



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PARENTERAL BESLENME UYGULANAN PRETERM
BEBEKLERDE ZEYTİNYAĞI VE SOYA YAĞI BAZLI
LİPİD EMÜLSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Vedat KAVURT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA - 2006

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	11-17
BULGULAR.....	18-28
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	29-37
KAYNAKLAR.....	38-42
TEŞEKKÜR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı preterm bebeklerde, standart soya yağı bazlı intravenöz lipid emülsiyonun (İLE), zeytinyağı bazlı İLE ile antioksidan konsantrasyon, buna bağlı patolojiler, nekrotizan enterekolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), enfeksiyon gelişimi, immün yanıtın düzenlenmesi ve anti inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmak ve zeytinyağı bazlı İLE'nin etkisini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya alınan prematüre bebekler, verilecek olan iki farklı lipid emülsiyonuna göre (Zeytinyağı %20 ve soya yağı %20) 2 gruba ayrıldı ve her grupta 20 hasta olacak şekilde randomize olarak dağıtıldı. Hastaların başlangıç ve 7. günde tanı, biyokimyasal analiz, lipid profili ve immünolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, gestasyonel yaş, ağırlık, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, protein-dışı total kalori miktarı ve enteral beslenme yüzdeleri açısından fark bulunmadı. Gruplar arasında Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), Yenidoğanın geçiçi takipnesi (TTN), NEK, ROP tanıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Soya grubunda BPD tanısı alan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı. Her iki grupta da anlamlı olarak total antioksidan kapasitede (TAK) düşüş tespit edilirken, bu düşüş soya yağı grubunda daha fazlaydı. Lipid infüzyonu sonrası soya grubunda evre 3-4 İVK tanısı alan üç hasta varken zeytinyağı grubunda yoktu. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında yüzde değişimler incelendiğinde TAK, biyokimyasal değerler, lipid profili, tam kan sayımı, sitokinler, lenfosit alt grupları, CRP ve prokalsitonin açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak prematüre bebekler her iki lipid emülsiyonunun 7 günlük kullanımını klinik ve biyokimyasal olarak iyi tolere etmiştir. Soya yağı grubunda zeytinyağı grubuna göre TAK değerlerinde daha fazla düşüş ($p=0,314$), daha fazla BPD tanısı ($p=0,011$) ve evre 3-4 İVK tanısı ($p>0,05$) alan hasta saptanmıştır. Zeytinyağı bazlı İLE kullanımıyla, iyi bir TAK değeri sağlanması ve BPD oranının düşük olması, yüksek oksidatif stresin ve buna bağlı gelişen hastalıkların azaltılabileceğini düşündürmüştür. Zeytinyağı bazlı İLE'nin bu faydalı etkileri ile standart olarak kullanılan soya yağı bazlı İLE'lerin yerine etkin ve güvenilir biçimde kullanılabilir. Ancak lipid emülsiyonlarının, sitokin üretimi, antioksidan koruma ve ilişkili patolojiler üzerine etkileri arasındaki farkları daha açık ortaya koyabilmek için daha fazla hasta sayısı ile yeni araştırmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prematürite, intravenöz lipid emülsiyonları, parenteral beslenme, zeytinyağı, soya yağı.

SUMMARY

COMPARISON OF OLIVE OIL AND SOYBEAN OIL BASED LIPID EMULSIONS IN PRETERM INFANTS RECEIVING PARENTERAL NUTRITION

Objective : The aim of this study was to compare the effects of the standard soybean oil based and olive oil based intravenous lipid emulsions (ILE) on the antioxidant concentration and resulting pathologies, necrotizing enterocolitis (NEC) intraventricular hemorrhage (IVH), broncopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), infection development, regulation of immune response and anti-inflammatory responses as well as to evaluate the effect and reliability of olive oil based ILE in premature infants.

Materials and methods: According to two different lipid emulsions, (olive oil 20% and soybean oil 20%), the premature infants taken under study were randomly distributed into 2 groups, each group to contain 20 patient. The patients were subjected to initial and at 7th day, diagnostic, biochemical analysis, lipid profile, and immunological evaluations.

Results: No significant difference was found between the groups with respect to gender, gestational age, weight, 1st and 5th minute APGAR scores, non-protein calorie quantity and enteral nutrition percentage. No statistically significant difference was observed between the groups refer to respiratory distress syndrome (RDS), transient tachypnea of the newborn (TTN), NEC, ROP diagnosis. In the soybean oil group the number of patients with BPD diagnosis were statistically significantly higher than the olive oil group. In both groups, a significant decrease was observed in the total antioxidant capacity (TAC), such decrease being higher in soybean group. In the post-lipid infusion period, there were three patient with grade 3-4 IVH in the soybean oil group whilst there were no in the olive oil group. However, no statistically significant difference was observed between both groups. As to the evaluation of the change percentage between the groups, no statistically

significant differences were observed with respect to TAC, biochemical scores, lipid profile, total blood count, cytokines, lymphocyte subgroups, CRP and procalcitonine.

Conclusion: In the conclusion, the premature infants have biochemically and clinically well tolerated the administration of both lipid emulsion for 7 days. A higher decrease in the TAC score ($p=0,314$), higher number of patient with BPD diagnosis ($p=0.011$) and grade 3-4 IVH diagnosis ($p>0, 05$), compared to olive oil group. Good TAC scores and reduced BPD percentage upon the use of olive oil based ILE, has brought in our mind that high oxidative stress and resulting diseases can be reduced. Due to such useful effects, the olive oil based ILE can be used more effective and reliable than standard used soybean oil based ILE. However new and large-scale studies are required in order to demonstrate the differences of affects of lipid emulsions on cytokine production, antioxidant protection and other related studies.

Key words: Premature, intravenous lipid emulsions, parenteral nutrition, olive oil, soybean oil.

GİRİŞ

Total parenteral nütrisyon (TPN) ok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyümesini sürdürmek için yeterli oranda sıvı, enerji, aminoasit, eser element ve vitamin ihtiyacını karşılamak için kullanılmaktadır (1). Prematüre bebeklerde enteral beslenme ile yeterli bir enerji ve lipid alımı sağlanamadığında sıklıkla parenteral bir lipid solüsyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (2). Parenteral beslenen bebeklerin 'kilo kaybetmemeleri' için günlük protein-dışı enerji gereksinimi 50 kcal/kg, büyümeleri için gerekli enerji ise günde 70-90 kcal/kg'dır. Lipidler ile sağlanan protein-dışı enerji %30-40 kadar olmalı toplam enerjinin %50'sini geçmemelidir (3). İntravenöz lipid emülsiyonları (İLE) parenteral nütrisyon rejimlerinde, hem enerji ihtiyacını karşılamak hem de esansiyel yağ asidi (EYA) kaynağı olarak kullanılır (4).

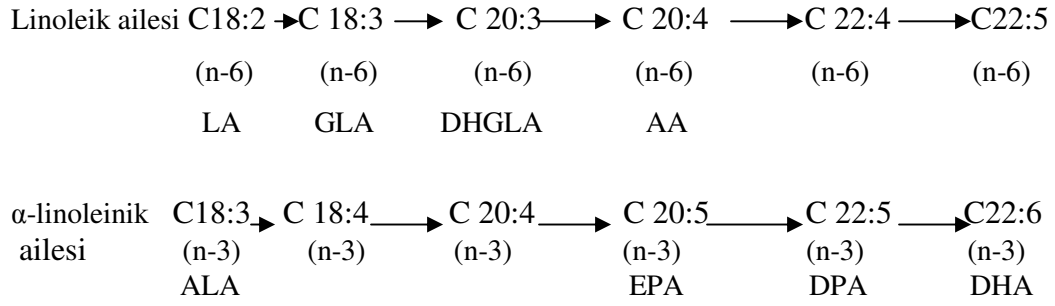
Lipid emülsiyonlarının %10 ve %20 trigliserit içeren şekilleri vardır. Yüz ml. %10 'luk emülsiyon 110 kcal, %20'lik ise bunun iki katı enerji sağlar. Yüzde 10'luk ve 20'lik lipid em lsiyonlarındaki fosfolipidlerin dağılımları da farklıdır. Fosfolipidler, emülsiyonlar içinde serbest veya trigliseritten zengin partiküller ya da lipozomlar halinde bulunurlar. Yüzde 10'luk emülsiyondaki fosfolipidlerin üçte ikisi lipozomlarda bulunurken, %20'likte bu oran yalnızca üçte bir kadardır. Bu nedenle trigliseritlerin her gramı için %10'luk emülsiyonda, %20'liğe göre iki misli total fosfolipid bulunurken, dört misli lipozomal fosfolipid vardır. Lipozomal fosfolipidler infüze edildiklerinde etraflarında bol miktarda serbest kolesterol toplanır. Oluşan bu partiküller albumin ve az miktarda apoproteinler ile birleşerek lipoprotein X benzeri (LPX) partikülleri yaparlar. LPX partikülleri lipoprotein lipaz için trigliseritler ile yarışa girdiklerinden, hidroliz hızı azalır ve plazma trigliserit düzeyi artar. Yüzde 10'luk emülsiyon alan hastaların plazma lipid, trigliserit, fosfolipid ve kolesterol düzeyleri daha yüksektir. Yüzde 20'lik alanlarda ise enteral beslenenlerden farklı değildir. Yüzde 20'lik emülsiyonlarda verilecek sıvının hacminin daha az olması da önemli bir avantajdır. Bu nedenle %10'luk emülsiyonlar %20'likli emülsiyonlar ile değiştirilmiştir. Trigliseritler geleneksel

olarak farklı trigliseritleri karıştırabilme olanağı nedeniyle, bitkisel yağlardan elde edilmektedir (3,5,6,7).

Yağ asitleri satüre (doymuş: içinde çift bağ taşımayan) ve mono-poliansatüre (doymamış: bir veya birden fazla çift bulunduran) şeklinde sınıflandırılır. İnsanlarda linoleik (C18:2 n6), alfa-linolenik (C18:3 n3) ve araşidonik (C20:4 n6) asitler esansiyel poliansatüre yağ asitleridir (PUFA). Ancak araşidonik asid linoleik asidden endojen olarak sentez edilebilir. Araşidonik asid membranlarda bulunur ve fosfolipidlerdeki yağ asitlerinin %5-15'ini oluşturur (8).

Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) n-6 (omega 6) ve n-3 (omega 3) aileleri olarak iki ana ailesi vardır. Memeli hücreler n-6 veya n-3 PUFA'ları de nova sentez edemezler, çünkü n-6 veya n-3 pozisyona çift bağlanma için D12 ve D15 desaturaz enzimleri bulunmamaktadır (bu enzimler bitkilerde bulunur). Yaygın olarak tüketilen PUFA'lar linoleik asid (C18:2 n-6) ve alfa-linolenik asidlerdir (C18:3 n-3). Bu yağ asitleri tüketildiği zaman uzun zincirli ve çoklu doymamış derivatlarına dönüşebilmektedir (9, 10).

Böylece linoleik asid (LA) araşidonik aside (AA) (20:4 n-6) ve alfa-linolenik asit (ALA), eicosapentaenoik asit (EPA) (20:5n-3) ve dokosapentaenoik aside (DPA) (22:5 n-3) dönüşür (9, 10) (Şekil 1).

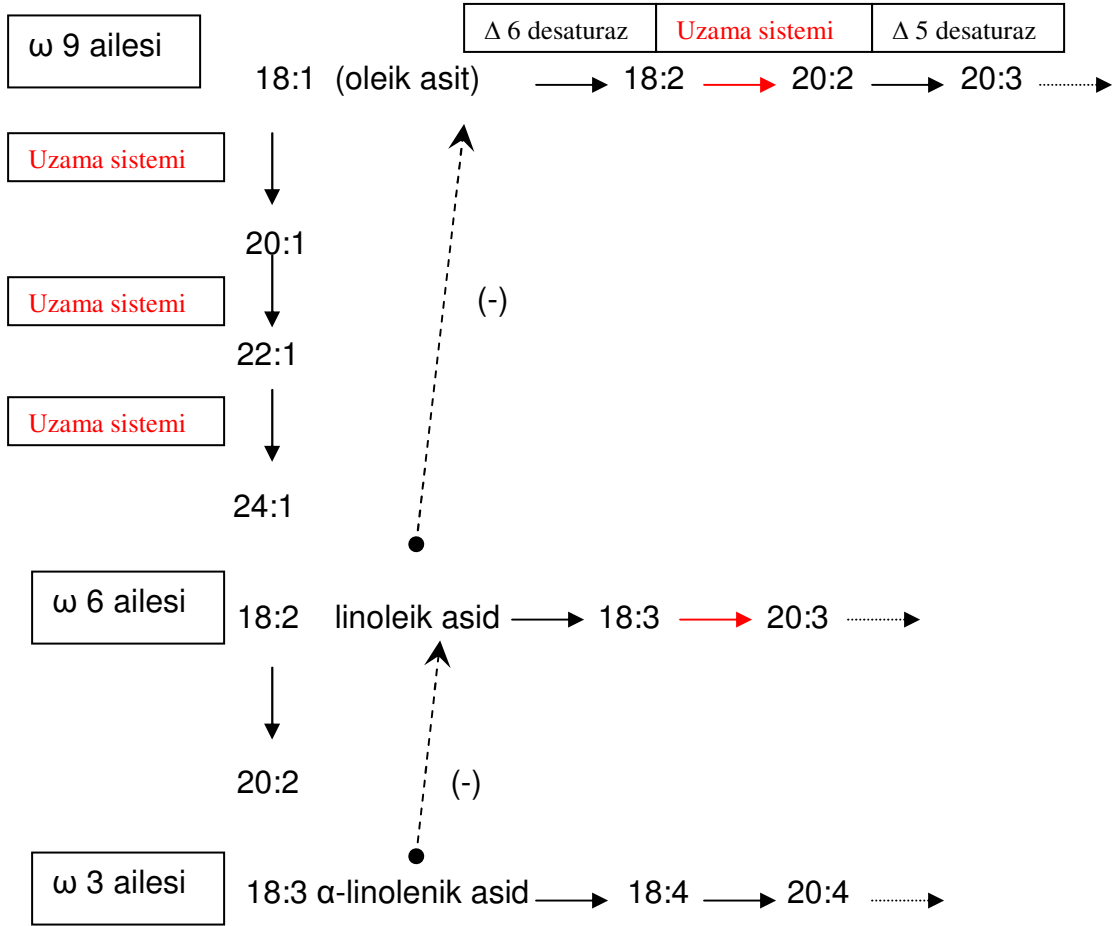


Şekil1. LA ve ALA' nın uzun zincirli PUFA' lara dönüşümü. linoleik asid (LA), alfa-linolenik asid (ALA) eicosapentaenoik asid (EPA), dokosapentaenoik asit (DPA), dokosaheksaenoik asid (DHA), gama -linoleik asid (GLA), dihimo GLA (DHGLA), araşidonik asid (AA)

Prekürsör esansiyel yağ asitlerinden elde edilen LC-PUFA ' nın (uzun zincirli poliansatüre yağ asidi 20 ve 22 karbon atomlu) endojen sentezi preterm ve term bebeklerde kısıtlıdır (2).

Çocuk ve erişkinlerde kullanılan geleneksel lipid emülsiyonu, esas olarak soya yağı trigliseritlerinden üretilmektedir. Prematüre bebeklerin nutrisyonel ihtiyacı için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan soya yağı bazlı lipid emülsiyonlarının yeterliliği konusunda bazı şüpheler vardır. Soya yağı bazlı lipid emülsiyonları, % 50 ya da daha fazla oranda, trigliserit yağ asidi olarak linoleik asit içerir. Bu durum prematüre bebeklerde eicosapentaenoik asit (EPA:C20:5 ω 3) ve dokosaheksaenoik (DHA: C22:6 ω 3) asit gibi uzun zincirli omega -3 yağ asitleriyle yarışmaya girebilen ve sentezini durdurabilen linoleik asidin fazla yüklenmesine neden olur (2,7).

Soya yağı bazlı emülsiyonlarda yüksek miktarda bulunan LA ve ALA substrat inhibisyonu yoluyla bozuk LC-PUFA oluşumuna neden olabilmektedir (1). Linoleik asidin fazla alımı Δ 6 desaturazın aktivitesini azaltabilir, EYA metabolizmasını değiştirebilir (11) (Şekil 2).



Şekil 2. Poliansatüre yağ asitlerinin, ω-9, ω-6, ω-3 biyosentezi. Her basamak, mikrozomal zincir uzaması , ya da desatürasyon sistemi ile katalize olunmuştur. Her seri aynı enzim sistemi için yarışır ve afinitesi ω-3' den ω-9 serilerine doğru azalır.

Alfa linolenik asidden sentezlenen dokosaheksaenoik asid (DHA: C22:6 ω3) retinada, serebral kortekste, testislerde, ve spermde yüksek konsantrasyonda bulunur (12). Preterm bebeklerde normal retinal ve beyin gelişimi için DHA düzeyinin yeterli miktarda olması gereklidir (8,12). Bu nedenle İLE' lerde az miktarda linoleik asit kullanımına doğru gidilmektedir (2,7).

Preterm bebeklerde bu yaklaşımın incelenmesi Göbel ve ark. (2) çalışmasında tanımlanmıştır. Zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonları oleik asit

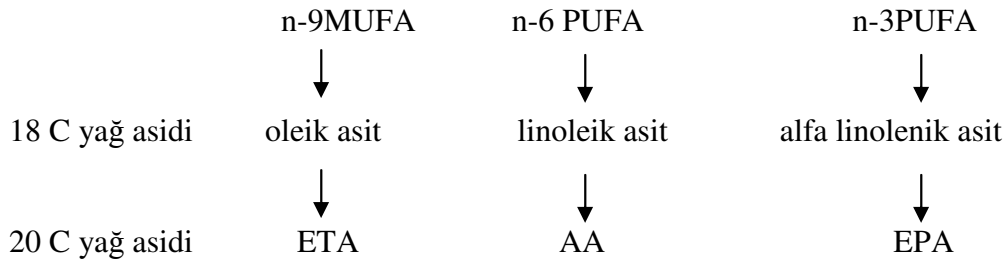
%58,3, linoleik asit %18 ve alfa linolenik asit %2 içerirken, soya yağı bazlı lipid emülsiyonları oleik asit %22,3, linoleik asit % 50 ve alfa linolenik asit % 7 içerir. Zeytin yağı bazlı İLE alan bebeklerde plazmada oleik asit seviyelerinin % 50 daha fazla ve linoleik asit seviyelerinin de yaklaşık %40 daha az olduğu bulunmuştur. AA seviyeleri ve DHA seviyeleri soya yağı ve zeytinyağı gruplarında benzer şekilde azalmıştır. EPA açısından fark bulunmamıştır (2).

Parenteral nütrisyonunda sıklıkla kullanılan soya yağı bazlı lipid emülsiyonları, (%60) PUFA' dan, özellikle linoleik asidden, zengindir. Esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliğini önlemek için PUFA alımı zorunlu olmasına rağmen fazla miktarda alımı zararlı etkilerini ortaya çıkarır. Gerçekten EYA'nın fazla miktarda alımı uzun zincirli PUFA sentezini desatürasyon ve elongasyon basamaklarına etki ederek bozar, eicosanoidlerin sentezinin dengesizleşmesine yol açar, immüniteyi zayıflatır. Bundan başka birçok çalışma immün fonksiyon üzerinde PUFA'nın baskılayıcı etkisi olduğunu göstermiştir (4,13).

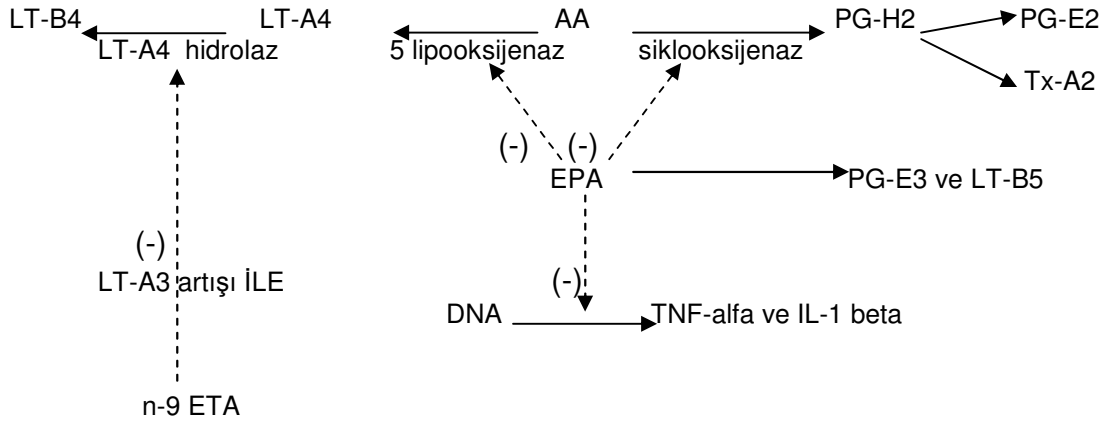
Yeni bir lipid emülsiyonu olan zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonu iyi yağ asidi paterniyle, yeni diyet tavsiyeleriyle aynı çizgidedir. Bu yeni solüsyon hem zeytin yağı hem de soya yağı (80:20) içermektedir, düşük düzeyde PUFA mevcuttur (yaklaşık %20, soya yağı için %60) ve immün hücre fonksiyonlarına düşük inhibitör etkiye sahiptir (4). Zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonunda olduğu gibi, yüksek içerikli oleik asit (18:1n-9) (MUFA) alımıyla aşırı PUFA alımından kaçınılmış olur, peroksidasyon riski azalır, serbest radikal oluşumu azalır, hücre membran toksisitesinden korunur (11).

Yüksek oranda PUFA alımına bağlı olarak, lipid peroksidasyonunda artış, esansiyel yağ asidi homologlarının sentezinin inhibisyonu, membran yapı değişiklikleri ve immün fonksiyonda zedelenme gibi yan etkiler mevcuttur (11). Aşırı EYA alımı, eikozanoidlerin sentezinde dengesizliğe neden olur, uzun zincirli PUFA'ların desaturasyon ve elongasyon basamaklarının inhibisyonuyla sentezin zedelenmesine neden olur (13, 14).

Eikosatrienoik asid (ETA) zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonunda yüksek oranda bulunan n-9 oleik asidin uzun zincirli türevidir (şekil 3). Prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4)'ün proinflamatuvar biyolojik etkileri vardır. Araşidonik asit (AA) siklooksijenaz ve 5 lipooksijenaz enzimatik yolları aracılığıyla hem PGE2 hem de LTB4' ün öncülüdür. ETA 5- lipooksijenazın bir substratıdır ve LTA3 oluşturur. Lökotrien A3 LTB4 sentezi için gerekli bir enzim olan LTA4 hidrolazın inhibitörüdür (15) (şekil 4). Göbel ve ark. (2) çalışmasında soya yağı bazlı İLE alan prematüre bebeklerde plazma ETA / AA oranında anlamlı azalma olurken zeytin yağı bazlı İLE alan hastalarda değişiklik saptanmamıştır.

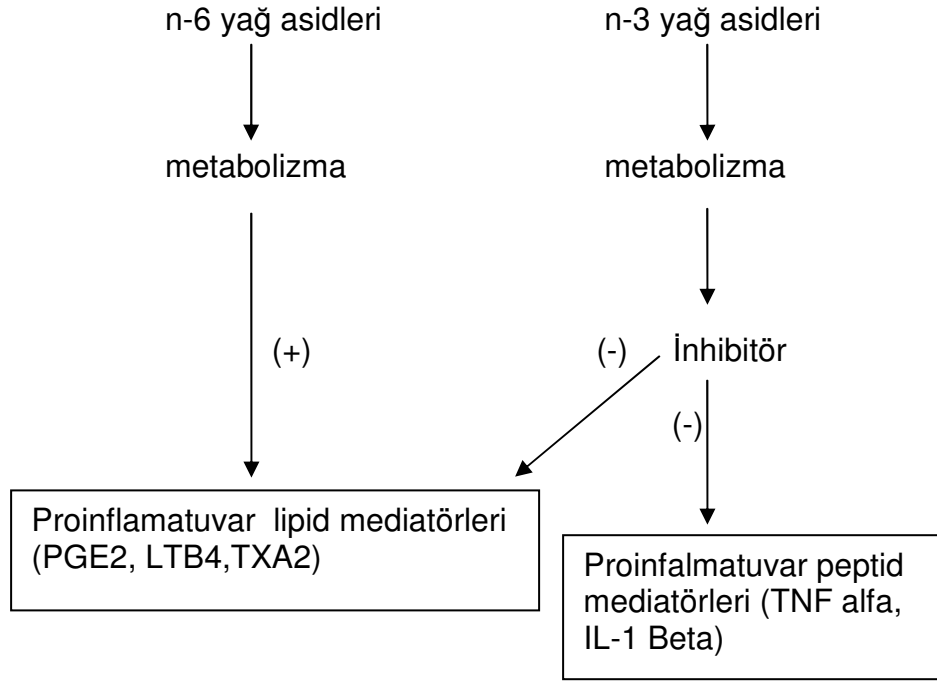


Şekil 3. MUFA; monoansatüre yağ asidi, PUFA; poliansatüre yağ asidi, EPA; eikosapentaenoik asid, ETA; eikosatrienoik asid, AA; araşidonik asid. (12)



Şekil 4. Lipid ve peptid inflamatuvar mediatörlerin üretimine n-3 ve n-9 yağ asitlerinin etkisi. ETA; eikosatrienoik asid, LT; lökotrien, AA; araşidonik asid, PG; prostaglandin, TX;tromboksan, EPA; eikosapentaenoik asid, TNF alfa; tümör nekrozis faktör alfa, IL1-B; interlökin 1 beta

Linoleik asidin araşidonik aside yüksek dönüşümü proinflatuvar sitokinlerin fazla üretimine yol açabilmektedir. Tersine omega-3 yağ asitlerinden derive olan sitokinler ise genellikle anti inflamatuvar olarak göz önünde tutulmaktadır (7, 15) (Şekil 5).



Şekil 5. Yağ asitlerinin (n-6 ve n-3) antinflatuvar ve proinflatuvar etkileri LT; lökotrien, PG; prostaglandin, TX;tromboksan, TNF alfa; tümör nekrozis faktör alfa, IL1-B; interlökin 1 beta

Granato ve ark. (4) lenfositler üzerinde yaptığı in vitro çalışmada, soya bazlı lipid emülsiyonu ile CD4 ve CD8 ekspresyonunda azalmaya eğilim, IL2 yapımında önemli düşüş gözlenirken zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonuyla benzer etkiler gözlenmemiştir. Her iki lipid emülsiyonu ile proinflatuvar sitokinlerde (TNF alfa, IL1 beta) benzer şekilde azalma olduğu görülmüştür.

Diyetteki yağ asidi içeriğinin modifikasyonu lenfosit membranındaki fosfolipidlerin yağ asidi kompozisyonunu etkiler. Bu değişikliklerdende lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu etkilenir. Soya yağı bazlı ve zeytin yağı bazlı İLE ile lenfosit dağılımı %30 B hücreli, %60 T hücreli (%35 CD4, %28 CD8) şeklinde olduğu ve farklılık olmadığı görülmüştür. Aynı in vivo çalışmada soya yağı bazlı lipid emülsiyonu lenfosit proliferasyonu üzerinde doz bağımlı

inhibisyon yaparken, zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonunun böyle bir etkisi görülmemiştir. Aynı çalışmada T hücrelerinde aktivasyon belirteci olan CD25'in (IL2 reseptörü alfa zinciri) CD4 ve CD8 T hücreleri üzerindeki ekspresyonu soya bazlı yağ emülsiyonları kullanıldığında azalmışken zeytin yağı bazlı lipid solüsyonu ile böyle bir etki görülmemiştir (13). Soya yağı ile IL-2 reseptör sunumunun, IL-2 salınımının azaldığı ve böylece T hücre aktivasyonunun düştüğü bildirilmektedir. MUFA olan oleik asidin ise insan lenfosit proliferasyonunu inhibe etmediği saptanmıştır (4, 13).

Omega 3 yağ asidi içeren hem soya yağı hem de zeytin yağı ile TNF-alfa ve IL-1 beta salınımının azaldığı bildirilmektedir (4, 13, 16). Omega 3 içeren İLE' nin 48 saatlik infüzyonu ile plazma ve monosit membranında serbest yağ asidi omega 3/omega 6 oranı artmış, monosit adezyonu azalmış, TNF alfa, IL1, IL6, IL8 salınımı azalırken, omega 6 yağ asitleri ile proinflamatuvar sitokin olarak bilinen IL-6, IL-8 salınımı artmıştır (17). Omega 3 yağ asidi emülsiyonlarının, inflamasyon gen aktivasyonunu düzenleyici nükleer faktör kB' yi (NfκB) azalttığı, NfκB regülatör proteinlerin inhibisyonu ile TNF alfa gen transkripsiyonunu azaltarak makrofajlarda TNF alfa üretimini azalttığı gösterilmiştir (18).

Omega 6 yağ asitlerinin proinflamatuvar, Omega 3 yağ asitlerinin anti inflamatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir (19). Omega 3 yağ asidinden zengin TPN verilen hastalarda, IL-1 beta, IL-6, IL-10, TNF-alfa üretiminde azalma saptanmıştır (20).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonlarının iyi tolere edildiği, normal esansiyel yağ asidi durumunun sürdürüldüğü ve soya yağı bazlı lipid emülsiyonlarından, lipid peroksidasyonundan korunmada daha uygun olduğu bulunmuştur (11). Soya yağı bazlı emülsiyonlarda yüksek miktarda bulunan poliansatüre yağ asitleri, preterm bebeklerde lipid peroksidasyonunu da arttırabilmektedir. Zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonunda olduğu gibi, yüksek içerikli oleik asit (18:1n-9) (MUFA) alımıyla aşırı PUFA

alımından kaçınılmış olunur, peroksidasyon riski azalır, serbest radikal oluşumu azalır, hücre membran toksisitesinden korunulur (11).

Lipid emülsiyonları E vitamini gibi yağda eriyen antioksidan taşırlar. Alfa tokoferol, bir serbest radikal toplayıcısı olarak iş görür. Alfa tokoferolün, endotel ve immün hücreler üzerine koruyucu etkisi vardır. Molekül, hücre membranlarındaki ve lipoprotein yüzeylerindeki fosfolipidlerin arasına girer ve fenolik fonksiyon yoluyla antioksidan rolünü sergiler (6, 21). Soya yağı bazlı emülsiyon ile karşılaştırıldığında zeytinyağı bazlı emülsiyon bir antioksidan vitamin olan alfa tokoferolu iki kat fazla içermektedir (2,11). Prematüre bebekler üzerinde iki İLE'nin karşılaştırdığı çalışmada zeytinyağı bazlı İLE verilen prematüre bebeklerde iyi bir vitamin E durumu sağlanmıştır. Antioksidan niteliği olan vitamin E'nin bu durumu zeytinyağı bazlı İLE ile yüksek alfa tokoferol sağlanması ve düşük PUFA alımıyla ilişkilendirilmiştir. Fakat bu çalışmada oksidan kapasiteyi gösteren idrarda MDA/kreatinin oranı her iki grupta da benzer oranda yüksek bulunmuştur. Bu yüksek değerler, yoğun bakım tedavisinin prematüre bebeklerde oksidatif stresi artırdığını düşündürmüştür (2).

Serbest radikal aktivitesindeki artış çeşitli hastalığı olan yenidoğanlarda gözlenmektedir. Serbest radikal üretimi TPN verilmesi ile artar (1). Bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) prematürite bebeklerde serbest oksijen radikal aktivitesi ile ilişkili hastalıklardır (22,23,24). İnfeksiyon, yoğun bakım tedavisi, hiperbarik oksijen alımı, lipid peroksitlerin infüzyonu süresince yüksek oksidatif strese maruz kalan bu bebeklerin düşük antioksidatif kapasiteleri bir dezavantaj olmaktadır (2).

AMAÇ

Biz preterm bebeklerde, standart soya bazlı lipid emülsiyonun, zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu ile antioksidan konsantrasyon, buna bağlı patolojiler, NEK, İVK, BPD, ROP, enfeksiyon gelişimi, immün yanıtın düzenlenmesi ve anti inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmayı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonunun etkisini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 2003 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 34. gestasyonel haftadan önce doğan ve yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatırılan prematüre bebekler alındı. Bu süre içerisinde çalışma kriterlerine uyan toplam 40 prematüre bebek çalışmaya katıldı. Çalışma için UÜTF etik komitesinden onay alındı.

Çalışmaya alınan prematüre bebekler, verilecek olan iki farklı lipid emülsiyonuna göre 2 gruba ayrıldı. Zeytinyağı (Z) grubuna alınan hastalara zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu %20 (ClinOleic), Soya (S) grubuna alınan hastalara ise soya yağı bazlı lipid emülsiyonu %20 (Intralipit) verildi. Çalışmaya alınan bebekler gruplara randomize olarak dağıtıldı. Her iki lipid emülsiyonunun özellikleri ve içerikleri tablo 1' de gösterilmektedir. TPN solüsyonları UÜTF beslenme ünitesinde steril şartlarda Compounder cihazında hazırlandı.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 34. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebek olması,
- Doğumdan sonraki 24 saat içinde UÜTF yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olması,
- Total enerjinin en az % 80' nin parenteral nütrisyon ile sağlanma gereksiniminin olmasıdır.

Çalışmaya alınmama ya da çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- Bir diğer araştırma amaçlı ilaç çalışmasına katılma, hiperlipidemi ya da diğer bir metabolik hastalık olması,
- Şiddetli malformasyonlu bebekler,
- 20 ml/kg/gün' den fazla enteral nütrisyon olması,
- Bazal kan örneklemesinden önce 15 ml/kg (kümülatif hacim) eritrosit ve/veya taze donmuş plazma transfüzyonu yapılması olarak kabul edildi.

Tablo 1. Bu çalışmada kullanılan iki lipid emülsiyonunun kompozisyonu

	Zeytinyağı/soya yağı	Soya yağı solüsyonu
Saflaştırılmış yağ(20mL/100mL solüsyon)	Zeytinyağı/soya yağı 4:1	Soya yağı
Saflaştırılmış yumurta- yumurta sarısı fosfatları	1.2 g/100mL	1.2 g/100mL
Gliserol	2.25 g/100mL	2.25 g/100mL
Sodyum oleat	0.03 g/100mL	-
Yağ asidi kompozisyonu (%)		
Sature yağ asitleri	%16.4	%17.1
Total cis monoansature yağ asitleri	%62.5	%24.4
Oleik asit	%58.3	%22.3
Total poliansature yağ asitleri	%20.2	%57.8
Linoleik asit	%17.7	%50
Araşidonik asit	%0,3	%0.3
Alfa linolenik asit	%2	%6.99
Dokosaheksanoik asit	%0.23	%0.34
Vitamin E		
Alfa-tokoferol	30.3 µg/ml	14.5 µg/ml
Alfa-tokoferol/linoleik asit oranı	0.87 mg/g	0.15 mg/g
Gama-tokoferol	20.3 µg/ml	121 µg/ml
δ-tokoferol	15 µg/ml	72 µg/ml

Çalışmaya alınan hastalara 0. ve 7. günde Gitto ve ark.(25) kullandığı Neonatal sepsis gruplandırması yapıldı (Tablo 2).

Çalışmaya alınan hastaların 0. ve 7. günde intraventriküler kanama (İVK) derecelendirmesi Papile (26) evrelemesine göre yapıldı (Tablo 3). Hastalar İVK yok, Evre1-2 ve Evre 3-4 olarak sınıflandırıldı.

Bronkopulmoner Displazi (BPD) tanısı Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitülerinin desteklediği son tanımlamaya göre kondu (27) (Tablo 4).

Tablo 2. Neonatal sepsis gruplandırması

GRUPLAR	KRİTERLER
Grup 1 Yüksek olasılıklı sepsis (YOS)	En azından üç tane sepsis ile ilişkili klinik bulgu* CRP> 1 mg/dl CRP dışında en azından iki serum parametresinde değişiklik** Kan kültürü pozitif veya negatif olanlar
Grup 2 Sepsis olasılığı fazla (SOF)	Üçten az sepsis ile ilişkili klinik bulgu CRP> 1 mg/dl CRP dışında en azından iki serum parametresinde değişiklik Kan kültürü negatif olanlar
Grup 3 Sepsis olasılığı az (SOA)	Üçten az sepsis ile ilişkili klinik bulgu CRP< 1 mg/dl CRP dışında ikiden az serum parametresinde değişiklik Kan kültürü negatif olanlar
Grup 4 Sepsis yok (SY)	Sepsis ile ilişkili klinik bulgu yok CRP< 1 mg/dl Serum parametresinde değişiklik yok Kan kültürü negatif olanlar

* Sepsis'le ilişkili klinik bulgular : Isı değişiklikleri, apne, oksijen gereksiniminde artış, ventilasyon ihtiyacı, taşikardi/bradikardi, hipotansiyon, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, nekrotizan enterokolit.

** CRP dışındaki serum parametreleri : Lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı ve trombosit sayısı. Hematolojik parametrelerdeki değişiklikler Monroe (28) ve Rodwell' in (29) skorlamasına göre yapılmıştır. Lökopeni lökosit sayısının 5.000/mm³' ün altında olması; lökositoz ise lökosit sayısının doğumda > 25.000/mm³, 12-24. saatlerde >30.000/mm³, ikinci günden sonra ise >21.000/mm³ olması kabul edilmiştir. Trombositopeni ise trombosit sayısının <150.000/mm³ olması olarak kabul edilmiştir. Absolü nötrofil sayısının normal düzeyleri ilk 60 saatte 7.800-14.500/mm³, 60. saatten sonra ise 1.750-5.400/mm³ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. Papile intraventriküler kanama evrelendirmesi

KANAMANIN ŞİDDETİ	KANAMANIN BOYUTLARI
Evre 1	Subependimal germinal matriks kanaması (İntraventriküler kanama yok veya %10'dan az)
Evre 2	İntraventriküler kanama (%10-50) var fakat ventriküler dilatasyon yok
Evre 3	İntraventriküler kanama (%50'den fazla) ve ventriküler dilatasyon var
Evre 4	İntraventriküler kanama ve intraparankimal kanama var

Tablo 4. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri

Gebelik Yaşı	<32 HAFTA	≥ 32 HAFTA
Tanı zamanı: En az 28 gün %21' den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok	Oksijen gereksinimi yok
Orta BPD	Oksijen gereksinimi %30'dan az	Oksijen gereksinimi %30'dan az
Şiddetli BPD	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP
BPD: Bronkopulmoner displazi, NCPAP: Nazal CPAP, PV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon		

Nekrotizan enterekolit tanısı Bell (30) sınıflamasına göre kondu (tablo 5). Hastaların ROP tanıları Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflamasına (IC-ROP) göre yapıldı (31) (tablo 6).

Tablo-5 Bell' in nekrotizan enterekolit sınıflaması

ŞÜPHELİ NEK 1-A	HİPOTERMİ, APNE, BRADİKARDİ, LETARJİ	ABDOMİNAL DİSTANSİYON DIŞKIDAKİ GİZLİ KAN	NORMAL VEYA HAFİF İLEUS
1-B	1-A	1-A + dışkıda belirgin kan	
Belirgin NEK 2-A	1-A	Evre 1 + Abdominal distansiyon	İleus + pnömotosis intestinalis
2-B	Evre 1 + metabolik asidoz trombositopeni	2-A + karın duvarında sellülit, sağ alt kadranda kitle	2-A + portal vende gaz ± asit
İlerlemiş NEK 3-A (perforasyon yok)	2-B + hipotansiyon apne, sepsis, mixed asidoz, DIC	2-B + yaygın peritonit	2-B + belirgin asit
3-B (perforasyon)	3-A	3-A	2-B + pnömoperiton

Tablo-6 Prematüre retinopati sınıflandırması

EVRE 1	DEMARKASYON HATTI
Evre 2	Kabartı oluşumu
Evre 3	Vitröz boşluğa doğru fibrovasküler proliferasyon
Evre 4	Parsiyel retinal ayrılma
A	Makulayı içermeyen retinal ayrılma
B	Makulayı içeren retinal ayrılma
Evre 5	Total retinal ayrılma

Çalışmaya alınan bebeklerin gestasyonel haftaları (hafta), doğum ağırlıkları (gram), cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları kaydedildi. Bebeklerin total protein-dışı enerji (kkal/kg/gün) alımları ve enteral alınan enerjinin total enerji alımına olan yüzdeleri kaydedildi. Hastaların izleminde respiratörde

kalım süreleri yazıldı. Bebeklere parenteral beslenme glukoz ve aminoasitlerle başlandı ve eğer tolere ettiyse çalışma öncesi fazda anne sütü veya hazır prematüre mamaları ile enteral (maximum 20 ml/kg/gün) beslenmesi sağlandı. İLE 72 saat içinde bir bazal kan örneğinin alımından sonra başlandı. İLE 1. günde 1 gr/kg/gün, 2. günde 2 gr/kg/gün, 3. günde 3 gr/kg/gün olarak verildi. Geri kalan dört gün boyunca 3 gr/kg/gün infüzyon devam edildi. İnfüzyon 24 saat süresince verildi. Bebeklere ayrıca total parenteral nütrisyon içerisinde glukoz ve %6'lık aminoasit solüsyonları, suda çözünen vitaminler ve eser elementler verildi. Çalışma boyunca ek olarak E vitamini verilmedi. Lipid infüzyonuna 7 gün sonunda 6 saat ara verilerek kan örnekleri tekrar alındı. Alınan kan örneklerinden biyokimyasal değerlendirme için aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), total, direkt ve indirekt bilirübin, plazma total kolesterol, LDL kolesterol, trigiserit (TG) , HDL kolesterol, enfeksiyon belirteci olarak C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin, tam kan sayımı ve immünolojik değerlendirme amacıyla lenfosit alt grupları aynı gün çalışıldı. Hastaların kan kültüründeki üremeler kaydedildi. Total antioksidan kapasite (TAK) ve sitokinler (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa) için alınan kan örnekleri (bazal ve 7. gün sonunda) 3000 devir/dk hızında, 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -20 °C' deki derin dondurucuda saklandı. Örnekler çalışmanın yapılacağı gün derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısında çözünmesi beklendi ve çalışıldı.

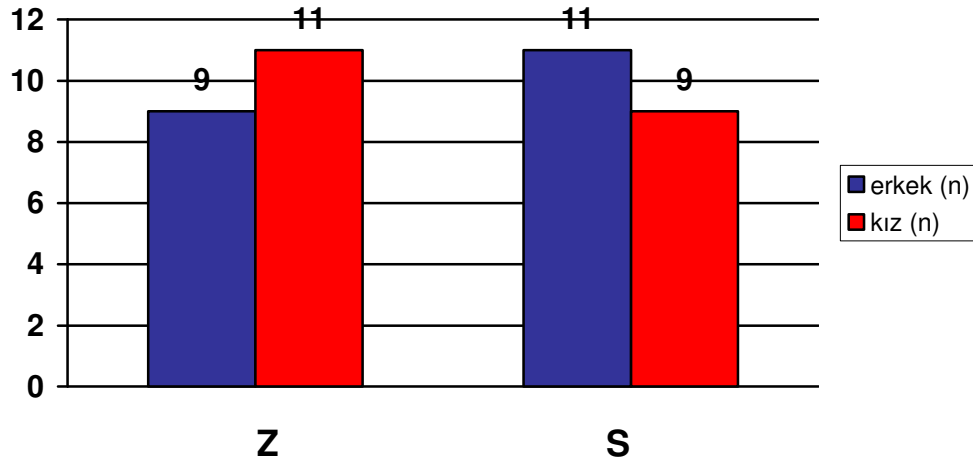
Total, direkt ve indirekt bilirübin (mg/dl), AST (UI/L), ALT (UI/L), ALP (UI/L), GGT (UI/L), LDH (IU/L) total kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), HDL (mg/dl), TAK (mmol/L) düzeyleri Abbott aeroset cihazında kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Tam kan sayımı (lökosit: K/uL, Hb: gr/dl, trombosit: K/uL) Abbot Cell-dyn 3700 cihazında optik yöntemle çalışıldı. CRP (mg/dl) Dade Behring BN II cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Prokalsitonin (ng/ml) Berthold Lumat LB 9507 cihazında 'sandwich type luminescence immunassay' yöntemiyle çalışıldı. Lenfosit alt grupları, Beckman Coulter

cihazında flow sitometri yöntemi ile çalışıldı. Sitokinler Bioplex cytokine assay cihazında 'capture sandwich immunassay format' yöntemiyle çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS13.0 (Statistical Package for social science) istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında T-testi uygulandı. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Yates düzeltilmeli Ki-kare testi kullanıldı. Veri sayısının yetersiz olduğu durumda iki grubun dağılımlarının karşılaştırmasında iki örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Ölçeklerin güvenilirlik analizi Cronbach Alpha katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

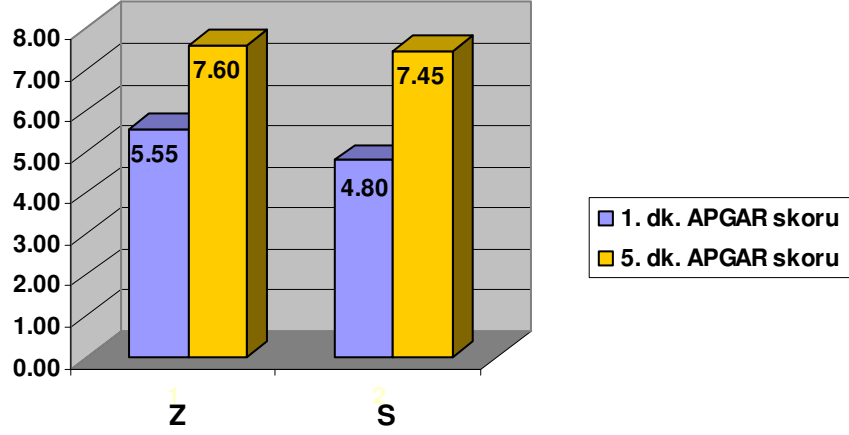
Çalışmaya TPN verilen 40 prematüre bebek alındı. Z grubuna zeytinyağı bazlı İLE verilen 20 hasta, S grubuna ise soya yağı bazlı İLE verilen 20 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların 20'si erkek (%50), 20'si kızdı (%50). Gruplara dağılımına bakıldığında Z grubuna alınan hastaların 9'u erkek (%45) 11'i kız (%55), S grubuna alınan hastaların 11'i erkek (%55), 9'u kızdı (%45) (Şekil 6).



Şekil-6. Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların doğumda ortalama gestasyonel yaşı (GY) $30,6 \pm 1,7$ haftaydı. Z grubuna alınan hastaların ortalama GY' ları $30,7 \pm 1,7$ hafta, S grubuna alınan hastaların ortalama GY' ları $30,6 \pm 1,8$ haftaydı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama ağırlığı 1528 ± 338 gramdı. Z grubuna alınan hastaların ortalama ağırlığı 1589 ± 335 gram, S grubuna alınan hastaların ortalama ağırlığı 1447 ± 335 gramdı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama APGAR skorları sırasıyla 1. dakikada $5,1\pm 2,0$, 5. dakikada $7,5\pm 1,5$ 'di. Z grubuna alınan hastaların ortalama APGAR skorları 1. dk. $5,5\pm 2,0$, 5. dk. $7,6\pm 1,7$, S grubuna alınan hastaların ortalama APGAR skorları 1. dk. $4,8\pm 2,0$, 5. dk. $7,4\pm 1,3$ 'tü (Şekil 7).



Şekil-7. Hasta gruplarında 1. ve 5. dakika ortalama APGAR skorları

Çalışmaya alınan tüm hastaların çalışma süresi olan 7 gün boyunca protein-dışı total kalori miktarı ortalama $71\pm 16,3$ kkal/kg/gün'dü. Z grubuna alınan hastalarda bu ortalama $71,3\pm 18,1$ kkal/kg/gün, S grubuna alınan hastaların $70,7\pm 14,9$ kkal/kg/gün'dü. Çalışmaya alınan tüm hastaların total kalori miktarlarının enteral alma yüzdeleri ortalama $\% 11,6\pm 6,6$, Z grubunda bu değer ortalama $\%11,9\pm 6,5$, S grubunda ortalama $\%11,3\pm 7,0$ 'di.

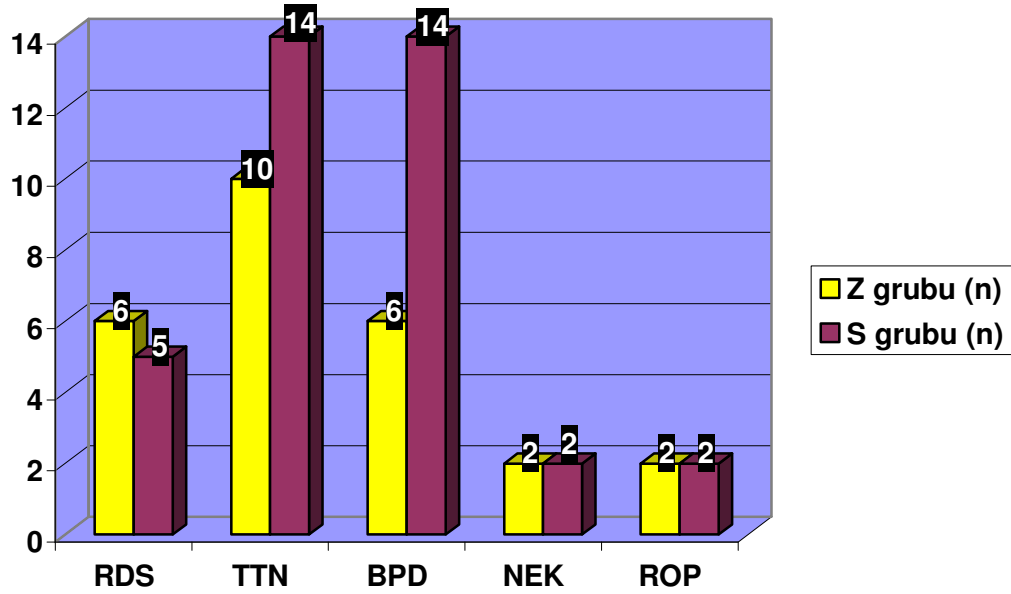
Gruplar arasında cinsiyet, gestasyonel yaş, ağırlık, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, TPN ile aldıkları protein-dışı total kalori miktarı ve enteral beslenme yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 7)

Tablo-7. Grupların cinsiyet, gestasyonel yaş, ağırlık, 1. ve 5. dk. APGAR skoru, günlük toplam kalori miktarı, enteral beslenme yüzdesi dağılımı ve istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
Cinsiyet (erkek/kız) (n)	9/11	11/9	0,75
Doğum ağırlığı (gram)	1589 ± 335	1447 ± 335	0,19
Gestasyonel yaş (hafta)	30,7±1,7	30,6±1,8	0,70
1.dk. APGAR skoru	5,5±2,0	4,8±2,0	0,35
5.dk. APGAR skoru	7,6±1,7	7,4±1,3	0,75
Total kalori (kcal/kg/gün)	71,3±18,1	70,7±14,9	0,99
Enteral beslenme (%)	%11,9±6,5	%11,3±7,0	0,82

n; hasta sayısı, ortalama ± standart deviasyon, p<0.05 anlamlı

Çalışmaya alınan bebekler tanıları açısından değerlendirildi. Hastaların 11'ine (%27,5) RDS tanısı kondu. Z grubunda RDS tanısı alan hasta sayısı 6 (%30), S grubunda RDS tanısı alan hasta sayısı 5'di (%25). RDS tanısı alan hastalardan 7'si erkek, 4'ü kızdı. Z grubunda 4 erkek 2 kız, S grubunda 3 erkek ve 2 kız RDS'li hasta vardı. Hastaların 24'üne (%60) yenidoğanın geçici takipnesi tanısı kondu. Z grubunda TTN tanısı alan hasta sayısı 10 (%50), S grubunda 14'dü (%70). Hastaların 20' sinde (%50) BPD gelişti. BPD gelişen hastaların 6'sı (%30) Z grubundaydı. Bu 6 hastanın 3'ü (%15) hafif, 3'ünde (%15) ağır BPD idi. S grubunda ise 14 hastada BPD gelişti. Bu hastaların 7'si (%35) hafif, 1'i orta (%5) ve 6'sı ağır BPD idi. Toplam 4 hasta (%10) NEK tanısı aldı. Z ve S gruplarında 2'şer (%10) hasta vardı. Yine toplam 4 hastada (%10) ROP tespit edildi. ROP' lu bebeklerin ikisi Z, ikisi S grubundaydı (Şekil 8).



Şekil-8. Hasta tanılarının gruplara göre dağılımı

Gruplar arasında NEK ve ROP tanısı alan hasta sayıları ve yüzdeleri eşit olduğundan istatistiksel analiz uygulanmadı. Gruplar arasında RDS, TTN tanıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. S grubunda BPD tanısı alan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı(Tablo 8).

Tablo-8. Gruplarda RDS, TTN ve BPD tanılarının dağılımı ve istatistiksel analizi (n; hasta sayısı)

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
RDS (n)	6	5	1,0
TTN (n)	10	14	0,33
BPD (n)	6	14	0,011

P : Gruplardaki RDS, TTN ve BPD tanılarının istatistiksel analizi (P< 0,05 anlamlı değer koyu olarak belirtildi.)

İntraventriküler kanama evrelerine göre lipid infüzyonu öncesi ve sonrası grupların birbirleriyle hasta sayıları karşılaştırıldı (Tablo 9 ve tablo 10). Lipid infüzyonu öncesi toplam 7 (%17,5) hastada evre 1-2 İVK saptandı. Bu hastaların 2 (%5) tanesi Z grubunda, 5 (%12,5) tanesi S grubundaydı. Gruplar arasında lipid infüzyonu öncesi evre 1-2 İVK 'sı olan hasta sayıları

açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Lipid infüzyonu sonrası toplam evre 1-2 İVK tanısı alan 6 (% 15) hasta, evre 3-4 İVK tanısı alan 3 (%7,5) hasta saptandı. Lipid infüzyonu sonrası kanama saptanan hastalardan evre 1-2 İVK tanısı alan hastaların 4' ü (%10) Z grubunda, 2'si (% 5) S grubunda, evre 3-4 kanama tanısı alan 3 (%7,5) hastanın hepsi S grubundaydı. Lipid infüzyonu sonrası İVK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca Z grubunda ve S grubunda kendi içlerinde lipid öncesi ve sonrası İVK evrelerine göre hasta sayılarına bakıldığında anlamlı fark saptanmadı (tüm analizlerde $P>0,05$).

Tablo-9. Lipid öncesi gruplardaki intraventriküler kanama(İVK) evrelerine göre hasta sayıları ve istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
İVK lipid öncesi			
İVK yok	18	15	> 0,05
Evre 1-2	2	5	> 0,05
Evre 3-4	0	0	> 0,05

P değeri: Lipid sonrası Z ve S gruplardaki hasta sayılarının istatistiksel analizi
P anlamlı değer:< 0,05 n; hasta sayısı

Tablo-10. Lipid infüzyonu sonrası gruplardaki intraventriküler kanama(İVK) evrelerine göre hasta sayıları ve istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
İVK lipid sonrası			
İVK yok	16	15	> 0,05
Evre 1-2	4	2	> 0,05
Evre 3-4	0	3	> 0,05

P değeri: Lipid öncesi Z ve S gruplardaki hasta sayılarının istatistiksel analizi
P anlamlı değer:< 0,05 n; hasta sayısı

Neonatal sepsis derecelendirmelerine göre lipid infüzyonu öncesi ve sonrası gruplar birbirleriyle hasta sayıları açısından karşılaştırıldı(Tablo 11 ve tablo

12). Lipid infüzyonu öncesi S grubunda SOF'daki hasta sayısı, Z grubunda ise SOA'daki hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı. Lipid infüzyonu sonrası yine S grubunda SOF'daki hasta sayısı anlamlı olarak fazlaydı. Her iki grubun kendi içinde lipid öncesi ve sonrası sepsis gruplarındaki hasta sayıları değerlendirildiğinde her iki grupta da YOS ve SOF'daki hasta sayılarında azalma olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (tüm analizlerde $p > 0,05$).

Tablo-11 Lipid infüzyonu öncesi gruplardaki neonatal sepsis gruplandırmalarına göre hasta sayıları ve istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
Neonatal sepsis lipid öncesi			
Yüksek olasılıklı sepsis (YOS)	4	7	>0,05
Sepsis olasılığı fazla (SOF)	3	9	0,038
Sepsis olasılığı az (SOA)	9	3	0,038
Sepsis yok (SY)	4	1	>0,05

P değeri: Lipid infüzyonu öncesi Z ve S gruplardaki hasta sayılarının istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi n; hasta sayısı

Tablo-12 Lipid infüzyonu sonrası gruplardaki neonatal sepsis gruplandırmalarına göre hasta sayıları ve istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)	S grubu (n=20)	P değeri
Neonatal sepsis lipid sonrası			
Yüksek olasılıklı sepsis (YOS)	3	3	>0,05
Sepsis olasılığı fazla (SOF)	0	8	0,001
Sepsis olasılığı az (SOA)	11	8	>0,05
Sepsis yok (SY)	6	1	>0,05

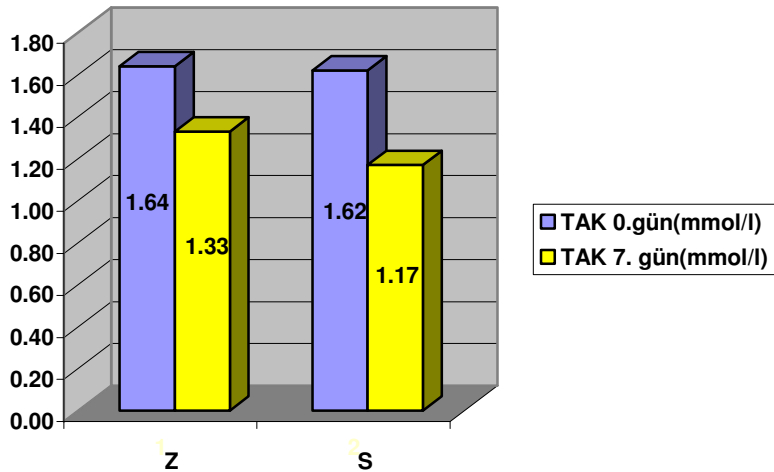
P değeri: Lipid infüzyonu sonrası Z ve S gruplardaki hasta sayılarının istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi n; hasta sayısı

Gruplar respiratörde kalım süreleri açısından karşılaştırıldı ve BPD gelişimi ile korelasyon ilişkisine bakıldı. Respiratörde kalım süreleri açısından Z

grubunda $10,50 \pm 3,59$ gün S grubunda ise $35,95 \pm 7,0$ gün olarak saptandı. Mann Whitney U testiyle yapılan istatistiksel analizde p değeri 0,01 ($p < 0,05$) bulundu ve istatistiksel anlamlı olarak S grubunda yüksekti. Respiratörde kalım süresiyle BPD arasındaki ilişkiye spearman korelasyon ile bakıldı. Z ve S gruplarında sırasıyla p değeri 0,006 ve 0,005 ($p < 0,05$), r değeri sırasıyla 0,591 ve 0,601 olarak saptandı. Her iki grupta respiratörde kalım süresiyle BPD arasında pozitif korelasyon saptandı.

Gruplar 0. ve 7. gün alınan biyokimyasal değerler, lipid profili ve TAK açısından karşılaştırıldı (Tablo 13). TAK değerleri her iki grupta istatistiksel anlamlı düşüş gösterdi (Şekil 9). Ancak gruplar arasında yüzde değişimler açısından anlamlı fark saptanmadı. AST, LDH, total ve indirekt bilirübin değerlerinde her iki grupta anlamlı düşüş saptandı. ALP, total kolesterol, VLDL ve trigliserit değerlerinde her iki grupta anlamlı yükselme saptandı. LDL değerlerinde ise Z grubunda anlamlı yükselme saptanırken S grubundaki yükselme istatistiksel anlamlı değildi. Gruplar arasında yüzde değişimler incelendiğinde biyokimyasal değerler ve lipid profili açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.



Şekil-9. Grupların 0. ve 7. gün TAK değerleri

Tablo-13 Karaciğer fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal parametrelerin, lipid profilinin ve total antioksidan kapasitenin bazal ve 7. gün değerlerinin istatistiksel analizi

	Z grubu (n=20)			S grubu (n=20)			Pc değeri
	0. gün	7. gün	Pa değeri	0. gün	7. gün	Pb değeri	
AST (UI/L)	41,65±3,9	39,9±8,6	0,028	38,1±2,8	31,6±2,2	0,036	0,640
ALT(UI/L)	9,45±0,37	14,0±2,9	0,092	9,4±0,43	10,0±0,5	0,404	0,495
ALP(UI/L)	243,4±18,6	309±25,4	0,014	196±20,3	274,8±33	0,012	0,640
GGT(UI/L)	112,1±16,6	140±23,7	0,095	148±32,3	145,3±28,5	0,881	0,718
LDH (UI/L)	729,8±45,2	442,4±26,9	0,000	692,9±45,4	542,5±46,9	0,001	0,052
T. Blb.(mg/dl)	7,46±0,53	3,66±0,56	0,000	6,26±0,54	3,41±0,68	0,003	0,989
D. Blb (mg/dl)	0,94±0,099	0,87±0,082	0,615	0,86±0,092	0,74±0,108	0,411	0,383
İ. Blb.(mg/dl)	6,54±0,49	2,79±0,53	0,000	5,4±0,56	2,66±0,62	0,002	0,947
T. Kol. (mg/dl)	101,2±8,87	123,9±5,89	0,012	97,3±5,65	126±16,4	0,014	0,640
LDL(mg/dl)	54,2±6,33	69,3±5,11	0,020	52,9±4,66	62,9±8,08	0,350	0,383
VLDL(mg/dl)	15,1±1,44	22,1±3,02	0,034	15,9±1,63	31,7±6,74	0,003	0,478
HDL(mg/dl)	31,9±2,4	32,5±2,4	0,837	28,4±2,1	31,3±3,2	0,663	0,799
TG(mg/dl)	74,55±7,28	110,2±15,1	0,028	79,15±8,24	158,9±33,7	0,003	0,461
TAK(mmol/l)	1,64±0,05	1,33±0,08	0,003	1,62±0,07	1,17±0,05	0,001	0,314

Pa: Z grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: S grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

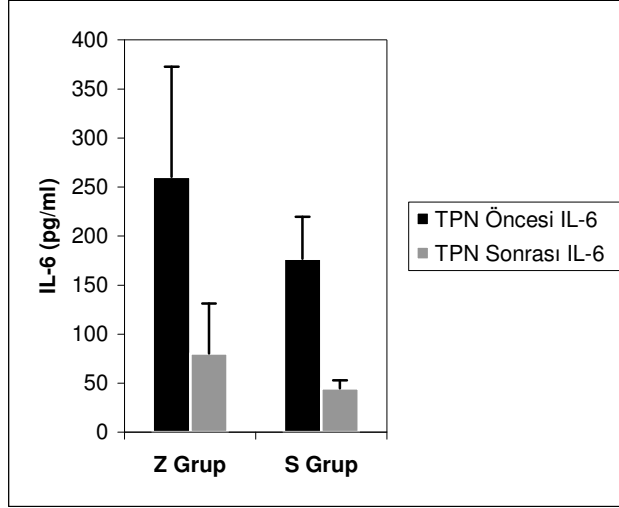
Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi

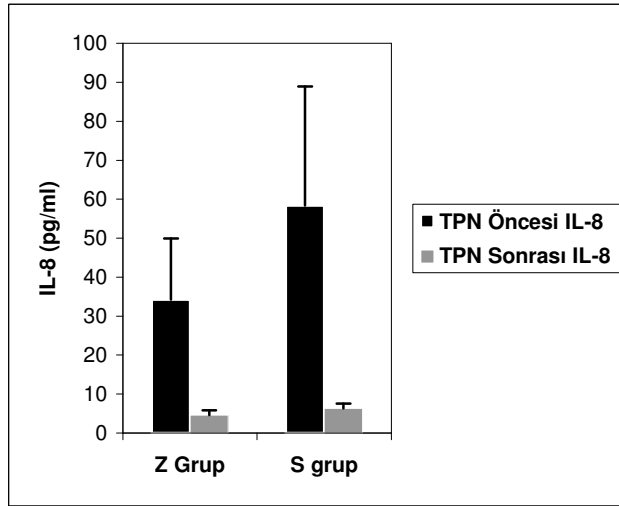
T.Kol.; total kolesterol, T.Blb. ; total bilirübin, D.Blb.; direkt bilirübin ; İ. Blb. ; İndirekt bilirübin, (ortalama ± standart hata, n: hasta sayısı)

Gruplar sitokinler (IL2, IL4, IL6, IL8, IL10 ve TNF-alfa), lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD4/CD8), CRP ve prokalsitonin değerleri açısından karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde 0. ve 7. gün değerlerinin değişimlerinin istatistiksel analizi yapıldı. Ayrıca gruplardaki yüzde değişimler karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Gruplarda IL2, IL4 ve TNF-alfa değerleri ölçülemeyecek kadar düşük bulundu. IL6 ve IL8 değerlerinde her iki grupta istatistiksel anlamlı azalma oldu (şekil 10-11). Her iki grupta IL10 değerlerinde artış oldu ancak istatistiksel anlamlı değildi (şekil 12). Gruplar arasında IL6, IL8, IL10 yüzde değişimleri ve grupların içinde TPN öncesi ve sonrası IL6, IL8 ve IL10 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu . CRP değerlerinde her iki grup içinde ve gruplar arasında yüzde değişimlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Prokalsitonin değerlerinde ise her iki grupta istatistiksel anlamlı düşüş saptandı. Grupların prokalsitonin değerleri yüzde değişimleri arasında fark yoktu (Tablo14). Lenfosit alt gruplarında sadece S grubunda CD19 serisinde istatistiksel

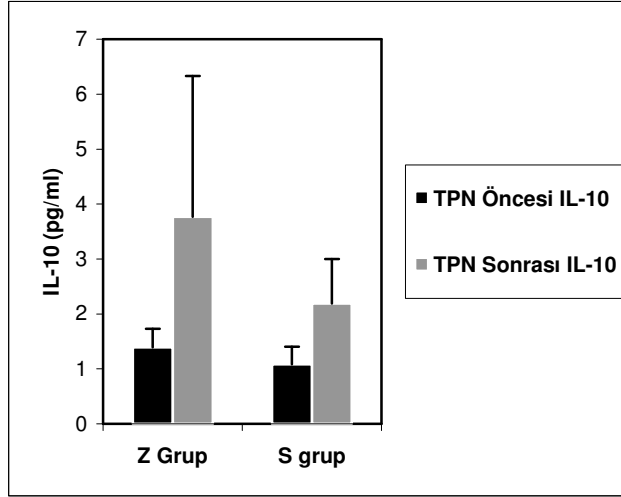
anlamalı bir artış saptandı. Bunun dışında grupların içinde ve yüzde değişimlerinde lenfosit alt gruplarında istatistiksel anlamlı artma ya da azalma saptanmadı (Tablo 15).



Şekil-10. Her iki grupta TPN öncesi ve sonrası IL-6 değerlerinin dağılımı



Şekil-11. Her iki grupta TPN öncesi ve sonrası IL-8 değerlerinin dağılımı



Şekil-12. Her iki grupta TPN öncesi ve sonrası IL-10 değerlerinin dağılımı

Tablo-14 Sitokinler, C reaktif protein ve prokalsitonin değerleri ve istatistiksel analizi

	Z Grubu (n=20)			S grubu (n=20)			Pc değeri
	0. gün	7. gün	Pa değeri	0. gün	7. gün	Pb değeri	
IL6 (pg/ml)	260,3±112,2	80,2±51,1	0,02	176,7±42,9	44,5±8,3	0,05	0,820
IL8 (pg/ml)	34,28±15,64	4,62±1,16	0,09	58,35±30,59	6,35±1,24	0,03	0,820
IL10(pg/ml)	1,39±0,34	3,77±2,56	0,868	1,08±0,33	2,19±0,82	0,80	0,377
CRP (mg/dl)	1,10±0,36	0,85±0,32	0,159	1,52±0,50	1,19±0,24	0,814	0,620
PCT (ng/ml)	3,16±1,05	0,44±0,88	0,000	3,18±1,00	1,17±0,54	0,007	0,779

Pa: Z grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: S grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi

CRP; C reaktif protein, PCT; prokalsitonin

Tablo-15 Lenfosit alt grup değerleri ve istatistiksel analizi

	Z Grubu (n=20)			S grubu (n=20)			Pc değeri
	0. gün	7. gün	Pa değeri	0. gün	7. gün	Pb değeri	
CD3	70,96±3,17	74,63±1,95	0,380	64,15±3,25	66,69±2,21	0,156	0,779
CD4	52,81±3,29	57,38±2,02	0,391	46,19±2,96	49,15±2,19	0,062	0,620
CD8	18,89±3,85	15,69±1,06	0,940	16,10±1,20	17,79±1,38	0,211	0,296
CD19	11,75±0,78	11,95±1,13	0,765	15,54±2,01	18,64±1,80	0,048	0,056
CD4/CD8	3,17±0,23	3,56±0,21	0,37	3,13±0,30	3,40±0,30	0,376	0,583

Pa: Z grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: S grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi

Çalışmaya alınan hastaların aynı yatışta çalışma süresi dışındaki takibinde mortalite oranlarına bakıldı. Mortalite ile sonuçlanan toplam 3 hasta kaydedildi. Bu hastaların 1'i (%5) Z grubunda 2'si (%10) S grubundaydı. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sadece Z grubunda bir hastada çalışma süresinde candida albicans üremesi oldu. Başka bir hastada çalışma süresinde kan kültüründe üreme olmadı.

Çalışmaya alınan hastaların lökosit, hemoglobin ve trombosit değerlerinin yüzde değişimleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Her iki grupta da lökosit ve trombosit değerlerinde istatistiksel anlamlı artış, hemoglobin değerlerinde ise anlamlı düşüş saptandı (Tablo 16).

Tablo-16 Grupların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Z grubu (n=20)			S grubu (n=20)			Pc değeri
	0. gün	8. gün	Pa değeri	0. gün	8. gün	Pb değeri	
Lökosit	8813±1043	14030±1323	0,002	10831±1420	17465±1441	0,005	0,883
Trombosit	222.190±27.827	378.150±35.968	0,000	241.665±39.270	325.350±35.496	0,038	0,231
Hemoglobin	14,69±0,52	12,24±0,47	0,003	13,93±0,60	11,99±0,55	0,024	0,862

Pa: Z grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: S grubunun 0 ve 7. gün ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

P anlamlı değer: < 0,05 koyu olarak belirtildi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma 2 yıllık prospektif ve randomize bir çalışmadır. Bu çalışma ile iki farklı lipid emülsiyonunun prematüre bebeklerde, çalışma süresi olan 7 günlük dönemde, meydana getirdiği klinik, biyokimyasal ve immünolojik değişimler incelendi ve iki grup arasındaki farklar ortaya konmaya çalışıldı. Burada kullanılan lipid emülsiyonları %80'i zeytinyağı ve %20'si soya yağından oluşan zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu ve %100 soya yağından oluşan standart soya yağı emülsiyonudur.

Göbel'in (2) çalışmasında prematüre bebekler üzerinde 7 gün süresince TPN'nin bir parçası olarak verilen soya yağı bazlı ve zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonlarının karaciğer fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal analizler AST, ALT, total ve konjuge bilirübin, ALP ve GGT üzerinde anlamlı etkisi olmadığını saptanmıştır. Goulet ve ark. (11) yaptığı bir başka çalışmada uzun süreli soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonları alan çocuklarda AST, ALT, ALP ve GGT seviyelerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki lipid emülsiyonunu alan grupta da AST değerlerinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı düşüş, ALP değerlerinde normal sınırlar içerisinde kalan anlamlı yükselme, total bilirübin ve indirekt bilirübin değerlerinde anlamlı düşüş saptandı. Gruplar arasında ise anlamlı fark yoktu. Bilirübin değerlerindeki düşüş prematüre yenidoğanlarda ilk günlerde ortaya çıkan indirekt bilirübin artışının fototerapi ile gerilemesine bağlı olabilir. GGT ve ALT değerlerinde ise anlamlı değişim yoktu. Her iki lipid emülsiyonunun kısa süreli kullanımının karaciğer fonksiyonları açısından iyi tolere edildiği söylenebilir.

Göbel ve ark. (2) yaptığı çalışmada prematüre bebeklere kısa süreli uygulanan soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonlarının lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise bebeklerde soya yağı bazlı lipid emülsiyonuna göre zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonlarının daha az hemolize

yol açtığı bildirilmiştir (32). Goulet ve ark.(11) çalışmasında çocuklarda uzun süreli lipid kullanımı ile hematolojik parametrelerde değişiklik saptanmamıştır. Nadir vakalarda lipid infüzyonuna trombositopeni eşlik etmiştir. Ancak normal koşullar altında prospektif ve retrospektif çalışmalar İLE'nin trombositopeniyi indüklediğini göstermektedir (5). Bizim çalışmamızda da soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonlarının kullanımının lökosit ve trombosit değerlerinde grupların kendi içinde normal sınırlar içinde anlamlı artış gösterdiği, gruplar arasında yüzde değişimler arasında ise anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Trombositlerdeki artış prematüre bebeklerin gelişim sürecine bağlı olarak ortalama trombosit değerlerindeki artış ile uyumlu saptandı (33). Lökosit değerlerindeki artış ise neonatal sepsis tanısı alan hastalarda gelişen lökositoya bağlı olabilir. Hemoglobun değerlerinde ise her iki grupta anlamlı azalma saptandı. Gruplar arasında ise istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hemoglobun değerlerindeki bu düşüş yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bu hastalardan çeşitli nedenlerle kan alınmasına bağlı olabilir.

İLE'nin plazmadan temizlenme hızı lipoprotein lipaz seviyesine bağlıdır. Yağ asidlerinin, lipid emülsiyonlarından salınımından sorumlu olan bu enzim kapiller sistemde bulunur. Preterm bebeklerdeki azalmış kapiller doku kitlesi İLE'nin klirensini azaltarak hipertrigliseridemi riskini artırır. Ayrıca metabolik stres altında olan ya da organ disfonksiyonu olan hastalar da, İLE infüzyonu süresince hipertrigliseridemi geliştirmeye eğilimlidir (4). Soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonları alan prematüre bebekleri karşılaştıran bir çalışmada her iki grupta da trigliserit düzeyleri anlamlı artış göstermiştir (34). Goulet ve ark. (11) yaptıkları çalışmada soya yağı bazlı İLE alan hastalarda, zeytinyağı bazlı İLE alanlara göre total ve LDL kolesterol seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Göbel ve ark (2) yaptığı çalışmada ise soya yağı bazlı İLE ve zeytin yağı bazlı İLE alan prematüre bebekler arasında total kolesterol ve trigliserit değerlerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda LDL kolesterol, zeytinyağı alan grupta normal sınırlar içinde anlamlı artış gösterirken gruplar arasında fark saptanmadı. VLDL

değerlerinde her iki grupta anlamlı artış saptanırken gruplar arasında fark yoktu. HDL değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı. Total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde her iki grupta anlamlı artış saptandı. Ancak gruplar arasında yüzde değişim açısından fark yoktu. Total kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki normal sınırlar içindeki bu artışlar prematüre bebeklerde düşük lipoprotein lipaz aktivitesine bağlı olarak uygulanan İLE' nin plazma klirensinin düşük olmasında kaynaklanabilir.

Zeytinyağı bazlı İLE' nin, soya yağı bazlı İLE'ye göre daha fazla alfa tokoferol içerdiği ve daha fazla antioksidan etkisi olduğu bildirilmektedir (2, 7, 21, 35, 36). Soya yağı bazlı İLE' de düşük alfa tokoferol düzeyi ve yüksek PUFA içeriği, hem kullanılan preparatın içinde hem de hastalarda, serbest radikal üretimini ve lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır (21, 35). Göbel. ve ark. (2) çalışmasında prematüre bebeklerde idrarda oksidasyon göstergesi olarak MDA/kreatinin oranına bakılmış ancak soya yağı ve zeytinyağı bazlı İLE alan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada alfa tokoferol düzeyi zeytinyağı bazlı İLE verilen grupta artarken soya yağı bazlı İLE verilen grupta aynı kalmıştır. Goulet ve ark. (11) çalışmasında peroksidasyon ürünlerinin konsantrasyonu zeytinyağı grubuna göre soya yağı grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Aynı çalışmada alfa tokoferol düzeyi ise soya yağı grubuna göre zeytinyağı grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dutot ve ark. (37) 28 günlük bir hayvan çalışmasında soya yağı bazlı İLE alan grupta, zeytinyağı bazlı İLE alan gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla peroksidasyon ürünleri tespit edilmiştir. Pironi ve ark. (35) yaptığı in vitro çalışmada zeytinyağı ve soya yağı bazlı İLE preparatlarının içerdiği alfa tokoferol miktarının üretimden 5-7 ay sonrada üreticilerin test ettiği miktarla eşit olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada şişelerde yapılan ölçümlerde soya yağı bazlı İLE içeren preparatta zeytinyağı bazlı İLE içeren preparata göre çok daha yüksek miktarda lipid peroksit ve MDA saptanmıştır. Bu da soya yağı bazlı İLE' nin yüksek miktarda PUFA içermesine bağlanmıştır. Pitkanen ve ark. (34) yaptığı bir çalışmada ise lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan ekspirasyon havasındaki pentan zeytinyağı ve soya yağı + orta zincirli

trigliserit (MCT) bazlı lipid emulsiyonları verilen prematüre bebeklerde ölçülmüş ve gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Preterm bebeklerde plazma bilirubin seviyesindeki düşüşün, plazma antioksidan seviyesindeki artış ve oksidatif strese düşüş ile birlikteliği gösterilmiştir (23,38). Ayrıca soya yağı bazlı İLE ile yapılan bir çalışmada lipid emülsiyonu ile birlikte fototerapinin kullanılmasının lipid peroksidasyonunu arttırdığı saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta TAK ölçümlerinin bazal değere göre 7. gün değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu düşüş soya yağı grubunda daha fazla olmasına rağmen grupların yüzde değişimleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. TAK değerlerindeki bu düşüş hem lipid preparatlardaki hem de hastaya infüze edildikten sonra vücuttaki lipid peroksidasyonuna bağlanabilir. Soya yağı bazlı İLE alan gruptaki daha fazla düşüş ise yüksek PUFA içeriğine bağlı olarak daha fazla lipid peroksidasyonu gelişmesine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda her iki grupta bilirubin değerlerinin yüzde değişimleri ve fototerapi kullanımları arasında fark yoktu. Bizim çalışmamızda lipid peroksidasyonu ölçülmedi. Daha fazla hasta sayısı ve lipid peroksidasyonu ya da MDA ölçümünün de yapılması ile hastaların oksidatif stres ve antioksidan kapasiteleri hakkında daha kesin yargıya varılabilir.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hayatı tehdit eden komplikasyonların patogenezinde serbest oksijen radikalleri rol oynar (40). Bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) prematürite bebeklerde oksijen radikal aktivitesi ile ilişkili hastalıklardır (22, 23, 24). Rogers ve ark (22) yaptığı bir çalışmada kord serum antioksidan kapasite ile gestasyonel yaşın korele olduğunu fakat prematüre bebeklerdeki oksijen radikal hastalıklarının riskini göstermediği belirtilmiştir. Postnatal periyotta serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonu ve pulmoner protein oksidasyonu oranını belirlemede immatüritenin major faktör olduğu belirten çalışmalar vardır (41,42). Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan pentan exhalasyonunun yenidoğan hastalıkları ve sonuçlarıyla ilişkili olduğu ve hastalığın ciddiyetine katkıda

bulunabileceği gösterilmiştir (43). Falciglia ve ark. (44) yaptığı çalışmada ise ağır RDS olup BPD gelişen hastaların, sağlıklı prematüre bebeklere göre yaşamın ilk üç gününde daha düşük plazma antioksidan seviyesi ve daha yüksek idrar lipid peroksidasyon ürünlerine sahip olduğu gösterilmeye çalışılmış ancak sonuçta lipid peroksidasyonu ile BPD arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada düşük plazma selenyum ve alfa tokoferol düzeylerinin prematüre bebeklerde artmış solunum morbiditesi ile önemli derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda soya yağı bazlı İLE verilen grupta BPD oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde bu gruptaki hastaların respiratörde kalım sürelerinin daha uzun olduğu ve BPD gelişimi ile korelasyon gösterdiği bulundu. Soya yağı grubundaki NEK ve ROP gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Transfontanel ultrasonografi İVK tanısında en sık kullanılan ve güvenilirliği gösterilmiş bir yöntemdir. Seri ultrasonografi muayenesi kanamanın başlangıcı konusunda bilgi verir. İVK bazen antenatal olabilir. Prematürelerin yaklaşık %50'sinde birinci postnatal günde, %25'inde ikinci günde, %15'inde üçüncü günde kanama başlar. İVK'lerin sadece %10'u ilk haftadan sonra olur. Vakaların %20-40'ında da ilk tanı konduktan sonraki 3-5 gün içinde kanama ilerler (50). Bizim çalışmamızda prematüre bebeklere lipid infüzyonları doğumdan sonraki ilk üç gün içinde verilmeye başlandı. Lipid infüzyonu sonrasında zeytin yağı grubunda evre 1-2 İVK tanısı alan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olmayan artış gösterdi. Lipid infüzyonu sonrasında soya yağı grubunda evre 3-4 İVK tanısı alan 3 hastaya karşın zeytin yağı grubunda evre 3-4 İVK tanısı alan hasta olmaması, istatistiksel anlamlı olmasa da TAK değerlerindeki daha fazla olan düşmeye bağlı olabilir.

Total parenteral beslenme uygulanan prematüre bebeklerde kateter ilişkili sepsislerde en sık karşılaşılan etkenler Stafilokokus aureus, Candida albicans, ve Malezia furfur'dur. Genellikle intravenöz infüzyon sıvısına lipid eklendiğinde görülme sıklığı artmaktadır. TPN ilişkili sepsis görülme oranı

gebelik yaşı ile ters, TPN süresi ile doğru orantılıdır (51-54). Bizim çalışmamızda zeytinyağı bazlı İLE alan bir hastada kan kültüründe candida albicans üremesi oldu. Lipid infüzyonu öncesi ve sonrası hastalar neonatal sepsis değerlendirilmesi amacıyla gruplandırıldı. Soya yağı grubunda infüzyon öncesi 'sepsis olasılığı fazla' grubundaki hasta sayısı zeytin yağı grubundan anlamlı derecede fazlaydı. Her iki grupta da grup içinde lipid infüzyonu sonrası 'yüksek olasılıklı sepsis' ve 'sepsis olasılığı fazla' hasta gruplarında anlamlı olmayan azalma saptandı. Bu azalmalar antibiyotik cevabına bağlı olabilir. Her iki grupta da neonatal sepsis skorlamalarında düzelme saptanması, compounder cihazında el değmeden hazırlanan TPN solüsyonlarında kullanılan bu iki lipid emülsiyonunun kısa süreli uygulanmasında enfeksiyon riskini arttırmadığı, gruplar arasındaki farkların anlamlı olabilmesi için ise daha fazla hasta sayısına ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Granato (4) ve ark. yaptığı in vitro çalışmada soya yağı bazlı İLE'nin zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonuna göre T hücre aktivasyonu sağlayan IL-2 üretiminde önemli azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada her iki lipid emülsiyonunun IL-1 beta ve TNF alfa gibi iki önemli, proinflamatuvar sitokin salınımında benzer şekilde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Calder ve ark. (45) LA, GLA, EPA ve DHA gibi PUFA' ların in vitro koşullarda stimüle edilen lenfositler tarafından TNF alfa ve IL-2 üretimini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Reimund ve ark. (46) soya yağı, zeytinyağı ve %50 MCT-%50 LCT içeren İLE ile in vitro olarak düzenledikleri çalışmada soya yağı bazlı İLE ile diğer iki lipid emülsiyonundan önemli derecede daha az IL-1 beta ve TNF alfa inhibisyonu gelişmiştir. İnterlökin-6 ve IL-8 değerleri ise etkilenmemiştir.

Bizim çalışmamızda IL-2, IL-4 ve TNF alfa değerlerini ölçülemeyecek kadar düşük bulduk. Proinflamatuvar olarak bilinen İnterlökin 6 ve 8 değerlerinde bazal değerlere göre her iki grupta anlamlı derecede düşme saptandı. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı. İnterlökin 6 ve 8 değerlerinde ki düşüşün prokalsitonin değerlerindeki düşüş ile korelasyon gösterdiği

bulundu. Bu nedenle IL-6 ve IL-8 değerlerindeki dūşūş İLE'nin etkisiyle beraber, hastaların enfeksiyonlarındaki gerilemeye bağlı olabilir. Her iki grupta IL-10 değerlerinde istatistiksel anlamlı olamayan artış saptandı. Gruplar arasında ise fark yoktu.

Calder ve ark. (45) yaptığı bir çalışmada tūm PUFA'ların lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiği bunların içinde ise en çok EPA'nın bu etkiye sahip olduğu gōsterilmiřtir. Oleik asidin ise lenfosit proliferasyonunu baskılamadığı belirtilmiştir. Kumar ve ark. (47) yaptıkları in vitro çalışmada LA, GLA, EPA ve DHA gibi PUFA'ların lenfosit proliferasyonunu inhibe edebildiği ve bunun serbest radikal aktivitesine bağlı bir proçes olduğu ortaya konmuştur. Moussa ve ark (13) sıçanlar üzerinde yaptığı in vivo çalışmada lenfosit alt grup dağılımının soya yağı ve zeytinyağı alan gruplarda benzer olduğu gōsterilmiřtir. Aynı alışmada T hūcrelerinde aktivasyon belirteci olan CD25 (IL2 reseptōrū alfa zinciri)' in CD4 ve CD8 T hūcreleri üzerindeki ekspresyonu soya yağı İLE kullanıldığında azalmışken zeytin yağı bazlı İLE ile bōyle bir etki gōrōlmemiřtir. Yaqoob ve ark. (48) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada zeytinyağı esaslı diyet ile lenfosit dağılımının CD4 ve CD8 oranlarının değişim gōstermedięi tespit edilmiştir. Bizim alışmamızda CD4, CD8, CD19 ve CD4/CD8 oranı yař grubuna gōre normal sınırlar içinde kalmıştır (49). Soya yağı alan grupta CD19 değerlerinde anlamlılık taşıyan bir yūkselme saptandı. Ancak zeytinyağı ve soya yağı bazlı lipid emūlsiyonları alan grupların lenfosit dağılımları arasında anlamlı değişim saptanmadı. Zeytinyağı ve soya yağı bazlı İLE'lerin kısa sūreli kullanımının lenfosit alt grup dağılımına etkisi olmadığı sōylenbilir. Ancak prematūre bebeklerde lenfosit proliferasyonunun ve IL-2 reseptōrū alfa zincirinin (CD25) değişiminin araştırılması ile lipid emūlsiyonlarının hūcre sel immūniteye etkisi daha iyi gōsterilebilir.

Bu alıřma zeytinyaęı ve soya yaęı bazlı İLE'lerin prematūre bebeklerde klinik, biyokimyasal, antioksidan kapasite ve in vivo immūnolojik deęerlendirmelerini yapan ilk çalıřma olması açısından deęerli ve yol

göstericidir. Sonuç olarak yenidoğan yoğun bakımda tedavi gören prematüre bebeklere uygulanan TPN içerisinde kullanılan soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonlarının 7 günlük kullanımında biyokimyasal açıdan farklılık saptanmadı. Lipid profilinde her iki grupta da kabul edilebilir düzeyde trigliserit ve total kolesterol artışı gösterildi. Kısa sürelide olsa, lipid emülsiyonu kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları ve kan lipid seviyeleri takip edilmelidir. TAK'ın her iki grupta düşüş göstermesi lipid peroksidasyonuna, soya yağında istatistiksel anlamlı olmayan ancak daha fazla olduğu görülen düşüşün ise soya yağı bazlı İLE' nin daha fazla miktarda PUFA içermesine bağlı olabilir. İVK evre 3-4 tanısı alan hasta sayısının anlamlı olmayan ve BPD tanısı alan hasta sayısının anlamlı olarak soya yağı grubunda daha fazla olması bu gruptaki oksidan kapasite değerlerinde daha fazla düşüş olması ile açıklanabilir. Lipid emülsiyonları sitokin düzeylerine etkisi benzer şekilde proinflamatuvar sitokinlerin düşüşü ve anti inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu bulgular neonatal sepsis tanılı hastaların tedavisi gibi başka etkenlerin sitokin düzeylerini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Her iki lipid emülsiyonunun da lenfosit alt grup dağılımı üzerine belirgin etkisi olamamıştır. Lipid emülsiyonlarının hücrel immüniteye etkisini daha iyi gösterebilmek için lenfosit proliferasyonunun araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak prematüre bebekler her iki lipid emülsiyonunun 7 günlük kullanımını klinik ve biyokimyasal olarak iyi tolere etmiştir. Soya yağı grubunda zeytinyağı grubuna göre TAK değerlerinde daha fazla düşüş ($p=0,314$), daha fazla BPD tanısı ($p=0,011$) ve evre 3-4 İVK tanısı ($p>0,05$) alan hasta saptanmıştır. Zeytinyağı bazlı İLE kullanımıyla, iyi bir TAK değeri sağlanması ve BPD oranının düşük olması, yüksek oksidatif stresin ve buna bağlı gelişen hastalıkların azaltılabileceğini düşündürmüştür. Zeytinyağı bazlı İLE'nin bu faydalı etkileri ile standart olarak kullanılan soya yağı bazlı İLE'lerin yerine etkin ve güvenilir biçimde kullanılabilir. Ancak lipid emülsiyonlarının, immünolojik etkileri, antioksidan koruma ve ilişkili patolojiler

zerine etkileri arasındaki farkları daha açık ortaya koyabilmek için daha fazla hasta sayısı ile yeni araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1-B.J. Stoll, R.M. Kliegman, The high-risk infant, in: R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Churchill-Livingstone, New York. 2004; 547-559.

2-Göbel Y, Koletzko B, et al. Parantral Fat Emulsions Based on Olive and Soybean Oils: A Randomized Clinical Trial in Preterm Infants, Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;37:161-167.

3-Yurdakök M, Coşkun T. Parenteral beslenme: Yurdakök M, Coşkun T (editörler). Prematürelerin Beslenmesi.1. baskı Ankara: Alp Ofset 2002:69-116

4- Granato D, Blum S, Rossle C, et al. Effects of parantral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. J Paranter Enteral Nutr 2000;24:113-8.

5- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral Nutrition in Infants and Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;36:587-607.

6- Carpentier YA, Dupont IE. Advances in Intravenous Lipid Emulsions. World J Surg 2000; 24:1493-1497.

7- Deckelbaum RJ. Intravenous Lipid Emulsions in Pediatrics: Time for a Change? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;37:112-114.

8-Peter AM. Metabolism of Unsaturated Fatty Acids and Eicosanoids. In: Robert KM, Daryl KG (eds). Harpers Biochemistry 25 th edition Stamford: Appleton & Lange 2000 : 250-258.

9- Rubin M, Moser A, Naor N, et al. Effect of three intravenously administered fat emulsions containing different concentrations of fatty acids on the plasma fatty acid composition of premature infants. J Pediatr 1994;125:596-602

10- Calder PC. Lipids and the Critically Ill Patients. Nestle Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program, 2003;18:75-98,

11- Goulet O, Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. Am J Clin Nutr 1999;70:338-345.

12- Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. Acta Paediatr 2001;90: 460-4.

- 13-** Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, et al. In vivo effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. *Clin Nutr* 2000;19:49-54.
- 14-** Lerebours E, Lescut D, Guedon C, et al. Use of ClinOleic in gastrointestinal disorders. *Nutr Clin Metabol* 1996;10:25-27.
- 15-** James MJ, Gibson RA and Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:343S-348S.
- 16-** Rasmussen LB, Kiens B, Pedersen BK, Richter EA. Effect of diet and plasma fatty acid composition on immune status in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:572-7.
- 17-** Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003;171:4837-43.
- 18-** Novak TE, Babcock TA, Jho DH, et al. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:84-89.
- 19-** Grimble RF, Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:216-222.
- 20-** Wachtler P, Koing W, Senkal M, et al. 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 Trauma* 1997;42:191-198.
- 21-** Koletzko B, Göbel Y. The Use Of An Olive Oil Based Fat Emulsion in Paediatric Patients. *Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN* 1998:15-20.
- 22-** Rogers S, Witz G, Anwar M et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 ;154:544-8.
- 23-** Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2004 ;56:381-94.
- 24-** Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull.* 1993 ;49:668-78.

- 25-** Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et.al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res.* 2001;50:756-760.
- 26-** Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
- 27-** Jobe A.H, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.
- 28-** Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld Cr et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.*1979 ;95:89-98.
- 29-** Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.*1988 ;112:761-7.
- 30-** Walsh MC, Kliegman RM Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-201.
- 31-** American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, Retinopathy of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics* 1997;100:273.
- 32-** Dutot G, Melin C. Influence de la composition en acides gras des emulsions lipidiques sur leur pouvoir hemolytique in vitro. *Nutr Clin Metab* 1991;5:61.
- 33-** Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990;12:95-104.
- 34-** Pitkanen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated Lipid Peroxidation in Preterm Infants during Subsequent Doses of Intravenous Lipids. *Biol Neonate* 2004;85:184-187.
- 35-** Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, et al. Peroxidation Potential of Lipid Emulsions After Compounding in All-in-One Solutions. *Nutrition* 2003;19: 784-788.
- 36-** Ok E, Yılmaz Z, Karakucuk I, et al. Use of olive oil based emulsions as an alternative to soybean oil based emulsions in total parenteral nutrition and their effects on liver regeneration following hepatic resection in rats. *Ann Nutr Metab* 2003;47:221-227.

- 37-** Dutot G, Melin C. Assessment of lipid peroxidation during lipid infusion: influence of fatty acid composition of fat emulsion. *Clin Nutr* 1991;10:50.
- 38-** Dani C, Martelli E, Bertini G et al. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:119-23.
- 39-** Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 1995;126:785-90.
- 40-** Pitkanen OM, Hallman M, Andersson SM. Correlation of free oxygen radical-induced lipid peroxidation with outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1990;116:760-4.
- 41-** Varsila E, Hallman M, Andersson S. Free-radical-induced lipid peroxidation during the early neonatal period. *Acta Paediatr.* 1994;83:692-5.
- 42-** Varsila E, Pesonen E, Andersson S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 1995;84:1296-9.
- 43-** Nycyk JA, Drury JA, Cooke RW. Breath pentane as a marker for lipid peroxidation and adverse outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F67-9.
- 44-** Falciglia HS, Johnson JR, Sullivan J et al. Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2003;20:97-107.
- 45-** Calder PC, Newsholme EA. Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Clin Sci* 1992;82:695-700.
- 46-** Reimund JM, Scheer O, Muller CD et al. In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr.* 2004;23:1324-32.
- 47-** Kumar GS, Kumar KV, Madhavi N, et al. Effect of n-6 and n-3 fatty acids on the proliferation of human lymphocytes and their secretion of TNF – alfa and IL-2 in vitro. *Am J Clin Nutr* 2000;71 :343S-348S.
- 48-** Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunology.* 1994;82:603-10.

- 49-** Bitter WM et al. Immunophenotyping of blood in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 1996;130:388-393
- 50-** Volpe JJ. Intracranial hemorrhage : Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. Neurology of the Newborn (4 th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2001:428-493.
- 51-** Akısü M. Total parenteral beslenme: Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji 1. baskı Türk Neonatoloji Derneği Ankara: Alp Ofset 2004:186-194
- 52-** Juncosa MT, Gonzales-Cuevas A, et al. Cutaneous colonization by Malassezia spp. in neonates. An Esp Pediatr 2002 ;57:452-6.
- 53-** Avila-Figueroa C, Goldmann DA et al. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. Pediatr Infect Dis J.1998 ;17:10-7.
- 54-** Sizun J, Karangwa A et al. Malassezia furfur-related colonization and infection of central venous catheters. A prospective study in a pediatric intensive care unit. Intensive Care Med.1994;20:496-9.

TEŞEKKÜRLER

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerden faydalanma fırsatı bulduğum, anabilim dalı başkanımız Prof Dr. Ömer Tarım ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve uzmanlarına, tezimin planlama, yürütülme, yazılma ve sunuş aşamalarında yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, tezle ilgili biyokimyasal veri ve sitokin çalışması sırasında yakın ilgi gösteren Doç Dr. Yeşim Özarda İlçöl, Dr Banu Hızlı ve teknisyen Nursel Almalı'ya, sitokin çalışmasında katkıda bulunan Eczacıbaşı –Baxter ilaç firmasına, asistanlığım süresince her konudaki desteklerini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Mehmet Kezer, Uzm Dr. Salih Çağrı Çakır, Uzm. Dr. Fatih Kılıçbay' a ve tüm çalışma arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren aileme, değerli meslektaşım ve hayat arkadaşım sevgili Sumru Kavurt'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

26/08/1977 tarihinde Siirt'te doğdum. İlk ve Orta okul öğrenimimi Diyarbakır, Kayseri, Bursa ve Antalya illerindeki çeşitli okullarda tamamladım. 1994 yılında Antalya Çağlayan lisesinden mezun oldum. 1994-2000 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 06/11/2000 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.