مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، ویژه نامه شماره ۱، زمستان ۱۳۹۲، صفحه ۹۴-۸۵

اثر تجویز وریدی روغن ماهی در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه

الهام شریفی(MSc)[۱]، سحر صراف بانک(MSc)[۱]، لیلا آزاد بخت(PhD)[۱*]

۱- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۹۱/۱۱/۱۱، اصلاح: ۹۱/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: سوء تغذیه در بیماران بستری در ICU شایع است. بیشتر بیماران بعد از گذشت ۴-۳ روز از بستری شدن دچار تعادل منفی انرژی می شوند. حمایت تغذیه ای به موقع در بهبود پیامدهای بالینی در این بیماران مؤثر است. نوع امولسیون چربی در تغذیه وریدی بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر گذار است. شواهدی دال بر اثرات مفید امولسیون چربی حاوی روغن ماهی موجود میباشد. با توجه به اهمیت تغذیه وریدی و نوع امولسیون چربی مورد استفاده در این بیماران، مطالعه حاضر با هدف مرور اثرات تجویز امگا۳ در بیماران ICU طراحی شده است.

مواد و روشها: در موتور جست و جوی Pubmed با کلمات Omega 3، Fish oil و parentral nutrition تعداد ۳۵۴ مقاله بدست آمد پس از محدود کردن مطالعات به عنوان/ خلاصه و مطالعات انسانی، نهایتاً تعداد ۶۶ مقاله در مورد سپسیس، تروما و جراحی انتخاب شد.

یافته ها: مصرف روغن ماهی سبب تغییر متابولیسم آراشیدونیک می شود. اکثر مطالعات انجام شده در بیماران مبتلا به سپسیس و تحت عمل جراحی، بیان می کنند که روغن ماهی سبب کاهش سطح التهاب و بهبود سایر پیامدهای بالینی در این بیماران می شود. همچنین مطالعات زیادی اثر مفید تجویز روغن ماهی بر طول مدت بستری و نیاز به آنتی بیوتیک در بیماران با ترومای چندگانه یا آسیب سر را تایید کرده اند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که تجویز روغن ماهی در بیماران بستری در ICU با کاهش سطح التهاب، طول مدت بستری و بهبود پیامدهای بالینی ناشی از التهاب مرتبط است.

واژه های کلیدی: روغن ماهی، تغذیه وریدی، بخش مراقبت ویژه، التهاب، سپسیس، آسیب سر، جراحی دستگاه گوارش

مقدمه

سوء تغذیه و تخلیه مواد مغذی در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه (ICU: Intensive Care Unit) شایع است (۲و۱). بیشتر بیماران بستری در بخش ICU بعد از گذشت ۴-۳ روز از بستری شدن دچار تعادل منفی انرژی می شوند (۴و۳). سوء تغذیه و تعادل منفی انرژی با طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان (۶و۵و۲) شروع شده و تا زمان ترخیص از ICU ادامه می یابد و می تواند منجر به پیامدهای نامطلوب گردد (۳). فاکتورهای دخیل در کمبود انرژی شامل: افزایش میزان متابولیسم (۸و۷)، تأخیر در شروع حمایت تغذیه ای و عدم کفایت کالری تجویز شده می باشد (۳). طبق گزارشات شماری از مطالعات تنها ۷۵٪-۵۰٪ بیماران بستری در ICU کالری هدف را دریافت می کنند و ۲۵٪ بیماران تنها ۱۵۰۰-۱۰۰۰ کالری در روز دریافت می کنند (۹). بنابراین حمایت تغذیه ای به موقع و کامل در این بیماران بسیار حائز اهمیت می باشد. تغذیه وریدی یک راه مهم حمایت تغذیه ای در صورت عدم دسترسی به تغذیه روده ای یا انترال است (۱۲-۱۰و۲). در تغذیه وریدی مواد مغذی مستقیماً به داخل سیاهرگ تزریق می شود (۱۳). محلول تغذیه وریدی شامل آمینواسیدهای ضروری و بعضی از آمینواسیدهای غیرضروری به عنوان منبع پروتئین، دکستروز به عنوان کربوهیدرات و امولسیون چربی می باشد (۱۴و۱). لیپیدها نسبت به دکستروز و آمینواسیدها کالری بیشتری تأمین می کنند (۹ کالری به ازای هرگرم چربی در مقابل ۳/۴ کالری به ازای هر گرم دکستروز و ۴ کالری به ازای هر گرم آمینواسید). بنابراین با توجه به کالری بیشتر حاصل از چربی حجم مایع مورد نیاز در تغذیه وریدی می تواند برحسب کالری مورد هدف کاسته شود. کاهش حجم مایع و افزایش اسمولاریته فرمولا در ترکیب با امولسیون چربی به تجویز مطمئن و بی خطر تغذیه وریدی از هر دو راه ورید محیطی و مرکزی کمک میکند (۱). نوع اسید چرب مورد استفاده در امولسیون چربی بر مقاومت انسولینی و عملکرد سیستم ایمنی و عوامل التهابی تأثیر گذار است (۲۳-۱۵). امولسیون چربی مورد استفاده در تغذیه وریدی معمولا بر پایه روغن سویا می باشد (۲۶-۲۴و۱۲و۱۱) که غالباً ۵۰٪ آن از اسید چرب لینولئیک تشکیل شده است (۲۷). لینولئیک اسید با تغییر متابولیسم پروستاگلاندین ها به عنوان یک عامل پیش التهابی و سرکوب کننده سیستم ایمنی عمل می کند (۱۵). از این رو اخیراً کاربرد امولسیون های

* مسئول مقاله: دکتر لیلا آزادبخت
آدرس: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، گروه تغذیه جامعه، تلفن: ۷۹۲۲۷۷۶-۰۳۱۱ e-mail:azadbakht@h1th.mui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

چربی بر پایه روغن ماهی که عمدتاً از امگا ۳ تشکیل شده است، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. روغن ماهی عمدتاً از EPA (EicosapentaenoicAcid) و DHA (DocosahexaenoicAcid) تشکیل شده است. شواهد محکمی دال بر اثرات مفید این دو اسید چرب بر سلامت بشر به ویژه در مورد بیماری های قلبی عروقی در دسترس می باشد (۳۱-۲۸). این دو اسید چرب در تعدیل متابولیسم چربی و تنظیم غلظت لیپیدهای خون، تنظیم انعقاد خون، التهاب و عملکرد سیستم ایمنی نقش دارند (۳۵-۳۲). ایکوزانوئیدهای تولید شده از متابولیسم EPA وDHA فعالیت التهابی کمتری نسبت به ایکوزانوئیدهای تولیدی از اسیدهای چرب امگا ۶ دارند، بنابراین تعدیل کننده عملکرد سیستم ایمنی و فرآیند های التهابی می باشند (۳۶). اثر مفید تجویز امولسیون لیپید حاوی روغن ماهی بر کاهش التهاب (۲۶)، طول مدت بستری در بیمارستان و مشکلاتی نظیر سپسیس در چندین مطالعه نشان داده شده است (۳۷).

سه نوع امولسیون حاوی روغن ماهی در دسترس شامل Omegaven، Lipoplus، SMOFLipid می باشد. Omegaven (100 gr lipid/L)، یک امولسیون خالص از روغن ماهی می باشد که در هر ۱۰۰ میلی لیتر آن ۳ گرم DHA+EPA موجود است. بهتر است که این امولسیون در ترکیب با سایر امولسیون ها (روغن سویا یا مخلوط سویا و MCT: Medium-Chain Triglycerdes) به کار گرفته شود، به نحوی که ۲۰-۱۰٪ کل لیپید تزریقی را تشکیل دهد. Lipoplus، امولسیونی با ۲۰۰gr lipid/L می باشد که ۵۰٪ حجم آن MCT، ۴۰٪ روغن سویا و ۱۰٪ آن روغن ماهی میباشد. هر ۱۰۰ میلی لیتر آن حاوی ۰/۶ گرم DHA+EPA می باشد. SMOFLipid، حاوی ۲۰۰gr lipid/L است که ۳۰٪ حجم آن MCT، ۳۰٪ روغن سویا، ۲۵٪ روغن زیتون و ۱۵٪ روغن ماهی می باشد. هر ۱۰۰ میلی لیتر از این امولسیون ۱ گرم DHA+EPA دارد (۲۷).

با توجه به اهمیت تغذیه وریدی در بیماران بستری در ICU و با توجه به اینکه نوع امولسیون چربی مورد استفاده در تغذیه وریدی بر روند بهبود این بیماران اثرگذار است، لذا در مطالعه حاضر اثر تجویز روغن ماهی را در بیماران بستری در بخش ICU بررسی شد.

روشها

در موتور جست و جوی Pubmed با کلمات Fish oil و parenteral nutrition تعداد ۳۵۴ مقاله بدست آمد که پس از محدود کردن به مطالعات انسانی و زبان انگلیسی تعداد ۲۴۴ مقاله حاصل شد. از میان این مقالات، مطالعاتی که در مورد post surgery, gastrointestinal surgery, head trauma, sepsis بودند، انتخاب شدند که نهایتا تعداد ۶۶ مقاله انتخاب شد.

اثر روغن ماهی بر نشانگرهای التهابی: التهاب و سرکوب سیستم ایمنی به عنوان جزئی از پاسخ های ایجاد شده به دنبال تروما، جراحی و عفونت شناخته شده اند. افزایش پاسخ التهابی با افزایش تولید سیتوکین ها و ایکوزانوییدهای مشتق از آراشیدونیک اسید و دیگر واسطه های التهابی همراه است (۳۸). سنتز این مواد تحت تأثیر نوع اسید چرب موجود در تغذیه وریدی می باشد (۱).

مطالعات نشان داده اند که تجویز روغن سویا در تغذیه وریدی منجر به افزایش سطح خونی لینولئیک اسید که یک اسید چرب امگا ۶ است، می شود. متابولیسم لینولئیک اسید منجر به تولید آراشیدونیک اسید و در نهایت ایکوزانوئیدهای پیش التهابی مثل پروستاگلاندین ها، ترومبوکسان ها و لوکوترین ها میشود که این مواد به نوبه خود واسطه های التهابی دیگر مثل TNF-α(Tumor Necrosis Factor-α) را تحریک می کنند (۴۰-۳۹و۱۵). متقابلاً روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب بلند زنجیر EPA و DHA می باشد که تصور میشود تجویز این دو اسید چرب در تغذیه وریدی با تغییر متابولیسم آراشیدونیک اسید، به تولید ایکوزانوئیدهای با فعالیت بیولوژیکی کمتر و در نتیجه کاهش التهاب منجر می شود (۲۶). همچنین EPA وDHA پیش ساز رزولوین ها (ترکیباتی که در مسیر COX2 از EPA و DHA ساخته می شوند) هستند که دارای خاصیت ضد التهابی می باشند (۴۲و۴۱). طبق گزارش شماری از مطالعات در بیماران وابسته به تغذیه وریدی، هنگامی که قسمتی از روغن سویا با روغن ماهی جایگزین میشود، سنتز(Leukotriene) LTB5 (مشتق از EPA) افزایش یافته که نسبت به LTB4 فعالیت بیولوژیکی کمتری دارد (۴۳). این تغییر منجر به کاهش قابل توجه عوامل التهابیTNF-α و IL-8 می گردد (۴۴).

اثر روغن ماهی بر نشانگرهای التهابی در سپسیس: سپسیس به علت پاسخ التهابی میزبان در برابر عفونت است و با غلظتهای افزایش یافته سایتوکاینهای التهابی مانند TNF-α وIL-1β(Interleukin) و IL-6 و IL-8 شناخته میشود (۴۶و۴۵). در سالهای ۱۹۷۹ تا ۲۰۰۰ مرگ و میر مرتبط با سپسیس در آمریکا در حدود ۲۲ تا ۴۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بود (۴۷) که حدود ۹٪ از مرگ و میر سالیانه در آمریکا به حساب می آید (۴۹و۴۸). تشخیص کلینیکی سپسیس بر اساس سندروم پاسخ التهابی سیستمیک تعریف میشود که علائم آن شامل ۱) دمای بدن بیشتر از ۳۸°C و یا کمتر از ۳۶°C، ۲) تاکیکاردی (ضربان قلب بیشتر از ۹۰ بار در دقیقه)، ۳) تاکی پنه (تعداد تنفس بیشتر از ۲۰ بار در دقیقه) و یا هیپوکسی (اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰٪)، ۴) لکوسایتوسیس (شمارش گلبولهای سفید خون کمتر از ۴×۱۰^{۹} در لیتر و یا وجود فرمهای نابالغ گلبول سفید بیشتر از ۱۰٪) می باشد(۵۰). مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران مبتلا به سپسیس، اثر بخشی تجویز امگا ۳ را در بهبود پیامد های بالینی نشان داده اند. یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بیان میکند که تجویز ۵ روزه امولسیون لیپیدی حاوی ۱۰٪ روغن ماهی به صورت درمان کمکی در بیماران مبتلا به سپسیس (۰/۱۸±۰/۰۴ gr/kg) سبب کاهش شاخصهای APACHE II و APACHE III وSAPS II (APACH: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS: SimplifiedAcute Physiology Score) و پیامدهای شدید ناشی از بیماری میشود (۵۰). مشابه این اثر در کارآزمایی های بالینی دیگر نیز نشان داده شده است. در یک کارآزمایی بالینی دیگر، ۲۵ بیمار مبتلا به سپسیس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که گروه کنترل مخلوط ۵۰:۵۰ از MCT و روغن سویا و گروه مداخله مخلوط ۵۰:۴۰:۱۰ از MCT و روغن سویا و روغن ماهی دریافت کردند. بعد از ۵ روز مداخله، غلظت EPA در فسفاتیدیل کولین پلاسما در گروه مداخله افزایش یافت و غلظت IL-6 و IL-8 نیز کاهش یافت. همچنین بیماران گروه مداخله، مدت زمان کمتری در بیمارستان بستری بودند. در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

نتیجه مصرف روغن ماهی سبب کاهش غلظت سایتوکاینهای التهابی و طول مدت بستری در بیمارستان شد (۵۱).

Friesecke و همکاران در یک کارآزمایی بالینی، ۱۶۶ بیمار تحت تغذیه وریدی (۱۱۵ بیمار مبتلا به سپسیس و ۵۵ بیمار غیر سپسیس) را به طور تصادفی به دو گروه تقسیم کردند. در گروه کنترل افراد نسبت ۱:۱ از LCT (Long-Chain(Triglycerides و MCT دریافت میکردند که نسبت امگا ۶:امگا ۳ در آن ۱:۷ بود. در گروه دیگر افراد همان نسبت ۱:۱ از LCT و MCT را دریافت میکردند که با روغن ماهی غنی شده بود و نسبت ω۳:ω۶ در آن ۱:۲ بود. بعد از ۷ روز مداخله تفاوت معنی داری از نظر التهاب و عفونتهای بیمارستانی بین دو گروه کنترل و مداخله دیده نشد که اینگونه توضیح داده شد که نتایج حاصله شاید به دلیل طول مدت مداخله و دوز مصرفی بوده باشد (۲۴).

Mayer و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که تجویز ۵ روزه Omegaven به بیماران مبتلا به سپسیس منجر به کاهش ۳۰٪ درصدی در غلظت IL-1β، IL-6، IL-8 و TNF-α افزایش یافته در اثر تجویز روغن سویا می شود(۵۲). همچنین در مطالعه ای با هدف مقایسه اثر امگا-۳ و امگا-۶ در بیماران دچار شوک سپتیک، نشان داده شد که تجویز ۱۰ روزه Omegaven منجر به کاهش غلظت CRP (پروتئین واکنشگرC) در روز سوم میشود در حالیکه مقدار CRP در اثر تجویز روغن سویا افزایش یافت. با این حال این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (۵۳).

اثر روغن ماهی بر نشانگرهای التهابی در جراحی: بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته اند، ممکن است دچار اختلال و عدم تعادل در سیستم ایمنی شوند که با سرکوب عملکردهای اختصاصی و غیراختصاصی سیستم ایمنی و افزایش حساسیت به عفونت های میکروبی و ریسک بالای بیماری و مرگ شناخته میشود. حساسیت بالا به عفونت ناشی از عدم تعادل ایمنولوژیکی یا متابولیکی ناشی از جراحی است. به هر حال مکانیسمهای پاتوفیزیولوژی این تغییرات پیچیده است. تعامل بین فاکتورهای مختلف مانند صدمات وارده، فعالیت باکتریایی، واسطه های عصبی-هورمونی منجر به پاسخ نامناسب میزبان میشوند که نهایتا خود را به صورت تولید واسطه های التهابی و احتمالا التهاب سیستمیک نشان میدهد (۵۷-۵۴).

Köller و همکاران در یک کارآزمایی بالینی موازی به بررسی اثر تغذیه وریدی غنی شده با امگا ۳ بر سنتز لوکوترینها در بیمارانی که جراحی های بزرگ داشته اند، پرداختند. در بیماران تحت جراحی های بزرگ در ناحیه شکم، تجویز امولسیون چربی غنی شده با ۲۰٪ امگا۳ MCT:LCT: fish oil (=5:4:1,MLF541; Lipoplus)، منجر به افزایش تولید LTB5، (p=۰/۰۰۳) و همچنین افزایش LTB5/LTB4، (p=۰/۰۰۱) در روز پنجم در مقایسه با گروه دریافت کننده روغن سویا شد. و می توان چنین نتیجه گیری کرد که نسبت متعادل امگا ۳ به امگا۶ در کاهش وضعیت التهابی در بیماران تحت عمل جراحی مؤثر است (۵۶). در مطالعه ای دیگر که اثر تغذیه وریدی بدون امولسیون چربی و تغذیه وریدی حاوی روغن سویا و یا روغن ماهی به مدت ۵ روز را در بیماران بعد از عمل جراحی روده بزرگ بررسی کرد، نشان داده شد که بین تعداد لنفوسیت های B، لنفوسیت T یاور، T سایتوتوکسیک یا کشنده طبیعی قبل از جراحی یا در روزهای ۳ و ۶ بعد از جراحی تفاوتی وجود ندارد. همچنین در مورد پرولیفراسیون لنفوسیت T بین گروهها تفاوتی مشاهده نشد، اما تولید اینترلوکین ۲ در گروه روغن ماهی افزایش یافت. روغن ماهی همچنین از کاهش تولید اینترفرون گاما که متعاقب جراحی روی می دهد پیشگیری کرد. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۰/۲ گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن روغن ماهی بعد از اعمال جراحی متوسط، سیستم ایمنی را سرکوب نمی کند، اما باعث افزایش تولید اینترفرون گاما، TNF-α و احتمالاً اینترلوکین ۲ می شود (۲۱).

بر اساس گزارشات شماری از مطالعات، انفوزیون روغن ماهی در تغذیه وریدی در بیمارانی که تحت اعمال جراحی دستگاه گوارش قرار گرفته اند در تعدیل تولید ایکوزانوئیدها (۵۹و۵۸و۵۶) و سایتوکین ها (۴۴و۳۷) نقش دارد. اگرچه این اثرات ممکن است با بهبود پیامدهای بالینی همراه باشند، اما همه مطالعات به نتایج یکسانی در مورد اثر روغن ماهی بر نشانگرهای التهابی نرسیده اند (۶۰و۲۴) و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

اثر روغن ماهی بر طول مدت بستری و دیگر پیامدهای بالینی: مطالعات انجام شده روی بررسی اثر روغن ماهی در تغذیه وریدی اثرات مفید تجویز امگا۳ بر کاهش طول مدت بستری در بیمارستان و ICU را نشان داه اند (۶۱و۴۳و۳۷). در مطالعه ای که اخیراً روی ۲۴ بیمار تحت عمل جراحی شکم انجام شد، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه مورد، امولسیون Omegaven حاوی ۱۰ گرم روغن ماهی یک روز قبل از جراحی و در روزهای ۵-۱ بعد از جراحی تجویز شد. در روزهای ۴ و ۵ بیماران، تغذیه وریدی استاندارد حاوی ۵ گرم روغن سویا را نیز دریافت می کردند. بیماران در گروه کنترل نیز تغذیه استاندارد وریدی با شرایط فوق را دریافت می کردند، البته به جز در مورد روغن ماهی که در تغذیه آنها لحاظ نشده بود. نتایج این مطالعه کاهش طول مدت بستری در بخش ICU (۴/۱ روز در گروه مورد در مقابل ۹/۱ روز در گروه شاهد) و همچنین طول مدت بستری در بیمارستان (۱۷/۸ روز در گروه مورد در مقابل ۲۳/۵ روز در گروه شاهد) در اثر تجویز امگا ۳ را نشان داد. طول مدت بستری در بخش های پزشکی بعد از عمل جراحی به طور معنی داری در گروه دریافت کننده روغن ماهی کمتر بود (۲۴).

بررسی اثر انفوزیون وریدی ترکیبی از روغن ماهی و روغن سویا با نسبت ۱ به ۵ در مقایسه با روغن سویا به تنهایی بر پیامدهای بالینی بعد از عمل جراحی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، نشان داد که مکمل یاری بعد از جراحی با امگا ۳ علاوه بر بهبود دیگر پیامدهای بالینی منجر به کاهش طول مدت بستری در بیمارستان (۱۷/۴۵±۴/۸ در مقابل ۱۹/۶۲±۵/۵۹ روز) می شود. اگرچه این نتیجه از نظر آماری معنی دار نبود (۶۲). در بیماران با سپسیس شکمی، ترومای چندگانه یا آسیب شدید سر، انفوزیون امگا ۳ در فرم Omegaven و به مقدار بیشتر از ۰/۰۵gr/kgbw(body weight)، منجر به کاهش معنی دار نیاز به آنتی بیوتیک (p<۰/۰۰۱) و همچنین کاهش طول مدت بستری در ICU و بیمارستان (p<۰/۰۰۱) شد، همچنین میزان مرگ و میر در بیمارانی که بیشتر از ۰/۱g/kgbwروغن ماهی در روز دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه قبل، کاهش بیشتری داشت. طول مدت بقا نیز در برخی از گروهها بیشتر بود، (آسیب شدید سر> ترومای چند گانه> سپسیس شکمی). اما تعداد کم بیماران در بعضی از گروهها، عدم کنترل و کور سازی مطالعه تفسیر داده ها را با مشکل مواجهه کرد (۶۱).

به طور مشابه، در بیماران تحت عمل جراحی آنوریسم آئورت شکمی، گرچه تفاوتی در متابولیسم گلوکز و یا مارکرهای التهابی در دو گروه دریافت کننده

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

لیپوپلاس و ترکیب روغن سویا و MCT مشاهده نشد، اما یک روند کاهشی در طول مدت بستری در ICU و بیمارستان در گروه روغن ماهی مشاهده شد (۶۳). در یک گزارش از بیمارانی که تغذیه وریدی بعد از عمل جراحی دریافت می کردند، اثرات مفیدی از تجویز روغن ماهی در این بیماران مشاهده شد. اگرچه تفاوتی بین گروه کنترل (روغن سویا–MCT) و گروه مورد (ترکیبی از روغن ماهی و روغن سویا–MCT) از نظر مرگ و میر و درصد ابتلا به عفونت و طول مدت بستری در بیمارستان مشاهده نشد. اما درصد بستری مجدد بیماران در ICU در گروه مورد به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود. در گروهی از بیماران که امولسیون حاوی روغن ماهی به مدت ۲ روز قبل از جراحی دریافت کرده بودند، نتایج قابل توجهی حاصل شد. در این بیماران کاهش نیاز به تهویه مکانیکی، طول مدت بستری در بیمارستان، نیاز به بستری مجدد در ICU و کاهش معنی دار در میزان مرگ و میر مشاهده شد (۶۴) (جدول ۱).

جدول ۱. مطالعات بررسی شده در ارتباط با اثر تجویز وریدی روغن ماهی در بیماران بستری در ICU

ماخذ	طراحی مطالعه	مشخصات بیماران	نوع امولسیون چربی	یافته های کلیدی
Wichman MW و همکاران، ۲۰۰۷	کارآزمایی بالینی	۲۵۶ بیمار تحت عمل جراحی شکم	لیپوپلاسدرمقابل اینترالیپید به مدت ۵ روز بعد از جراحی	میانگین بستری در ICU: ۴/۱ روز برای لیپوپلاس و ۶/۳ روز برای اینترالیپید، LTB5/LTB4 در گروه لیپوپلاس افزایش یافت میزان بروز پنومونی: ۰/۸٪ برای لیپوپلاس و ۳/۹٪ برای اینترالیپید
Badía-Tahull MB و همکاران، ۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی	۲۷ بیمار تحت عمل جراحی دستگاه گوارش	دریافت روغن زیتون در گروه کنترل و روغن زیتون+روغن ماهی در گروه مورد به مدت ۵ روز	کاهش معنی دار بروز عفونت در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل (P=۰/۰۰۷)، سطوح CRP، پره آلبومین و لکوسیتها در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.
Köller M و همکاران، ۲۰۰۳	کارآزمایی بالینی	۳۰ بیمار تحت عمل جراحی شکم	لیپوپلاس در مقابل اینترالیپید به مدت ۵ روز بعد از جراحی	افزایش میزان LTB5 در گروه لیپوپلاس در روز ۶ بعد از جراحی (P=۰/۰۱۰۴)، بین دو گروه از نظر سنتز LTC5 تفاوتی مشاهده نشد. در روز ۶ نسبت LTB5/LTB4 در گروه لیپوپلاس افزایش یافت (P<۰/۰۲).
Mayer K و همکاران، ۲۰۰۳	کارآزمایی بالینی (پایلوت)	۱۰ بیمار مبتلا به شوک سپتیک	امگا ۳ (omegaven) در مقابل امگا ۶ (lipoven) به مدت ۱۰ روز	تعداد لکوسیتها در گروه امگا ۳ کاهش و در گروه امگا ۶ افزایش یافت (P=۰/۰۹). EPA+DHA/AA در گروه امگا ۳ افزایش داشت. افزایش نسبت TXA3/TXA2 در گروه امگا ۳
Friesecke S و همکاران، ۲۰۰۸	کارآزمایی بالینی	۱۶۶ بیمار بستری در ICU	گروه کنترل: نسبت ۱:۱ از LCT و MCT (نسبت ω۳:ω۶ برابر ۱:۷) گروه مورد: نسبت ۱:۱ از LCT و MCT غنی شده با omegaven(نسبت ω۳:ω۶ برابر ۱:۲)	تفاوت معنی داری از نظر التهاب و عفونتهای بیمارستانی و طول مدت بستری در ICU بین دو گروه کنترل و مداخله دیده نشد
Mayer K و همکاران، ۲۰۰۳	کارآزمایی بالینی	۲۱ بیمار با سپسیس تحت تغذیه وریدی	Omegaven در مقابل lipoven به مدت ۵ روز	TNF-α، IL-1β، IL-6 و IL-8 تحریک شده با اندوتوکسین در روزهای ۸–۱ با lipoven افزایش و با Omegaven کاهش یافت.
Weiss G و همکاران، ۲۰۰۲	کارآزمایی بالینی	۲۴ بیمار تحت عمل جراحی ؟ و پانکراس	lipoven+omegaven در مقابل lipoven در روز قبل از جراحی و روزهای ۵–۱ بعد از جراحی	کاهش طول مدت بستری و کاهش سطح IL-6 در گروه lipoven+omegaven (P<۰/۰۵)
Khor BS و همکاران، ۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	۲۸ بیمار مبتلا به سپسیس شدید	۱۰٪omegaven در گروه مداخله در مقابل نرمال سالین ۰/۹٪ در گروه کنترل به مدت ۵ روز	کاهش شاخصهای APACHE II و APACHE III و SAPS و کاهش غلظت سرمی پرو کلسی تونین در گروه مداخله.
Barbosa VM و همکاران، ۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی	۲۵ بیمار مبتلا به سپسیس و نیازمند تغذیه وریدی	دریافت مخلوط ۵۰:۵۰ از MCT و روغن سویا در گروه کنترل و مخلوط ۵۰:۴۰:۱۰ از MCT و روغن سویا و روغن ماهی بمدت ۵ روز	افزایش EPA در فسفاتیدیل کولین پلاسما، کاهش IL-6 و IL-10، نسبت بالاتر Po_2/Fio_2 در روز ۶ و کاهش طول مدت بستری در بیمارستان در گروه مداخله

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

بحث و نتیجه گیری

چربی موجود در رژیم غذایی برای رشد، تکامل بینایی، شناختی و عصبی انسان ضروری است. اسیدهای چرب در حفظ یکپارچگی غشاهای سلولی با شرکت در ساختار فسفولیپید، تری گلیسرید و کلسترول استر، نقش دارند و به عنوان واسطه هایی در پیام رسانی سلولی نقش مهمی را در سلامت بدن انسان بازی می کنند (۶۷-۶۵). سه نوع اسید چرب امگا۳، امگا۶ و امگا۹ در سلول های پستانداران وجود دارد. امگا۳ و امگا۶ به عنوان اسید های چرب ضروی شناخته شده اند و باید از طریق رژیم غذایی دریافت شوند (۶۸). امروزه فواید ارزنده ای از روغن های حاوی اسیدهای چرب چندغیر اشباع (PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acids) مثل امگا۶ و امگا۳ شناخته شده است و به نظر می رسد که در پیشگیری و درمان شماری از بیماریها مثل بیماریهای قلبی عروقی، مقاومت انسولینی، آلرژی، سرطان، آرتریت، کرون، کولیت، و اختلالات التهابی نقش مهمی داشته باشند (۶۹و۶۵). اخیرا محققان توجه خاصی به نقش این دو اسید چرب در تغذیه وریدی در بیماران بستری در بخش ICU مبذول داشته اند. امولسیونهای چربی معمول که در تغذیه وریدی استفاده میشوند، عمدتا بر پایه روغن گیاهی سویا هستند که حاوی امگا ۶ است. این نوع امولسیونها محتوای بالایی از لینولئیک اسید دارند. متابولیسم لینولئیک منجر به افزایش تولید پروستاگلاندین ها و پیش سازهای التهابی می شود. جایگزینهای مصرفی برای این امولسیونها شامل روغن زیتون، MCT و روغن ماهی است که به طور جداگانه و یا در ترکیب با یکدیگر استفاده میشوند (۲۴). اثرات مفید دریافت روغن ماهی در جمعیت عمومی بر بسیاری از بیماریها در حال بررسی است و شماری از مطالعات نقش مطلوب دریافت روغن ماهی بر وضعیت سلامت و بیماری را نشان داده اند (۷۵-۷۰). همچنین در اکثر مطالعات نشان داده شده که امولسیون های حاوی روغن ماهی می تواند باعث تغییر واسطه های التهابی، بهبود عملکرد سیستم ایمنی، کاهش عفونت و طول مدت بستری در ICU و بیمارستان شود (۵۲-۵۰). اثرات امولسیونهای حاوی MCT به خوبی شناخته شده است اما در مورد روغن ماهی نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد و به دلیل تعداد کم مطالعات در این زمینه، نتایج موجود در تناقض با یکدیگرند (۷۶و۶۱و۲۴). به عنوان مثال یکی از دلالیل تناقض نتایج در مطالعات مختلف، طول مدت مداخله و دوز مصرفی روغن ماهی بوده است (۵۰و۲۴). البته مطالعه ای بیان میکند که دوز موثر در حدود ۰/۲-۰/۱ gr/kg می باشد (۶۱). محدودیت های مطالعات مورد بررسی می توان به هتروژن بودن بیماران، شدت متفاوت بیماری در افراد مورد بررسی و تعداد نمونه ناکافی اشاره کرد (۲۴). همچنین نسبت امگا ۳: امگا ۶ در تغذیه وریدی نیز از فاکتورهای موثر بر نتایج به دست آمده است. تفاوت این نسبت در مطالعات مختلف سبب حصول نتایج متفاوت می شود. به عنوان مثال استفاده از نسبت ۲:۱ در یک کار آزمایی بالینی نتیجه مثبتی بر التهاب و دیگر پیامدهای بالینی نداشت (۲۴)، اما در مطالعه دیگر استفاده از نسبت ۳:۱ سبب کاهش التهاب در بیماران بستری در بخش ICU شد (۵۶). همچنین تجویز امگا ۳ در زمان قبل و یا بعد از جراحی میتواند سبب بروز تفاوت در پیامدهای بالینی بیماران شود. مطالعه ای بیان میکند که تجویز امگا ۳ قبل از جراحی سبب کاهش التهاب و تعدیل سیستم ایمنی در بیمارانی که جراحی شکم داشته اند، میشود (۳۷).

نتایج مطالعات موجود نشان می دهد که اسیدهای چرب بلند زنجیر n-3 (EPA و DHA) با اتصال به غشای سلول ها و تأثیر بر متابولیسم آراشیدونیک اسید باعث تولید ایکوزانوئیدهای با فعالیت بیولوژیکی کمتر می شوند. از طرف دیگر EPA و DHA پیش ساز رزولوین ها هستند که دارای خواص ضد التهابی قوی می باشند. همچنین استفاده از روغن ماهی در تغذیه وریدی منجر به کاهش سنتز لوکوترین B-4 و افزایش تولید لوکوترین B-5 و اینترلوکین ۱۰ می شود (۷۷و ۵۶و ۴۳). نشان داده شده است که افزایش سطح اینترلوکین ۱۰ باعث تنظیم کاهشی TNF-α و دیگر سایتوکاینهای التهابی تولید شده از ماکروفاژها میشود. در واقع تجویز امگا ۳ در تغذیه وریدی باعث افزایش بیان HLA-DR در سطح مونوسیتها و همچنین افزایش نسبت CD4 به CD8 شده که این امر در تعدیل عملکرد سیستم ایمنی و کاهش دیگر پیامدهای نامطلوب از جمله عفونت و طول مدت بستری در بیمارستان و ICU نقش دارد (۷۷).

در یک نتیجه کلی میتوان گفت که امولسیونهای حاوی روغن ماهی ممکن است باعث تغییر واسطه های التهابی و عملکرد سیستم ایمنی و کاهش التهاب و طول مدت بستری در ICU و بیمارستان در بیماران در زمان بعد از عمل جراحی شوند. البته تصور میشود که تجویز قبل از جراحی روغن ماهی نسبت به تجویز آن بعد از عمل جراحی اثرات مفیدتری داشته باشد. اما مطالعات انجام شده بر روی بیماران با وضعیت وخیم بستری شده در ICU به نتیجه یکسانی در این زمینه نرسیده اند و این به دلیل تعداد بسیار کم این مطالعات می باشد. با این حال به نظر میرسد که تجویز روغن ماهی در تغذیه وریدی اثرات مطلوبی بر پیامدهای بالینی ناشی از بیماری و تغذیه وریدی داشته باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

The Effects of Parenteral Fish Oil Administration in ICU Patients

E. Sharifi (MSc) [1], S. Saraf-Bank (MSc) [1], L. Azadbakht (PhD) [1*]

1. Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(Suppl 1); Winter 2014; PP: 85-94.

Received: Jan 30th 2013, Revised: May 1st 2013, Accepted: Jul 10th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Malnutrition is a prevalent problem among ICU patients. After 3-4 days of hospitalization, many patients enter in a negative energy balance. Early nutritional support is an effective way to improve clinical outcomes in these patients. The type of fat emulsion in parentral nutrition is effective on immune system function. There are several evidences emphasized on the beneficial effects of fish oil based lipid emulsions. Regarding to parenteral nutrition importance and the type of lipid emulsion, the aim of this study was to review the effects of omega 3 administration among ICU patients.

METHODS: We searched key words including omega 3, fish oil, and parenteral nutrition in PubMed search engine. 354 papers were obtained. After limiting to title/abstract and human studies, finally 66 papers about sepsis, trauma and surgery was selected.

FINDINGS: Fish oil consumption change the Arachidonic acid metabolism. Most studies conducted on septic and operated patients declared that fish oil consumption can improve clinical outcomes and reduced the inflammatory markers. Furthermore several studies confirmed the beneficial effects of fish oil consumption on length of hospital stay and antibiotic requirement in multiple trauma or head injured patients.

CONCLUSION: It seems that fish oil administration in ICU patients is associated with reduction in inflammatory levels, shorter hospitalization period and improvement of other clinical outcomes contributed to inflammation.

KEY WORDS: *Fish oil, Parenteral nutrition, ICU, Inflammation, Sepsis, Craniocerebral trauma, Digestive system surgical procedure.*

Please cite this article as follows:

Sharifi E, Saraf-Bank S, Azadbakht L. The effects of parenteral fish oil administration in ICU patients. J Babol Univ Med Sci 2014;16(Suppl 1):85-94.

[*]**Corresponding Author; L. Azadbakht (PhD)**

Address: Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, PO Box 81745 Isfahan, I.R. Iran

Tel: +98 311 7922776

E-mail: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

References

1.Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. Intensive Care Med 2010;36(5):735-49.

2.Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. N Engl J Med 2009;361(11):1088-97.

3.Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 2005;24(4):502-9.

4.Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. Clin Nutr 2006;25(1):37-44.

5.McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, et al. Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998;22(6):375-81.

6.Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. Lancet 2006; 367(9516):1101-11.

7. Hill GL. Implications of critical illness, injury, and sepsis on lean body mass and nutritional needs. Nutrition 1998; 14(6):557-8.

8.Hadley JS, Hinds CJ. Anabolic strategies in critical illness. Curr Opin Pharmacol 2002;2(6):700-7.

9.Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. Clin Nutr 2006;25(1):51–59.

10. Singer P, Berger MM, van den BG, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28(4):387-400.

11.de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapyinthe management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch Surg 2010;145(6):547-51.

12.de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50(2):212-8.

13.Mueller C, Bloch AS. Intervention: enteral and parenteral nutrition support. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. Missouri: Elsevier Inc 2008; p: 516.

14.Mueller C, Bloch AS. Intervention: enteral and parenteral nutrition support: In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. Missouri. Elsevier Inc 2008; p: 518.

15.Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. Braz J Med Biol Res2003;36(4):433-46.

16.Kinsella JE. Lipids, membrane receptors, and enzymes: effects of dietary fatty acids. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990;14(Suppl. 5): S200-S217.

17.Senkal M, Geier B, Hannemann M, et al. Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007;31(1):12-17.

18.De Nardi L, Bellinati-Pires R, Torrinhas RS, Bacchi CE, Arias V, Waitzberg DL. Effect of fish oil containing parenteral lipid emulsions on neutrophil chemotaxis and resident macrophages' phagocytosis in rats. Clin Nutr 2008; 27(2):283-8.

19.Torrinhas RS, Jacintho T, Goto H, et al. Cell activation state influences the modulation of HLA-DR surface expression on human monocytes/macrophages by parenteral fish oil lipid emulsion. Nutr Hosp 2011;26(2):311-6.

20.Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Korff G, Schenk HD. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid compositionand leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. Metabolism 1996;45(10):1208-13.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

21.Schauder P, Rohn U, Schafer G, et al. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor expression by lymphocytes inthe postoperative period. Br J Nutr 2002;87(Suppl 1):S103-10.

22.Esmaillzadeh A, Azadbakht L. Consumption of hydrogenated versus nonhydrogenated vegetable oils and risk of insulin resistance and the metabolic syndrome among Iranian adult women. Diabetes Care 2008;31(2):223-6.

23.Esmaillzadeh A, Azadbakht L. Home use of vegetable oils, markers of systemic inflammation, and endothelial dysfunction among women. Am J Clin Nutr 2008;88(4):913-21.

24.Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. Intensive Care Med 2008;34(8):1411-20.

25.Calder PC, Sherrington EJ, Askanazi J, Newsholme EA. Inhibition of lymphocyte proliferation in vitro by two lipid emulsions with different fatty acid compositions. Clin Nutr 1994;13(2):69-74.

26.Wanten GJA. Parenteral lipids in nutritional support and immune modulation. Clin Nutr Sup 2009;4(Issue 1):13-17.

27.Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. Proc Nutr Soc 2009;68(3):252-60.

28.Azadbakht L, Rouhani MH, Surkan PJ. Omega-3 fatty acids, insulin resistance and type 2diabetes. J Res Med Sci 2011;16(10):1259-60.

29.Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acidsand cardiovascular disease. Circulation 2002;106(21):2747-57.

30.Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002;112(4):298–304.

31.Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets mortality: a systematic review. Arch Intern Med 2005;165(7):725-30.

32.Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, butnot alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. Am J Clin Nutr 2006;84(1):5-17.

33.Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006;83(6): 1505S-19S.

34.Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33(4):633-40.

35.Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007;77(5-6): 327-35.

36.Mayer K, Merfels M, Muhly-Reinholz M, et al. Omega- 3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283(2):811-8.

37.Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. Br J Nutr 2002;87(Suppl 1):S89-94.

38.Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. Proc Nutr Soc 2006;65(3):264-77.

39.Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients. Lipids 2004;39(12):1147-61.

40.Gogos CA, Zoumbos N, Makri M, Kalfarentzos F. Medium- and long-chain triglycerides have different effects on the synthesis of tumor necrosis factor by human mononuclear cells in patients under total parenteral nutrition. J Am Coll Nutr1994;13(12):40-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

41.Xu ZZ, Zhang L, Liu T, et al. Resolvins RvE1 and RvD1attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. Nat Med 2010;16(5):592-7.
42.Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated byaspirin treatment that counter proinflammation signals. J Exp Med 2 002;196(8):1025-37.
43.Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. Crit Care Med 2007;35(3):700-6.
44.Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. J Trauma1997;42(2):191-8.
45.Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. TheACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest1992;101(6):1644-55.
46.Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. N Engl J Med1997;336(13):952-53.
47.Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348(16):1546-54.
48.Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.
49.Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997;278(3):234-40.
50.Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, Wang LS. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis. Asian J Surg 2011;34(1):1-10.
51.Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. Crit Care2010;14:R5.
52.Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis.Am J Respir Crit Care Med 2003;167(10):1321-8.
53.Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. Intensive Care Med 2003;29(9):1472-81.
54.Abraham E. Physiologic stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. Crit Care Med 1991;19(5):613-8.
55.Fry DE. Sepsis syndrome. Am Surg 2000;66(2):126-32.
56.Köller M, Senkal M, Kemen M, König W, Zumtobel V, Muhr G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. Clin Nutr 2003;22(1):59-64.
57.Sodergren MH, Jethwa P, Kumar S, Duncan HD, Johns T, Pearce CB. Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double-blind randomised controlled study. Scand J Surg 2010;99(3):153-61.
58.Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. Metabolism 1996;45(10):1208-13.
59.Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. Eur J Nutr 2006;45(1):55-60.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]

60.Badía-Tahull MB, Llop-Talaverón JM, Leiva-Badosa E, et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. Br J Nutr 2010;104(5):737-41.

61.Heller AR, Rössler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 2006;34(4):972-9.

62.Liang B, Wang S, Ye YJ, et al. Impact of postoperativeomega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. World J Gastroenterol 2008;14(15):2434-9.

63.Berger MM, Tappy L, Revelly JP, et al. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. Eur J Clin Nutr 2008;62(9):1116-22.

64.Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. Clin Nutr 2004;23(3):325-30.

65.Kuhnt K, Degen C, Jaudszus A, Jahreis G. Searching for health beneficial n-3 and n-6 fatty acids in plant seeds. Eur J Lipid Sci Technol 2012;114(2):153-60.

66.Giannì ML, Roggero P, Baudry C, et al. The influence of a formula supplemented with dairy lipids and plant oils on the erythrocyte membrane omega-3 fatty acid profile in healthy full-term infants: a double-blind randomized controlled trial. BMC Pediatr 2012;12:164.

67.Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36(Suppl 1):81S-94S.

68.Chang MI, Puder M, Gura KM. The use of fish oil lipid emulsion in the treatment of intestinal failure associated liver disease (IFALD). Nutrients 2012;4(12):1828-50.

69.Asif M. Healtheffects of omega-3,6,9 fatty acids: Perilla frutescens is a good example of plant oils. Orient Pharm Exp Med 2011;11(1):51-9.

70.Gheita T, Kamel S, Helmy N, El-Laithy N, Monir A. Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: effect on cytokines (IL-1 and TNF-α), disease activity and response criteria. Clin Rheumatol 2012;31(2):363-6.

71.Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? Eur Heart J 2012;33(4):436-43.

72.Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Yoneda T, Choudhury GG, Ghosh-Choudhury N. Fish oil prevents breast cancer cell metastasis to bone. Biochem Biophys Res Commun 2010;402(4):602-7.

73.de Matos OG, Amaral SS, Pereira da Silva PE, et al. Dietary supplementation with omega-3-PUFA-richfishoil reduces signs of food allergy in ovalbumin-sensitized mice. Clin Dev Immunol 2012;2012:236564.

74.Ma T, Liaset B, Hao Q, et al. Sucrose counteracts the anti-inflammatory effect of fish oil in adipose tissue and increases obesity development in mice. PLoS One 2011;6(6):e21647.

75.Ghosh S, Decoffe D, Brown K, et al. Fish oilattenuatesomega-6polyunsaturated fatty acid-induced dysbiosis and infectious colitis but impairs LPS dephosphorylation activity causing sepsis. PLoS One 2013;8(2):e55468.

76.Wang X, Li W, Zhang F, Pan L, Li N, Li J. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial. Inflammation 2009;32(5):304-9.

77.Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2008;32(2):236-41.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.18.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.85]