

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Žužić

**Primjena postoperativne enteralne
prehrane**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Žužić

**Primjena postoperativne enteralne
prehrane**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju i reanimatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Daniele Bandić Pavlović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis kratica:

TF - prehrana putem sonde (*eng. tube feeding*)

ONS - oralni nutritivni dodatci (*eng. oral nutritional supplements*)

GALT - crijevima pridruženo limfoidno tkivo (*eng. gut-associated lymphoid tissue*)

MALT - sluznicama pridruženo limfoidno tkivo (*eng. mucosa-associated lymphoid tissue*)

NRS-2002 - Probir nutritivnog rizika (*eng. Nutritional Risk Screening*)

ITM - indeks tjelesne mase

SGA - subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (*eng. Subjective Global Assessment*)

ADH - antidiuretski hormon

TNF- α - čimbenik tumorske nekroze alfa (*eng. tumor necrosis factor alpha*)

IL-1 - interleukin jedan

IL-6 - interleukin šest

BMR - stopa bazalnog metabolizma (*eng. basal metabolic rate*)

ERAS - poboljšani oporavak nakon operacije (*eng. Enhanced Recovery After Surgery*)

NO - dušikov oksid (*eng. nitric oxide*)

NOS - sintaza dušikovog oksida (*eng. nitric oxide synthase*)

IGF - inzulinu sličan faktor rasta (*eng. insulin-like growth factor*)

EPA - eikosapentaenoična kiselina (*eng. eicosapentaenoic acid*)

DHA - dokosaheksaenoična kiselina (*eng. docosahexaenoic acid*)

RNA - ribonukleinska kiselina (*eng. ribonucleic acid*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (*eng. deoxyribonucleic acid*)

ESPEN - Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (*eng. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*)

PEG - perkutana endoskopska gastrostoma

ASPEN - Američko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (*eng. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*)

FEV1 - forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (*eng. forced expiratory volume in 1 second*)

CRP- C-reaktivni protein

Sadržaj

1. Sažetak	
2 Summary	
3. Uvod.....	1
3.1. Povijest enteralne prehrane.....	1
3.2. Putevi i načini primjene.....	2
3.3. Vrste pripravaka	3
4. Primjena enteralne prehrane.....	4
4.1. Zašto enteralni put primjene?	4
4.2. Indikacije za postoperativnu enteralnu prehranu	5
4.3. Kontraindikacije enteralne prehrane	6
4.4. Komplikacije enteralne prehrane	6
5. Nutritivni status u kirurških pacijenata	7
6. Odgovor tijela na kiruršku traumu	8
7. Imunonutricija.....	10
8. Smjernice o enteralnoj prehrani	13
9. Kirurgija probavnog sustava i enteralna prehrana.....	16
9.1. Kirurgija gornjeg dijela probavnog sustava	16
9.1.1. Resekcije jednjaka	17
9.1.2. Gastrektomije.....	18
9.1.3. Kirurgija pankreasa	19
9.2. Kirurgija donjeg dijela probavnog sustava	22
9.3. Transplantacija jetre	22
10. Zaključak.....	25
11. Zahvale	27
12. Literatura:.....	28
13. Životopis	42

1. Sažetak

Primjena postoperativne enteralne prehrane Katarina Žužić

Enteralna prehrana predstavlja unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina putem hranidbenih sondi u želudac, dvanaesnik ili jejunum.

Danas se sve više naglašava njena važnost za što bolji i brži oporavak pacijenata nakon operacije. Stara je dogma da pacijenti poslije operacija probavnog sustava ne smiju primati ništa na usta jer se tako poboljšava cijeljenje anastomoze i da probavni trakt nije u funkciji do pojave prvih zvukova peristaltike. Suprotno tome, dokazano je da je postoperativna primjena enteralne prehrane u prva 24 sata od operacije sigurna i čak pozitivno utječe na cijeljenje anastomoze, a funkcija gastrointestinalnog trakta vraća se ubrzo nakon operacije čak i u odsutnosti peristaltike. Također, enteralna prehrana sprječava translokaciju bakterija.

U početku ovog rada upoznajemo se s terminom enteralne prehrane, njenim počecima, načinima primjene i vrstama pripravaka.

Nadalje objašnjavamo važnost enteralnog puta primjene i koje su prednosti u odnosu na parenteralni put. Govorimo i o indikacijama, kontraindikacijama, kao i komplikacijama primjene enteralne prehrane.

U idućim odlomcima navodimo važnost procjene stanja uhranjenosti kirurških pacijenata, kako pothranjenost može biti povezana s lošijim postoperativnim ishodima i koje su metode procjene nutritivnog statusa. Također govorimo o odgovoru tijela na kiruršku traumu koji može štetno utjecati na ishod. Svi ti negativni aspekti mogu se korigirati i ublažiti primjenom enteralne prehrane.

Razvitak enteralne prehrane napreduje i u primjeni se javljaju pripravci pojačani imunonutrijentima koji dodatno moduliraju imunološki i metabolički odgovor koji se javlja uslijed stresa povezanog uz kiruršku traumu. Stoga nudimo pregled djelovanja glavnih imunonutrijenata i njihove primjene u kliničkoj praksi.

Pri kraju rada sažimamo trenutne smjernice o enteralnoj prehrani i podatke iz literature koji govore o njenoj primjeni u kirurgiji probavnog sustava: resekcijama jednjaka, gastrektomijama, kirurgiji pankreasa, zatim kirurgiji donjeg dijela probavnog sustava te primjeni nakon transplantacije jetre.

Zaključno, nema sumnje u sigurnost primjene postoperativne enteralne prehrane. Štoviše, njena se primjena pokazala korisnom u usporedbi s parenteralnom ili nikakvom nutritivnom potporom. Smanjuje stopu postoperativnih komplikacija, ponajprije infektivnih, skraćuje boravak u bolnici i naposljetku, smanjuje troškove liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: enteralna prehrana, postoperativna prehrana, imunonutricija

2. Summary

Postoperative enteral nutrition

Katarina Žužić

The enteral nutrition involves food intake or commercial nutritional solutions intake via feeding tubes into stomach, duodenum or jejunum.

Today, there is an emphasis on the importance of enteral nutrition for the patient's optimal recovery after surgery. The old dogma says that patients should not receive anything by mouth after gastrointestinal surgery because it improves anastomosis healing. It also says that gastrointestinal tract does not return its function until the bowel sounds are positive.

Unlike this, it has been proven that the use of enteral nutrition in the first 24 hours after surgery is safe and even has positive effects on anastomosis healing, and gastrointestinal tract function returns soon after surgery, even in the absence of peristalsis. Enteral nutrition prevents bacteria translocation as well.

In the beginning of the thesis the term of enteral nutrition is introduced, its beginnings, the ways of administration and types of formulas.

Next, the importance of the enteral route of administration and its advantages comparing to parenteral nutrition are explained. Also, indications, contraindications, as well as complications of the use of enteral nutrition are discussed.

In the next two chapters the importance of nutritional assessment of surgical patients is suggested. The association of malnutrition and adverse postoperative outcomes is explained and the methods of nutritional risk assessment are mentioned. Then, the body response to surgical trauma which may adversely affect the outcome is dealt with. All those negative aspects may be corrected or mitigated with the use of enteral nutrition.

The development of enteral nutrition has been improved and nowadays there is the use of immunoenhanced formulas which additionally modulate immune and metabolic stress response related to surgical trauma. Therefore, we offer the review of the main immunonutrients activity and its use in clinical practice.

In the end of the thesis current guidelines on enteral nutrition and information from the literature which refer to its use in the gastrointestinal surgery are summarized: esophagus resections, gastrectomies, pancreas surgery, lower gastrointestinal tract surgery and the use after liver transplantation.

In the conclusion, the safety of the use of postoperative enteral nutrition is indisputable. Moreover, it has shown the benefits compared to parenteral nutrition or conditions without nutritional support. It decreases the postoperative complications rate, primarily the infectious ones, it reduces the length of hospital stay and, ultimately, it reduces the treatment costs.

KEY WORDS: enteral nutrition, postoperative nutrition, immunonutrition

3. Uvod

Klinička prehrana u užem smislu obuhvaća enteralnu i parenteralnu prehranu (1).

Enteralna prehrana podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina, primarno uz korištenje hranidbenih sondi, u želudac, dvanaesnik ili jejunum (2). U literaturi se može naći i proširena definicija enteralne prehrane koja uz prehranu putem sonde (engl. tube feeding, TF) u enteralnu prehranu ubraja i prehranu putem oralnih nutritivnih dodataka (eng. oral nutritional supplements, ONS).

U kirurškoj praksi prednost se daje enteralnoj prehrani pred parenteralnom prehranom i naglasak se stavlja na što raniju primjenu postoperativne enteralne prehrane (3).

3.1. Povijest enteralne prehrane

Povijest enteralne prehrane seže do 3000 godina prije Krista, kada su stari Egipćani primjenjivali nutritivne klizme kao alternativni način hranjenja bolesnika i liječenje proljeva (4). U 16. stoljeću prvi puta je zabilježena dostava prehrane u gornji gastrointestinalni trakt (jednjak) primjenom šupljih cijevi obloženih životinjskim mjehurima (5). Primjenu nutritivne sonde za unos hrane u želudac opisao je u 18. stoljeću John Hunter. Sonda je bila načinjena od kitove kosti i jeguljine kože (6). Danas enteralna prehrana obuhvaća modernu nazogastričnu prehranu putem finih polietilenskih sondi (7), nazojejunalnih sondi, perkutane endoskopske gastrostome i radiološki umetnutih gastrostoma (8-10). Značajno za razvitak enteralne prehrane bilo je kada su 1958. godine Barron i Fallis razvili prvu enteralnu pumpu i načine kontinuirane primjene enteralnih pripravaka (6).

3.2. Putevi i načini primjene

Enteralna prehrana može se primjenjivati oralno, nazogastričnom, nazoduodenalnom ili nazojejunalnom sondom te putem gastrostome ili jejunostome.

Nazogastrične sonde koriste se za pacijente koji ne mogu gutati ili ne mogu tolerirati oralni unos hrane. Većinom se nazogastrična sonda postavlja naslijepo, ali ponekad se za postavljanje koristi endoskopija. To se događa u slučajevima ezofagealnih striktura i atonije želuca (11). U prvom slučaju nazogastrična intubacija potrebna je ili tijekom dijagnostičke endoskopije ili neposredno nakon endoskopske dilatacije (12). U drugom slučaju prehrane sonde rijetko spontano prolaze kroz pilorus i trebaju biti postavljene u jejunum ili duodenum putem endoskopije.

Kod pacijenata sa neurološkim poremećajima mehanizma gutanja ili atonijom želuca, regurgitacijom ili aspiracijom pripravaka danih nazogastrično potreban je prekid nazogastričnog hranjenja, a navedene nuspojave mogu se zaobići direktnom duodenalnom ili jejunalnom prehranom (11). Često o vrsti pristupa (želudac ili crijevo) odlučuje pitanje želučanog rezidualnog volumena (13).

Postoji nekoliko tehnika dopremanja hrane u crijevo, a to su: metoda bolusa, intermitentna infuzija i konstantna infuzija. Metodom bolusa hrana se doprema nekoliko puta dnevno kroz sondu u količinama od po 100 do 400 ml. Uz tu metodu vezane su komplikacije poput proljeva, grčeva, mučnina, nadutosti i abdominalne nelagode. Intermitentna infuzija metoda je u kojoj se pomoću mehaničke crpke enteralna formula doprema u probavni sustav 8 do 12 sati. Hranjenje se uglavnom vrši noću i ostavlja bolesniku slobodu za obavljanje uobičajenih aktivnosti. Konstantna infuzija metoda je koja se primjenjuje u jedinicama intenzivnog liječenja, a u kojoj se hrana doprema putem automatske crpke tijekom 24 sata (14).

Crpke u enteralnoj prehrani razvijene su u 20. stoljeću kad je prepoznato da je spora i konstantna prehrana potrebna u starijih i kritično bolesnih pacijenata, kao i onih na duodenalnoj i jejunalnoj prehrani. Crpka se smatrala boljim načinom primjene nego

gravitacijom vođen bolus ili kontinuirana infuzija regulirana stezaljkom (15). Do kasnih 90-ih crpke za enteralnu prehranu razvile su dodatna sigurnosna svojstva, uključujući mikroprocesorsku kontrolu, ekrane za opcije programiranja, poboljšanu identifikaciju alarmantnih stanja, automatsko ispiranje sonde, zaštitu protiv slobodnog protoka i protiv prekomjerne infuzije (16,17).

3.3. Vrste pripravaka

Prema kemijskom sastavu formule za enteralnu prehranu dijele se na: pripravke iz kućne radinosti, polimerne formule, oligomerne ili semielementarne te monomerne ili elementarne pripravke.

Pripravci iz kućne radinosti imaju puno nedostataka- ne može se odrediti sa sigurnošću vrsta i količina sastojaka, mogu biti izloženi bakterijskoj kontaminaciji te češće uzrokuju grčeve i proljeve.

Polimerne formule sadrže dušik u obliku intaktnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze te lipide kao dugolančane ili kombinaciju dugolančanih i srednjelančanih triglicerida. Također sadrže minerale, oligoelemente i vitamine. Osmolarnost pripravaka približna je osmolarnosti plazme (oko 300 mOsmol/l).

Oligomerni pripravci sadrže proteine u obliku dipeptida, tripeptida i slobodnih aminokiselina, ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba te masti u obliku dugolančanih ili kombinacije dugolančanih i srednjelančanih triglicerida. Sadrže i minerale, vitamine te oligoelemente. Oligomerni pripravci nemaju prednost u odnosu na polimerne i koriste se za posebne indikacije.

Monomerni pripravci sadrže aminokiseline, monosaharide, disaharide, minimalne količine masti u obliku srednjelančanih triglicerida i esencijalnih masnih kiselina te

natrij i kalij u neznatnim količinama. Pripravci su hiperosmolarni (500-900 mOsmol/l) te je česta nuspojava proljev, a indicirani su kod teških malapsorpcija i sličnih stanja budući da za resorpciju elementarnih pripravaka nisu potrebni probavni enzimi (14,18).

Za većinu pacijenata u kirurškoj praksi prikladna je standardna polimerna formula koja sadrži cijele, tj. intaktne proteine (3).

Posebna vrsta su i pripravci obogaćeni imunonutrijentima, ali o njima će biti riječi kasnije u odlomku o imunonutriciji.

4. Primjena enteralne prehrane

4.1. Zašto enteralni put primjene?

U perioperativnoj prehrani danas se preporučuje enteralna nad parenteralnom prehranom (19). Kada se govori o perioperativnoj prehrani najviše je riječ o prehrani vezanoj uz gastrointestinalne operacije. Nekada se smatralo da „odmaranje crijeva“ i praksa „ništa na usta“ poboljšava cijeljenje anastomoze i sprječava mučninu i povraćanje, no nedavno je postalo jasno da se funkcija gastrointestinalnog trakta vraća brzo poslije operacije i nutrijenti u lumenu crijeva pospješuju hipertrofiju crijeva i cijeljenje anastomoze (20).

Gastrointestinalni trakt važan je zbog svoje uloge u imunološkom sustavu- najveći je izvor imunogenog tkiva u tijelu. Naime, u crijevima se nalazi GALT (eng. gut-associated lymphoid tissue) ili crijevima pridruženo limfoidno tkivo, oblik MALT-a (eng. mucosa-associated lymphoid tissue, sluznicama pridruženo limfoidno tkivo), koje je odgovorno za 60 do 70 posto ukupne imunosti (21,22). Osim urođene imunosti (fizička barijera, Panethove stanice koje luče nespecifične antimikrobne tvari), crijevo pruža i specifičnu imunost. Stanice mikrovila prezentiraju antigene limfocitima u Peyerovim pločama te se stvaraju ciljana antitijela na intraluminalne

antigene. Imunoglobulini A predstavljaju intraluminalnu imunost i odgovorni su za sprečavanje translokacije bakterija u krvotok (22).

Ono što se događa kod dugotrajnog gladovanja (čemu su često izloženi kirurški pacijenti) utječe upravo na ovu funkciju gastrointestinalnog trakta. U odsutnosti enteralne prehrane atrofiraju crijevne resice i povećava se propusnost sluznice crijeva što omogućuje translokaciju bakterija i, posljedično, bakterijemiju (23). Enteralna prehrana, dakle, smanjuje te štetne učinke i uz rani početak enteralne prehrane vežu se bolji ishodi (21,24).

Možemo nabrojati brojne prednosti enteralne prehrane u odnosu na parenteralnu: manji rizik infekcija (25,26), smanjena intestinalna permeabilnost i niža incidencija hiperglikemije (25), niža cijena (27), poboljšano cijeljenje rane (28), manje životno ugrožavajućih komplikacija (26,29), smanjena duljina ostanka u bolnici (29).

4.2. Indikacije za postoperativnu enteralnu prehranu

Perioperativna prehrana obuhvaća preoperativnu i postoperativnu prehranu. Danas se naglasak sve više stavlja na preoperativnu prehranu, no ona nije tema ovog rada pa ćemo se više posvetiti postoperativnoj prehrani.

Što se tiče postoperativne prehrane, smatra se da su prekidi unosa hrane poslije operacije nepotrebni u većine pacijenata. Nutritivna potpora enteralnim putem trebala bi se inicirati bez odgađanja u: pacijenata koji su u nemogućnosti jesti više od 7 dana perioperativno, čak i ako nisu pothranjeni, te u pacijenata koji oralnim unosom hrane ne mogu održati više od 60% preporučenog unosa više od 10 dana (3).

Primarno je da nutrijenti u lumen budu dostavljeni što ranije nakon operacije. Dokazano je da je u slučajevima kada je enteralna prehrana bila započeta u prva 24 sata od operacije bio zabilježen pad morbiditeta, a i mortaliteta (21).

Zbog toga što se funkcija tankog crijeva vraća ranije nego funkcija želuca rana postoperativna enteralna prehrana provodi se putem nazoenteralnih sondi ili putem jejunostome (30).

4.3. Kontraindikacije enteralne prehrane

Preduvjet enteralne prehrane je strukturalno i funkcionalno podoban probavni sustav (31). Enteralni put ne preferira se kod sljedećih kontraindikacija: intestinalne opstrukcije ili ileusa, teškog šoka te intestinalne ishemije (3). Često se enteralna prehrana odgađa i u slučajevima uporne mučnine i povraćanja, intenzivne postprandijalne boli, proljeva, malapsorpcije, „high output“ fistule i gastrointestinalnih krvarenja (1,32,33).

4.4. Komplikacije enteralne prehrane

Uvijek pri upotrebi enteralne prehrane treba misliti i na njene komplikacije. One se mogu podijeliti na: gastrointestinalne, mehaničke i metaboličke komplikacije (34).

U gastrointestinalne komplikacije ubrajamo mučninu i povraćanje, proljev, konstipaciju, malapsorpciju i maldigestiju.

Mehaničke komplikacije su aspiracija, malpozicija sonde i začepljenje sonde.

U metaboličke komplikacije spadaju: hiperglikemija ili hipoglikemija, elektrolitni disbalans, rana sitost, dehidracija te „refeeding“ sindrom (34). Hiperglikemija može nastati zbog inzulinske rezistencije uzrokovane traumom i trebalo bi često testirati urin na glukozu, kao i mjeriti količinu glukoze u krvi (11).

Većina blažih gastrointestinalnih komplikacija uspješno se rješava simptomatskom terapijom ili smanjenjem protoka infuzije enteralne prehrane (35).

5. Nutritivni status u kirurških pacijenata

Poznato je da postoji povezanost između lošeg nutritivnog statusa i ishoda poslije operacije. Stoga je važna komponenta preoperativne evaluacije kirurških pacijenata i procjena nutritivnog statusa (36).

Cilj te procjene je identificirati pacijente koji su u nutritivnom riziku zbog kirurškog stresa (21). Bitno je napomenuti da nutritivni rizik nije isto što i malnutricija (37).

Preoperativno pacijenti mogu biti u malnutriciji zbog neoplazme, nemogućnosti gutanja, manjkavog pristupa prehrani ili disfunkcije gastrointestinalnog trakta (19).

Pacijenti koji su pod visokim nutritivnim rizikom su oni koji bi trebali biti podvrgnuti operacijama jednjaka, pankreasa, rekonstrukciji stijenke abdomena ili hepatobilijarnim operacijama (37). To su pacijenti kod kojih se očekuje da će biti „ništa na usta“ barem 5-7 dana prije nego će voljno moći unositi adekvatnu količinu proteina i kalorija (21).

Postoji mnogo alata za procjenu rizika (37), ali samo je NRS-2002 (Nutritional Risk Screening, Probir nutritivnog rizika) potvrđen i podržan kao dokaz prvog stupnja i uspješan je za kiruršku populaciju (21,38). U NRS-u postoji inicijalni i finalni skrining. U inicijalnom skriningu gleda se je li pacijentov ITM manji od 20.5, je li gubio na težini u zadnja 3 mjeseca, je li smanjio unos hrane zadnjih tjedan dana te je li teško bolestan. Ukoliko je odgovor na neko od tih pitanja potvrđan, pristupa se finalnom skriningu gdje se procjenjuje težina nutritivnog statusa i težina bolesti koja dovodi do povećanih potreba te se pacijentu dodjeljuje konačan skor. Svi pacijenti čiji je skor veći ili jednak 3 su pod nutritivnim rizikom (39).

Uz NRS, smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam preporučuju i subjektivnu općenitu procjenu nutritivnog statusa (subjective global assessment, SGA) i vrijednosti serumskog albumina <30 g/L (39,40).

U subjektivnoj općenitoj procjeni nutritivnog statusa kombiniraju se pet obilježja iz anamneze i četiri obilježja iz kliničkog pregleda kako bi se procijenio nutritivni status

bolesnika. Bolesnici se rangiraju u tri kategorije: dobro uhranjene (A), umjereno pothranjene ili izložene riziku od malnutricije (B) te izrazito pothranjene (C). Tehnika je širokodostupna i jeftina, s dobrom reproducibilnošću (31,41,42). Rezultati SGA koreliraju s učestalošću infekcije, duljinom boravka u bolnici, serumskim albuminom, transferinom, mišićnom snagom i drugim objektivnim parametrima (43).

Razina serumskog albumina je dobar prognostički indikator lošeg ishoda, ali je zapravo loš indikator stvarnog nutritivnog stanja (21).

Kod procjene nutritivnog statusa treba još nadodati da pothranjeni mogu biti i pretili ljudi koji imaju slabo razvijenu mišićnu masu. Takav tip pretilosti naziva se sarkopenijska pretilost i u većini slučajeva može biti slabije prepoznata (44,45), a ti pacijenti uistinu imaju viši rizik značajnih perioperativnih komplikacija (21).

6. Odgovor tijela na kiruršku traumu

Odgovor na kiruršku traumu, tj. stres, koji korelira sa stupnjem traume, uključuje endokrini i upalni odgovor (46). Ozljeda stimulira hipotalamičko-hipofizno-adrenalnu os što rezultira pojačanim izlučivanjem kortizola, adrenalina, glukagona, hormona rasta, aldosterona i ADH-a (47). Upalni odgovor odnosi se na oslobađanje brojnih citokina uključujući TNF- α , IL-1 i IL-6 (47).

Svi medijatori koji se oslobađaju u stresnom odgovoru stvaraju katabolično stanje te su potrebe za energijom kirurških pacijenata povećane (36). Zbog katabolizma glikogena, masti i proteina u cirkulaciju se oslobađaju glukoza, slobodne masne kiseline i aminokiseline, a ti supstrati preusmjereni su u svrhu cijeljenja rane i imunološkog odgovora (3).

Gledajući sa strane metabolizma, tijelo odgovara na kirurški stres tako da povisuje stopu bazalnog metabolizma (eng. basal metabolic rate, BMR), trošeći zalihe dušika i stvarajući negativnu bilancu dušika (48).

Da bi rehabilitacija pacijenta i cijeljenje rane bili optimalni tijelo bi trebalo biti u anaboličnom stanju. Nedavne studije pokazale su da mjere koje smanjuju kirurški stres mogu smanjiti katabolizam te poduprijeti anabolizam (3). Mjere su objedinjene u programu ERAS (eng.enhanced recovery after surgery) ili programu poboljšanog oporavka nakon operacije.

Spomenut ćemo stoga koji su, s metaboličkog i nutritivnog stajališta, ključni aspekti perioperativne njege prema ERAS-u:

1. Izbjegavanje dugih perioda preoperativnog gladovanja
2. Ponovno uspostavljanje oralnog unosa hrane što prije moguće nakon operacije
3. Integracija prehrane u cjelokupnu brigu za pacijenta
4. Metabolička kontrola, npr. glukoze u krvi
5. Redukcija čimbenika koji pogoršavaju katabolizam povezan sa stresom ili oštećenu gastrointestinalnu funkciju
6. Rana mobilizacija (3)

Vidljivo je da u programu najznačajnije mjesto zauzima upravo prehrana pacijenta, a što se tiče postoperativne prehrane, naglašava se važnost što ranijeg uspostavljanja prirodnog puta hranjenja.

7. Imunonutricija

Danas je sve više dokaza da je kirurška trauma povezana s imunološkom disregulacijom, oksidativnim stresom i oštećenjem imunološkog sustava, što izlaže pacijente povećanom riziku od infekcija (49). Postoperativne infektivne komplikacije i dalje ostaju česte, unatoč naprecima u elektivnoj kirurgiji, te pridodaju duljini ostanka u bolnici, troškovima liječenja i potencijalnom prekomjernom mortalitetu (50).

U strategijama za smanjenje postoperativnih infekcija i njima pridruženih troškova artificijelna prehrana je prepoznata kao važan dio skrbi za pacijenta (51). Fokus se preusmjerio s pukog nadomještanja energije i zahtjeva za dušikom na novi koncept nadomještanja odabranih nutrijenata, poglavito arginina, glutamina i omega-3 masnih kiselina, zbog njihova specifičnog farmakološkog učinka. Cilj novije prehrane je modulirati posttraumatski upalni odgovor i oduprijeti se postoperativnom imunološkom oštećenju (51).

Slijedi kratki prikaz glavnih imunonutrijenata i njihova načina djelovanja.

Arginin je uvjetno esencijalna aminokiselina, što znači da se sintetizira u tijelu, ali u nedovoljnim količinama da odgovori na zahtjeve metaboličkih potreba u stanjima stresa, kao što su npr. operacija, trauma ili rast (52). Tijekom stresa, arginin je primarni izvor energije za T limfocite, stoga pomaže održati imunološke funkcije i smanjuje rizik od infekcija (53-55). NO-sintaza (NOS) upotrebljava arginin kao izvor za proizvodnju NO, a NO povećava oksigenaciju i mikroperfuziju uzrokujući vazodilataciju (56,57). Takav učinak ima pozitivan efekt na sposobnost tijela da se bori protiv infekcija zbog regrutacije leukocita i makrofaga (58). Ipak, vazodilatacija može biti zabrinjavajući učinak u pacijenata sa septičkim šokom, te se arginin treba primjenjivati s oprezom u toj podskupini pacijenata (53,59). Arginin također može biti metaboliziran pomoću arginaze-1 u ornitin i ureu da bi se proizveo hidrokisprolin. Hidrokisprolin je uključen u cijeljenje rane i rast vezivnog tkiva (60,61). Farmakološke doze arginina induciraju stimulaciju hipofiznog hormona rasta, IGF-a,

prolaktina, inzulina i drugih, što rezultira pozitivnim efektom na cijeljenje rane i imunološke funkcije (62).

Glutamin je najobilnija aminokiselina u ljudskom tijelu, no funkcija mu nije samo strukturalna (63). Koristan je kao energetski supstrat i glavni izvor energije za enterocite, makrofage i limfocite, te mu se pridružuju iduće sposobnosti: stanično signaliziranje, antioksidativna funkcija (prekursor u sintezi glutaciona), kao imunomodulator umanjuje imunološki odgovor na izvanjsku noksu uravnotežujući ga, te povisuje ekspresiju proteina toplinskog šoka (64). Također pojačava metabolizam glukoze (65,66). Glutamin se, kao i arginin, smatra uvjetno esencijalnom aminokiselinom jer se u stanjima stresa njegove zalihe brzo troše (63). U stanjima stresa postoji tok endogenog glutamina iz mišića u druga tkiva i organe, kao što su crijeva, koštana srž, mozak, imunosne stanice i fibroblasti (51). U eksperimentima na životinjama kao i u kliničkim ispitivanjima pokazano je da nadomjesci glutamina ponovno uspostavljaju integritet gastrointestinalne barijere i umanjuju translokaciju bakterija (64).

Omega-3 masne kiseline su dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline. Dva glavna tipa omega-3 masnih kiselina su: eikosapentaenoična (EPA) i dokosaheksaenoična kiselina (DHA) (58), derivati α -linolenske, također omega-3, kiseline (63). EPA i DHA uglavnom se nalaze u ribi i morskoj hrani, a linolenska kiselina u sjemenkama lana, kanola ulju, soji, perili te orahovom ulju i esencijalna je za čovjeka (67). EPA i DHA imaju brojna protuupalna i anabolička svojstva (63). Snižavaju razinu arahidonske kiseline i povisuju proizvodnju rezolvina i protektina, koji imaju ulogu u rezoluciji upale i pojačavaju cijeljenje rane (68,69). Također, EPA i DHA poboljšavaju funkciju limfocita te tako pojačavaju imuni odgovor (70). Kao lipidi ugrađuju se u fosfolipidni dvosloj membrana stanica i staničnih organela gdje utječu na strukturalni integritet, transportne sisteme, fluidnost membrane, stvaranje receptora i signaliziranje, međustanične interakcije i aktivnost površinskih staničnih enzima (71). Općenito, omega-3 masne kiseline preko proizvodnje eikosanoida pojačavaju stanično posredovan imunosni odgovor, pojačavaju otpornost na

infekcije, inhibiraju upalne bolesti, funkciju trombocita, trombozu i preveniraju aterosklerozu (62).

Nukleotidi su niskomolekularni intracelularni spojevi koji su supstrat za izgradnju ribonukleinske (RNA) i deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Esencijalni su za brzoumnažajuće stanice kao što su T limfociti- za njihovo sazrijevanje, proliferaciju i funkciju (72,73). Pokazalo se da prehrana uz dodatke nukleotida povećava površinu crijevnih resica, proteine sluznice i enzime četkaste prevlake u gastrointestinalnom traktu (74).

Najčešća je kombinacija glutamina, arginina i omega-3 masnih kiselina (63). Upotreba tih formula u kirurških pacijenata smanjila je postoperativne komplikacije i duljinu ostanka u bolnici (75,76). U analizi literature u kojoj se uspoređivala prehrana s dodatkom samo arginina, samo omega-3 masnih kiselina i prehrana s dodatkom arginina i omega-3 masnih kiselina zajedno, najbolji rezultati dobiveni su u posljednjoj skupini (76).

U pacijenata podvrgnutima velikim gastrointestinalnim operacijama perioperativna imunonutricija je značajno smanjila i stopu postoperativnih infekcija i duljinu ostanka u bolnici, a obećavajući rezultati dobiveni su i kod negastrointestinalnih operacija, posebice u kirurgiji glave i vrata i u kardiokirurgiji (77).

U metaanalizi Mazakija i sur. dobiveni su rezultati da je imunonutricija enteralnim putem smanjila incidenciju 7 od 9 ispitivanih komplikacija: svih infekcija općenito, svih komplikacija ukupno, mortaliteta, infekcija rane, intraabdominalnih apscesa, curenja anastomoze i sepse, sve nakon gastrointestinalnih operacija. Imunonutricija parenteralnim putem pokazala se boljom jedino kod komplikacija pneumonije i infekcija urinarnog trakta (78).

Braga ističe ključne aspekte perioperativne imunonutricije: imunonutricija pojačava imunosni odgovor domaćina te poboljšava crijevnu oksigenaciju nakon operacije, smanjuje stopu postoperativnih infekcija i duljinu ostanka u bolnici kirurških

pacijenata koji su podnijeli velike gastrointestinalne operacije, isplativija je u odnosu na standardnu prehranu te bi svi pacijenti koji idu na velike gastrointestinalne operacije trebali primati perioperativnu imunonutriciju bez obzira na njihov početni nutritivni status (49).

Ipak, treba naglasiti da smjernice ne preporučuju imunonutriciju u pacijenata sa teškom sepsom jer bi kod istih mogla biti štetna (79-81).

Što se tiče vremena primjene, naglašavalo se da je potrebno nekoliko dana da imunonutrijenti budu inkorporirani u tkiva i počinju mijenjati protuupalne medijatore i profil masnih kiselina (51). Ipak, suprotno prijašnjim nalazima, preoperativna farmakonutricija nema uspjeha u donošenju koristi nad standardnim formulama kad se koristi kao jedina intervencija. Prihvatljiva korist od farmakonutricije izvještavana je jedino kod peri- i postoperativne primjene (82).

8. Smjernice o enteralnoj prehrani

Sažet ćemo smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) o enteralnoj prehrani u kirurgiji uključujući transplantaciju organa, a koje se tiču postoperativne prehrane.

Općenite preporuke kažu da je prekid unosa hrane poslije operacije u većine pacijenata nepotreban.

Nutritivna potreba, ako je moguće enteralnim putem, trebala bi se inicirati bez odgode u: pacijenata koji čak i nisu očito pothranjeni, ako je predviđeno da će isti biti u nemogućnosti jesti više od 7 dana u perioperativnom periodu te u pacijenata koji ne mogu održavati više od 60% preporučenog unosa više od 10 dana. Treba razmatrati kombinaciju enteralne s parenteralnom prehranom kod pacijenata kod kojih postoji indikacija za nutritivnu potporu i kod kojih energetske potrebe ne mogu biti postignute (<60% kalorijskih zahtjeva) enteralnim putem.

Enteralni put se preferira uvijek, osim u idućim kontraindikacijama: intestinalna opstrukcija ili ileus, teški šok i ishemija crijeva.

Kad se govori o samoj primjeni, trebalo bi inicirati normalan unos hrane ili enteralnu prehranu rano nakon gastrointestinalnih operacija. Oralni unos hrane, uključujući bistro tekućine, može biti iniciran unutar nekoliko sati od operacije kod većine pacijenata podvrgnutih resekcijama kolona. Međutim, oralni unos hrane treba biti prilagođen individualnoj toleranciji i tipu operacija koja je izvedena. Enteralnu prehranu sondama trebalo bi uvesti kod pacijenata u kojih se ne može inicirati rana oralna prehrana, sa posebnim obzirom na one: podvrgnute velikim onkološkim gastrointestinalnim ili operacijama glave i vrata, sa teškom traumom, s očitom pothranjenošću u vrijeme operacije, u onih u kojih bi oralni unos bio neadekvatan (<60%) više od 10 dana. Ta prehrana trebala bi se inicirati unutar 24 sata od operacije. Trebala bi se započeti niskim protokom (npr. 10-20 ml/h) zbog ograničene tolerancije crijeva. Može potrajati 5-7 dana da se dostigne ciljni unos i to se ne smatra štetnim. Tijekom ostanka u bolnici treba redovito procjenjivati nutritivni status i, ukoliko je potrebno, nastaviti nutritivnu potporu nakon otpusta iz bolnice.

Od vrsti sondi, nazojejunalna sonda ili jejunostoma preporučuju se za sve kandidate za enteralnu prehranu koji su podvrgnuti velikim gastrointestinalnim operacijama. Kada se izvode anastomoze u proksimalnom gastrointestinalnom traktu, sonda za enteralnu prehranu treba se postaviti distalno od anastomoze. Kod dugoročne enteralne prehrane (>4 tjedna) treba razmatrati postavljanje perkutane endoskopske sonde (npr. PEG).

Glede vrste pripravka, u većine pacijenata prikladna je formula s cijelim proteinima. Enteralna prehrana s imunomodulirajućim tvarima, neovisno o nutritivnom riziku, koristi se kod pacijenata: koji su podvrgnuti velikim operacijama glave i vrata zbog raka (laringektomija, faringektomija), koji su podvrgnuti velikim abdominalnim operacijama zbog raka (ezofagektomija, gastrektomija, pankreatikoduodenektomija) te kod teških trauma.

Kada god je moguće davanje formula se započinje 5-7 dana prije operacije, a svakako se mora nastaviti postoperativno 5-7 dana poslije operacije kod nekomplikiranih operacija.

Nakon transplantacije srca, pluća, jetre, pankreasa i bubrega treba inicirati ranu normalnu ili enteralnu prehranu. Čak i nakon transplantacije tankog crijeva nutritivna potpora trebala bi se započeti rano, ali s opreznim pojačavanjem (3).

Na temelju relevantnih medicinskih dokaza 2014. godine dovršene su hrvatske smjernice za enteralnu nutritivnu potporu kod kirurških bolesnika. U izradi smjernica sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Hrvatskog društva za kliničku prehranu, Hrvatskog kirurškog društva, Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju, Hrvatskog traumatološkog društva te Hrvatskog društva za anesteziologiju i reanimatologiju. U tim smjernicama kao glavne indikacije za primjenu nutritivne potpore ističu se prevencija i liječenje malnutricije. Kao prvi korak u definiranju potrebe za nutritivnom potporom navodi se procjena nutritivnog statusa bolesnika i težine kliničke slike osnovne bolesti. I ovdje se prekid enteralne prehrane nakon operacije smatra nepotrebnim, u nekih bolesnika i štetnim. Također se ističe prednost rane enteralne prehrane, pri kojoj se količina oralnog unosa treba prilagoditi stanju gastrointestinalne funkcije i individualne tolerancije. Može se započeti s 10 do 20 ml/h tijekom prvih 12 do 24 sata. Nužan je nadzor kliničkih znakova (stanja svijesti, temperature, pulsa, tlaka, znakova edema ili dehidracije), stanja pojedinih organa (srce, pluća, probavni sustav) te apetita kako bi se rano prepoznale i spriječile moguće komplikacije enteralne prehrane. Također se navodi da je najmanje 50% od procijenjene dnevne nutritivne potpore dovoljno da očuva integritet sluznice crijeva, očuva imunitet i utječe na težinu stanja bolesti (83).

Što se tiče smjernica o imunonutriciji, Američko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ASPEN) preporučuje da pacijenti koji su podvrgnuti velikim operacijama glave i vrata ili abdominalnim operacijama karcinoma, traumi, opeklinama ili su kritično bolesni te na mehaničkoj ventilaciji, primaju enteralne formule obogaćene argininom, glutaminom, nukleinskim kiselinama, omega-3 masnim kiselinama i

antioksidansima, uz oprez u primjeni kod pacijenata s teškom sepsom (79). Protokol primjene imunonutricije, prema Skupu Sjeverne Amerike o kirurškoj prehrani, uključuje primjenu 500-1000 ml/dan imunonutritivne formule koja sadrži arginin, omega-3 masne kiseline i nukleotide tijekom 5 dana preoperativno, praćene primjenom najmanje 1000 kcal imunonutritivne formule dnevno tijekom 5 dana postoperativno (38).

9. Kirurgija probavnog sustava i enteralna prehrana

Mnoge bolesti probavnog sustava predstavljaju izazov osiguranju adekvatnog unosa hrane. Prisutni su gladovanje, odgođeni unos hrane zbog operacije, mučnina, zakašnjeli pokreti crijeva, bol, katabolički odgovor, manjak fizičke aktivnosti i apetita (84). Smanjeni unos hrane tijekom boravka u bolnici je najpredvidljiviji čimbenik za nutritivni rizik povezan s negativnim ishodima: neželjenim gubitkom tjelesne težine, većom stopom postoperativnih komplikacija, smanjenim kognitivnim sposobnostima, više depresivnih simptoma, smanjenom funkcijom i većim mortalitetom (85,86).

Prije je bio prisutan vrlo restriktivan stav o uvođenju oralne i enteralne prehrane do nekoliko dana nakon operacije, jer se čekala normalna funkcija crijeva. Danas se enteralna prehrana uvodi već 8 sati nakon operacije (84). Rana postoperativna enteralna prehrana učinkovita je i dobro se podnosi (87). Povezana je s povoljnim ishodima, kao što su smanjena incidencija postoperativnih infekcija i poboljšano cijeljenje tkiva (88). U slučaju lošeg motiliteta crijeva uporaba prokinetika (metoklopramida i eritromicina) smanjuje rezidualni želučani volumen i poboljšava postotak uspješno hranjenih pacijenata (89).

9.1. Kirurgija gornjeg dijela probavnog sustava

U gornjem dijelu probavnog sustava česte operacije su resekcije zbog maligniteta koje su povezane sa znatnim morbiditetom i mortalitetom i tim pacijentima često je

potrebna nutritivna potpora (90). Iako neki kirurzi tradicionalno preferiraju parenteralni put postoperativne prehrane, ističući potrebu da zaštite novoformirane anastomoze, zagovornici enteralne prehrane argumentiraju da tanko crijevo vraća sposobnost apsorpcije gotovo neposredno nakon operacije, čak i u odsutnosti peristaltike (90-92).

Praksa je da se u pacijenata čija anastomoza se nalazi proksimalno u gastrointestinalnom traktu (gastrektomije, pankreatikoduodenektomije, resekcije jednjaka) rana enteralna prehrana daje putem jejunostome ili nazojejunalne sonde (93,94).

9.1.1. Resekcije jednjaka

Poznato je da pacijenti s tumorom jednjaka imaju loš nutritivni i imunološki status, što zbog povećanog katabolizma uzrokovanog samom malignom bolešću i tumorske kaheksije, što zbog stenoze jednjaka, disfagije ili odinofagije (95-97). Operacija ostaje najbolja šansa za izlječenje tih pacijenata, ali ona je ujedno jedna od operacija s najvećim morbiditetom i mortalitetom (98,99).

Iako se danas preporučuje rana enteralna prehrana nad parenteralnim putem, mnogi se pitaju je li postoperativna enteralna prehrana nakon ezofagektomije uistinu korisna (100). Uvođenje rane enteralne prehrane nakon operacija na crijevima smanjilo je mortalitet, ali je bila povišena stopa povraćanja, a tu nuspojavu pod svaku cijenu želimo izbjeći u pacijenata nakon operacije jednjaka (101,102). Također, popuštanje anastomoze komplikacija je s vrlo visokim mortalitetom (103). Neki ističu statistički značajne niže vrijednosti vitalnog kapaciteta i niže vrijednosti FEV1 kod pacijenata koji su primali postoperativnu enteralnu prehranu, a također i smanjenu mobilnost te grupe pacijenata nakon operacije. Niži vitalni kapacitet pripisan je distenziji abdomena uslijed enteralne prehrane koja je vodila oslabljenoj funkciji dijafragme (104). Ipak, većina komplikacija jejunostome navedenih u novijim prikazima serije pacijenata su blage komplikacije (okluzija, pomak katetera i lokalni celulitis) (102,105).

S druge strane, totalna parenteralna prehrana 10 je puta skuplja nego enteralna prehrana i pacijenti zahtijevaju sofisticiraniju njegu i biokemijski monitoring (106). Enteralni put prehrane čuva integritet sluznice crijeva i njenu funkciju i zbog toga se preporučuje kad god je to moguće (102). Jejunostoma postavljena kirurški odmah nakon ezofagektomije sigurna je i produžuje operaciju za samo 10 minuta te se rutinski preporučuje (102,107). Također se enteralnim putem može primiti veći udio kalorijskih potreba (107). U pacijenata koji zahtijevaju dulju nutritivnu potporu, jejunostoma je ugodnija nego nazoenteralna primjena i povezana je s manjom stopom pomaka katetera (108). Kao korist jejunostome pretpostavlja se i smanjenje gubitka na težini te brži funkcionalni oporavak (109).

9.1.2. Gastrektomije

Karcinomi želuca, kao i jednjaka, povezani su s lošim nutritivnim statusom i pacijenti bi mogli imati koristi od enteralne prehrane započete neposredno nakon operacije (110). Rezultati standardne enteralne prehrane slični su kao kod prehrane nakon ezofagektomije. Enteralna prehrana nakon gastrektomije sigurna je, dobro se podnosi i znatno je jeftinija od parenteralne prehrane. Nađeno je i da smanjuje serumsku razinu CRP-a nakon operacije (111).

Postavilo se pitanje bi li pacijenti, zbog lošeg imunosnog odgovora povezanim s karcinomom, mogli profitirati s enteralnom imunosno obogaćenom prehranom. Postoji heterogenost među kliničkim studijama koje su ispitivale to područje te je ograničena njihova usporedivost. Izgleda da enteralna imunonutricija poboljšava humoralnu imunost pacijenata, ali to ne dovodi do smanjenog trajanja hospitalizacije ili smanjene stope infekcija. Smatra se da nema uvjerljivih dokaza koji bi poduprijeli rutinsku primjenu imunonutricije u tih pacijenata (112).

Nedavno je prikazano da je i rana oralna prehrana nakon operacija želuca sigurna i korisna (113,114).

9.1.3. Kirurgija pankreasa

Pacijenti u kirurgiji pankreasa često su pothranjeni, a to još više zabrinjava postoperativno budući da su tada česte malapsorpcija, hiperglikemija i odgođeno pražnjenje želuca. Također, prekid normalnog procesa probave i normalne anatomije probavnog sustava predstavlja izazov glede nutritivnih potreba i intervencija.

Karcinom pankreasa najčešći je adenokarcinom koji zahtijeva resekcije pankreasa, a kirurško liječenje najčešće uključuje neku od varijanti pankreatikoduodenektomije (115).

Procijenjeno je da u vrijeme operacije 40% pacijenata ima kaheksiju, prezentiranu niskim razinama proteina, albumina, hemoglobina i abnormalnim parametrima uhranjenosti. Druga važna posljedica raka gušterače je anoreksija, koja predstavlja gubitak želje za hranom ili gubitak apetita te uzrokuje gubitak na težini (116).

Sama pankreatikoduodenektomija ima, među ostalim, i nutritivne komplikacije: odgođeno pražnjenje želuca, malapsorpciju masti uslijed egzokrine insuficijencije i hiperglikemiju (115). Također, kod pankreatikoduodenektomije s proširenom limfadenektomijom, disekcija živčanog spleta oko gornje mezenterične arterije rezultira teškim proljevom, malnutricijom i lošijom kvalitetom života (116).

Odgođeno pražnjenje želuca ili gastropareza jedna je od najvažnijih komplikacija nakon pankreatikoduodenektomije, s incidencijom između 19% i 44% (117,118). Definira se kao potreba za postavljanjem nazogastrične sonde dulje od 3 dana ili potrebom za reinsercijom nazogastrične sonde zbog perzistirajućeg povraćanja nakon operacije (119). Kad dođe do gastropareze veoma je teško predvidjeti potrebu za nutritivnom potporom, ali prehrana se može dostavljati direktno u jejunum (120). U prijašnjim studijama, neki autori navodili su da je enteralna prehrana povezana s većom učestalošću odgođenog pražnjenja želuca (121). Ipak, novije studije nisu izvijestile porast, nego čak pad u incidenciji gastropareze nakon pankreatikoduodenektomije uz ranu enteralnu prehranu (122). Neki navode enteralnu prehranu kao protektivni čimbenik za odgođeno pražnjenje želuca, objašnjavajući da

mehanički učinci nazojejunalne sonde koja prolazi kroz anastomozu stimuliraju motilitet želuca i jejunuma ili da unos nutritivnih tekućina stimulira peristaltiku crijeva (123,124).

Zanimljivo je da se europske i američke smjernice razlikuju glede prehrane nakon pankreatikoduodenektomije. Smjernice Europskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN) preporučuju rutinsku primjenu enteralne prehrane za pacijente koji su podvrgnuti velikim operacijama probavnog sustava zbog raka, uključujući pankreatikoduodenektomiju (3). Suprotno tome, smjernice Američkog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu (ASPEN) preporučuju postoperativnu nutritivnu potporu samo u pacijenata u kojih nije izvjesno da će zadovoljiti prehrambene potrebe oralnim putem u periodu od 7 do 10 dana, što nije nužno slučaj nakon pankreatikoduodenektomije (25).

U svakom slučaju, enteralna prehrana mogla bi igrati važnu ulogu u oporavku pacijenata nakon pankreatikoduodenektomije. Rana enteralna prehrana može utjecati i na endokrinu i na egzokrinu funkciju žlijezde i uzrokovati izlučivanje gušteračnih sokova i žuči (125). Pacijenti podvrgnuti pankreatikoduodenektomiji rjeđe se hrane totalnom parenteralnom prehranom i imaju manje stope komplikacija ako su hranjeni ranom enteralnom prehranom putem sonde (126). Imunonutricija u tih pacijenata vjerojatno poboljšava operativni ishod (116).

Enteralna prehrana nakon pankreatikoduodenektomije može se primjenjivati putem nazojejunalne sonde, gastrojejunostome ili jejunostome (127). Iako ostali abdominalni kirurzi postavljaju jejunostome standardno tijekom operacije, kirurzi koji operiraju gušteraču često to ne čine. Postoji zabrinutost u vezi postavljanja dodatne enterotomije postavljanjem jejunostome za hranjenje kod pacijenata koji se podvrgavaju operacijama gušterače (115). U sustavnom pregledu literature u kojem su se uspoređivali različiti putevi primjene prehrane nakon pankreatikoduodenektomije najmanji postotak komplikacija bio je u grupi hranjenoj putem nazojejunalne sonde (12%), a radilo se o začepljenju ili pomaku sonde. U grupi hranjenoj preko jejunostome udio komplikacija bio je 14% gdje se radilo uglavnom o

začepljenju, dok je najviše komplikacija bilo u grupi hranjenoj preko gastrojejunostome (34%), što je uključivalo začepljenje sonde i peritonitis nakon odstranjenja stome. U istom pregledu nije bilo prijavljeno ni jedne komplikacije vezane uz oralnu prehranu te se predlagalo da oralni put primjene bude u razmatranju kao preferirana strategija prehrane nakon pankreatikoduodenektomije (127).

Osim puta primjene, može se uspoređivati i način primjene. U usporedbi cikličke i kontinuirane primjene enteralne prehrane nakon pankreatikoduodenektomije, ciklička enteralna prehrana povezana je s kraćom primjenom i hospitalizacijom te bržim povratkom na normalnu prehranu (116).

U metaanalizi koja uspoređuje primjenu enteralne prehrane nakon pankreatikoduodenektomije s ishodom operacije koji su uključivali gastroparezu, intraabdominalne komplikacije, mortalitet, stopu infekcija i ostanak u bolnici nakon operacije dobiveni su rezultati u kojima je u grupi pacijenata hranjenih enteralnom prehranom udio svih navedenih neželjenih ishoda bio manji, ali bez statističke značajnosti. Enteralna prehrana ipak se za te pacijente čini sigurna i dobro podnošljiva (125).

Da se govoreći o kirurgiji pankreasa ne ograničimo samo na pankreatikoduodenektomiju, spomenut ćemo još totalnu pankreatektomiju i distalnu pankreatektomiju.

Nakon totalne pankreatektomije važno je za poboljšanje energije i metabolizma davanje inzulina i glukagona te održavanje njihova omjera na razini sličnoj fiziološkim vrijednostima (128). Nadalje, liječenje egzokrine insuficijencije temelji se na oralnoj primjeni gušteračnih enzima (116). Nadomjesna terapija enzimima koja uključuje barem 20000 jedinica lipaze po glavnom obroku, rutinsko nadomještanje kalcija i vitamina te držanje djeteta od više kalorijski gustih obroka dnevno moglo bi spriječiti nutritivne poteškoće i gubitak na težini (129).

Distalnu pankreatektomiju obično ne slijedi teška dijareja jer su bilateralni gangliji i više od pola živčanog spleta oko celijačne i gornje mezenterične arterije očuvani.

Očuvanje dvanaesnika i kontinuiteta crijeva rezultira mnogo boljom razgradnjom hrane i apsorpcijom u usporedbi sa stanjem nakon pankreatikoduodenektomije, a pacijenti zadržavaju i zadovoljavajuću egzokrinu funkciju ostatnog dijela gušterače (130).

9.2. Kirurgija donjeg dijela probavnog sustava

Ranije studije koje govore o ranoj postoperativnoj enteralnoj prehrani nakon kolorektalne kirurgije nisu uvjerljivo utvrdile njenu korist (131,132). Ipak, novije metaanalize pokazale su da nema koristi ni od davanja pacijentu „ništa na usta“ nakon operacije. Dokazano je da je mortalitet snižen uz ranu enteralnu prehranu uz statistički značajan rezultat. Uzroci smrti bili su pretežito srčana disfunkcija, popuštanje anastomoze ili sepsa, što su stanja koja mogu imati koristi od prehrane. Također je uz ranu enteralnu prehranu zabilježen niži udio infekcija rane, intraabdominalnog apscesa, dehiscijencije anastomoze i pneumonije, ali bez statističke značajnosti. Značajno je bila niža duljina ostanka u bolnici. U pacijenata na ranoj enteralnoj prehrani zabilježen je povišen rizik od povraćanja (101). Taj povišen rizik od povraćanja pak nije povezan s povišenim rizikom postoperativne pneumonije u rano hranjenih (133).

U sklopu protokola poboljšanog oporavka oralna prehrana započeta samo par sati poslije operacije poboljšala je ishod u laparoskopskoj i otvorenoj kolorektalnoj kirurgiji (134,135).

9.3. Transplantacija jetre

U pacijenata s cirozom jetre prevalencija malnutricije je čak 50-90% (136).

Ponekad je teško procijeniti nutritivni status pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom. Težina nije pouzdan indikator pothranjenosti jer prisutnost ascitesa i

edema može dovesti do povećanja tjelesne težine, unatoč smanjenju nemasne mase tijela (137). Isto tako ni albumin ne može biti pouzdani nutritivni marker kod pacijenata s cirozom jer serumska koncentracija albumina korelira s funkcijom jetre te njegova razina može biti niska zbog slabe sinteze, a ne zbog slabog nutritivnog statusa (137,138).

Malnutricija nije kontraindikacija za transplantaciju jetre, ali štetno utječe na tijek i prognozu transplantiranih pacijenata. Preporuke kažu da je potrebna rana nutritivna potpora nakon transplantacije jetre i preferira se enteralni (transpilorični) put primjene (139), iako nema razlike između enteralne i parenteralne prehrane u stopi dijareje ili aspiracije, vremenu potrebnom da se prijeđe na oralnu prehranu i stopi bakterijskih infekcija kad se govori o prehrani nakon transplantacije jetre (140). Važnost ranog početka enteralne prehrane pokazuje i činjenica da je, uz intraoperativni gubitak krvi veći od 10 litara, neovisni čimbenik rizika za razvoj bakterijske sepse nakon transplantacije jetre odsutnost enteralne prehrane u prvih 48 sati od transplantacije (141).

Varikoziteti jednjaka ili želuca često u kliničkoj praksi predstavljaju kontraindikaciju za postavljanje nazogastrične sonde, što je diskutabilno jer nije potvrđeno kliničkim studijama (142). Smjernice nalažu da se prehrana putem sonde preporučuje čak i u prisutnosti varikoziteta jednjaka (143).

Smjernice također preporučuju suplementaciju razgranatim aminokiselinama kod pacijenata s jetrenom encefalopatijom (143). Naime, potrošnja tih aminokiselina, leucina, izoleucina i valina, javlja se u pacijenata s uznapredovalom jetrenom bolešću i utječe na razvoj jetrene encefalopatije (137). U transplantiranih pacijenata perioperativna suplementacija tim aminokiselinama može poboljšati nutritivne i metaboličke poremećaje koji su povezani s uznapredovalim stadijem jetrene bolesti (144).

Perioperativna prehrana obogaćena argininom, omega-3 masnim kiselinama i nukleotidima povezana je s boljim održavanjem proteinskih rezervi i nižom incidencijom postoperativnih infektivnih komplikacija (145).

Infektivne komplikacije može smanjiti i primjena prebiotika i probiotika zajedno s enteralnom prehranom nakon transplantacije jetre (146).

U usporedbi rane ere transplantacije jetre prije 20 godina s današnjim razdobljem može se reći da prehrana danas igra značajniju ulogu nego u prošlosti. Broj kandidata za transplantaciju jetre je eksponencijalno narastao, dok je broj donora ostao isti. Zbog toga je slučaj da upravo oni najbolesniji dobivaju transplantate. Često su ti najbolesniji pacijenti i značajno pothranjeni i fizički dekondicionirani. Događaju se promjene u imunosupresivnoj terapiji, a i napreci u nutritivnoj potpori, kao što su specifični nutrijenti. Sve to dovodi do dodatnih izazova u prehrani i postoperativnom oporavku pacijenata nakon transplantacije jetre (147).

10. Zaključak

Klinička prehrana u užem smislu obuhvaća enteralnu i parenteralnu prehranu (1). Enteralna prehrana podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina, primarno uz korištenje hranidbenih sondi, u želudac, dvanaesnik ili jejunum (2).

U perioperativnoj prehrani danas se preporučuje enteralna nad parenteralnom prehranom (19). Kada se govori o perioperativnoj prehrani najviše je riječ o prehrani vezanoj uz gastrointestinalne operacije. Nekada se pacijentu nije davalo ništa enteralnim putem dok se čekao oporavak crijeva i smatralo se da se tako štiti novoformirana anastomoza, no nedavno je postalo jasno da se funkcija gastrointestinalnog trakta vraća brzo poslije operacije i nutrijenti u lumenu crijeva sprečavaju atrofiju crijevne sluznice i pospješuju cijeljenje anastomoze (20). Štoviše, u odsutnosti enteralne prehrane atrofiraju crijevne resice i povećava se propusnost sluznice crijeva što omogućuje translokaciju bakterija (23). Dokazano se uz rani početak enteralne prehrane vežu bolji ishodi (21,24).

Postoperativna nutritivna potpora enteralnim putem trebala bi se inicirati bez odgađanja u: pacijenata koji su u nemogućnosti jesti više od 7 dana perioperativno, čak i ako nisu pothranjeni, te u pacijenata koji oralnim unosom hrane ne mogu održati više od 60% preporučenog unosa više od 10 dana (3). Enteralna prehrana započeta u prva 24 sata od operacije utječe na pad morbiditeta, a i mortaliteta (21). Važnost enteralne prehrane nakon operacije naglašava se i kad se govori o samom učinku kirurškog stresa na organizam. Svi medijatori koji se oslobađaju u stresnom odgovoru stvaraju katabolično stanje te su potrebe za energijom kirurških pacijenata povećane (36). Enteralna prehrana sve više napreduje i danas nije bitno samo nadomještanje energije, već postoji tendencija primjeni odabranih nutrijenata (npr. arginina, glutamina, omega-3 masnih kiselina, nukleotida) u svrhu modulacije posttraumatskog upalnog odgovora i umanjenja postoperativnog imunološkog oštećenja (51). Prehrana pacijenta poslije operacije postaje sve bitnija i važan je dio skrbi za pacijenta i njegova što ranijeg oporavka. Najčešća je primjena enteralne

prehrane nakon operacija u probavnom sustavu i vezana je uz zadovoljavajuće ishode, od kojih su najvažniji smanjenje broja postoperativnih infektivnih komplikacija i skraćeni boravak u bolnici poslije operacije.

11. Zahvale

Najprije, hvala mojoj mentorici doc.dr.sc. Danieli Bandić Pavlović, dr.med., na njenoj dostupnosti i pristupačnosti, na preporukama i savjetima.

Hvala mojoj obitelji, užoj i široj, jer su mi omogućili da studiram, vjerovali u mene i bodrili me sve ove godine.

Hvala i mojim prijateljicama i prijateljima jer mi je puno značilo svo vrijeme s njima i to što ih imam.

Veliko hvala Davidu jer je bio najveća potpora, uvijek i u svemu.

Posebno hvala mojim curama jer su ponekad jedino one razumjele, jer je zajedno uvijek bilo lakše i jer su ostavile brojna lijepa sjećanja na studentske dane.

12. Literatura:

1. Payne-James J, Grimble G, Silk D. Artificial Nutrition Support in Clinical Practice. Greenwich Medical Media Ltd; 2001.
2. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. Manual of Nutritional Therapeutics. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.
3. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. Clin Nutr. 2006;25:224-244.
4. Harkness L. The history of enteral nutrition therapy: from raw eggs and nasal tubes to purified amino acids and early postoperative jejunal delivery. J Am Diet Assoc. 2002;102(3):399-404.
5. Chernoff R. An overview of tube feeding: from ancient times to the future. Nutr Clin Pract. 2006;21(4):408-410.
6. Peršić M, Krznarić Ž. Enteralna prehrana nekad i sad. Medicina. 2003;42:225-8.
7. Fallis LS, Barron J. Gastric and jejunal alimentation with fine polyethylene tubes. AMA Arch Surg. 1952;65(3):373-381.
8. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. J Pediatr Surg. 1980;15(6):872-875.
9. Ponsky JL, Aszodi A. Percutaneous endoscopic jejunostomy. Am J Gastroenterol. 1984;70:113-116.
10. Deveney KE. Endoscopic gastrostomy and jejunostomy. U: Rombeau JL, Caldwell MD (Ur.) Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1990. str. 217-228.
11. Silk DBA. Enteral nutrition. Postgrad Med J. 1984;60:779-790.
12. Keohane PP, Attrill H, Silk DBA. Endoscopic placement of fine bore nasogastric and nasoenteric feeding tubes. Clin Nutr. 1982;1:245.

13. Heimbürger DC, Weinsier RL. Handbook of Clinical Nutrition. St. Louis: Mosby; 1997.
14. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition. Prag: ESPEN i Galen; 2000.
15. White H, King L. Enteral feeding pumps: efficacy, safety, and patient acceptability. Med Devices (Auckl). 2014;7:291-298.
16. Viall C. Enteral feeding technology. Nursing. 1994;24(8):32J-32K.
17. Jones SA, Guenter P. Automatic flush feeding pumps. Nursing. 1997;27(2):56-58.
18. Krznarić Ž, Vranešić D. Enteralna prehrana u kliničkoj praksi i primjena kod anoreksije nervoze. Medix. 2004;10(52):61-63.
19. Enomoto TM, Larson D, Martindale RG. Patients requiring perioperative nutritional support. Med Clin North Am. 2013;97(6):1181-200.
20. Gabor S, Renner H, Matzi V i sur. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. Br J Nutr. 2005;93(4):509-513.
21. Martindale RG, McClave SA, Taylor B, i sur. Perioperative nutrition: what is the current landscape? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5 Suppl):5S-20S.
22. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. Surg Clin North Am. 2011;91(4):755-70.
23. van der Hulst RR, von Meyenfildt MF, van Kreel BK i sur. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. Nutrition. 1998;14(1):1-6.
24. Jayarajan S, Daly JM. The relationships of nutrients, routes of delivery, and immunocompetence. Surg Clin North Am. 2011;91(4):737-53.
25. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Odbor upravitelja. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(1)(suppl):1SA-138SA.

26. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):534-542.
27. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(4):807-811.
28. Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, Hill GL. Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15:376-383.
29. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res.* 2012;48:79-84.
30. Sagar S, Harland P, Shields R. Early postoperative feeding with elemental diet. *BMJ.* 1979;1:293.
31. Krznarić Ž. Klinička prehrana u gastroenterologiji. *Medicus.* 2006;15(1):169-181.
32. Kolaček S, Krznarić Ž, ur. Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb: Znanje; 2000.
33. Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewitz M, Soeters P. *Basics in Clinical Nutrition.* Prague: Galen; 2004.
34. Abunnaja S, Cuvillo A, Sanchez JA. Enteral and Parenteral Nutrition in the Perioperative Period: State of the Art. *Nutrients.* 2013;5:608-623.
35. Nespoli L, Coppola S, Gianotti L. The Role of the Enteral Route and the Composition of Feeds in the Nutritional Support of Malnourished Surgical Patients. *Nutrients.* 2012;4:1230-1236.
36. Torgersen Z, Balters M. Perioperative Nutrition. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):255-67. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.003. Epub 2014 Dec 12.
37. Miller KR, Wischmeyer PE, Taylor B i sur. An evidence-based approach to perioperative nutrition support in the elective surgery patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5 Suppl):39S-50S.

38. McClave SA, Kozar R, Martindale RG i sur. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5 Suppl):99S-105S.
39. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening. *Clin Nutr.* 2002;22:415-421.
40. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28:1022-1027.
41. Barbosa-Silva MC, de Barros AJ. Subjective nutrition assessment: Part 1- A review of its validity after two decades of use. *Arq Gastroenterol.* 2002;39:181-7.
42. Barbosa-Silva MC, de Barros AJ. Subjective global assessment: Part 2. Review of its adaptations and utilization in different clinical specialties. *Arq Gastroenterol.* 2002;39:248-252.
43. Cereceda FC, Gonzalez G, Antolin Juarez IFM i sur. Detection of malnutrition on admission to hospital. *Nutr Hosp.* 2003;18:95-100.
44. Visser M, van Venrooij LM, Vulperhorst L i sur. Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(6):511-8 doi: 10.1016/j.numecd.2011.12.001. Epub 2012 Mar 6.
45. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:693-700.
46. Ni Choileain N, Redmond HP. Cellresponse to surgery. *Arch Surg.* 2006;141(11):1132-40.
47. Blackburn GL. Metabolic considerations in management of surgical patients. *Surg Clin North Am.* 2011;91(3):467-80.
48. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: Where we are and where we are going. *Clin Nutr.* 2011;30:714-717.

49. Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2012;15:485-488.
50. De Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V i sur. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009;37:387-397.
51. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical Evidence for Pharmaconutrition in Major Elective Surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:66S-72S.
52. Nieves C Jr, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:471-82.
53. Wu G, Bazer FW, Davis TA i sur. Arginine metabolism and nutrition in growth, health, and disease. *Amino Acids*. 2009;37:153-68.
54. Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. *Crit Care Clin*. 2010;26:491-500.
55. Ochoa JB, Strange J, Kearney P i sur. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25:23-9.
56. Wink DA, Hines HB, Cheng RY i sur. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukoc Biol*. 2011;89:873-91.
57. Gross A, Spiesser S, Terraza A i sur. Expression and bactericidal activity of nitric oxide synthase in *Brucella suis*-infected murine macrophages. *Infect Immun*. 1998;66:1309-16.
58. Bharadwaj S, Trivax B, Tandon P, Alkam B, Hanouneh I, Steiger E. Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(2):87-95.
59. Ochoa JB, Makarenkova V, Bansal V. A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation? *Nutr Clin Pract*. 2004;19:216-25.

60. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen.* 2003;11:419-23.
61. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:52-61.
62. Alexander JW. Immunoenhancement via Enteral Nutrition. *Arch Surg.* 1993;128:1242-1245.
63. Morán López JM, Piedra León M, García Unzueta MT i sur. Soporte nutricional perioperatorio. *Cir Esp.* 2014;92(6):379-386.
64. Adrian A, Maung MD, Kimberly A, Davis MD. Perioperative nutritional support immunonutrition probiotics, and anabolic steroids. *Surg Clin North Am.* 2012;92:273-83.
65. Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG i sur. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:59-70.
66. Labow BI, Souba WW. Glutamine. *World J Surg.* 2000;24:1503-1513.
67. van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Langius JAE, Brouwer IA, van Leeuwen PAM. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1248-65.
68. Shaikh SR, Jolly CA, Chapkin RS. n-3 Polyunsaturated fatty acids exert immunomodulatory effects on lymphocytes by targeting plasma membrane molecular organization. *Mol Aspects Med.* 2012;33:46-54.
69. Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007;28:176-83.
70. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:S1505-19.

71. Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells: an overview. *Nutrition*. 1990;6:24-44.
72. Hess JR, Greenberg NA. The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems: potential clinical applications. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:281-94.
73. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S1-4.
74. Uauy R, Stringel G, Thomas R i sur. Effect of dietary nucleotides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10:497-503.
75. Cerantola Y, Hubner M, Grass F. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2010;98:37-48.
76. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34:378-86.
77. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L i sur. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212:385-399.
78. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing Enteral and Parenteral Nutrition for Gastrointestinal Surgery: A Multiple-treatments Meta-analysis. *Ann Surg*. 2015;261:662-669.
79. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW i sur. Guidelines for the provision and assesment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients. Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:277-316.
80. Heyland DK, Novak F, Drover JW i sur. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001;286:944-953.

81. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210-223.
82. Osland E, Hossain B, Khan S, Memon MA. Effect of Timing of Pharmaconutrition (Immunonutrition) Administration on Outcomes of Elective Surgery for Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Enteral Nutr.* 2014;38:53-69.
83. Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:179-185.
84. Holst M, Rasmussen HH, Irtun O (2014) Advances in clinical nutrition in GI surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):467-73.
85. Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J. Measuring nutritional risk in hospitals. *Clin Epidemiol.* 2010;21(2):209-16.
86. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(6):802-7.
87. Woods JH, Erikson LW, Condon RE, Schulte WJ, Sillin LF. Postoperative ileus: A colonic problem. *Surgery.* 1978;84:527-33.
88. Braga M, Gianotti L, Gentilini S, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine years experience. *Clin Nutr.* 2002;21:59-65.
89. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:483-9.
90. Wheble GAC, Knight WR, Khan OA. Enteral vs total parenteral nutrition following major upper gastrointestinal surgery. *Int J Surg.* 2012;10:194-197.
91. Wells C, Tinckler LF, Rawlinson K. Postoperative gastrointestinal motility. *Lancet.* 1964;1:14-8.

92. Jolliet P, Pichard C, Biolo G i sur. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Int Care Med.* 1998;24:848-59.
93. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2001;358:1487-92.
94. Daly JM, Bonau R, Stofberg P, Bloch A, Jeevanandam M, Morse M. Immediate postoperative jejunostomy feeding. Clinical and metabolic results in a prospective trial. *Am J Surg.* 1987;153:198-206.
95. Haffeje AA, Angorn IB. Nutritional status and the non-specific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 1979;189:475-9.
96. Nishi M, Hiramatsu Y, Hioki K i sur. Risk factors in relation to postoperative complications in patients undergoing esophagectomy or gastrectomy for cancer. *Ann Surg.* 1988;207:148-54.
97. Edington J, Kon P, Martyn CN. Prevalence of malnutrition in patients in general practice. *Clin Nutr.* 1996;15:60-63.
98. Lerut T, Coosemans W, De Leyn P i sur. Is there a role for radical esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(Suppl 1):S44-S47.
99. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y i sur. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg.* 2000;232:225-232.
100. Wheble GAC, Benson RA, Khan OA. Is routine postoperative enteral feeding after oesophagectomy worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:709-712.
101. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:569-575.

102. Couper G. Jejunostomy after oesophagectomy: A review of evidence and current practice. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:316-320.
103. Lerut T, Coosemans W, Decker G i sur. Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg.* 2002;19:92-98.
104. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB, Shamji FM, Wells GA. Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg.* 1997;226:369-80.
105. Gupta V. Benefits versus risks: A prospective audit. Feeding jejunostomy during esophagectomy. *World J Surg.* 2009;33:1432-1438.
106. Baigrie RJ, Devitt PG, Watkin DS. Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric surgery: a prospective randomized comparison. *ANZ J Surg.* 1996;66:668-70.
107. Swails WS, Babineau TJ, Ellis FH, Kenler AS, Forse RA. The role of enteral jejunostomy feeding after esophagogastrectomy: a prospective, randomized study. *Dis Esophagus.* 1985;8:193-9.
108. Sica GS, Sujendran V, Wheeler J i sur. Needle catheter jejunostomy at esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91:276-279.
109. Weijs TJ, Berkelmans GHK, Nieuwenhuijzen GAP i sur. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. *Clin Nutr.* 2015;34(1):1-6.
110. Sax HC. Immunonutrition and upper gastrointestinal surgery: what really matters. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(5):540-3.
111. Sand J, Luostarinen M, Matikainen M. Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy: prospective randomised pilot study. *Eur J Surg.* 1997;163(10):761-6.
112. Mabvuure NT, Roman I, Khan OA. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resection for cancer. *Int J Surg.* 2013;11:122-127.

113. Hur H, Kim SG, Shim JH i sur. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery*. 2011;149:561-8.
114. Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer*. 2011;11:101-8.
115. Berry AJ. Pancreatic surgery: Indications, Complications, and Implications for Nutrition Intervention. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):330-357.
116. Karagianni VT, Papalois AE, Triantafillidis. Nutritional status and Nutritional Support Before and After Pancreatectomy for Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Indian J Surg Oncol*. 2012;3(4):348-359.
117. Qu H, Sun GR, Zhou SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:213-223.
118. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA i sur. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226:248-257.
119. Wente MN, Bassi C, Dervenis C i sur. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761-768.
120. Kurahara H, Shinchi H, Maemura K i sur. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res*. 2011;171:187-192.
121. Martignoni ME, Friess H, Sell F i sur. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg*. 2000;180:18-23.
122. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I i sur. Benefits of early postoperative jejunal feeding in patients undergoing duodenohepaticpancreatectomy. *World J Gastroenterol*. 2006;7:89-93.

123. Rayar M, Sulpice L, Meunier B, Boudjema K. Enteral nutrition reduces delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy with child reconstruction. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1004-1011.
124. Hallay J, Micskei C, Füleši B i sur. Use of three lumen catheter facilitates bowel movement after pancreato-duodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1099-1102.
125. Shen Y, Jin W. Early enteral nutrition after pancreatoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:817-823.
126. Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M. Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:428-433.
127. Gerritsen A, Besselink MGH, Gouma DJ, Steenhagen E, Borel Rinkes IHM, Molenaar IQ. Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013;100:589-598.
128. Tanjoh K, Tomita R, Mera K, Hayashi N. Metabolic modulation by concomitant administration of insulin and glucagon in pancreatectomy patients. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:538-543.
129. Dobrila Dintinjana R, Guina T, Krznarić Z. Nutritional and pharmacologic support in patients with pancreatic cancer. *Coll Antropol.* 2008;32:505-508.
130. Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:117-142.
131. Beier –Holgensen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut.* 1996;39:833-5.
132. Everitt N, McMahon M. Nutrition and the surgical patient. U: Heatley RV, Green JH, Losowsky MS (Ur.) *Consensus in clinical nutrition.* Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

133. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004080 10.1002/14651858.CD004080.pub2
134. Lassen K, Soop M, Nygren J i sur. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009;144(10):961-969.
135. Wang G, Jiang ZW, Xu J i sur. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):671-676.
136. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):117-125.
137. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(4):202-209.
138. Piquet MA, Ollivier I, Gloro R, Castel H, Tiengou LE, Dao T. Nutritional indices in cirrhotic patients. *Nutrition.* 2006;22(2):216-217.
139. Montejo González JC, Mesejo A, Bonet Saris A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Liver failure and liver transplantation. *Nutr Hosp.* 2011;26(Supl.2):27-31.
140. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I i sur. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet.* 1994;344:837-40.
141. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S i sur. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition. *J Am Coll Surg.* 2012;214:288-295.

142. Crippin JS. Is tube feeding an option in patients with liver disease? *Nutr Clin Pract.* 2006;21:296-8.
143. Plauth M, Cabre E, Riggio O i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285-294.
144. Yoshida R, Yagi T, Sadamori H i sur. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;19(4):438-448.
145. Plank LD, McCall JL, Gane EJ i sur. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005;24:288-96.
146. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T i sur. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005;5:125-30.
147. Hasse JM. Early Postoperative Tube Feeding in Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(2):222-228.

13. Životopis

Rođena sam 25.9.1991. godine u Brežicama u Republici Sloveniji.

Pohađala sam Osnovnu školu Samobor koju sam završila 2006. godine kao učenica generacije.

Svoje obrazovanje nastavljam također u Samoboru, u općoj gimnaziji Antuna Gustava Matoša.

Maturirala sam 2010. godine te iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studiranja bila sam član studentske udruge CroMSIC, Studentske sekcije za neuroznanost te Studentske pedijatrijske sekcije. U sklopu udruga prisustvovala sam raznim predavanjima, sudjelovala u javnozdravstvenim događanjima, bila kontakt osoba stranim studentima na razmjeni te završila tečaj kirurškog šivanja.

Od stranih jezika govorim engleski jezik te francuski jezik koji sam tijekom studiranja usavršavala s grupom studenata biomedicinskih znanosti uz izravnog govornika.

U slobodno vrijeme bavim se zborskim pjevanjem te volim čitati knjige i gledati filmove.