanan 195 hastada erken postoperatif immünonütrisyon ile basit kristaloid sıvı replasmanı arasında postoperatif infeksiyöz ve noninfeksiyöz komplikasyonlar açısından fark yoktur”

# Niçin farklı sonuçlar?

- Çalışmalar farklı popülasyonlarda yapılmış, çok çeşitli değişkenler var.
  - Özellikle postoperatif ilk gün immünonütrisyon besinlerinin tam ve yeterli verilememesi ve böylece immün sistemin yeterince ateşlenememesi.

# İmmünonütrisyon Kritik Hastalarda Mortaliteyi Artırabilir

- **Bower**
  - **Septik** hastalarda arjinin içeren ürünler kontrol grubuna göre mortaliteyi 3 kat **artırdı** (25% vs. 8.9%,  $p=0.051$ )
- **Dent**
  - **Septik** hastalarda pnömoniye bağlı mortalite arjinin içeren ürün kullanan grupta daha **fazlaydı** (50% vs. 0%,  $p < 0.01$ )
- **Bertolini**
  - **Ciddi sepsisteki** hastalarda arjinin içeren PN verilen grupta mortalite daha **fazlaydı** (44.4% versus 14.3%,  $p=0.039$ ).

# *İmmünonütrisyon ne süre ile uygulanmalıdır?*

- Minimum 5, maksimum 10 gün olarak önerilmektedir.
- İmmünonütrisyonu yanıtta objektif kriterler; enflamatuar proteinlerde (C-reaktif protein ve fibronektin) azalma ve prealbumin düzeyinde artmadır.



# *İmmünonütrisyon ne şekilde uygulanmalıdır?*

- İntragastrik beslenme önerilmektedir. (Kolay, güvenilir ve iyi tolere edilebilir)
- Bolus yerine devamlı beslenme yeğlenmelidir.

- ***İmmünonütrisyonu ne zaman başlanmalı?***

- Girişimlerden önce başlatılmalıdır, örneğin, majör elektif bir cerrahi girişimden **5-7 gün önce** başlatılan immünonütrisyonun daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

“Cerrahi stres sırasında immünonütrientler doku ve plazmada yeterli konsantrasyona ulaşmış olmalıdır ki immun sistemi maksimum düzeyde stimüle edebilsin”

Braga M, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Arch Surg, 1999.

## Optimal Dose of Preoperative Enteral Immunonutrition for Patients with Esophageal Cancer

MASAKI NAKAMURA, MAKOTO IWAHASHI, KATSUNARI TAKIFUJI, MIKIHITO NAKAMORI, TEIJI NAKA, KOICHIRO ISHIDA, TOSHIYASU OJIMA, TAKESHI IIDA, MASAHIRO KATSUDA, KEIJI HAYATA, and HIROKI YAMAUE

Second Department of Surgery, School of Medicine, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama 641-8510, Japan

**Table 2.** Postoperative mortality and morbidity

	IMP500	IMP1000	P value
Infectious complications	2 (20%)	2 (20%)	n.s.
Pneumonia	1	1	
Cervical abscess	1	0	
Enterocolitis (MRSA)	0	1	
Noninfectious complications	0 (0%)	3 (30%)	n.s.
Anastomotic stricture	0	1	
Ileus	0	1	
Edema in the glottis	0	1	
Morbidity	2 (20%)	4 (40%)	n.s.
Mortality	0 (0%)	0 (0%)	n.s.

IMP500, immunonutrition 500 ml/day group; IMP1000, immunonutrition 1000 ml/day group; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; n.s., not significant

**Table 3.** Adverse effects of immunonutrition

	CTCAE v3.0 Grade				Total
	1	2	3	4	
IMP500	None	None	None	None	
IMP1000					
Diarrhea	3 <sup>a</sup>	1 <sup>b</sup>	0	0	4/10 (40%)
Appetite loss	4 <sup>c</sup>	0	0	0	4/10 (40%)

There were no adverse effects in the IMP500 group, but four patients (40%) did develop diarrhea, while four patients (40%) had appetite loss in the IMP1000 group. In the IMP1000 group, only four patients (40%) were able to take 1000 ml/day. This suggested that an intake of 500 ml/day was the recommended volume without any adverse effects in the Japanese patients.

## *İmmünonütrisyon dan ne gibi sonuç lar alm ayı bek liyo ru z?*

- İnfeksiyon komplikasyonlarının azalması
  - Yara komplikasyonlarının azalmasını
  - Hastanede kalma süresinin azalması
- Antibiyotik kullanım süresinin azalması
- Ventilatöre ba ğlı kalma süresinin azalması
  - Tedaviye yanıtın artmasını
- Mortalite üzerine olumlu etkisi olmasını? YOK

# Perioperative Use of Arginine-supplemented Diets: A Systematic Review of the Evidence

John W Drover, MD, FRCSC, Rupinder Dhaliwal, RD, Lindsay Weitzel, PhD, Paul E Wischmeyer, MD, Juan B Ochoa, MD, FACS, Daren K Heyland, MD, FRCPC, MSC

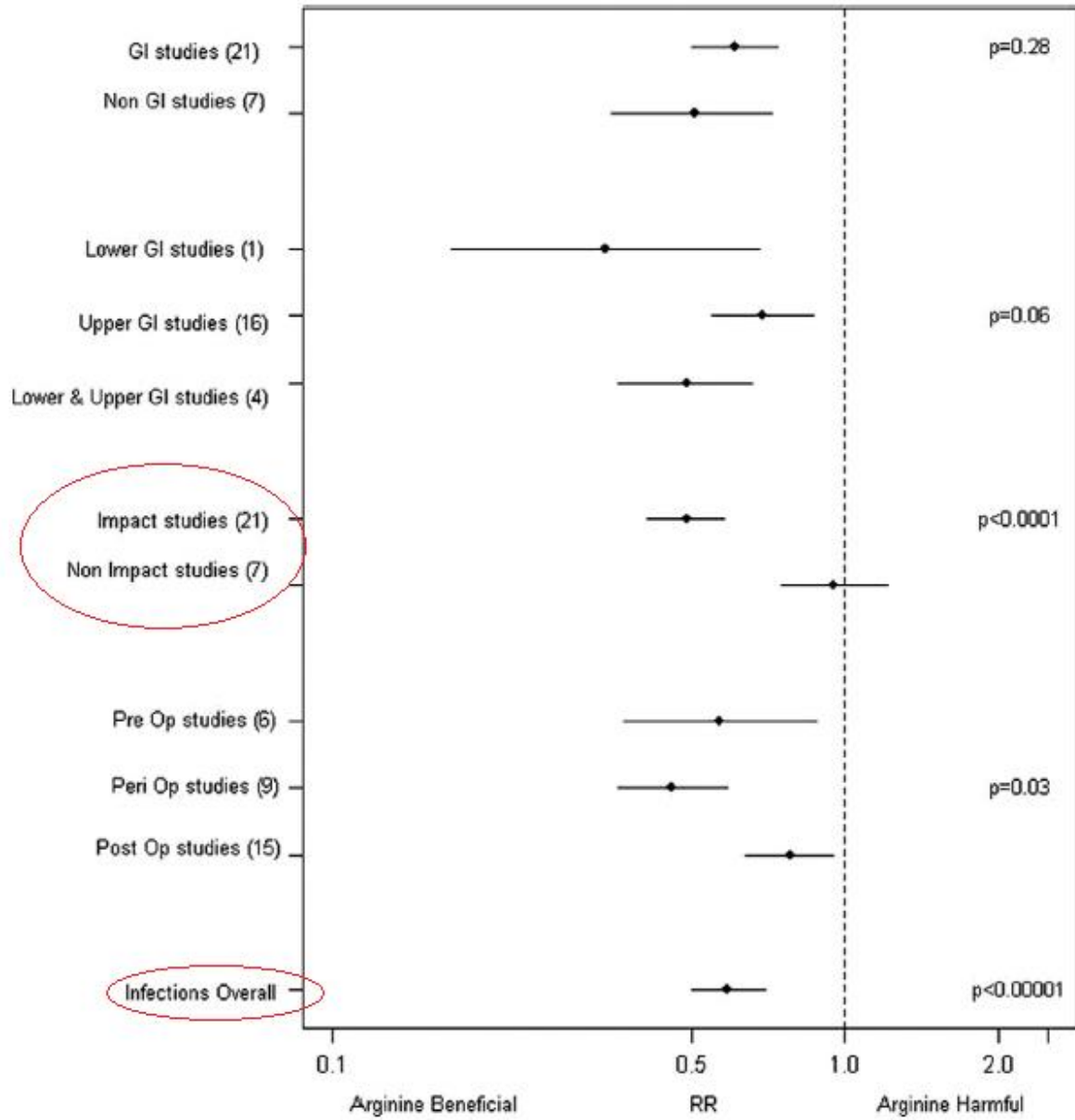
American College of Surgeons

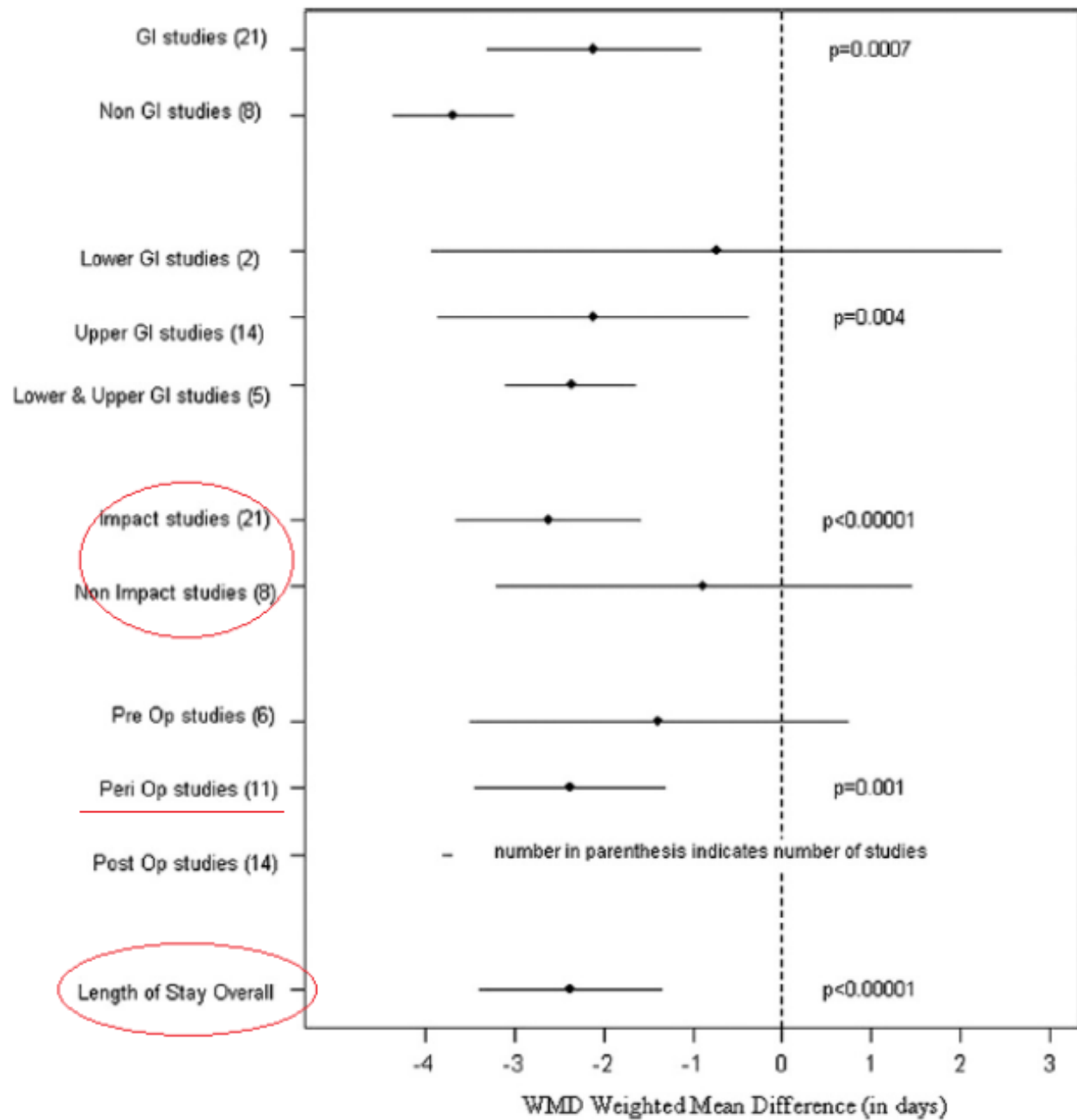
Vol. 212, No. 3, March 2011

Initial screening for eligibility resulted in 54 published RCTs of arginine-supplementation in surgical patients. Of these, 35 included elective surgery patients only, met all

**Table 1.** Classification of Studies of Perioperative Arginine-Supplemented Diets

	Experimental		Control	
	Pre	Post	Pre	Post
A1	Arginine	Nothing, EN	EN	Nothing, EN
B	Arginine	Arginine	EN	Arginine
C1	Arginine	Arginine	EN	EN
C2	Arginine	Arginine	Nothing	EN
C3	Arginine	Arginine	Nothing	Nothing
D	Nothing	Arginine	Nothing	EN







- $\Omega$ -3 yağ asit eklenmesi oral beslenen ve istemsiz progresif kilo kaybı olan hastalarda kilonun korunmasına yardımcı olabilir, mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir.

### (ASPEN Kanıt düzeyi B)

- Pro-inflamasyonu baskılayıcı
- 2 g/günEPA



ESPEN GUIDELINES

## ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology<sup>☆</sup>

J. Arends<sup>a,\*</sup>, G. Bodoky<sup>b</sup>, F. Bozzetti<sup>c</sup>, K. Fearon<sup>d</sup>, M. Muscaritoli<sup>e</sup>,  
G. Selga<sup>f</sup>, M.A.E. van Bokhorst-de van der Schueren<sup>g</sup>, M. von Meyenfeldt<sup>h</sup>,  
DGEM:<sup>☆ ☆</sup> G. Zürcher, R. Fietkau, E. Aulbert, B. Frick, M. Holm,  
M. Kneba, H.J. Mestrom, A. Zander

Major üst abdominal cerrahi geçirecek bütün kanser hastalarında **nütrisyon durumlarından bağımsız** olarak **5-7 gün** süre ile tercihen immünmodüle edici maddeler (arginin,  $\Omega$ -3 yağ asitleri ve nükleotid) ile **preoperatif** EN endikedir (A).



ESPEN GUIDELINES

## ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation ☆

A. Weimann<sup>a,\*</sup>, M. Braga<sup>b</sup>, L. Harsanyi<sup>c</sup>, A. Laviano<sup>d</sup>,  
O. Ljungqvist<sup>e</sup>, P. Soeters<sup>f</sup>,  
DGEM: ☆ ☆ K.W. Jauch, M. Kemen, J.M. Hiesmayr, T. Horbach,  
E.R. Kuse, K.H. Vestweber

- Preoperatif EN ne zaman endikedir?

Cerrahi ertelense bile ciddi nütrisyon riski altındaki hastalar major cerrahi öncesi 10-14 günlük nütrisyon desteğinden fayda sağlarlar (A). Kullanılabilir olduğu her zaman enteral yol tercih edilmelidir (A).

Major üst abdominal cerrahi geçirecek kanser hastalarında **nütrisyon risklerinden bağımsız** olarak **5-7 gün** süre ile tercihen immünmodüle edici maddeler (arginin,  $\Omega$ -3 yağ asitleri ve nükleotid) ile **preoperatif** EN endikedir (A).

- Hangi ürün kullanılmalıdır?

Birçok hastada standart tam proteinli ürün uygundur (C). Özellikle olarak belirgin nütrisyon riski olan boyun (*larenjektomi, farenjektomi*) ve abdominal (*özefajektomi, gastrektomi ve pankreatektomi*) major kanser cerrahisi geçirecek hastalar ve bunlara ek olarak ağır travma sonrası hastalar immünmodüle edici ürünlerin (**arginin,  $\Omega$ -3 yağ asitleri ve nükleotidler ile zenginleştirilmiş**) kullanımından fayda sağlar (A).

Mümkün olduğunda bu ilave ürünlere cerrahi öncesinde başlanmalı (A) ve komplikasyonsuz cerrahi sonrası 5-7 gün devam edilmelidir (C).