

Modül 41.1

Klinik Nütrisyonda Eser Elementler

Alan Shenkin
Mette M Berger
Dinesh Talwar

Mikronütrient Çalışma Grubu

Öğrenme Hedefleri

- Yapay beslenme alan hastalara verilmesi gereken temel eser elementleri tanımak;
- Eser element eksikliğinin etkilerini bilmek;
- Yapay beslenme alan bazı hastalarda neden artmış gereksinim olabileceğini anlamak;
- İnflamasyonun eser element durumuna etkisini anlamak;
- Beslenme tedavisi alan hastalarda eser element durumunun değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerin değerini ve sınırlılıklarını kavramak.

İçindekiler

1. Eser elementler – Temel Bilgiler
 - 1.1 Bakır
 - 1.2 Demir
 - 1.3 Selenyum
 - 1.4 Çinko
 - 1.5 Krom
 - 1.6 Iyot
 - 1.7 Molibdenum
 - 1.8 Manganez
2. Eser elementler – Klinik değerlendirmeler
 - 2.1 Eksiklik veya yetersizliğin tanımlanması
 - 2.2 Risk altındaki bireyler ve popülasyonlar
 - 2.3 İnflamasyonun düzeye etkisi
 - 2.4 Eser element düzeyinin optimizasyonu
 - 2.5 Enteral beslenme ürünlerine ilişkin Avrupa mevzuatı
 - 2.6 Enteral ve parenteral beslenmede eser elementler
 - 2.6.1 EN’de biyoyararlanım
 - 2.6.2 Eser elementlerin aşırı verilmesi
 - 2.7 Eser element durumunun sağlanması ve izlenmesi
3. Özet
4. Referanslar

Ana Mesajlar

- Eser elementler hem sağlıklı bireylerde hem de beslenme tedavisi alan hastalarda her türlü beslenmenin temel bir parçasıdır;
- İntravenöz beslenme (PN) alan hastalara, tedavinin başlangıcından itibaren eser elementler verilmelidir.
- Hastalıklarda gereksinimler, artmış metabolik ihtiyaçları ve artan kayıpları karşılamak için genellikle sağlıklı durumdakinden daha fazladır;
- İnflamatuvar yanıt, eser element durumunun değerlendirilmesini zorlaştırır; bu nedenle C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleriyle birlikte değerlendirilmelidir;
- Eser element durumunun izlenmesi, gerekirse fonksiyonel biyobelirteçlerin de ölçülmesini gerektirebilir.

1. Eser Elementler – Temel Bilgiler

Bu konu oldukça kapsamlıdır ve daha ayrıntılı bir tartışma ile genel strateji için okuyucuların 2022 ESPEN kılavuzlarına [1] ve bunların pratik versiyonuna [2] başvurması önerilir. Aşağıdaki metin, eser elementlerin işlevleri, absorpsiyon ve ekskresyon yolları, yetersizlik belirtileri ve biyobelirteçlerine ilişkin bir özet sunmaktadır.

1.1 Bakır

Bakır, iki farklı redoks durumunu (oksitlenmiş ve indirgenmiş) alabilme özelliği sayesinde, başta oksidaz olarak görev yapan bazı metalloenzimler için esas olarak katalitik bir rol üstlenir [1]. Örneğin, sitokrom C oksidaz enerji metabolizmasında kritik öneme sahiptir; lizil oksidaz kollajen ve elastinde çapraz bağların oluşumunu sağlar; ferrokسيداز ise demiri oksitleyerek transferrine bağlanmasını ve plazmada dolaşıma katılmasını, ayrıca dokulara taşınmasını mümkün kılar. Bakır içeren enzimler demir metabolizmasının düzenlenmesinde, enerji üretiminde, bağ dokusu matürasyonunda, nörotransmisyonunda ve çeşitli hormonların düzenlenmesinde rol alır.

Bakır homeostazı, esas olarak ince bağırsakta (özellikle duodenum) bakır absorpsiyonunun ve safra yoluyla atılımının düzenlenmesiyle kontrol edilir. İdrar yoluyla kayıplar oldukça düşüktür. Plazmada bakır, doku demir salınımında görev alan serüloplazmine bağlı olarak taşınır.

Bakır eksikliği ve yetersizliği; majör yanıklar gibi bazı akut durumlarda, gastrik veya bariatrik cerrahi sonrası, sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda ya da uzun süreli parenteral ve enteral beslenme uygulanan olgularda gözlenebilir. Klinik olarak normositik hipokromik anemi, nötropeni ve nörolojik semptomlara neden olur.

Bakır durumunun değerlendirilmesinde en iyi belirteçler, akut faz yanıtının (AFY) olmadığı koşullarda plazma bakır düzeyi veya serüloplazmin düzeyidir; çünkü AFY sırasında artmış serüloplazmin sentezi nedeniyle bakır düzeyleri yükselir. Bakır düzeyleri gebelikte ve oral kontraseptif kullanımında da artış gösterir. Eritrosit süperoksit dismutaz düzeyi de yardımcı bir belirteç olabilir; ancak oksidatif stres durumlarında artabileceği unutulmamalıdır.

1.2 Demir

Demir, insan vücudundaki en çok bulunan eser elementtir [1]. Demirin temel işlevi, hemoglobin içerisindeki oksijen taşınmasıdır; ayrıca iskelet kasında miyogloblin fonksiyonu

için de önemli miktarda demire gereksinim vardır. Hem dışı demir içeren proteinler, DNA sentezi, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu (ribonükleotid redüktaz), gen regülasyonu, ilaç metabolizması ve steroid sentezi gibi temel hücresel süreçlerde kritik rol oynar [3].

Demir düzeyi, büyük ölçüde üst ince bağırsakta absorpsiyonun düzenlenmesiyle korunur. Hem demir, hem dışı demire kıyasla ayrı bir yolla ve daha yüksek verimle emilir. Hem dışı demirin emilimi ise C vitamini gibi indirgen ajanlar tarafından artırılır; bu ajanlar aynı zamanda demirle şelat oluşturarak emilimi kolaylaştırır. Mukoza hücreleri emilen demir miktarını düzenler ve demir, daha sonra transferrine bağlanarak dokulara taşınır; dokulara alım ise membrana bağlı transferrin reseptörünün ekspresyonu ile kontrol edilir. Demir karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin ve hemosiderin formlarında depolanır.

Dünya genelinde demir eksikliği, yüz milyonlarca insanı etkileyen en yaygın beslenme yetersizliğidir. Demir eksikliğin bulguları zamanla giderek ağırlaşır. Demir eksikliği fiziksel ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açar ve gebelikte anne ile çocuk için yüksek morbidite riski oluşturur. Demir eksikliği çoğu zaman gözden kaçırılır; özellikle tam kan sayımında anormallik mevcutsa yanılgıya neden olabilir. Bununla birlikte, demir eksikliği anemisi, anemi olmaksızın demir eksikliğine kıyasla daha az sıklıkla görülür.

Demir durumunu değerlendirmek için geleneksel ve yeni birçok laboratuvar testi bulunmaktadır [1]; ancak bu testlerin çoğunun en önemli zorluğu inflamasyondan etkilenmeleridir. Serum ferritin genellikle demir durumunun en iyi göstergesidir ancak akut faz yanıtı (AFY) varlığında yükselme gösterir. Çözünabilir serum transferrin reseptörü (sTfR), demir eksikliğinde artar ve özellikle inflamatuvar hastalıklarda en yararlı belirteç olabilir. Serum hepsidin düzeyleri de inflamasyondan daha az etkilenir. Ancak her iki biyobelirteç de henüz yaygın klinik kullanımda değildir.

Demir durumu ağır hastalık tarafından doğrudan etkilenmez; bu nedenle herhangi bir tıbbi beslenme tedavisi uygulanırken günlük demir sağlanmalıdır. Demir eksikliği, anemi ve/veya düşük ferritin düzeyleri ile birlikte olduğunda tedavi edilmelidir. Normal veya yüksek ferritin değerleri varlığında demir takviyesi önerilmez, hatta potansiyel olarak zararlı olabilir. Ayrıca yüksek doz demir uygulamasının bazı bakteriyel enfeksiyonları ağırlaştırabileceğine dair endişeler mevcuttur; bunun mikroorganizmalar için demirin bir substrat görevi görmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, akut enfeksiyon ve inflamasyon sırasında demir verilmemeli, süreç düzelene kadar ertelenmelidir [4].

1.3 Selenyum

Selenyum, en az 25 insan doku selenoproteininin temel bileşeni olan selenosistein amino asidinin sentezi için gereklidir [5]. Bu selenoproteinlerin biyokimyasal işlevleri arasında antioksidan ve redoks aktiviteleri, tiroid hormon metabolizmasının düzenlenmesi ve işlevi tam tanımlanmamış çeşitli proteinlerin aktiviteleri yer almaktadır [1]. Glutasyon peroksidaz (GPX) enzim ailesi, hem hücre dışı hem de hücre içi ortamda antioksidan aktiviteden sorumlu ilk savunma hattını oluşturur.

Diyetsel selenyum emilimi oldukça etkilidir; çoğu, bitkisel bir amino asit olan selenometiyonin veya selenosistein formundadır. Sodyum selenit veya sodyum selenat şeklindeki ticari selenyum takviyeleri de iyi emilir. Fazla selenyum esas olarak idrarla atılır.

Yetersiz selenyum alımı, selenyum eksikliğin en yaygın nedenidir ve büyük ölçüde coğrafi

faktörlere bağlıdır; bazı bölgelerde düşük toprak selenyum düzeyleri geniş bir hastalık spektrumuna yol açabilir. Keshan hastalığı Çin’de çocuklarda görülen bir kardiyomiyopati, Kashin–Beck hastalığı ise adölesanlarda kıkırdak bozukluğu ile karakterize bir sendromdur ve selenyum eksikliğinin ilk tanımlandığı klinik tablolardır. Selenyum eksikliği, viral enfeksiyonların insidansında ve virülansında artışla ilişkilidir [6]. Klinik beslenme alanında ise iskelet kası tutulumları ve kardiyomiyopati bildirilmiştir. Akut durumlarda, özellikle majör yanıklı hastalar ve sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) alan hastalar, kayıplar nedeniyle eksiklik açısından risk altındadır.

Tam kan veya plazma/serum selenyum düzeyi, mevcut selenyum durumunun başlıca göstergesidir. Plazma selenyum düzeyleri akut faz yanıtından (AFY) etkilenir ancak çinko veya demire kıyasla daha az belirgin değişim gösterir. Ek biyobelirteçler arasında plazma ve eritrosit GPX düzeyleri, selenoprotein P [7] ve AFY’den etkilenmeyen eritrosit (RBC) selenyum düzeyi yer alır [15].

1.4 Çinko

Çinko üç ana işlev türüne sahiptir: katalitik, yapısal ve düzenleyici. Yaklaşık 200 enzim, özellikle protein ve nükleik asit sentezi ile ilişkili enzimler, katalitik aktiviteleri için çinkoya gereksinim duyar. Bu durum, çinkonun büyüme ve doku onarımındaki önemini açıklar. Çinko ayrıca sistein ve histidin kalıntılarına bağlanarak çinko parmak adı verilen yapıları oluşturan proteinlerin katlanmasını mümkün kılar. Bu yapılar gen transkripsiyonunun kontrolünde ve çeşitli enzimlerin etkinliğinin kolaylaştırılmasında geniş rollere sahiptir; fakat çinko doğrudan kataliz yapmaz (örneğin çinko–bakır süperoksit dismutaz). Çinko aynı zamanda gen ekspresyonunu da doğrudan etkileyebilir; örneğin karaciğerde metalloprotein sentezinin düzenlenmesi.

Çinko başlıca jejunumda emilir ve safra ile etkin biçimde atılır. Emilim; demir veya bakır gibi diğer elementlerin yüksek miktarlarda alımı ya da fitat ve lif oranının fazla olması nedeniyle belirgin şekilde azalabilir, çünkü bunlar biyoyararlanımı düşürür. Vücut çinkosunun %85’inden fazlası iskelet kası ve kemikte bulunur; plazmada ise toplamın yalnızca yaklaşık %0.1’i yer alır [1]. Vücut çinko homeostazı esas olarak bağırsaklardan emilen veya bağırsak içine salınan çinko miktarıyla düzenlenir. Plazmada çinko esas olarak albümine bağlı taşınır. İdrar çinko miktarı genellikle dışkıyla atılan çinkonun %10’undan azdır; ancak kas protein katabolizmasının arttığı durumlarda idrarla çinko kaybı artabilir.

Çinko eksikliği iyi tanımlanmıştır. Çocuklarda büyüme geriliği erken bulgular arasındadır. Ağır çinko eksikliği; alopesi, diyare, gecikmiş cinsel maturasyon, özellikle yüz ve cilt katlantılarında görülen ekzematöz deri döküntüleri ve iştahsızlık ile kendini gösterir. Ayrıca bağışıklık fonksiyonları üzerinde de önemli etkileri vardır.

En yaygın kullanılan çinko durum göstergesi, plazma çinko düzeyidir; inflamatuvar yanıtın bulunmadığı durumlarda alımla makul düzeyde korelasyon gösterir. Ancak herhangi bir inflamatuvar durum plazma çinkosunda akut düşüşe neden olur. Bu nedenle plazma çinko konsantrasyonundaki değişiklikler; çinkonun temel bağlayıcı proteini olan albümin düzeyiyle (albümin-düzeltilmiş çinko: $Zn_{\text{düzeltmiş}} = Zn_{\text{ölçülen}} - (0.352 \times (Alb\ddot{u}min - 45))$) [8] ve eş zamanlı C-reaktif protein ölçümüyle değerlendirilen akut faz yanıtıyla birlikte yorumlanmalıdır [1]. Eritrosit çinko düzeyi gibi diğer değerlendirme yöntemleri yararlı bulunmamıştır; saçtaki çinko düzeyi ise yonteme bağlı değişkenlik nedeniyle güvenilir değildir. Organ yetmezliği durumlarında çinko gereksinimi belirgin şekilde değişmez; ancak majör yanıklarda eksüdatif kayıplar nedeniyle çinko gereksinimi belirgin

olarak artabilir.

1.4 Krom

Krom, çeşitli değerlik basamaklarında bulunur; biyolojik olarak aktif olan üç değerlikli formunda (Cr^{3+}) stabildir, insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini artırarak insülinin etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir [1]. Bu etki bazı bireylerde glukoz toleransında iyileşme sağlayabilir.

Krom absorpsiyonu sıkı bir şekilde düzenlenmiştir ve büyük ölçüde Cr^{3+} formunda olmak üzere %2.5'i aşmaz [9]. Homeostaz, esas olarak idrarla atılımın düzenlenmesiyle sağlanır.

Metabolik stres (yanıklar, travma, enfeksiyon) nedeniyle akut hastalık geçiren bazı hastalarda veya azalmış alım/emilim durumlarında (kısa bağırsak sendromu ve krom takviyesi yapılmayan PN hastaları) krom eksikliği gelişebilir. PN sırasında görülen krom eksikliği kilo kaybı, glukoz intoleransı ve periferik nöropati ile kendini gösterir; krom desteğine yanıt verir. Subklinik eksiklik ise tip 2 diyabetli hastalarda bozulmuş glukoz toleransına katkıda bulunabilir.

Plazma krom düzeyleri çok düşük olduğundan ve kontaminasyonsuz örnek elde etmek güç olduğundan krom durumunun değerlendirilmesi son derece zordur. Bununla birlikte, uzman laboratuvarlarda plazma krom ölçümü yardımcı olabilir. En iyi değerlendirme yöntemi çoğu durumda, glukoz ve insülin yanıtının krom desteğine verdiği yanıtıdır.

1.5. İyot

İyot, iyotid formunda, tiroid fizyolojisinde merkezi bir role sahiptir; hem tiroid hormonlarının temel bir bileşeni olup hem de metabolik hızı ve substrat metabolizmasını düzenleyen tiroid bezi fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir [1].

Mide ve duodenumda iyot neredeyse tamamen emilir. Önemli olarak, sağlıklı tiroid fonksiyonu her yaşta yeterli selenyum ve demir alımına da bağlıdır. Demir eksikliği tiroid metabolizmasını bozar. Karaciğerde T4'ün T3'e deiyodinasyonu, bir selenoenzim olan Tip 1 5'-deiyodinaza bağlıdır [10].

İyot eksikliği küresel bir halk sağlığı problemidir ve Avrupa'da da devam etmektedir [11]. Tanı, alımı yansıtan 24 saatlik idrar iyot atılımına dayanır. Uzun süreli PN veya EN alan hastalar eksiklik açısından risk altındadır.

1.7 Molibden

Molibden, özellikle sülfid oksidaz ve ksantin oksidaz olmak üzere çeşitli oksidaz enzimleri için bir kofaktördür. Bu enzimler, nörolojik hasara yol açabilen sülfidin detoksifikasyonu ve pürin katabolizması açısından özel öneme sahiptir.

Molibden absorpsiyonu oldukça etkili, pasif bir süreçtir [1]. Molibden eksikliği genellikle genetik bir bozukluğa bağlıdır. Uzun süreli molibden içermeyen parenteral beslenme (PN) uygulamalarında eksiklik gelişebilir. Beslenmeye bağlı eksiklik ise yalnızca bir olguda bildirilmiştir; bu hastada taşikardi, baş ağrısı ve gece körlüğü gelişmiş, molibden desteğiyle bulgular düzelmiştir.

Plazma molibden düzeyi çok düşük olduğundan ölçümü güçtür. En iyi belirteçler metabolik

olanlardır; molibden eksikliği düşük serum ürat düzeyi, düşük idrar sülfat düzeyi ile artmış idrar ksantin ve hipoksantin düzeyleri ile ilişkilidir. Molibdenin primer atılım yolu idrar olduğundan, böbrek yetmezliği molibden retansiyonuna ve toksisite riskine yol açabilir; ancak besinsel dozlarla toksisiteye ilişkin bir bildirim yoktur.

1.8 Manganez

Manganez, insan vücudunda en yaygın bulunan metallere biridir. Metalloenzimler; amino asit, kolesterol ve karbonhidrat metabolizmasında rol alır. Manganezin biyolojik etkileri, metalin oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar ve ligazlar dahil olmak üzere çeşitli metalloproteinlere dahil edilmesine bağlıdır [1].

Glikosil ve ksilozil transferazlar, kemik oluşumu için gerekli olan proteoglikan sentezinde önemlidir.

Diyetle alınan manganezin emilimi düşüktür (%5'ten az). Kandaki taşınması transferrin ve albümine bağlıdır. Ekstraksiyonu çoğunlukla safra yoluyla feçese olur; idrarla atılım minimaldir.

Manganez eksikliği oldukça nadirdir; yalnızca deneysel koşullarda pullu deri döküntüsü ve düşük plazma kolesterolü gibi bulgular gözlenmiştir.

Manganez durumunun en iyi değerlendirilmesi tam kanda manganez ölçümüyle yapılır; çünkü bu yöntem hemoliz veya örnek toplama sırasında oluşabilecek kontaminasyondan daha az etkilenir. Kolestatik karaciğer hasarı manganez birikimine yol açar ve bunun sonucunda merkezi sinir dokusunda birikim ve ekstrapiramidal sendrom ile seyreden toksik düzeylere ulaşabilir. PN için hazırlanan birçok eser element solüsyonu, toksisiteye yol açan aşırı miktarda manganez içermiştir; beyinde biriken manganez potansiyel olarak geri dönüşsüz hasara neden olabilir [12]. Bu nedenle özellikle uzun süreli uygulamalarda manganez düzeyinin izlenmesi önemlidir.

2. Eser Elementler – Klinik Değerlendirmeler

2.1 Eksiklik ve Yetersizliğin Tanımlanması

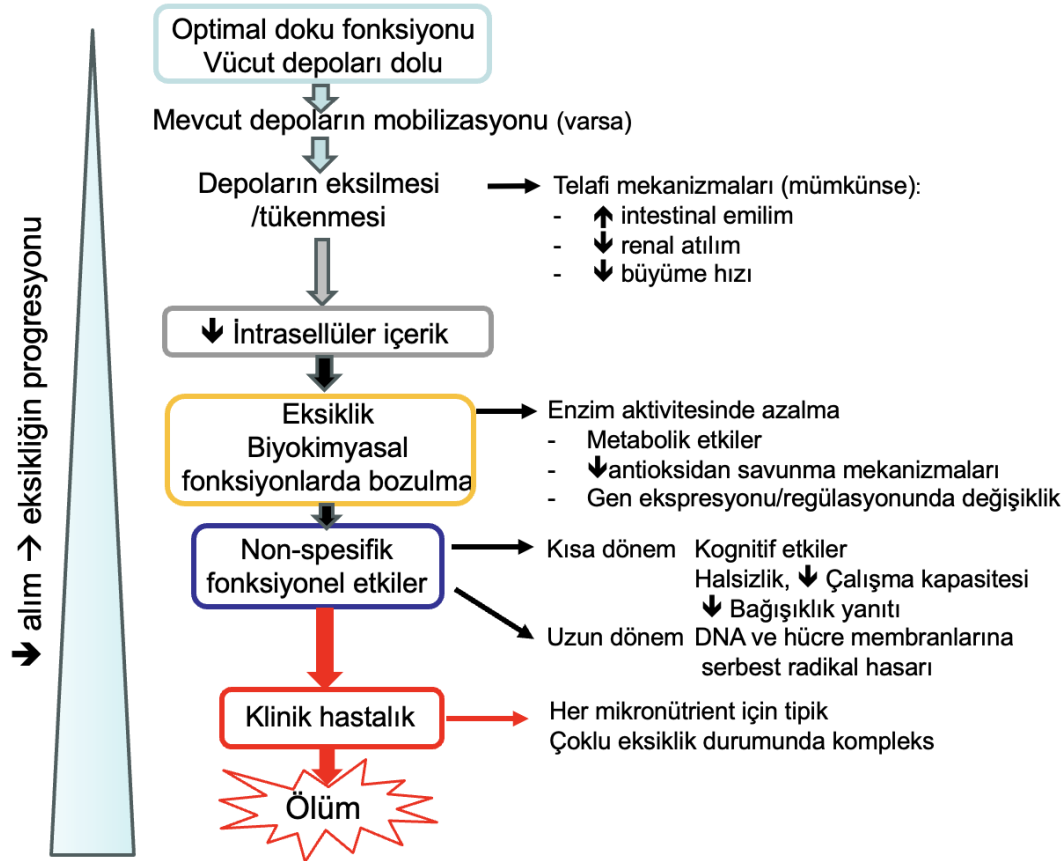
Eser elementlerin yeterli miktarda sağlanması, hem parenteral hem de enteral yolla uygulanan tüm beslenme tedavilerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Alımın kayıpları karşılamadığı durumlarda eksiklik ortaya çıkar; bu aşamada plazma konsantrasyonları düşmekle birlikte herhangi bir fiziksel veya metabolik yetersizlik bulgusu gözlenmez. Eksiklik ise tükenme sonrasında, alımlar kayıpları karşılamadığında, plazma düzeylerinin düşük olduğu ve fiziksel ve/veya metabolik yetersizlik bulgularının ortaya çıktığı durumda gelişir [1].

Klasik beslenme eksikliği, tipik belirti ve bulguların görüldüğü kompleks bir sendroma yol açar; vitaminler ve eser elementlerin her biri için bu sendromlar artık tam olarak tanımlanmıştır. Bu tablolar, temel mikronutrientlerin başlangıçta tanımlanmasına zemin oluşturmuş; ağır eksikliğin beslenmesel sonuçları ile klinik olarak belirgin eksikliğin gelişmesini önlemek için gerekli alım düzeyleri konusunda bugün makul bir anlayış gelişmiştir.

Bir birey bir veya birden fazla mikronutrient için giderek artan düzeyde tükenmeye girdiğinde, biyokimyasal veya fizyolojik sonuçları olan bir dizi aşamadan geçer. Bu tür suboptimal beslenme durumunun metabolik ya da fizyolojik karşılığı genellikle net değildir;

ancak bozulmuş metabolik işlevlerin olumsuz sonuçlara yol açmasının muhtemel olduğu yönündeki varsayım geçerliliğini korumaktadır. Benzer şekilde, spesifik ve lokalize doku düzeyinde eksiklikler ortaya çıkabilir ve patolojik değişimlere neden olabilir. Bu durumlar subklinik eksiklik olarak tanımlanır. Subklinik eksikliğin gelişme süreci her mikronutrient için farklıdır ve doku/vücut depolarının niteliği ve miktarına bağlıdır.

Yetersiz alımın sonuçları **Şekil 1'de** gösterilmiştir: eksikliğin kötüleşmesi ve sürmesiyle öncelikle biyokimyasal fonksiyonlar etkilenir, ardından klinik bulgular ortaya çıkar.



Şekil. 1

Subklinik yetersizlik durumu mutlak ya da göreceli olabilir. Buna göre, normal sağlıklı bireylerde gereksinimin altında bir alım, subklinik bir yetersizliğe ya da tipik bir klinik yetersizlik tablosuna yol açacaktır. Ancak bazı hastalarda, hastalığa bağlı patofizyolojik süreçler nedeniyle gereksinimler belirgin ölçüde artmıştır; dolayısıyla normalde yeterli kabul edilen bir alım, bu bireylerde görece yetersiz kalarak subklinik bir yetersizlik durumuna neden olabilir. Parenteral beslenmede vitamin ve eser element takviyelerine yönelik önerilerin çoğu ile enteral beslenme ürünlerinin içerikleri, hastalığa bağlı artmış gereksinimi karşılayacak bir payı içermektedir.

2.2 Eksiklik Riski Taşıyan Popülasyonlar ve Bireyler

Bir hasta beslenme desteğine başladığında, bir veya daha fazla esansiyel besin ögesine ait tüm vücut depolarında tükenme hali zaten gelişmiş olabilir. Bunun derecesi çeşitli faktörlere bağlıdır:

- Hastanın hastaneye kabul sırasındaki beslenme durumu. Mevcut hastalık, anoreksiya ya da besinlerin yetersiz sindirimi veya emilimine yol açmış olabilir.

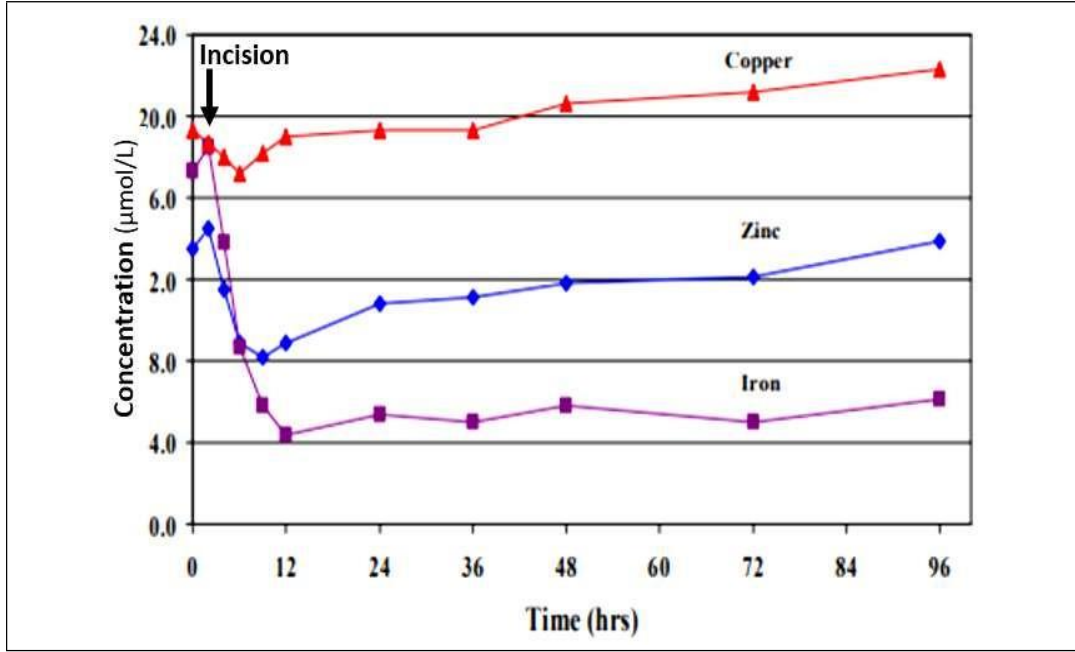
- Cerrahi girişimler veya diğer tedaviler nedeniyle hastanede yetersiz besin alımının süresi ve şiddeti.
- İnce bağırsak fistülü veya aspiratı (çinkodan zengin), safra sıvısı (bakırdan zengin), yanık eksüda sıvısı (çinko/bakır/selenyumdan zengin), diyalizat (suda çözünen besin öğelerinden zengin) ile artmış kayıpların varlığı.
- İntestinal yetmezlik, intestinal rezeksiyon veya bypass prosedürlerine (obezite cerrahisi) nedeniyle mikronütrient emiliminin bozulması.
- Ayrıca bazı bireylerde günlük gereksinim artışı söz konusudur; bu durum kısmen artmış kayıpların telafisi, kısmen de artan metabolik gereksinimlerin karşılanması amacıyla ortaya çıkar. Bu durum özellikle, katabolik bir dönemin ardından hastanın anabolik faza geçtiği durumlarda veya çocuklarda normal büyümenin yeniden başladığı dönemlerde önemlidir.

Alkolizm, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlar bu tür eksikliklere yatkınlık oluşturduğundan, olası mikronütrient eksikliklerinin saptanması her hastanın beslenme değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır.

2.3 İnflamasyonun Etkisi

Cerrahi, travma, enfeksiyon ya da birçok akut veya kronik hastalık bağlamında ortaya çıkan inflamasyon, kan düzeylerine dayanarak yapılan durum değerlendirmesini güçleştirir. İnflamasyonun şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılan dolaylı belirteç C-reaktif protein (CRP) aracılığıyla, inflamasyonun birçok mikro besin öğesinin (MN) dolaşım kompartımanından diğer organlara yeniden dağılımına yol açtığı ve bunun sonucunda çoğu MN için düşük plazma düzeyleri ortaya çıktığı açıkça gösterilmiştir [13]. Dolayısıyla düşük kan düzeyleri mutlaka bir yetersizlik ya da tükenme durumunu göstermeyebilir (Şekil 2). Seçilmiş cerrahi uygulamalar sonrasında, sağlıklı bireylerde dahi, birçok eser element ve vitaminin plazma konsantrasyonları 24 saat içinde belirgin biçimde düşmektedir; ancak bu durum bütün vücut MN durumunda herhangi bir değişiklik olmaksızın gerçekleşmektedir [14]. Akut travma veya enfeksiyona yanıt olarak gelişen inflamasyonun etkileri genellikle hızlıdır, fakat kronik hastalıklarda uzamış olabilir.

Bu nedenle ESPEN kılavuzları, 3 numaralı öneri olarak, herhangi bir mikro besin analizi ile eş zamanlı olarak CRP'nin de belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır [1].



Şekil. 2 Cerrahi bir insizyon (kolesistektomi) sonrasında Cu, Zn ve Fe kan düzeylerindeki değişim: Bakır düzeyleri artarken herhangi bir kan kaybı olmaksızın çinko ve demir düzeyleri azalır, bu durum dolaşım kompartımanından periferik dokulara yeniden dağılımı yansıtır. Düzeyler, birkaç gün içinde müdahale olmaksızın normalleşir.

2.4 Eser Elementlerin Verilmesinin Optimizasyonu

Mikronütrientlerin optimal alım düzeylerinin tanımlanması halen ideal olmaktan uzaktır. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerdeki gereksinimler, hastanın başvuru anındaki olası altta yatan beslenme durumu ve hastalık sürecinin devam eden etkileri dikkate alınarak, bireysel gereksinimlere ilişkin makul bir değerlendirme yapmak mümkündür. Günümüzde ticari olarak mevcut enteral beslenme ürünleri ve intravenöz multi-mikronütrient preparatları kullanılarak sağlanan bu düzeydeki destek, çoğu olguda bir eksiklik durumunun gelişmesini önlemek açısından yeterli olduğu kanıtlanmıştır.

Ancak, doku fonksiyonlarının en iyi düzeyde sürdürülebilmesini sağlayacak mikronütrient desteği halen net olarak tanımlanamamıştır. Fonksiyonel açıdan besin ögesi sağlanmasının optimize edilmesine yönelik olası yaklaşımlar, özellikle antioksidan sistem ve immün sistem bağlamında ele alınabilir.

Kontrollü klinik çalışmaların, bu mikronütrientlerin artırılmış düzeylerde sağlanmasının hangi durumlarda yararlı ya da yararsız olduğunu; gerek reaktif oksidan türlerinin (ROS) biyokimyasal etkilerinin azaltılması gerekse ciddi hastalıklarda komplikasyon oranları ve klinik sonuçlar üzerindeki etkileri açısından aydınlatması beklenmektedir. ROS ile ilişkili olduğu düşünülen hastalık durumlarının çoğu, ateroskleroz ve neoplastik hastalıklar gibi kronik dejeneratif hastalıklardır. Yaşam boyu PN bağımlı hasta sayısının giderek artması, mikronütrientlerin uzun dönem yeterli düzeyde sağlanmasını beslenme tedavisinin önemli bir bileşeni haline getirmektedir.

Eser elementler nadiren tek tek preparatlar halinde bulunur; genellikle sabit içerikli çoklu eser element kombinasyonları şeklinde sunulurlar. Sağlanan eser element sayısı kıtalara göre değişiklik göstermekte olup, Avrupa'da en fazla sayıda eser element içeren preparatlar bulunurken; Kuzey Amerika'da bu sayı 4 (Cr, Cu, Mn, Zn) ya da 6 (Cr, Cu, I,

Mn, Se, Zn) ile sınırlıdır. İkinci durumda, uzun süreli PN uygulamalarında kaçınılmaz olarak demir eksikliği gelişmektedir [15].

2.5 Avrupa Birliği Mevzuatı ve Enteral Beslenme

Avrupa Birliği, Tıbbi Amaçlı Özel Beslenme Ürünleri (FSMP — Foods for Special Medical Purposes) konusunda bir direktif yayımlamıştır [16]. Bu direktif, vitamin ve eser element içeriklerine ilişkin kılavuzları da kapsamaktadır. Birçok durumda, 2000 kcal enerji alımı olan bir birey için önerilen minimum alım, normal popülasyon için referans alımın üzerindedir ve enteral yolla nadiren sağlanabilen miktarlardır. Bu durum, enteral beslenme alan çoğu bireyde artmış gereksinimi karşılamayı amaçlamaktadır. Mikronutrient (MN) kılavuzlarında, bu değerler en sık uygulanan beslenme miktarı olan 1500 kcal ile sağlanabilecek minimum ve maksimum miktarların hesaplanmasında kullanılmıştır [1, 16].

Direktif, FSMP'leri şu şekilde tanımlamaktadır:

- I. Besinsel olarak tam (standart) formüller** – tek başına tam bir beslenme kaynağı olarak kullanılabilir; bu ürünlerin mikronutrient bileşimi Tablo 3 ve 4'te gösterilen kılavuzlara uygun olmalıdır.
- II. Besinsel olarak tam, hastalığa özgü besin içeriği uyarlanmış formüller** – bunlar da tek başına tam bir beslenme kaynağı olarak kullanılmaya uygun olmalıdır.
- III. Besinsel olarak eksik formüller** – tek başına tam bir beslenme kaynağı olarak kullanıma uygun değildir.

En uygun tüp beslenme ürününün seçimi çoğu zaman deneyimli bir diyetisyenin desteğini gerektirir. Klinik hekimler, mikronutrient bileşiminin belirtilen aralıklar içinde olması gerekmesine rağmen, ticari ürünlerin mikronutrient içeriklerinin birbirinden oldukça farklı olabileceğinin farkında olmalıdır. Avrupa'da hâlihazırda mevcut farklı enteral ürünlerdeki mikronutrient miktarlarının aralığı bu nedenle Tablo 2'de rehber olarak sunulmuştur. Tablo 3 ise hastaya verilen enerji miktarının, sağlanan mikronutrient miktarları üzerindeki etkisine bir örnek oluşturur.

Tablo 1

Eser Elementler – Fonksiyonları, Biyokimyasal Etki Mekanizmaları, Eksiklik Bulguları ve Değerlendirme Yöntemleri

	Fonksiyonları	Biyokimyasal Etki Mekanizmaları	Eksiklik bulguları	Düzeyinin değerlendirilmesi	Yorumlar
Çinko	Protein sentezi Farklılaşmanın kontrolü	Enzim kofaktörü DNA'daki "çinko parmakları"	Büyüme ↓ Saç dökülmesi, cilt döküntüsü Gece görüşünde bozulma İmmün fonksiyon ↓	Plazma çinko - albumin ve CRP ile	Akut faz yanıtında plazma çinko düzeyleri düşer
Demir	O ₂ transportu Elektron transportu	Hem/miyogloblin Sitokromlar	Hipokromik anemi Enfeksiyona karşı direncin olası artışı	Serum demir/ DBK Serum ferritin Hepsidin, sTfR Kan Hb	Akut faz yanıtında serum Fe düşer ve ferritin ↑ - DBK'nin aşılması için dikkat edilmelidir
Bakır	Kollajen/elastin sentezi Antioksidan	Lysyl oksidaz Zn/Cu süperoksit dismutaz Serüloplazmin	Subperiostal kanama Kardiyak aritmi Anemi Nötropeni	CRP ile plazma bakır veya serüloplazmin	Akut faz yanıtında plazma bakır düzeyleri artar
Selenyum	Antioksidan Tiroid fonksiyonu İmmün fonksiyon	Glutatyon peroksidaz Tirozin deiyodinaz T lenfosit reseptör ekspresyonu	Kardiyomiyopati İskelet kası miyopatisi Tırnak anormallikleri Makrositoz Neoplastik risk ↑	Plazma Se RBC GPX İdrar Se Tam kan/RBC Se Platelet GPX	Selenyum tükenmesi asemptomatik olabilir
Manganez	Net değeri Bazı antioksidan	Enzim kofaktörü Mitokondriyal süperoksit dismutaz (MnSOD)	Kolesterol ↓ Eritrosit hücreleri ↓ Olası mukopolisakkarit anomalileri	Tam kan Mn	İnsanda yetersizlik durumu doğrulanmamıştır
Krom	Karbohidrat metabolizması	İnsülin aktivitesi Lipoprotein metabolizması Gen ekspresyonu	Glukoz intoleransı Ağırlık kaybı Periferik nöropati	Plazma Cr	Kontaminasyondan arındırılmış kan örnekleme gereklidir Cr çoğu zaman bir kontaminanttır
Molibden	Aminoasit metabolizması Pürin metabolizması	Sülfat oksidaz Ksantin oksidaz	- S amino asitlerine intolerans: - Taşikardi - Görsel bozukluk	İdrarda hipoksantin, sülfat	Nadiren ölçülür
İyot	Enerji metabolizması	Tiroid hormonları	Hipotiroidizm	Serum T4 T3, TSH	
Flor	Kemik/dış mineralizasyonu	Kalsiyum florapatit	Dış çürükleri	İdrar atılımı	Beslenme tedavisinde sağlanması tartışmalıdır.

Tablo 2

Parenteral (PN) ve enteral beslenmede (EN) eser elementler: Mevcut intravenöz ticari ürünlerle birlikte (ESPEN 2022 kılavuzlarından uyarlanmıştır)

Eser element	Evde PN & Uzun dönem A.	PN artmış gereksinim ^a	Avrupa'da mevcut I.V. ürünler			1500 kkal EN'de C	1500 kkal EN'de artmış gereksinimler b	Günlük DRI 31- >70 yaş	AB Direktifi ^d : 1500 kkal'de Min & max [16]
			Addaven® Fresenius Kabi	Tracutil® BBraun	Nutryelt® Baxter				
Krom	10-15 µg	15 µg	10 µg	10 µg	10 µg	35 -150 µg	200 µg	20-35 µg	18.75- 225 µg
Bakır	0.3- 0.5 mg	0.5 – 1.0 mg	0.38 mg	0.76 mg	0.3 mg	1-3 mg	B ile aynı	0.9 mg	0.9-7.5 mg
Flor	0-1.0 mg	A ile aynı	1 mg	0.57 mg	0.95 mg	0-3 mg	3-4 mg	3-5 mg (AI)	0 – 3 mg
İyot	130 µg	A ile aynı	130 µg	127 µg	130 µg	150-300 µg	B ile aynı	150 µg	97.5 – 525 µg
Demir	1.1mg	A ile aynı	1.1mg	2.0 mg	1.0 mg	18-30 mg	30 mg	8 mg (18 mg F 19-50 yaş)	7.5 – 30 mg
Manganez	55 µg	A ile aynı	55 µg	0.55 mg	55 µg	2-3 mg	C ile aynı	1.8-2.3 mg	0.75-7.5 mg
Molibden	19 - 25 µg	A ile aynı	19 µg	10 mg	20 µg	50 -250 µg	250 µg	45 µg	52.5 – 270 µg
Selenyum	60 - 100 µg	150-200 µg	79 µg	24 µg	70 µg	50-150 µg	200 µg	55 µg	37.5-150 µg
Çinko	3-5 mg	6-12 mg	5 mg	3.3 mg	10 mg	10-20 mg	20 mg	8-11 mg	7.5 -22.5 mg

^a: PN, gastrointestinal kayıplar, sürekli renal replasman tedavisi, hipermetabolik durumlar, PN başlanmadan önceki tükenmişlik durumu veya gebelik gibi devam eden artmış kayıpları olan hastalarda gereksinim artışı meydana gelebilir.

^b: Akut/critik hastalık durumlarında gereksinim artışı (a maddesinde tanımlandığı gibi) ve malnütrisyonlu hastalarda (NRS>5), beslenme yolu ne olursa olsun, mevcut enteral çözümler veya standart intravenöz çoklu MN ürünleri bu yüksek gereksinimleri karşılayamayacağından, takviyeler ile sağlanmalıdır. Müdahale, öykü veya kan düzeyleri ile desteklenen bir tanıya dayanmalıdır. Bu dozlar maksimum 15 gün boyunca tamamlayıcı tedavi (repletion) amacıyla önerilmekte olup, sonrasında kan takibi ile izlenmelidir.

^c: 1500 kkal değeri, bu miktarın çok sık verilen bir enerji miktarı olduğunu doğrulayan çok sayıda çalışmaya dayanılarak seçilmiştir. Daha yüksek besin alımı durumunda (ör. günde 2000 kkal veya daha fazla), bu önerinin aşılması, üst tolere edilebilir seviyeler göz önünde bulundurulduğunda hastayı herhangi bir riskle karşı karşıya bırakmaz. Bu doz, EN'ye ek olarak verilmesi gerekmez; çoğu beslenme çözümlerinde zaten mevcuttur.

^d: AB direktifi, FSMP'lerin (Tıbbi Amaçlı Özel Beslenme Ürünleri) içeriklerini düzenlemektedir. Miktarlar AB belgesinde 100 kkal başına belirtilmiştir. Bu sütun, aşağıdaki Tablo 3'te 2. sütunda gösterilen "XYZ" değerini ifade etmektedir: DRI ile karşılaştırıldığında, tablo iyot ve demir gereksinimlerinin ancak az bir kısmının karşılandığını göstermektedir; bu durum uzun süreli EN'de bir sorun oluşturabilir.

Tablo 3

Hastalara verilen eser elementler ve bazı vitaminlerin miktarları (daha fazla bilgi için bkz. 44.2), reçete edilen enerji miktarına bağlı olarak, hayali bir ürün olan “XYZ” kullanılarak verilmiştir; ürün 1 kcal/ml olacak şekilde 500 ml torbalar hâlinde sağlanmaktadır. Ürünün 500 ml’sindeki (500 kcal) MN içeriği, 2. sütunda “XYZ” olarak gösterilmiştir. DRI ile karşılaştırıldığında, tablo iyot ve demir gereksinimlerinin karşılanmadığını göstermektedir; bu durum uzun süreli EN’de potansiyel bir sorun oluşturabilir.

Mikronütrient	„XYZ” içerik	Reçete edilen enerji miktarı				
	500 ml 1 kcal/ml	900 kcal	1500 kcal	1800 kcal	DRI 31->70 yaş	AB Direktifi [16]
Vit B1 mg	0,65	1,17	1,95	2,34	1.1-1.2	0.9-7.5
Vit A µg RE	70	630	1050	1260	700-900	525-2700
Vit C mg	33,5	60,3	100,5	120,6	75-90	34-330
Vit D µg	5	9,0	15,0	18,0	15-20	7,5 - 37,5
Vit E mg	6,5	11,7	19,5	23,4	15	7,5 - 45
Vit K µg	33,5	60	101	121	90-120	52.5-300
Bakır mg	0,665	1,2	2,0	2,4	0,9	0.9-7.5
Krom µg	33,5	60	101	121	20-35	18.75-225
İyot µg	6,65	12	20	24	150	97.5-525
Demir mg	6,5	11,7	19,5	23,4	30	7.5 - 30
Manganez µg	1,35	2,4	4,1	4,9	1.8-2.3	0.75-7.5
Molibden µg	50	90	150	180	45	52.5-270
Selenyum µg	33,5	60,3	100,5	120,6	55	37.5-150
Çinko mg	6	10,8	18,0	21,6	8 - 11	7.5 -22.5

2.6 Parenteral ve Enteral Beslenmede Eser Elementler

Total parenteral beslenme sırasında, özellikle uzun süreli olarak tamamen intravenöz alıma bağımlı olan hastalarda yapılan çalışmalar, eksikliklerin gösterilmesi yoluyla insan beslenmesi için gerekli eser elementlerin belirlenmesine olanak sağlamıştır.

Bir eser elementin temel özellikleri şunlardır: Diyetle bu elementin çıkarılması veya yetersiz sağlanması, tekrarlanabilir yapısal veya biyokimyasal değişikliklerle ilişkilidir ve bu değişiklikler element sağlandığında geri döndürülebilir. Bu durum, parenteral beslenmede bakır, selenyum, demir, çinko, molibden ve krom için ikna edici biçimde gösterilmiştir. Ayrıca iyot ve manganez için biyokimyasal zorunluluk açısından güçlü kanıtlar ve florürün kemik ve diş sağlığı üzerindeki beslenme yararları mevcuttur. Kobalt da gerekli bir element olarak kabul edilmektedir; ancak tüm gereksinimler yalnızca B12 vitamini sağlanmasıyla karşılanıyor gibi görünmektedir.

Beslenme desteğinde önerilen intravenöz ve enteral eser element alımlarının bir özeti **Tablo 2’de** sunulmuştur. İntravenöz ve enteral yolla alınan miktarlar arasında önemli bir fark olduğunu ve bunun büyük ölçüde bağırsaktan emilim verimliliğinin sınırlı olmasından kaynaklandığını belirtmek önemlidir.

Besinler arasında veya tek tek mikronutrientler ile infüzyon torbaları ya da uygulama setleri

arasında etkileşimleri en aza indirmek için dikkat edilmelidir. Eser elementlerin neden olduğu instabilite nadirdir; ancak infüzyon karışımlarında stabil olan inorganik demir miktarı sınırlıdır. Özellikle bakırın C vitamini üzerindeki oksidatif etkisi gibi eser elementlerle kimyasal etkileşimler, infüzyondan hemen önce ekleme yapılarak minimize edilir. Bazı hastanelerde, hem lipid emülsiyonunun stabilitesini korumak hem de askorbik asit gibi vitaminlerin inaktivasyonunu önlemek amacıyla mikronutrientler ayrı ayrı infüze edilmektedir.

2.6.1 Enteral Beslenmede Eser Elementlerin Biyoyararlanımı

Mikronutrientlerin biyoyararlanımı, her bir mikronutrientin vücutta ne kadar etkin kullanıldığını ifade eder. Bu durum, bağırsaktan emilim ve dokular tarafından kullanımına bağlıdır. Bağırsak faktörleri birincil öneme sahiptir ve şunlara bağlıdır:

- Diyet bileşimi Örneğin, bir besin ögesinin kimyasal formu (heme formunda demir, selenometionin formunda selenyum); antagonistik ligandların varlığı (ör. fitat, lif); ve rekabetçi etkileşimler (ör. demir, çinko ve bakır emilim için birbirleriyle yarışabilir).
- Lümen/mukozal faktörler
- Redoks durumu, diyet hidrolizi ve amino asitler veya taşıyıcı proteinlere bağlanma, tümü emilimi değiştirebilir.

2.6.2 Eser Elementlerin Aşırı Verilmesi

Eser elementler, özellikle PN'de diğer besin öğelerinin kontaminantları olarak istemeden fazla miktarda sağlanabilir; özellikle kalsiyum/fosfor takviyeleri veya albümin infüzyonlarındaki alüminyum bu duruma örnektir. Mevcut ürünlerdeki manganer içeriği azaltılmış olup, uzun süreli PN sırasında özel bir öneme sahiptir.

2.7 Eser Element Durumunun Sağlanması ve İzlenmesi

Beslenme desteği sırasında eser element durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi zordur; özellikle akut faz yanıtı (APR) kanıtı olan kritik hasta gruplarında bu daha da önemlidir. Dikkate alınması gereken bazı önemli noktalar şunlardır:

- Plazma konsantrasyon testleri, doku durumunu yansıtmakta yetersizdir.
- APR sırasında Zn, Fe ve Se plazma konsantrasyonları azalırken, Cu artar (**Şekil 2**).
- Aktif APR olmayan stabil hastalarda plazma konsantrasyonu değerli olabilir.
- Bazı elementler için enzim aktivitesinin ölçülmesi (fonksiyonel testler) yararlı olabilir; örneğin, selenyum durumunun göstergesi olarak eritrosit veya plazma glutatyon peroksidaz.
- Plazma konsantrasyonu, aşırı alımın tespitinde de yardımcı olabilir.

Vücut ağırlığı düşük olan hastalarda izlem özellikle önemlidir; çünkü 70 kg için önerilen dozlar aşırı alıma yol açabilirken, düşük doz alımı daha ağır hastalarda yetersiz kalabilir.

Eser elementleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bazı testler Tablo 1'de verilmiştir. Travma ve enfeksiyona bağlı akut faz yanıtı, birçok eser elementin plazma konsantrasyonunu belirgin şekilde etkiler (Şekil 2) [13]

Bu verilerin yorumlanmasındaki sınırlılıklar nedeniyle, özellikle PN alan hastalarda, yalnızca çinko, bakır, selenyum (özellikle uzun süreli beslenme sorunlarında) ve demir durumunun düzenli olarak değerlendirilmesi yaygın bir uygulamadır. Evde PN/EN başlanırken bir başlangıç değerlendirmesi ve ardından 6 aylık aralıklarla izlem önerilmiştir [17]. Mikronutrientleri değerlendirmek için mevcut diğer laboratuvar testleri genellikle yalnızca belirli bir klinik sorun olduğunda, mikronutrient eksikliği veya fazlalığının doğrulanması gerektiğinde kullanılır. Bu testler mevcut değilse ve eksiklik şüphesi varsa, böbrek ve karaciğer fonksiyonları uygun ise artan alımın terapötik denemesi genellikle güvenle uygulanabilir.

EN veya PN alan ve hâlâ bir miktar bağırsak emilim kapasitesi bulunan hastalarda, oral veya enteral çoklu mineral takviyesi de sağlanabilir. İki haftalık iyi dengelenmiş bir mikronutrient takviyesi muhtemelen zarar vermez ve zaman zaman faydalı olabilir. Kritik hastalarda, progresif enteral beslenmenin ilk 5–7 günü boyunca böyle bir uygulama, bazal ihtiyaçları karşılamak ve gerektiğinde bağışıklık ve antioksidan fonksiyonları desteklemek amacıyla önerilmektedir [18]. Alternatif olarak, intravenöz alım sınırlı bir süre için artırılabilir ve dikkatli klinik izlem ile uygulanabilir. Bu durumlarda, takviye başlangıcında alınan bir kan/plazma örneği ileride olası analizler için saklanmalıdır.

3. Özet

Eser elementler, metabolizmanın ve medikal beslenme tedavisinin temel bileşenlerindendir ve metabolik yollar, antioksidasyon ve bağışıklıkta önemli roller üstlenirler. Medikal beslenme tedavisi, tüm gerekli eser elementlerin sağlanmasını içerir. Bu durum, hastalar enteral beslenme ile beslendiğinde neredeyse otomatik olarak gerçekleşir; ancak parenteral beslenme durumunda her zaman ayrı bir reçeteleme gerektirir. İzole eksiklikler ortaya çıkabilir ve bazı hastalarda gereksinimler artmış olabilir; bu nedenle düzenli izlem önemlidir.

4. References

1. Berger M. M., Shenkin A., Schweinlin A., Amrein K., Augsburger M., Biesalski H. K. et al. ESPEN micronutrient guideline. Clin Nutr 2022; 41:1357-424. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015.
2. Berger M. M., Shenkin A., Dizdar O. S., Amrein K., Augsburger M., Biesalski H. K. et al. ESPEN practical short micronutrient guideline. Clin Nutr 2024; 43:825-57. doi:10.1016/j.clnu.2024.01.030.
3. Nairz M., Weiss G. Iron in infection and immunity. Mol Aspects Med 2020; 75:100864. doi:10.1016/j.mam.2020.100864.
4. Lasocki S., Asfar P., Jaber S., Ferrandiere M., Kerforne T., Asehnoune K. et al. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. Crit Care 2021; 25:62. doi:10.1186/s13054-020-03430-3.
5. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. Gastroenterology 2009; 137:S61-9. doi:10.1053/j.gastro.2009.07.071.
6. Bermano G., Meplan C., Mercer D. K., Hesketh J. E. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? Br J Nutr 2021; 125:618-27. doi:10.1017/S0007114520003128.
7. Xia Y., Hill K. E., Li P., Xu J., Zhou D., Motley A. K. et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of

- selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:525-31. doi:10.3945/ajcn.2010.29642.
8. Hedegaard C. V., Soerensen M. D., Jorgensen L. H., Schaffalitzky de Muckadell O. B. Investigating hypozincemia and validity of plasma zinc measurements in infected patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2022; 82:371-77. doi:10.1080/00365513.2022.2114935.
 9. Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009; 137:S18-28. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.048.
 10. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:441-48. doi:10.1097/01.med.0000433066.24541.88.
 11. Network Iodine Global, (IGN). Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children. https://ignorg.org/app/uploads/2023/04/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf 2021.
 12. Santos D., Batoreu C., Mateus L., Marreilha Dos Santos A. P., Aschner M. Manganese in human parenteral nutrition: considerations for toxicity and biomonitoring. *Neurotoxicology* 2014; 43:36-45. doi:10.1016/j.neuro.2013.10.003.
 13. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:64-71. doi:10.3945/ajcn.111.023812.
 14. Salota R., Omar S., Sherwood R. A., Raja K., Vincent R. P. Clinical relevance of trace element measurement in patients on initiation of parenteral nutrition. *Ann Clin Biochem* 2016; 53:680-85. doi:10.1177/0004563216633489.
 15. Hwa Y. L., Rashtak S., Kelly D. G., Murray J. A. Iron Deficiency in Long-Term Parenteral Nutrition Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:869-76. doi:10.1177/0148607115587329.
 16. Parliament European, Council. Commission delegated regulation (EU) 2016/128 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 for food for special medical purposes. *Official Journal of the European Union* 2016; L 25:30-44. doi:
 17. Berger MM, Talwar D, Shenkin A. Pitfalls in the interpretation of blood tests used to assess and monitor micronutrient nutritional status. *Nutr Clin Pract* 2023; 38:36-69. doi:10.1002/ncp.10924.
 18. Preiser JC , Arabi Y, Berger MM, Casaer MC, McClave S, Montejo-Gonzalez JC et al. A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice. *Crit Care* 2021; 25:424. doi:10.1186/s13054-021-03847-4.