

Module 44.4

Akut Hastalık ve Kritik Hastalıkta Mikronütrientler

Angélique ME de Man
Karin Amrein
Michael P Casaer
Oguzhan S. Dizdar
Kursat Gundogan
Liis Lepp
Serge Rezzi
Arthur RH van Zanten
Alan Shenkin
Mette M. Berger

ESPEN Mikronütrient Çalışma Grubu

Öğrenme Hedefleri

- Kritik hastalıkla ilişkili sağlık sorunları ve belirli mikronütrientler (MN) hakkında farkındalık kazanmak;
- Düşük kan düzeylerinin nedenlerini ve tanılarını belirleyip yorumlayabilmek;
- Akut hastalarda izlenmesi gerekebilecek MN'leri bilmek;
- Bazı hastalıklarda artmış MN gereksinimlerinin altında yatan mekanizmalar konusunda farkındalık geliştirmek;
- Yetersizlik durumuna yol açabilecek patolojileri ve risk altındaki klinik durumları tanımlayabilmek ve bunların yönetimini bilmek;
- Refeeding sendromu risklerini ve yönetim stratejilerini ele almak

İçerik

1. Giriş
2. Refeeding sendromu
3. Kardiyak yetmezlik ve kardiyak cerrahi
 - 3.1 Kardiyak yetmezlik
 - 3.2 Kardiyak cerrahi
4. Sepsis
5. Akut böbrek yetmezliği ve renal replasman terapisi
6. Akut intestinal yetmezlik
7. Viral enfeksiyonlar: COVID-19 ve diğerleri
8. Majör yanıklar, majör travma, ve yumuşak doku yaralanmaları
 - 8.1 Majör yanıklar
 - 8.2 Majör travma
 - 8.3 Yumuşak doku yaralanmaları
9. Sonuç
10. Özet
11. Referanslar

Ana Mesajlar

- Kritik hastalarda mikronütrient (MN) durumunun değerlendirilmesi güçtür; çünkü neredeyse sistematik olarak mevcut olan inflamasyon, dolaşımdaki MN'lerin yeniden dağılımına yol açarak gerçek eksikliği her zaman yansıtmayabilir;
- Suboptimal MN düzeyi veya MN eksikliği, hastalığın kendisi veya gerekli tedavilerin etkisi nedeniyle kritik hastalarda oldukça sık görülür;
- MN eksikliği açısından en yüksek risk, biyolojik sıvılarda akut MN kaybının görüldüğü durumlarda ortaya çıkar: renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı, akut intestinal yetmezlik ile majör yanıklar ve ciddi travmalar;
- MN'ler, , antioksidan savunmanın (özellikle askorbik asit, selenyum ve D vitamini) başlıca belirleyicileridir ve bu nedenle özel dikkat gerektirirler;
- MN'ler bir ağ şeklinde birlikte çalışan bileşenler olduğundan, çoklu MN desteği fizyolojik bir yaklaşımdır; tek bir MN'nin verilmesi ise yalnızca kanıtlanmış eksiklik durumlarında tercih edilmelidir.

Kısaltmalar

ABH	Akut böbrek hasarı	FREM =	Feeding, Rehabilitation, Endocrinology & Metabolism section
CRRT	Sürekli renal replasman terapisi	KY =	Kalp yetmezliği
CRP	C-reaktif protein	IY =	intestinal yetmezlik
DRI =	Diyetle referans alım miktarı	LVEF =	left ventricular ejection fraction
ESICM =	European Society of Intensive Care medicine	MN =	Mikronütrient
ESPEN =	European Society for Clinical Nutrition & Metabolism	RKÇ =	randomize kontrollü çalışma

1. Giriş

Mikronütrientlere (MN) ilişkin bilgi, acil tıbbi bakım, ardından hastaneye yatış veya yoğun bakım (YBÜ) gerektiren akut durumlarda bulunan hastalarda hâlâ sınırlıdır. Bunun başlıca nedeni, MN'lerin klinik önemine yönelik farkındalık eksikliği ile MN durumunun belirlenmesini sağlayacak kan biyokimyası analizlerinin kısıtlı olmasıdır. Bu eksiklik, ESICM-FREM bölümü tarafından yürütülen ve MN tanı yöntemlerinin sınırlı olduğunu, ayrıca MN izleminin sistematik bir yapıya sahip olmadığını gösteren anket sonuçlarına da yansımıştır [1]. Ancak MN eksiklikleri ve yetersizlikleri yaygındır ve tüm MN yelpazesini etkileyerek olumsuz klinik sonuçlara katkıda bulunmaktadır [2]. Örneğin çinko gibi bazı MN'lerin kan düzeylerindeki anormallikler, özellikle inflamatuvar yanıt varlığında sık görülür; ancak Mg, P ve çinkoyu inceleyen büyük bir gözlemsel çalışmanın da gösterdiği üzere, laboratuvar sonuçlarının azlığı nedeniyle bu düzeylerle klinik sonuçlar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır [3]. Klinik yönetimde MN durum belirteçlerinin kullanılmasındaki zorluklardan biri kan örnekleme sırasında mevcut inflamasyon düzeyinin yorumlamayı güçleştirmesi ve potansiyel olarak sonuçları yanıltabilmesidir [4].

Akut tıbbi ve cerrahi durumlarda genellikle belirli bir düzeyde inflamasyon mevcuttur; kritik hastalıkta ise inflamasyon genellikle şiddetlidir. İnflamasyon, kan düzeylerinin değerlendirilmesini güçleştirir. İnflamasyonun şiddetini gösteren bir belirteç olarak C-reaktif proteinin (CRP) kullanılmasıyla, çoğu düşük kan MN düzeylerinin, sitokin aracılı yeniden dağılıma bağlı olarak dolaşımdan diğer organlara geçişi nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir [5]. Bu nedenle düşük kan düzeyleri, sıklıkla eksiklik olarak yanlış sınıflandırılmasına rağmen [6], gerçek bir eksikliği her zaman yansıtmaz [4]. Akut yaralanma veya enfeksiyona yanıt olarak inflamasyonun kan düzeyleri üzerindeki etkisi saatler içinde ortaya çıkar, ancak kronik hastalıklarda uzamış olabilir.

2022 MN kılavuzu ile hastanın durumunu tanımlamak için kullanılacak terminolojiye ilişkin yeni standartlar belirlenmiştir [4]. Buna göre eksiklik tanısı konulabilmesi için:

- 1) Objektif kayıp kanıtı (veya yetersiz MN alımı) olması VE
- 2) Klinik belirti/bulguların bulunması YA DA referans aralığının altında kan/plazma değerleriyle birlikte MN yetersizliğine bağlı metabolik etkilerin mevcut olması gerekmektedir.

Akut kayıpların bulunduğu durumlarda (örneğin majör yanıklarda eksüdatif kayıplar veya yüksek debili intestinal fistüller), klinik belirtilerin ortaya çıkması için gereken haftalar henüz geçmediğinden "depletion" terimi kullanılmalıdır.

Bu LLL kursu (44.4), MN durumunda belirgin değişikliklerin gösterildiği klinik durumları ele alacaktır. **Tablo 1**, sunulan bu durumlarda MN yetersizliği veya eksikliği olasılığı açısından tanısall yönlendirme sağlamaktadır.

Her hastalık kategorisi için "pratik değerlendirmeler" sunulmaktadır. Bunlar güçlü öneriler niteliğinde değildir; çünkü bu yaklaşımları destekleyen yüksek düzeyli kanıt bulunmamaktadır. Bu öneriler, gözlemsel çalışmalar ile ESPEN MN çalışma grubu üyelerinin klinik deneyimlerine dayanmaktadır.

Tablo 1

Önceden mevcut malnütrisyon, aktif biyolojik sıvı kayıpları [4] ve inflamasyon varlığına göre farklı klinik durumlarda MN tükenmesi veya eksikliği için risk faktörleri ve en sık etkilenen MN'ler.

Hastalık	Kabulde malnütrisyon	Biyolojik sıvı kayıpları	İnflamasyon düzeyi	Durum değişikliği olasılığı	Yüksek riskli MN'ler
Konservatif tedavi alan KBH'de ABH	Sıklıkla	Yok	orta	Mevcut malnütrisyonu bağlı eksiklikler	B ₁ , B ₆ , B ₉ , K, D, Cu, Se, Zn
CRRT ile birlikte ABH	Yok	var (eflüent)	orta	Akut tükenme sık	B ₁ , B ₃ , Cu, Se,
Sepsis – septik şok	Yok	Yok	yoğun	C vitamini tüketilebilir ve tükenebilir.	B ₁ , B ₁₂ , C, D, Fe, Se, Zn
Kardiyak yetmezlik	Sıklıkla	Yok	orta	Eksiklik sıklıdır.	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₆ , B ₉ , D, Cu, Se, Fe CoQ10
Kardiyak cerrahi	Yok	minimal	orta	yok	Se, Zn
Majör travma & yumuşak doku hasarı	Yok	var (dren)	orta-yoğun	Akut tükenme sıklıdır	C, E, Se, Zn
Refeeding sendromu	Kronik veya akut	Yok	eşlik eden hastalığa bağlı	Tükenme ve eksiklik sık	B ₁ (B grubunun tamamı)
Akut intestinal yetmezlik	Yok	var (fistül, diyare)	artmış	Akut tükenme sıklıdır.	Zn
Viral enfeksiyonlar	Değişken	Yok	yoğun	Mevcut malnütrisyon durumunda	C, D, Se, Zn
Majör yanıklar	Yok	var (eksüda)	yoğun	Akut tükenme sık	C, D, Cu, Se, Zn

Kisaltmalar: ABH = akut böbrek hasarı, KBH = kronik böbrek hastalığı, CRRT= sürekli renal replasman terapisi

2. Refeeding Sendromu

Açlıktan beslenmeye geçiş, genellikle bozulana kadar fark edilmeyen fizyolojik bir süreçtir. Açlık sırasında enerji önce glikojen mobilizasyonu ile sağlanır; bunu kas proteinlerinin yıkımı ve ardından lipoliz izler. Lipoliz sonucunda oluşan serbest yağ asitleri doğrudan enerji kaynağı olarak kullanılır veya karaciğerde keton cisimciklerine dönüştürülür [7]. Yağ asitleri ve ketonlardan enerji üretimi, glikoz fosforilasyonuna kıyasla daha az fosfat ve hiç tiamin (B₁) gerektirmez. Bu nedenle, keton cisimciklerinin diüretik etkileri de dahil olmak üzere, düşük alım ve vücut depolarının tükenmesine rağmen serum fosfat, potasyum ve tiamin düzeyleri açlık sırasında genellikle stabil kalır.

Beslenme yeniden başlatıldığında, insülin sadece glikozu değil, potasyumu da hücre içine

taşıır (Şekil 1). Glikoz oksidasyonu, tiamin ve fosfat gereksinimini artırır. Tiamin, dallı zincirli amino asitlerin oksidasyonu için kritiktir. Tedavi edilmeyen hipokalemi, hipofosfatemide, akut tiamin eksikliği ile birlikte hipomagnezemi ve sodyum yüklenmesi; ölümcül aritmiler, kas güçsüzlüğü ve konjestif kalp yetmezliği, laktik asidoz ve akut abdominal semptomlarla seyreden ıslak beriberi gelişimine yol açabilir [8]. Bu dramatik klinik tablo, özellikle akut hastalık koşullarında sıklıkla gözden kaçmaktadır.

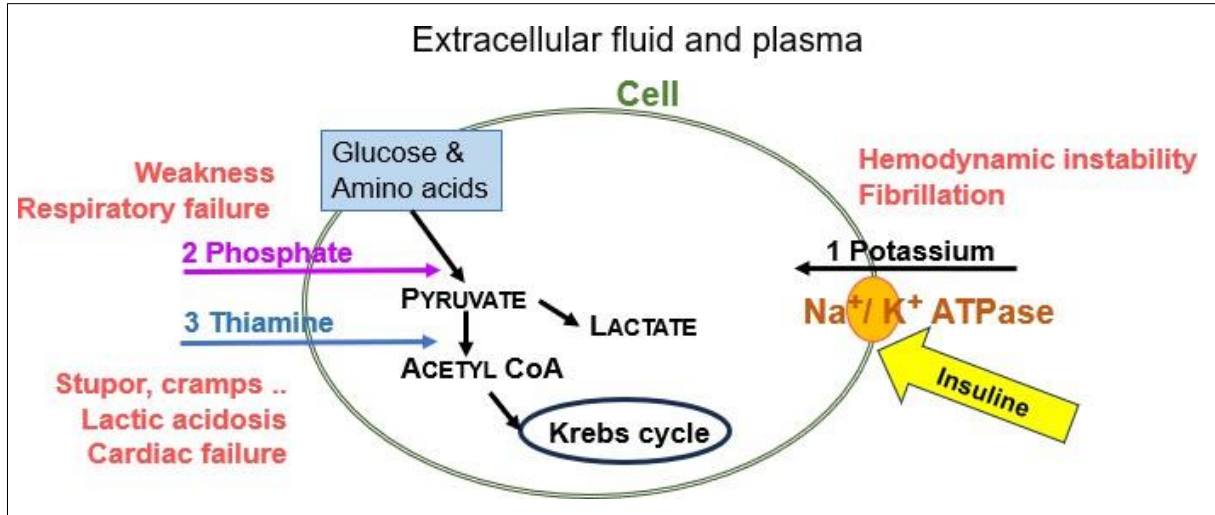


Fig. 1 Refeeding Sendromu Patofizyolojisi (mitokondriyal kompartman gösterilmemiştir). Kırmızıyla gösterilenler klinik bulgulardır.

Refeeding sendromu ilk olarak 1033 yılındaki Burgonya kıtlığında ve daha yakın dönemde Hollanda açlık kışı sırasında tanımlanmıştır [9]. İlginç bir şekilde, uzman beslenme yönetimi ve izlemi altında dahi ortaya çıkabilmektedir. İsviçre EFFORT çalışmasının yakın zamanda yapılan post-hoc analizinde [10,11], oral beslenme desteği ile uzman diyetisyen takibinin kombinasyonunun akut hastalarda protein ve enerji alımını artırdığı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş ancak müdahale grubundaki bazı hastalarda refeeding sendromunun gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Dikkat çekici olarak, ESPEN tarafından 20 yıl önce tanımlanan NRS2002 skoru [4], refeeding riskinin mükemmel bir öngörücüsü olarak bulunmuştur. Takiben araştırmacılar, refeeding sendromunun önlenmesi ve yönetimine yönelik kapsamlı bir özet sunmuşlardır. Bu özet; çoklu MN, potasyum, fosfat ve magnezyum desteğine yönelik dinamik stratejileri, sıkı sıvı yönetimini ve besin kısıtlamasını içermektedir [7].

Kritik hastalıkta hipofosfatemide yaygındır özellikle YBÜ'ye kabulden kısa süre sonra sık görülür [12]. Bu hipofosfatemide ne zaman ve hangi durumlarda düzeltilmesi gerektiği ise belirsizdir, bu durum yakın zamanda ESICM-FREM derlemesinde de vurgulanmıştır [13]. Avrupa kılavuzları, hipofosfatemide geliştiğinde besin alımının geçici olarak azaltılmasını (48 saatte <500 kcal/gün) güçlü biçimde önermektedir [14]. Bu öneri esas olarak 'Refeeding-RCT'den kaynaklanmaktadır; çalışmada, mutlak hipofosfatemide (<0.65 mmol/L) ve rölatif hipofosfatemide (delta>0.16 mmol/L) bulunan hastalarda besin kısıtlaması sağkalımı artırmıştır; ancak her iki grupta da fosfat düzeyleri eşit miktarda fosfat verilerek hızla düzeltilmiştir [15]. Hipofosfatemide olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir; bu da söz konusu etkinin hipofosfatemide bulunan hastalara özgü olup olmadığını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Ancak Van Zanten ve arkadaşlarının yaptığı post-hoc gözlemsel analiz, besin kısıtlamasının hipofosfatemik hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiğini doğrulamıştır.

Buna karşılık, normal fosfat düzeylerine sahip hastalarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir [16]. Ayrıca, başvuru sırasındaki klinik özellikler risk altındaki hastaları öngörememiştir. Bu bulguların 'refeeding sendromu' olarak tanımlanması gerekip gerekmediği hâlâ tartışmalıdır. Geçici hipofosfatemi, erken yoğun beslenmeye karşı 'hazırlıksızlık' durumunun bir göstergesi olabilir. Bu hipotezin, prospektif bir RCT ile doğrulanması gerekmektedir. Avrupa YBÜ'lerinde fosfat izlemi ve önleyici mikro besin desteğine yönelik mevcut uygulamalar oldukça değişken olup, erken hipofosfatemi vakalarının gözden kaçmasına yol açabilmektedir [1,3].

Sonuç olarak, YBÜ'de ve hastane genelinde refeeding fizyolojisi hâlâ tam olarak anlaşılmış değildir; ancak MN'lerin, beslenme dozlarının ve fosfat düzeylerinin titiz izlenmesi ve yönetimi hayat kurtarıcı olabilir.

Pratik değerlendirmeler: Tablo 2 tedavinin temel unsurlarını sunmaktadır [8]: kan fosfat düzeylerinin günlük izlenmesi iyi klinik uygulama kapsamında değerlendirilir ve nedenden bağımsız olarak hipofosfateminin gelişimini saptamaya, beslenme stratejisinin uyarlanmasına ve homeostazın sürdürülmesi için gerekli replasman dozlarının belirlenmesine olanak sağlar. %5 glukoz infüzyonunun dahi hipofosfatemi tetikleyebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2
Kritik hastalıkta refeeding hipofosfatemisi tanı (A) ve tedavi (B)

A. Refeeding hipofosfatemisi tanısı	
Risk faktörleri	Düşük BKİ, düşük besin alımı, hastalığın şiddeti veya ayaktan ve servis hastaları için kullanılan refeeding skorları gibi tipik başlangıç özellikleri, YBÜ'de refeeding ile ilişkili hipofosfatemi gelişimini öngörmez.
İzlem	YBÜ kabulünden sonraki 3–5 gün boyunca veya beslenme tedavisinin başlatılmasını takiben en az 72 saat süreyle, serum fosfat düzeyini günde bir veya iki kez ölçün.
Beslenme terapisi tanımı	Beslenme tedavisi; oral, enteral veya parenteral beslenmeyi ve glukoz/dekstroz, propofol ve sitrat gibi istemsiz enerji alımlarını (kcal) kapsar.
Tedavi başlangıç kriteri	Beslenme tedavisinin başlamasının ardından ilk 72 saat içinde serum fosfat düzeyi 0.65 mmol/L'nin altına düşerse (veya delta >0.16 mmol/L olursa).
B. Refeeding hipofosfatemisi tedavisi	
Enerji kısıtlaması	48 saat boyunca enerjiyi 24 saatte 500 kcal'a veya bireysel tam enerji hedefinin %25'ine düşürün.
Protein alımının azalması	Kalori azaltma evresinde, proteini bireysel tam protein hedefinin %25'inden daha az olacak şekilde sınırlayın.
Elektrolit supplementasyonu	Hipofosfatemi, hipokalemi ve hipomagnezemi normal aralıklara ulaşıncaya kadar düzeltin.
Tiamin supplementasyonu	Birkaç gün boyunca günde 100–300 mg tiamin (B1 vitamini) desteği verin.

Mikronütrient verilmesi	Toplam oral/enteral beslenme ile günlük 1500 kcal enerji alımına ulaşılan kadar, DRI'ya karşılamak amacıyla IV veya oral/enteral multivitamin ve eser element (parenteral beslenmede kullanılanlar) takviyelerinin verilmesini değerlendirin.
Kademeli ilerleme	Bu enerji kısıtlama evresinden (48 saat) sonra, enerji ve protein alımını tam hedefe ulaşılan kadar kademeli olarak artırın; örneğin, günlük %25'lik artışlarla tam hedefe ulaşıncaya kadar ilerleyin.

3. Kardiyak Yetmezlik ve Kardiyak Cerrahi

3.1. Kardiyak Yetmezlik

Kalp, yaşam boyunca son derece yoğun ve uzun süreli bir aktiviteye maruz kalan bir organdır ve malnütrasyondan doğrudan etkilenir [17]. Böbrek ile birlikte, gram doku başına en yüksek enerji tüketimine sahip organdır (beyin ve karaciğerden önce) [18]. Bu durum, yoğun mitokondriyal aktivite ve yüksek metabolik düzeyi beraberinde getirir; sonuç olarak, etkin bir şekilde kontrol edilmesi için yeterli düzeyde MN gerektiren belirgin bir oksidatif stres oluşur. Dolayısıyla, mikronütrientlerin tüm yelpazesinin yeterli biçimde sağlanması gereklidir. B grubu vitaminler karbonhidrat ve amino asitlerin aerobik metabolizması ile adenosin trifosfat (ATP) üretimi için esastır [19]. Selenoenzim glutatyon peroksidaz, hücre içi dışı birinci basamak antioksidan savunmanın önemli bir bileşeni olup yeterli selenyum alımını gerektirir [20, 21]. C vitamini ise çeşitli kardiyovasküler süreçleri etkileyen pleiotropik özelliklere sahiptir. MN'lerin mitokondriyal enerji üretimi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda eksikliklerinin tanımlanması ve düzeltilmesi kalp yetmezliği (KY) denklemine ek bir faktör olarak eklenmelidir. Bomer ve ark. [22], "başarısız olan miyokardı, yakıtı tükenmiş bir motor olarak görmekten ziyade kendi kendini yıkıma sürükleyen kusurlu bir motor olarak değerlendirmemiz gerektiğini" ileri sürmüştür.

Kronik KY, 80 yaş üzerindeki yaşlı bireylerin yaklaşık %10'unu etkilemekte olup MN eksikliklerine bağlı olarak ağırlaşmaktadır [19, 23]. Hastalığın non-farmakolojik tedavisi MN'leri de içermektedir [24]. Seçici selenyum ve tiamin eksiklikleri doğrudan KY'ye neden olabilirken vitamin C, vitamin E ve beta-karoten gibi antioksidanlar damar yapısı üzerinde koruyucu etki göstermektedir. Vitamin B6, B12 ve folat eksiklikleri, homosisteinin metiyonine dönüşümü için gerekli olmaları nedeniyle plazma homosistein düzeylerinde artışa yol açar; yüksek homosistein düzeyleri ise artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Plaseboya karşı 9 aylık bir müdahaleyi değerlendiren bir RKC, kalsiyum, magnezyum, çinko, bakır, selenyum, vitamin A, tiamin, riboflavin, vitamin B6, folat, vitamin B12, C, E ve D vitaminleri ile koenzim Q10'dan oluşan bir kompleksin kullanımı [25], sol ventrikül hacimlerinde azalma sağladığını [-13,1(17,1)% vs. +3,8(10,0)%, p<0,05] ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (LVEF) %5,3 oranında artırarak yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Son yıllarda, kronik KY hastalarının %50'sinden fazlasını etkileyen ve klinik seyrin kötüleşmesiyle ilişkili olan demir eksikliğinin önemi özellikle vurgulanmaktadır [26]. Buna ek olarak, altı kardiyak çalışmayı (n=246) içeren bir meta-analiz, vitamin C'nin LVEF'yi ortalama %12,0 artırdığını göstermiştir (%95 CI %8,1–15,9; p<0,001). Altı non-kardiyak çalışmada (n=177) ise vitamin C, LVEF'yi ortalama %5,3 oranında artırmıştır (%95 GA %2,0–8,5; p=0,001) [27].

Toplam 883.627 katılımcıyı (4.895.544 kişi-yılı) kapsayan, 27 farklı mikronütrient ve n3-PUFA değerlendiren 884 RKC'yi içeren bir meta-analiz, tüm MN'lerin değil ancak bazılarının

kardiyometabolik sağlığa fayda sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Çalışma, farklı popülasyonlarda kardiyovasküler sağlığın desteklenmesi ve sürdürülmesi için **mikronutrient çeşitliliğinin** önemini ve yarar-risk dengesinin gözetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [28].

Mikronutrient eksiklikleri sonuç olarak kardiyak arreste katkıda bulunabilir ancak bu durumla ilgili veriler sınırlıdır. Kardiyak arrest sonrası günde 3×100 mg tiamin kullanımını değerlendiren bir pilot çalışma ise negatifti [29].

Pratik yaklaşım: Kardiyak yetmezliği olan hastalarda mikronutrient eksikliği olasılığı mutlaka ele alınmalı; genel ya da özgül mikronutrient malnütrisyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır. Eksiklik açısından en yüksek risk taşıyan MNler demir, selenyum, B grubu vitaminleri, C ve D vitaminleridir ve bu eksiklikler hastaların %50'sine varan oranlarda görülebilmektedir. Saptanan eksiklikler düzeltilmelidir. Klinik açıdan pragmatik bir yaklaşım olarak, Avrupa ve Amerikan Kardiyoloji Dernekleri henüz demir dışındaki mikronutrientlerin rutin kullanımını önermemekle birlikte [22], sınırlı randomize çalışma verilerine rağmen [30], multi-MN verilmesi düşünülebilir. Müdahalelerde tek bir MN yerine multi-modal tamamlayıcı stratejiler tercih edilmelidir.

3.2 Kardiyak Cerrahi

Cerrahinin oluşturduğu ek oksidatif stresi hedeflemeye yönelik farklı girişimlerde bulunulmuştur. On beş çalışmayı ve 2.050 kardiyak cerrahi hastasını içeren bir meta-analiz, vitamin C'nin postoperatif atriyal fibrilasyonu önleyebileceğini ve hastanede kalış süresi ile YBÜ kalış süresini kısaltabileceğini göstermiştir [31]. Yedi RKÇ'yi kapsayan bir meta-analizde ise IV vitamin C uygulamasının (günde 1–16 g) periprosedürel miyokardiyal hasarda kardiyak troponin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [32]. Yüksek riskli hastalarda 5 gün süreyle çoklu MN kompleksini (Se 270 µg, Zn 30 mg, Vit C 1,1 g, Vit B1 100 mg) test eden bir RKÇ, inflamatuvar yanıtın (CRP ile ölçülen) daha hızlı çözülmesiyle ilişkili bulunmuş ancak başka bir klinik iyileşme sağlanmamıştır [33]. Kardiyak cerrahide selenyum durumundaki bozulmanın daha yüksek oksidatif stres ve daha fazla organ yetmezliği ile ilişkili olduğunu gösteren verilere rağmen [34, 35], perioperatif yüksek doz selenyum girişimleri yalnızca postoperatif vazopresör gereksinimlerinde sadece çok sınırlı bir azalma sağlayabilmiş [36]. Düşük yanlılık riski taşıyan yedi RKÇ'yi ve 2.521 hastayı (%65 erkek) kapsayan bir meta-analiz, yüksek doz tekli selenyum ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir [37]. En güncel selenyum RKÇ'sinde (1.416 kardiyak cerrahi hastası), perioperatif yüksek doz IV sodyum selenit uygulanmasının (2000 µg, ardından 10 gün boyunca 1000 µg) anlamlı bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir [38]. Preoperatif ve postoperatif dönemde 3 hafta süreyle vitamin E (1200 IU, ardından 200 IU) ve çinko (120 mg, ardından 30 mg) kombinasyonunu değerlendiren bir RKÇ'de, inflamatuvar yanıtın ve oksidatif stresin (malondialdehit [MDA] düzeyleriyle yansıyan) daha hızlı azalması saptanmış; buna ek olarak hastanede kalış süresinde anlamlı bir kısalma gözlenmiştir [39].

Kardiyak cerrahi sonrası ABH önlenmesi önemli bir sorundur. Niasin (vitamin B3), enerji metabolizmasının merkezinde yer alan nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) öncüsüdür. NAD⁺ biyosentezindeki bozulmanın, majör kardiyovasküler cerrahiler sonrasında gelişen iskemik ABH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [40]. Günümüzde, kardiyak cerrahi hastalarında niasin desteğinin renal hasarı azaltıp azaltmadığını araştıran geniş ölçekli bir RKÇ devam

etmektedir (NCT04750616).

Pratik olarak, Witte ve ark.'nın gösterdiği üzere [25], orta dozlarda ve çeşitlilik içeren çoklu mikronutrient yaklaşımı en uygun strateji olarak görünmektedir.

4. Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensizleşmiş konak yanıtına bağlı olarak gelişen ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır; bu durum, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorunda ≥ 2 puan olarak tanımlanır [41]. Septik şok, sepsisin bir alt grubunda ortaya çıkar ve artmış mortalite ile ilişkili dolaşımsal ve hücresel/metabolik bozukluklarla karakterizedir. Septik şok; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını ≥ 65 mmHg düzeyinde tutmak için vazopresör gerektiren persistan hipotansiyon ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L (18 mg/dL) olması ile tanımlanır.

Bu klinik durum, kemokinlerdeki belirgin artışa bağlı olarak yoğun inflamasyon ve belirgin bir akut faz yanıtı ile karakterizedir. Sepsis ve septik şokta düşük ya da çok düşük mikronutrient (MN) kan düzeyleri sürekli bir bulgudur. Çok sayıda yayın, bakır düzeyleri dışındaki tüm MN'lerin dolaşımdaki düzeylerinin sepsis sırasında azaldığını göstermiştir [4]; yakın zamanda COVID-19 da düşük kan MN düzeylerine bir örnek olarak eklenmiştir [42]. Hastaların çoğunda biyolojik sıvı kaybı bulunmadığından, gerçek anlamda bir MN eksikliği söz konusu değildir [4]. Enfeksiyon ve inflamasyonun iz element durumunun yanlış sınıflandırılmasına yol açabileceği, çocuklarda yapılan eski çalışmalarda gösterilmiştir [43].

Forceville ve ark., sepsis ve septik şokta selenyum düzeylerinin, inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak azaldığını ortaya koymuştur [44]. Selenyumun antioksidan savunmadaki önemi [45] ve sepsiste artmış oksidatif stres ile mitokondriyal disfonksiyonun varlığı [46] göz önünde bulundurulduğunda, yüksek doz selenyum kullanılarak selenyum durumunun ve ilişkili antioksidan savunmanın artırılmasını hedefleyen çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bazı çalışmalar mortalitede azalma bildirirse de, 24 RKÇ'yi içeren en güncel meta-analizde bu etkinin olmadığı doğrulanmıştır [47].

Askorbik asit düzeyleri kritik hastalarda, özellikle sepsiste, belirgin şekilde düşüktür [48]. Doz belirleme amacıyla yapılan bir RKÇ'de, septik hastalarda düzeylerin normalizasyonu için günde 4 kez 50 mg/kg dozlarının gerekli olduğu gösterilmiştir [49]. Marik ve ark.'nın septik şok tedavisinde vitamin C, tiamin ve hidrokortizonu kombine ettikleri çalışmadan sonra çok sayıda çalışma yapılmıştır [50]; ancak daha sonraki çalışmalar genel olarak hayal kırıklığı yaratmış, yalnızca yüksek doz askorbik asidin tek başına kullanıldığı bir çalışmada mortalite azalması bildirilmiştir [51]. Bunun dışında A, C, D ve E vitaminleri ile çinko başta olmak üzere birçok başka MN de araştırılmıştır [52]. YBÜ mortalitesi ile düşük düzeyleri ilişkili olan vitamin D'nin yüksek doz kullanımı da çalışmalarda test edilmiş ancak olası popülasyon heterojenitesine bağlı olarak net bir yarar gösterilememiştir [53].

Özetle, septik şokta yüksek doz MN kullanımıyla yapılan bu girişimler beslenme tedavilerinden ziyade "farmako-nütrisyon" niteliğindedir. Çoğu çalışma, fizyolojik olmayan tekli yüksek doz monoterapilere dayanmaktadır. Oysa MN'lerin bağışıklık sistemi ve doku iyileşmesi üzerindeki etkilerinin, tek bir MN'nin yüksek dozda verilmesiyle açıklanamayacak kadar karmaşık etkileşim ağları üzerinden ortaya çıkması muhtemeldir.

Pratik yaklaşım: Eksikliklerin önlenmesi ve düzeltilmesi önemlidir ancak bu aşamada

herhangi bir ek destek veya takviyenin rutin olarak önerilmemektedir ama bazal gereksinimlerin karşılanmasında dikkatli olunmalıdır. Günde 2–3 g IV vitamin C'nin verilmesinin kan düzeylerini normalleştirdiği ve güvenli olduğu gösterilmiştir [54].

5. Akut Böbrek Yetmezliği & Renal Replasman Terapisi

YBÜ'de akut böbrek hasarı (ABH) insidansı, son on yıllarda hem hastalık şiddetindeki artış hem de KDIGO kriterlerinin kullanımıyla daha iyi tanınması nedeniyle yükselmiştir; günümüzde AKI, yalnızca akut morbidite ve mortaliteyi değil, aynı zamanda uzun dönem prognozu da etkileyen heterojen bir sendrom olarak kabul edilmektedir [55]. ABH insidansı %20–50 arasında değişmekte olup, elektif cerrahi hastalarında daha düşük, sepsis hastalarında ise daha yüksek oranlarda görülmektedir [56, 57].

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), daha iyi hemodinamik toleransı nedeniyle YBÜ'de giderek daha sık kullanılmaktadır [58]. CRRT, toksik maddelerin uzaklaştırılması dışında, beslenme durumu üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir. Yapılan denge çalışmaları, bakır, selenyum, çinko, vitamin C ve tiamin gibi suda çözünen MNlerin sürekli kaybını ve negatif denge oluştuğunu göstermiştir [59, 60].

İnflamasyonun yol açtığı MN redistribüsyonuna ek olarak kan MN düzeylerindeki değişikliklerden; emilim ve ekstraksiyon değişiklikleri, artmış kullanım ve protein bağlanmasındaki bozulmalar (MN taşıyıcı proteinlerinde artış/azalma) gibi diğer mekanizmalar da sorumludur [61]. Mikronutrientleri de içeren önemli diyet bileşenleri CRRT sırasında, ekstrakorporeal devrede uzaklaştırılmaları veya adsorbe olmaları nedeniyle kaybedilmektedir. Kritik hastalarda yapılan retrospektif çalışmalar, CRRT gerektiren olguların %80–90'ında en az bir MN'nin kan düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir [62, 63]. ESICM-AKI çalışma grubu üyeleri tarafından yürütülen ve 35 yayını kapsayan bir scoping derlemede [61], CRRT sırasında çeşitli MN'lerin ve amino asitlerin kaybının, vitamin B1 ve C, bakır ve selenyum için gerçek bir eksiklik riski oluşturacak şekilde düşük kan düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ostermann ve ark., CRRT alan (n=24) ve almayan 33 ABH'lı kritik hastayı içeren prospektif bir çalışma yürütmüştür [64]. Vitamin ve eser elementlerin plazma konsantrasyonlarını altı ardışık gün boyunca ölçmüştür. Tüm eser elementler, vitamin C ve folatın eflüent sıvıda saptandığı; plazma çinko, demir, selenyum, vitamin D ve vitamin C düzeylerinin referans aralığın altında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular CRRT uygulamasından bağımsız olarak gözlenmiştir.

ABH'sı olan 50 kritik hastayı içeren prospektif gözlemsel bir çalışmada [65], CRRT öncesi, sırası ve sonrasında çeşitli vitamin ve eser elementlerin kan düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma başlangıcında vitamin C, selenyum ve çinko düzeyleri normalin altında bulunmuş; CRRT'nin bu vitamin ve eser elementlerde ek ve anlamlı bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir.

Septik şok ve ABH nedeniyle CRRT ihtiyacı olan hastalara odaklanan IVOIRE çalışmasında [66], farklı tedavi hızları karşılaştırılmıştır (70 mL/kg/saat, n=17; 35 mL/kg/saat, n=13). RRT başlangıcında, vitamin A ve vitamin C serum düzeyleri sırasıyla 28 (%93) ve 30 (%100) hastada normal aralığın altında bulunmuştur. Dördüncü günde vitamin A düzeyleri neredeyse normale dönerken, vitamin C düzeyleri tüm çalışma süresi boyunca düşük kalmış; ayrıca 0. ve 4. günler arasında vitamin C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. CRRT dozu, bu MN'lerin kan düzeyleri üzerinde etkili olmamıştır.

Bir çalışmada, yüksek hacimli hemofiltrasyona kıyasla yeniden filtreleme (refiltering) tekniğinin bakır, çinko ve folik asit kayıplarını azaltabildiği gösterilmiştir [67].

Pratik yaklaşım: Günümüzde, MN durumuna yönelik risklerin nasıl yönetileceğine ilişkin kesin bir öneri bulunmamaktadır. Uzmanlar, 2 haftadan uzun süren CRRT uygulamasında bakır, selenyum ve B vitaminleri başta olmak üzere MN kan düzeylerinin ölçülmesini ve eksikliklerin laboratuvar bulgularına göre düzeltilmesini önermektedir [14, 61, 68]. Bazı merkezlerde, CRRT süresi bir haftayı aştığında günde bir flakon PN multi-MN preparatının rutin olarak uygulanmasına başlanmıştır. Bu strateji (PN’de kullanılan eser element ve vitaminlerin günde bir flakon verilmesi) halen araştırma aşamasındadır.

6. Akut İntestinal Yetmezlik

İntestinal yetmezlik, “sağlığın ve/veya büyümenin sürdürülebilmesi için gerekli olan makrobesinler ve/veya su ile elektrolitlerin emilimini sağlayacak minimum bağırsak fonksiyonunun altına düşülmesi ve bu nedenle intravenöz destek gereksiniminin ortaya çıkması” olarak tanımlanmaktadır [69]. Kronik intestinal yetmezlik (KİY) için LLL-44-3’e bakınız [70].

Kritik hastalarda akut İY sıklıkla görülür ve genellikle geçicidir; MN açısından sorunlar çoğu zaman sınırlıdır. Akut İY, kritik hastalığın hem nedeni hem de sonucu olabilir. En sık nedenler intestinal hipoperfüzyon, perforasyon, mekanik obstrüksiyon veya ileustur (majör cerrahi, ilaçlar ya da toksinlere bağlı). Graft-versus-host hastalığı, enfeksiyonlar (sitomegalovirüs veya psödomembranöz kolit) ve immün tedavi bağlamında gelişen otoimmün reaksiyonlar daha nadir olup tanınmaları daha güçtür. İY’nin klinik bulgulara bağlı tanımlanmasında Gastrointestinal Disfonksiyon Skoru (GIDS) kullanılmalıdır [71].

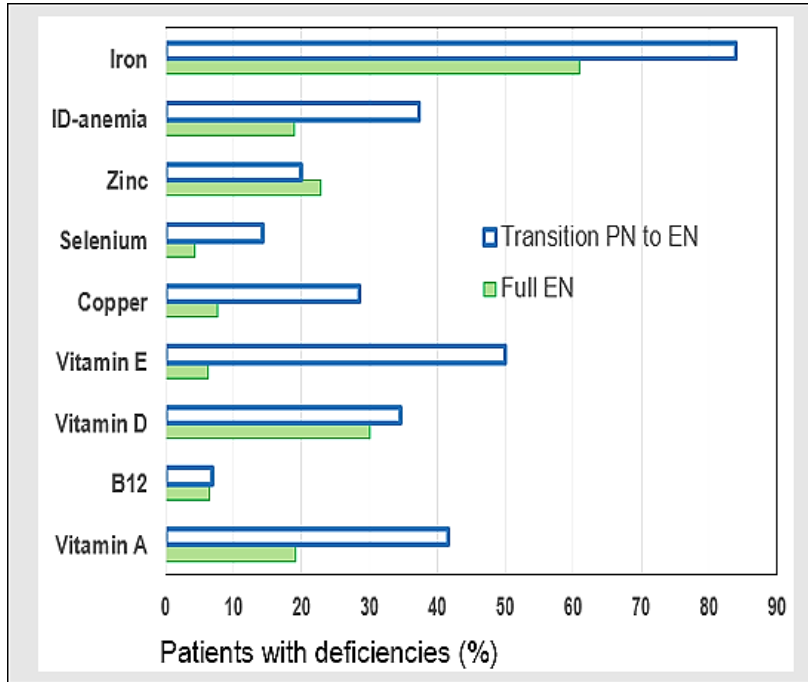
İY’nin mikronutrient yönetimi açısından en belirgin sonucu, yetersiz intestinal emilim riski (enteral beslenme dozlarının geçici olarak kısıtlanmasına bağlı) ve gastrik disfonksiyona bağlı yetersiz emilim (folat& vitamin B12), ileal rezeksiyon veya safra fistülü ya da diyareye bağlı artmış kayıplardır [72].

İY’de MN yönetimine ilişkin literatür sınırlı ve az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcut olmakla birlikte, ESPEN önerileri açık ve nettir: “Beslenme tedavisinin başlangıcından itibaren tüm mikronutrientler ve elektrolitler uygulanmalıdır” [73].

Uzun süredir parenteral beslenme almış olabilecek akut-kronik intestinal yetmezlikli hastalarda; B2, B7, B9, B12 vitaminleri, A, D, E, K vitaminleri, bakır, demir, çinko, karnitin ve krom eksikliklerinden şüphelenilmelidir [4]. Bu hasta grubunda PN mikronutrientlerinin daha liberal uygulanması önerilmektedir.

Ayrıca, intestinal yetmezliğin toparlanma süreci ve EN’ye geçiş dönemi, mikronutrient eksikliği gelişimi açısından kırılgan bir evreyi oluşturmaktadır. Bu durum, prospektif bir pediatrik kohort çalışmasında ortaya konmuştur (**Şekil 2**). Çalışmada, PN’den geçiş sürecinde olan, yani tahmini beslenme gereksinimlerinin %20–100’ünü alan 178 intestinal yetmezlikli hasta yer almış; başta demir, vitamin B12 ve vitamin D olmak üzere birden fazla mikronutrientin kan düzeylerinde düşüklükler (eksiklik olarak tanımlanan) saptanmıştır. Bu bulgular, söz konusu kritik dönemde rutin izlem ve destek ihtiyacını göstermektedir [74]. Bununla birlikte, çalışmada inflamasyon değerlendirilmemiştir (CRP değeri bildirilmemiştir) ve referans aralığının altındaki mikronutrient kan düzeyleri eksiklik

olarak kabul edilmiştir; bizim kriterlerimize göre bu durum kesin olmamakla birlikte olası olarak değerlendirilebilir. Başarılı geçiş sonrasında düşük düzeylerin prevalansı azalmıştır. Bu nedenle geçiş dönemi özel bir dikkat gerektirmektedir.



Şekil. 2 Uzun süreli PN’den tam enteral beslenmeye geçiş sürecinde olan 178 pediatrik hastada MN eksikliklerinin prevalansı (%). Geçiş döneminde hastaların %42,5’inde en az bir vitamin eksikliği, %25’inde en az bir mineral eksikliği ve %27,5’inde birden fazla MN eksikliği saptanmıştır. Her iki dönemde de MN durumu açısından en sık risk oluşturanlar demir, bakır ve yağda çözünen vitaminlerdir (Ubesie ve ark. [74]’ten uyarlanmıştır).

Pratik yaklaşım: Kritik hastalar sıklıkla tanı konmamış şekilde düşük ya da çok düşük kan MN düzeyleri ile başvurmakta; beslenmenin başlatılması ve kademeli olarak artırılması sürecinde MN alımı geçici olarak DRI altında kalabilmektedir. Bu nedenle, YBÜ’de ilk günlerde parenteral beslenmede kullanılan dozlarda çoklu mikronutrient preparatlarının uygulanmasını içeren pragmatik bir strateji, bir grup yoğun bakım uzmanı tarafından önerilmekte ve bu uzmanların görev yaptığı YBÜ’lerde uygulanmaktadır [75].

7. Viral Enfeksiyonlar: SARS-CoV-2 ve Diğer Virüsler

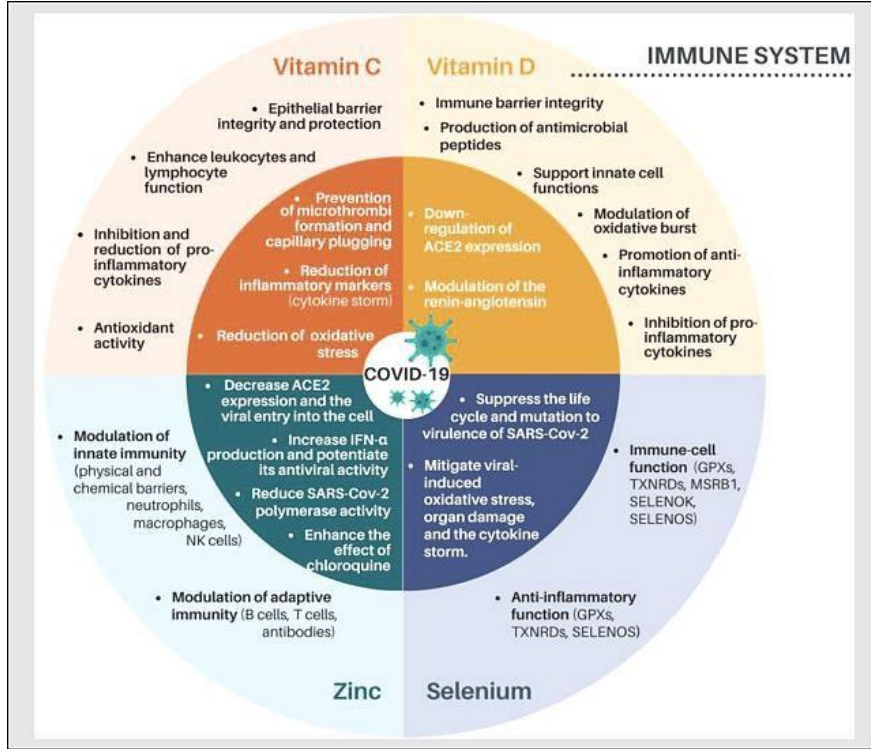
Mikronutrientler, konağın virüse karşı geliştirdiği immün yanıtların süreklilik gösteren ilerleyici süreçlerinde rol oynamaktadır (**Şekil 3** ve **Şekil 4**) [76–78]. Eksikliklerle ilişkili olası immün değişikliklerin ayrıntılı bir değerlendirmesi için Gombart ve ark.’nın derlemesine başvurulmalıdır [79]. Virüse karşı birincil savunma hattını solunum yollarının fiziksel ve biyokimyasal bariyerleri oluşturur. Bu bariyerlerde epitelin normal farklılaşması ve büyümesi, yeterli vitamin A ve Fe düzeylerine bağlıdır [80]. Vitamin A, C, D ve çinko hücre membranlarının akışkanlığını düzenler, bütünlüğünü korur, gap junctionlar aracılığıyla hücreler arası iletişimi kolaylaştırır ve membran onarımını destekler [81–83]. Vitamin E, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu membran lipid yıkımını azaltmaya yardımcı olur [80]. Vitamin A, D ve C ile birlikte çinko, demir, bakır ve selenyum gibi eser elementler; hücre membranına bağlı antimikrobiyal peptidlerin ve mukozal yüzeylerle ilişkili mikrobiyotanın aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar [84, 85]. Mukozal

hareketlilik ve immün hücre fonksiyonlarının kontrolü ise vitamin B6, B9 ve B12'nin entegre metabolik yolları ile koordine edilir [84, 86]. Vitamin A, C ve D ile çinko, demir, bakır ve selenyum; interferonların (IFN) üretiminin düzenlenmesinde etkilidir [87, 88]. Bu bağlamda vitamin A, C, D, E, B6, B12 ve folat; eser elementlerden çinko, demir, bakır, selenyum ve ayrıca magnezyum, virüs-konak etkileşiminde immün yanıtların geniş yelpazesini destekleyen bir besin grubu oluşturmaktadır.

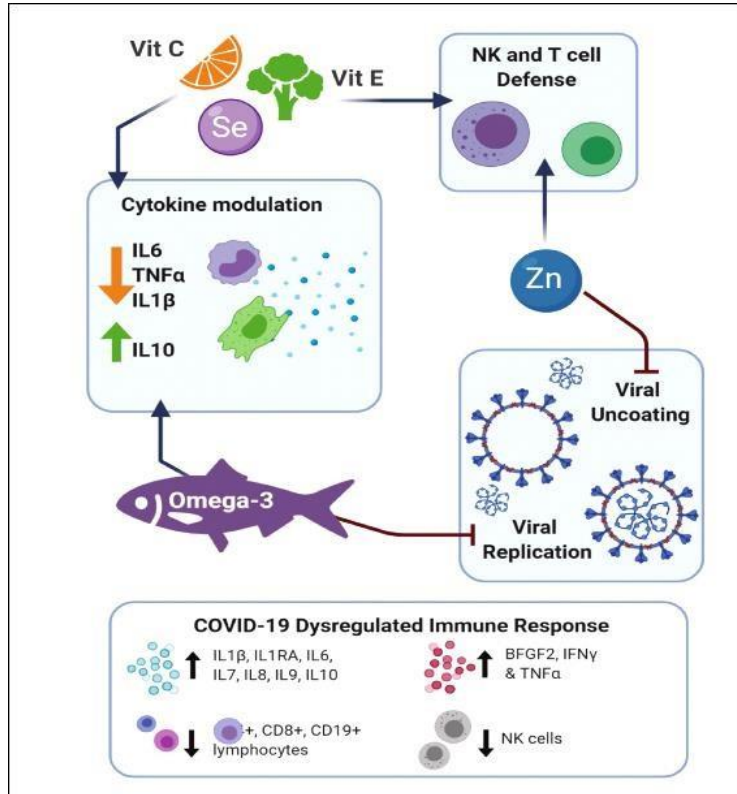
Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), zarflı ve pozitif tek iplikli RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir enfeksiyondur [89]. Klinik seyir genellikle hafif üst solunum yolu semptomları ile başlamakta, yaşamı tehdit etmeyen pnömoniye ilerleyebilmekte ve en ağır olgularda ileri yaşam desteği gerektiren akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) dönüşebilmektedir [90]. Referans aralıklarının altında çinko kan düzeylerinin, sağlıklı bireylerde dahi immünoglobulin (IgA ve IgG) üretiminde yetersizlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [91].

COVID-19 pandemisi, beslenme ve mikronutrient durumu ile viral virölans arasındaki ilişkinin ilk kez ortaya konduğu bir durum değildir. Beck ve ark. 1999 yılında selenyumun virüslere karşı konak savunmasındaki önemine dikkat çekmiştir [92]. Aynı araştırmacılar 2001 yılında bir hayvan modelinde, selenyum eksikliği bulunan farelerde endojen antioksidan savunmanın azalmasına (düşük glutatyon peroksidaz [GPX] düzeyleri ile yansıyan) bağlı olarak Cocksackie-B3 virüsünün virülan hale gelebildiğini ve benzer etkinin influenza için de geçerli olduğunu göstermiştir [93, 94].

Pratik yaklaşım: Soğuk algınlığı dışında solunum yolu viral hastalıkları için kanıtlanmış bir mikronutrient tedavisi bulunmamaktadır [95]. Ancak hastalık öncesinde var olan çinko eksikliğinin yaygın olduğu ve immün savunmayı zayıflattığı gösterilmiştir [91]. Bu nedenle, bazal mikronutrient gereksinimlerinin karşılanması bağışıklık sisteminin sürdürülmesi açısından özellikle önem taşımaktadır.



Şekil. 3 Vitamin C, vitamin D, çinko ve selenyumun immünomodülatör etkileri ile COVID-19 patogenezinde olası yararlı etki mekanizmaları: [77] kaynaktan izin alınarak yeniden üretilmiştir.



Şekil 4 Vitamin C, vitamin E, çinko, selenyum ve omega-3 yağ asitleri kullanılarak COVID-19'a karşı koruyucu etkiler: [78] kaynaktan izin alınarak yeniden üretilmiştir.

8. Majör Yanıklar, Travma ve Yumuşak Doku Yaralanması

Majör yanıklar, ağır travma, nekrotizan fasiitte olduğu gibi yaygın yumuşak doku harabiyeti veya açık abdomen varlığı gibi durumlarla seyreden yaygın yaralanmalar, kritik hastaların özgün bir alt grubunu oluşturur. Bu hastalar, vücut yüzey alanının (BSA) değişken oranlarında deri bariyerinin bütünlüğünün bozulması ile karakterizedir; özellikle >%20 BSA'yı etkileyen majör yanıklarda belirgin biyolojik sıvı kayıpları eşlik eder. Veriler sınırlı olup, çoğunlukla majör yanıklar ve travma hastalarına ait çalışmalardan ve bazı denge çalışmalarından elde edilmiştir.

8.1 Majör Yanıklar

Majör yanıklarda, bakır, selenyum ve çinko gibi eser elementleri içeren yüksek miktarda eksüdatif kayıpların [96], akut tükenmeye yol açtığı; bu özgül kayıpların ise immünite ve metabolizma üzerinde bozulmalara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu hastalar, yoğun oksidatif stres ve masif inflamatuvar yanıt ile karakterizedir [97]. Randomize çalışmaların ortaya koyduğu üzere, kayıpları telafi edecek dozlarda (yani replasman amacıyla) intravenöz eser element uygulanması; immünitenin iyileşmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun azalması, enfeksiyöz komplikasyonların azalması ve yara iyileşmesinin hızlanması gibi anlamlı klinik yararlar ile ilişkilidir [98–100]. Diğer tamamlayıcı çalışmalar da, toplam 398 hastayı içeren (dört RKÇ ve dört non-RKÇ) sekiz araştırmayı kapsayan bir meta-analiz ile doğrulandığı üzere faydalı sonuçlar göstermiştir [101].

Pratik yaklaşım: Majör yanık hastalarında MNler, yatış anından itibaren intravenöz yolla ve yanık alanının büyüklüğüne bağlı olarak en az 7–30 gün süreyle, en az günlük PN dozlarındaverilmelidir. Mümkün olduğunda, aynı süre boyunca günlük intravenöz bakır 3,5 mg, selenyum 400 µg ve çinko 35 mg replasman dozlarının uygulanması önerilir [102]. Bu strateji, ilgili ESPEN kılavuzları tarafından önerilmekte [103] ve yararları meta-analizlerle doğrulanmaktadır [101].

8.2 Majör Travma

Majör travmada sıvı kayıpları daha sınırlıdır ve çoğunlukla çeşitli drenlerden kaynaklanan kanamaya bağlı olarak ortaya çıkar [104]. Bu hastalar yoğun oksidatif stres ile karakterizedir [33, 105]. Bu klinik tabloda selenyum homeostazı özellikle bozulur; hatta selenyum eksikliğine duyarlı bir selenoprotein olan tip I iyodotironin deiyodinaz aracılığıyla triiodotironin (T3) aktivasyonu dahi etkilenir [106, 107]. Tiamin, vitamin C, selenyum ve çinko içeren bir kompleksin 5 gün süreyle replasman dozlarında verildiği bir RKÇ'de, hastanede kalış süresinde azalma saptanmıştır [108]. Şiddetli travmalı 4.294 hastayı (Injury Severity Score = 21) kapsayan, öncesi–sonrası tasarımlı geniş bir retrospektif kohort çalışmasında; yüksek doz mikronutrient kombinasyonunun (askorbik asit 1000 mg 8 saatte bir, α-tokoferol 1000 IU 8 saatte bir ve selenyum 200 µg/gün, 7 gün süreyle) majör travma sonuçları üzerine etkisi değerlendirilmiş ve mortalitede anlamlı bir azalma gösterilmiştir [105]. Takip çalışmasında ise, yüksek doz AO protokolünün solunum yetmezliğinde ve mekanik ventilasyon gün sayısında azalma, abdominal kompartman sendromu da dâhil olmak üzere abdominal komplikasyonlarında belirgin bir düşüş ve cerrahi enfeksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [109].

Yara iyileşmesi, artmış besin ögesi gereksinimlerine yol açar. Travma sonrası gecikmiş yara

iyileşmesi olan 44 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada; vitamin D, askorbik asit, β -karoten ve selenyum durumlarında çoklu ancak değişken bozulmalar saptanmış ve tümünün CRP düzeyleri ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [110]. Gecikmiş yara iyileşmesi bulunan 20 travma hastasında gerçekleştirilen bir RKÇ’de, askorbik asit, alfa-tokoferol, beta-karoten, çinko, selenyum ve glutaminin beslenme dozlarında verilmesi; iyileşme süresinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmuştur (35 ± 22 vs. 70 ± 35 gün; $p = 0,01$) [111]. Bu ikna edici sonuçlara rağmen, ek çalışmalara gereksinim vardır.

Pratik yaklaşım: Majör travma sonrasında, yara iyileşme sürecine bağlı olarak MN gereksinimleri artmaktadır. En az DRI karşılanması esastır; ayrıca, yaralanmayı izleyen ilk hafta boyunca askorbik asit, tokoferol ve selenyumun DRI’nin yaklaşık 5 katı dozlarda verilmesinin klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir.

8.3 Yumuşak Doku Yaralanmaları

Fasiit dâhil yumuşak doku yaralanmaları, yoğun inflamasyonla seyreden klinik durumlardır ve MN düzeyinde bozulmalarla ilişkili olmaları muhtemeldir; ancak bu alanda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Topikal çinko uygulamaları klinik pratikte kullanılmaktadır. Topikal çinko uygulamasının, süperenfeksiyonların ve nekrotik materyalin azaltılmasında lokal savunma sistemlerinin ve kollajenolitik aktivitenin artması, ayrıca yara epitelizeasyonunu uyararak çinko iyonlarının sürekli salınımı sayesinde, oral tedaviye kıyasla daha üstün olduğu görülmektedir [112].

Grup A streptokok enfeksiyonları yıkıcı yumuşak doku hasarına yol açabilmektedir. Bir derleme, vitamin D eksikliğinin bir risk faktörü olabileceğini ve vitamin D uygulanmasının doğal bağışıklığı uyararak antibakteriyel savunmayı güçlendirebileceğini bildirmektedir [113].

9. Sonuç

Akut ve kritik hastalığı olan bireylerde MN çalışmaları sınırlı sayıda veya eksiktir. Bununla birlikte, MNler ile inflamasyon ve bağışıklık arasındaki güçlü ilişki açıkça ortaya konmuştur. Güçlü kanıta dayalı girişim çalışmaları bulunmadığında, klinisyen yaklaşımını sürdürmek ve hastaneye yatış öncesinde mevcut olabilecek eksikliklere ya da akut hastalık fazında gelişen ani tükenmeye yol açabilecek mekanizmaları değerlendirmek esastır. Tanı, mümkün olduğunda kan düzeylerinin ölçümünü ve eş zamanlı olarak inflamasyon düzeyinin değerlendirilmesini içermelidir. İnflamasyon, değerlendirmeyi zorlaştırırsa da kan örneklerinin alınmasını ve özellikle durumun devam etmesi halinde belirli aralıklarla tekrar edilmesini engellememelidir.

10. Özet

Mikronutrientler (MN), yani eser elementler ve vitaminler, her türlü beslenmenin küçük miktarlarda fakat vazgeçilmez bileşenleridir; kritik hastalarda ise gereksinimler özellikle artmaktadır.

Kritik hastalık inflamasyon ve oksidatif stres ile karakterizedir. MN’ler, antioksidan ve immün savunma mekanizmalarında merkezi rol oynar. Bunun yanı sıra bazı klinik durumlar ve tedaviler, MN içeren biyolojik sıvıların önemli ölçüde kaybına yol açar. Bu nedenle renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı, akut intestinal yetmezlik ve majör

yanıklar ile travmalar; vücut depolarının akut tükenmesi ve eksiklik gelişimi açısından yüksek risk taşır. Bu hastalarda MN gereksinimleri DRI'nın üzerindedir. Kan düzeylerinin yorumlanması inflamasyon nedeniyle karmaşık hale gelmekle birlikte, bazı biyobelirteçler MN durumunun belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

Kritik hastalığın getirdiği akut zorluklar nedeniyle, organizmanın endojen immün ve antioksidan savunmalarının sürdürülmesi ve doku onarım kapasitesinin korunması için gereksinimlerin karşılanması büyük önem taşır. Bu doğrultuda, uygulanabilir pratik yaklaşımlar önerilmektedir.

11. Referanslar

1. Vankrunkelsven W., Gunst J., Amrein K., Bear D. E., Berger M. M., Christopher K. B. et al. Monitoring and parenteral administration of micronutrients, phosphate and magnesium in critically ill patients: The VITA-TRACE survey. *Clin Nutr* 2021; 40:590-99.
2. Casaer M P., Bellomo R. Micronutrient deficiency in critical illness: an invisible foe? *Intensive Care Med* 2019; 45:1136-39.
3. Vesterlund G. K., Thorsen-Meyer H. C., Moller M. H., Brunak S., Strom T., Perner A., Kaas-Hansen B. S. Abnormal serum levels of magnesium, phosphate, and zinc in ICU patients-Characteristics, management, and outcomes: The WhyTrace cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2023; 67:925-35.
4. 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.
5. 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.
6. Shenkin A., Berger M. M. Micronutrients: A low blood concentration is not equivalent to deficiency. *Clin Nutr* 2022; 41:2562-64.
7. Reber E., Friedli N., Vasiloglou M. F., Schuetz P., Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. *J Clin Med* 2019; 8:2202.
8. van Zanten A. R. H. Nutritional support and refeeding syndrome in critical illness. *Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3:904-05.
9. Burger GCE, Sandstead HR, Drummond J. Starvation in Western Holland: 1945. *Lancet* 1945; Sept 1:282-83.
10. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e18506.
11. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet* 2019; 393:2312-21.
12. Berger MM, Appelberg O, Reintam-Blaser A, Ichai C, Joannes-Boyau O, Casaer M et al. Prevalence of Hypophosphatemia in the ICU – preliminary results of an international one-day point prevalence survey. *Intensive Care Med* 2021; 40:3615-21.
13. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children: A systematic review. *Clin Nutr* 2021; 40:1744-54.
14. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M., Calder P. C., Casaer M., Hiesmayr M. et al. ESPEN

- practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023; 42:1671-89.
15. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3:943-52.
 16. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr* 2018; 37:1609-17.
 17. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349:1050-53.
 18. Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, Zhang J, Schautz B, Later W et al. Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1369-77.
 19. Cvetinovic N., Loncar G., Isakovic A. M., von Haehling S., Doehner W., Lainscak M., Farkas J. Micronutrient Depletion in Heart Failure: Common, Clinically Relevant and Treatable. *Int J Mol Sci* 2019; 20:
 20. Zhang L, Gao Y, Feng H, Zou N, Wang K, Sun D. Effects of selenium deficiency and low protein intake on the apoptosis through a mitochondria-dependent pathway. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 56:21-30.
 21. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, Stoppe C. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know? *Nutrients* 2015; 7:3094-118.
 22. Bomer N., Pavez-Giani M. G., Grote Beverborg N., Cleland J. G. F., van Veldhuisen D. J., van der Meer P. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? *J Intern Med* 2022; 291:713-31.
 23. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1765-74.
 24. Yang R., Huang J., Zhao Y., Wang J., Niu D., Ye E. et al. Association of thiamine administration and prognosis in critically ill patients with heart failure. *Front Pharmacol* 2023; 14:1162797.
 25. Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26:2238-44.
 26. Cohen-Solal A., Philip J. L., Picard F., Delarche N., Taldir G., Gzara H. et al. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail* 2022; 9:874-84.
 27. Hemilä H., Chalker E., de Man A. M. E. Vitamin C May Improve Left Ventricular Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:789729.
 28. An P., Wan S., Luo Y., Luo J., Zhang X., Zhou S. et al. Micronutrient Supplementation to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:2269-85.
 29. Pradita-Ukrit S., Vattanavanit V. Efficacy of Thiamine in the Treatment of Postcardiac Arrest Patients: A Randomized Controlled Study. *Crit Care Res Pract* 2020; 2020:2981079.
 30. Girerd N. Is the correction of micronutrient deficiencies the next step in heart failure management? *J Intern Med* 2022; 291:710-12.
 31. Hemilä H, Suonsyrjä T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients:

- a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17:49.
32. Rozemeijer S., Hemila H., van Baaren M., de Man A. M. E. Vitamin C may reduce troponin and CKMB levels after PCI and CABG: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2023; 23:475.
 33. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines M, Chiolerio RL. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 2008; 12:R101.
 34. Kuhn-Heid E. C. D., Kuhn E. C., Ney J., Wendt S., Seelig J., Schwiebert C. et al. Selenium-Binding Protein 1 Indicates Myocardial Stress and Risk for Adverse Outcome in Cardiac Surgery. *Nutrients* 2019; 11:2005.
 35. Wendt S., Schomburg L., Manzanares W., Stoppe C. Selenium in Cardiac Surgery. *Nutr Clin Pract* 2019; 34:528-39.
 36. Schmidt T, Pargger H, Seeberger E, Eckhart F, von Felten S, Haberthur C. Effect of high-dose sodium selenite in cardiac surgery patients: A randomized controlled bi-center trial. *Clin Nutr* 2018; 37:1172-80.
 37. Rehan S. T., Hussain H. U., Imran L., Eqbal F., Asghar M. S. Perioperative selenium administration in cardiac surgery patients, a way out to reduce post surgical adversities? A meta analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1235247.
 38. Stoppe C., McDonald B., Meybohm P., Christopher K. B., Fremes S., Whitlock R. et al. Effect of High-Dose Selenium on Postoperative Organ Dysfunction and Mortality in Cardiac Surgery Patients: The SUSTAIN CSX Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023; 158:235-44.
 39. Makiabadi E., Nakhaeizadeh R., Soleimani M., Nasrollahzadeh J. Effects of perioperative vitamin E and zinc co-supplementation on systemic inflammation and length of stay following coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2024; 78:120-27.
 40. Poyan Mehr A., Tran M. T., Ralto K. M., Leaf D. E., Washco V., Messmer J. et al. De novo NAD(+) biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med* 2018; 24:1351-59.
 41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-10.
 42. Rossetti M., Martucci G., Starchl C., Amrein K. Micronutrients in Sepsis and COVID-19: A Narrative Review on what we have learned and what we want to know in future trials. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57:419.
 43. Brown KH, Lanata CF, Yuen ML, Peerson JM, Butron B, Lonnerdal B. Potential magnitude of the misclassification of a populations trace element status due to infection - Example from a survey of young Peruvian children. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:549-54.
 44. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1536-44.
 45. Helan M., Malaska J., Tomandl J., Jarkovsky J., Helanova K., Benesova K. et al. Kinetics of Biomarkers of Oxidative Stress in Septic Shock: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11:
 46. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007; 35:S441-8.
 47. Jaff S., Zeraattalab-Motlagh S., Amiri Khosroshahi R., Gubari M., Mohammadi H.,

- Djafarian K. The effect of selenium therapy in critically ill patients: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res* 2023; 28:104.
48. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, Bodenham A. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:760-65.
 49. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12:32.
 50. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151:1229-38.
 51. Fowler AA, 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322:1261-70.
 52. Aisa-Alvarez A., Soto M. E., Guarner-Lans V., Camarena-Alejo G., Franco-Granillo J., Martinez-Rodriguez E. A. et al. Usefulness of Antioxidants as Adjuvant Therapy for Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56:619.
 53. Li Y., Ding S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020; 20:189.
 54. Spoelstra-de Man A. M. E., Elbers P. W. G., Oudemans-Van Straaten H. M. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:248-55.
 55. Pickkers P., Darmon M., Hoste E., Joannidis M., Legrand M., Ostermann M. et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021; 47:835-50.
 56. Case J., Khan S., Khalid R., Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:479730.
 57. Jiang L., Zhu Y., Luo X., Wen Y., Du B., Wang M. et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol* 2019; 20:468.
 58. Kellum J. A., Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care (London, England)* 2013; 17:204.
 59. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, Chioléro RL. Copper, selenium, zinc and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:410-16.
 60. Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27:220-23.
 61. Berger MM, Broman M, Forni L, Ostermann M, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrients and micronutrients at risk during renal replacement therapy: a scoping review. *Curr Opin Crit Care* 2021; 27:367-77.
 62. Fah M., Van Althuis L. E., Ohnuma T., Winthrop H. M., Haines K. L., Williams D. G. A. et al. Micronutrient deficiencies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clinical nutrition ESPEN* 2022; 50:247-54.
 63. Kamel A. Y., Dave N. J., Zhao V. M., Griffith D. P., Connor M. J., Jr., Ziegler T. R. Micronutrient alterations during Continuous Renal Replacement therapy in critically ill adults: A retrospective study. *Nutr Clin Pract* 2018; 33:439-46.
 64. Ostermann M., Summers J., Lei K., Card D., Harrington D. J., Sherwood R. et al.

- Micronutrients in critically ill patients with severe acute kidney injury - a prospective study. *Sci Rep* 2020; 10:1505.
65. Gundogan K., Yucesoy F. S., Ozer N. T., Temel S., Sahin S., Sahin G. G. et al. Serum micronutrient levels in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A prospective, observational study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2022; 46:1141-48.
 66. Schneider AG, Picard W, Honore P, Dewitte A, Mesli S, Redonnet-Vernhet I et al. Amino-acids and vitamins status during continuous renal replacement therapy, a prospective observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med ACCPM* 2021; 40:100813.
 67. Wu B., Ji D., Xu B., Fan R., Gong D. New modes of continuous renal replacement therapy using a refiltering technique to reduce micronutrient loss. *Hemodial Int* 2019; 23:181-88.
 68. Ostermann M., Lumlertgul N., Mehta R. Nutritional assessment and support during continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis* 2021; 34:449-56.
 69. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015; 34:171-80.
 70. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen P. B. et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35:247-307.
 71. Reintam Blaser A., Padar M., Mandul M., Elke G., Engel C., Fischer K. et al. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients - A prospective multicenter observational study (iSOFA study). *Clin Nutr* 2021; 40:4932-40.
 72. Wu G., Liu C., Zhou X., Zhao L., Zhang W., Wang M. et al. Short- and long-term complications after living donor ileal resection. *Am J Transplant* 2022; 22:3053-60.
 73. Klek S., Forbes A., Gabe S., Holst M., Wanten G., Irtun O. et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr* 2016; 35:1209-18.
 74. Ubesie A. C., Kocoshis S. A., Mezoff A. G., Henderson C. J., Helmrath M. A., Cole C. R. Multiple micronutrient deficiencies among patients with intestinal failure during and after transition to enteral nutrition. *J Pediatr* 2013; 163:1692-6.
 75. 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.
 76. Gasmi A., Tippairote T., Mujawdiya P. K., Peana M., Menzel A., Dadar M. et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Immunol* 2020; 220:108545.
 77. Pedrosa L. F. C., Barros Anab, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clinical nutrition ESPEN* 2022; 47:9-27.
 78. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri A. S., Ali H. I., Platat C., Ismail L. C. et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021; 143:1-9.
 79. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020; 12:236.
 80. Maggini S., Óvári V., Ferreres Giménez I., Pueyo Alamán M. G. Benefits of micronutrient supplementation on nutritional status, energy metabolism, and subjective wellbeing. *Nutricion hospitalaria* 2021; 38:3-8.

81. Zoroddu M. A., Aaseth J., Crisponi G., Medici S., Peana M., Nurchi V. M. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem* 2019; 195:120-29.
82. Chew B. P., Park J. S. Carotenoid action on the immune response. *The Journal of nutrition* 2004; 134:257s-61s.
83. Pálmer H. G., González-Sancho J. M., Espada J., Berciano M. T., Puig I., Baulida J. et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *The Journal of cell biology* 2001; 154:369-87.
84. Biesalski H. K. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2016; 1372:53-64.
85. Clark A., Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Frontiers in immunology* 2016; 7:627.
86. Yoshii K., Hosomi K., Sawane K., Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in nutrition* 2019; 6:48.
87. McCarty M. F., Iloki Assanga S. B., Lewis Lujan L., O'Keefe J. H., DiNicolantonio J. J. Nutraceutical Strategies for Suppressing NLRP3 Inflammasome Activation: Pertinence to the Management of COVID-19 and Beyond. *Nutrients* 2020; 13:47.
88. Lee S. H., Kwon J. Y., Kim S. Y., Jung K., Cho M. L. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Scientific reports* 2017; 7:10133.
89. Lamers M. M., Haagmans B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022; 20:270-84.
90. Heymann D. L., Shindo N., Scientific W. H. O., Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet* 2020; 395:542-45.
91. Equey A., Berger M. M., Gonseth-Nussle S., Augsburg M., Rezzi S., Hodgson A. C. et al. Association of plasma zinc levels with anti-SARS-CoV-2 IgG and IgA seropositivity in the general population: A case-control study. *Clin Nutr* 2023; 42:972-86.
92. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc* 1999; 58:707-11.
93. Beck MA, Williams-Toone D, Levander OA. Coxsackievirus B3-resistant mice become susceptible in Se/vitamin E deficiency. *Free Radic Biol Med* 2003; 34:1263-70.
94. Beck M. A., Nelson H. K., Shi Q., Van Dael P., Schiffrin E. J., Blum S. et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J* 2001; 15:1481-3.
95. Wang M. X., Win S. S., Pang J. Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103:86-99.
96. Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21:44-48.
97. Moreira E., Burghi G., Manzanares W. Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2018; 42:306-16.
98. Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chiolerio RL, Reeves C et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1293-300.
99. Berger MM, Binnert C, Chiolerio RL, Taylor W, Raffoul W, Cayeux MC et al. Trace

- element supplements after major burns increase burned skin concentrations and modulate local protein metabolism, but not whole body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1301-06.
100. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revely JP, Day A et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006; 10:R153.
 101. Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace element supplementation following severe burn injury: A systematic review and meta-analysis. *J Burn Care Res* 2016; 37:143-59.
 102. Pantet O, Stoecklin P, Charriere M, Voirol P, Vernay A, Berger MM. Trace element repletion following severe burn injury: A dose-finding cohort study. *Clin Nutr* 2019; 38:246-51.
 103. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013; 32:497-502.
 104. Berger MM, Cavadini C, Chioléro R, Dirren H. Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. *J Trauma* 1996; 40:103-09.
 105. Collier BR, Giladi A, Dossett LA, Dyer L, Fleming SB, Cotton BA. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:384-88.
 106. Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A, Rey F, C Wardle, Cayeux M et al. Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis - a prospective placebo controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27:91-100.
 107. Berger MM, Lemarchand-Béraud T, Cavadini C, Chioléro R. Relations between the selenium status and the low T3 syndrome after major trauma. *Intensive Care Med* 1996; 22:575-81.
 108. Berger MM, Soguel L, Pinget C, Revely JP, Schindler C, Chiolero RL. Antioxidant supplements modulate clinical course after complex cardiac surgery, and major trauma *Intensive Care Med* 2005; 31 (suppl 1):S32.
 109. Giladi AM, Dossett LA, Fleming S.B, Abumrad NN, Cotton BA. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients *Injury* 2011; 42:78-82.
 110. Blass S. C., Goost H., Burger C., Tolba R. H., Stoffel-Wagner B., Stehle P., Ellinger S. Extracellular micronutrient levels and pro-/antioxidant status in trauma patients with wound healing disorders: results of a cross-sectional study. *Nutr J* 2013; 12:157.
 111. Blass SC, Goost H, Tolba RH, Stoffel-Wagner B, Kabir K, Burger C et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT. *Clin Nutr* 2012; 31:469-75.
 112. Lansdown A. B., Mirastschijski U., Stubbs N., Scanlon E., Agren M. S. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007; 15:2-16.
 113. Guevara M. A., Lu J., Moore R. E., Chambers S. A., Eastman A. J., Francis J. D. et al. Vitamin D and Streptococci: The Interface of Nutrition, Host Immune Response, and Antimicrobial Activity in Response to Infection. *ACS Infect Dis* 2020; 6:3131-40.