Bölüm
15

SIVI TEDAVİSİ VE BESLENME

Ayhan ŞAHİN[1]

GİRİŞ

Yıllardır yoğun bir şekilde preklinik ve klinik araştırmalara rağmen çeşitli sıvı tedavi startejilerinin yoğun bakımda volüm genişletici etkileri hala belirsizliklerle doludur (1). Yeni vasküler permeabilite kavramları, sıvı tedavilerine ve etkinliklerinin arttırılması konusunda yaklaşımımızı değiştirmiştir. Yeni kavramların merkezinde, vasküler endotel lümeninde bulunan endotelial glikokaliks yer almaktadır. Endotelial glikokaliks bilgisi, klasik Starling yasasını revize edilmesine ve sıvının endotelial bariyerden akışını daha iyi açıklamamızı sağlamıştır (2).

Bu yeni endotelial geçirgenlik modeli, çalışmalarda öngörülen (1:3-1-5) ve gözlemlenen (1-1.3-1:1.4) kolloid-kristaloid oranının neden benzer hemodinamik sonuca ulaştığını açıklamaktadır. (1). Ayrıca, iso-onkotik kolloid infüzyonunun neden mevcut intertisyel ödemi geri çevirmeyeceğini (3), ve bazı durumlarda yoğun bakım hastasında neden daha az volüm ekspansiyonu ve daha fazla doku ödemine, kristaloidlerden daha fazla neden olduğunu açıklar (4). Verilen sıvıların volüm genişletici etkileri, infüzyon oranına, vazokontriksiyonun derecesine, endotelial glikokaliks bütünlüğüne ve volüme durumuna göre değişmektedir. Bu nedenle, sıvı tedavisi durum-bağımlı etkindir.

Endotelial glikokaliksin zarar görmesi, 'dökülme' olarak isimlendirilir, dökülmenin derecesi sepsis ve ciddi travma gibi çeşitli kritik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (5). Benzer şekilde, fakat hala ispat edilmemiş, endotelial glikokaliks tabakasının korunması ve yenilenmesi sonuçları geliştirmektedir. Çeşitli farmakolojik tedaviler araştırılmakta, ancak bunların çoğunluğu pre-klinik fazdadır ve klinik kullanımları için yeterli delilimiz yoktur (6). Bununla birlikte, kullandığımız sıvı tedavilerinin endotelilal glikokaliksi koruduğu, endotelial geçirgenliği modüle ettiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır, fakat sıvıların bu etkinlik yeterlilikleri değişkendir. Bu sebeple, sıvı tedavisini seçerken klinisyenlerin hastanın onkotik özelliklerini göz önünde bulundurması, entotelialal glikokaliks tabakasının korunmasında ve tamirinde önemlidir.

Endotelial Glikokaliks:

Endotelial glikokaliks, proteoglikandan oluşan iskele içeren, transmembrana bağlı sindican ve membrana bağlı glipikandan oluşur (Şekil 1). Ve bunlar ağırlıklı olarak heparan sülfat ile kondroitin sülfat ve az miktarda hyalüran içeren 5 tip glikozaminglikan yan zincirlerine bağlanır (7). Glikoproteinler aynı zamanda endoteliuma bağlıdır. Bunların çeşitli fonksiyonları vardır, adezyon molekülleri, intrasellüler reseptörler, fibrinoliz

[1] Dr. Öğretim Görevlisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Anesteziyoloji AD, aysahin@nku.edu.tr

ve koagülasyon reseptörleri içerirler. Endotelial glikokaliks, endotelial fonksiyonların anahtar düzenleyicisi olarak görev yapar. En iyi bilineni, vasküler geçirgenliğin düzenlenmesidir, fakat aynı zamanda hücre-damar duvarı etkileşimleri, kan akışı, mekanotrandüksiyon (mekanik uyarının kimyasal aktiviteye dönüşmesi), inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizistir (7). Kırlgan yapısı ve küçük boyutlarda olması endotelial glikokaliksin tespit edilmesi ve ölçülesini zorlaştırmaktadır. Deneysel olarak, endotelial glikokaliks elektron mikroskopi dahil birçok yöntemle; konfokal mikroskopi ve immünohistokimyasal boyama ile görüntülenebilmektedir (8). Klinik uygulamalarda bütün bu teknikler invaziv ve tekrarlanan ölçümler için uygun değildir. Klinik amaçlarla, endotelial glikokaliksin yıkım ürünlerinin plasma ve serumda tespit edilmesi araştırmalarda genişçe kullanılmaktadır, ancak klinik pratikte rutin kullanımı henüz mümkün değildir, aslında klinik belirteçlerin de yükselme oranları henüz onaylanmamıştır.Genel olarak en çok ölçülen endotelial glikokaliksin omurgasını oluşturan syndecan-1(SDC-1)'dir (7). Heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüran da endotelial glikokaliksin yıkımında tespit edilebilmektedir. Alternatif olarak karanlık saha kamerası ile geçen eritrositlerin ve lökositlerin hızları ve deformasyon oranları prensibi ile endotelial glikokaliksin kalınlığının tespit edilebilmektedir (8).

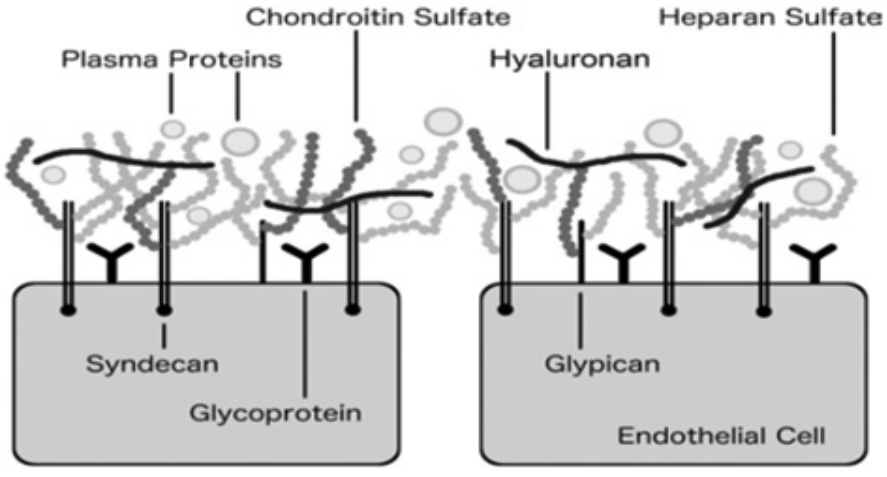
Travma ve sepsis gibi birçok hastalıkta endotelial glikokaliksin kaybı veya dökülmesi meydana gelmekle birlikte elimizde yeterli veri bulunmamaktadır (5).

Endotelial glikokaliksin dökülmesi ile ilişkili olarak çeşitli durumların ışığında dökülmeye sebep olan çeşitli mediatörler bilinmektedir. Bunlar tümör nekrozis faktör (TNF), heparinaz, hypoperfüzyon, hiperglisemi, bakteriel toksinler ve büyüme faktörleridir (9). Sonuç olarak tüm dökülmeye neden olan mediatörlerin ortak yolağının sonunda proteazlar aktive olarak hücre yüzeyinden endotelial glikokaliksin ayrılmasına yol açarlar.

Revize edilmiş Starling prensibi: Vasküler permeabilitenin düzenlenmesindeki rolü

Sıvının endotelyum içindeki hareketi iki karşıt gücün -hidrostratik banç ve osmotik basınç-

filtrasyon oranını ile açıklandığı Starling prensibi olarak bilinen yasa ilk olarak 1896 da tariflenmiştir(10). İlk tarif edildiğinde deneysel olarak çok tutarlı kabul edilmişti. Ancak, son yıllarda, modern teknoloji ile bu klasik eşitliğin birçok kontraendikasyonu olduğu tespit edildi. Özellikle, transkapiller akımın öngörüldüğünden daha az olduğunda venöz reabsorbsiyonuın olmadığı ve intertisyel protein konsantrasyonunun sıvı akışında minimal etkisinin olduğu tespit edildi. Böy-



Şekil.1 Endotelial glikokaliks yapısı: Medicine 2019, Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.

lelikle, Endotelial glikokaliksin merkezde olduğu 4 major modifikasyona neden olmuştur.

Sabit durumda absobsiyon yoktur

Starling teorisine göre, basıncın yüksek olduğu arteryel sistemin sonundaki kapillerden kaybedilen sıvı basıncın düşük olduğu venöz sistemden reabsorbsiyona uğramaktadır. Ancak, araştırmalar arteryel tarafta ani basınç düşmesinin ilk anda geçici olarak sıvının reabsorbe edildiği yerde duraksama meydan gelmektedir. Bu geçici absorbsiyon fazı akut hemorajilerde insanlarda 15-30 dakika sürmektedir. Sabit durumlarda ise kapillerde absorbsiyon olmamaktadır (2,11). Bunun, yerine sıvı intertisyumdan lenfatik sisteme absorbe edilmektedir (11). Sadece belirli özgün organlarda, örneğin böbreklerde, intestinal sistemde ve lenfatiklerde stabil durumlarda absorbsiyon gözlenmektedir.

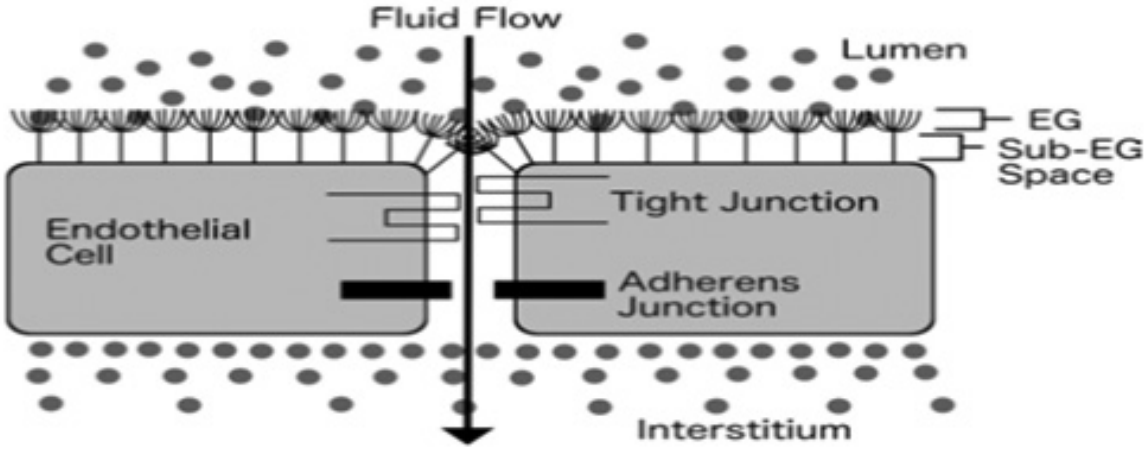
Absorbsiyon yok kuralı, neden mevcut intestinal ödemin izo veya hiper-onkotik sıvılarla geri döndürülemeyeceğini, ayrıca kapiller filtrasyon hızı ve intertisyel protein konsantrasyonunun ters ilişkisi olduğunu da açıklamaktadır. Kapiller basınçta belirgin düşüş olduğunda karşıt güçler sıvının damar lümenine olan hareketini güçlendirir. Sıvının bu hareketi intertisyel proteinleri konsantre eder, sonuç olarak stabil duruma ulaşıldığında absorbsiyon durur.

Sub-glikokaliks alan

Starlin yasasına göre intertisyum basıncı kapiller basıncından daha düşüktür. Bu doğru değildir. Plasma proteinlerinin ekstravazasyonu nedeniyle intertisyum proteinler ile dolu haldedir. Muhtemelen kapillerin venöz segmentindeki büyük porlardan geçiş olmakta ve intertisyum basıncı kapiller basıncına yaklaşmaktadır. Sub-glikokaliks alanda protein olmadığından sıvı buradan geçerek interselüler aralıktan intertisyuma doğru hareket etmektedir, bu da 'absorbsiyon yok' kuralını destekler. Eğer basınçlarda ani düşme meydana gelirse, intetisyel proteinin sub-glikokaliks alana geçişine neden olur.

Hyalüronik iletkenliğin belirleyicisi; Endotelial glikokaliks

Hyalüronik iletkenlik (Hİ), transendotelial basınçta değişiklik meydana geldiğinde filtrasyon oranındaki değişikliği belirler, sıvının damar duvarından geçişini rahatlatan belirteç olarak düşünülebilir. Hİ, dinamik olarak endotelial glikokaliks ve endotelden etkilenir. Endotelial glikokaliks, Hİ sıvı akışına direnç göstererek mekanik olarak azaltır. Ayrıca, bu mekanik stimulus kimyasal aktiviteye dönüşür ve nitröz oksid (NO) salınımda artış, junksiyonel proteinlerde artışa neden olur. Bu özellik, fizyolojik olarak egzersiz sırasında ve yoğun bakım hastasında metabolitlerin artışı ile anlamlıdır.



Şekil 2. Sub-glikokaliks alan. Endotelial glikokaliks : Medicine 2019, Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine

Endotelial hücreler Hİ'nin düzenlenmesinde belirgin role sahiptir. Hücreler arası alanda sıkı ve adherens bağlantılar yüksek hyalüronik dirence sahiptir. Bu bağlantılardaki kayıp çeşitli mediatörlerin -vasküler Endotelial büyüme fakrörleri (VEGF) ve sitokinlerin-salınmasına neden olarak Hİ'i artırırlar. Ek olarak, apoptozis , mitozis, aquaporinler patofizyolojik durumları tetiklerken Hİ'i de arttırırlar.

Düşük filtrasyon oranlarında lineer değildir; Modifiye Starling modeli

hidrostatik basıncın filtrasyon oranı daha önce düşünüldüğünden daha komplekstir. Orijinal ve modifiye Starling eşitliğinde diğer değişkenler sabit olduğunda kapiller hidrostatik basıncın lineer olduğu düşünülüyordu. Ancak 'absorbsiyon yok' kuralına göre yapılan çalışmalarda belirli kapiller hidrostatik basınç 'J-noktası' düzeyine kadar kristaloidler ve kolloidler volüm ekspansiyonunda eşit etkiye sahiptirler. Kapiller hidrostaik basıncın J-noktasının üzerine çıkması ile kolloidler, kristaloidlere oranla daha uzun süre intravasküler alanda kalmaya devam edecektir.

Yatakbaşı kapiller hidrostatik basıncı ölçmenin henüz mevcut bir yolu yoktur. Ancak sağlıklı gönüllülerden 900mL kan alındığında, normovolemi için kristaloid infüzyonu yapıldığında infüzyon hızına bağlı olarak kanamanın 1-2 katı kadar kristaloid verilmesi gerekmektedir. Ve yapılan çalışmalarda verilen kristaloidlerin 17% kadarlık bir kısmının intravasküler alanda kaldığı görülmüştür.

Tersine, endotelial glikokaliks hasarlandığında j-noktası sola kaymakta, volüm ekspansiyonu sağlayan sıvı etkinliği azalmaktadır. Paradoksal olarak, bu durumlarda kolloidler daha uzun süre intravasküler alanda kalacağı düşünülsede endotelial glikokaliksin bozulması nedeniyle kolloidlerde intetisyel aralığa kolayca kaçarak sola kaymayı ve ödemiş kötüleştirecektir. Bu konsept deneysel olarak Jacob ve ark. Demonstre edilmiştir (4).

Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona neden olan endojen ve eksojen mekanizmaların hepsi kapiller hidrostatik basıncı etkilemektedir. Vazokonstriksiyon/vazodilatasyon balansı hidrostatik basıncın düzenlenmesinde ana mekanizma gibi görünmekle beraber, infüzyon hızları ve etkileri hakkında bildiklemiz hala belirsiz gibi durmaktadır. Sağlam veya yarı-sağlam endotelial glikokaliksin varlığında albümin ve semisenteteik kolloidlerin kapiller hidrostatik basıncı arttırdığını ve kapiller hidrostatik basınç ile intertisyel basınç arasındaki dengenin korunduğunu biliyoruz.

Klinik Uygulamalar ve Revize Starling Modeli

Endotelial gilikokaliks durumunu gösteren bir ölçüm metodu henüz rutinde yoktur. Bununla beraber, kritik yoğun bakım hastalarında baskın olarak endotelial gilikokaliksin hasara uğradığı klinik araştırmalarda gösterilmiştir. İso-onkotik sıvı infüzyonu, kristaloidlerle benzer şekilde volüm ekspansiyonu sağlarlar. Endotelial glikokaliks dökülmesinin derecesi, endotelial gilikokaliks geçirgenliği, vazokonstriksiyon düzeyi, hastanın infüzyon öncesi volüm durumu, infüzyon hızını öngörebilmek klinik olarak kompleks ve zor bir durum olarak görünmektedir. Bu durum, neden yoğun bakım hastalarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda kristaloitlerle kolloidlerin volüm ekspansiyonu çalışmalarının yapıldığını açıklar. Örneğin, kristaloide kaşı hidroksi etil starch çalışması (CHEST) (21) ve Saline versus Albumin Fluid evaluation (SAFE) çalışması ile aynı hemodinamik düzey için 1:1.3-1:1.4 olduğu bulunmuş, klasik Frank Starling yasasından (1:3-1:4) ciddi düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir.

Iso-onkotik sıvı kullanımı da sanıldığının aksine risksiz değildir. Endotelial gilikokaliks hasarı olan bir hastaya kolloid infüzyonu ile intertisyel alanda protein akümülasyonuna ve doku ödemine, kristaloidlere benzer şekilde neden olacaktır (4). Paradoksal olarak, kolloidlerin kristaloidlere göre, bazı vakalarda doku ödemi daha fazla volüm ekspansiyonu daha az olacaktır (4). Ek olarak, semisentetik kolloid kullanımı doku ödemi yanında zararlı etkilere (allerji koagülopati vs.) neden olacaktır ve aynı zamanda intravasküler

alandan albümüne oranla daha hızlı ekstravaze olacaktır (19). Dahası, 'absorbsiyon yok' kuralına göre hasarlı endotelial gilikokaliks varlığında kolloid infüzyonu mevcut ödemi geri döndürmeyecektir.

Glikokaliksi Koruyan Sıvılar

Daha önceki tartışmalar, sabit olduğu düşünülen endotelial glikokaliks varlığında, kristaloidlerin ve kolloidlerin etkilerinin karılaştırılması üzerine yapılmaktaydı. Bazı kolloidlerin, kristaloitlere göre daha düşük mortalite oranlarına sahip olduğu, örneğin hemorajik şok, koagülasyon faktörlerinde bozulmaya neden olmasına rağmen, gösterilmiştir. Bu açıklama Starling yasası ile örtüşmese bile belirli kolloidlerin glikokaliksi, koruduğu gösterilmiştir.

Henüz, endotelial gilikokaliksi koruğu veya restre ettiğine dair klinik çalışma olmamasına rağmen, preklinik olarak in vitro ve in-vivo verilere göre endotelial gilikokaliksi koruduğu gösterilmiştir. Birlikte alındığında, endotelial glikokaliksin erken dönemde tamiri ile ciddi sepsis ve travma gibi durumlarda meydana gelen sistemik inflamatuar cevap, koagülopati ve volüm cevabını geliştirmek mümkün gibi görünmektedir. Endotelial gilikokaliksin ne kadar sürede düzeldiği klinik olarak ispatlanmasada, rat modellerinde ve insan endotelial hücre kültürler deneylerinde dökülme stimulusunun başladıktan sonra, glikokaliksin temel düzeye ulaşmasının 5-7 gün alacağı gösterilmiştir (25).

Albümin

Düşük protein düzeylerin, endotelial gilikokaliks hasarına ve dökülmesine neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu fenomen osmotik basınçtan bağımsızdır ve aynı intravasküler osmotik basınçlarda plazma ve albüminin semisentetik kolloidlere göre endotelial glikokaliksi daha iyi koruduğu, vasküler permeabiliteyi azalttığı platelet ve lökosit adhezyonunu azalttığı pre-klinik çalışmalarda gösterilmiştir (4,19,27,28)

Daha önceleri, protein içermeyen sıvıların, endotelial gilikokaliksi, integral proteinleri yıkayarak kollapse ettiği düşünülüyordu. Ancak, immünohistokimyasal boyama ve elektron mikroskopi ile düşük-protein durumlarının endotelial glikokaliksin kollapsından çok tamamen yok olmasına neden olduğu gösterilmiştir (26). Endotelin altında bulunan, endotelial gilikokaliks komponentlerine bağlı olarak bulunan matriks metalloproteinaz (MMP) tarafından yıkılmaktadır. Proteinin koruyucu etkisi MMP'yi inhibe eden lipid mediatör sfingozin 1-fosfat (S1P) gibi görünmektedir. İn vitro çalışmalar S1P'ın aktivasyonu ile MMP'yi inhibe ettiği ve endotelial glikokaliks dökülmesini önlediği gösterilmiştir (26,27). Eritrositler ve plateletler S1P'nin ana kaynağıdır. Plasma proteinleri, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve albümin eritrositler ve plateletlerden S1P salınmasını uyarırlar. Albümin yokluğunda eritrositlerden 25 kat daha az S1P salınmaktadır.

İn vivo olarak albümin infüzyonunun in vitro olarak aynı düzeyde glikokaliks restorasyonuna neden olup olmadığı net değildir. Hayvan deneylerinde, kafa karıştırıcı sonuçlar elde edilmiştir. Fare modelinde akut hemoraji nedeniyle taze donmuş plazmanın (TDP) vasküler permeabiliteyi azalttığı (30), rat modelinde akut hemoraji nedeniyle albüminin ve TDP'nin birlikte glikokaliks kalınlığını bazale göre 81% kalınlaştırdığı tespit edilmiştir (31). Dahası, yapılan çalışmalarda, albüminin septik hastalarda kullanımının düşük olasılıkla faydalı olacağı (1), travmatik beyin hasarı olan hastalarda, albüminin kendisinin değil, taşıyıcı proteinlerin hipotonisitesinin neden olduğu gösterilmiştir (1).

Belirli sayıda karşıt görüşlerde olan çalışmalar mevcuttur. Albümin endotelial glikokaliksi tamir etmekte belki de bu etki klinik durumu değiştirmemektedir. Belkide, klinikte uygulandığı gibi, albümin düzeyleri kritik seviyenin altına düştükten sonra replase edilmesi klinik etkinlik sağlayamamaktadır. Belkide, albüminin kendisi endotelial gilikokaliks tamirine neden olmamakta ancak albümin ile aktive olan bir mediatör mevcuttur-S1P gibi-.

Taze Donmuş Plazma

TDP'nın, endotelial glikokaliks restorsyonundaki etkileri daha merak uyandırıcıdır. Endotelial glikokaliks hasar görmüş hücre kültürlerinde ve hayvan modellerinde TDP'nın glikokaliks dökülmesini azalttığı ve ilişkili olarak vasküler permeabiliteyi ve lökosit adhezyonunu azalttığı, hayvan modellerinde akut akciğer hasarını ve hemorajik şokta bağırsak inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir (28). Otuzüç kanaması olmayan yoğun bakım hastasına 12mL/kg TDP profilaktik olarak verilmiş, SDC-1 düzeylerinin belirgin olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Bu TDP'nın endotelial gilikokaliks dökülmesini önlediğinin bir göstergesi olabilir (9).TDP'nın endotelial gilikokaliksi tamir etmesi 1 saat içinde başlamaktadır (32). hemorajik şokun, SDC-1 mRNA ekspresyonunu azalttığı, kristaloid infüzyonun bu ekspresyonu daha da azalttığı, TDP'nın SDC-1 mRNA ekspresyonunu tekrar sınıra getirdiği gösterilmiştir (32).

TDP'nin endotelial gilikokaliks üretimindeki artışı, endotelial permeabilite azalması ve erken dönem inflamasyondaki azalmaya neden olan mekanizma bilinmemektedir. Albümin ve TDP'nın benzer mediatörler aracılığı ile endotelial gilikokaliks restorasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Albüminde olduğu gibi TDP'ninde pre ve post transfüzyon S1P düzeyleri klinik kullanım için belirlenmemiştir.

TDP'nın endotelial glikokaliksi tamir edici komponentleri protrombin konsantresi (PK) gibi diğer plasma derivelerinde de olabilir. Pati ve arkadaşları hemorajik şoktaki fare modelinde PK'nın vasküler permeabiliteyi TDP kadar azalttığını göstermiştir (30). İlginç olarak, endotelial hücre kültürlerinde PK'nın TDP kadar etkin olmadığı gözlemlenmiştir (30). Plasmada çok sayıda komponent sinerjik olarak restorasyonda etkin olabilir. Bu çalışmada endotelial gilikokaliks kalınlığı ölçülmediği için, sadece permeabilite azalmasının glikokaliks restorasyonuna bağlı olduğu söylenebilir.

TDP'nın endotelial glikokaliks koruyucu etkisinin çözündükten sonra 4 ^{o}C'de beş gün saklandığında belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (8). Dahası, infüzyonun zamanlaması belkide çok önemlidir. Hücre kültürü modellerinde, hasardan hemen sonra verilen TDP'nin endotelial glikokaliks ve endotelial permeabilitede etkin olduğu, hasardan 3 saat sonra verildiğinde koruyucu etkinliğinin azaldığı tespit edilmiştir.

Klinik olarak, travmatik hemorajiden sonra TDP'nin erken dönemde verilmesinin erken ölümleri azalttığı gösterilmiştir (39). 564 çok merkezli randomize kontrollü çalışmada TDP verilen grup ile standart bakım yapılan hastalar karşılaştırıldığında 30 gün mortalite oranlarının TDP alan grupta % 23.2-%33 daha az olduğu bulunmuştur (37). TDP'nın bu etkileri koagülopatiyi azaltıcı etkisinden bağımsızdır (39).

Tarihsel olarak TDP kullanımına, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı ve alerjik transfüzyon reaksiyonları nedeniyle direnç, isteksizlik olmuştur (40). Ancak bu riskler, çeşitli stratejiler ile azaltılarak daha güvenli bir ürün haline getirilebilir (40). Son dönemde yapılan, TDP verilen multi organ yetmezliği, akut akciğer ödemi veya sepsis içeren randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki TDP tranfüzyon ilişkili reaksiyon insidansı çok düşüktür (23,38).

Eritrositler

Teorik olarak eritrosit süspansiyonları (ES), S1P kaynağı olmaları nedeniyle endotelial glikokaliksi koruyucu etkileri vardır. Eritrositler ve trombositler majör S1P kaynaklarıdır; S1P hızla dolaşımdan uzaklaşırlar, bu nedenle eritrositler ve trombositler gerekli plasma düzylerini sağlamak için ana kaynak olabilirler (29). Albümine maruz kalmış ES ve albüminsiz fakat S1P içeren ES, 20 dakika süre ile rat kapillerine maruz bırakıldığında permeabiliteyi koruduğu ancak albümin içere ES bunu yapmadığı gösterilmiştir (27).

Bununla birlikte, sistematik olarak ES transfüzyonunun endotelial glikokaliksi korumadığı gibi görülmüştür. Bir Rat hemorajik modelinde, tam kan veya ES (yıkanmamış), endotelial glikokaliksin kalınlığını arttırdığı ve vasküler permea-

biliteyi koruduğu gösterilmiştir (42). Bu çalışmada her hayvana yaklaşık 4 ünite eşit miktarda kan transfüzyonu yapılmıştır.

Masif kan transfüzyonu yapılan hastalarda, transfüze edilen kan ürünlerindeki S1P düzeyleri klinik olarak değerli olabilir.

Beklemiş ES, taze olandan daha az S1P düzeylerine sahiptir (43). Taze ES transfüzyonlarının hasta sonuçlarında herhangi bir değişime neden olmadığına dair güçlü kanıtlar vardır (44) ancak, büyük çaplı çalışmalarda ES'larının 42 günlük raf ömrünün sonuna kadar olan kullanımlarının değil, bunun yerine ortalama 20 günlük raf ömrüne sahip ES'larını kastetmektedir (44). Ek olarak, bu çalışmaların hiçbirisi masif kan transfüzyonlarını özellikle ele almamıştır, ve belki de az miktarda ES alan hastalara göre ES'larının yaşı bu hastalarda önemlidir.

Trombositler

Hemorajik şok vakalarında, erken dönemde trombosit süspansiyonu transfüzyonlarının hasta sonuçlarına etkisini arttırdığına dair artan deliller mevcuttur. En son, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) çalışması, ES yanında trombosit süspansiyonu alan ve almayan 261 hastayı analiz etmiştir. Trombosit süspansiyonu alan hastalarda 24 saatlik ve 30 günlük mortalitenin belirgin daha düşük olduğu (5.8%-20.2%) görülmüştür (45). Bu çalışmanın sınırlamalarının olmasına rağmen, bu bulgular daha önce ES'larına eklenen taze donmuş plasma ve trombosit süspansiyonlarının kanamalı hastalarda sonuçları arttırdığını gösteren yapılmış çalışmalar ile paralel sonuçlara sahiptir (46).

Trombosit süspansiyonlarının mortalite üzerine etkisinin hemostazı geliştirmesi sebebiyle meydana geldiği hemen hemen kesindir. Ancak, trombositlerin endotelial glikokaliksi koruyucu etkilerininde mortalite üzerine olumlu etkilerinden kaynaklı olması muhtemeldir. Trombositlerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri endotelial hücreler arası bileşkenin bütünlüğünü korur ve bu nedenle vasküler permeabiliteyi korurlar (47). Trombositler aynı zamanda S1P kaynağıdırlar (29), bu nedenle S1P, endotelial glikokaliksi koruyarak düşük vasküler permeabiliteye neden olmaktadır; ancak tranfüze edilen trombositlerin endotelial glikokalikse olan etkileri spesifik olarak henüz çalışılmamıştır.

TDP ve ES'una benzer şekilde, trombositlerin hazırlanışı ve depolanması, vasküler permeabiliteye olan etkilerini değiştirmektedir. Depolanmış 5 günlük yıkanmış eritrositlerin 1 günlük olana oranla 50% daha az S1P düzeylerine sahiptir (48). Transfüze edilen trombosit süspansiyonlarının endotelial glikokaliksi koruma yeteneklerinin donorler arası değişkenlik göstermediği görülmüştür. Ek olarak, 4 derecede depolanan trombosit süspansiyonlarının standart 22 derecede depolana trombosit süspansiyonlarına göre endotelial glikokaliksi koruma açısından daha efektif olduğu gösterilmiştir (49).

Kristaloidler ve Suni Kolloidler

Kristaloidlerin endotelial glikokaliksin restorasyonunda etkisi yoktur (4,8), buna rağmen primer olarak hyalüronik iletkenlik üzerinden kalsiyumun endotelial hücreler üzerine etkileri olabilir (4). Yapay kolloidlerin bilinmeyen bir mekanizma ile albümin ve TDP'ya göre daha az olan koruyucu ve restoratif etkileri vardır. İn vivo ve ex vivo olarak hayvan deneylerinde hasarlanmış endotelial glikokaliks tamirinde HES'in kristaloidlere göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (8,19).

Ancak, HES'in koruyucu etkilerinin preklinik çalışmalarda gösterilmesine rağmen bu kliniğe taşınmasının mümkün olmadığı görülmektedir. Klinik çalışmalarda, sepsis ve off-pump koroner by-pass cerrahisinde, HES ve kristaloidlerlerin benzer SDC-1 kan düzeylerine neden oldukları gösterilmiştir (50,51). Ek olarak, büyük randomize klinik çalışmalarda HES'in kritik hastalarda kullanımının kristaloidlere göre faydasının olmadığı, hatta HES kullanımının kan ürünleri kullanımını arttırdığı ve akut böbrek yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (1). Diğer yapay

kolloidlerin de endotelial glikokaliksi koruyucu etkilerinin olduğuna dair çok az delil vardır.

Sıvı tedavisinin yeterliliğine, takibine dair birçok çalışma yapılmıştır. Bütün bu çalışmalar sistolik kan basıncını arttırmak kardiak outputu iyileştirmek ve sonuç olarak doku oksijenasyonunu arttırmak için yaptığımız sıvı tedavilerinin takibi için geliştirlmiştir. Sıvı cevabının takibi ve aşırı sıvı yüklenmesinde kaçınmak yoğun bakım klinisyeni için çok önemlidir. Dinamik yöntemler olan ekokardiyografi, vena cava inferior çapının takibi birçok çalışmada yer kullanılmıştır. İnferior vena cava çapının takibi, uygulanan ventilasyon moduna göre değiştiği gösterilmiştir (52).

Akciğer konjesyonu çoğunlukla sıvı yüklenmesinin bulgusudur ve yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılır. Mortaliteyi etkileyen akciğer konjesyonun erken tanınması ve sıvı tedavisinin yeterliliğini ölçmek amacıyla akciğer ultrasounu yoğun bakım uygulamalarının bir parçası haline hızla gelmektedir. Çok merkezli randomize çalışma, akciğer ultrasounu ile sıvı tedavisinin etkiliğini göstermeyi amaçlamaktadır ve halen sürdürülmektedir (53).

Klavuzlar kristaloidlerin sepsis ve şok varlığında kullanımını önermekle beraber kristaloidlerin etkin olmadığı durumlarda albümine geçilmesini önermektedir. 27,036 hastada yapılan meta-analizde kristaloidlerin kolloidlere göre daha az etkin olduğu gösterilmiştir (54).

Diğer, 10,562 hastada yapılan bir meta-analizde kritik hastada dengelenmiş kristaloitlerle normal saline arasında mortalite açısından fark olmadığı gösterilmiştir (55).

Enteral nütrisyon hastalarda sıvı tedavi yoğun bakımda yaşanan en büyük handikaplardan biridir. Geleneksel olarak nütrisyonel destek alan hastalarda sıvı kısıtlamaları yapılmaktadır. Ancak, 86 mekanik ventilasyon altında enteral nütrisyon alan hastada yapılan çalışmada agresif sıvı tedavisinin nütrisyon tedavisini daha efektif hale getirdiği ve kalori-protein açığını azalttığı gösterilmiştir (56).

Sonuç olarak; yakın zamana kadar, bir çeşit resusitasyon sıvısına bir diğerinin eklenmesi vasküler permeabilitenin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. Kolloidlerin teorik olarak intravasküler alanda retansiyona neden olmaları kristaloitlere göre daha avantajlı olduğu söylensede, klinik çalışmalar bunu desteklememektedir, aynı zamanda iki sıvı tipinin birbirine mortalite açısından üstünlüğü olmadığını göstermiştir (1). Bu çalışmalar, kristaloidlerin ve klolloidlerin endotelial glikokaliks döküldüğünde ve hidrostatik basınç düştüğünde kritik hastalarda benzer volüm ekspansiyonu ve intertisyel ödem oluşturma özellikleri olduğu örneğin, intertisyel alanda kolloid akümülasyonu, dolasıyla revize starlig eşitliğini netleştirmiştir. Gelecekte sıvı resüsistasyonu üzerine yapılacak araştırmaların, vasküler permeabilite ve ana tedavi hedefimiz endotelial glikokaliks üzerine olacağı düşünülmektedir.. Resüsitasyon sıvıları endotelial glikokaliksi koruma ve restore etme yeteneklerine göre değişmektedir. Şimdilik en etkin olan TDP gibi görünmekte iken, mekanizmaları anlamak için daha çok çalışmaya ve endotelial glikokaliks tamirinin klinik sonuçlarını açıklamaya ihtiyacımız var gibi görünüyor. Endotelial glikokaliksi koruyan ve tamir eden bir sıvı resüsitasyon stratejisinin en efektif olacağını düşünüyorum.

BESLENME

Kritik hastada nutrisyon idaresi yıllar içinde dramatik olarak değişmiştir. Kritik hastada nutrisyon desteğinin gerekçesi, bu hastaların malnütrisyona olan eğilimlerinden gelmekte ve bu durumun sepsis, pnömoni gibi mortaliteye neden olan sorunlarla ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır (57). Society of Critical Medicine (SCCM) ve American Society of Parenteral ve Enteral Nutrition (ASPEN) 2009'da temel öneriler yayınlamaya başlamıştır (58). Daha sonrasında bu dernek 3-5 yılda bir temel önerilerini yenilemişlerdir. 2016 önerilerinde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) 2-3 günden fazla kalan erişkin hastaları hedef almıştır. Mevcut öneriler, organ yetmezliği, akut pank-

reatit, travmatik beyin hasarı, açık abdomen (59) gibi spesifik hasta grupları için genişletilmiştir. Erken enteral nutisyonun, 24-48 saat, tüm hasta grupları için risk olduğu belirtilmiştir (59). Geleneksel nutrisyon indikatörlerinin ve yerini tutan markerlar artık önerilmemekte çünkü yoğun bakımda geçerlilikleri yoktur. İndirekt kalorimetri yöntemi (İKY) enerji ihtiyacında kullanılması önerilmektedir. Eğer İKY kullanılmıyorsa basit kilo bazlı eşitlik olan 25-30 kcal/kg/gün kullanılması önerilmektedir (59).

SCCM ve ASPEN, 30 yılı aşkın süredir gözlemlerin sonundan YBÜ'deki kritik hastaların nutrisyonu için yağ dışı vücut kitlesi, immun fonksiyonların korunması ve metabolik komplikasyondan sakınmak için artık özellikle stresin metabolik cevabı, oksidatif hasarın önlenmesi ve immun cevabın arttırılmasını hedefleyen birleşik koruma sağlayan nutrisyon terapisi sonuca varmıştır.

Kanıt Bazlı Nütrisyon Desteği Önerileri:

- Nutrisyon desteği gerektiren hastalarda parenteral nutrisyon (PN) sonrasında enteral nutrisyon (EN) tercih edilmelidir.
- Barsak sesleri, EN'a başlamak için şart değildir.
- İmmun düzenleyici formülasyonlarına sahip ürünler rutin olarak kritik hastalarda kullanılmamalıdır, post-operatif hastalar için daha uygun olabilir.
- ARDS ve ciddi akciğer hasarı olan hastalar anti-inflamatuar lipidler içeren EN ürünleri kullanmamalıdır çünkü, bununla ilgili çelişkili veriler mevcut.
- Antipksidan vitaminler ve eser elementler, özellikle selenyum içerenler, tüm kritik hastalara verilmelidir.
- Glutamin içermeyen rejimleri travmatik beyin hasarı olan hastalarda ve perioperatif hastalar için uygundur.
- Nutrisyon desteği alan hastalarda serum glikoz düzeylerinin 150-180 mg/dL olarak sürdürülmesi önerilmektedir.

Malnütrisyon Nedir ve Nasıl Fark Ederiz?

YBÜ hastalarında malnütrisyon yaygındır ve girişte mevcut olabilir veya hasara olan metabolik cevap olarak gelişmiş olabilir. Bu hasara olan cevap vücut kompozisyonundaki değişikliklere ve nütrisyon eksikliklerinin ciddi boyuta ulaşmasına neden olan substrat metabolizmasında değişikliklere neden olabilir (60). Açlık sırasında, vücut enerji ihtiyacını karşılamak için yağ ve kas dokusunu visseral proteini muhafaza etmek için kaynak olarak kullanır (61). Glikojen, yani glikoz depoları sadece ilk 24 saatteki açlığın 1200 kcal'lik kısmı sağlayacağı için yağ dokusunun mobilizasyonu açlık için önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır. İskelet kas kütlesi sürekli olarak azalır, hatta kas kütlesinin kaybı kilo kaybını da aşar (62). Bütün bu değişiklikleri belirlemek zor olduğundan, yoğun bakımcılar vücut kompozisyonunu takip etmek için geleneksel olarak klinik, antropometrik, kimyasal ve immünolojik birçok araç kullanırlar (63).

Nütrisyonel Değerlendirme

Kritik hastada yan etkiler oluşmadan, ne kadar süre nütrisyon olmadan tolere edebileceği bilinmemektedir, fakat ciddi katabolik hastada kritik düzeyde yağsız kas dokusu deplesyonu 14 gün süren açlık sonrası meydana gelmektedir, 7-10 gün içerisinde oral tedaviye dönemeyecek hastalarda nütrisyon desteğine hemen başlanması önerilmektedir (64). European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) tarafından 35 ülkede yoğun bakımcıların nutrisyon pratiğindeki uygulamalarını sorgulayan 49 soruluk anket çalışması yapmıştır (65).

Nütrisyon desteği ihtiyacının, endojen enerji rezervleri ile stressin siddeti arasındaki denge olarak tanımlanmıştır. Stresin en iyi klinik işaretleri, ateş, lökositler, hipoalbüminemi ve negatif hidrojen balansıdır.

Nütrisyon desteğinin amacı malnütrisyonun tipini ve derecesini tedaviye yön verebilmek için tanımlamaktır. Son 6 ayda kilo kaybı, serum al-

bümin düzeyi ve total lenfosit sayımı nütrisyonel durumun göstergesidir. Son 12 ayda 10% kilo kaybı protein kalori malnütrisyonunun belirtecidir. Bu yetersiz kalori alımından kaynaklanır. Hipoalbüminemi malnütrisyonu veya Kwashiorkor ciddi stres veya derin malnütrisyondan dolayı meydana gelir. Albümin sentezi, protein kaybettiren durumlar, hepatik fonksiyonlar, akut enfeksiyon veya inflamasyondan etkilendiği için yoğun bakım hastalarında malnütrisyon için sensitif bir marker değildir (66). Büyük miktarda sıvı şifti ve yetersiz sentez sonucu albüminin normal konsantrasyona ulaşmak mümkün değildir. Hipoalbüminemi, azalmış nütrisyonun değil, hasarın belirteci olarak görülmelidir. Birçok yoğun bakım hastasında bu ikisi bir aradadır. Ciddi katabolik duruma neden olan durumların tedavi ve nutrisyon desteği ile malnütrisyon en efektif şekilde tedavi edilir.

10% kilo kaybı klinik olarak önemlidir, 20%-30% kilo kaybı orta derecede protein kalori malnütrisyonunu, 30% ve üzeri kayıplar ciddi protein kalori malnütrisyonunu gösterir. Ne yazık ki, birçok yoğun bakım hastası için sıvı retansiyonu nedeniyle total vücut ağırlı sensitif bir parametre olmaktan çıkar. Nutrition Risk in Critically III (NUTRIC) skorlamaları hem nutrisyon düzeyini hem de hastalığın ciddiyetini belirlemede kullanılan sensitif araçlardır (59). Malnütrisyon aynı zamanda cilt sensitivitesi ve lenfosit sayımı gibi immün cevabı gösteren testler ile yakın koreledir. 1.000/m^3'den az lenfosit sayısı azalmış immün cevaba ve cilt testi reaktivitesine neden olur (66).

Subjective Global Assesment (SGA), hikayesi fiziksel bulgular ve semptomlar gibi hastanın klinik parametreleri kullanan, nutrisyonel durumun değerlendirildiği metoddur (67,68). SGA, a) nutrisyonel kısıtlanmanın azalmış besin alımı, sindirim bozukluğu ve malabsorbsiyon kaynaklı b) malnütrisyonun organ fonksiyonlarına ve vücut kompozisyonuna olan etkilerini c) hastalık sürecinin nütrisyon ihtiyacına neden olup olmadığını açıklar. ESICM çalışmasında çoğunlukla SGA metodu ve labratuar parametrelerinin nütrisyonel durum için kullanıldığı sonucuna varmıştır. Mevcut öneriler bu indikatörlerin yoğun bakım hastası için hatalı olduğudur (59).

NE KADAR BESLEYELİM?

Makrobesinler

Vücut hücre kütlesi total kalori ihityacı için majör belirleyicidir. IC kullanarak, enerji ihtiyacı direkt olarak ölçülebilir ve tahmin edilebilir. Birçok hastada tahmin edilen enerji ihtiyacı için uygun gibi görünsede yine de her hasta için ayrı ölçülmelidir. Direkt ölçümler tedaviye yanıt vermeyen hastalar için (kötüleşen solunumsal fonksiyonlar, devam eden kilo kaybı, azalmış prealbümin seviyeleri gibi) daha uygundur.

Makronutrient desteğinin genel prensipleri, anabolik fonksiyonları devam ettirecek kadar enerji verilmesi ve aşırı kalori yüklenmesinden kaçınılmasıdır. Birçok hastada uygun olduğu gibi 25-30 kcal/kg'lık bazal düzey yeterlidir (59,66). Eğer hasta travma veya yanık gibi katabolik faza neden olan bir durumda ise 35kcal/kg'a kadar kalori desteği arttırılabilir (59). Ancak bu öneriler de değişmektedir. Son zamanlarda 2,517 hastada yapılmış altı çalışmadan yapılan meta-analizde, hipokalorik diyet alan hastalarla normokalorik diyet alan hastalar arasında enfeksiyon, hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, veya ventilatörsüz günler bakımından fark olmadığı gösterilmiştir (69).

Protein

Tahmin edilen protein ihtiyacı çoğunlukla 1.2-1.5 g/kg/gün, aktüel vücut ağırlığına göredir. Birleşik derneklerin klavuzlarına göre, mevcut protein yeterliliğinin değerlendirilmesinde kayıt tutulmalıdır. Nitrojen balansı çalışmalarının yapılmadığı dönemlerde kilo bazlı eşitlikler protein ihtiyacını karşılamak için kullanıyordu ve kayıt edilerek reçete ediliyordu (59).

Karbonhidratlar

Genel olarak, hastalar 25-30 kcal/kg/gün enerji ihtiyaçlarını karşılamak için alırlar. Yaklaşık olarak aktüel vücut ağırlığına göre, 20 kcal/kg/

gün kısmı karbonhidrat olarak önerilmektedir. 30 kcal/kg/gün üzerindeki karbonhidrat düzeyleri hiperglisemiye neden olmaktadır. Granülosit adhezyonu, kemotaksi, fagositozis anormalliklerine neden olduğu için hiperglisemiden kaçınılmalıdır.

Hiperglisemi postoperatif enfeksiyonlar için majör nedenlerdendir. Postoperatif birinci gün ciddi enfeksiyonları 5 kat arttıran nedenlerden biri de kan şekerinin 220g/dl üzerinde seyretmesidir (70). Total parenteral nütrisyon (TPN) ihtiyacı olan hastalarda yapılan çalışmalarda, eksik beslenme (70 kg hasta için 1000 kcal) 1.5 g/kg proteinin 25 kcal/kg karbonhidratla beraber verilmesinin hiperglisemiye ve enfeksiyona neden olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte 25kcall/kg karbonhidrat ve 1.5 g/kg protein rejiminde, nitrojen balansının hipokalorik TPN'ye göre bozulmadığı gösterilmiştir (71). Bu çalışmalar hipokalorik düşük karbonhidrat formülllerinin enfeksiyona karşı koruduğundan çok hiperglisemiden kaçınılması gerektiğini söylemektedir. Kan glikoz düzeylerini 150-180 mg/dL düzeyinde tutmak için TPN ayarlanabilir veya insülin yapılabilir (59).

Yağlar

Genellikle, yağ total kalorinin 15-20%'sini geçmemelidir. Yüksek yağ düzeyleri, retiküloendotelial sistem disfonksiyonu ile enfeksiyoz komplikasyonlara neden olabilir (72). Omega-6 yağ asitleri, esansiyel yağ asit yetersizliğine yol açmamak için sağlanmalıdır (en az total kalorinin 7%'si). Orta zincirli trigliseridler (OZT), uzun zincirli trigliseridler (UZT) ile birlikte verilmelidir. OZT, suda daha fazla çözünen, daha az lipaz aktivitesine ve safra kesesi tuzlarına ihtiyaç duyar. Malabsorbsiyonu olan kronik karaciğer yetmezliği ve pankreatik yetmezliği olan hastalar daha kolay absorbe edebilirler. OZT/UZT oranı verilme yolu ve ürün olanaklarına göre değişmektedir (66).

Elektrolitler, Mikronutrientler ve Sıvılar

Potasyum, magnezyum, fosfat ve çinko normal serum düzeylerinde tutulmalıdır. Vitaminler mineralller, ve eser elementlerin tam ihtiyaçları henüz tanımlanmamıştır. Vitaminlerin normal serum düzeyleri labratuarlara göre değişiklik göstermektedir (66). Genellikle hastalar, dehidratasyondan kaçınmak için 25 mL/kg aktüel ağırlıklarına göre sıvı almaktadır. Günlük olarak TPN solüsyonuna 3 mL eser elementler ve 10 mL multiple vitamin solüsyonu eklenmelidir. Enteral beslenme formüllerinde genellikle vitamin ve mineraller eklenmiştir. Ancak hasta, bir litreden daha az enteral beslenme alıyorsa, vitamin eklenmesi gerekli olabilir. Spot olarak elektrolit ölçüleri uygun replasman için faydalı olabilir.

HANGİ YOLLA VERELİM?

Enteral Beslenme

Klinik çalışmalarda enteral beslenmenin enfeksiyon oranını azalttığı barsak bütünlüğünü ve bariyerini ve immün fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir. Nütrisyon yolu olarak daima tercih edilmiştir, çünkü daha fizyolojik, güvenli ve TPN'den daha ucuzdur. Mevcut öneriler hastanın ilk stabil olduğu anda enteral nütrisyona başlanması yönündendir (59). Tek kontraendikasyonu non-fonksiyone barsaktır. Örneğin intragastrik beslenme için gastrik motilite olmalıdır. Gastrik rezidüler saatlik kontrol edilmeli, aspirasyon ve reflüyü önlemek için 500 mL'den fazla rezidüler infüzyon hızının modifikasyonunu gerektirir.

Kalorik ihtiyaçalrın karşılanması için parenteral nutrisyon eklenmesi veya ince barsak beslenmesi yapılması normal gastrik fonksiyonlar dönene kadar aspirasyon riskini önler. Gastrik atoni veya kolonik ileus enteral beslenmeyi engellemez ancak gastrik dekompresyon ve ince barsak beslenmesine ihtiyaç duyulabilir.

Enteral beslenmeye başlamak için barsak seslerine, gaz çıkarmaya veya defekasyona ihtiyaç yoktur. Pankreatit varlığında ince barsak beslenmesi veya düşük akımlı enterokutanöz fistül (500mL/gün'den az) varlığında verilebilir (59). Ciddi akut pankreatit atağı geçiren hastalarda (APACHE skoru 12-13) enteral beslenenlerin, parenteral beslenenlere göre daha az septik komplikasyonlar görülmüştür (73). Son yapılan bir çalışmada

akut pankreatit hastalarında (APACHE skoru 8 ve üzeri) 6 aylık süre için , ilk 24 saatte nazoenterik beslenen ve 72 saatte orale geçilen hastalarda enfeksiyon açısından belirgin farklılıklar olmadığı gösterilmiştir (74). Kötüleşen abdominal distansiyon ve günlük 1000 mL'den fazla diare tedavi edilmelidir. Eğer distansiyon gelişmişse enteral beslenme durdurulmalıdır. Eğer diareye neden olan enfeksiyöz ajan yok ise antidiareikler kullanılarak enteral beslenmeye devam edilebilir (66). Aspirasyon pnömonisi hikayesi veya reflü hikayesi olmayan hastalar için pilor sonrası nasogastrik beslenme uygundur. Daha önceki önerilerin aksine, ASPEN/SCCM önerilerinde, tolerans ve klinik sonuçlar açısından fark olmadığından artık ciddi akut pankreatitli hastaların gastrik veya jejunal beslenebileceği söylenmektedir (59). Dört üniversitenin yoğun bakımlarında yapılan bir çalışmada, klinisyenler tarafından günlük enteral beslenme miktarı reçetelenen gereksinimin 66%'sı, reçetelenen miktarın ancak 78%'inin verildiği, hastaların hedeflenen kalori miktarlarının 52%'sine ulaşıldığı görülmüştür. Önerilerde rezidü volüm 200 mL'den fazla ise enteral beslenmenin kesilmesi gerektiği belirtilmesine rağmen, hastaların yarısının, 4 saatte bir enteral tüpleri kontrol edilen hastalarda rezidü volümün 200 mL'den fazla olduğu görülmüştür (75).

Standart izotonik polimerik formüller hastaların çoğunun nutrisyonel ihtiyaçlarını karşılar. Elemental formüller ince barsak absorbsiyon bozukluğu olan hastalar için uygundur. ASPEN/SCCM'a göre hastalık-organ-spesifik formüller genel olarak daha pahalı ve sınırlı klinik faydaları vardır ve daha çok çalışmaya dolasıyla klinik dataya ihtiyaçları vardır. Arginin ve balık yağı içeren immün düzenleyici formüller ise daha çok travma hastaları için daha uygun durmaktadır (59,76)

Genel olarak, enteral beslenme komplikasyonları, tüpün yerleşimi, çıkması veya tıkanması ile ilişkilidir. Tüplerin sık aralıklarla konrtrol edilmesi komplikasyonların yaşanmaması için gerekli olduğu hatırlanmalıdır. Yatakbaşı takılan, nazogastrik veya nazoenterik tüplerin yerleşimleri mutlaka endoskopik olarak veya radyografik olarak onaylanmalıdır. Barsak hareketlerini düzenleyici ilaçların rutin kullanımı rezidü volümü azalttığı gibi aynı zamanda verilen volümü de arttırılmasına, aspirasyon riskinin azalmasına yardımcı olabilir (59). Tüplerin yerleştirilirken aşırı güç kullanılması, malpozisyona sebep olabilir. Tüpler mutlaka sık aralıklarla yıkanmalıdır. Tüp yoluyla verilen ilaçlar, kesinlikle enteral formüllere karıştırılmamalıdır, tüplerin yıkanma, bakım zamanlarına denk getirilerek verilmelidir, tüpün tıkanmasına ve ilaçların absorbsiyonlarının azalmasına neden olurlar.

Aspirasyon ve reflü hikayesi olan hastalara mutlaka perkütan olarak yerleştirilen gastrik veya jejunal tüpler kullanılmalıdır. Başın 30 derece kaldırılması ve gastrik rezidü takibi, gastrik içeriğin azalmasına ve reflünün önlenmesine yardım eder.

Stres gastriti, birçok sistemik hastalıkla beraber olan gastrointestinal mukoza hasarı ile birlikte olan stres ilişkili eroziv sendromdur. Risk taşıyan birçok hasta, enteral beslenme alamamaktadır. H_2 reseptör blokerleri gastrointestinal hemorajilere karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Proton pompası inhibitörlerinin aynı etkinlik için daha az veri bulunmaktadır.

Parenteral Beslenme

Parenteral beslenme, gastrointestinal yol non-fonksiyone olduğunda veya yetersiz olduğunda önerilmektedir. Perenteral nutrisyon formülleri, nutrisyonel olarak enteral formüller kadar yeterli olmasada nütrisyon hedeflerine parenteral beslenme ile daha çok ulaşılmaktadır. Bu daha çok çeşitli bariyerlerden kaynaklanmaktadır diye yorumlanabilir. Yüksek nütrisyonel riski olan ciddi malnütre hastalarda eğer, enteral beslenme mümkün değil ise parenteral beslenme mutlaka en kısa sürede başlanmalıdır. Aynı zamanda, eğer hasta 60%'den fazla eneji ve protein ihtiyaçlarını enteral yol ile sağlayamıyorsa, parenteral beslenme eklenmelidir.

Parenteral nutrisyon artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir ve maliyetleri arttırmaktadır. Protokol-

lere bağlı kalarak aseptik ortam sağlamak ve santral yol bakımı yapılarak komplikasyonlar azaltılabilir. Periferal kateterler veya santral subklavian kateterler, internal juguler kateterler kullanılmalı, kalıcı kateterlerden uzak durulmalıdır (66).

KOMPLİKASYONLARI NASIL ÖNLERİZ VE AVANTAJLARI NASIL ARTTIRIRIZ?

Potansiyel komplikasyonları önlemenin yolu erken farketmekten geçer. Protokollere uymak daha öncede belirtildiği gibi fazla beslemeyi önler, fazla beslemek kolestatik karaciğer hastalığını, hiperglisemiyi, artmış enfeksiyon riskini, hiperkapnik solunum yetmezliğini arttırır. Şüphe duyulduğu durumlarda gaz analizleri kalori ihtiyacını hesaplamada kullanılabilir. Artmış CO_2 üretimi fazla beslenme ile beraberdir. Total kalorinin azaltılması (glikoz ve yağ), kronik akciğer hastalarında kötüleşen hiperkapniyi önlemede etkili olabilir. Protein dozunun ayarlanmasında 5-7 günde bir nitrojen balansının bakılması faydalı olacaktır. Fazladan protein yüklenmesinin göstergesi olan prerenal azotemi nitrojen alımını azaltmada bir indikatör olarak kullanılabilir.

Trigliseridlerin monitorize edilmesive trigliseridlerin 500 mg/dL altında tutmak için yağ infüzyonunun ayarlanması hipertrigliseridemiyi önler. Prealbüminin monitorize edilmesi ile beslenmenin cevabını takip edilebilir. Sıvının ve elektrolitlerin monitorize edilmesi ile TPN alan hastalarda volüm yüklenmesi açısından çok önemlidir. Potasyum ve kalsiyum yetmezlikleri kardiak aritmilere neden olabilir. Hipofoastemi rabdomyolize neden olarak kas güçsüzlüğüne hatta kasılmalara neden olabilir. Çinko eksikliği diare, kutanöz anerji ve azalmış yara iyileşmesine neden olabilir. Kısa süredir takip edilen hastalarda rutin olarak eser elementlerin ve vitaminlerin bakılması faydalı değildir, çünkü bunların eksiklikleri çoğunlukla uzun süreli takip edilen hastalarda ortaya çıkmaktadır. Vitaminlerin eksikliklerinin klinik bulgularını takip etmek (örneğin megaloblastik anemi) daha pratik bir yoldur. Karaciğer enzimleri haftalık olarak bakılmalıdır.

Özel beslenme ürünlerinin enflamasyonu, onarımı ve immün sistemi regüle ettiğine dair çok sayıda çalışma vardır. Bu özel beslenme ürünleri parenteral veya enteral beslenme solüsyonlarına eklenmesine ve çeşitli hücre cevabını modüle ettiği söylenmesine rağmen klinik faydaları henüz çözülememiştir. Örneğin, arjinin, çeşitli metabolik sürece katılan, nitröz oksit sentezinde görev yapan, karaciğeri endotoksin nekrozundan koruyan, yara iyileşmesinde, üre sentezinde lenfosit proliferasyonuna yardım eden bir amino asittir (78). endotoksine maruz kalan domuzlarda yapılan çalışmada balık yağından zengin dietler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (79,80)

Lösin, isolosin ve valin protein sentezinde gerekli olan esansiyel amino asitlerdir. Nitrojen balansında gelişme sağladıkları gösterilmiş olsada, hasta verilerine etkinlikleri hala açıklanmamıştır ve kullanımları önerilmemektedir (59, 81).

Glutamin kullanımının, amino asit metabolizmasına ve normal hücresel fonksiyonlara etkisi yıllar önce farkedilmiştir (82). İskelet kası harici amino asit havuzunun 61%'si glutaminden oluşmaktadır, katabolik durumlarda hızla kullanımı artmaktadır. Bu durumlarda, standart parenteral amino asit infüzyonuna rağmen azalır çünkü sıvı solüsyaonlarda instabil olması nedeniyle parenteral solüsyonlarda bulunmaz. Ratlarda, iskelet kası azalması ile intrasellüler glutamin havuzundaki kötüleşmenin korele olduğu gösterilmiştir. İskelet kasından ayrılan glutaminin intestinal hücreler tarafından emildiği gösterilmiştir. Rat çalışmaları, sepsis sırasında, glutamin eklenmiş parenteral beslenmenin barsak mukozal metabolizmasını arttırdığı, mukozal kalınlığı ve yüksekliğini ve bariyer direncini arttırdığı gösterilmiştir (83,84). Bununla birlikte, insanlarda, parenteral nutrisyona eklenmesinin infeksiyöz komplikasyonları veya ortalama hastanede kalma süresini rutin kullanılan gruplara göre azaltmadığı gösterilmiştir (59,85).

Spesial anahtar nutrientlerin enteral formüllere eklenmesi daha önceden belirtilen nedenlerden dolayı önerilmişti. 12 çalışmanın meta-analizinde, 'immünonutrientler' olarak adlandırılan

desteklerden en çok kullanılan ikisi, arjinin ve omega-3 yağ asitlerinin mortalite üzerine etkisinin olamdığı gösterilmiştir (86). Ancak, cerrahi hastalarında enfeksiyon oranları, ventilatör günleri ve hastanede kalma sürelerinde belirgin düşme olduğu görülmüştür (86). Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde rutin kullanımı önerilmemektedir (87). Cerrahi yoğun bakımda yatan postoperatif hastalar için daha uygun gibi durmaktadır (59).

YOĞUN BAKIMDA PARENTERAL VE ENTERAL NÜTRİSYON

Kritik hastada nütrisyon , yoğun bakım uygulamalarının bir parçasıdır. Nütrisyon temel olarak 3 ana faktöre göre yapılmaktadır; a) metabolik stressin düzeyi b) majör organ disfonksiyonları ve/veya c) mevcut protein-kalori malnütrisyonu. Metabolik stres, çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır, örneğin kafa travması, çoklu kemik kırığı, 3.derece yanıklar, ciddi sepsis ve daha az stres kaynağı olarak torakoabdominal cerrahi, pulmoner enfeksiyon, sistemik enfeksiyon veya aktif sistemik enfeksiyona sebep olabilcek herhangi bir kaynağın varlığı. Metabolik stres varlığında yoğun bakım süresinde hastalarda vital organlarda yetmezlik meydan gelebilir veya mevcut kronik yetmezlikler derinleşebilir. Özellikle yaşlı hastada meydana gelen akut veya kronik yetmezlik, genelikle kardiyopulmoner ,hepatik, renal sistemde meydana gelmekte ve mutlaka nütrisyonel desteğin modifikasyonuna ihtiyaç duyar (1).

Nütrisyon desteğine karar verildiğinde enteral ve parenteral nütrisyon destekleri uygulanabilir seçeneklerdir. Hemen hemen her hasta, eğer gastrointestinal sistem fonksiyonel ve hemodinamik olarak stabil ise, EN verilmelidir. (Tablo 1) Ancak, belirgin malnütrisyon varsa ve uzun dönemde derlenme öngörülüyorsa, EN'un ökalorik alımlarının GI intoleransı nedeniyle PN'a göre uzun zaman alacağı bilinmelidir. Santral venöz kateterizasyon kritik hastada gerekli olduğundan EN, PN ile desteklenebilir (88), böylelikle kalori defisitlerinin, akut hastalık sırasında özellikle kafa travmalı, majör yanıklı, multiple travmalı ve ciddi sepsis hastasında, tamamlanması uzun sürmemiş olur. Bu tip hastalarda ilk 72 saatte beslenmenin, EN, PN veya kombine edilerek mortaliteyi belirgin derecede düşürdüğü görülmüştür. Enerji balansında ılımlı düşüşler genellikle iyi tolere edildiğinden, nütrisyon komplikasyonlarından kaçınmak için yoğun bakımdaki ikinci haftasında, hastalara 1gr/kg protein ve 15 kcal/kg verilmesinin, 1.5gr/kg protein ve 20-25 kcal/kg'a göre daha iyi olacağına dair bulgular vardır. Hatta, PN ve EN desteği beraber başlanabilir. PN desteği yavaş yavaş azaltılarak, metabolik stres azaldıkça ve GI tolerans arttıkça tamamen EN'a geçilebilir. EN ve PN'nun birarada verilmesinin amacı, protein ve enerji ihtiyacının hemen sağlanması, aynı zamanda enterositlere trofik stimülasyon vererek hızlıca EN'a geçilmesini sağlamayı umulmasıdır, ek olarak hipokalemi, hipofosfatemi ve metabolik alkolaza sıklıkla neden olan PN'nun metabolik bozukluklara yol açmasını engellemek içindir.

PN gibi, EN'da birbirlerine avantajı olan çeşitli yollar ile uygulanabilir. Gastrik , duedonal ve jejunal yerleşimler kullanılabilir. En basit teknik nazogastrik tüp yerleştirilmesidir ancak, bu GI intoleransa dolasıyla azalmış beslenme ile ilişkilidir. Floroskopik, endoskopik veya cerrahi olarak Treitz ligamentinin ilerisine yerleştirilen nazoenterik tüpler daha yüksek başarıya neden olurlar. Dahası bu tüpler akut pankreatitli hastalarda EN için çok faydalıdırlar (89). Ancak jejenuma yerleştirilen tüpler spontan olarak jejenumda hasara neden olur ve yerleştilmeleri için endoskopi veya floroskopi gerektirdiğinden pahalıdırlar. Yapılan bir çalışmada, mekanik olarak ventile edilen hastalarda nazogastrik ve nazojejunal beslenme açısından 10 günlük süre için enerji sağlanması ve ventilatör ilişkili pnömoni açısından fark olmadığını göstermiştir (90).

PN hem periferal hem de santral venöz yoldan uygulanabilir. Periferal venöz yol daha az invaziv ve minimal komplikasyonlara neden olur. En belirgin komplikasyonlar tromboflebitis, damar yolunun tıkanması ve dolasıyla açılan damar yolunu ömrünün kısa olmasıdır. Çoğunlukla 48-

72 saatte damaryolu bozulduğu için, infüzyon sırasında sistematik rotasyon sağlanmalıdır. Ancak yoğun bakımda kullanılabilir damar yolu sayısı kısıtlı olduğu için genellikle santral venöz yola ihtiyaç duyulur.

PN ve EN ilişkili morbidite oranları, yoğun bakımda kolayca kontrol altına alınabilen hiperglisemi sonucu meydana gelmektedir. Son çalışmalarda, kan şekeri ılımlı bir şekilde 180mg/dL'nin altında tutulan hastalarların kan şekeri daha katı şekilde 80-108 mg/dL arasında tutulanlara göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (128).

Tablo 1. EN nutrisyonun avantajları	
Yol: nasogastrik -nasoenteral	Enerji aktarımı açısından fark yok (105); postpilorik yerleştirme ile 30% pnömoni riski azalır (92);
Kan şekeri: hipoglisemi	PN'na göre EN'da belirgin artış (93)
Prokinetik ajanlar: metoklorpropamid, eritromisin	5-7 gün sonra artan taşiflaksi (94); metoklorpropamidin 10 ve 20 mg dozları arasında fark yoktur(95); eritromisinin artmış GI kanama riski (95)
Nutirsiyon: oran, kalori, dansite, volüm	Full-enerji beslemenin düşük (Trofik) beslemeye avantajı yok (126); günlük volüm bazlı beslenmenin hız bazlı beslemeye göre kümülatif olarak kalori defisitlerini tamamla oranı daha iyi, ancak beslenmenin kesilme oranları arsında fark yok (96)

Özetle, yoğun bakım klinisyeninin en büyük hedefi, ciddi nütrisyon desteğine ihtiyaç duyan hastaları tanıyıp, efektif ve iatrojenik komplikasonlara neden olmadan yönetebilmek olmalıdır.

Uzamış kritik hastalıkta, nutrisyon desteği temeldir. Nütrisyon için faydalı klavuzlar, enerji ihtiyacı tahminleri, nütrisyon veriliş yolları, kritik hastada efektif nütrisyon desteğinin tahminleri ve aynı zamanda komplikasyonlardan nasıl kaçınalacağı konusunda pratik noktalar vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. Nat Rev Nephrol. 2018;14:541–57.
2. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res. 2010;87:198–210.
3. van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. Crit Care Med. 2009;37:1275–81.
4. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compat- ibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. Cardiovasc Res. 2007;73:575–86.
5. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. Crit Care. 2017;21:25.
6. Schott U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;24:48.
7. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflug Arch. 2007;454:345–59.
8. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Eur J CardiovascPrev-Rehabil.2011;18:775–89.
9. Nam EJ, Park PW. Shedding of cell membrane-bound proteoglycans. Methods Mol Biol. 2012;836:291–305
10. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J Physiol. 1896;19:312–26.
11. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. J Physiol. 2004;557(Pt 3):704.
12. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. Exp Physiol. 1991;76:825–57.
13. Yen WY, Cai B, Yang JL, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. PLoS One. 2015;10:e0117133.
14. Trani M, Dejana E. New insights in the control of vascular permeability: vascular endothelial- cadherin and other players. Curr Opin Hematol. 2015;22:267–72.
15. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth. 2012;108:384–94.
16. Tatara T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. J Intensive Care. 2016;4:20.
17. Hahn RG. Fluid therapy in uncontrolled hemorrhage-what experimental models have taught us. Acta Anaesthesiol Scand. 2013;57:16–28.
18. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. Crit Care. 2012;16:R86.

19. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. Anesthesiology. 2006;104:1223–31.
20. Borup T, Hahn RG, Holte K, Ravn L, Kehlet H. Intra-operative colloid administration increases the clearance of a post-operative fluid load. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:311–7.
21. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012;367:1901–11.
22. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004;350:2247–56.
23. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:471–82.
24. Khan S, Brohi K, Chana M, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76:561–7.
25. Potter DR, Jiang J, Damiano ER. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. Circ Res. 2009;104:1318–25.
26. Zeng Y, Adamson RH, Curry FRE, Tarbell JM. Sphingosine-1-phosphate protects endo- thelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306:H363–72.
27. Adamson RH, Clark JF, Radeva M, Kheirolomoom A, Ferrara KW, Curry FE. Albumin modu- lates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306:H1011–7.
28. Barelli S, Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endo- thelial glycocalyx? Front Med. 2018;5:91.
29. Ksiazek M, Chacinska M, Chabowski A, Baranowski M. Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. J Lipid Res. 2015;56:1271–81.
30. Pati S, Potter DR, Baimukanova G, Farrel DH, Holcomb JB, Schreiber MA. Modulating the endotheliopathy of trauma: factor concentrate versus fresh frozen plasma. J Trauma Acute Care Surg. 2016;80:576–85.
31. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. Crit Care. 2017;21:160.
32. Kozar RA, Peng ZL, Zhang RZ, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. Anesth Analg. 2011;112:1289–95.
33. Genet GF, Bentzer P, Ostrowski SR, Johansson PI. Resuscitation with pooled and pathogen- reduced plasma attenuates the increase in brain water content following traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats. J Neurotrauma. 2017;34:1054–62.
34. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. PLoS One. 2011;6:e23530.
35. Schenk S, Schoenhals GJ, de Souza G, Mann M. A high confidence, manually validated human blood plasma protein reference set. BMC Med Genet. 2008;1:41.
36. Kozar RA, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(6 Suppl 1):S83–6.
37. Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Microfluidics: a high-throughput system for the assess- ment of the endotheliopathy of trauma and the effect of timing of plasma administration on ameliorating shock-associated endothelial dysfunction. J Trauma Acute Care Surg. 2018;84: 575–82.
38. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. N Engl J Med. 2018;379:315–26.
39. Brown LM, Aro SO, Cohen MJ, et al. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio. J Trauma. 2011;71(2 Suppl 3):S358–63.
40. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. Transfusion. 2012;52(Suppl 1):65S–79S.
41. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, et al. Resuscitation of endotheliopathy and bleeding in thoracic aortic dissections: the VIPER-OCTA randomized clinical pilot trial. Anesth Analg. 2018;127:920–7.
42. Torres LN, Sondeen JL, Dubick MA, Filho IT. Systemic and microvascular effects of resus- citation with blood products after severe hemorrhage in rats. J Trauma Acute Care Surg. 2014;77:716–23.
43. Selim S, Sunkara M, Salous AK, et al. Plasma levels of sphingosine 1-phosphate are strongly correlated with haematocrit, but variably restored by red blood cell transfusions. Clin Sci. 2011;121:565–72.
44. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Transfus Med Rev. 2018;32:77–88.
45. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. Blood Adv. 2018;2:1696–704.
46. Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, et al. Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. J Trauma. 2011;71(2 Suppl3):S318–28.
47. Baimukanova G, Miyazawa B, Potter DR, et al. Platelets regulate vascular endothelial sta- bility: assessing the storage lesion and donor variability of apheresis platelets.Transfusion. 2016;56(Suppl 1):S65–75.
48. Pienimaeki-Roemer A, Ruebsaamen K, Boettcher A, et al. Stored platelets alter glycerophos- pholipid and sphingolipid species, which are differentially transferred to newly released extra- cellular vesicles. Transfusion. 2013;53:612–26.
49. Baimukanova G, Miyazawa B, Potter DR, et al. The effects of 22 degrees C and 4 degrees C storage of platelets on vascular endothelial integrity and function. Transfusion. 2016;56(Suppl 1):S52–64.

50. Muller RB, Ostrowski SR, Haase N, Wetterslev J, Perner A, Johansson PI. Markers of endo- thelial damage and coagulation impairment in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch 130/0.42 vs ringer acetate. J Crit Care. 2016;32:16–20.
51. Kim TK, Nam K, Cho YJ, et al. Microvascular reactivity and endothelial glycocalyx degrada- tion when administering hydroxyethyl starch or crystalloid during off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised trial. Anaesthesia. 2017;72:204–13.
52. Sofia Furtado, Luis Reis. İnferior vena cava evalution in fluis therapy desicion making in intensivise care; pratical implications: Rev Brras Ter Intensiva.2019;31(2):240-247
53. Daniel-Mihai Rusu, Lanis Siripol, loana Grigos. Lung ultrasound fluid managment protocol fort he Critically III patient: study protocol for a multi-centre randomized controlled trial: Rusu et al Trials 2019:20:236
54. Greg S.Martin ,Paul Bassett. Crystalloids vs colloids for fluid resusciation in the intensive Care unit: a systematic review and meta-analysis: journal of critical care 50(2019) 144-154
55. Chau Liu, Guangming Lu, Dong Wang. Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: Asystematic review and meta_ analysis with trial sequential analysis: American Journal Of Emergency Medicine: 2019.02.045
56. Suzana Souza Arantes,Joao Manoel Silva Jr, Jose Eduardo de Aguilar Nascimento. Effects of intravenous fluid overload on caloric and protein deficit in critically ill patients: Nutricion Hospitalaria;2018;35(5):1017-1023
57. Giner M, Laviano A, Meguid MM, et al: In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill still exists. Nutrition 12:23–29, 1996.
58. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) J Parent Enteral Nutr 33:277–318, 2009.
59. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) J Parent Enteral Nutr 40:159–211, 2016.
60. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, et al: Glucose metabolism in severely burned patients. Metabolism 28:1031–1039, 1979.
61. McMahon M, Bistrian BR: The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition. Dis Mon 36:378–417, 1990.
62. Heymsfield SB, McManus C, Stevens C, et al: Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. Am J Clin Nutr 35:1192–1199, 1982.
63. Jahoor F, Shangraw RE, Miyoshi H, et al: Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis. Am J Physiol 257:E323–E331, 1989.
64. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al: Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research direction. J Parenter Enteral Nutr 21:133–156, 1997.
65. Preiser JC, Berre J, Carpentier Y, et al: Management of nutrition in European intensive care units: results of a questionnaire. Intensive Care Med 25:95–101, 1999
66. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al: Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of the American College of Chest Physicians. Chest 111:769–778, 1997.
67. Marik PE, Hooper MH: Normocaloric versus hypocaloric feeding on outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 42:316–323, 2016.
68. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al: Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measures. N Engl J Med
69. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al: What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr 11:8–13, 1987
70. Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr 22:77–81, 1998
71. McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al: Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hypoglycemia and infectious complications—a randomized clinical trial. Crit Care Med 28:3606– 3611, 2000.
72. McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al: Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hypoglycemia and infectious complications—a randomized clinical trial. Crit Care Med 28:3606– 3611, 2000.
73. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 84:1665–1669, 1997.
74. Bakker OJ, van Brunschot HC, van Santvoort MG, et al: Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med 371:1983–1993, 2014.
75. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, et al: Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. Crit Care Med 27:1252–1256, 1999
76. Kirby DF, Delegge MH, Fleming CR: American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the use of enteral nutrition. Gastroenterology 108:1280–1301, 1995.
77. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 118:S9–S31, 2000.
78. Billiar TR, Curren RD, Stueh DJ, et al: Inducible cytosolic enzyme activity for the production of nitric oxides from L-arginine. Biochem Biophys Res Commun 168:1034–1040, 1990
79. Mascioli EA, Leader L, Flores E, et al: Enhanced survival to endotoxin in guinea pigs fed IV fish oil. Lipids 23:623–625, 1988.
80. Mascioli EA, Iwasa Y, Trimbo S, et al: Endotoxin challenge after menhaden oil to diet: effects on survival of guinea pigs. Am J Clin Nutr 49:277–282, 1989.

81. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL: Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. Hepatology 19:518–533, 1994.
82. Lacey JM, Wilmore DW: Is glutamine a conditionally essential amino acid? Nutr Rev 48:297–309, 1990
83. Chen K, Okuma T, Okuma K, et al: Glutamine-supplemented parenteral nutrition improves gut mucosal metabolism and nitrogen balance in septic rats. J Parenter Enteral Nutr 18:167–171, 1994.
84. Inoue Y, Grant JP, Synder PJ: Effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on recovery of small intestine after starvation atrophy. J Parenter Enteral Nutr 17:165–170, 1993.
85. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany EA, et al: A double blind randomized controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. Gut 45:82–88, 1999.
86. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Crit Care Med 27:2799–2805, 1999.
87. Bistrian BR: Enteral nutrition: just a fuel or an immunity enhancer? Minerva Anestesiol 65:471–474, 1999.
88. Driscoll DF, Bistrian BR: Special considerations required for the formulation and administration of total parenteral nutrition in the older patient. Drugs Aging 2:395–405, 1992.
89. Fushiki T, Iwai K: Two hypotheses on the feedback regulation of pancreatic enzyme stimulation. FASEB J 3:121–128, 1989.
90. Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al: A multicentre, randomized controlled clinical trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. Crit Care Med 40:2342–2348, 2012.
91. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 360:1283–1297, 2009
92. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. JAMA 280:2013–2019, 1998.
93. Nguyen NQ, Chapman N, Fraser RJ, et al: Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? Crit Care Med 35:2561–2567: 2007.
94. Heslin M, Lattany L, Leung D, et al: A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancies. Ann Surg 226:567–577, 1997.
95. Watters J, Krikpatrick S, Norris S, et al: Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. Ann Surg 226:369–377, 1997
96. Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, et al: The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. Ann Surg 217:185–195, 1993.