

# İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Nutrisyon

## NUTRITION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Mendane SAKA\*, Ahmet TÜZÜN\*\*

\* Dyt., GATA Gastroenteroloji BD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD, ANKARA

### Özet

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı; bağırsak duvarının inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize olup, barsağın lokal immün yanıtının aşırı uyarımı sonucu oluşmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde intestinal, bakteriyel, besinsel antijenler veya otoantijenlere karşı anormal veya aşırı immün yanıtın rolü olduğu düşünülmektedir. Anormal immün cevap sitokin ve eikosanoid gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Bu mediatörler hastalığın klinik ve histolojik bulgularına katkıda bulunabilmektedir.

Sitokin biyolojisi; antiinflamatuvar ilaçlar, rekombinant sitokin reseptör antagonistleri ve besinlerle düzenlenebilir. Bu besinler arasında n-3-yağ asitleri, arginin, glutamin ve kısa zincirli yağ asitlerinin rolü olduğu bilinmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Sitokin, n-3-yağ asitleri

T Klin Gastroenterohepatoloji 2002, 13:115-118

### Summary

Ulcerative colitis and Crohn's disease are characterized by inflammatory cell infiltration of gut wall and caused by overstimulation of the local immune response of the gut. An abnormal or exaggerated immune response to intestinal, bacterial, alimentary antigens or autoantigens are thought to play role in the pathogenesis. Abnormal immune response triggers the release of inflammatory mediators such as cytokines and eicosanoids. These mediators can contribute to clinical and histologic manifestations of the disease.

Cytokine biology can be modulated by antiinflammatory drugs, recombinant cytokine receptor antagonists and nutrients. Among these nutrients, n-3-fatty acids, arginine, glutamine and short-chain fatty acids are the ones that are known to play role.

**Key Words:** Ulcerative colitis, Crohn's disease, Cytokine, n-3-fatty acid

T Klin J Gastroenterohepatol 2002, 13:115-118

Gastrointestinal sistemin kronik hastalıkları arasında olan Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) bağırsak duvarının inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize olup, barsağın lokal immün yanıtının aşırı uyarımı sonucu oluşmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) %20-85 oranında protein-enerji malnutrisyonu (PEM) gelişmektedir. Bu geniş oran, farklı organ tutulumları ve farklı inflamatuvar aktiviteden kaynaklanır. İBH'da, protein-enerji malnutrisyonu'nun etyolojisi multifaktöriyeldir ve hastalığın kendisi ile ilgili mekanizmaları içerir. En önemli mekanizmalar; besin alımının azalması, besinlerin malabsorpsiyonu, intestinal protein kaybı ve metabolizmadaki artıştır. PEM, hastalarda bakteriyel translokasyona yol açmakta ve gastrointestinal sistem mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır.

T Klin J Gastroenterohepatol 2002, 13

dır. Ayrıca barsağın immün cevabı ve bölgesel savunma mekanizmaları da protein-enerji malnutrisyonundan etkilenmektedir (1-3).

İntestinal immün sistem mukozal inflamasyon patogeneğinde önemli rol oynar. Sitokinlerin immün sistemi modüle ettiği düşünülmektedir. Normal gastrointestinal immün yanıtlarda önemli olan sitokin sekresyonunun inflamatuvar bağırsak hastalığında regülasyonunun bozulduğu görülmektedir (4).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde intestinal, bakteriyel, besinsel antijenlere veya otoantijenlere karşı anormal veya aşırı immün yanıtın rolü olduğu düşünülmektedir. Anormal immün yanıt sitokin ve eikosanoid gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Bu mediatörler hastalığın histolojik ve klinik bulgula-

115

rına katkıda bulunabilmektedir (2). CH'da inflame intestinal mukozada antijenik stimullara karşı aşırı TH-1 T hücre cevabı olur, bu da proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-6, IL8, TNF $\alpha$ ) artışa neden olmaktadır. ÜK'de ise aşırı TH-2 T hücre cevabı inflamatuvar hastalığın patolojisinden sorumlu tutulmakta ve immünoregülatör sitokinlerde (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ ) artışa yol açmaktadır (4). IL-15'in ise hem CH, hem ÜK'de arttığı gösterilmiştir (5).

Sitokin biyolojisi; antiinflamatuvar ilaçlar, rekombinant sitokin reseptör antagonistleri ve besinlerle düzenlenmektedir. Bu besinler arasında n-3-yağ asitleri [eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA)], arginin, glutamin ve kısa zincirli yağ asitlerinin rolü olduğu bilinmektedir. İBH'da oluşan protein-enerji malnutrisyonunda sadece enerji ve protein substratları değil, aynı zamanda immün sistemde rolü olan bu özel besinler de yetersiz alınmaktadır (2,6,7).

Diyet lipidlerinin kompozisyonu ile immün fonksiyon ve inflamatuvar yanıt arasında yakın bir ilişki vardır. Bu, eikosanoid sentezinin modülasyonuna, diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimine, hücre membranlarının fonksiyonu ve yağ asit kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olabilir (2).

Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında n-3 düzeyinin yükseldiği, n-6 düzeyinin azaldığı ve anormal çoklu doymamış yağ asidi profili ortaya çıktığı bildirilmektedir. n-3-yağ asitlerinin artan düzeyi inflamasyonu down regüle ederek koruyucu bir etki gösterirken, n-6-yağ asitlerinden zengin yağlar IL-1 üretimi ve dokunun sitokinden etkilenme yeteneğini artırmaktadırlar (3).

1989 yılında yayınlanan ilk çalışmada n-3-yağ asitlerinin Crohn hastalarında yararlı etkisi bulunmadığı, ancak ÜK'li hastalarda ise klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada relapsın ilk epizodunda gecikme gösterilmiş, ancak iki yıl içinde kümülatif relaps hızında azalma olmamıştır (8). Bir başka çalışmada da; hastalara 3.2 gram EPA ve 2.4 gram DHA 6 ay süre ile verilmiştir. EPA ve DHA eklenen grup, kontrol grubu ile karşılaştırılınca sigmoidoskopik ve histolojik aktivite skorunda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak n-

3-yağ asitlerinin doğal sitotoksisiteyi baskıladığı ve distal proktokolitisli hastalarda hastalık aktivitesini azalttığı belirlenmiştir (9).

Crohn hastalığında enteral diyetlerle klinik remisyonun başarılı olmasının yağın tipi ve miktarı ile ilişkili olabildiği belirtilmektedir. Fazla miktarda linoleik asit içeren diyetler immünoşüpresif etki göstermekte ve sitotoksik hücre oluşumuna neden olmaktadır. CH'da yağın hastalığın klinik gidişi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada ise monounsature yağ asidi (MUFA) kullanımında prognoz iyi olarak değerlendirilmiş ve MUFA'nın poliunsature yağ asidi prokürsörlerini azaltarak immünmodülatör etki sağladığı ifade edilmiştir (3).

**Kısa Zincirli Yağ Asitlerinden Bütirat** kolonda sindirilmeyen polisakkaritlerin fermentasyonu ile üretilmektedir. Diyet posası kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) yolu ile plazma enteroglukagon düzeyinin artırılmasına aracılık etmektedir. Bütirat; sodyum ve su emilimini, gastrointestinal hormonların üretimini artırmakta ve kan akımını düzenlemektedir. Kolonik mukozal büyüme ve epitelyal proliferasyonda önemli rol oynar. Kolonositler için temel oksidatif yakıt olan bütirat'ın ÜK'li hastalarda üretimi azalmakta ve bu azalmanın patogeneizde rolü olabileceği vurgulanmaktadır. İn vivo ve invitro çalışmalarda bütirat'ın güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bütirat inflamatuvar sitokinlerden IL-8'in lokal sekresyonundaki blokajı engellemektedir (3,4,10). Rambeau çalışmasında ciddi ÜK'li hastalarda KZYA kullanılması ile hastalık aktivite indeksi skoru ve mukozal histolojik skorda anlamlı düzelme olduğunu saptanmıştır (7). Bir başka çalışma da ise bütirat enema'nın deneysel kolit oluşumunu engellediği, bütirat enema dozuna bağlı olarak TNF- $\alpha$ 'nın azaldığı ve IL-8 sekresyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (4).

**Glutamin** intestinal mukoza hücreleri için önemli bir oksidatif yakıttır ve intestinal permeabiliteyi sürdürmektedir. Sekretuar IgA sistemi yoluyla bakteriyel translokasyonu önlemekte ve villöz atrofi oluşumunu engellemektedir. Ayrıca bağırsak nitrojen içeriğini de artırmaktadır (4,11,12).

Glutasyon, reaktif O<sub>2</sub> radikallerinin aracılık ettiği yaralanmalara karşı barsağı koruyan önemli

intraselüler antioksidandır. Glutamin'in İBH'da glutasyon depoları üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda aktif ÜK'li hastaların inflame mukozasındaki okside glutasyon düzeyinin, inaktif ÜK'li hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Mukozadaki okside glutasyon içeriği ile hastalığın aktivitesi, klinik ve histolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (4,11,12).

**Nükleotidler** endojen olarak sentezlenirler. İmmün sistemde, ince barsağın büyüme ve gelişiminde etkilidirler. Parenteral nükleik asit desteği mukozal hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu destekler. Yapılan bir çalışmada nükleik asit desteğinin ratlarda, jejunal mukozanın protein ve DNA içeriği ile villus yüksekliğinde anlamlı artış sağladığı belirlenmiştir (4).

**L-Arginin**, nitrik oksid'in invivo ve invitro prokürsördür ve immünmodülatör etkiye sahiptir. İBH'da mukozal vazodilatasyon, artmış intestinal geçirgenlik ve anormal kolonik motilite ile ilişkilidir. Nitrik oksit (NO), lokal kan akımının, vazomotor tonusun ve inflamasyonun düzenlenmesi de dahil pek çok fonksiyonu olan mesenger bir moleküldür. Artmış NO üretimi ve uyarılmış NO sentez aktivitesi deneysel kolit modellerinde gösterilmiş ve bu artış aktif kolonik inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. NO üretiminin inhibisyonu ise organ kan akımının bozulmasına, oksidatif stresin artmasına ve doku hasarına neden olmuştur (2,13).

**İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1)** Growth hormona bağımlı bir süreç ile primer olarak karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma salınır. IGF-1 septik ratlarda bağırsak mukozasının proliferasyonunu stimüle eder, bağırsak atrofisini azaltır ve intestinal bütünlüğün sürdürülmesini sağlar. **Growth hormon** ise ciddi şekilde travmatize ratlarda bağırsak atrofisi ve bakteriyel translokasyonu azaltarak, infeksiyöz morbiditeyi azaltır ve bağırsak mukozal fonksiyonunu düzeltir (4).

**Epidermal growth faktör (EGF)** birçok gastrointestinal sekresyonun önemli ögesidir. EGF'nin bağırsak epitel hücreleri üzerinde birçok etkilerinin olduğu gösterilmiştir (4).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında inflamasyonun başlangıç ya da devamında antioksidan savunma mekanizması ve reaktif O<sub>2</sub> radikalleri arasında dengesizlik vardır. Bu dengesizlik, İBH'nın patogeneğinde önemli olabilir. Ayrıca eser elementler ve bunlarla ilgili enzimlerin doku düzeyleri de değişmiştir. Bu nedenle inflamatuvar süreçte katkıda bulunabilen serbest radikallere karşı koruma azalmıştır (14,15).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında serbest radikallerin temizlenmesinde rolü olan, bakır ve çinko içeren protein olan metalotionein ve süperoksit dismutaz'ın mukozal konsantrasyonları azalmıştır. Demir ve glutasyon peroksidaz konsantrasyonu artmıştır (14).

Akut inflamatuvar bağırsak hastalığında subklinik vitamin düzeyleri; vitamine bağımlı bazı enzim sistemlerinin bozulması, inflamatuvar süreçten dolayı artan ihtiyaçlar, yetersiz besin alımı, malabsorpsiyon ve safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması gibi çeşitli etkenlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (3). Ancak hiçbir hastada vitamin yetersizliğinin klinik belirtileri gözlenmemiştir (2).

Folat düzeyindeki düşüklük ÜK'deki epitelyal displazi ile ilgili iken, düşük biotin düzeyi CH'da mononükleer hücrelerin naturel-killer sitotoksitesindeki azalma ile ilişkilidir. Diyare, açlık ya da antibiyotiklerin neden olduğu intestinal bakteriyel florada biotin formasyonundaki değişiklikler de, İBH'da biotin'in subklinik yetersizliğini açıklayabilir (3).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında demir eksikliği kan kaybı ve hipomagnezemi'ye sekonder olarak gelişirken, serum selenyum düzeyindeki azalma ise malnutrisyonla ilişkili bulunmuştur (2).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının hipermetabolik durumu beslenme desteğini gerektirir. İmmün fonksiyonda ayrıca etkin olan özel besinleri uygun miktarlarda karşılamak amacıyla beslenme desteği sağlanmalıdır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsak hareketleri ve intestinal mukozada besinsel antijenleri azaltması ve bağırsak istirahatini sağlaması nedeniyle total parenteral nutrisyon (TPN) kullanılır.

maktaydı. Bağırsak lümenindeki besinin varlığının intestinal mukoza için önemli olduğunun ortaya konması ile terapötik bağırsak istirahati sorgulanmaya başlandı. Bu nedenle son yıllarda total enteral nutrisyon (TEN) inflamatuvar bağırsak hastalığında yaygın bir şekilde kullanılır duruma geldi.

Crohn hastalığında, öncelikle protein-enerji malnutrisyonu tedavisi içinde kullanılan TEN, aynı zamanda CH'nın primer tedavisi içinde kullanılmaktadır. Total enteral nutrisyon, CH'da remisyonun sağlanmasında steroidler kadar etkilidir. Endoskopik ve histolojik iyileşme sağlayan total enteral nutrisyonun izole edilen lamina propria lenfositlerinde proinflamatuvar sitokinleri azaltıp, mukozal iyileşmeyi sağladığı belirlenmiştir (1,4).

Ülseratif kolit'in akut ciddi atak ve kronik devam eden evresinde de standart medikal tedaviye ek olarak nutrisyonel destek tedavisini gerekir.

Hangi tip yapay beslenmenin steroidle tedavi edilen ÜK'li hastalarda en iyi ek tedavi olduğu prospektif bir çalışma ile değerlendirilmiştir. İzokalorik ve izonitrojenik TPN ve TEN karşılaştırılmıştır. Klinik remisyon TEN ile %54, TPN %50 başarılmıştır. TEN grubunda nutrisyonel destek ile ilgili komplikasyonlar daha az iken, serum albumin düzeyindeki artış daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar TEN'un ciddi ÜK'de tercih edilebileceğini göstermiştir (2).

Total enteral nutrisyonda diyetin primer etkisi nitrojen kaynağına bağlıdır. Serbest aminoasit içeren elemental diyetlerin (aminoasit bazlı); polimerik (tam protein bazlı) diyetlerden daha düşük antijenite oluşturduğu, ince barsağın üst segmentlerinden daha iyi emildiği bilinmektedir. Ancak serbest aminoasit ve peptid bazlı diyetler hiperozmolar olması ve orta zincirli trigliseridler (MCT) içermesi nedeniyle diyare riskini arttırmaktadır (2). Bu nedenle TEN uygulamasında tam protein bazlı diyetler önerilmektedir. Bazı çalışmalarda elemental diyet ile polimerik diyetlerin remisyon hızlarının benzer olduğu ortaya kalsa da, polimerik diyetlerin daha iyi tolere edildiği ve daha yüksek nitrojen desteği sağladığı kabul edilmektedir (2).

Sonuç olarak; malnutrisyon ve besin eksiklikleri İBH'da yaygın olup, hastalığın seyrini kötü

yönde etkileyebilir. Bu nedenle İBH beslenme desteğini gerektirir. Ucuz, güvenli ve TPN kadar etkili olması nedeniyle İBH'da tercih edilebilecek yapay beslenme modeli enteral beslenmedir. Son zamanlarda CH'nın primer tedavisi amacıyla enteral beslenme önerilmekte ise de, bunu destekleyen kesin veriler hala elde edilememiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Rolandelli RH. Inflammatory bowel disease. 22<sup>nd</sup> Espen Congress, Madrid Spain September 9-13, 2000; 51-3.
2. Gassull MA, Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. In: Rombeau JL, Rolandelli RH, eds. Enteral and tube feeding, Third edition. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
3. Bowling ET. Inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 521-7.
4. International Symposium: Growth factors and nutrients in intestinal health and disease. Oct 31-Nov 3, 1998; Osaka Japan. JPEN Sep-Oct 1999 (suppl); 23 (5).
5. Fiocchi C, Czinn SJ. Inflammation. In: Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. Ontario, 2000 B.C. Decker Inc., 71-88.
6. Stein RB, Lichtenstein GR. Nutrition in inflammatory bowel disease, Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2 (5): 367-71.
7. Rombeau JL. Nutritional metabolic aspects of inflammatory bowel disease. Curr Opin in Gastroenterol 1993, 9: 566-70.
8. Endres S, Lorenz R, Loeschke K. Lipid treatment of inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Cure 1999; 2:2,117-20.
9. Almallah YZ, Richardson S, Ohanrahan T. Distal proctocolitis, natural cytotoxicity and essential fatty acids. Am J Gastroenterol 1998; 93:5, 804-9.
10. Jacobasch G, Schmiedl D. Dietary resistant starch and chronic inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis, 1999; 14: 4-5, 201-11.
11. Holmes EW, Yong SL. Glutathione content of colonic mucosa. Dig Dis Sci 1998; 43 (5): 1088-95.
12. Tekin EH. Glutamin'in nutrisyonel değeri. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3(8): 455-6.
13. Levine JJ, Pettei MJ. Nitric oxide and inflammatory bowel disease, J.Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26 (1): 34-8.
14. Sturniola GC, Mestriner C. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active UC. Scand J Gastroenterol 1998; 33 (6): 644-9.
15. Lih-Brody L, Saul P, Kevin P. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1996; 41 (10): 2078-86.

**Geliş Tarihi:** 26.02.2001

**Yazışma Adresi:** Dyt. Mendane SAKA  
GATA. Gastroenteroloji BD,  
06018 Etilik, ANKARA