

## Pediatric İmmünnütrisyon

Ö. YILMAZ İKİZOĞLU\*, C. KIRMAZ\*\*, E. KASIRGA\*\*\*, H. YÜKSEL\*

\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi,

\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,

\*\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Gastroenteroloji Bilim Dalı, MANİSA

Erişkinde yaşamın sürdürülmesi için gerekli olan beslenme, çocuk yaş grubunda büyüme ve gelişme için de kullanılmaktadır. Hem sağlıklı çocuk izleminde hem de hasta çocuğun tedavisinde beslenmenin uygun şekilde düzenlenmesi yaşamsal önem taşımaktadır. İmmünnütrisyon ya da nütrasötikler, diyet elemanı olmaları yanında immünolojik yanıt mekanizmalarını da etkileyen moleküllerdir. İmmünnütrisyon ise, immünnütrisyonun organizmanın ihtiyacı oranında eklendiği ve immün sistemin aktivitesini değiştiren beslenme desteği olarak tanımlanabilir. İmmünnütrisyon, anne sütünün bebeği enfeksiyonlardan korumasındaki

önemi ile başlar, ancak birçok diyet elemanının farklı etkileri de günümüzde bilinmektedir. Arginin ve glutamin gibi aminoasitler, karbonhidratlar, yağ asitleri, nükleotidler, vitaminler ve eser elementlerin her birinin immün sistemi destekleyen farklı etkileri bulunmaktadır. Beslenmenin planlanması ve içeriğinin belirlenmesinde bu etkilerin göz önüne alınması, sağlıklı çocuğun büyüme gelişmesine katkıda bulunurken, hasta çocuğun diğer tedavilere yanıtına destek olacak ve enfeksiyon riskini azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İmmünnütrisyon, Beslenme, İmmün sistem.

### Immunonutrition in Pediatrics

Nutrition that is required for maintenance of life in adults, is also essential for growth and development in children. Proper nutritional support is vital both for follow up healthy children and for treatment of the ill child. Immunonutrients or nutraceuticals are molecules that influence the immunological response besides being dietary elements. Immunonutrition can be defined as nutritional support modulating the activity of the immune system in which immunonutrients are ad-

ded according to the needs of the organism. Immunonutrition starts with breast milk that is important in protection of the infant from infections, however various effects of many dietary elements are known today. Aminoacids like arginine and glutamin, carbohydrates, fatty acids, nucleotides, vitamins and trace elements each have different influence supporting the immune system. Considering these effects in planning nutrition and determining its constituents contributes

**Yazışma Adresi:** Dr. Ö. YILMAZ İKİZOĞLU

858. Sokak No: 2/304 35250 Konak, İZMİR

e-posta: ozge.yilmaz@bayar.edu.tr

*to growth and development of the healthy child and supports treatment of the ill child while decreasing the risk of infection.*

**Key Words:** Immunonutrition, Nutrition, Immune system.

Çocuk yaş grubunda beslenme, erişkinlerden farklı gereksinimler içeren bir fizyolojik olaydır. Erişkin bir organizma yaşamını idame ettirmek için beslenmek zorunda iken, çocuk organizması hem yaşamını sürdürmek hem de büyümek ve olgunlaşmak için beslenmek zorundadır. Bu nedenle, içeriği ve niteliği erişkinlerden farklılıklar gösterir. Çocuk organizmasında idame etmesinin yanında, büyüyen ve gelişen en temel sistemlerden birisi olan immün sistemin bu eylemler için kullandığı substratlara immünnütrient ya da nütrasötik denir. İmmünnütrientler ya da nütrasötikler, diyet elemanı olmaları yanında immünolojik yanıt mekanizmalarını da etkileyen moleküllerdir. Nütrasötiklerle zenginleştirilen enteral diyetler immün arttırıcı diyetler olarak adlandırılmaktadır<sup>[1]</sup>. Örneğin; arginin, glutamin, nükleotidler ve omega (ω)-3 yağ asitlerinin laboratuvar ve klinik çalışmalarda beslenme parametrelerini olduğu kadar immünolojik ve inflamatuvar parametreleri de etkilediği gösterilmiştir<sup>[2-4]</sup>. İmmünnütrisyon (nütrisyonel farmakoloji, nütrisyonel immünoloji) ise, immünnütrientlerin organizmanın ihtiyacı oranında eklendiği ve immün sistemin aktivitesini değiştiren beslenme desteği olarak tanımlanabilir<sup>[5,6]</sup>.

Beslenmesi özel geliştirilmiş diyetle desteklenen kişilerde infeksiyonlara karşı doğal immünite ve korumanın arttığı bulunmuştur. Bunlarda natural killer (NK) aktivitesi artmaktadır. Destek almayan grupla karşılaştırıldığında mononükleer hücre tarafından lenfokin yapımı ile interlökin (IL)-2 ve NK aktivitesine sahip T-lenfosit oranı azalırken, bu grupta değişmediği görülmüştür<sup>[7]</sup>.

#### **SAĞLIKLI DURUMDA ve HASTALIKTA BESLENME**

Büyüyen ve gelişen çocuğun beslenmesi pediatriinin her alanında önem taşımaktadır. Beslenme ve immünite ise birbirini etkilemekte ve

immünnütrientler olarak adlandırılan maddeler çocuğun beslenmesi yanında hücrel immüniteyi desteklemekte, tümör hücre metabolizmasını değiştirmekte ve stres durumlarında klinik sonucu etkilemektedir<sup>[6]</sup>.

Hastalık durumunda besin gereksinimi artar. Bu, ateş, kusma, ishal gibi durumlarla vücuttaki katabolizmadaki artışa bağlıdır<sup>[8]</sup>. Hastalık durumunda çocuklarda primer hastalık yanında beslenme durumundaki bozulma (nütrisyonel depleksiyon) ve onun ikincil komplikasyonları prognozu belirleyici olabilir. Hafif hastalık durumundaki patofizyolojik değişiklikler açlıktakine benzer; ancak daha ağır durumlarda metabolizma artar, doku yıkımı, insüline dirençli hiperglisemi ortaya çıkar ve yağ metabolizması artar. Bazal metabolizma kemik kırıklarında %20, sepsiste ise %50-100 arasında artış gösterir. Ağır hastalıkta, katekolamin, kortizol ve glukagon artışı kas dokusunda proteoliz ve nitrojen kaybına neden olur (otokatabolizma). Normalde enerjinin sadece %6-7'sini sağlayan dallı zincirli aminoasitler, otokatabolizma sonucunda artarak enerjinin %25'ini sağlar duruma gelir. Glikoneogenezisteki artış, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile birlikte yağ metabolizmasını arttırarak enerjinin %70-90'ının endojen yağlardan sağlanmasına neden olur. IL-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) albumin yapımını azaltır ve albuminin ekstrasvasküler alana geçmesine neden olur<sup>[9]</sup>.

Hastalık durumunda sadece bazal metabolizma hızında artış olmaz, hastalığa bağlı olarak enerji kullanımını arttırılan diğer faktörler de ortaya çıkar. Örneğin; normalde solunum için total oksijenin %1-3'ü kullanılırken, solunum sıkıntısı olanlarda bu oran %30'lara çıkar. Tüm bunlara ek olarak, yağ dokusunun vücut ağırlığı içindeki oranı yaşla artar. Enerji depolarındaki bu azlık, hastalık durumunda proteo- in enerji malnütrisyonu gelişimini kolaylaştır-

rırken, artan enerji gereksiniminin ağırlıklı olarak kas yıkımından sağlanmasına neden olur<sup>[9]</sup>.

İnfeksiyon ve malnütrisyonun özellikle pnömoni, kızamık, tüberküloz ve ishallerde birbirini arttırıcı etkisi bilinmektedir. Beslenme yetersizliklerinde hücrel immünite, fagosit fonksiyonları, sIgA yanıtı, antikor afinitesi ve kompleman sistemin etkilenmesinden kaynaklanan immün sistem bozuklukları ortaya çıkar<sup>[10]</sup>. Lenfosit ve monosit fonksiyonları bozulur, IL-1 ve IL-2 yapımı anlamlı olarak azalır<sup>[11]</sup>. Malnütrisyonlu hastalarda görülen tüm bu immünolojik bozukluklara “Nutritionally Acquired Immune Deficiency Syndromes (NAIDS)” adı verilir. İmmün sistem dışında nütrisyonel depleksiyon, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. İntestinal motilitede azalma, mukozal atrofi ve karaciğer sentezinde bozulma da bunlara eşlik eder<sup>[9]</sup>.

Tüm bu nedenlerle, hastalık durumlarında beslenmenin sadece beden kitle indeksinin devamlılığının sağlanması için enerji ve nitrojen sağlamanın yanında glisin, glutamin, arginin, nükleotidler,  $\omega$ -3 yağ asitleri gibi immüniteyi de düzenleyen besin öğelerini sağlamanın gerektiği düşünülmektedir. Uzun süre beslenemeyen hastalarda gastrointestinal sistem (GİS)’de ve lenfoid dokuda atrofi ortaya çıkarken, bakteriyel translokasyon kolaylaşır. Makrofajların stimülasyonu ve IL-1, IL-2 ve TNF- $\alpha$  salınımı ile hipermetabolik durum ortaya çıkar. Sitokinlerin artışı hipoksi ve çoklu organ işlev bozukluklarına neden olur<sup>[8]</sup>.

Metabolik bulguların ortaya çıkışını engellemek için nütrisyonel desteğin en geç ilk üç gün içinde başlaması önemlidir. Kısaca, verilmesi gereken enerjinin karbonhidrat ve yağlardan yarı yarıya sağlanması önerilmektedir. Verilen enerjiyle orantılı olarak nitrojen verilmesi nitrojen dengesinin sağlanması açısından önemlidir. Kalori/protein oranının ağır strese 100/1, daha hafif strese 150/1 olması önerilmektedir.

Sonuç olarak, bir organizmanın immünkompetanı yeterli besin desteğine bağlıdır ve iyi immünnütrisyon önlemleri hiçbir popülas-

yon için büyüyen infant ve çocukların bakımında olduğu kadar önemli değildir<sup>[12]</sup>. Özellikle hasta çocuk izleminde enteral beslenmenin immün sistemi etkilediği düşünülmektedir. Yoğun bakım hastalarında infektif komplikasyon sıklığı, sepsis ve mortalite üzerine anlamlı etkisi kanıtlanamasa da yara enfeksiyonu, intraabdominal apse, nozokomiyal pnömoni, bakteremi, mekanik ventilasyonda kalış ve hastanede yatış süresini azaltmada anlamlı yararı saptanmıştır<sup>[1]</sup>. Bu nedenle, immünnütrisyon elemanı moleküller çocuk beslenmesi açısından aşağıda ayrı ayrı ele alınmıştır.

### ANNE SÜTÜNÜN İMMÜNNÜTRİYENT ÖZELLİKLERİ

Anne sütünün immünnütrisyonundaki yeri tartışılmazdır. Bu özelliği formülalar tarafından ne kadar üzerinde çalışılsa da yerine konamamaktadır. Antiinfektif ve immünmodulator olarak bilinen etkisi yanında çocukluk çağı kanserlerini engellemede bile rolü olduğuna dair yayınlar vardır<sup>[13]</sup>. Sekretuar IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, makrofajlar, lenfositler, lizozim, interferon (IFN), laktoferrin, bifidus faktörü, hormonlar, taurin ve glutamin anne sütünün immünolojik, protektif ve trofik özelliklerini sağlayan temel maddelerdir<sup>[14]</sup>. Ayrıca, bakteriyel enfeksiyonlardan korunmayı sağlayan doğal immünitide önemli rolü olan Toll-like reseptörlerin (TLR) çözünmüş bir formunu da içermektedir<sup>[15]</sup>. Prebiyotik aktivitesi ile de laktobasil ve bifidobakteriler gibi yararlı bakterilerin gelişimini destekleyerek bebeğin bağırsaklarında patojen mikroorganizmaların üremesini sınırlayacaktır<sup>[16]</sup>. Tüm bu özellikleri sonucunda yenidoğana yeterli beslenmeyi sağlayan, enfeksiyondan koruyan anne sütü, ayrıca bebeğin kendi immün sisteminin de gelişmesini uyarmaktadır<sup>[17]</sup>.

Anne sütü, GİS ve solunum sistemi enfeksiyonlarını hayatın ilk iki yılında engelleyecektir, ancak bu koruyucu etkinin emzirme döneminden sonra da devam ettiğini vurgulayan çalışmalar vardır<sup>[14]</sup>. Bu konuda belki de en önemli mekanizma entero-mamarik ve bronko-mamarik lenf sisteminin annenin mukozalarında bulunan antijenik yapıları bebeğe tehlikesiz bir şekilde tanıtmalarıdır.

Tek tek bakıldığında anne sütündeki sekretuar IgA, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* gibi birçok mikroorganizmanın mukozal yüzeylere yapışmasını engellemektedir<sup>[14]</sup>. Bifidus faktörü bifidobakterilerin büyümesini sağlayan prebiyotik özellikler taşımaktadır. Laktoferrin ise kolon içinde gram-negatif bakterilerin gereksinimi olan demiri bağlayacaktır; demir eksikliği de laktobasil ve bifidobakterilerin gelişimini seçici olarak destekleyecektir.

Bakterisidal ve fagositik özellikleri yanında anne sütünün antioksidan etkisi de koruyucu olarak rol oynamaktadır. Kolostrumda matür anne sütüne göre daha fazla olan antioksidan kapasite, annenin diyetindeki antioksidan besin miktarı ile ilişkilidir<sup>[18]</sup>. Özellikle vitamin C,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten içeriği tarafından sağlandığı düşünülen bu antioksidan özellik 48 saatin üzerindeki saklamalarda kaybolmaktadır<sup>[19-21]</sup>. Hem prematüre hem de term bebeklerin anne sütünün antioksidan koruyuculuğu formüladan daha güçlüdür ve bunun formüllerin yüksek demir içeriğine bağlı olabileceği düşünülmektedir<sup>[22]</sup>.

Sonuç olarak anne sütü, pasif immünglobulinlerin geçişi ve farklı faktörlerin ve aktif immün hücrelerin immün sistemi etkilemesi ile koruyucu etki göstermektedir.

## İMMÜNNÜTRİYENT OLARAK AMİNOASİTLER

### Arginin

Yarı esansiyel bir aminoasit olan arginin, anabolik hormon salınımını desteklemek, nitrojen dengesini düzenlemek, kreatinin, poliamin ve nitrik oksit (NO) sentezinde yer almanın yanı sıra immünstimülatuar ve timotrofik özellikler de taşımaktadır<sup>[3,23,24]</sup>. Böbreklerde sitrulinden sentezlenen arginin, arginaz yolu ile poliamin sentezinde rol oynarken, NO sentezi için de substrat görevi üstlenir<sup>[3,23]</sup>. Geleneksel olarak nonesansiyel kabul edilen bu aminoasitin infeksiyon ve hastalık gibi fizyolojik olmayan stres durumlarında esansiyel hale geldiğini ve düzeylerinin arginaz aktivitesi ile regüle edildiğini destekleyen laboratuvar ve klinik bilgi mevcuttur<sup>[12,24]</sup>. Arginin, normal T-hücre fonksiyonu ve Th düzeylerinin sağlanmasını, gecikmiş tipte hi-

persensitivite ve lenfosit blastogenezini artırırken, makrofaj ve NK hücre fonksiyonlarını uyarır<sup>[3,25]</sup>. Fareler üzerinde yapılan deneylerde timus fonksiyonlarını arttırdığı ve böylece total lenfosit sayısı ve blastojenik yanıtta artışa neden olduğu saptanmıştır<sup>[3]</sup>.

Ayrıca, NO sentezindeki merkezi rolü düz kas relaksasyonu ve kan akımı üzerine olan etkisini sağlar. NO ile gastroözefageal reflü, pilor stenozu ve intestinal sekresyonun düzenlenmesi üzerine etki ettiği düşünüldüğünden bu durumlarda ve nekrotizan enterokolit ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında potansiyel olarak yararlı olabileceği gündeme gelmektedir<sup>[14]</sup>.

Ancak 20-30 g/gün'ün üzerinde alımlarda gastrointestinal rahatsızlıklar ve hafif ishale neden olacağı unutulmamalıdır.

### Glutamin

Dolaşım sistemindeki aminoasitlerin %30-35'ini kapsayan; 5 karbon molekülü ve 2 nitrojen molekülünden oluşan glutamin de arginin gibi yarı-esansiyel bir aminoasittir, yani eksikliği ancak metabolik stres durumlarında ortaya çıkar<sup>[26]</sup>. Nitrojen taşıyıcı, protein ve nükleik asit sentezi metaboliti, glukoneogenez, glutatyon prekürsörü ve oksidatif enerji kaynağı olarak birçok rolü vardır<sup>[24]</sup>. Genel olarak iskelet kasında sentezlenir ve dolaşıma salınır<sup>[27]</sup>. Birçok çalışma, katabolik hastalarda glutamin desteğinin nitrojen dengesine katkıda bulunarak iskelet kasını koruyacağını göstermiştir<sup>[26]</sup>.

Özellikle enterosit ve lenfositler gibi hızlı bölünen hücreler için tercih edilen enerji kaynağı glutamindir. Enerji kaynağı olarak 5 karbonlu iskeletini kullanmanın yanında, bu hücreler, glutamini glutatyon, alanin, arginin, prolin ve glutamin nükleotidlerine çevirir. Nükleotidler ise, nükleik asit sentezinde kullanılarak hızlı bölünen hücrelerin büyüme, matürasyon ve onarılmasında önemlidir<sup>[4,26]</sup>. Böylece de enterosit ve kolonositlerin trofizmini iyileştirerek ve enteral kan akımını artırarak immünolojik bariyer görevini desteklemekte ve multiorgan yetmezliği patogenezinde önemli rolü olduğu öne sürülen bakteriyel translokasyonu engellemektedir<sup>[4,26]</sup>. Kısa bağırsak sendromu olan hastalarda glutamin verilmesinin villus fonksiyonlarını düzelttiği,

mukozal hipertrofi ve adaptasyonu hızlandırarak total parenteral nütrisyona bağımlılığını kısalttığı saptanmıştır<sup>[14]</sup>. Özellikle multipl travma hastalarında inflamatuvar yanıt ve infeksiyöz morbiditeyi azaltarak immünolojik fonksiyonları iyileştiren bu aminoasit, yoğun bakım hastalarında hastanede kalış süresini azaltmaktadır.

Makrofajlar, fagositik aktiviteleri için yeterli glutamin konsantrasyonuna gereksinir; ayrıca makrofajlar tarafından antijen ekspresyonu ve prezentasyonu için de glutamin gereklidir. Benzer şekilde NK hücrelerinin de fonksiyonlarında glutamin gerekmektedir<sup>[12]</sup>.

Tüm bunlara karşın, prematürite, kısa bağırsak sendromu, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği olan ve kemoterapi alan çocuklarda glutamin desteğinin rutin uygulamaya girmesi için daha geniş bazlı çalışmalar gerekmektedir.

#### **Taurin**

Intraselüler kompartımanın en çok bulunan serbest aminoasidi taurindir. Fizyolojik koşullarda sisteinden sentezlenir. Travma, infeksiyon ve kronik böbrek yetmezliğinde ekstra ve intraselüler düzeyleri belirgin azalır<sup>[12]</sup>. Bir antioksidan olan taurinin membran stabilizasyonu, kalsiyum homeostazı, safra tuzu yapımı, büyümenin düzenlenmesi ve glikoliz/glikonezisin stimülasyonunda rolü vardır<sup>[28]</sup>.

Miyeloperoksidaz fagositte edilmiş bakterinin hücre içinde öldürülmesi için gerekli olan respiratuar burst zincirinin HOCl oluşturan son basamağıdır. HOCl yapımı bakterilerin öldürülmesi için gerekir, ancak toksisite sadece bakteriyel membranla sınırlı değildir ve konak doku hasarı da oluşturur. Bu molekülün taurin ile birleşmesi sonucunda tau-Cl ortaya çıkar; bu da bakterisidal özellikleri korurken doku hasarını azaltacaktır. Ayrıca, tau-Cl'nin makrofajlar ve nötrofiller tarafından inflamatuvar mediatörlerin yapımını azaltan bir nötrofil kaynaklı sinyal olarak çalıştığı düşünülmektedir<sup>[28]</sup>. Yaşlanan nötrofillerde fagositik ve mikrobisidal fonksiyonun korunmasında da serbest aminoasit havuzunun %70'ini oluşturan bu aminoasitin rol oynadığı düşünülmektedir<sup>[28]</sup>.

Yenidoğanlar safra asitlerinin konjugasyonu için ilk üç hafta sadece taurin kullanır. Taurin desteği bunlarda düşük kolesterol sentezi, yüksek safra asidi atılımı, artmış yağ asidi absorpsiyonu ile ilişkilidir. Taurinden fakir beslenen yenidoğanlarda retinal gelişim ve immatür beyin sakı yanıtlarında anormallik saptanmıştır<sup>[24]</sup>. Ayrıca, kedilerde taurinden fakir diyetle yapılan çalışmalarda lökopeni geliştiği ve fagosit fonksiyonlarında bozuklukların ortaya çıktığı bulunmuştur<sup>[28]</sup>.

Ayrıca, antioksidan özelliği nedeniyle iske-mi-reperfüzyon durumlarında taurin tedavisinin hücre hasarı ve lipid peroksidasyonunu azaltacağı düşünülmektedir<sup>[28]</sup>.

#### **KARBONHİDRATLARIN İMMÜNNÜTRİSYONDAKİ ROLÜ**

Diyetteki karbonhidratların temel rolü enerji yapımıdır, ancak lipid metabolizmasında da rol oynar. Monosakkarid ve oligosakkaridler sukroza göre daha az metabolize edilebilir enerji taşır; insülin sekresyonunu ve dış çürüklerini azaltır. Ayrıca, prebiyotik karbonhidratlar olarak oligofruktoz ve insülin, kolondaki mukoza ilişkili mikroflorayı değiştirir<sup>[29,30]</sup>. Hiperglisemi ve insülin direncinin yoğun bakım hastalarında lökosit fonksiyonlarını bozup infeksiyon sıklığını arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülünce glikoz metabolizmasının önemi ortaya çıkar<sup>[27]</sup>. İnce bağırsaklarda sindirimden kaçarak kolonda mikrobiyal fermentasyona uğrayan kompleks karbonhidratlardan oluşan butirat kolonik epitel için metabolik enerji kaynağı olarak kullanılır ve bağırsak sağlığı ve fonksiyonlarını etkiler<sup>[31]</sup>.

Şekerlerin indirgenmesi ile ortaya çıkan şeker alkollerini majör enerji kaynağı değildir. Bunlar az miktarda emilir ya da hiç emilmeden kolona geçer, bağırsaklarda belirgin osmotik etki ile ishale neden olur ve gaz ürünleri nedeniyle dilatasyon oluşturur<sup>[29]</sup>.

Bitki hücre duvarını oluşturan maddelerden oluşan fiberlerin çözünür olanları (pektinler gibi) kolonda tamamen fermente edilir; çözünmeyenler ise (selüloz, kitin gibi) kolonik bakteriler tarafından yıkılır. Çözünen fiberler ince bağırsak geçişini, makronütrientlerin sindirim ve emilimini yavaşlatarak glikoz toleransını

arttırır. Ayrıca, safra tuzlarının sekestrasyonu ile lipid emilimini etkiler<sup>[29,32]</sup>.

Kolonda emilmemiş halde bulunan fiberler kısa zincirli yağ asitlerine dönüşerek kolonik mikroflorayı değiştirir, kolon pH'sını düşürür, kolon epitelinin proliferasyonunu arttırarak kolon fonksiyonlarını düzenler. Çözünmeyen fiberler ise temel etkilerini kitle oluşturucu ajan olarak gösterir, intestinal geçiş zamanını kısaltır, fekal kitleyi arttırır<sup>[29]</sup>. Hastanede uzun süre yatan çocuklardaki immobiliteye de bağlı olarak gelişen konstipasyon açısından fiber desteği önemlidir<sup>[33]</sup>. Ayrıca, Japonya'da 20 yıldır infant formüllerine fiber ve prebiyotik ekleyerek intestinal mikroflora değiştirilmeye ve böylece anne sütünün fonksiyonel etkileri taklit edilmeye çalışılmıştır, ancak erken yaşta verilen prebiyotiklerin kısa ve uzun dönem etkilerinin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesi gereklidir<sup>[33]</sup>.

### İMMÜNNÜTRİYENT OLARAK NÜKLEOTİDLER

RNA ve DNA'nın yapı taşları olan nükleotidler, ATP yapımında da vazgeçilmez rol üstlenir<sup>[27]</sup>. Endojen olarak sentezlenebilen bu maddeler esansiyel besin olarak sınıflandırılmaz ve eksikliklerinde klasik yoksunluk sendromları ortaya çıkmaz, ancak endojen yapım yetersiz olduğunda esansiyel hale gelir<sup>[34]</sup>. Özellikle hızlı bölünen ve büyüyen dokularda sürekli olarak nükleotid gereksinimi vardır<sup>[25,35]</sup>. Çalışmalar diyetdeki nükleotidlerin immün fonksiyonları düzenlemede rolü olabileceğini; T bağımlı antijenlere karşı olan humoral immün yanıtı stimüle ederek total anti-kor düzeylerini ve immünglobulin yapımını arttırabileceğini göstermektedir<sup>[35]</sup>. Nükleotid destekli gıdalarla beslenen hayvanlarda infeksiyon sonrası yaşam oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>[34]</sup>. Bu verileri destekleyecek şekilde yapılan çalışmalar, anne sütü ve nükleotid destekli formüllerle beslenen infantlarda NK sitotoksitesinin ve makrofajlarca IL-2 yapımının daha yüksek olduğunu göstermektedir<sup>[14]</sup>.

Hızlı bölünen hücreler içeren GİS üzerinde de nükleotidlerin belirgin etkisi vardır; nükleotidler ile desteklenmiş olarak beslenen hay-

vanların GİS büyüme ve matürasyonunun hızlandığı ve hasar sonrası daha çabuk düzeldiği görülmüştür<sup>[34]</sup>. İntestinal damarlar üzerine de oral olarak verilen nükleotidlerin etkisi olduğunu destekleyen çalışmalar vardır; beslenme ile tüm infantlarda süperior mezenterik arter kan akımı velositesinin ilk 30 dakika arttığı görülmüştür ancak sonrasında nükleotidlerle desteklenmiş formüllerle ya da anne sütü ile beslenenlerde bu velositenin diğer gıdalarla beslenenlere oranla daha az düşüş gösterdiği saptanmıştır<sup>[36]</sup>.

### YAĞ ASİTLERİ ve İMMÜNNÜTRİSYON

Diyetteki lipidler, hücre membran yapısının korunmasında, enerji kaynağı ve biyoaktif maddelerin öncülleri olarak önemlidir. Lipid içeriği membran akışkanlığı, reseptör yapımı, ligandların reseptöre bağlanması ve hücre içi sinyallere etki eder<sup>[2]</sup>. Vücutta sentezlenemedikleri için esansiyel yağ asitleri olarak da adlandırılan  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 yağ asitleri çoklu doymamıştır (PUFA),  $\omega$ -9 yağ asitleri ise tekli doymamıştır. Genelde  $\alpha$ -linolenik asit şeklinde bulunan  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kaynağı soya ve balık yağıdır<sup>[2]</sup>.

Eikosapentotenik asit (EPA), dokzahekzagonik asit (DHA), araşidonik asit (AA) ve oleik asit, hücre membranına eklenen uzun zincirli yağ asitleridir (LCFA). AA eikosanoid, oleik asit ise lökotrien sentezinde rol oynarken,  $\alpha$ -linolenik asit dokuda AA düzeylerini düşürür<sup>[2]</sup>. Balık yağı kaynaklı  $\omega$ -3, EPA ve AA ile uyarılan nükleer transkripsiyon faktörü (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu inhibe eder, bu nedenle genelde düşük inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir<sup>[2,12]</sup>. Eikosanoidler, sitokin yapımı ve hücre içi sinyalleri de etkiler. Prostaglandin (PG) E2, cAMP düzeylerini arttırarak T-hücre aktivasyonunun erken basamağında rol alan intraselüler Ca artışını engeller. PGE1 ve PGE2, IL-2 ve IL-2 reseptör yapımını engeller. Lökotrien B4 ise IFN- $\gamma$  ve IL-2 yapımını arttırır.

Yağların sitokin fonksiyonlarına etkisi değişkendir;  $\omega$ -3 yağ asitleri, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$  ile TNF- $\alpha$  düzeylerini azaltırken, IL-1 düzeylerini arttırır.  $\omega$ -6 yağ asitleri ise IL-1, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  düzeylerini arttırır, ancak TNF- $\alpha$  düzeylerini azaltır.  $\omega$ -3

yağ asitlerinin ayrıca antioksidan özelliği de bulunmaktadır. İnflamatuvar ve vasküler yanıtı azaltarak inflamasyon ve vasküler patoloji ile ilişkili hastalıklarda yararlıdır.

Anne sütünde bulunan ve son günlerde infant formüllerine da eklenmeye başlanan DHA ve AA gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin infant formüllerine eklendiğinde görme ve kognitif gelişimi desteklediği rapor edilmiştir<sup>[37,38]</sup>. Ağır protein-enerji malnütrisyonda ise LC-PUFA'ların intestinal onarımı arttırdığı bilinmekte olduğundan kalitatif ve kantitatif olarak diyetle desteklenmesi önerilmektedir<sup>[39]</sup>. Her ne kadar diyetteki diğer nütrientlerden etkilenseler de LCFA'ların miktar ve türü inflamatuvar olayların değişimi ve hücre fonksiyonlarını etkileyecektir.

## İMMÜNNÜTRİSYONDA VİTAMİNLER

### A Vitamini

Sebzelerde  $\beta$ -karoten halinde bulunan ve karaciğerde retinol esterleri olarak depolanan A vitamininin işlevleri retinol, retinal ve retinoik asit tarafından yapılır. Retinol ve retinoik asit, steroid hormonlar gibi nükleer reseptörlere etki eder<sup>[40]</sup>. A vitamininin keratinizasyon, kornifikasyon, kemik metabolizması, plasenta gelişmesi, büyüme, spermatogenez ve mukus yapımında rolü vardır<sup>[41]</sup>. Retinol, rhodopsin, retinoik asit glikoprotein sentezine katılır; bu nedenle de A vitamini eksikliğinin karakteristik bulguları vardır<sup>[40]</sup>. Ayrıca, düşük oksijen derişimlerdeki antioksidan özelliği belirgin olan  $\beta$ -karoten, E vitamininin yüksek derişimlerdeki antioksidan özelliğini tamamlar<sup>[40]</sup>.

A vitamini eksikliğinin infeksiyon hastalıkları ile birlikteliği, infeksiyon hastalıklarında morbidite ve mortaliteyi arttırdığı, spesifik immün fonksiyonlarda değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. A vitamini, T ve B-hücrelerinin büyümesi için gerekmede ve immüniteyi güçlendirmektedir<sup>[8,42]</sup>. Bununla beraber, retinoik asit ve IL-2 yapımında artışa bağlı olarak aktif ve T-lenfositlerin spontan apoptozisini engeller<sup>[43]</sup>.

A vitamini desteğinin kuduz aşısı yapılan hastalardaki bir çalışmada, antikör düzeylerinde belirgin artış yarattığı saptanmıştır<sup>[44]</sup>.

Benzer şekilde, retinoik asitin B ve T-lenfositlerde olduğu gibi NK hücre sayısında da artış sağladığı rapor edilmektedir<sup>[8,42]</sup>.

T-hücrelere mukoza ilişkili lenfoid dokudan gelen dendritik hücreler tarafından kazandırılan GIS trofizminde de retinoik asitin rolü olduğu düşünülmektedir; bu da mukozal immünitedeki etkisini desteklemektedir<sup>[45]</sup>. Retinoik asitin, TNF- $\alpha$  ile uyarılan polimerik immünglobulin reseptör ekspresyonunu arttırmasının da mukozal immünitenin arttırılmasında etkili olduğu düşünülmektedir<sup>[46]</sup>. Hem T hem de B hücre aracılı immün yanıtlarda artışa neden olan bu vitamin nonspesifik immüniteyi de uyarmaktadır. Bu etkiyi makrofaj aktivasyonu ile sağladığı düşünülmektedir<sup>[42]</sup>.

### E Vitamini

Nükleik asit metabolizmasında rolü olduğu düşünülen bu antioksidan vitaminin biyokimyasal etkisi tam olarak aydınlanmamıştır<sup>[41]</sup>. Antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkili olduğundan, lökosit ve solunum sistemi membranları ve retina gibi yüksek parsiyel oksijen basıncı olan bölgelerde yoğunlaşarak bunların hasarını engeller<sup>[40]</sup>. Bu nedenle, özellikle oksijen desteği alan prematürelde prematüre retinopatisi gelişimini önlemede önemli olabilir. Eritrositlerin radikalleri engelleme etkisi de E vitamini desteği ile artmaktadır<sup>[47]</sup>.

Spor aktivitelerinden önce E vitamini kullanımının egzersiz sırasında lipid peroksidasyonu ve inflamasyonu arttırdığı yönünde yayınlar vardır<sup>[4]</sup>. Bununla birlikte yaşlılara E vitamini verilmesi ile IL-2 yapımı ve fitohemaglutininlere kan lenfosit proliferasyon yanıtında artış görülmüştür<sup>[42]</sup>. Ancak bunun tersine E vitamininin humoral immüniteyi desteklediğine dair kanıtların saptanamadığı çalışmalar da bulunmaktadır<sup>[47]</sup>.

### D Vitamini

Steroid bir prohormon olan D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasına olan etkileri yanında immün sisteme de katkıda bulunmaktadır<sup>[40]</sup>. 1,25 dihidroksivitaminD3'ün immün sistem modülatörü olduğu ve TLR koreseptörü CD14'ün ekspresyonunu uyardığı bulunmuştur. Bu hormon keratinosit, monosit ve nötrofiller-

de antimikrobiyal peptid sekresyonu ve aktivitesini arttırmaktadır<sup>[48]</sup>. Ayrıca, domuzlarda yapılan deneylerde intramusküler (IM) olarak antijen verildiğinde (insan albumini) birlikte D3 vitamini verilmesinin antijene spesifik IgA yanıtını uyaracağı ve GİS ilişkili lenfoid dokusunu hazırlayacağını rapor eden yayınlar vardır<sup>[49]</sup>.

İnfeksiyonlara immün yanıtı arttırmanın dışında D vitamininin otoimmün hastalıkları engellemedeki rolü de bilinmektedir. D3 vitamini Th hücrelerinin proliferasyonunu azaltırken, IFN- $\gamma$ , IL-2 ve IL-5'in yapımını azaltmakta; Th2 hücrelerince IL-4 yapımını arttırmaktadır. CD4+ T-hücreleri üzerindeki D vitamini reseptörlerinin aktivasyon ile arttığı saptanmıştır, bu nedenle de D vitamini etkisinin hücrenin aktivasyon ve diferansiasyon durumuna göre değiştiği düşünülmüştür<sup>[50]</sup>.

Raşitlik çocuklarda solunum sistemi hastalıklarının sıklığının artışında D vitamininin immünmodülatuar etkisinin rol oynadığı düşünülebilir<sup>[41]</sup>.

### ÇİNKO ve İMMÜNNÜTRİSYON

Fiziksel büyüme, psikomotor gelişme ve immünitenin de içinde bulunduğu birçok fonksiyonu etkilemektedir<sup>[51,52]</sup>. Çinko birçok enzimin kofaktörü olarak rol oynamaktadır; DNA sentezi ve onarımı, eritrosit sağlamlığı bu enzimler aracılığıyla desteklemektedir<sup>[14,40]</sup>. Akrodermatitis enteropatika olarak adlandırılan eksikliğinde büyüme geriliği, diyare, özellikle *Candida* ile yineleyen infeksiyonlar görülmektedir.

Timusta pretimulinin timuline dönüşmesinde önemli bir faktör olan çinko desteği ile dolaşımdaki timulin derişimi düşük olan Down sendromlu hastalarda lenfosit proliferasyonu ve nötrofil fonksiyonları normale dönmüştür<sup>[14]</sup>. Benzer şekilde, düşük doğum ağırlıklı infantlarda hücresele immünite bozukluğunun çinko desteğinden yarar gördüğü anlatılmaktadır<sup>[53]</sup>.

### SONUÇ

Büyümekte olan çocuğun diyetindeki immünnütrientlerin, özellikle immün sistemin aktivitesini değiştirdiklerinden, miktar ve türü

dengeli ayarlanmalıdır. Hem sağlıklı çocuk izleminde hem de hasta çocuğun tedavisinde beslenmenin özenle düzenlenmesi önem taşımaktadır. Bu düzenlemede ise erken yaş grubunda ana modeli anne sütü oluşturmaldır. Beslenmenin immünnütrisyon açısından dikkat edilerek düzenlenmesi sağlıklı çocukta normal büyüme ve immün sistemin gelişimine, hasta çocuk izleminde ise erken tedavi, düşük komplikasyon, daha az mortalite ve morbiditeye neden olacaktır. Bu nedenledir ki, her pediatri disiplini için hasta çocuğun tedavi ve izleminde primer tıbbi tedavi ve girişimler kadar immünnütrisyon desteği ve izlemi önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J ve ark. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. Clin Nutr 2003;22:221-33.
2. Wesley Alexander J. Immunonutrition: The role of  $\omega$ -3 fatty acids. Nutrition 1998;14:627-32.
3. Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ, Daly JM. Immunonutrition: The role of arginine. Nutrition 1998;14:611-7.
4. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna PP ve ark. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. Nutrition 2003;19:805-11.
5. Koretz RL. Immunonutrition: Fact, fantasy, and future. Curr Gastroenterol Rep 2002;4:332-7.
6. Calder PC. Immunonutrition. BMJ 2003;327:117-8.
7. Bunout D, Barrera G, Hirsch S ve ark. Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. J Parenter Enteral Nutr 2004;28:348-54.
8. Coşkun T. İmmünnütrisyon. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (editörler). Pediatride Gelişmeler. Ankara: 1999:319-39.
9. Özalp İ. Ağır hasta çocuğun beslenmesi. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (editörler). Pediatride Gelişmeler. Ankara: 1999:351-9.
10. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. European Journal of Clinical Nutrition 2002;56(Suppl 3):73-6.
11. Lotfy OA, Saleh WA, el-Barbari M. A study of some changes of cell-mediated immunity in protein energy malnutrition. J Egypt Soc Parasitol 1998; 28:413-28.

12. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition-supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:369-76.
13. Tripathy AK, Mishra L, Bakhshi S, Arya LS. Breast feeding and childhood hematological malignancy. *Indian J Pediatr* 2004;71:417-8.
14. Levy J. Immunonutrition: The pediatric experience. *Nutrition* 1998;14:641-7.
15. LeBouder E, Rey-Nores JE, Rushmere NK ve ark. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J Immunol* 2003;171:6680-9.
16. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1537-43.
17. Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3): 59-63.
18. Alberti-Fidanza A, Burini G, Perriello G. Total antioxidant capacity of colostrum, and transitional and mature human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:275-9.
19. Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P ve ark. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant (abstract). *Eur J Clin Nutr* 2004 [Epub ahead of print].
20. Hanna N, Ahmed K, Anwar M ve ark. Effect of storage on breast milk antioxidant activity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F518-20.
21. Buss IH, McGill F, Darlow BA, Winterbourn CC. Vitamin C is reduced in human milk after storage. *Acta Paediatr* 2001;90:813-5.
22. Friel JK, Martin SM, Langdon M ve ark. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr Res* 2002;51:612-8.
23. Rodwell VW. Proteinler ve aminoasit azotunun katabolizması. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper'ın Biyokimyası*. 24. Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi, 1996:312-22.
24. Sentongo T, Mascarenhas MR. Newer components of enteral formulas. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:113-25.
25. Bansal V, Ochoa JB. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:223-8.
26. Coster J, McCauley R, Hall J. Role of specific amino acids in nutritional support. *ANZ J Surg* 2003;73:846-9.
27. Baudoin SV, Evans TW. Nutritional support in critical care. *Clin Chest Med* 2003;24:633-44.
28. Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Bouchier-Hayes D. Immunonutrition: The role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.
29. Vanderhoof JA. Immunonutrition: The role of carbohydrates. *Nutrition* 1998;14:595-8.
30. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 2004;53:1610-6.
31. Cuff MA, Shirazi-Beechey SP. The importance of butyrate transport to the regulation of gene expression in the colonic epithelium. *Biochem Soc Trans* 2004;32(Pt 6):1100-2.
32. Bengmark S. Immunonutrition: Role of biosurfactants, fiber, and probiotic bacteria. *Nutrition* 1998;14:585-94.
33. Ghisolfi J. Dietary fibre and prebiotics in infant formulas. *Proc Nutr Soc* 2003;62:183-5.
34. Carver JD. Dietary nucleotides: Effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatr* 1999;88(Suppl):83-8.
35. Maldonado J, Navarro J, Narbona E, Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Hum Dev* 2001;65(Suppl):69-74.
36. Carver JD, Sosa R, Saste M, Kuchan M. Dietary nucleotides and intestinal blood flow velocity in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:38-42.
37. Hoffman DR, Theuer RC, Castaneda YS ve ark. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr* 2004;134:2307-13.
38. Uauy R, Hoffman DR, Mena P ve ark. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: Results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003;143(Suppl 4):17-25.
39. Boersma ER, Muskiet FA, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003;78:313-8.
40. Mayes PA. Yağda çözünür vitaminlerin çatı ve işlevi. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper'ın Biyokimyası*. 24. Baskı. İstanbul: Barış kitabevi, 1996:652-663.
41. Curran JS, Barness LA. Nutrition: In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. USA: WB Saunders Company, 2000:176-88.
42. Coşkun T. İmmunonutrisyon. *Çocuk Çocuk* 2002;2:1-14.

43. Engedal N, Ertesvag A, Blomhoff HK. Survival of activated human T lymphocytes is promoted by retinoic acid via induction of IL-2. *Int Immunol* 2004; 16:443-53.
44. Siddiqui FQ, Ahmad MM, Kakar F ve ark. The role of vitamin A in enhancing humoral immunity produced by antirabies vaccine. *East Mediterr Health J* 2001;7:799-804.
45. Mora JR, von Andrian UH. Retinoic acid; an educational "vitamin elixir" for gut-seeking T cells. *Immunity* 2004;21:458-60.
46. Takenouchi-Ohkubo N, Asano M, Chihaya H ve ark. Retinoic acid enhances the gene expression of human polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) by TNF-alpha. *Clin Exp Immunol* 2004;135:448-54.
47. Park OJ, Kim HY, Kim WK ve ark. Effect of vitamin E supplementation on antioxidant defense systems and humoral immune responses in young middle-aged and elderly Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2003;49:94-9.
48. Engedal N, Ertesvag A, Blomhoff HK. Survival of activated human T lymphocytes is promoted by retinoic acid via induction of IL-2. *Int Immunol* 2004; 16:443-53.
49. Van Der Stede Y, Verfaillie T, Cox E ve ark. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 increases IgA serum antibody responses and IgA antibody secreting cell numbers in the Peyer's patches of pigs after intramuscular immunization. *Clin Exp Immunol* 2004;135:380-90.
50. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantora MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
51. Castillo-Duran C, Cassorla F. Trace minerals in human growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:589-601.
52. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10:1-65.
53. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(Suppl 3):73-6.