

DERLEME / REVIEW

Glutaminin Kronik Hastalıklardaki Rolü

The Role of Glutamine in Chronic Diseases

Yasemin AÇAR¹  Yasemin AKDEVELİOĞLU¹ 

¹Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 25.07.2022

Kabul tarihi/Accepted: 14.08.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yasemin AÇAR, Arş. Gör.

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: dytyaseminacar@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3567-0384

Yasemin AKDEVELİOĞLU, Prof. Dr.

ORCID: 0000-0002-2213-4419

Öz

Glutamin; arjinin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotid gibi immünonütrasyon ürünleri arasında yer alan bir besin ögesidir. Aynı zamanda insan vücudunda en bol bulunan amino asit çeşidi olmakla birlikte stres, travma ve sepsis gibi katabolik koşullara bağlı olarak elzem hale gelmektedir. Dolaşımdaki glutamin salınımı ve bulunabilirliği bağırsak, karaciğer ve iskelet kasları gibi temel metabolik organlar tarafından kontrol edilmektedir. Glutaminin hücre içindeki başlıca görevleri arasında; nitrojen dengesinin sağlanması, mukozal immün yanıtın ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, intestinal doku bütünlüğünün korunması ve asit baz dengesinin sağlanması yer almaktadır. Ayrıca glutaminin lenfosit ve enterositler için substrat görevi görme, glikoneogenezi ve protein sentezini düzenleme ve proinflatuvar sitokin salınımını baskılama gibi görevleri de bulunmaktadır. Tüm bu özellikleri ile glutamin sağlık üzerindeki etkileri açısından oldukça önemlidir. Kritik hastalık durumunda meydana gelen metabolik değişiklikler nedeniyle, plazma ve iskelet kaslarındaki glutamin depoları tükenmektedir. Bu dönemlerde pozitif nitrojen dengesinin sağlanması adına glutamin takviyesinin yapılması önemlidir. Mevcut çalışmalarda glutamin destekleri oral, enteral ve/veya parenteral olmak üzere çeşitli yollarla yapılmış ve çalışmalarda farklı glutamin dozları kullanılmıştır. Literatürde, glutaminin hastalığa özgü dozu ve en etkin verililiş yolu için kesin bir öneri bulunmamaktadır. Bu derleme, güncel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında glutaminin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, yara, yanık, stres, travma ve sepsis gibi çeşitli hastalıklar üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glutamin, kronik hastalık, beslenme tedavisi.

Abstract

Glutamine is a nutrient that is among the immunonutrition products such as arginine, omega-3 fatty acids and nucleotides. Besides being the most abundant amino acid in the human body, it becomes essential due to catabolic conditions such as stress, trauma, and sepsis. The release and availability of circulating glutamine is controlled by major metabolic organs such as the gut, liver, and skeletal muscles. Nitrogen balance, regulation of mucosal immune response, glucose metabolism, preservation of intestinal tissue integrity, and acid-base balance are included among the main functions of glutamine in the cell. In addition, glutamine has functions such as acting as a substrate for lymphocytes and enterocytes, regulating gluconeogenesis and protein synthesis, and suppressing proinflammatory cytokine release. With all these features, glutamine is very important in terms of its effects on health. Glutamine stores in plasma and skeletal muscles are depleted due to metabolic changes that occur in critical illness. It is important to supplement with glutamine to maintain a positive nitrogen balance during those periods. In the current studies, glutamine supplements were made in various ways, including oral, enteral, and/or parenteral, and different glutamine doses were used in the studies. In the literature, there is no definite recommendation for the disease-specific dose and for the most effective route of administration of glutamine. This review was written to examine the effects of glutamine on various diseases such as inflammatory bowel diseases, cardiovascular diseases, cancer, wounds, burns, stress, trauma, and sepsis in the light of data obtained from current studies.

Keywords: Glutamine, chronic disease, nutrition therapy.

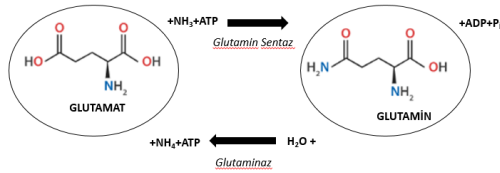
1. Giriş

Glutamin, insan vücudunda en fazla miktarda bulunan amino asittir ve vücuttaki amino asit havuzunun yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Bileşiminde karbon, hidrojen, oksijen ve nitrojen atomları yer almaktadır. Dokular arasında amonyak (NH₃) taşınımı, nitrojen değişimi, immünite ve pH homeostazının sağlanması gibi durumlarda kritik öneme

sa sahiptir (1). Glutamin; normal koşullarda elzem bir amino asit olmayıp; stres, travma, kritik hastalık ve sepsis gibi durumlarda kullanımı arttığı için esansiyel bir aminoasit olarak görev yapmaktadır. Glutamin, vücutta nitrojen taşınımında merkezi rol oynamakta, lenfosit, enterosit, kolonosit ve fibroblast gibi hızla bölünen hücreler için yakıt görevi görmektedir. Aynı zamanda glutatyon

ve nükleotidlerin öncülü olup çok sayıda metabolik fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır (2).

Glutaminin insan vücudundaki konsantrasyonu ve kullanılabilirliği; sentezi, salınımı ve dokular tarafından kullanımı arasındaki dengeye bağlıdır. Yaklaşık 70 kg ağırlığındaki sağlıklı bir bireyin vücudunda yaklaşık 70-80 g glutamin bulunmaktadır. Glutamin sentezinde görev alan organlar arasında akciğer, karaciğer, beyin, iskelet kasları ve yağ dokusu yer almaktadır. Glutamin metabolizmasında glutamin sentetaz ve glutaminaz olmak üzere iki enzim görev almaktadır. Glutamin, sitozolik bir enzim olan glutamin sentetaz aracılığıyla glutamat ve NH_3 'ten sentezlenmektedir. Mitokondriyal bir enzim olan glutaminaz enzimi ise glutaminin glutamat ve amonyuma (NH_4) hidrolizinden sorumludur (1). Glutaminin sentez mekanizması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Glutamin sentezi (1. kaynağa dayandırılarak yapılandırıldı)

Glutamin, dokular arasında nitrojen ve karbon taşınımında rol oynayan bir aminoasittir. Glutaminin, inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerinde bağırsak mukozanın bütünlüğünü koruma ve immün işlevleri güçlendirme, kanserde mukozit iyileşmesini hızlandırma ve hücre proliferasyonunu sağlama, stres, travma ve sepsis durumunda hücre apoptozunu önleme gibi çeşitli görevleri bulunmaktadır (3).

Bu derleme, güncel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında glutaminin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, yara, yanık ve stres, travma ve sepsis gibi çeşitli hastalıklar ve COVID-19 üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yazılmıştır.

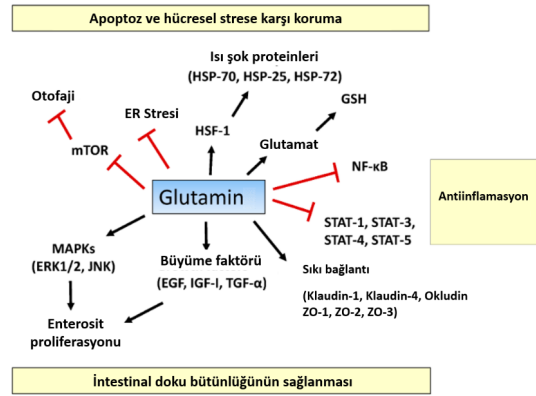
1.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) Üzerine Etkileri İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, ülseratif kolit ve crohn hastalığı olmak üzere iki ana formdan oluşmaktadır ve genellikle aktif ve remisyon dönemleri bulunmaktadır (4). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında glutamin; enterosit proliferasyonunu teşvik etmek, sıkı bağlantıları düzenlemek, proinflamatuvar sinyal yollarını baskılamak, normal ve patolojik koşullar altında hücreleri apoptoz ve stresten korumak için kullanılan önemli bir substrattır (5). Enterositler için ana solunum substratı olan glutamin, bağırsak fizyolojisinin korunmasında elzemdir, bu nedenle glutamin seviyelerindeki düşüklükler immün disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (6).

Glutamin suplementasyonu, İBH'nin tedavisinde pratikte kullanılan bir uygulamadır ancak bu konudaki bilimsel kanıtların hala tartışmalı olduğu görülmektedir. Kritik hastalarda, erken enteral glutamin suplementasyonunun etkinliğini değerlendiren bir çalışmada glutamin

takviyesinin (0.3 g/kg/gün) bağırsak geçirgenliğini azaltarak mukozal atrofiyi önlediği ve bağırsak bütünlüğünün korunmasını desteklediği bildirilmiştir (7).

Soares Severo ve ark. (8) tarafından yapılan, yedi araştırma makalesinin dahil edildiği sistematik bir derlemede incelenen çalışmalarda katılımcılara oral (21-30 g/gün veya 0.5 g/kg/gün), enteral (7.87-8.3 g/100 g) ve/veya parenteral (0.3 g/kg/gün) glutamin takviyesi verilmiştir. Uygulama yolundan bağımsız olarak, hastanede veya ayakta tedavi gören İBH'li hastalara uygulanan glutamin takviyesinin hastalık seyri, bağırsak geçirgenliği ve morfolojisi, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Glutaminin intestinal hücreler üzerinde enterosit proliferasyonunu teşvik ederek mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu sağlama, büyüme faktörlerinin (epidermal büyüme faktörü - EGF, insülin benzeri büyüme faktörü - IGF-1, dönüştürücü büyüme faktörü'nün -TGF- α) etkilerini optimize ederek bağırsak doku bütünlüğünü koruma ve sıkı bağlantı proteinlerinin (Klaudin-1, Klaudin-4, Okludin, Zonula Okludens ZO-1, ZO-2 ve ZO-3) ekspresyonunu indüklemeye gibi görevleri bulunmaktadır. Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve sinyal transdüsörleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) gibi proinflamatuvar sinyal yolları glutamin tarafından inhibe edilmektedir. Glutamin, glutatyon (GSH) sentezine katılarak ve ısı şok proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyerek apoptozu baskılamaktadır. Ayrıca glutaminin, endoplazmik retikulum (ER) stresini iyileştirerek ve otofajiyi teşvik ederek bağırsak hücrelerini stresli koşullara karşı koruma gibi görevleri bulunmaktadır (5). Glutaminin intestinal hücreler üzerindeki etki mekanizması Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Glutaminin İntestinal Hücreler Üzerindeki Etki Mekanizması (T çubukları inhibisyonu, oklar stimülasyonu temsil etmektedir) (5. kaynağa dayandırılarak yapılandırıldı)

1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal yağlanma ile karakterize hastalıklar bütünüdür. Glutamin; vasküler hücrelerde çoğalma, migrasyon ve apoptoz dahil olmak üzere DNA, ATP, protein ve lipit sentezi için substrat görevi yapmaktadır (9).

Glutamin ve metabolitleri; glutatyon, ısı şok proteinleri ve hem oksijenaz-1 ekspresyonunu uyararak kan akışı

ve akışkanlığını artırmakta ve vasküler homeostazisin korunmasında etkili olmaktadır. Ayrıca glutamin; dislipidemi, glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde etkili olan çok sayıda risk faktörünün etkinliğinin azaltılmasında da etkilidir. Bu gibi durumların aksine glutaminin Krebs döngüsündeki artışı vasküler hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu ve kolajen sentezini artırarak kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olabilmektedir (9). Glutaminin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Glutamin ve Kardiyovasküler Hastalıklar (10. kaynağa dayandırılarak yapılandırıldı)

Hasani ve ark. (10) tarafından 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, glutamin suplementasyonunun açlık kan glukozu, glisemik indeks, trigliserit düzeyi ve C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-1 (IL-1), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) ve glutatyon (GSH) gibi inflamatuvar parametreler üzerindeki etkinliğini değerlendiren, obezite, tip 2 diyabet ve çeşitli kardiyometabolik hastalıklar üzerinde yapılmış çeşitli randomize klinik çalışmalar meta-analize dahil edilmiştir. Glutamin suplementasyonu dahil edilen çalışmaların yedisinde oral yoldan, beş çalışmada ise parenteral yoldan uygulanmıştır. Dahil edilen çalışmaların yürütülme süresi yarım gün ile 120 gün arasında değişmekte olup uygulanan glutaminin dozu 0.3 mg/kg/gün ile 50 g/gün arasında değişmektedir. Glutamin suplementasyonu kardiyopulmoner bypass hastalarına 0.5 mg/kg/gün, koroner obstrüksiyonu olan hastalara ise 0.19 mg/kg/saat parenteral beslenme yolu ile yapılmıştır. Glutamin suplementasyonunun kardiyometabolik risk faktörleri arasında yer alan açlık kan glukozu ve CRP düzeylerinde önemli düzeyde azalma sağladığı bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda glutamin, glutamat ve glutamin/glutamat oranının serum konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdaki glutamat seviyelerinin; beden kütle indeksi (BKİ), açlık kan glukozu, trigliserit, apolipoprotein B ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) gibi metabolik belirteçler ile pozitif, glutamin ve glutamin/glutamat oranının ise bu parametrelerle negatif ilişkili olduğu ve azalmış glutamin/glutamat oranının daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (11-14).

Alipana-Moghadam ve ark. (15) tarafından yetişkin sağlıklı erkekler 14 gün boyunca egzersiz sonrasında glutamin takviyesi (0.3 g/kg/gün) uygulanmış ve bazı

aterosklerotik belirteçler üzerindeki etkinliği incelenmiştir. Çalışma sonunda serum leptin, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) ve total kolesterol seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu bulunmuştur.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde glutamin suplementasyonunun açlık kan glukozu, kan lipit düzeyleri ve CRP gibi çeşitli kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür. Bu etkilerinin yanı sıra glutaminin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki terapötik etkinliğine ilişkin henüz herhangi bir kesin doz önerisi bulunmamaktadır. Bu kapsamda kardiyovasküler hastalıklarda glutamin suplementasyonunun altta yatan mekanizmasının araştırılmasının, bu tür hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

1.3. Kanserde Oral Mukozit Gelişimi Üzerine Etkileri

Hücrelerin kontrolsüz bölünüp çoğalması sonucunda oluşan kanser, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Kemoterapi ve radyoterapi, kanserde sık kullanılan tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Oral mukozit; kemoterapi ve radyoterapi en sık görülen, mukozal bariyerin inflamasyonu ve ülserasyonu sonucunda oluşan bir komplikasyondur. Mukozit gelişimi, analjezik dozunun artmasına, malnütrisyona ve malnütriyon gelişimine bağlı olarak enteral ve parenteral nütrisyona geçiş oranlarında artışa neden olan, ağrı ve disfaji gibi semptomlarla karakterize bir reaksiyon olup hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (16, 17).

Kemoterapinin neden olduğu mukozit tipik olarak tedavinin başlamasından 3-5 gün sonra başlamakta ve 7-10 gün sonra zirve yapmaktadır. Radyoterapinin neden olduğu mukozit ise genellikle ikinci haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Tüm bu yan etkiler, aktif tedavi sırasında ve tedavinin iyileşme aşamalarında sadece gastrointestinal mukozayı etkilemekle kalmayıp aynı zamanda kaşeksiyi de şiddetlendirebileceği için kanser hastaları için risk teşkil etmektedir (18). Lökosit hücreleri için yakıt görevi gören glutaminin oral, enteral veya topikal formda kullanımının mukozal epitel hücreleri ve konakçı mukozal bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesi üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (19).

Glutaminin dozu ile ilgili olarak Daniele ve ark. (20) çalışmasında 18 g oral glutamin takviyesinin, Jebb ve ark. (21) çalışmasında ise 16 g glutaminin mukozit üzerinde herhangi bir yararlı etkisinin olmadığı ve bu dozun mukozit üzerinde etki gösterebilmesi için düşük bir doz olduğu belirtilmiştir. Birkaç çalışmada ise mukozitlerde glutamin kullanımı için terapötik doz aralığının 20-40 g olması önerilmiştir (22, 23). Klinikte ise oral glutaminin günlük 30 g kullanımının (günde 6 kez x 5 g = 30 g) mukozit ve yara iyileşmesi için faydalı olduğu ifade edilmiştir (24).

Tang ve ark. (25) tarafından oral mukozit gelişen kanser hastaları ile yapılan bir meta-analizde glutaminin; mukozit şiddetini, opioid analjezik kullanımını ve hastaneye yatış oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Peng ve ark. (26) tarafından 16 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise glutaminin uygulama dozu ve süresi çalışmaları arasında farklılık göstermekle birlikte glutamin suplementasyonunun kemoterapi veya radyoterapi kaynaklı 3. ve 4. derece oral mukozit insidansında önemli ölçüde azalma sağladığı bildirilmiştir.

Sayles ve ark. (27) tarafından kanser hastaları ile yapılmış 15 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede ise, 15 çalışmanın 11'inde oral glutaminin mukozit üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Çalışmalarda en sık kullanılan oral glutamin dozunun 30 g/gün olduğu ve glutaminin su, meyve suyu gibi içeceklerle veya yumuşak kıvamdaki yiyeceklerle karıştırılmış halde kullanıldığı bildirilmiştir. Dahil edilen çalışmaların çoğunda, kemoterapi veya radyoterapiden 0-7 gün önce maksimum 30 g/gün dozunda başlatılan oral glutamin suplementasyonunun kanserli erişkin hastalarda mukozitin süresini ve şiddetini azaltmada olumlu etki gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı zamanda incelenen çalışmalar sonucunda kemoterapi ve/veya radyoterapi alan mukozit gelişmiş kanser hastalarında glutamin suplementasyonunun etkinliğinin değerlendirilebilmesi için çok merkezli, daha çok katılımcı içeren randomize, plasebo kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu ve glutaminin tümör yanıtı üzerindeki terapötik etkinliğine ilişkin herhangi bir kesin doz önerisinin henüz verilemeyeceği bildirilmiştir. Gelecekteki çalışmalar, kanser çeşidi ve tedavi protokollerine bağlı olarak çeşitlilik gösteren oral glutamin dozunu ve süresini optimize etmeyi değerlendirmelidir.

1.4. Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Fonksiyonel doku bütünlüğündeki bozulma olarak tanımlanan yaralarda, iyileşme süreci yaralanmayı takiben başlamakta ve bir dizi fizyolojik aşamadan oluşmaktadır (28). Arjinin ve glutamin, inflamatuvar süreç ve kollajen sentezi için gerekli olan nitrik oksit ve prolin öncülü olma özellikleri ile yara iyileşmesinde önemli rol oynayan aminoasitler arasında yer almaktadır (29). Glutaminin ısı şok proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyerek enfeksiyonlara karşı koruma, glutatyon öncülü olma, lökosit apoptozu, süperoksit üretimi ve fagositozu düzenleyerek yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında rol oynama gibi görevleri bulunmaktadır (30). Arjinin ve glutamin suplementasyonunun yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta analizde, arjinin ve glutaminin yara iyileşmesi ve mortalite ile ilgili parametreleri olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Glutamin takviyesinin nitrojen dengesi, hastanede kalış süresi, CRP, IL-6 ve TNF-a seviyeleri üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (31).

1.5. Yanık Üzerine Etkileri

Glutamin, yanık hastalarında önemli etkileri olduğu bilinen bir aminoasittir. Glutamin seviyelerinin düşmesi hastalık prognozunun kötüleşmesi üzerinde etkilidir. Bu kapsamda glutamin katabolik hastalık ve stres gibi durumlara bağlı olarak esansiyel amino asit görevi görmektedir. Yapılan araştırmalarda cerrahi, yoğun bakım ünitesi ve yanıklarda glutamin düzeylerinin düştüğü ortaya konulmuş ve glutamin seviyelerindeki düşüklük immün fonksiyonlarda azalma ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (32).

Yang ve ark. (33) tarafından glutaminin hipermetabolik reaksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ratlar rastgele olarak kontrol, yanık ve yanık+ glutamin olmak üzere üç gruba ayrılmış ve tedavi grubundaki ratlara 1g/kg glutamin verilmiştir. Çalışma sonunda glutamin suplementasyonunun nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) sentezini teşvik etme, oksidatif stresi inhibe etme ve yanıktan sonra glutamin kullanımını iyileştirme gibi özellikler göstererek hipermetabolik reaksiyonları önemli bir şekilde azalttığı

bildirilmiştir.

Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği'nin (ESPEN) yoğun bakım ünitesindeki klinik nutrisyona ilişkin yayınlamış olduğu kılavuzda vücut yüzey alanının %20'den fazlasını kapsayan yanıklarda enteral beslenmeyi takiben 10-15 gün süreyle ek enteral glutamin suplementasyonunun (0.3-0.5 g/kg/gün) uygulanması gerektiği bildirilmiştir (B Kanıt düzeyi) (34).

1.6. Metabolik Stres, Travma ve Sepsis Durumu Üzerine Etkileri

Glutamin, endojen olarak vücutta sentezlenmektedir ancak stres, travma ve sepsis gibi katabolik durumlarda esansiyel amino asit görevi görmektedir. Dolaşımdaki glutamin düzeyleri kritik hastalık ve cerrahi operasyonları takiben düşmekte ve bu durum enfeksiyon riski, iyileşme süresi ve mortalite oranlarında artış ile sonuçlanmaktadır (35).

Lökositler stres, travma, sepsis ve akut solunum yetmezliği gibi inflamasyon durumlarında artan ve hücre fonksiyonlarını olumsuz etkileyen endotoksin, sitokin ve serbest oksijen radikalleriyle savaşımaktadır. Bu akut stres durumlarında, lökositlerden eksprese edilen ve stresli koşullara maruz kalmaya yanıt olarak üretilen ısı şok proteinleri, yeterli glutamin varlığında komplikasyonlar ve mortalite üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu nedenle bu hastalarda glutamin düzeylerinin fizyolojik dozun altına inmesiyle ısı şok proteinleri ve lökosit fonksiyonlarının azalış göstermesi immün yetersizlik nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (35).

Glutaminin terapötik bir ajan olarak etkinliğini incelemek amacıyla 22 meta-analiz dahil edildiği bir derlemede, incelenen meta-analizlerin çoğunluğunda glutaminin kritik akut hastalarda iyileşme süresi, sekonder enfeksiyon gelişimi ve mortalite üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (36). Politravma geçiren yoğun bakım hastalarında glutamin suplementasyonunun immünolojik etkinliğinin incelendiği bir çalışmada ise glutamin takviyesi (50 mg/kg/gün) ile hümorale ve hücre aracılı immün sistem fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir (37).

Majör cerrahi, travma, enfeksiyon veya organ yetmezliği gibi kritik hastalığı olan yetişkin hastalara yönelik randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, parenteral beslenme ile 0.3-0.5 g/kg/gün glutamin dipeptid suplementasyonunun hastane mortalitesi, komplikasyon gelişim riski ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (38).

ESPEN kılavuzunda kritik hastalık travmalarında enteral nutrisyonun ilk beş günü içinde glutamin suplementasyonu (0.2-0.3 g/kg/gün) yapılması ve yara iyileşmesi durumunda 10-15 gün boyunca suplementasyona devam edilebileceği, yanık ve travma hastaları dışındaki yoğun bakım hastalarında ek enteral glutamin uygulanmaması gerektiği bildirilmiştir (B Kanıt düzeyi) (34).

1.7. Glutamin ve COVID-19

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde keşfedilen yeni bir koronavirus çeşididir. Hastalığa 11 Şubat 2020'de COVID-19 adı verilmiş olup 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (39). 5 Temmuz 2023 itibarıyla dünya genelinde 767 milyon

kişinin hastalandığı ve 6.9 milyon insanın vefat ettiği bildirilmiştir (40). Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre toplamda 15 milyon kişinin hastalığa yakalandığı ve 99 bin kişinin vefat ettiği ifade edilmiştir (41). COVID-19 salgını dünya çapında ilerledikçe, virüsle mücadelede kullanılan stratejilerin belirlenmesine yönelik ihtiyaç artmakta ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Diğer akut hastalıklarda olduğu gibi COVID-19'da da katabolik süreç devam etmektedir. Sistein, arjinin ve glutamin gibi aminoasitlerin akut stres düzeylerinin azaltılmasında olumlu etkilerinin bulunması bu tür hastalarda bağışıklık sisteminin modülasyonunun sağlanmasında önem kazanmaktadır (42).

Mohajeri ve ark. (43) tarafından COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara 5 gün boyunca 3x10 g/gün glutamin takviyesi verilerek glutaminin inflamatuvar belirteç ve iştah parametreleri üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda glutamin takviyesinin serum İnterlökin-1 β (IL-1 β), hs-CRP ve TNF- α düzeylerini önemli ölçüde azaltıp iştahı artırdığı bildirilmiş ve hastanede yatan COVID-19 hastaları için glutamin takviyesinin yararlı olabileceği ifade edilmiştir.

Cengiz ve ark. (36) tarafından alt solunum yolu tutulumu ile hastaneye yatırılan 50 yaş üstü COVID-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalara 3x10 g/gün enteral glutamin takviyesi verilmiş ve COVID-19 enfeksiyonunun erken döneminde normal beslenmeye ek enteral glutamin takviyesinin hastanede kalış süresi ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacı üzerinde azalma sağladığı bildirilmiştir.

Soliman ve ark. (44) COVID-19 hastaları ile yaptıkları randomize klinik bir çalışmada ise hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir grup standart enteral beslenme desteği, diğer grup ise intravenöz glutamin desteği almıştır. Çalışma sonunda iki grup arasında kısa dönemli mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamış ancak parenteral glutamin takviyesi alan hastalarda inflamatuvar yanıtta azalma olduğu ifade edilmiştir.

Aydın ve ark. (45) tarafından yapılan bir çalışmada ise COVID-19 hastalarında glutaminoliz, heksozamin ve pentoz fosfat yollarının aktive olması nedeniyle plazma aspartat, glutamin ve glisin düzeylerinde azalma olduğu görülmüş ve bu plazma aminoasitlerinin enteral veya parenteral olarak verilmesi ile plazma düzeylerinde artış sağlanmasının hastaların hastanede ve yoğun bakımda kalış sürelerini azaltacağı ve hastalığın patofizyolojisini olumlu etkileyeceği belirtilmiştir.

2. Sonuç ve Öneriler

Glutamin, insan vücudunda en fazla miktarda bulunan aminoasit olup stres, travma, kritik hastalık ve sepsis gibi durumlarda koşula bağlı olarak esansiyel bir aminoasit görevi görmektedir. Glutaminin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, oral mukozit, yanık, yara, metabolik stres ve travma üzerindeki yararlı etkileri göz önünde bulundurulduğunda hastalıkların tedavisindeki kullanımı, etkili farmakolojik bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

Literatürde COVID-19'un tedavisinde glutaminin etkinliğini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, glutaminin çeşitli inflamatuvar parametreler ve COVID-19'a bağlı hastanede kalış süresinin azaltılması üzerinde olumlu etkilerinin olduğu

görülmeyle birlikte yapılan çalışma sayısının sınırlı olduğu bulunmuştur.

Aynı zamanda literatürdeki mevcut çalışmalarda, uygulanan glutamin dozlarının farklılık göstermesi, hastalıklara özgü doz ve etkili veriliş yolu hakkında kesin bir öneri bulunmaması gibi faktörlere bağlı olarak glutaminin kronik hastalıklar üzerindeki etkinliğini güvenle değerlendirmek için daha büyük örneklemli ve uzun süreli takipleri içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ve kılavuz önerilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Alana Katkı

Literatürde, glutaminin kronik hastalıklar üzerindeki etkilerini inceleyen az sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Bu derleme makale ile literatürdeki bu boşluğa katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: YAÇ, YAK; **Tasarım:** YAÇ; **Denetleme:** YAK; **Kaynak ve Fon Sağlama:** -; **Malzemeler:** -; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** -; **Analiz/Yorum:** -; **Literatür Taraması:** YAÇ; **Makale Yazımı:** YAÇ; **Eleştirel İnceleme:** YAK.

Kaynaklar

1. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*. 2018;10(11):1564.
2. Kim M, Wischmeyer PE. Glutamine. *World Rev Nutr Diet*. 2013;105:90-96.
3. Coşkun T. İmmünönütrisyondan farmakonütrisyona. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:164-181.
4. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):827-836.
5. Kim MH, Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1051.
6. Hu X, Deng J, Yu T, Chen S, Ge Y, Zhou Z, et al. ATF4 deficiency promotes intestinal inflammation in mice by reducing uptake of glutamine and expression of antimicrobial peptides. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1098-1111.
7. Shariatpanahi ZV, Eslamian G, Ardehali SH, Baghestani AR. Effects of early enteral glutamine supplementation on intestinal permeability in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(8):356-362.
8. Severo JS, da Silva Barros VJ, da Silva ACA, Parente JML, Lima MM, Lima AÂM, et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:53-60.
9. Durante W. The emerging role of L-glutamine in cardiovascular health and disease. *Nutrients*. 2019;11(9):2092.
10. Hasani M, Mansour A, Asayesh H, Djalalinia S, Mahdavi Gorabi A, Ochi F et al. Effect of glutamine supplementation on cardiometabolic risk factors and inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1-21.
11. Wang X, Yang R, Zhang W, Wang S, Mu H, Li H et al. Serum glutamate and glutamine-to-glutamate ratio are associated with coronary angiography defined coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(1):186-194.

12. Papandreou C, Hernández-Alonso P, Bulló M, Ruiz-Canela M, Li J, Guasch-Ferré M et al. High Plasma Glutamate and a Low Glutamine-to-Glutamate Ratio Are Associated with Increased Risk of Heart Failure but Not Atrial Fibrillation in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *J Nutr.* 2020;150(11):2882-2889.
13. Watanabe K, Nagao M, Toh R, Irino Y, Shinohara M, Iino T et al. Critical role of glutamine metabolism in cardiomyocytes under oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;534:687-693.
14. Wang S, Yu X, Zhang W, Ji F, Wang M, Yang R et al. Association of serum metabolites with impaired fasting glucose/diabetes and traditional risk factors for metabolic disease in Chinese adults. *Clin Chim Acta.* 2018;487:60-65.
15. Alipanah-Moghadam R, Molazadeh L, Jafari-Suha Z, Naghizadeh-Baghi A, Mohajeri M, Nemati A. Glutamine supplementation can reduce some atherosclerosis markers after exhaustive exercise in young healthy males. *Nutrition.* 2022;94:111506.
16. Riley P, McCabe MG, Glenny AM. Oral cryotherapy for preventing oral mucositis in patients receiving cancer treatment. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1365-1366.
17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):13-20.
18. Noé JE. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: A naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther.* 2009;8(4):409-15.
19. Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients.* 2020;12(6):1675.
20. Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut.* 2001;48(1):28-33.
21. Jebb S, Osborne R, Maughan T, Mohideen N, Mack P, Mort D et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer.* 1994;70(4):732-5.
22. García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, Gonzalez-Huix F, López-Martínez J, Miján A et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition.* 2003;19(9):805-11.
23. Panigrahi P, Gewolb IH, Bamford P, Horvath K. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *J Parenteral and Enteral Nutr.* 1997;21(2):75-80.
24. Çekici H, Tatar T, Akbulut G. Kanserde beslenme tedavisi. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2019. 82 s.
25. Tang G, Huang W, Zhang L, Wei Z. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer.* 2021;74(2):1-14.
26. Peng TR, Lin HH, Yang LJ, Wu T. W Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2021;29(8):1-8.
27. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(2):171-179.
28. Gonzalez ACDO, Costa TF, Andrade ZDA, Medrado ARAP. Wound healing-A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):614-620.
29. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. *J Wound Care.* 2012;21(3):150-156.
30. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A et al. Nutrition and wound healing: an overview focusing on the beneficial effects of curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1119.
31. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients.* 2021;13(8):2498.
32. Wischmeyer PE. Glutamine in burn injury. *Nutr Clin Pract.* 2019;4(5):681-687.
33. Yang YJ, Liu MM, Zhang Y, Wang ZE, Fan SJ, Wei Y et al. Effectiveness and mechanism study of glutamine on alleviating hypermetabolism in burned rats. *Nutrition.* 2020;79:110934.
34. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
35. Cengiz M, Uysal BB, İkitimur H, Özcan E, İslamoğlu MS, Aktepe E et al. Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment. *Clin Nutr Exp.* 2020;33: 24-31.
36. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep.* 2017;6(5):576-584.
37. Cotoia A, Cantatore LP, Beck R, De Gregorio A, Marchese F, Ferrara G et al. Immunological effects of glutamine supplementation in polytrauma patients in intensive care unit. *BMC Immunol.* 2022;2:41
38. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:75-85.
39. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJD, Drosten C, Gulyaeva AA et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-544.
40. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. <https://covid19.who.int/>. (Erişim Tarihi: 7 Temmuz 2023).
41. T.C. Sağlık Bakanlığı. Günlük COVID-19 Tablosu. 2022. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 13 Temmuz 2022).
42. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(8):1117-1121.
43. Mohajeri M, Horriatkhah E, Mohajeri R. The effect of glutamine supplementation on serum levels of some inflammatory factors, oxidative stress, and appetite in COVID-19 patients: a case-control study. *Inflammopharmacology.* 2021;29(6):1769-1776.
44. Soliman OM, Thabet AM, Abudahab GM, Kamel EZ. The impact of glutamine supplementation on the short-term mortality of COVID-19 diseased patients admitted to the ICU: A single-blind randomized clinical trial. *Egypt J Anaesth.* 2022;38(1):94-100.
45. Aydın H, Tekin YK, Korkmaz İ, Tekin G, Yurtbay S, Keleş S et al. Glutamine-driven metabolic adaptation to COVID-19 infection. *Ind J Clin Biochem.* 2022;8:1-11.