

# Erişkin Kritik Hastalarda Permisif Hipokalorik Beslenme veya Standart Enteral Beslenme

## *Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults*

Çevirmen: Zahide Karaca

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. PermiT Trial Group. *Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2015;372:2398-408.*

### Giriş

Beslenme desteği kritik yetişkin hastaların bakımında önemlidir. Fakat kritik hasta için uygun kalori hedefi net değildir. Hedeflenen kaloriye ulaşılması ile protein katabolizması ve malnutrisyonun iyileştirilmesi ve bununla ilişkili morbidite ve mortalitede azalma amaçlanmaktadır. Farklı kalori miktarına sahip enteral beslenme alımını inceleyen gözlemsel çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Kritik hastalarda rutin enteral beslenme ile yüksek kalorili enteral beslenmeyi karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yüksek kalorili enteral beslenme ile mortalitede bir azalma göstermemiştir. Akut akciğer hasarı veya akut solunum yetmezlikli kritik hastalarda yapılan iki RKÇ mimimum ya da trofik enteral beslenme ile (hedeflenen kalorinin %15-25) standart enteral beslenmede (SEB) benzer sonuçlar göstermiştir. Mevcut kanıtlar erken kritik hastalık sırasında eş zamanlı kalori alımına bakılmaksızın belli bir düzeyde protein alımını desteklemesine rağmen protein dışı enerji kısıtlaması yapılan hastalarda protein ihtiyacının tamamının yerine konmasının sonuçlar üzerine etkisi bilinmemektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışma, glukoz verilmeden protein ile beslenmenin malnutrisyon ile azalmış olan mitokondriyal fonksiyonlarda düzelleme sağladığını göstermiştir. Bu nedenle diyetle yeterli protein alımı sağlanırsa kalori kısıtlamasının yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmanın hipotezi protein alımı korunurken protein dışı kalori kısıtlaması (permisif hipokalorik beslenme) yapılan kritik erişkin hastalarda, standart beslenme alan hastalara göre 90 günlük sağ kalımın daha iyi olduğunun gösterilmesidir.

### Gereç ve Yöntemler

#### Çalışma dizaynı

Kısaca PermiT (The Permissive Underfeeding versus Target Enteral Feeding in Adult Critically Ill Patients) olarak isimlendirilen bu çalışma Kasım 2009 ve Eylül 2014 tarihleri arasında Suudi Arabistan ve Kanada'da yedi üçüncü basamak merkezde yürütülen kör, RKÇ'dir.

Standart kalori ihtiyaçları; mekanik ventilatörde ve vücut kitle indeksleri (VKİ) 30'a kadar olan hastalar için Pennsylvania State Üniversitesi (Penn State) denklemi ile, mekanik ventilatörde VKİ  $\geq 30$  olan ve spontan soluyan hastalar için 1992 Ireton-Jones denklemini kullanılarak hesaplandı.

Kalori hedefi; kalori kısıtlaması yapılan permisif hipokalorik beslenme (PHB) grubunda kalori ihtiyacının %40-60'ı ve SEB grubunda kalori ihtiyacının %70-100'ü olarak belirlendi. Belirlenen hedefteki kalori ile beslenme 14 gün boyunca verildi. İstisnaları; hastanın palyasyonun bir parçası olarak beslenmesinin kesilmesi, oral beslenme başlaması, yoğun bakımdan taburcu olması ya da ölmesi idi.

Katılan merkezler enteral beslenme için kendi protokollerini kullandı. Her gün hedef kaloriye ulaşıp ulaşılmadığı değerlendirildi ve hedef kaloriye ulaşamayan hastalara ertesi gün ilave yapıldı. Gerçek kalori alımı hesaplanırken hastaların aldığı propofol, intravenöz (IV) dekstroz ve parenteral beslenme ile alınan kalori hesaplandı.

Protein ihtiyacı vücut ağırlığına göre 1,2-1,5 g/kg/gün olarak hesaplandı. SEB grubuna benzer olarak PHB grubuna enteral protein ilavesi ve volüm açığını kapatmak için 2 mL/kg'dan serum fizyolojik veya su, aksi klinik ekip tarafından belirtilmediği sürece her 4 saatte bir ilave edildi. Her iki grupta da hedef kan şekeri 80-180 mg/dL olacak şekilde her merkez kendi insülin protokolünü kullandı. Tüm hastalara günlük enteral multivitaminler önerildi. Tüm diğer uygulamalar tedavi ekibinin takdirine bırakılmıştır.

Primer sonlanım 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite; sekonder sonlanım yoğun bakım mortalitesi, 28 günlük mortalite, hastane mortalitesi, 180 günlük mortalite ve seri SOFA skorlarını içerdi.

### Bulgular

#### Hastalar

Sekiz yüz doksan dört hasta randomize edildi. Bunların 448'i PHB grubunda 446'sı SEB grubundaydı. Başlangıçta iki grubun demografik,

fizyolojik ve beslenme özellikleri benzerdi. Hastaların takibi boyunca PHB grubundaki hastalarda standart beslenen gruba göre daha düşük kalori alımı vardı; ortalama kalori alımı SEB grupta kalorik ihtiyacın %71±22'i iken PHB grubunda %46±14'ü idi ( $p<0,001$ ). Protein alımı açısından iki grup arasında önemli bir farklılık yoktu. PHB grubundaki hastalarda daha düşük glukoz düzeyi, daha az insülin ihtiyacı ve takiplerinin ilk birkaç gününde daha düşük sıvı balansı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

### Mortalite

Doksan günlük mortalite PHB grubunda %27,2 (445 hastanın 121'i) ve SEB grubunda %28,9 (440 hastanın 127'si) (relatif risk 0,94, %95 CI, 0,76-1,16,  $p=0,58$ ) idi. Yoğun bakım mortalitesi, hastane içi mortalite, 28 günlük mortalite ve 180-günlük mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Seri SOFA skorları, azot dengesi, vücut ağırlığı, CRP, prealbumin, kreatinin, bilirubin, parsiyel arter karbon dioksit basıncı, hemoglobin, lipidler, potasyum, magnezyum, fosfat, transferrin ve üriner azot ekskresyonu seviyesi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Mekanik ventilasyonsuz gün sayısı ve yoğun bakım dışı gün sayısı iki grup arasında benzerdi. Post-hoc analizde RRT, PHB grubunda SEB grubuna göre daha az sıklıkla gerekli olduğu saptandı [406 hastada 29 hasta (%7,1) karşı 396 hastada 45 hasta (%11,4) (rölatif risk, 0,63; %95 CI, 0,40-0,98,  $p=0,04$ ).

### Tartışma

Çalışmada, önerilen toplam proteinin tamamının alınmasına karşılık protein dışı kalori kısıtlanan PHB alan ve SEB alan kritik yetişkin hastalar karşılaştırıldı ve hipokalorik beslenmenin mortalite üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. Bu bulgular, akut akciğer hasarı veya akut solunum yetmezliği olan hastalarda minimal ya da trofik beslemeyi değerlendiren daha önceki iki RKC'ların bulguları ile benzerdi (1, 2).

Bu çalışmanın daha önceki iki çalışmadan birçok önemli farklılıkları vardı. Birincisi, kalori kısıtlaması daha ılımlı ama süresi daha uzundu. İkincisi PHB grubuna ek protein uygulayarak düşük protein alımı ortadan kaldırıldı. Üçüncü olarak, iki grup arasındaki beslenme intoleransına sebep olabilecek enteral volüm farkını en aza indirmek için PHB grubuna enteral serum fizyolojik veya su uygulandı. Dördüncü olarak, kalori ihtiyacı diğer iki çalışmadaki gibi toplam kalori olarak değil protein dışı kalori olarak hesaplandı. Bu yaklaşımın üstünlüğünü destekleyecek herhangi bir kanıt olmamasına rağmen protein alımının katabolik süreçteki kritik hastalarda enerji ihtiyacına katkısı düşünülmektedir. Yüksek protein dışı kalori alımı aşırı beslenmeye yol açabilir. Bu farklılıklara rağmen, çalışmamızın toplu sonuçları önceki iki çalışmada olduğu gibi SEB hedeflerinin kritik hastalarda klinik sonuçları iyileştirmediği sonucuna katkı sağlamıştır.

PHB grubunda düşük kan şekeri düzeyleri ve azalmış insülin gereksinimleri, diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. İki grubun nitrojen dengesi, prealbumin, transferrin düzeyleri ve idrar azot atılımı da dahil olmak üzere protein durumunu gösteren benzer klinik indeksler arasında fark yoktu. Bu yüksek kalori alımının protein katabolizmasının azalması üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Prealbumin ve transferin seviyelerinin, inflamasyon, sıvı durumu ve demir eksikliği gibi beslenme dışı faktörlerden etkilendiği düşünülürse bu indekslerin protein durumu

nu değerlendirmedeki sınırlamaları dikkate alınmalıdır. Nitrojen dengesi, idrarla azot atılımı ölçümüne dayanmaktadır ve günden güne farklılık gösterebilir. Ayrıca, ishal ya da fistülü olan hastalarda olduğu gibi idrar dışı azot kayıplarını gösteremez.

Post-hoc analizde PHB grubunda RRT ihtiyacı daha düşük saptanmıştır ve dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Bu bulgu daha yüksek kalori alımının böbrek hasarı ile ilişkili olabileceği fikrini desteklemektedir. Hayvan modellerinde de kalori kısıtlamasının çeşitli mekanizmalar ile akut böbrek hasarında böbrek koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın aksine, önceki RKC'lerde tam kalori alımına karşılık kalori kısıtlaması yapılan grupta RRT oranlarında veya renal yetmezlikli gün sayısında gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktu. Bununla birlikte, bu çalışmalarda kalori kısıtlaması derecesi ve süresi çok değişkendir. Ayrıca standart insülin tedavisi ile yoğun insülin tedavisi karşılaştırıldığında akut renal yetmezlik oranında ve RRT ihtiyacında azalmalar hipergliseminin böbrek hasarını artırabileceğini düşündürmektedir.

SEB grubunda yüksek sıvı balansında RRT artışıyla ilişkisi olabilir. Klinik uygulama kılavuzları RRT sırasında yüksek protein alımını önermektedir. Akut böbrek hasarında ve diyalize girmeyen renal yetmezlik hastalarında ise standart kalori ve protein alımını önermektedir, fakat daha fazla araştırma gereklidir.

Bu çalışmanın çok merkezli olması hastaların tıbbi, cerrahi veya travma hastası olarak kategorize edilmesi gibi güçlü yanları vardır. Bu özellikler sonuçların genelleştirilebilirliğini artırır.

Bu çalışmanın limitasyonları, çalışmaya yoğun bakıma yatırılan hastaların sadece %14'ünün dahil edilmesi, hedef kalori alımına özellikle SEB grubunda, bazı hastalarda ulaşılamaması, uygulamaların tam anlamıyla kör olmaması, uygulama süresinin sabit olmasıdır. Dolayısıyla kritik hastalık bazında bireysel olarak bir süre için PHB etkisinin araştırılması gerekmektedir.

### Sonuç

Eşit protein miktarının verildiği PHB ile SEB karşılaştırıldığında mortalite arasında fark bulunmamıştır.

### Yorum

Kritik hastada beslenmenin ana hedefi mevcut kas dokusunun korunmasıdır. Bu da günlük protein ihtiyacının karşılanması ile sağlanabilir. Mevcut veriler; günlük protein ihtiyacı karşılanan kritik hastada protein dışı kalori hedefinin düşük tutulmasının mortaliteyi arttırmadığına işaret etmektedir.

Ayrıca, kontrinsülinler hormon düzeyleri yüksekliği nedeniyle hiperglisemiye eğilimi olan kritik hastalarda beslenme solüsyonlarındaki karbonhidrat miktarının azaltılması hiperglisemiyi azaltarak hiperglisemiye bağlı komplikasyonları azaltabilir.

### Kaynaklar

1. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011;39:967-74. [CrossRef]
2. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803. [CrossRef]