

GLUTAMİN: BAĞIŞIKLIK VE TRAVMALI HASTALARDA YARARLARI

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Glutamin iskelet kasında sentezlenen ve dolaşıma salınan bir amino asittir. Glutaminin başlıca tüketicileri; sindirim aygıtı, böbrekler, karaciğer ve bağışıklık sistemidir. Ameliyat sonrası, kanser, AIDS gibi stresin yüksek olduğu durumlarda artan glutamin gereksinmesinin diyetle eklenerek karşılanması hastalığın iyileşmesinde ve bağışıklığın güçlenmesinde yardımcı olur.

Anahtar Sözcükler: Glutamin, travma, bağışıklık, enteral ve parenteral beslenme

ABSTRACT

Glutamine: Beneficial Effects on Immune System and in Multiple Trauma Patients

Glutamine is an amino acid synthesized in skeletal muscle and released into the circulation, principle consumers of glutamine from the blood include the gastrointestinal tract, the kidney, the liver and the immune system. Glutamine requirement increase during high stress situation such as postoperative, cancer and AIDS. In these situation glutamine supplemented diet has beneficial effect on improvement of disease and immune status.

Key Words: Glutamine, trauma, immunity, enteral and parenteral nutrition

GİRİŞ

Enteral (EB) ve parenteral (PB) beslenmedeki gelişmeye paralel olarak bağışıklık işlevini güçlendirici beslenme önem kazanmaya başlamıştır. Bağışıklık sistemini güçlendirici öğelerden en çok sözü edilenlerden biri glutamindir. Glutamin amino asitlerden glutamik asidin aminleşmiş bir türevidir. Glutamin glutamik asit gibi elzem olmayan amino asitlerdendir. Bu yazıda glutaminin bağışıklık işlevini güçlendirici etkinliği konusundaki araştırmalar gözden ge-

çirilerek, hangi durumlarda kullanılabileceği üzerinde durulacaktır.

Glutaminin Bağışıklık Hücrelerine Etkisi

Deney hayvanları ve hasta insanlara glutamin verilerek doku kültürü incelemelerinde glutaminin bağışıklık hücrelerinin çoğalmaları ve işlevleri için gerekli olduğu bildirilmiştir (1). Klinik çalışmalarda büyük ameliyatlardan sonra plazma glutamin konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (2). Önemli karın ameliyatı geçiren hastalara glutamin eklenmiş, parenteral beslenme (PB) uygulandığında azot dengesinin düzeldiği, bağışıklık hücrelerinden lenfosit sayısının arttığı, nötrofiller tarafından sistenil leukotrin üretiminin hızlandığı ve hastahanedeki kalış süresinin kısaldığı gözlenmiştir. Bu yararın bir bölümü PB'nin bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkinin iyileştirilmesiyle ilgilidir. Örneğin; deney hayvanlarında glutamin eklenmesi ile PB'nin sindirim sistemi üzerindeki olumsuz etkisi azaltılmıştır. Glutamin eklenmesi ile kemik iliği transplantasyonu olan hastalarda azot dengesinin iyileştiği, infeksiyon insidansının azaldığı, hastahanedeki kalış süresinin kısaldığı ve hastahane harcamasının azaldığı bildirilmiştir (3). Glutamin eklenmesi yapılmış PB ile beslenen hastalarda toplam lenfosit, T lenfosit, CD4+ ve CD8+ sayısını artmıştır.

Araştırma sonuçlarının işaret ettiği gibi plazma glutamin konsantrasyonunun istenilen düzeyde tutulması bağışıklık hücreleri için gerekli olan bu amino asidi sağlayarak bağışıklık depresyonunu önlemektedir. Doku kültürü deneylerinde lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerin çok miktarda glutamin tükettikleri gözlenmiştir. İnsan ve deney hayvanları üzerindeki çalışmaların sonuçları mitojen-uyarılmış lenfositlerin çoğalmasında glutaminin gerekli olduğunu göstermiştir. Ayrıca kültürdeki lenfositlerin stokinlerden bağışıklık sisteminde önemli interleukin-2 (IL-2) ve interferon- ∞ (IFN- ∞) üretimlerinin glutamin varlığına bağlı olduğunu göstermiştir (4). Glutamin nötrofillerin bakteri öldürücü işlevini de arttırmaktadır.

* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Lenfositlerde olduğu gibi makrofajların gelişimi ve aktivasyonlarında da glutaminin etkili olduğu bildirilmiştir (5). Makrofajların hücrel işlevleri ve stokün üretme yetenekleri glutaminin varlığını gerektirmektedir. Buna göre EB ve PB ürünlerine glutamin eklenmesi bağışıklık hücrelerinin çoğalması ve işlevleri üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Glutaminin bağışıklık hücreleri üzerindeki bu etkisinin sindirim sistemi ile ilgili lenfoid dokuya ilişkin olduğu ileri sürülmesine karşın gerçek mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır.

Diyetle Alman Glutaminin Kemoterapinin Oluşturduğu Bağışık Baskılanmasına Etkisi

Son yıllardaki çalışmalar glutaminin sindirim sistemi metabolizması, ince barsak glutaminaz enzimi aktivitesini uyarma ve bakterilerin yer değiştirmesini önlemede glutamik asitten çok daha etkili olduğunu işaretlemektedir. Glutaminin bu etkisinin kemoterapiden sonra bağışıklık yanıtının artması şeklinde belirdiği ileri sürülmüştür.

Kontrollü klinik araştırma sonuçları glutamin eklenmesinin bağışıklıkta yararlı olduğunu işaretlemektedir. Glutaminin bu etkisi bağışıklık sisteminden biri olan glutasyonun sentezi ile ilgilidir. Başka bir deyişle glutamin glutasyonun öncüsüdür. Kanseri hastalarının iskelet kas dokusunda glutamik asidin taşınması azalmakta, plazma glutamik asit düzeyi artmaktadır. Kanseri ve AIDS gibi katabolik sürecin arttığı durumlarda plazma glutamik asit konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (6). Glutamik asidin glutamine dönüşümü oldukça düşüktür. Bu nedenle yüksek plazma glutamik asit düzeyi bağışıklık durumu için olumsuz bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

Çoklu Travmadan Etkilenen Hastalarda Glutaminle Zenginleştirilmiş Enteral Beslenmenin Etkisi

Çoklu travmanın etkisindeki hastalar septik komplikasyon riski altındadırlar. Bunun nedeni iki temel savunma mekanizmasının iflasıdır. Bu mekanizmalardan biri sindirim sisteminin epitel hücrelerinin bariyeri, diğeri lenfosit hücrelerin bağışıklık yanıtıdır. Hastalık yüzünden sindirim sistemi epitel hücrelerin bariyerinin ortadan kalkması bakteriyel yer değiştirmeye zemin hazırlamakta, bu da klinik infeksiyonla sonuçlanmaktadır. Aynı anda lenfosit işlevindeki yetersizlik septik komplikasyon riskini arttırmaktadır. Bu durumda ameliyatla iltihabın alınması ve uygun antibiyotik kullanımı yeterince başarılı olamamaktadır.

Travma durumunda nor epinefrin, kortizol ve glukagon gibi stres hormonlarının salınımı periferik dokulardan alanin ve glutamin gibi metabolitlerin salınımına neden olmaktadır (7). Karaciğerde bu hormonlar glikogenolizisi uyarmakta, glikojen deposunun bir gün içinde tükenmesine neden olmaktadır. İskelet kasından salınan amino asitler karaciğerde glikoz üretimi için gerekli karbon iskeleti sağlamaktadırlar. Bu amino asitlerin başında alanin gelir. Alanin kas proteininin yıkımıyla ortaya çıktığı gibi, benzer şekilde kaslardan salınan glutaminin barsaklarda metabolik değişimi ile de sağlanmaktadır. Kaslardan sürekli glutamin salınımı, özellikle glutaminden yetersiz diyet alımında kas depolarının tükenmesine yol açmaktadır. Glutamin eritrositler ve lenfositler tarafından enerji kaynağı olarak tercih edildiğinden, yetersizliği, yaralanmalardan sonra sindirim sistemi epitel hücrelerin bariyer işlevi, yenilenmesi ve hücrel bağışıklık işlevi sekteye uğramaktadır. Bu bilgiler, glutaminle zenginleştirilmiş beslenmenin sindirim aygıtı işlevine, lenfosit yanıtına ve infeksiyonun önlenmesine etkisini gündeme getirmiştir. Bu konuda yapılan hayvan deneylerinin sonuçları glutaminle zenginleştirilmiş beslenmeyle sindirim aygıtı epitel hücrelerinin yapısının korunduğunu, bakteriyel yer değiştirmenin azaldığını ve peritonitten bakteriyel temizlenmenin hızlandığını işaretlemektedir (8). İnsan deneylerinde glutaminle zenginleştirilmiş beslenme, ameliyattan sonra kasın glutamin deposunun yerine konmasında, barsakların işlevinin düzelmesinde, lenfosit yanıtının artmasında etkili olmuştur (9). Kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalara glutaminle zenginleştirilmiş beslenme uygulanması infeksiyon komplikasyonlarının sayısını azaltmıştır. Benzer şekilde glutaminle zenginleştirilmiş beslenme çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oluşan septik komplikasyonların önlenmesinde de etkili olmuştur. Çoklu travmadan etkilenen hastalarda glutaminin plazma konsantrasyonunun düştüğü gözlenmiş glutamin, arginin, nükleoidler ve n-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş enteral beslenmenin infeksiyon komplikasyonlarını düşürdüğü belirtilmiştir (10).

Kontrollü bir çalışmada yaşları 18-65 yıl arasında değişen, yaralanma şiddet puanı 20'den yüksek olan hastaların yarısı glutaminle zenginleştirilmiş, yarısı normal enteral beslenme ürünü ile beslenmişlerdir. Glutaminle zenginleştirilmiş ürün alan grubun plazma glutamin, sitrulün ve arginin düzeyleri 3 gün içinde almayanlara göre yükselmiştir. Ayrıca glutamin alan grubun serum tümör nekrosiz faktör (TNF)-çözünür alıcılarının düzeyleri almayan gruba göre düşük bulunmuştur. Glutamin alan grupta pnömoni ve

sepsis, almayana göre daha az görülmüştür (11). Başka bir araştırmada AIDS'li hastaların bir grubuna antioksidant öğelerle birlikte günde 4 kez 10'ar g glutamin (toplam 40 g/gün), diğer gruba plasebo olarak 40 g glisin verilmiştir. Antioksidantlarla birlikte 12 hafta glutamin alımı sonucu, 2.2 kg ağırlık kazanımı, 1.8 kg beden hücre kütlelerinde artış, 1.5 lt beden suyunda artış gözlenmiştir. Bu olumlu etkinin %75'i ilk 4 haftalık glutaminle beslenme sonucunda gözlenmiştir. Plasebo alan grupta 4 hafta sonunda benzer değişme görülmesine karşın, 12 hafta sonunda parametreler başlangıç durumuna geri dönmüştür. AIDS'li hastalara antioksidantlarla (vitamin C, E, β -karoten, selenyum, N-asetilsistein karışımı) birlikte glutamin verilmesinin, yağsız doku kütleindeki azalışı geri döndürdüğü sonucuna varılmıştır (11).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Glutamin iskelet kasında sentezlenen, buradan kan dolaşımına salınan bir amino asittir. Dolaşımdaki glutaminin önemli tüketicileri; mide ve barsakları içine alan sindirim aygıtı, böbrekler, karaciğer ve bağışıklık sistemidir. Stres durumunda bu organların glutamin tüketimi artar. Kas ve kan glutamin düzeyleri düşer. Artan glutamin tüketimini karşılamak için iskelet kasında yıkım başlar ve kas kütlesi azalır, azot dengesi eksiye düşer, bağışıklık hücrelerinin sentezi ve sindirim aygıtı epitel hücrelerinin yenilenmesi olanaksızlaşır. Bu durum hastanın daha da kötüleşmesine neden olur. Bu konuda yapılan araştırmalardan elde edilen veriler, travma durumunda glutamin verilmesinin azot dengesi, yağsız doku kütlesi, sindirim aygıtı hücrelerinin bütünlüğü ve bağışıklık işlevi için yararlı olduğunu işaretlemektedir. Bazı araştırmacılar glutamini elzem farmakolojik besin ögesi olarak tanımlamakta ve ameliyat sonrası, kanser, AIDS gibi katabolizmanın hızlandığı ve infeksiyon riskinin arttığı bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmasını önermektedirler. Bu durumdaki hastalara genelde enteral ve parenteral beslenme uygulandığından kullanılan ürünlerin glutaminle zenginleştirilmesi önerilmektedir. Ancak glutaminin bu yararlı etkisinin mekanizması ve günlük gereksinmelerin saptanması için araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abcower SF. Effects of glutamine on immune cells. *Nutrition* 16:67, 2000.
2. Fish J, Sparay G, Bayer K, et al. A prospective randomized study of glutamine-enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. *Am J Clin Nutr* 65:977, 1997.
3. Mac Burney M, Young LS, Ziegler TR, et al. A cost/evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patient. *J Am Diet Assoc* 94:1263, 1994.
4. Furukawa S, Saito H, Fukatsu K, et al. Glutamine-enhanced bacterial killing by neutrophils from postoperative patients. *Nutrition* 13:863, 1997.
5. Wells SM, Kew S, Yagoob P, et al. Dietary glutamine enhances cytokine production by macrophages. *Nutrition* 15:881, 1999.
6. Furst P, Kuhin KS. Effect of dietary glutamate on chemotherapy-induced immunosuppression. *Nutrition* 16:69, 2000.
7. Bai MX, Jiang ZM, Liu YW, et al. Effects of alanil glutamine on gut barrier function. *Nutrition* 12:793, 1996.
8. Marilion BJ, Stehle P, Wachtler P, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptid after major abdominal surgery: A randomized, double blind controlled study. *Ann Surg* 227:302, 1998.
9. Long El, Borghesi L, Stahl R, et al. Impact of enteral feeding of a glutamine supplemented formula on the hypoaminoacidemic response in trauma patients. *J Trauma* 40:97, 1996.
10. Houdijk APJ, Van Leewen PAM. Glutamine-enriched enteral nutrition in multiple trauma patients. *Nutrition* 16:70, 2000.
11. Shabert JK, Winslow C, Lacey JM, et al. Glutamine-antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weightloss: A randomized, double blind controlled trial. *Nutrition* 15:860, 1999.