



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İKİ FARKLI LİPİD PREPERATININ PREMATÜRE
BEBEKLERİN ANTİOKSİDAN ENZİMLERİ ve LİPİD
PEROKSİDASYONU ve MORBİDİTE ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Burak POYRAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini sevgiyle bana aktaran değerli hocalarıma,

Tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında ve tamamlanmasında yakın desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle meslek yaşantıma büyük katkılarda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş'a,

Tez çalışmamdaki biyokimyasal analizleri titizlikle gerçekleştiren, bu süreçte tanıdığım ve tanımaktan çok mutlu olduğum Doç. Dr. Gülizar Atlı' ya,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Yaşar Sertdemir' e,

Beni bugünlere getiren, çocukları olmaktan her zaman onur duyduğum, sahip olduğum tüm değerleri bana kazandıran, varlıklarıyla kendimi şanslı hissetmemi sağlayan sevgili annem Emine Poyraz ve babam Şahin Poyraz' a,

Varlıklarıyla hayatı güzelleştiren biricik ablam Dilşat Davarcı, eniştem Oğuz Davarcı ve gücüme güç katan canım yeğenlerim Almina ve Mislina' ya,

Her zaman desteklerini hissettiğim sevgili dostlarım Mehtap Ç. Kokaçya, A. Burcu Şahin ve Ahmet Yöntem' e,

Başta yenidoğan çalışanları olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda bana destek olan ayrıca varlığıyla yüzümü güldüren ve beni hayata motive eden sevgili M. Asena Atay' a,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA LİSTESİ.....	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematürite, Düşük Doğum Ağırlığı ve Total Parenteral Beslenme.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Total Parenteral Beslenmenin Hedefi ve İçeriği	3
2.1.2.1. Enerji	4
2.1.2.2. Proteinler	5
2.1.2.3. Lipitler	6
2.1.2.3.1. Parenteral Lipit Emülsiyonu Hazırlamak İçin Kullanılan Yağ	
Kaynakları.....	11
2.1.2.3.1.a. Soya Yağı.....	11
2.1.2.3.1.b. Zeytinyağı	11
2.1.2.3.1.c. Balık Yağı	12
2.1.2.3.1.d. Hindistancevizi Yağı	12
2.1.2.3.2. Parenteral Lipit Emülsiyonları	13
2.1.2.3.2.a. Soya Yağı Bazlı Emülsiyonlar	14
2.1.2.3.2.b. Balık Yağı Emülsiyonları	15
2.1.2.3.2.c. Soya Yağı-MCT-Zeytinyağı-Balık Yağı Emülsiyonu	
(SMOFlipid)	16
2.1.2.3.2.d. Zeytin Yağı-Soya Yağı Emülsiyonu (Clinoleic).....	17

2.1.2.4. Karbonhidratlar	18
2.1.2.5. Sıvı, Elektrolit, Vitamin ve Mineraller	19
2.1.3. Total Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları.....	20
2.2.Yenidoğan Bebeklerde Oksidan ve Antioksidan Sistem	21
2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	21
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemi	21
2.2.2.1. Süperoksit Dismutaz	22
2.2.2.2.Katalaz.....	22
2.2.2.3. Glutasyon Peroksidaz	23
2.2.3. Lipit Peroksidasyonu ve Belirteçleri	24
2.2.4. Yenidoğan Döneminde Oksidatif Stres ve İlişkili Hastalıklar	24
2.2.4.1. İntraventriküler Kanama.....	25
2.2.4.2.Prematüre Retinopatisi	26
2.2.4.3. Nekrotizan Enterokolit	28
2.2.4.4. Bronkopulmoner displazi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....	32
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	34
3.3. Protein Analizi	34
3.5. Katalaz Aktivitesi Ölçümü	36
3.6. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü.....	36
3.7. Tiyoürik Asitle Reaksiyona Giren Maddeler Yöntemi	37
3.8. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
4.2. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yattığı Dönemdeki Beslenme, Ventilasyon Desteği ve Morbiditeleri.....	41
4.3. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Lipit Almadan Önceki, Lipit Alımının 7. Günü ve Hayatın 28. Günündeki Biyokimyasal Parametreleri	45

4.4. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Lipit Almadan Önceki, Lipit Alımının 7.Günü ve Hayatın 28.Günündeki Katalaz, Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz ve Tiyobütirik Asitle Reaksiyona Giren Maddeler Değerleri ..	50
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	75
EKLER	76
EK-1: Veri Toplama Formu	76
EK-2. Aile Bilgilendirme Formu	79
EK-3: Etik Kurul Onay Formu	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prematüre bebeklerde parenteral alım önerileri (TND Beslenme Grubu)	4
Tablo 2. İntravenöz lipit emülsiyonlarında kullanılan yağ kaynaklarının içerikleri	13
Tablo 3. Clinoleic ve SMOFlipid preparatlarının içerikleri	17
Tablo 4. Doğum tartısına göre idame sıvı gereksinimi	19
Tablo 5. Biyolojik sistemlerdeki enzimatik antioksidan savunma sistemi elemanları	21
Tablo 6. Bronkopulmoner displazi tanımı ve sınıflaması	30
Tablo 7. Süperoksit dismutaz reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları	36
Tablo 8. Glutasyon peroksidaz reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları	36
Tablo 9. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların özellikleri	39
Tablo 10. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların annelerinin gebelik boyunca geçirdikleri hastalıklar	40
Tablo 11. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların ilk kan gazlarındaki metabolik asidoz varlığı ve ilk gün mekanik ventilasyon uygulamaları	40
Tablo 12. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların beslenme verileri, doğum ağırlığına erişme ve yatış süreleri	41
Tablo 13. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların mekanik ventilasyon ve oksijen desteği alma süreleri	41
Tablo 14. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastalardaki prematür apnesi ve kafein/aminokardol uygulamaları	42
Tablo 15. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların enfeksiyon ve vazopressör kullanım oranları	42
Tablo 16. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastalardaki morbiditeler	43
Tablo 17. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların haftalık tartıları	44
Tablo 18. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların çalışma süresince aldıkları parenteral protein, lipit ve glikoz miktarları	44
Tablo 19. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların haftalık parenteral ve toplam kalori alımları	45
Tablo 20. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tam kan sayımı değerleri	46
Tablo 21. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların total kolesterol ve trigliserit değerleri	46
Tablo 22. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların total ve direk bilirübin değerleri	47
Tablo 23. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların albümin değerleri	47
Tablo 25. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların alkalin fosfataz değerleri	48
Tablo 26. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların alanin transaminaz değerleri	49
Tablo 27. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların kan üre nitrojeni ve serum kreatinin değerleri	49
Tablo 28. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların katalaz değerleri	50
Tablo 29. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların süperoksit dismutaz değerleri	51
Tablo 30. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların glutasyon peroksidaz değerleri	52
Tablo 31. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerleri	53

Tablo 32. Clinoleic grubunda annesinde uzamış membran rüptürü olan ve olmayan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerleri.....	54
---	-----------



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının ortak ara ürünü olan Asetil-CoA.....	7
Şekil 2. Yağ asitlerinin sentez yolları.....	9
Şekil 3. Prematüre retinopatisinde hastalık zonlarının şematik olarak gösterilmesi.....	27
Şekil 4. Sığır serum albumin standart grafiği.....	35
Şekil 5. Tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler standart grafiği	37
Şekil 6. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların katalaz değerlerinin şematik gösterimi	50
Şekil 7. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların süperoksit dismutaz değerlerinin şematik gösterimi	51
Şekil 8. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların glutatyon peroksidaz değerlerinin şematik gösterimi	52
Şekil 9. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerlerinin şematik gösterimi	53
Şekil 10. Her iki lipit grubundaki uzamış membran rüptürü olan ve olmayan hastaların tiyobütirik asit ile reaksiyona giren maddeler değerlerinin şematik gösterimi	54

KISALTMA LİSTESİ

ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
AGA	: Gestasyon yaşına uygun
ALA	: α -linoleik asit
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
ARA	: Araşidonik asit
AST	: Aspartat transaminaz
BPD	: Bronkopulmoner displazi
BUN	: Kan üre nitrojeni
CAT	: Katalaz
CHP	: Kümen hidroperoksit
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
ÇDYA	: Çoklu doğmamış yağ asitleri
DA	: Doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DYA	: Doymuş yağ asitleri
EPA	: Eikosapentaenoik asit
GGT	: Gama glutamil transferaz
GH	: Gestasyon haftası
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Glutasyon disülfid
GST	: Glutasyon S-transferaz
GR	: Glutasyon redüktaz
HİE	: Hipoksik iskemik ensefelopati
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
i.v.	: İntravenöz
İVK	: İntraventriküler kanama
LA	: Linoleik asit
LCT	: Uzun zincirli yağ asitleri
LGA	: Gestasyon yaşına göre büyük
LOOH	: Lipit hidroperoksit
MA	: Mead asit
MCT	: Orta zincirli yağ asitleri
MDA	: Malondialdehit
MV	: Mekanik ventilasyon
NEK	: Nekrotizan enterokolit
OA	: Oleik asit
O₂⁻	: Süperoksit anyonu

OH⁻	: Hidroksil radikali
PDA	: Patent duktus arteriozus
PNALD	: Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarı
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar distres sendrom
ROP	: Prematüre retinopatisi
SGA	: Gestasyon yaşına göre küçük
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBARS	: Tiyoüütirik asitle reaksiyona giren maddeler
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TPB	: Total parenteral beslenme
UMR	: Uzamış membran rüptürü
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni



ÖZET

İki Farklı Lipid Preperatının Prematüre Bebeklerin Antioksidan Enzimleri ve Lipid Peroksidasyonu ve Morbidite Üzerine Etkileri

Amaç: Bu çalışmada prematüre bebeklerde total parenteral beslenme (TPB) içeriğinde kullanılan iki farklı lipid preperatının antioksidan enzimler, lipid peroksidasyonu ve morbidite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya yaşamın ilk gününden itibaren TPB başlanan ve en az 7 gün lipid desteği alan GY $\leq$ 32 hf ve/veya DA $\leq$ 1500 gr olan bebekler alındı. Bebekler randomize olarak ya SMOFlipid ya da Clinoleic preperatı aldılar. Lipit öncesi, 7. gün ve 28. günde biyokimya değerleri, oksidan ve antioksidan düzeyleri ve prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), kolestaz ve enfeksiyon oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: SMOFlipid grubunda 27, Clinoleic grubunda 23 hasta vardı. Gruplar arasında preeklamps, eklamps, erken membran rüptürü, koryoamniyonit ve annede idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, Apgar skorları, oksijen alma süreleri, mekanik ventilatörde kalma süreleri, tam beslenmeye geçiş süreleri, TPB ve lipid alma süreleri benzerdi. Ancak uzamış membran rüptürü oranı Clinoleic alan grupta daha fazlaydı (8/23, % 34,8'e karşın 1/27, % 3,7), (p=0,007). SMOFlipid grubu doğum ağırlığına ortalama 10 günde, Clinoleic grubu ise 13 günde erişmişti (p= 0,013). İki grup arasında İVK, ROP, BPD, enfeksiyon ve kolestaz açısından fark gözlenmedi (p>0,05). Antioksidan düzeylere baktığımızda Clinoleic grubunda 7. günde süperoksit dismutaz (SOD), 7. ve 28. günde katalaz (CAT) değerleri daha yüksekti (p=0.048, p=0.06, p=0.009). Glutatyon peroksidaz (GPx) ise farklı değildi. Lipit peroksidasyonunu gösteren tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS) düzeyleri Clinoleic grubunda hem 1.günde hem de 7. günde daha yüksekti (p=0,004, p=0,005), 28. günde ise farklılık yoktu. SMOFlipid grubundaki hastaların TBARS ve GPx değerleri zaman içinde değişiklik göstermemesine karşın, Clinoleic grubunda TBARS düzeyleri düşüş gösterdi. CAT ve SOD zaman içerisinde değişkenlik göstermekle birlikte iki lipid preperatı arasında değişim açısından farklılık saptanamadı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda her iki lipid preperatının da preterm bebeklerde güvenilir olduğunu ve iyi tolere edildiğini saptadık. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler bakımından farkları yoktu. Ayrıca erken dönem morbiditeler açısından da farklılık saptamadık. Özellikle de oksidan sistem ve antioksidan enzim çalışmaları için daha fazla sayıda hastanın alındığı prospektif, randomize çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: SMOFlipid, Clinoleic, Prematüre, morbidite, antioksidan enzimler, lipid peroksidasyonu

ABSTRACT

The Effects of Two Different Lipid Preparations on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation and Morbidity of Premature Newborns

Purpose: In this study; we aimed to investigate the effects of two different lipid preparations on antioxidant enzymes, lipid peroxidation and morbidity of preterm babies.

Materials and Methods: We enrolled the preterm babies ≤ 32 gestational weeks age and/or ≤ 1500 g who were applied lipid preparation for total parenteral nutrition in the first day of life and continued at least 7 days. The patients were enrolled to SMOFlipid or Clinoleic lipid groups randomly. Biochemical values, hematological values, oxidant and antioxidant levels in the first day of life, in the 7th day of lipid use and in the 28th day of life, retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhagia (IVH), broncopulmonary dysplasia (BPD), necrotising enterocolitis, cholestasis and infection rates were compared.

Results: There were 27 patients in the SMOFlipid group and 23 patients in the Clinoleic groups. Frequency of eclampsia, preeclampsia, premature rupture of membranes, chorioamnionitis and urinary tract infection of mothers were similar between groups. Also there was no significant difference in terms of gestational age, Apgar scores, duration of oxygen treatment and mechanical ventilation, day of full enteral feeding, durations of parenteral nutrition and lipid administration between groups. However prolonged premature rupture of membranes ratio was higher in the Clinoleic lipid group, (8/23, %34,8 versus 1/27, %3,7) ($p= 0,007$). Time of catch up birth weight was 10 days in SMOFlipid and 13 days in Clinoleic lipid groups ($p= 0,013$). Renal functions, hepatic enzymes, hematological and biochemical values were similar. In Clinoleic group; SOD levels were higher than SMOFlipid group at 7th day and also CAT levels were higher at days of 7 and 28. There was no difference in GPx levels between groups. TBARS, which are indicators of lipid peroxidation, were found to be higher in Clinoleic group at days of 1 and also 7 ($p= 0,04$, $p= 0,05$). There was no difference about TBARS levels at 28th day. While no difference was shown in TBARS and GPx levels within time in SMOFlipid group; TBARS decreased in Clinoleic group. CAT and SOD levels showed variability within time but this variability was not influenced by the lipid preparation types. There was no difference in IVH, ROP, BPD, infection and cholestasis ratios.

Conclusion: Both lipid preparations seem to be safe and well tolerated in preterm babies. There were no differences in terms of hematological and biochemical values. We also could not detect any difference in morbidities of the patients. However, further prospective randomised studies including more patients are needed for evaluating the effects of these lipid preparations on oxidant system and antioxidant enzymes.

Key words: SMOFlipid, Clinoleic, preterm, morbidity, antioxidant enzymes, lipid peroxidation



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre bebekler, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, DA<1500 gr) bebekler doğum sonrası erken dönemde respiratuar distres sendromu, mekanik ventilatöre bağlanma, patent duktus arteriozus (PDA), enfeksiyon gibi nedenlerle enteral beslenmemekte ve bu bebekler total parenteral beslenme (TPB) ile desteklenmektedir. Total parenteral beslenmede amaç, günde 75-115 kkal/kg/gün enerji sağlanmasıdır. Enerji TPB içeriğinde bulunan glikoz, protein ve özellikle de yağlardan elde edilir. Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2014 yılında yayınladığı rehberinde¹ enteral beslenemeyen prematüre bebeklere TPB başlanılmasını ve birinci haftanın sonunda 3,5-4,5 gr/kg/gün protein, 3 gr/kg/gün lipit ve 13-17 mg/kg/dk glikoz infüzyon hızına ulaşılmasını önermektedir.

Parenteral beslenmede önemli bir basamak olan lipitler eğer verilmezse bebekte 3-7 gün içinde esansiyel yağ asidi eksikliği gelişir. İlk günden itibaren 0,5-1,0 gr/kg/gün kadar intravenöz (i.v.) lipit verilmesiyle bu durum önlenabilir. Lipitler beyin gelişimi ve hücre metabolizması için gerekli olan enerjiyi ve esansiyel yağ asitlerini sağlar. Ticari olarak % 20 ve % 10 konsantrasyonda olan lipit preparatları vardır ve farklı kaynaklardan elde edilen lipit emülsiyonlarının yağ asit profili de birbirinden farklıdır. Lipit emülsiyonları soya yağı, balık yağı, zeytinyağı ve orta zincirli yağ asitlerini (MCT) farklı oranlarda içerirler. Soya yağı içeren Intralipit (Fresenius Kabi) adlı ticari formülde ağırlıklı olarak omega-6 (n-6) çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) vardır, fetüs ve prematürelerin büyümesi, özellikle de retina ve beyin gelişimi için önemli olan omega-3 (n-3) yağ asitlerini (özellikle de dokosahekzaenoik asit, DHA) içermezler. Soya yağı lipit preparatları immün fonksiyonu bozabilmekte ve içerdiği uzun zincirli yağ asitleri (LCT) , fitosterol ve düşük α -tokoferol nedeni ile karaciğere hasar verebilmektedir.^{2,3} Bir miktar n-3 içerse de soya yağında n-6' nın n-3' e oranı fazladır. İçerdiği LCT' ler lipit peroksidasyonuna duyarlıdır, ve fitosteroller safra asitlerinin ve safra salınımının azalmasına neden olabilir.³⁻⁵ Ayrıca içerdiği α -tokoferolün miktarının da az olması nedeni ile antioksidan savunma da daha azdır. Bu nedenle yeni lipit emülsiyonları geliştirilmiş ve MCT/soya yağı, zeytinyağı/soya yağı ve soya yağı-MCT-zeytinyağı ve balık yağı içeren karışım lipit emülsiyonları kullanılmaya başlanmıştır.

Balık yağında ağırlıklı olarak n-3 yağ asitleri, zeytinyağında da n-9 yağ asitleri bulunur. n-3 yağ asitleri özellikle 3. trimesterde plasental geçiş gösterdiğinden prematürelerde zaten daha düşüktür. n-3 ve n-6 eksikliğinin önlenmesi için bu yağ asitlerini içeren SMOFlipid (Fresenius Kabi) kullanımı giderek daha yaygın kullanılmaktadır. SMOFlipid adlı preperat %30 soya yağı, %30 MCT, %25 zeytinyağı ve %15 balık yağı içermekte olup, prematüre bebeklerde iyi tolere edildiği ve daha düşük bilirübin düzeyleri geliştiği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da SMOFlipid kullanan grupta sadece soya yağı verilen grupla karşılaştırıldığında prematüre retinopatisi (ROP) riskinin azaldığı gösterilmiştir.⁶ Ülkemizde bulunan diğer bir i.v. lipit emülsiyonu da % 80 zeytinyağı, % 20 soya yağı içeren Clinoleic (Baxter/Clintec Parenteral SA) adlı preperattır. Ünitemizde TPB' de her iki lipit preperatı da kullanılmaktadır.

Prematüre bebeklerde oksidan hasara bağlı gelişen morbiditelerle sık karşılaşılmalıdır. Serbest oksijen radikalleri (SOR) ile antioksidan savunma sistemi arasındaki denge SOR lehine bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Prematüre bebeklerde antioksidan savunma sistemleri miadında doğan bebeklere göre daha zayıftır. Oksidatif stres intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), ROP ve nekrotizan enterokolit (NEK) patogeneğinde rol alır ve bu hastalıklar oksijen radikal hastalıkları diye bilinirler.^{7,8}

Bu çalışmada amacımız SMOFlipid ve Clinoleic adlı farklı iki lipit preperatı kullanan gestasyon yaşı 32 haftadan küçük ve/veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan bebeklerde lipit başlanmadan önce, lipit kullanımının 7. günü ve yaşamın 28. günü antioksidan düzeylerini ve lipit peroksidasyonunu incelemek ve oksijen radikal hastalıklarının (ROP, BPD, İVK, NEK) sıklığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite, Düşük Doğum Ağırlığı ve Total Parenteral Beslenme

2.1.1. Tanım

Otuz yedinci gestasyon haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir. Gestasyonel 32. haftayı tamamlamadan doğan bebekler ise aşırı prematüre olarak kabul edilmektedir. Ayrıca doğum ağırlığına göre de 2500 gramın (gr) altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gr' ın altında doğan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gr' ın altında doğanlar ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebek olarak adlandırılır. Prematüre doğumlar tüm canlı doğumların yaklaşık olarak % 8,2' sini oluşturmaktadır.

Surfaktanın kullanıma girmesinden sonra, yüksek riskli prematüre bebeklerin yaşam oranları artmıştır. Bununla beraber bu yenidoğanların yaşamın erken dönemlerinde çeşitli tıbbi sorunları sebebiyle tam enteral beslenmeleri mümkün olamamakta ve parenteral beslenmeleri gerekmektedir. Total parenteral beslenme bazal metabolizma ve büyüme için gerekli olan sıvı, enerji, protein, karbonhidrat, yağ, elektrolit, mineral, eser elementler ve vitaminleri içeren bir solüsyondur.

2.1.2. Total Parenteral Beslenmenin Hedefi ve İçeriği

Birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beslenme hedefi, gestasyon yaşına uygun inutero büyüme hızının sağlanmasıdır. Prematüre bebeklerin beslenmesi; büyüme ve nörogelişimi en üst düzeye getirecek ve oluşması muhtemel olumsuz sonuçlardan mümkün olduğunca kaçınacak şekilde olmalıdır. Doğumdan önce fetus plasentadan umbilikal ven aracılığı ile intravenöz olarak beslenmektedir. Doğum eylemi ile bu beslenme kesintiye uğradıktan sonra yeterli enteral beslenme yapılamadığı durumlarda fizyolojiye uygun olan yaklaşım i.v. beslenmeye doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır.⁹

Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu hayatın ilk günlerinde 40-50 kkal/kg/gün enerji, 3 gr/kg/gün protein ve 1 gr/kg/gün lipid alınması gerektiğini önermekte, ilk haftanın sonunda 100-110 kkal/kg/ gün enerji, 3,5-4,5 gr/kg/gün protein ve 3 gr/kg/gün lipide ulaşılmasının hedeflenmesi gerektiğini belirtmektedir (Tablo 1).¹

Tablo 1. Prematüre bebeklerde parenteral alım önerileri (TND Beslenme Grubu)²

İçerik (günde kilogram başına)	ADDA (<1000gr)			ÇDDA (<1500gr)		
	İlk gün	2-7 gün	>7 gün	İlk gün	2-7 gün	>7 gün
Enerji (kkal)	40-50	40-50	100-110	40-50	60-70	90-100
Protein(gr)	3	3	3,5- 4,5	3	3-3,5	3- 4
Glukoz(gr)	7-10	7-10	13-17	7-10	8-15	13-17
Yağ (gr)	1	1	3	1	1-3	3
Sodyum (mEq)	0	0	3- 7	0	0-4	3-5
Potasyum (mEq)	0	0	2- 3	0	0-2	2-3
Kalsiyum (mg)	20-60	20-60	60-80	20-60	60	60-80
Fosfor (mg)	0	0	45- 60	0	45-60	60-80
Magnezyum (mg)	0	0	3-7,2	0	3-7,2	3-7,2

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı, ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

2.1.2.1. Enerji

Preterm bebeklerde optimal büyümenin sağlanması için 90-100 kkal/kg/gün enerji gerekmektedir. Bu enerji miktarı yağsız vücut kitle artışını sağlayan minimum enerji gereksinimi üzerinden hesaplanmıştır.¹⁰ Dinlenme halindeki enerji tüketimi 40-60 kkal/kg/gün olarak belirtilmektedir ve bu enerji protein katabolizmasını 1,5 gr/kg/gün' e indirmek için gerekli olan minimum enerji gereksinimidir. Bu protein ve enerji alımı yaşamın ilk gününde pozitif nitrojen balansı sağlamak için gerekli olan minimum miktardır.¹¹ Kilo alımının sağlanması için bunun üzerinde aminoasit alınması ve enerji alımının dinlenme halindeki enerji tüketimini geçmesi gerekir.

Enteral beslenen ÇDDA' lı pretermilerin enerji gereksinimi 120-130 kkal/kg/gün iken parenteral beslenenlerin enerji gereksinimi 90-100 kkal/kg/gün' dür. Gerekli olan bu enerjiye lipid ve glikoz intoleransı sebebiyle doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde ulaşılmaktadır. Son yayınlar parenteral beslenme ile verilen enerjinin hayatın ilk günü 40 kkal/kg/gün ile başlanmasını ve takip eden günlerde giderek arttırılarak birinci haftanın sonunda hedeflenen 90-100 kkal/kg/gün' e ulaşılmasını önermektedir.^{12,13}

Protein depolanması ve parenteral fazla glikoz ile oluşan protein oksidasyonunun önlenmesi için karbonhidrat ve proteinlerin yanı sıra lipit desteğinin de yapılarak kalorinin dengeli sağlanması gerekir. Parenteral beslenme içerisindeki enerji dağılımı % 50-55 karbonhidrat, % 30-35 lipit ve % 10-15 aminoasit kaynaklı olmalıdır.¹

2.1.2.2. Proteinler

Agresif parenteral beslenme yaklaşımının temelinde erken ve yüksek miktarda protein verilmesi vardır.¹⁶ Son yayınlarda hayatın ilk günü 2-3 gr/kg/gün aminoasit verilmesi ve hayatın ilk haftasında kademeli olarak artırılması önerilmektedir. Hayatın ilk günü 2 gr/kg/gün' den fazla aminoasit verilmesi protein katabolizmasını ve negatif nitrojen balansını önler. Böylece endojen insülin salınımını artırarak glikoz toleransı geliştirir ve hiperglisemiden korur.¹³⁻¹⁵

Erken dönemde yüksek miktarda aminoasit verilmesi iyi tolere edilmektedir. Yüksek aminoasit içerikli parenteral beslenme sırasında belirgin asidoz ya da hiperamonemi görülmemektedir.^{16,18} Ancak bazen kan üre nitrojeninde (BUN) artış olabilir. Aminoasit içeriği kademeli olarak birinci haftanın sonuna kadar 3,5-4 gr/kg/gün'e kadar arttırılmalıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 4-4,5 gr/kg/gün aminoasit alımının iyi tolere edildiği, kilo alımı ve daha düşük oranda BPD gelişimi sağlandığı gösterilmiştir.¹⁶ Erken yüksek miktarda aminoasit verilmesi ile ilgili kanıtlanmış faydalar, olası yan etkilerle ilgili endişelere daha ağır basmaktadır. Bu olası yan etkiler ile ilgili önemli bir hipotez de *erken protein hipotezi*' dir. Bu hipotez metabolik gereksinimi aşan aminoasit alımının insülin ve IGF-1' i arttırarak kilo alımına; bunun da yaşamın ileri dönemlerinde obeziteye neden olabileceğini öne sürmektedir.¹⁷

Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu doğumdan sonraki ilk saatlerde 3gr/kg/gün aminoasit ile başlanmasını ve birkaç gün içerisinde 3,5-4,5 gr/kg/gün' e çıkılmasını önermektedir. Aynı grup protein depolanmasını arttırmak, asidozu önlemek, lipit ve protein toleransını sağlamak için protein/enerji oranı 3,0-4,0 gr protein/100 kkal enerji olarak önermektedir.¹

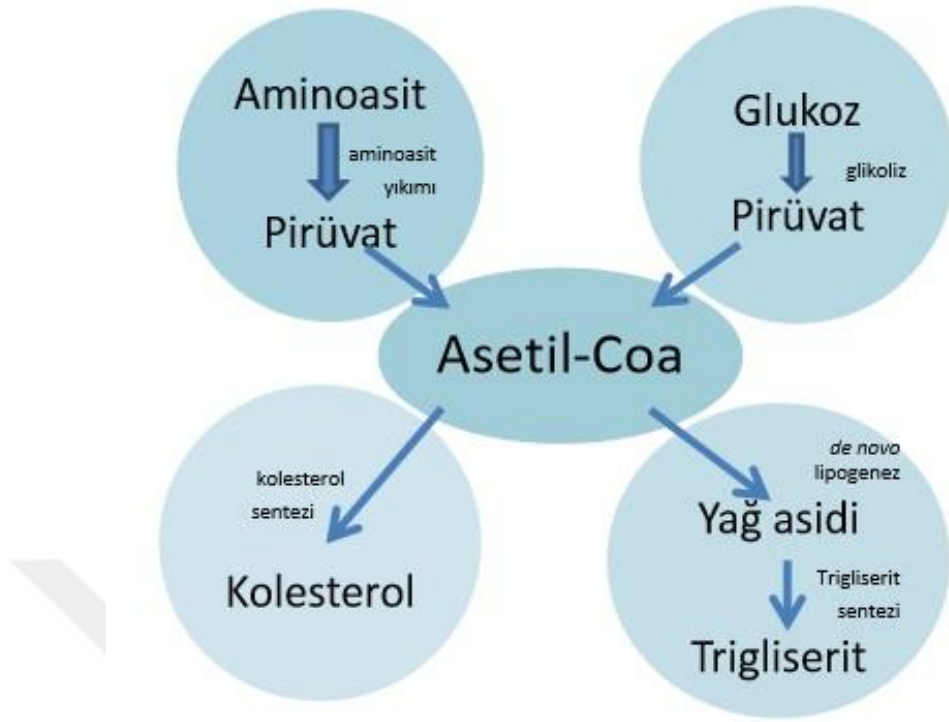
2.1.2.3. Lipitler

1960' larda parenteral beslenme i.v. olarak gerekli protein, karbonhidrat, elektrolit ve mineralleri sağlamak için düzenlenmiştir. Ancak yağ içermeyen parenteral beslenme alan hastalarda uzun dönemde büyüme ve gelişme geriliği, dermatit, renal ve pulmoner problemlerle giden esansiyel yağ asidi eksikliğinin ortaya çıktığı görülmüştür.¹⁸ Bu nedenle TPB' nin en önemli bileşenlerinden birisi de lipitlerdir.

İntravenöz lipit emülsiyonları endojen üretimi sınırlı olan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini ve esansiyel yağ asitlerini içerir. Yüksek konsantrasyonda enerji içermeleri sebebiyle TPB' nin çok önemli bir komponentidir. Esansiyel yağ asidi eksikliğinin biyokimyasal kanıtı 72 saat içinde ortaya çıkarken, bu durum 0,5-1 gr/kg/gün i.v. lipit desteği ile önlenabilir. Total parenteral beslenmeye lipit solüsyonları eklendiğinde karbondioksit üretiminin azaldığı bildirilmiştir.¹⁹ Ayrıca net nitrojen balansını iyileştirdiği gösterilmiştir.¹ Bebeklerde 3 gr/kg/gün lipit uygulanmasının trigliserit, kolesterol, serbest yağ asidi/albumin molar oranlarına bakılarak iyi tolere edildiği belirtilmektedir.²⁰

Yağlar vücutta pek çok yolla kullanılmaları sebebiyle biyolojik olarak çok önemlidir. Yağlar, hücre zarının parçası ve hücreler arası sinyal yolağında ikincil haberci olmalarının yanı sıra inflamasyon mediyatörlerinin sentezinde öncül, kolesterol ve endojen steroidlerin sentezinde substrat olarak kullanılırlar.

Enteral beslenen bebeklerde 2 yaşına kadar yeterli yağ alımı 30 gr/gün olarak kabul edilmektedir. Parenteral beslenen bebeklerde ise önerilen yağ miktarı 2,5-3 gr/kg/gün' dür. Aşırı karbonhidrat ya da protein tüketildiği durumlarda, karbonhidrat ve protein metabolizması sonucu ortak ürün olarak ortaya çıkan asetil-CoA molekülleri *de novo* lipogenez ile yağa dönüştürülür (Şekil 1). Besin fazlalığı durumunda yağ asitleri adipositlerde ve karaciğerde non-alkolik karaciğer hastalığına neden olabilen trigliseritler olarak depolanırken, yetersiz alımda ise esansiyel yağ asidi eksikliği ile sonuçlanabilir.²⁰



Şekil 1. Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının ortak ara ürünü olan Asetil-CoA

Deneysel çalışmalar yağsız parenteral beslenme ile karşılaştırıldığında, parenteral beslenme rejimine yağ eklenmesinin histolojik hepatosteatozdan koruduğunu ve normal de novo lipogenezi sağladığını göstermiştir. Fazla karbonhidrat içerikli parenteral beslenme verilmesi ile ilişkili diğer metabolik anormallikler ise hiperglisemi ve insülin direncidir. Farelerde yapılan bir çalışma, izokalorik yağsız parenteral beslenme verilen grup ile karşılaştırıldığında, karbonhidrat kalorisinin % 20' sinin yağ ile sağlanması sonucunda normal kan şekeri, düşük serum insülini ve HOMA-IR indeksi ile ölçülen insülin direncinde iyileşme sağlandığını göstermiştir.²¹ Bu çalışmalar i.v. lipit emülsiyonlarının parenteral beslenmedeki önemine vurgu yapmaktadır.

Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu yaşamın ilk günü 1 gr/kg/gün i.v. lipit başlanmasını ve günde 1 gr/kg arttırılarak 3 gr/kg/gün' e ulaşılmasını önermektedir.¹ Çok yüksek bilirübin değerleri olan neonatal hiperbilirübinemili bebeklerde yağ asitlerinin bilirübini albumine bağlanma noktasından koparması sebebiyle yağ alımı 3 gr/kg/gün ile sınırlandırılabilir. Erken i.v. lipit emülsiyonu verilmesinin morbidite,

mortalite, erken ya da geç sekeller ile ilişkisi bulunmamıştır. Hatta daha iyi nörogelişim sağladığına dair kanıtlar mevcuttur.¹²

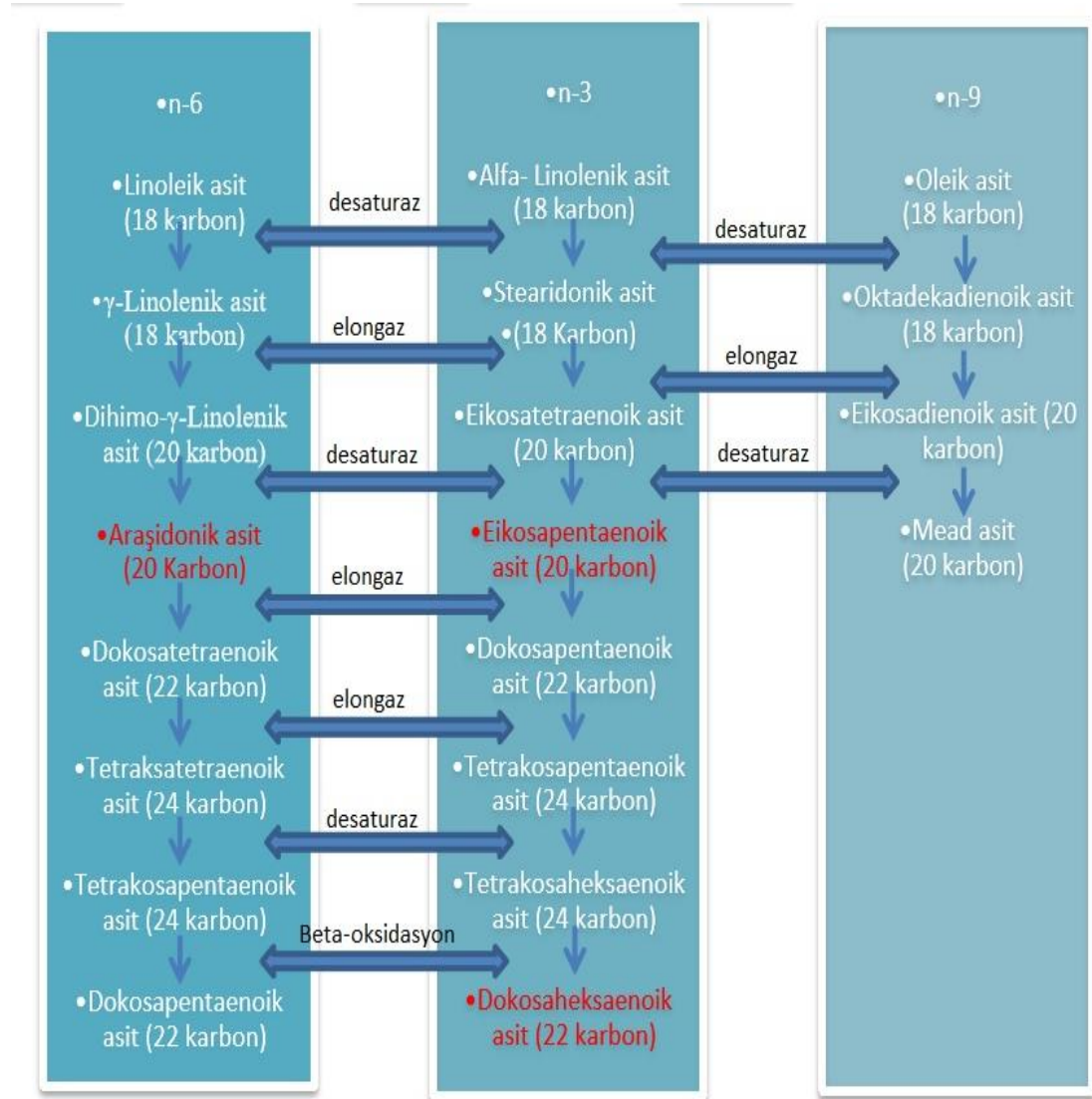
İntravenöz lipit emülsiyonlarının genel enfeksiyon riskini, özellikle de koagülaz negatif stafilokokal bakteriyemi riskini arttırabileceğine dair kaygılar vardır. Ayrıca kandan lipit temizlenmesinin enfeksiyon sırasında olumsuz etkileneceği yönünde endişeler de vardır. Buna karşın i.v. lipit verilmesinin faydaları bu olası riske ağır basmaktadır.¹²

Endotelial lipoprotein lipaz parenteral lipit emülsiyonları içerisindeki lipitleri hidrolize eden esansiyel bir enzimdir. Özellikle 28. gestasyon haftasından küçük bebeklerde lipoprotein seviyeleri düşüktür, bu sebeple serumdan trigliserit temizlenmesi term bebeklere göre daha zordur.²² Septik preterm bebeklerde trigliserit düzeyleri daha yüksek olma eğilimindedir ve yağ asidi oksidasyonu daha düşük seviyededir.¹⁵ Ancak i.v. aşırı karbonhidrat alımını önlemesi ve esansiyel yağ asitlerini sağlaması sebebiyle sepsiste i.v. lipit emülsiyonu verilmesi önemlidir. Bu bebeklerde serum trigliserit düzeyi yakın takip edilmeli ve serum trigliserit düzeyinin 150-200 mg/dL' yi aştığı durumlarda, lipit infüzyonu geçici olarak durdurulmalıdır.^{12,22}

Parenteral lipit emülsiyonlarında kullanılabilen pek çok yağ çeşidi vardır ve bunlar yağ asidi içerikleri, esansiyel yağ asidi eksikliği olasılıkları, fitosterol ve α -tokoferol içerikleri bakımından farklılıklar gösterirler. Parenteral kullanıma uygunluklarını da bu özellikleri belirler.

Memeliler n-3 ve n-6 çok uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde yetersizdirler. n-3 yağ asitleri terminal metil grubundan sonraki 3. , 6. ve 9. karbon atomlarında, n-6 yağ asitleri ise 6. ve 9. karbon atomlarında çift bağ taşırlar. Bu yağ asitleri 3. ve 6. bağlardaki çift bağ yapısını sağlayan desatüراز enziminin yokluğu sebebiyle sentezlenemezler, bu sebeple n-3 ve n-6 yağ asitleri esansiyeldir ve diyet ile alınmalıdırlar. Yetersiz alımları esansiyel yağ asidi eksikliği ile sonuçlanmaktadır. Esansiyel yağ asidi eksikliğin klinik bulguları karakteristik dermatit, büyüme geriliği, gelişmede gecikme, yorgunluk, infertilite, hepatik yağ metabolizmasında bozulma, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı olgularda pulmoner yetmezlik ile kendini gösterir.^{18,23} Diyetteki α -linoleik asit (ALA; 18: 3 n- 3) ve linoleik asit (LA; 18: 2 n-6) yağ asitlerinin ucuna hidrokarbon ekleyen elongazlar ve çift bağ oluşturan desatürazlar aracılığıyla diğer esansiyel yağ asitlerine dönüşerek n-3 ve n-6 esansiyel yağ asitleri için birer

kaynak görevi görmektedirler. Bu enzimler LA' dan araşidonik asit (ARA) (Eikosatetraenoik asit; 20: 4 n-6) ve ALA' dan eikosapentaenoik asit (EPA; 20: 5 n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA; 22: 6 n-3) sentezinde görev alırlar. Bu enzimler ayrıca nonesansiyel yağ asiti oleik asitten (OA; 18: 1 n-9) mead asit (MA; 20: 3 n-9) sentezinde görev alırlar (Şekil 2). Bu ortak enzimler n- 9 yağ asitlerine göre, n-3 ve n-6 yağ asitlerini substrat olarak kullanmayı tercih ederler.



Şekil 2. Yağ asitlerinin sentez yolları

Esansiyel yağ asidi eksikliği serumdaki trienlerin (3 çift bağlı ÇDYA) tetranlara (4 çift bağlı ÇDYA) oranı ölçülerek biyokimyasal olarak tanınabilir. Mead asit bir trien iken, araşidonik asit bir tetrandır. Esansiyel yağ asidi eksikliğinde ortamda n-3 ve n-6 yağ asitleri açısından eksiklik olduğu için ortak enzimler ortamdaki tek substrat olan n-9 yağ asitlerinden mead asit sentezleyecek ve böylece ortamda trien: tetran oranı yükselecektir. Biyokimyasal esansiyel yağ asidi eksikliği tanısı için trien: tetran oranı 0,2' nin üzerinde olmalıdır ancak sıklıkla klinik bulgular oran 0,4' ün üzerine çıkmadan ortaya çıkmaz.^{20,24}

Parenteral beslenmeye eklenen lipit emülsiyonları esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek miktarda esansiyel yağ asidi içermelidir. Linoleik asit ve ALA; n-6 ve n-3 yağ asidi kaynağı olarak kabul edilmelerine karşın, kanıtlar LA ve ALA' nın metabolitleri olan DHA, EPA ve ARA' nın tüketilmesinin de esansiyel yağ asidi eksikliğinden koruduğunu göstermiştir.²⁵

n-3 yağ asitleri, 3 serisi prostaglandinler, 5 serisi lökotrienler, rezolvinler, protektinler ve merozinler gibi antiinflamatuvar özellikteki pek çok faktörün öncülüdür.^{26,27} Makrofaj membranındaki yüksek EPA ve DHA düzeyi liposakkarid provakasyonuna bağlı IL-6 ve TNF- α , salınımını azaltabilir.^{28,29} n-6 yağ asitleri ve esas metabolitleri olan ARA ise 2 serisi prostaglandinler, tromboksanlar ve 4 serisi lökotrienler gibi proinflamatuvar mediatörlerin öncülüdür. Yüksek n-6: n-3 oranlı diyetin non-alkolik karaciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{30,31} Hayvan deneylerindeki bulgular n-6: n-3 oranının 1: 1 olması gerektiğini önermektedir.^{32,33}

İntravenöz lipit emülsiyonları içerisindeki en önemli katkı maddeleri fitosteroller ve α - tokoferoldür. Fitosteroller bitkilerde bulunan, yapısal olarak kolesterol ile aynı olan ancak insanlar tarafından metabolize edilemeyen sterollerdir. Hayvan deneyleri fitosterollerin i.v. olarak verildiklerinde dolaşımda, karaciğerde ve safrada biriktiklerini ve kolestazı tetiklediklerini göstermiştir.^{34,35} α - tokoferol, vitamin E ailesinin üyesi olan bir antioksidandır. n-3 ve n-6 yağ asitleri gibi ÇDYA' lar peroksidasyon ve oksidatif hasara karşı hassastırlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu DNA ve proteinlere bağlanarak hücre ölümüne neden olan serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. α - tokoferol bu serbest radikalleri temizleyerek oksidatif hasarın yayılmasını önleyebilir.³⁶

2.1.2.3.1. Parenteral Lipit Emülsiyonu Hazırlamak İçin Kullanılan Yağ Kaynakları

2.1.2.3.1.a. Soya Yağı

Parenteral beslenmede başarı ile kullanılabilen ilk trigliserit kaynağıdır (22). Soya yağı yaklaşık % 50 oranındaki LA içeriği ile n- 6 ÇDYA' lardan zengindir. Yaklaşık % 10 ALA (n-3), % 25 OA (n-9) ve % 15 doymuş yağ asitleri (DYA) içerir. Soya yağının esansiyel yağ asidi eksikliğini engelleyecek miktarda esansiyel yağ asidi içermesi parenteral beslenmede uygun bir yağ çeşidi olmasını sağlasa da yaklaşık 5: 1 olan n-6: n-3 oranı olası inflamatuvar riskine dair endişe oluşturmaktadır. Gine domuzlarında yapılan bir çalışma saf soya yağı verilmesinin, diğer yağ kaynaklarının verilmesine göre daha yüksek serum inflamasyon belirteçleri ve oksidatif stres ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.³⁷ Ancak yapılan başka deneylerde hayvanlara i.v. ya da enteral verilen doymuş yağlarla kıyaslandığında, soya yağının inflamatuvar profili olumlu etkilediği gösterilmiştir.^{38,39}

Soya yağı yüksek fitosterol derişimine (~300 mg fitosterol/100 gr yağ) sahiptir. Fitosterol içeriğinin % 60' ını β -sterol, % 20' sini kampesterol ve % 20' sini stigmasterol oluşturur. α -tokoferol derişimi ~6,4-7,5 mg/100 gr yağ gibi düşük seviyededir²⁰. Tokoferollerin diğer formlarından zengindir ancak bunlar α -tokoferol ile aynı antioksidan potansiyele sahip değildir.

2.1.2.3.1.b. Zeytinyağı

Bitki kaynaklıdır ancak soya yağının aksine % 85 oranında nonesansiyel n-9 yağ asidi oleik asit ve sadece % 4 oranında esansiyel n-6 yağ asidi LA içerir. n-3 yağ asitlerinden yoksundur. Zeytinyağı esansiyel yağ asitlerinden fakirdir ve zeytinyağını tek yağ kaynağı olarak kullanan herhangi bir ticari lipit emülsiyonu yoktur.

Zeytinyağı, soya yağına göre daha az olmakla birlikte, önemli miktarda (~200 mg fitosterol/100 gr yağ) fitosterol içerir. Esas fitosterol β -sitosterol iken, daha az miktarda ampesterol içerir. α -tokoferol konsantrasyonu yetiştiği bölge ve yetiştirme yöntemlerine göre 10-37 mg/100 gr yağ aralığında değişmektedir.²⁰

2.1.2.3.1.c. Balık Yağı

Bitki temelli yağlara göre n-3 yağ asitlerinden çok daha zengindir ancak yağ asidi içeriği balığın türüne ve beslenme özelliklerine göre değişmektedir. Genel olarak ALA, EPA ve DHA formunda (% 20-40) n-3 esansiyel yağ asitlerini, LA formunda (% 1-3) n-6 yağ asitlerine göre daha yüksek oranda içerir. n-9 yağ asitlerini % 16-20, doymuş yağ asitlerini ise % 10-20 oranında içerir. Bu içerikleri sebebiyle esansiyel yağ asidi eksikliğinden korunmak için tek yağ kaynağı olamaz ancak çok düşük n-6: n-3 oranı ile antiinflatuar faydalar sağlayabilmektedir.⁴⁰⁻⁴²

Balık yağı hayvan kaynaklı olduğu için çok az fitosterol içerir ve α -tokoferolden zengindir (45-70 mg/100 gr yağ).

2.1.2.3.1.d. Hindistancevizi Yağı

Esas olarak 6-12 karbonlu orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) oluşan bir bitkisel yağ kaynağıdır. Yaklaşık olarak % 50 laurik asit, % 8 kaprik asit, % 8 kaprilik asit, % 2 stearik asit, % 6 OA ve % 2 LA içerir. Hindistancevizi yağı esansiyel ÇDYA' ları ihmal edilebilir düzeyde içerdiği için uzun süreli kullanımında esansiyel yağ asidi eksikliği riski yüksektir. Orta zincirli yağ asitleri, LCT' lere göre daha düşük moleküler ağırlıkta olmaları sebebiyle daha yüksek çözünürlüğe ve albumine bağlı serbest yağ asidi olarak taşınabilme imkanına sahiptirler.⁴³

Hücre sinyal iletiminde, inflamasyonda, trombosit fonksiyonlarında ve koagülasyonda lipit mediyatörlerinin ana kaynağı olan uzun zincirli yağ asitlerinin aksine, orta zincirli yağ asitleri biyolojik olarak etkisiz olmaları sayesinde bir sistemik etkiye neden olmadan enerji sağlarlar. Uzun zincirli yağ asitleri 9 kkal/gr, MCT' ler ise 8 kkal/gr enerji içermelerine karşın, MCT' ler LCT' lere göre mitokondri membranını daha kolay geçerek ATP' ye daha verimli olarak okside olmaları sebebiyle daha iyi enerji kaynakları olarak kabul edilebilirler.⁴⁴

In vivo çalışmalar, MCT/LCT karışımlarının sepsis ilişkili karaciğer hasarı ve oksidatif strese saf LCT lipit kullanımına göre daha olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Parenteral beslenme bağımlı hastalarda MCT içeren lipit verilenlerde, saf LCT verilenlere göre daha fazla yağ yıkımı görülmüştür.^{45,46}

Hindistancevizi yağında fitosterol derişimi ~70 mg/100 gr yağ gibi düşük seviyededir ve bunun % 70' ini β -sitosterol oluşturur. α -tokoferol içeriği de bir hayli düşüktür (0,2-2 mg/100 gr yağ).

Tablo 2. İntravenöz lipit emülsiyonlarında kullanılan yağ kaynaklarının içerikleri

Yağ Asidi İçeriği	Soya Yağı	Zeytin Yağı	Balık Yağı	Hindistancevizi Yağı
LA (n-6), %	50	4	1-3	2
ARA (n-6), %	0	0	0	0
ALA (n-3), %	10	0	1,3-5,2	0
EPA (n-3), %	0	0	5,4-13,9	0
DHA (n-3), %	0	0	5,4-26,8	0
Oleik Asit (n-9), %	25	85	16-20	6
MCT, %	0	0	0	65
DYA, %	15	11	10-20	27
Fitosterol (mg/100 mg yağ)	300	200	Eser	70
α -tokoferol (mg/100 mg yağ)	6,4-7,5	10-37	45-70	0,2-2

LA: Linoleik asit, ARA: Araşidonik asit, ALA: α -linoleik asit, EPA: Eikosapentaenoik asit, DHA: Dokosaheksaenoik asit, MCT: Orta zincirli yağ asitleri, DYA: Doymuş yağ asitleri

2.1.2.3.2. Parenteral Lipit Emülsiyonları

Parenteral lipit emülsiyonları yağ globülleri, yumurta sarısındaki lesitin, gliserol ve sudan oluşurlar. Lipit emülsiyonlarına eklenen yağ globülleri şilomikronlar ile benzer yapıdadır. Çok büyük boyutlardaki globüller oksidatif hasar ile birlikte çeşitli organlarda lipit birikimine neden olabileceği için emülsiyon içerisindeki globül boyutu önemlidir. Retiküloendotelial sistem ve Kupffer hücrelerinde birikim ile hepatosplenomegali, pulmoner dolaşımdaki yağ birikimine bağlı pulmoner kollaps gelişen vakalar bildirilmiştir. Ayrıca hayvan deneylerinde büyük globüllü lipit emülsiyonlarının verilmesini takiben yağ asidi peroksidasyonu ve oksidatif stres ortaya çıktığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi i.v. lipit emülsiyonlarında ortalama globül boyutunun 500nm' nin, 5 μ m' den büyük yağ globül oranının ise % 0,005' in altında olması gerektiğini belirtmektedir.⁴⁷

2.1.2.3.2.a. Soya Yağı Bazlı Emülsiyonlar

Intralipit (Fresenius Kabi) 20 gr/100 mL saf soya yağı içeren ve i.v. kullanım için onay alan ilk lipit emülsiyonudur. Intralipit içinde yüksek düzeyde (350 mg/L) fitosterol ve düşük düzeyde (~38 mg/L) α -tokoferol vardır.²⁰ Esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek miktarda esansiyel yağ asidi içerir. Ancak yüksek n-6: n-3 oranı ve yüksek fitosterol düzeyi nedeniyle inflamasyon ve hepatotoksosite potansiyeli yüksektir. Intralipit geliştirildikten sonra bu emülsiyonun hepatositlerde ve retiküloendotelyal sistemde lipit birikimine neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Hayvan çalışmaları soya yağı bazlı lipit emülsiyonlarının sepsis ilişkili hepatotoksisteyi şiddetlendirdiğini ortaya koymuştur.⁴⁹

Soya yağı bazlı lipit emülsiyonları önemli kalori ve esansiyel yağ asidi sağlamaları sebebiyle parenteral lipit kaynağı olarak kullanıma uygun görünseler de, bazı özel durumlar için uygun değildir. Bu özel durumlardan bir tanesi parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarıdır (PNALD). Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarı doğru yönetilmezse siroz, son dönem karaciğer hastalığı, transplantasyon ihtiyacına ilerleyebilecek kolestaz ve hepatik inflamasyon ile seyreder. Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarı gelişimi için risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, enteral beslenememe, uzun dönem parenteral beslenme ve gastrointestinal cerrahi öyküsüdür.² Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarı tipik olarak serum direk bilirübin düzeyinin 2 mg/dL' nin üzerinde olmasıyla belirlense de kesin tanısı karaciğer biopsisi ile konulur. Javid ve ark.⁵⁰ parenteral beslenme ilişkili steatozlu farelerde yaptığı çalışmada parenteral lipitlerin intravenöz yolla verilmesinin PNALD gelişimindeki olası rolüne dikkat çekmişlerdir. Daha yeni çalışmalar ise balık yağı içeren alternatif lipit emülsiyonlarının soya yağı emülsiyonları yerine kullanılmasının, farelerde parenteral beslenme ilişkili steatoz gelişimini önleyebildiğini ve çocuklarda PNALD' ı geri çevirebildiğini göstermiştir. Son çalışmalar PNALD' de soya yağının rolüne, özellikle de fitosterollerin safra akışını inhibe etme özelliklerine odaklanmıştır.^{3,5} Parenteral beslenme bağımlı bebeklerde PNALD gelişenlerde, gelişmeyenlere göre çok daha yüksek fitosterol birikimi olduğu gösterilmiştir. Fitosterollerin rolüne yönelik çalışmalara karşın, PNALD gelişiminde soya yağı emülsiyonlarının etkisi net aydınlatılamamıştır. Parenteral beslenme ilişkili karaciğer

hasarı gelişimine soya yağı içerisindeki yüksek n-6: n-3 oranı ile birlikte, görece düşük antioksidan özelliklerin de katkı yapıyor olabileceği düşünülmektedir.

2.1.2.3.2.b. Balık Yağı Emülsiyonları

Bilinen tek saf balık yağı emülsiyonu Omegaven' dir (Fresenius Kabi). Yağ derişimi 10 gr/100 mL' dir. Omegaven, Güney Amerika'nın batı kıyılarındaki balıklardan üretilir ve ~% 30' u n-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA' dan oluşur. İhmal edilebilir düzeyde fitosterol içerir ve α -tokoferolden (~150-300 mg/L) zengindir.²⁰

Son 10 yılda soya yağı emülsiyonlarının yerine balık yağı emülsiyonlarının tek yağ emülsiyonu olarak kullanılmasının pediatrik olgularda PNALD' yi geri çevirebildiği ortaya konulmuştur.⁵¹⁻⁵⁷ Çalışmalar balık yağının hepatoprotektif özelliklerine yoğunlaşmıştır. Pek çok hayvan çalışmasında ve parenteral beslenme bağımlı bebekte, balık yağı kullanımının parenteral soya yağına göre serum inflamatuvar profilini azalttığı ve antiinflamatuvar mediyatörleri arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁸ *In vitro* çalışmalar, balık yağı kullanımının monosit kültüründe lipopolisakkaritler ile indüklenen inflamatuvar yanıtı ve karaciğer epitel hücrelerinde TGF- β 1 ile indüklenen fibrozisle karakterize epitel-mezenşim dönüşümünü baskıladığını göstermiştir.⁵⁹

Preterm domuzlarda yapılan bir çalışma parenteral soya yağı emülsiyonlarına 251 mg/L α -tokoferol eklenmesinin soya yağı ilişkili karaciğer hasarını ve safra asidi temizlenmesindeki azalmayı hafiflettiğini göstermiş, böylece balık yağının hepatoprotektif özelliklerinin yüksek antioksidan içeriğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.⁶⁰ Mevcut bulgularla soya yağının hepatotoksitesi gibi, balık yağının hepatoprotektif özellikleri de PNALD' nin çok etkenli olması sebebiyle net aydınlatılamamıştır. Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hasarı tedavisinde balık yağının tek yağ kaynağı olarak kullanılmasına ilişkin tartışmalar devam etmektedir.

Balık yağı emülsiyonları n-3 yağ asitlerinden zengin olmasına karşın, n-6 yağ asidi içerikleri oldukça azdır. Omegaven ticari etiketinde esansiyel yağ asidi ihtiyacını karşılamak için n-6 içeren yağ emülsiyonlarının eklenmesi önerildiği gibi, tek yağ kaynağı olarak kullanılması önerilmemektedir. Bir olgu sunumunda balık yağının tek yağ kaynağı olarak alan bir bebekte belirgin kanama bildirilmiş ve trombosit agregasyonunda görevli tromboksanA₂ gibi ARA metabolitleri eksikliğinden

kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür.^{61,62} Buna karşın balık yağının tek yağ kaynağı olarak kullanımında serum LA ve ARA düzeyleri düşmesine karşın, ölçülemeyecek düzeylere inmez ve ARA: MA oranı 0,02' de sabit kalır.²⁰ Ayrıca daha geniş kohort çalışmaları tek yağ kaynağı olarak balık yağı alan çocuklarda esansiyel yağ asidi eksikliği ya da koagülopatiye dair herhangi bir kanıt ortaya koyamamıştır.^{51,63,64}

2.1.2.3.2.c. Soya Yağı-MCT-Zeytinyağı-Balık Yağı Emülsiyonu (SMOFlipid)

100 mL' sinde 20 gr yağ içerir; % 30 soya yağı, % 30 MCT, % 25 zeytinyağı ve % 15 balık yağından oluşan bir karışımdır. Saf soya yağı emülsiyonlarına göre daha az fitosterol (~50 mg/L) ve daha çok α -tokoferol (~200 mg/L) içerir.²⁰ İçerdiği % 15 balık yağı ve % 30 soya yağı ile yaklaşık % 30 LA içerir, ALA, EPA ve DHA toplam içeriği ise yaklaşık % 7' dir, böylece yüksek n-6: n-3 oranına sahiptir.

SMOFlipidin parenteral beslenme bağımlı prematürlerde güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği kısa süreli çalışmalarla gösterilmiştir.^{4,6,12,65-67} SMOFlipid PNALD' den korunma adına umut vaat etmektedir. Parenteral beslenen neonatal domuzlarla yapılan çalışmalar, SMOFlipidin parenteral beslenme ilişkili safra stazından, hepatik disfonksiyondan ve parenteral soya yağında gözlenen inflamatuvar marker artışından koruyabileceğini göstermiştir.⁶⁵ Parenteral soya yağı ile SMOFlipidi karşılaştıran randomize kontrollü klinik çalışmalar, SMOFlipidin gama glutamil transferaz (GGT) ve total bilirübin ile ölçülen karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir.⁶⁶⁻⁶⁷ Bununla beraber, bu çalışmalar 7-14 günlük dönemi kapsayıp, PNALD gelişimi için tipik olarak çok daha uzun süreler gerekmektedir.

SMOFlipid adlı preparatın olası avantajları arasında, serum lipit temizlenmesinin daha hızlı olması, kolestaz ve PNALD riskinin daha düşük olması, uygun miktarda içerdiği α - tokoferol ve tekli doymamış yağ asidi içeriği nedeni ile oksidatif stresin daha az olması sayılabilir. Ayrıca içerdiği esansiyel ÇDYA' ların yenidoğan nörogelişim ve görmesine katkıda bulunması, optimal n-6: n-3 oranı ile daha dengeli immün aktiviteye neden olması ve n 3 içeriği ile antiinflamatuvar etkinlik göstermesi de avantajları arasındadır.⁶⁸⁻⁷⁴

2.1.2.3.2.d. Zeytinyağı-Soya Yağı Emülsiyonu (Clinoleic)

Clinoleic (Baxter/Clintec Parenteral SA) 100 mL' sinde 20 gr yağ içerir. % 80 zeytinyağı ve % 20 soya yağından oluşur. Sadece bitki kaynaklı yağlardan oluşması sebebiyle ~330mg/L içeriği ile fitosterollerden zenginken, ~30 mg/L gibi düşük miktarda α -tokoferol içerir.²⁰ Tekli doymamış yağ asitlerinden özellikle de n-9 oleik asitten zengindir. Zeytinyağı kısmı esansiyel yağ asitlerinden fakirdir, soya yağı esansiyel yağ asitlerini içerse de karışımın sadece % 20' lik kısmını oluşturmaktadır. Diğer yağ emülsiyonları ile karşılaştırıldığında Clinoleic daha düşük miktarlarda n-3 ve n-6 ÇDYA içerir. Bu yüzden travma, yanık ve sepsis gibi inflamatuvar durumlarda fayda sağlayabileceğine dair umut vaat etmektedir.⁷⁵

Tablo 3. Clinoleic ve SMOFlipid preparatlarının içerikleri

	CLINOLEIC	SMOFlipid
Soya Yağı (%)	20	30
Hindistancevizi Yağı (%)	0	30
Zeytinyağı (%)	80	25
Balık Yağı (%)	0	15
Gliserol	2,25 g/100 mL	2,25 g/100 mL
Yumurta Sarısı Fosfolipitleri	1,2 g/100 mL	1,2 g/100 mL
Alfa-Tokoferol	30,3 µg/mL	200 µg/mL
Fitosterol	330 mg/L	50 mg/L
N 6: N 3	9:1	2,5:1
C 6: 0	-	0,2
C 8: 0	-	32,3
C 10: 0	-	22,7
C 12: 0	-	0,3
C 14: 0	-	1,9
C 16: 0	12,9	18,2
C 18: 0	3,5	5,5
C 18: 1 n-9	56,5	55,3
C 18: 2 n-6	17,2	37,2
C 20: 4 n-6	0,5	1,0
C 18: 3 n-3	2,3	4,7
C 18: 4 n-3	-	0,9
C 20: 5 n-3 (EPA)	-	4,7
C 22: 5 n-3 (DPA)	-	0,7
C 22: 6 n-3 (DHA)	0,5	4,4

EPA: Eikosapentaenoik asit, DPA: Dokosapentaenoik asit, DHA: Dokosaheksaenoik asit

2.1.2.4. Karbonhidratlar

Glikoz enerji kaynağı olarak kullanılan tek parenteral karbonhidrattır. Yenidoğanlarda beyin için hazır enerji kaynağıdır.¹⁵ Fetus için anneden plasenta ile geçen glikoz enerji kaynağıdır, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde glikoz geçişi artar ve üçüncü trimesterde glikojen ve yağ olarak depolanır. Pretermier glikoz homeostazı için hormonal ve metabolik uyumlarının halen tamamlanmaması sebebiyle hem hiperglisemi hem de hipoglisemiye eğilimlidirler. Başlangıçta yetersiz glikojen ve yağ depoları sebebiyle hipoglisemi gelişirken, sonrasında hepatositlerde persistan endojen glikoz üretimi, azalmış insülin duyarlılığı ve rölatif insülin direnci sebebiyle sıklıkla hiperglisemiktirler.^{13,15,76} Hiperglisemi, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Son trimesterde plasentadan yaklaşık olarak 4 mg/kg/dk (7 gr/kg/gün) glikoz geçmektedir. Miadında doğan sağlıklı yenidoğanda glikoz üretim hızı 5,5 mg/kg/dk (8 gr/kg/gün) iken, ÇDDA' lı bebeklerde 8 mg/kg/dk (11,5 gr/kg/gün) hızına ulaşmaktadır.⁷⁷ Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu prematüre bebeklerde yaşamın ilk gün 4-6 mg/kg/dk glikoz infüzyon hızı ile başlanmasını ve kan şekeri takibine göre 2 mg/kg/dk' lık artışlar ile hedeflenen 10-12 mg/kg/dk hızına ulaşılmasını önermektedir. Aynı grup ADDA ve ÇDDA bebeklerde 13-17 mg/kg/dk glikoz infüzyon hızına ulaşılabilceğini ve 1000 gr' ın altındaki bebekler hiperglisemiye eğilimli oldukları için 4 mg/kg/dk gibi düşük glikoz infüzyon hızları ile başlanılmasını önermektedir.¹ Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glikoz toleransının artmasına katkıda bulunan faktörlerden birisi de yaşamın ilk günü 2-3 gr/kg/gün aminoasit verilmesidir.¹⁴ Bu sebeple doğum sonrası en kısa süre içerisinde aminoasit ve lipitler başlanmalıdır.

Total parenteral beslenme ile beslenen yenidoğanlarda hipergliseminin ideal yönetimi net belirlenememiştir. Kan şekeri hedefi TND tarafından 60-150 mg/dl olarak belirtilmektedir. Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu kan şekeri 180-200 mg/dl' yi geçtiğinde öncelikle dekstroza konsantrasyonu % 5' in altında olmamak kaydıyla, glikoz infüzyon hızının 4 mg/kg/dk' ya kadar azaltılmasını önermektedir. Glikoz infüzyon hızı azaltılmasına karşın kan şekeri 250-270 mg/dl' nin üzerinde ve glikozüri/ozmotik diürez varsa insülin infüzyonuna başlanması önerilmektedir.¹

2.1.2.5. Sıvı, Elektrolit, Vitamin ve Mineraller

Yenidoğanlarda kilogram başına alınan sıvı miktarları daha büyük çocuklara göre daha yüksektir. Nedeni renal gelişimin henüz tamamlanmamış olması sebebiyle idrar konsantrasyon yeteneğinin az olması ve idrar çıkışının fazla olmasıdır; ayrıca hissedilemeyen sıvı kaybı da daha fazladır. Doğumdan hemen sonra 12 saate kadar olan ve bazen 3-5 güne kadar uzayabilen bir geçiş periyodu vardır. Bu postnatal faz, başlangıçta oligüri ve takibinde diüretik faz ile karakterizedir. Bu dönem ÇDDA bebek için kritik bir periyottur. İlk saatlerde normal i.v. hacim, kardiyak fonksiyonlar, serum elektrolitleri ve idrar çıkışı sağlanana kadar hücre dışı sıvı hacminde azalmaya izin verilebilir, oluşabilecek sıvı yüküne dikkat edilmelidir. Çünkü sıvı kısıtlamasının solunumsal morbidite, PDA ve ileri dönemde BPD sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁸ Geçiş döneminde 60-100 ml/kg/gün sıvıyla başlanmalı ve takibinde kademeli olarak arttırılmalıdır. Geçiş döneminde kilo kaybı beklenir ancak aldığı ve çıkardığı miktar ve elektrolit takibi yakın yapılmalıdır. Hastanın takibinde idrar çıkışı sıklıkla azalır ve idrar osmolaritesi serum osmolaritesine göre daha çok artar. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 5 ila 15 güne kadar uzayabilen bu periyodun sonunda doğum kilosuna tekrar ulaşırlar. Adaptasyon sürecinde günlük sıvı ihtiyacı 140-160 ml/kg/gün' e ulaşır, hatta ÇDDA bebekler daha fazlasına ihtiyaç duyabilirler.¹²

Tablo 4. Doğum tartısına göre idame sıvı gereksinimi⁷⁹

Vücut ağırlığı (gr)	Sıvı (mL/kg/gün)			
	1. gün	2. gün	3-6 gün	≥ 7 gün
<750	80-140	120-160	140-200	140-160
750-1000	80-120	100-140	130-180	140-160
1001-1500	80-100	100-120	120-160	120-180
>1500	60-80	80-120	120-160	120-180

Parenteral beslenmeye erken dönemde sodyum ve potasyum eklenmesi önerilmemektedir. Hayatın ilk 1-3 günü arasında sodyum ve potasyum verilme dahi yakın elektolit takibi zorunludur. Sodyum ve potasyum eklenmesi serum düzeylerindeki azalışları takip edilerek başlanmalıdır.

Parenteral beslenmedeki elektrolit ihtiyaçları yenidoğanlarda ilk hafta sodyum için 0-3 mEq/kg/gün, potasyum için 0-2 mEq/kg/gün olarak belirtilmektedir. İlk haftadan

sonra sodyum için 3-6 mEq/kg/gün, potasyum için 1-3 mEq/kg/gün olarak belirtilmektedir. Klorit gereksinimi 2-3 mEq/kg/gün' dür.¹

Preterm bebekler hem gelişimini tamamlamamış hormonal kontrol sistemleri (parathormon ve vitamin D) hem de kalsiyum ve fosforun son trimesterde depolanması sebebiyle hipokalsemi ve hipofosfatemi için risklidir. Kalsiyum ve fosforun parenteral beslenme ile yeterli sağlanması çözünürlük problemleri sebebiyle zordur. Parenteral beslenen prematür bebekler prematür osteopenisi için risklidir. Preterm bebeklere yaşamın ilk gününden itibaren erken hipokalsemi riski sebebiyle kalsiyum verilmelidir. Fosfat verilmesi 1- 2 gün ertelenebilir. Kalsiyum/ fosfor oranına dikkat edilmelidir. Güncel olarak pretermelerde 60-100 mg/kg/gün kalsiyum, 40-60 mg/kg/gün fosfor, 3-7,2 mg/kg/gün magnezyum önerilmektedir. Optimal kalsiyum/fosfor oranı veriliş yoluna, kemik mineralizasyon durumuna ve nitrojen balansına bağlı olarak değişmekle birlikte parenteral beslenme için oran miligram olarak 1,7: 1 olmalıdır.¹

Term bebeklere göre pretermier muhtemelen daha fazla kaybettikleri ve büyüme için artmış gereksinimleri sebebiyle bazı vitaminlere daha fazla ihtiyaç duyarlar. Yaşamın ilk gününde parenteral beslenen ÇDDA pretermiere çinko ve selenyum verilmelidir. Diğer eser elementlere muhtemelen ilk iki hafta içerisinde ihtiyaç olmayacaktır. Pretermierde ilk birkaç hafta demir ihtiyacı olmayacaktır, oksidatif strese olası katkısı sebebiyle erken dönemde demir verilmesi önerilmemektedir.

2.1.3. Total Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları¹

- Kateter ilişkili sorunlar:
 - Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları
 - Dokulara, organlara, boşluklara sıvı sızmaları
 - Damar ilişkili sorunlar (perforasyon, oklüzyon, trombüs, embolizm)
- Parenteral beslenme ilişkili kolestatik karaciğer hasarı
- Biyokimyasal sorunlar:
 - Hipoglisemi - hiperglisemi
 - Metabolik asidoz
 - Azotemi
- Mineral ve eser element eksiklikleri

- Vitamin eksiklikleri
- Osteopeni
- Alüminyum toksisitesi

2.2.Yenidoğan Bebeklerde Oksidan ve Antioksidan Sistem

2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Metabolik yollarla ya da dış kaynaklı faktörlerin etkisi ile vücutta oluşan süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi maddelere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir.

2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidan enzimler ve enzim olmayan antioksidan bileşikler antioksidan savunma sistemini oluşturur. Antioksidan savunma sistemi içerisinde, hücresel seviyede etkili olan birincil antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve selenyum bağımsız GPx olan glutatyon S-transferaz (GST) bulunur (Tablo 5).

Tablo 5. Biyolojik sistemlerdeki enzimatik antioksidan savunma sistemi elemanları

Birincil Olanlar	İkincil Olanlar
• Süperoksit dismutaz • Katalaz • Glutatyon Peroksidaz • Glutatyon S-transferaz	• NADPH-Kinon oksidoredüktaz • Epoksit hidrolaz • UDP-Glukuronil transferaz • Sulfonil transferaz • Glutatyon redüktaz • Glikoz-6- fosfat dehidrojenaz • 6-fosfoglukonat dehidrojenaz • İzositrat dehidrojenaz • GSSG ve konjugat taşıyıcılar

GSSG: Glutatyon disülfid

2.2.2.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit genel olarak zincirleme radikal tepkimeleri başlatan bir metalloenzimdir. Tepkimeler boyunca hidroksil radikali ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Tepkimeler boyunca süperoksitten daha radikal bileşiklerin yapımı SOD tarafından engellenir. SOD; CAT ve GPx' den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır. Süperoksit dismutaz, süperoksidin (O_2^-), daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve suya dismutasyonunu katalize eder. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD, manganez iyonu içeren mitokondriyal SOD ve hücre dışı olmak üzere SOD' nin üç izoenzimi bulunur. Aşağıdaki tepkimeyi katalizler:

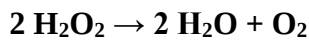


Süperoksit radikalleri SOD tarafından dismutasyon yoluyla ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksitin mitokondri ve sitoplazmada bulunan GPx ve peroksizomlarda bulunan CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülmesiyle detoksifiye edilir.

2.2.2.2.Katalaz

Katalaz, tetramerik yapıya sahip molekül ağırlığı 240.000 kD olan bir hemoproteindir ve aktif merkezinde 4 tane "ferrihem" içerir. Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GPx sorumludur. Katalazın özellikle hidrojen peroksit oluşumunun aşırı arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir.

Katalazın H_2O_2 ' ye affinitesi GPx' e göre daha fazladır. Katalitik etkisi ile H_2O_2 ' yi su ve oksijene yıklar. Aşağıdaki reaksiyonu katalizler:

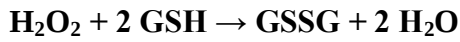


Katalaz tüm hücrelerde değişik konsantrasyonlarda bulunur. Eritrosit, karaciğer, böbrek, kemik iliği ve çeşitli dokularda bulunur. Eritrosit içerisinde çözünmüş halde bulunur. H_2O_2 düşük konsantrasyonda olduğunda peroksidaz aktivitesi göstererek düşük molekül ağırlıklı alkollere oksidize eder. Önceleri katalazın sadece hücredeki fazla hidrojen peroksidi uzaklaştırdığı ve etanol gibi düşük molekül ağırlıklı elektron

vericileri metabolize ettiğine inanılırdı. Günümüzde oksidaz aktivitesi de gösterdiği ve hem demirinin kullanıldığı bu reaksiyon ile süperoksit oluşumuna yol açabileceği belirtilmektedir.⁸⁰

2.2.2.3. Glutasyon Peroksidaz

Hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan esas olarak GPx sorumludur. Glutasyon peroksidaz lipid peroksidasyonunun başlamasını ve ilerlemesini engelleyici özellikteki bir enzimdir. Aşağıdaki tepkimeleri katalizler.



LOOH: Lipit hidroperoksid, GSH: Redükte glutasyon, GSSG: Glutasyon disülfid

Glutasyonun okside formu glutasyon disülfid (GSSG). Glutasyon sitozolde, mitokondride ve nükleusta oldukça yüksek düzeyde bulunan ve hücre kompartmanları içinde çözünebilen en önemli antioksidan enzimdir. Glutasyon sitozolde glutamat-sistein ligaz ve glutasyon sentetaz aktivitesi ile sentezlenmektedir ve mitokondriyal varlığı mitokondri iç membranından taşınmasına bağlıdır. İki mitokondriyal elektronötral taşıyıcı protein glutasyonu konsantrasyon gradiente karşı aktif olarak mitokondriye taşır. Nükleustaki glutasyon, DNA tamir ve ekspresyonu için gerekli olan protein sülfidrillerinin redoks durumunun devamını sağlar. Okside glutasyon hücre içinde birikir. Redükte glutasyon/glutasyon disülfid (GSH/GSSG) oranı organizmadaki oksidatif stresin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁸¹ Çok yüksek konsantrasyondaki GSSG, pek çok enzime oksidatif olarak hasar verebilir. Oksidatif strese karşı glutasyonun temel koruyucu rolü birkaç farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Glutasyon, peroksidaz gibi oksidatif strese karşı detoksifiye edici olarak görev alan bazı enzimlerin kofaktörüdür. Hidroksil radikallerini toplar ve glutasyon peroksidazın katalitik aktivitesi ile hidrojen peroksit detoksifikasyonunu sağlar. Vitamin E ve C gibi önemli antioksidanların aktif formlarına dönüşümlerini sağlar. Glutasyon, vitamin C' nin semidehidroaskorbat radikal formlarını direkt ya da indirekt olarak, vitamin E' nin tokoferol radikal formunu ise direk olarak indirgeyebilir. Glutasyonun bu önemli antioksidanları rejenere etme kapasitesi GSH/GSSG çiftinin redoks durumuna bağlıdır.⁸²

2.2.3. Lipit Peroksidasyonu ve Belirteçleri

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki ÇDYA' ların oksidasyonuna neden olan, böylece membran lipit yapısını değiştirerek hücre yapısını ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır. Normalde, tüm hücrelerde düşük düzeyde meydana gelir. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür.⁸³ Lipit peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler, membran fosfolipitlerinin yapısında bulunan ÇDYA' lar, özellikle ARA ve DHA' dır. Bu sebeple lipit peroksidasyonunun yol açtığı en önemli hasar hücre membranında gözlenir.

Lipit peroksidasyonu otokatalitik zincir reaksiyonu ile hasar oluşturur. Kuvvetli bir oksidanın etkisiyle ÇDYA zincirindeki a-metilen grubundan bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla başlar ve lipit hidroperoksitlerin doymamış yağ asidi aldehytleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile etan, pentan gibi uçucu gazların oluşumu ile sonuçlanır. Bunlar da direk etki ile membran yapısına, indirekt etki ile hücre bileşenlerine zarar verirler.

Günümüzde serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS), malondialdehit (MDA) veya 2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asit (ABTS) belirteçlerini kullanarak ölçüm yapmaktır.^{84,85} Aldehytler lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan en toksik birleşiklerdir. Tiyobütirik asit testi MDA için spesifik değildir. Malondialdehitten başka diğer aldehit bileşikler, okside lipitler, sialik asit gibi maddeler de tiyobütirik asitle birleşerek renkli kompleks oluşturur. Bu yüzden TBARS teriminin kullanılması daha doğrudur ve bu test tüm dünyada biyokimyasal olarak lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.2.4. Yenidoğan Döneminde Oksidatif Stres ve İlişkili Hastalıklar

Normalde organizmada SOR üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında denge vardır. Bu denge, SOR aşırı üretimi veya antioksidan savunmanın yetersiz olması ile bozulabilir ve bu durumda oksidatif stresten bahsedilir.

Yenidoğan dönemi kendine özgü özelliklerinden dolayı oksidatif stres açısından risklidir. Yenidoğan bebekler, özellikle yaşamın ilk haftasında yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalmaktadır. Doğum sırasında intrauterin dönemdeki düşük oksijenli ortamdan yüksek oksijenli ortama geçilmesi fazla miktarda SOR oluşumuna neden olmaktadır. Fetal dokularda, gestasyonel haftanın artması ile birlikte antioksidan enzimlerin arttığı ve lipid peroksidasyonunun azaldığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak prematüre bebeklerde antioksidan savunma sistemi zayıftır. Prematüre bebekler artmış SOR ve yetersiz antioksidan savunma sistemi sebebiyle daha fazla oksidatif strese maruz kalmaktadırlar.

Serbest oksijen radikalleri lipid, protein, polisakkarit oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olmaları sebebiyle diyabetes mellitus (DM), NEK, PDA, ROP, BPD, periventriküler lökomalazi (PVL), İVK ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) gibi hastalıklar başta olmak üzere 100' den fazla hastalığın gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır.^{8,9}

2.2.4.1. İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oldukça sıktır. Bebeğin kan basıncındaki değişiklikler, hipoksi, hiperkarbi, PDA, asfiksi ve mekanik ventilasyon İVK' ya eğilim yaratır. Preterm bebeklerde hipoksiye duyarlı fragil kapiller yatak, damar çevresindeki destek dokunun zayıflığı, artmış fibrinolitik aktivite, serebral kan akımı, kan basıncı ve kan volümü değişikliklerinin etkisiyle kolaylıkla İVK gelişebilir. Kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az; koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür. İntraventriküler kanamaların % 90' ı ilk 4 günde, geri kalan % 10 ise ilk haftada gerçekleşir.⁸⁶

Tanı kranial ultrasonografi ile konur. Aşağıda kranial ultrasonografi aracılığıyla yapılan Papile' in intraventriküler kanama evrelemesi verilmiştir:

- Evre 1: Germinal matriks kanaması
- Evre 2: Parasagittal kesitte lateral ventrikülün %10-50'sini dolduran İVK
- Evre 3: Lateral ventrikül genişlemesi yapan İVK (ventrikülün >% 50' sini doldurur)
- Evre 4: Periventriküler ekodansite/ intraparenkimal kanama

Klinik; asemptomatik seyir, yavaş ilerleyen tablo veya hızlı ilerleyen tablo şeklinde izlenebilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir, tek bulgu hematokrit düşüşü olabilir. Yavaş ilerleyen tabloda hipotoni, letarji, spontan hareketlerde azalma ve anormal göz hareketleri görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda hastada saatler içinde koma tablosu gelişebilir. Konvülsiyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanelde gerginlik, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit imbalansı gibi bulgular da görülebilir.

Başlıca komplikasyonları periventriküler hemorajik enfarkt, posthemorajik ventriküler dilatasyon, serebellum kanaması, periventriküler lökomalazi, serebral palsi, nörogelişimsel gerilik ve ölümdür.⁸⁷

Olguların 1/4' ünde ilerleyici posthemorajik hidrosefali, 1/4' ünde ise ilerleyici olmayan parankim kaybına bağlı hidrosefali görülür.

Tedavi destek tedavisidir. Birincil amaç korumak olmalıdır. Perinatal dönemde başlaması nedeniyle en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır. Posthemorajik hidrosefalide boşaltıcı lumbal ponksiyon, rezervuar veya ventriküloperitoneal şant gerekebilir. Şiddetli İVK' lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognozu gösterir.

2.2.4.2.Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi net olarak aydınlatılamamış olan bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak Terry tarafından 1942 yılında prematüre bebeklerde lens arkasında fibroblastik doku ve kan damarlarının anormal gelişerek körlüğe neden olan, "immatür retinada gelişen, proliferatif vitreoretinopati" olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda bu tablonun neovaskülarizasyon ve buna ikincil komplikasyonlarla kendini gösteren bir vasküler retinopati olduğu ortaya konulmuştur.

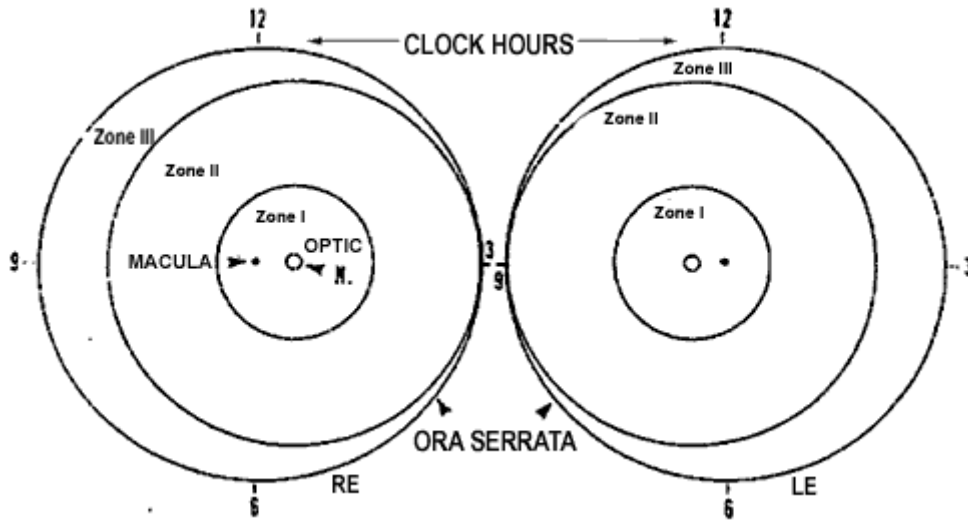
Prematüre retinopatisi, damarlanması tamamlanmamış retinanın SOR, enfeksiyon, hipoksi, hiperoksi veya hiperkarbi gibi çevresel faktörlerle karşılaşmasıyla meydana gelir. Term bebeklerde retinanın gelişimi tamamlanmış olduğundan ROP tehlikesi çok azdır. Uzun süreli oksijen tedavisi, ROP gelişmesini arttıran en önemli nedenlerdendir.

Özellikle ÇDDA bebeklerde, ROP körlüğün başlıca nedenidir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2013 önerilerine göre $DA \leq 1500$ gr ve/veya $GH \leq 30$ hafta doğan tüm bebekler ile $GH > 30$ hafta, $DA 1500-2000$ gr arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir.⁸⁸

Uluslararası ROP Sınıflandırma Komitesi' nin önerilerine göre hastalığın sınıflandırılması vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak yapılır.⁸⁹

Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye (zon) ayrılmaktadır (Şekil 3).

- Zon 1: Merkezi optik disk olan, yarıçapı disk makula mesafesinin 2 katı olan dairesel bir alandır.
- Zon 2: Zon 1 sınırından başlayan, nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alandır.
- Zon 3: Temporal ora serratada sonlanan yarım ay şeklinde alandır.



Şekil 3. Prematüre retinopatisinde hastalık zonlarının şematik olarak gösterilmesi⁸⁹

Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır:

- Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı
- Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı
- Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
- Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)
- Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)
- Evre 5: Total retina dekolmanı

Tedavi; ROP gelişimini önleyici yaklaşımlar, oluşan retinopatinin ilerlemesini engelleyen uygulamalar ve ilerlemesi engellenememiş ROP için düzeltici tedavileri içerir. Düzeltici tedavi şiddetli ROP geliştiğinde, periferik avasküler retinanın kriyoterapi ve laser ile ablasyonudur.

2.2.4.3. Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık gastrointestinal acil NEK' tir. Özellikle preterm bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin % 5-10' unda görülmektedir. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır. Nekrotizan enterokolit ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder. Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Prematür bebeklerdeki gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür.⁹⁰ Gastrointestinal immatürite, motilitenin, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşunu ifade etmektedir.

Risk faktörleri arasında prematürite, hipoksi, bakteriyel enfeksiyonlar, şok, PDA, intrauterin büyüme geriliği, düşük Apgar skoru, perinatal asfiksi, umbilikal kateterizasyon, hipotermi, hipertonic formulalar ve/veya insan kaynaklı olmayan süt ile beslenme, erken beslenme, sıvı yüklenmesi, kan değişimi, polisitemi, anemi, trombositoz, siyanotik konjenital kalp hastalıkları gösterilmektedir.^{91,92} Yapılan son çalışmalarda serbest oksijen radikalleri, TNF- α , platelet aktive edici faktör ve lokötrienler gibi bazı inflamatuvar mediyatörlerin hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Hayvanlarda hipoksi oluşturularak yapılan bazı deneysel çalışmalar da hipoksinin intestinal intrinsik ritmi ve mide boşalmasını geciktirdiği spontan ince barsak

ve mide kontraksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir.^{93,94} Hipoksi sonucu oluşan dolaşım bozukluğu ve intestinal motilitede azalma bakteri kolonizasyonunu artırmaktadır.

Anne sütüyle beslenmeye minimal dozlarda başlanması ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir.⁹⁵ Nekrotizan enterokolit genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Prematürelde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşıyla ters orantılıdır.

Klinik evreleme ilk defa Bell ve ark.⁹⁶ tarafından yapılmıştır. Daha sonra Walsh ve Kliegman⁹⁷ tarafından radyolojik bulguların evrelendirmeye eklenmesiyle son halini almıştır:

Evre IA- Şüpheli NEK

- Sistemik Bulgular: Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.
- İntestinal Bulgular: Beslenme sonrası rezidü kalması, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaytada gizli kan pozitifliği
- Radyolojik Bulgular: Normal veya barsaklarda hafif dilatasyon

Evre IB-Şüpheli NEK

- Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı
- İntestinal Bulgular: Rektumda kan.
- Radyolojik Bulgular: Evre IA ile aynı

Evre IIA- Kesin NEK (hafif hasta)

- Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı
- İntestinal Bulgular: Evre IA ile aynı bulgulara ek olarak barsak sesleri alınamayabilir. Abdominal hassasiyet olabilir
- Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.

Evre IIB- Kesin NEK (orta derecede hasta)

- Sistemik Bulgular: Evre IIA ile aynı bulgulara ek olarak hafif metabolik asidoz ve/veya hafif trombositopeni vardır.
- İntestinal Bulgular: Evre IIA ile hemen hemen aynıdır ancak barsak sesleri yoktur ve abdominal hassasiyet vardır. Abdominal sellülit ve/veya sağ üst kadranda kitle olabilir.
- Radyolojik Bulgular: Evre IIA ile aynı bulguların yanı sıra portal vende gaz ve/veya asit olabilir.

Evre IIIA- İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)

- Sistemik Bulgular: Evre IIB bulgularına ek olarak hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine asidoz, dissemine intravasküler koagülasyon, nötropeni.
- İntestinal Bulgular: Evre IIB bulgularına ek olarak peritonit bulguları, abdominal distansiyon ve belirgin hassasiyet.
- Radyolojik Bulgular: Evre IIB bulguları ve asit.

Evre IIIB- İleri NEK (ciddi hasta, barsaklar perfore)

- Sistemik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.
- İntestinal Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.
- Radyolojik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı, ayrıca pnömoperitoneum.

2.2.4.4. Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi bebeğin postnatal 28 günden veya postkonsepsiyonel 36 haftadan sonra oksijen bağımlılığının devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Respiratuar Distres Sendromlu (RDS) bebeklerin tedavilerindeki gelişmelerin ardından bu bebeklerin yaşama oranlarındaki artışa bağlı olarak BPD sıklığında artış olmuştur. Sıklığı ÇDDA pretermelerde % 10, ADDA olanlarda % 40 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁰ Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (Tablo 6).⁹⁸

Tablo 6. Bronkopulmoner displazi tanımı ve sınıflaması⁹⁸

	Gebelik Haftası	
	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburculukta*	Postnatal >28 gün olmak üzere >56 gün veya taburculukta*
BPD şiddeti¹		
Hafif	Oda havasında soluma	Oda havasında soluma
Orta	< % 30 oksijen gereksinimi	< % 30 oksijen gereksinimi
Ağır	≥ % 30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi	≥ % 30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi
¹ En az 28 gün süreyle oksijen (FiO ₂ > % 21) tedavisi almış olma koşuluyla		
*Hangisi daha önce olursa		

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde takipne, retraksiyonlar, raller, hipoksi, kompensatuar hiperkapni, yeterli kilo alamama gibi bulgular görülür. Bebeğin yeterli beslenememesi, araya giren enfeksiyonlar klinik gidişi ağırlaştırmaktadır. Hastalık ilerledikçe mukus tıkaçları veya fibrozis ile solunum yollarının tıkanması hava hapsine yol açabilir. Fibrozisin ilerlemesi ile akciğer kompliyansı azalır. Solunum yetmezliğinin artması, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale sonucu ölüm gelişebilir. Genel olarak, yaşamın ilk haftasında düzelmeyen RDS' li bebeklerde BPD gelişebileceğinden şüphe edilir.

Bronkopulmoner displazi gelişen bebekler uzun süreli ventilatör ve oksijen desteğine ihtiyaç duyabilirler. Sıvı retansiyonu ve kardiyak ön yükü azaltmak için sıvı kısıtlanması ve diüretikler yararlı olabilir. Uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilecek yan etkilerinin önlenmesi için furosemid gün aşırı kullanılabilir. Enfeksiyonların tedavisi önemlidir. İnhal bronkodilatörler ve kortikosteroidler tedavide kullanılabilir. Bazı hastalara sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekebilir.⁹⁸

Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde taburcu edilirken oksijen bağımlılığı yoksa uzun süreli prognoz iyidir. Uzun süreli mekanik ventilasyon, bir yaşına kadar oksijen bağımlılığının devam etmesi, İVK, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmesi kötü prognoz göstergeleridir.⁹⁹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Bu çalışmada Mart 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak izlenen gestasyon haftası 32 haftadan ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük olan ve en az 7 gün i.v. lipit infüzyonu alan bebekler incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara randomize olarak ya SMOFlipid (SMOFlipid grubu) ya da Clinoleic (Clinoleic grubu) adlı lipit preparatları verildi. Hastaların doğum haftası, cinsiyeti, çoğul gebelik olma durumu, doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyon yaşına göre uygun (AGA), gestasyon yaşına göre küçük (SGA), gestasyon yaşına göre büyük (LGA) olmaları, annelerinde preeklampsi, eklampsi, diyabet, erken membran rüptürü, uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu olma durumu, annelerine antenatal steroid yapılma durumu, varsa annelerinin vajen ve idrar kültürleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum odasındaki resüsitasyon uygulamaları, surfaktan uygulamaları ve uygulanmışsa surfaktanın içeriği, ilk kan gazındaki metabolik asidoz, ilk gün mekanik ventilasyon uygulanma durumu ve uygulanmışsa ventilatör modu, entübe olarak mekanik ventilatörde izlenme süresi, nazal CPAP' ta kalma süresi, başlık içi oksijen alma süresi, TPB süresi, lipit süresi, enteral beslenmeye başlanıldığı gün, tam enteral beslenmeye geçiş günü, prematüre apnesi, kafein ve/veya aminokardol alma durumu, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi, TPB' ye bağlı komplikasyonlar, erken neonatal sepsis, nozokomiyal klinik sepsis, nozokomiyal bakteriyemi, nozokomiyal ventilatör ilişkili pnömoni, nozokomiyal menenjit, PDA varlığı, tedavisi ve kapanma durumu, vazopressör kullanımı, NEK, BPD, İVK, PVL, ROP ve kolestaz gelişip gelişmediği, toplam kaç eritrosit süspansiyonu aldığı, ilk hafta içerisinde kaç doz taze donmuş plazma aldığı, yatış boyunca erken ve/veya geç enfeksiyon için antibiyotik alımı, yatış süresi, doğum ağırlığına erişme günü, ilk 28 gün süresince haftalık tartısı, TPB ile alınan protein, lipit, glikoz ve kalori miktarları ve toplam alınan kalori miktarı, yaşamın 1.günü, lipit kullanımının 7. ve yaşamın 28. günü tam kan sayımı, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve TBARS değerleri ile lipit kullanımının 7. ve yaşamın 28. günü biyokimya değerleri kaydedildi (Ek 1).

Total parenteral beslenmeye mümkün olduğunca ilk 24 saat içerisinde, en geç 24-48 saat içinde başlanması hedeflendi. Protein desteğinin 2 gr/kg/gün ile başlanılarak 1 gr/kg/gün artışlar ile 4 gr/kg/gün' e kadar; lipid desteğinin 1 gr/kg/gün başlanılarak 0,5 gr artışlarla 3,5 gr/kg/gün'e dek; glikoz infüzyon hızının ise 6 mg/kg/dk ile başlanılarak, kan şekeri takibine göre ilk hafta içinde 12 mg/kg/dk' a dek arttırılması; günlük sıvı alımının % 75' ini enteral beslenme ile alan hastaların TPB ve lipid infüzyonunun kesilmesi planlandı.

Çalışmaya konjenital anomalisi olan bebekler, doğuştan kalp hastalığı olan bebekler, metabolik hastalığı olan bebekler, hidropik bebekler ve ailelerinden izin alınamayan bebekler alınmadı. Her gruba en az 25 bebek alınması hedeflendi.

Bronkopulmoner displazi tanı ve sınıflandırması Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere göre yapıldı.⁹⁸ Nekrotizan enterokolit tanı ve sınıflandırması Walsh ve Kliegman tarafından geliştirilen kriterlere göre yapıldı.⁹⁷ İntraventriküler kanama için ise Papile tarafından belirlenen kriterler kullanıldı. Prematür retinopatisi tanı, evrelemesi Uluslararası ROP Sınıflandırma Komitesi' nin önerilerine göre yapıldı.⁸⁹ Kolestaz tanısı total bilirübin düzeyi 5 mg/dL' nin altındayken direk bilirübin düzeyinin 1mg/dL' nin üzerinde olması ile, total bilirübin düzeyi 5mg/dL' nin üzerindeyken ise direk bilirübin düzeyi total bilirübin düzeyinin % 20' sinden fazla olması ile konuldu.¹⁰⁰ Nozokomiyal enfeksiyon tanımı, CDC kriterlerinden adapte edildi ve hastaneye yatıştan 72 saat sonra enfeksiyon bulgularının ortaya çıkması olarak kabul edildi.¹⁰¹ Bakteriyemi CDC kriterlerine göre; belirgin bir odak olmadan kan kültüründe üreme olması, VIP mekanik ventilasyona başladıktan 72 saat sonra ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlandı.¹⁰⁵ Klinik sepsis; başka bir nedenle açıklanamayan ateş, hipotermi, apne ve bradikardi bulgularından en az birinin olması, kan kültüründe üreme olmaması ve başka bir enfeksiyon odağının olmaması olarak tanımlandı.¹⁰²

Çalışma için 6 Mart 2015 tarihinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu' ndan onay alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Bebeklerden lipit preparatı başlanmadan önce, lipit verilmesinin 7. gününde ve hayatın 28. gününde 2 cc venöz kan alınarak EDTA' lı tüpe konuldu. Hastalardan alınan kan örnekleri tüplere alınıp, serum uzaklaştırmak için 650 g' de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen kırmızı kan hücrelerine 1: 3 (kan: tuz) oranında % 0,9 NaCl eklendikten sonra 650 g' de 5 dk daha santrifüj edildip, supernatant uzaklaştırıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Kırmızı kan hücreleri üzerine 1: 3 oranında 20 mM Tris-HCl (pH=7,80) solüsyonu konularak -80 °C' de saklandı. Örneklerin alımı ağırlı işlem sayısını en aza indirmek amacı ile rutin biyokimya tetkikleri ile aynı ana denk getirilmeye çalışıldı.

3.3. Protein Analizi

Toplam protein analizi Lowry ve ark.' ın (1951)¹⁰³ kullandıkları yönteme göre gerçekleştirildi. Bu yöntemde proteinler bakır-peptid bağı-protein kompleksini oluşturmak üzere alkali çözeltide Cu^{2+} ile tepkimeye girmektedirler. Proteinlerin çoğu tirozin, triptofan ya da her iki aminoasidi de içermekte olup, mavi renk oluşturmak üzere fosfotungustik asit-molibdik asit ayıracını (Folin-Ciocalteu ayıracı) indirgerler. Ortama Folin-Ciocalteu ayıracı eklendiğinde indirgeme süreci içerisinde bakır-protein kompleksleri ile tirozin, triptofan rezidüleri birleşmektedir. Renklendirilmiş çözeltinin absorbansı 750 nm dalga boyunda ölçülür.

Ayıraçlar:

- % 2 Na_2CO_3 çözeltisi (0,1 N NaOH içerisinde)
- % 1 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
- % 2 Na-K tartarat

Alkali çözelti (günlük olarak hazırlanmıştır): 500 mL Na_2CO_3 çözeltisi + 5 mL Bakır sülfat + 5 mL Sodyum potasyum tartarat çözeltisi ile karıştırılarak hazırlandı.

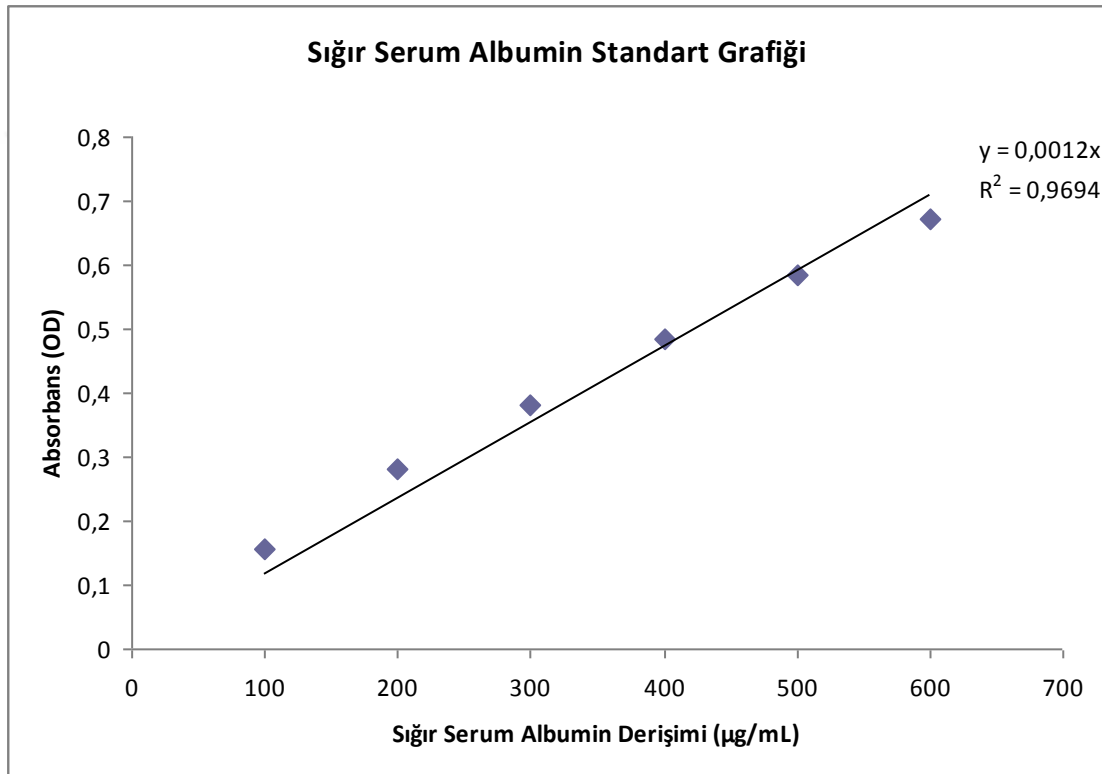
Folin-Ciocalteu ayıracı: 1 mL Folin-Ciocalteu 1,5 mL saf su ile karıştırılarak hazırlandı.

Toplam protein düzeyi ölçümü için, 300 μL örnek üzerine 3 mL alkali çözelti eklenerek 15 dk oda ısısında bekletildi. Daha sonra üzerine 300 μL Folin-Ciocalteu

ayıracı eklenerek 30 dk oda ısısında mavi renkli kompleksin oluşumu için beklendi. Süre sonunda 750 nm’ de örneklerin absorbensları okundu.

Standart grafiğın hazırlanması:

Sığır serum albumini kullanılarak 1 mg/mL’ lik stok protein çözeltisi hazırlanmıştır. Çalışma için bu çözelti 100, 200, 300, 400, 500, 600 µg/mL derişimlerde seyreltilerek grafik çiziminde bu çözeltilerin analizinden elde edilen absorbens değeri kullarılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Sığır serum albumin standart grafiğı

3.4. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi McCord ve Fridovich (1969)¹⁰⁴ yöntemiyle ölçüldü. Son hacmi 1 mL olan 50 mM fosfat tamponu (pH 7,8), 0,1 mM EDTA, 10 mM sitokrom c, 0,05 mM hipoksantin ve supernatant içeren reaksiyon ortamında 1,87 mU/mL ksantin oksidazın eklenmesiyle reaksiyon başlatıldı. Tablo 7’ de SOD için kullanılan kimyasallar ve miktarı gösterilmiştir.

Tablo 7. Süperoksit dismutaz reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları

Kimyasal	Miktar (µL)
Tampon	896
Hipoksantin	33
Sitokrom c	33
Örnek	5
Ksantin Oksidaz	33

Süperoksit dismutaz aktivitesi, sitokrom c redüksiyonunun 550 nm’ de 1 dk süreyle inhibisyonunun ölçümü aracılığıyla indirek olarak ölçüldü.

3.5. Katalaz Aktivitesi Ölçümü

Katalaz aktivitesi Aebi (1974)¹⁰⁵ yöntemiyle ölçüldü. Son hacmi 1 mL olan 75 mM fosfat tamponu (pH 7,4) ve 25 mM H₂O₂ içeren ortamda 5 µL supernatantın eklenmesiyle reaksiyon başlatıldı. Katalaz aktivitesi H₂O₂ tüketimine bağlı absorbans azalışı ($\epsilon=0,0392 \mu\text{mol}^{-1}\text{cm}^2$) 1 dk süreyle 240 nm’ de gözlenerek ölçüldü.

3.6. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü

Glutasyon peroksidaz aktivitesi ölçümü için Livingstone ve ark. (1992)¹⁰⁶ yöntemi kullanıldı. GPx reaksiyon ortamı, son hacim 750 µL olacak şekilde 100 mM fosfat tamponu (pH=7,4), 2 mM redükte glutasyon (GSH), 0,12 mM NADPH, 2 U glutasyon redüktaz (GR) ve 5 µL supernatant içermekteydi ve 3 mM kümen hidroperoksit (CHP) eklenerek reaksiyon başlatıldı. 340 nm’ de NADPH’ ın ($\epsilon=6,22 \mu\text{mol}^{-1}\text{cm}^2$) 1 dk süreyle azalışına bağlı olarak aktivite ölçüldü. Tablo 8’ de GPx reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları gösterilmektedir.

Tablo 8. Glutasyon peroksidaz reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları

Kimyasal	Miktar (µL)
Tampon	557,5
GSH	37,5
NADPH	37,5
GR	37,5
Örnek	5
CHP	75

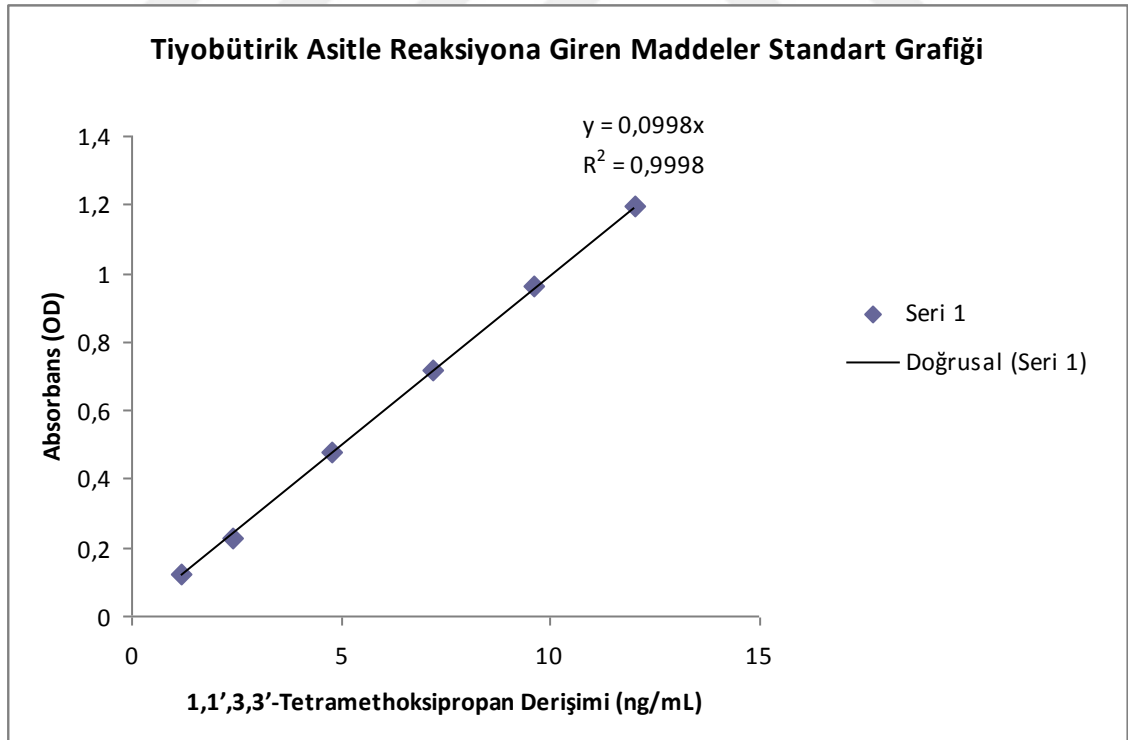
GSH: Redükte glutasyon, GR: Glutasyon redüktaz, CHP: Kümen hidroperoksit

3.7. Tiyoütirik Asitle Reaksiyona Giren Maddeler Yöntemi

Tiyoütirik asitle reaksiyona giren maddeler Wills (1966)¹⁰⁷ yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntem doğrultusunda 500 µL örneğe 500 µL % 10' luk trikloroasetik asit ilave edilerek, vortekslendikten sonra 7500 rpm' de 10 dakika santrifüjlendi. 300 µL süpernatanta 300 µL % 0,67' lik tiyobarbitürik asit ilave edilerek, vortekslendikten sonra 100 °C kaynar su banyosunda 10 dakika bekletildi. Örnekler oda sıcaklığına soğutulduktan sonra üzerlerine 100 µL saf su eklendi ve çalkalandıktan sonra absorbans 535 nm' de ölçüldü.

Standart grafiğın hazırlanması:

1,1',3,3'-tetramethoksiopropan kullanılarak 100 ng/mL stok çözeltisi hazırlandı. Çalışma için bu stok çözelti 10, 20, 40, 60, 80, 100 ng/mL seyreltilerek grafik çiziminde bu çözeltilerin analizinden elde edilen absorbans değerleri kullanıldı. Standart grafik için TBARS miktarının belirlenmesinde kullanılan yöntem kullanıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Tiyoütirik asitle reaksiyona giren maddeler standart grafiğı

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı¹⁰⁸. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Mart 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gestasyon haftası 32 haftadan ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük olan 75 bebek doğdu. Bu bebeklerin 25' i (5' i konjenital kalp hastalığı, 5' i hidrops fetalis, 2' si özefagus atrezisi, 1' i diafragma hernisi, 3' ü hidrosefali, 1' i sakrokoksigeal teratom olduğu, 4' ü 7 günden az lipit aldığı ve 4'ü de ilk bir haftada eksitus olduğu için) çalışmaya alınamadı. Çalışmaya alınan 50 bebeğin ortalama gestasyon haftaları $29,40 \pm 2,49$ (24-34) hafta, doğum kiloları $1237,50 \pm 459,03$ gr (530-2530) idi. % 44' ü kız bebek idi. % 20' si çoğul gebelik ürünü idi. % 90' ı sezaryen seksiyoy ile doğurtulmuştu. Ortalama 1. dakika Apgar skorları $5,34 \pm 1,94$ (1-8), ortalama 5. dakika Apgar skorları ise $7,14 \pm 1,48$ (4-10) idi. 27 hasta (% 54) SMOFlipid grubunda, 23 hasta (% 46) ise Clinoleic grubunda idi.

4.1. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Demografik Özellikleri

Her iki grup arasında gestasyon haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, SGA ve AGA oranları, cinsiyet, doğum şekli ve çoğul gebelik açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 9).

Tablo 9. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların özellikleri

	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC (n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	P
Gestasyon haftası	$29,44 \pm 2,29$ 29 (24-32)	$29,35 \pm 2,75$ 30 (25-34)	0,775
Doğum ağırlığı (gr)	$1169,26 \pm 431,27$ 1075,0 (530-2145)	$1317,61 \pm 486,88$ 1280,0 (690-2530)	0,288
1. dakika Apgar	$5,56 \pm 1,91$ 5 (2-8)	$5,09 \pm 1,99$ 5 (1-8)	0,451
5. dakika Apgar	$7,26 \pm 1,51$ 7 (5-10)	$7,00 \pm 1,47$ 7(4-9)	0,560
	n (%)	n (%)	
SGA	6 (22,2)	3 (13,0)	0,583
AGA	21 (77,8)	18 (78,3)	
Cinsiyet, Kız	12 (44,4)	10 (43,5)	0,999
C/S doğum	25 (92,6)	20 (87,0)	0,651
Çoğul gebelik	7 (25,9)	3 (13,0)	0,308

SGA: Gestasyon yaşına göre küçük, AGA: Gestasyon yaşına uygun, C/S: Sezaryen seksiyoy

İki grup arasında annelerin gebelik boyunca geçirdiği hastalıklar arasında da farklılık yoktu ($p>0,05$). Ancak Clinoleic grubunda UMR' li anne bebeği sayısı SMOFlipid grubunda göre belirgin daha fazlaydı [8'e (%34,3) karşın 1 (%3,7)], ($p=0,007$). Her iki grupta da annesinde klinik koryoamniyonit öyküsü olan hasta yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların annelerinin gebelik boyunca geçirdikleri hastalıklar

	SMOFlipid (n=27) n (%)	CLINOLEIC (n=23) n (%)	p
Preeklampsi	7 (25,9)	5 (21,7)	0,999
Eklampsi	1 (3,7)	1 (4,3)	0,999
Diyabet	1 (3,7)	2 (8,7)	0,588
İdrar yolu enfeksiyonu	11 (40,7)	9 (39,1)	0,999
Erken membran rüptürü	3 (11,1)	0	0,240
Uzamış membran rüptürü	1 (3,7)	8 (34,8)	0,007

Her iki gruptaki bebeklerin annelerine antenatal steroid uygulama oranları benzerdi (% 74,1' e karşın %91,3), ($p>0,05$).

Her iki grupta annelerinden idrar kültürü alınmış olan bebekler değerlendirildiğinde annelerinin idrar kültüründe üreme olma oranı SMOFlipid grubundaki bebeklerde % 18,2 iken Clinoleic grubunda bu oran % 14,3' dü ancak iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Vajen kültürü alınmış annelerde üreme olma oranı ise SMOFlipid grubunda % 33,3 Clinoleic grubunda % 62,5 olarak bulundu. Her iki gruptaki bebeklerin annelerinin vajen kültürlerinde üreme olma oranları benzerdi ($p>0,05$).

İki grubun doğum odasında canlandırma, ilk kan gazında metabolik asidoz, ilk gün mekanik ventilasyon ve yatış süresince sürfaktan uygulanma oranları benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 11).

Tablo 11. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların ilk kan gazlarındaki metabolik asidoz varlığı ve ilk gün mekanik ventilasyon uygulamaları

	SMOFlipid (n=27) n (%)	CLINOLEIC (n=23) n (%)	p
Doğum odasında canlandırma (+)	14 (51,9)	15 (65,2)	0,398
İlk kan gazında metabolik asidoz (+) (pH<7,11, BE<-10, HCO ₃ <15)	2 (7,4)	2 (8,7)	0,999
İlk gün MV uygulanan	22 (81,5)	19 (82,6)	0,999
Sürfaktan uygulanan	15 (55,6)	12 (52,2)	0,999

MV: Mekanik ventilasyon

4.2. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yattığı Dönemdeki Beslenme, Ventilasyon Desteği ve Morbiditeleri

İki grup arasında TPB süresi, lipit alım süresi, enteral beslenmeye başlanıldığı gün, tam enteral beslenmeye geçildiği gün ve yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak doğum ağırlığına erişme süresi SMOFlipid grubunda daha kısaydı ($p=0,013$), (Tablo 12).

Tablo 12. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların beslenme verileri, doğum ağırlığına erişme ve yatış süreleri

Gün	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
Total parenteral beslenme süresi	24,26 $\pm$ 19,73 18,0 (7-96)	24,22 $\pm$ 15,60 22,00 (7-64)	0,876
Lipit alım süresi	19,26 $\pm$ 12,62 16,0 (7-58)	19,91 $\pm$ 14,05 14,0 (7-51)	0,726
Enterel beslenme başlangıç günü	4,00 $\pm$ 3,87 3,0 (1-14)	3,43 $\pm$ 2,11 3,0 (2-9)	0,810
Tam beslenmeye geçiş günü	26,60 $\pm$ 20,82 21,0 (8-97)	25,05 $\pm$ 15,76 23,0 (7-65)	0,890
Doğum ağırlığına erişme günü	11,31 $\pm$ 5,26 10,0 (3-22)	15,70 $\pm$ 6,64 13,0 (7-32)	0,013
Yatış süresi	59,26 $\pm$ 43,37 44,0 (18-196)	53,70 $\pm$ 30,26 50,0 (10-121)	0,977

İki grup arasında başlık içi oksijen ve ventilatör desteği aldığı gün sayısı açısından farklılık gözlenmedi ($p>0,05$), (Tablo 13) .

Tablo 13. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların mekanik ventilasyon ve oksijen desteği alma süreleri

Gün	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC(n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
Entübe MV Süresi	21,06 $\pm$ 26,16 11,5 (1-102)	11,67 $\pm$ 12,19 8,0 (1-41)	0,443
Nazal CPAP Süresi	7,14 $\pm$ 9,41 2,0 (1-35)	7,47 $\pm$ 8,25 3,0 (1-33)	0,669
Hood ile O ₂ Alma Süresi	12,75 $\pm$ 19,39 4,0 (1-79)	14,13 $\pm$ 13,96 8,0 (1-45)	0,188

MV: Mekanik ventilasyon

Her iki grupta prematür apnesi görülme ve kafein/aminokardol kullanım oranları benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 14)

Tablo 14. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastalardaki prematür apnesi ve kafein/aminokardol uygulamaları

	SMOFlipid (n=27) n (%)	CLINOLEIC (n=23) n (%)	p
Prematür apnesi (+)	22 (81,5)	17 (73,9)	0,733
Kafein/Aminokardol (+)	26 (96,3)	18 (78,3)	0,082

İki grubun enfeksiyon oranları ve vazopressör kullanım oranları benzerdi ($p>0,05$). Erken neonatal enfeksiyon nedeniyle antibiyotik başlanılan hasta sayısı iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 15).

Tablo 15. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların enfeksiyon ve vazopressör kullanım oranları

	SMOFlipid (n=27) n (%)	CLINOLEIC (n=23) n (%)	p
İlk Haftada Antibiyotik Tedavisi	26 (96,3)	21 (91,3)	0,588
Nozokomiyal Klinik Sepsis	11 (40,7)	5 (21,7)	0,225
Nozokomiyal Bakteriyemi	10 (37,0)	7 (30,4)	0,767
VİP	4 (14,8)	2 (8,7)	0,674
Nozokomiyal Menenjit	2 (7,4)	0 (0,0)	0,493
Vazopressör Kullanımı	12 (44,4)	10 (43,5)	0,999

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni

Her iki gruptaki bebeklerin ilk hafta taze donmuş plazma transfüzyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (% 18,5' e karşın % 21,7), ($p>0,05$). Bebeklerin yatış süreleri boyunca almış oldukları eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayıları da benzerdi ($2,04 \pm 2,77'$ ye karşın $1,70 \pm 2,77$), ($p>0,05$).

Her iki grup hiperbilirubinemi, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, 1. haftada ve/veya taburculukta intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, prematüre retinopatisi ve kolestaz gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$), (Tablo 16).

Tablo 16. SMOFlipid ve Clinoleic lipid desteği alan hastalardaki morbiditeler

	SMOFlipid (n=27) n (%)	CLINOLEIC(n=23) n (%)	p
PDA	4 (14,8)	4 (17,4)	0,999
NEK	3 (11,1)	4 (17,4)	0,689
• Evre1	2 (66,7)	2 (50,0)	0,999
• Evre2	1 (33,3)	2 (50,0)	
• Evre3	0	0	
BPD	7 (28,0)	6 (27,3)	0,999
• Hafif	2 (28,6)	1 (16,7)	0,797
• Orta	1 (14,3)	3 (50,0)	
• Ağır	4 (57,1)	2 (33,3)	
İVK (İlk bir haftada)	5 (18,5)	9 (39,1)	0,126
• Evre1	3 (60)	2 (22,2)	0,108
• Evre2	2 (40)	4 (44,4)	
• Evre3	0	2 (22,2)	
• Evre4	0	1 (11,1)	
İVK (taburculukta)	4 (14,8)	5 (21,7)	0,715
• Evre1	1 (25)	1 (20)	0,895
• Evre2	1 (25)	2 (40)	
• Evre3	1 (25)	1 (20)	
• Evre4	1 (25)	1 (20)	
PVL	0	0	
ROP	15 (65,2)	15 (68,2)	0,999
• Evre1	10 (66,7)	9 (60)	0,745
• Evre2	3 (20,0)	3 (20)	
• Evre3	0	3 (20)	
• Evre4	0	0	
• A-P ROP	2 (13,3)	0	
ROP'ta lazer fotokoagülasyon tedavisi*	2 (13,3)	3 (20)	0,999
Kolestaz	0	0	

PDA: Patent duktus arteriozus, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, İVK: İntraventriküler kanama, PVL: Periventriküler lökomalazi, ROP: Prematüre retinopatisi

*ROP' taki lazer fotokoagülasyon oranı ROP' lu hastalar üzerinden değerlendirilmiştir.

İki grubun mortalite oranları benzerdi ($p>0,05$), (% 7,4' e karşın % 4,3).

Bebeklere fototerapi uygulanma oranları arasında iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$), (% 96,3 e karşın % 95,7).

Bebeklerin haftalık ağırlık takipleri iki grupta benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 17).

Tablo 17. SMOFlipid ve Clinoleic lipid desteği alan hastaların haftalık tartıları

Tartı (gr)	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC (n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
7. gün	1144,81 $\pm$ 445,48 1140 (535-2170)	1209,57 $\pm$ 502,56 1090 (595-2500)	0,661
14. gün	1240,74 $\pm$ 484,12 1220 (600-2180)	1315,22 $\pm$ 527,46 1170(640-2570)	0,661
21. gün	1327,60 $\pm$ 450,94 1315 (705-2200)	1374,55 $\pm$ 549,45 1310 (690-2750)	0,949
28. gün	1460,40 $\pm$ 502,11 1530 (780-2365)	1480,25 $\pm$ 611,40 1400 (740-3020)	0,873

İki grup arasında çalışma boyunca aldıkları protein, lipid ve glikoz miktarı ile enerji miktarları açısından farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 18, Tablo 19).

Tablo 18. SMOFlipid ve Clinoleic lipid desteği alan hastaların çalışma süresince aldıkları parenteral protein, lipid ve glikoz miktarları

gr/kg	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC (n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
7. gün Protein	3,44 $\pm$ 0,34 3,5 (2,7-4,0)	3,55 $\pm$ 0,28 3,5 (3,0-4,0)	0,186
14. gün Protein	2,33 $\pm$ 1,56 3,2 (0,0-3,7)	2,49 $\pm$ 1,63 3,4 (0,0-4,0)	0,324
21. gün Protein	1,45 $\pm$ 1,68 0,0 (0,0-3,5)	1,59 $\pm$ 1,80 0,0 (0,0-4,0)	0,504
28. gün Protein	0,81 $\pm$ 1,48 0,0 (0,0-3,7)	0,98 $\pm$ 1,55 0,0 (0,0-3,9)	0,792
7. gün Lipit	3,00 $\pm$ 0,32 3,0 (2,0-3,5)	3,00 $\pm$ 0,37 3,0 (2,1-3,5)	0,779
14. gün Lipit	1,78 $\pm$ 1,54 2,7 (0,0-3,6)	1,62 $\pm$ 1,61 2,3 (0,0-3,7)	0,830
21. gün Lipit	0,67 $\pm$ 1,22 0,0 (0,0-3,5)	0,83 $\pm$ 1,39 0,0(0,0-3,3)	0,925
28. gün Lipit	0,43 $\pm$ 1,04 0,0 (0,0-3,2)	0,70 $\pm$ 1,25 0,0 (0,0-3,1)	0,482

(Tablo 18 devamı)

mg/kg/dk	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC (n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
7. gün Glikoz	7,08 $\pm$ 1,45 6,9 (4,6-10,5)	7,30 $\pm$ 2,09 6,4 (5,5-14,9)	0,821
14. gün Glikoz	4,61 $\pm$ 3,38 6,0 (0,0-10,0)	5,37 $\pm$ 3,74 6,0 (0,0-14,0)	0,535
21. gün Glikoz	3,34 $\pm$ 4,12 0,0 (0,0-12,0)	3,17 $\pm$ 3,65 0,0 (0,0-9,2)	0,991
28. gün Glikoz	2,24 $\pm$ 4,25 0,0 (0,0-13,0)	1,97 $\pm$ 3,18 0,0 (0,0-8,8)	0,953

Tablo 19. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların haftalık parenteral ve toplam kalori alımları

Enerji (kkal)	SMOFlipid (n=27) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC (n=23) Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
7. gün TPB Kalori	83,35 $\pm$ 36,04 80,8 (38,0-178,0)	86,38 $\pm$ 31,81 79,7 (43,0-165,0)	0,661
14. gün TPB Kalori	53,30 $\pm$ 48,53 47,0 (0,0-160,5)	50,05 $\pm$ 36,53 61,8 (0,0-112,6)	0,961
21. gün TPB Kalori	30,53 $\pm$ 43,93 0,0 (0,0-149,0)	22,79 $\pm$ 29,01 0,0 (0,0-78,5)	0,870
28. gün TPB Kalori	16,16 $\pm$ 33,22 0,0 (0,0-120,7)	17,46 $\pm$ 29,03 0,0 (0,0-76,1)	0,660
7. gün Toplam Kalori	104,67 $\pm$ 44,26 95,0 (43,0-220,0)	110,64 $\pm$ 47,02 89,1 (43,5-213,7)	0,661
14. gün Toplam Kalori	110,78 $\pm$ 43,04 105,4 (44,0-209,0)	123,52 $\pm$ 51,15 107,4 (37,0-214,0)	0,340
21. gün Toplam Kalori	129,10 $\pm$ 52,32 139,0 (48,0-256,0)	135,86 $\pm$ 54,80 135,1 (60,0-224,0)	0,480
28. gün Toplam Kalori	152,49 $\pm$ 51,45 153,0 (57,0-256,0)	146,13 $\pm$ 61,62 144,0 (70,0-256,0)	0,606

TPB: Total parenteral beslenme

4.3. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Lipit Almadan Önceki, Lipit Alımının 7. Günü ve Hayatın 28. Günündeki Biyokimyasal Parametreleri

İki grubun hayatın 1.günü, lipit alımının 7.günü ve hayatın 28.günlerindeki beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri arasında farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 20).

Tablo 20. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tam kan sayımı değerleri

	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
WBC 1. gün (/mm ³)	8148 $\pm$ 3444 7770 (3320–17760)	10661 $\pm$ 5846 8600 (4300–26100)	0,182
WBC 7. gün (/mm ³)	11385 $\pm$ 4843 9910 (5070–25360)	12305 $\pm$ 5760 11190 (4700–24120)	0,763
WBC 28. gün (/mm ³)	10227 $\pm$ 3168 9860 (5250–17190)	11793 $\pm$ 6693 10020 (4550–34600)	0,680
Hb 1. gün (gr/dL)	16,66 $\pm$ 2,30 17,00 (10,30–21,30)	16,84 $\pm$ 1,89 16,90 (11,00–21,30)	0,992
Hb 7. gün (gr/dL)	13,40 $\pm$ 2,49 13,60 (8,70–17,50)	13,62 $\pm$ 2,86 13,80 (8,50–18,50)	0,704
Hb 28. gün (gr/dL)	9,03 $\pm$ 1,73 8,70 (6,00–12,60)	9,32 $\pm$ 1,64 9,45 (7,10–12,70)	0,563
PLT 1. gün (/mm ³)	213000 $\pm$ 81652 218000 (56000–352000)	243695 $\pm$ 99416 247000 (92000–513000)	0,302
PLT 7. gün (/mm ³)	228370 $\pm$ 119690 211000 (68000–540000)	287391 $\pm$ 142010 262000 (96000–621000)	0,122
PLT 28. gün (/mm ³)	392916 $\pm$ 158176 366000 (191000–797000)	400050 $\pm$ 158464 407500 (79000–733000)	0,604

Lipit alımının 7. günü total kolesterol düzeyi Clinoleic grubunda belirgin olarak daha yüksek ($p=0,035$) olmasına karşın, yaşamın 28. günü bakılan total kolesterol düzeyleri farklı değildi ($p=0,85$). Clinoleic grubunda total kolesterol düzeyinin yaşamın 28. gününde 7. gün ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p=0,01$). İki grup arasında trigliserit düzeyleri ve zamansal değişimleri açısından fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo 21).

Tablo 21. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların total kolesterol ve trigliserit değerleri

mg/dL	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
Total Kolesterol 7.gün	108,33 $\pm$ 35,06 115,0 (30-160)	133,78 $\pm$ 36,80 125,0 (89-202)	0,035
Total Kolesterol 28. gün	97,96 $\pm$ 35,84 90,0 (57-224)	107,60 $\pm$ 30,86 107,0 (24-155)	0,085
p	0,107	0,01	
Trigliserit 7. gün	289,74 $\pm$ 630,84 50 (5-2910)	184,13 $\pm$ 245,98 81 (19-1088)	0,403
Trigliserit 28. gün	79,04 $\pm$ 68,79 58 (21-354)	85,95 $\pm$ 63,41 71,5 (8-297)	0,487
P	0,808	0,287	

Clinoleic grubunda 7. gün total bilirubin düzeyi daha yüksek ($p=0,043$) olmasına karşın 28. gün düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0,05$). Her iki grupta da total bilirubin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalıyordu ($p=0,03$ ve $p=0,02$). İki grubun direk bilirubin düzeyleri ve zamansal değişimleri benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 22).

Tablo 22. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların total ve direk bilirubin değerleri

mg/dL	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
Total Bilirubin 7. gün	4,71 $\pm$ 3,09 4,1 (0,52-10,0)	6,47 $\pm$ 2,59 7,2 (2,1-11,9)	0,043
Total Bilirubin 28. gün	2,99 $\pm$ 3,20 1,45 (0,40-11,20)	3,82 $\pm$ 3,09 2,45 (0,80-10,20)	0,153
p	0,03	0,02	
Direk Bilirubin 7. gün	0,40 $\pm$ 0,18 0,40 (0,09-0,85)	0,34 $\pm$ 0,14 0,35 (0,20-0,70)	0,186
Direk Bilirubin 28. gün	0,35 $\pm$ 0,21 0,30 (0,10-1,10)	0,43 $\pm$ 0,35 0,30 (0,20-1,80)	0,564
P	0,261	0,262	

İki grup arasında albümin düzeyleri ve zamansal değişimleri açısından fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo 23).

Tablo 23. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların albümin değerleri

gr/dl	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
Albümin 7. gün	2,49 $\pm$ 0,38 2,5 (1,7-3,3)	2,67 $\pm$ 0,33 2,6 (2,1-3,6)	0,090
Albümin 28. gün	2,59 $\pm$ 0,46 2,6 (1,9-3,5)	2,81 $\pm$ 0,57 2,9 (1,5-3,8)	0,103
p	0,881	0,196	

İki grup arasında gama glutamil transferaz düzeyleri ve zamansal değişimleri açısından fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo 24).

Tablo 24. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların gama glutamil transferaz değerleri

U/L	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
GGT 7. gün	93,3 $\pm$ 76,8 71 (26-398)	103,7 $\pm$ 93,2 69 (30-356)	0,823
GGT 28. gün	117,1 $\pm$ 81,4 82 (14-293)	115,8 $\pm$ 100,7 72 (19-414)	0,663
p	0,558	0,370	

GGT: Gama glutamil transferaz

Her iki grupta da alkalen fosfataz düzeyi lipit kullanımın 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı artış gösteriyordu ($p=0,011$ ve $p=0,003$). Ancak her iki grup arasında lipit kullanımın 7. ve yaşamın 28. günlerinde ölçülen alkalen fosfataz düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 25).

Tablo 25. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların alkalen fosfataz değerleri

U/L	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
ALP 7. gün	241,2 $\pm$ 93,4 224 (75-417)	259,4 $\pm$ 106,4 233 (95-542)	0,599
ALP 28. gün	346,4 $\pm$ 146,6 306 (175-720)	387,9 $\pm$ 298,2 268 (120-1264)	0,487
P	0,011	0,003	

ALP: Alkalen fosfataz

Her iki grupta da ALT düzeyi lipit kullanımının 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı artış gösteriyordu ($p=0,023$ ve $p=0,002$). Ancak iki grubun 7. ve 28. gün ALT değerleri benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 26).

Tablo 26. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların alanin transaminaz değerleri

U/L	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
ALT 7. gün	9,52 $\pm$ 4,12 9 (3-23)	9,52 $\pm$ 6,27 8 (5-35)	0,276
ALT 28. gün	11,8 $\pm$ 3,8 11 (8-21)	14,6 $\pm$ 13,5 10,5 (7-70)	0,934
p	0,023	0,002	

ALT: Alanin transaminaz

Her iki grupta da kan üre nitrojeni (BUN) düzeyi lipit kullanımının 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı azalış gösteriyordu ($p<0,001$). Lipit kullanımının 7. gününde ölçülen BUN düzeyleri iki grup arasında farklı değildi ($p>0,05$). Yaşamın 28. günü ölçülen BUN düzeyleri arasındaki fark ise sınırda anlamlıydı ($p=0,051$). Lipit kullanımının 7. ve yaşamın 28. günlerinde ölçülen serum kreatinin düzeyleri iki grup arasında farklı değildi ($p>0,05$). Serum kreatinin düzeyinin her iki grupta da zamanla anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p=0,003$ ve $p=0,005$), (Tablo 27).

Tablo 27. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların kan üre nitrojeni ve serum kreatinin değerleri

mg/dL	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p
BUN 7. gün	19,7 $\pm$ 13,2 16 (4-57)	24,0 $\pm$ 14,3 23 (2-66)	0,209
BUN 28. gün	6,4 $\pm$ 6,9 4,5 (1-31)	10,4 $\pm$ 8,4 8,5 (2-30)	0,051
p	<0,001	<0,001	
Kreatinin 7. gün	0,73 $\pm$ 0,35 0,70 (0,13-1,71)	0,84 $\pm$ 0,32 0,77 (0,31-1,73)	0,277
Kreatinin 28. gün	0,45 $\pm$ 0,18 0,43 (0,15-1,08)	0,63 $\pm$ 0,58 0,48 (0,25-2,80)	0,211
p	0,003	0,005	

BUN: Kan üre nitrojeni

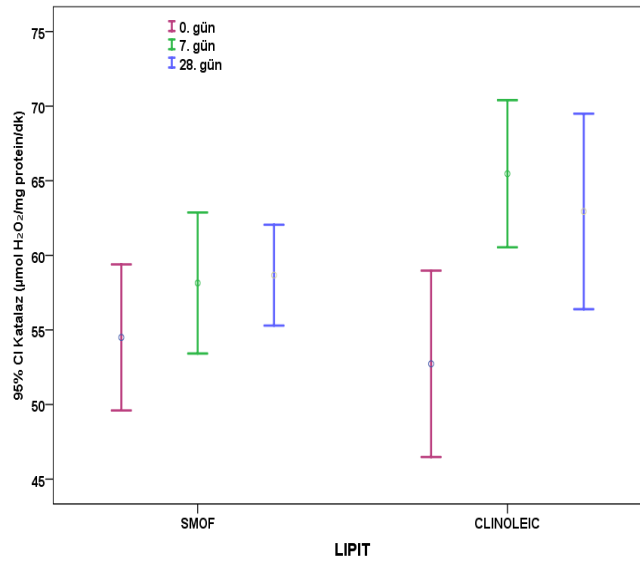
4.4. SMOFlipid ve Clinoleic Lipit Desteği Alan Hastaların Lipit Almadan Önceki, Lipit Alımının 7.Günü ve Hayatın 28.Günündeki Katalaz, Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz ve Tiyobütirik Asitle Reaksiyona Giren Maddeler Değerleri

Yaşamın 1. ve 28. günlerinde ölçülen katalaz aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Katalaz düzeyinin yaşamın 1. günü ile lipit kullanımının 7. günü arasında Clinoleic grubunda SMOFlipid grubuna göre daha belirgin olarak arttığı görüldü. Bununla beraber lipit kullanımının 7. gününde bakılan katalaz aktivitesi Clinoleic grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,048$). Her iki grupta da katalaz değerlerinde zamanla bir artış gözlemlendiği ($p=0,006$), ancak bu değişikliğin lipit preparatından bağımsız olduğu görüldü ($p=0.140$), (Tablo 28), (Şekil 6).

Tablo 28. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların katalaz değerleri

$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protein/dk}$	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p	P zaman
CAT. 1. gün	54,50 $\pm$ 12,37 51,69 (40,57-97,02)	52,73 $\pm$ 14,45 50,78 (19,73-81,97)	0,853	0,006
CAT. 7. gün	58,15 $\pm$ 11,95 59,68 (31,85-97,76)	65,47 $\pm$ 11,40 64,58 (39,44-86,15)	0,048	
CAT. 28. gün	58,67 $\pm$ 8,00 58,48 (43,62-71,69)	62,94 $\pm$ 14,00 61,00 (39,55-90,49)	0,346	
P zaman x lipit	0,140			

CAT: Katalaz



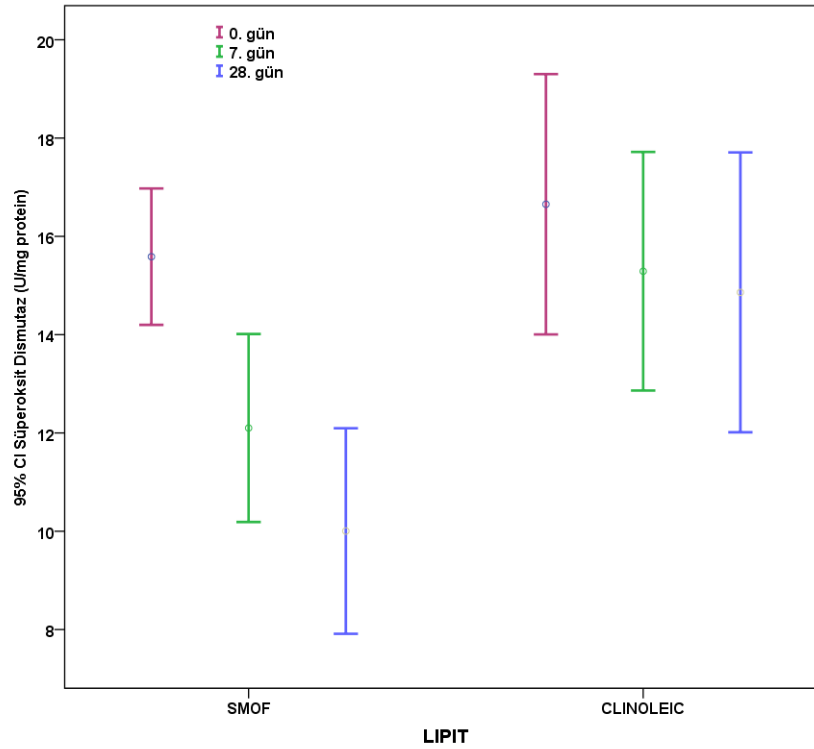
Şekil 6. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların katalaz değerlerinin şematik gösterimi

Süperoksit dismutaz aktiviteleri incelendiğinde 1. gün aktivite düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). 7. günde bakılan SOD aktivitesinde gruplar arasındaki fark sınırda anlamlıydı ($p=0,060$). Yaşamın 28. gününde bakılan SOD aktivitesi ise Clinoleic lipid grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Her iki grupta da SOD değerlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmekle birlikte ($p<0,001$), bu azalma lipid preparat çeşidinden etkilenmiyordu ($p=0,177$), (Tablo 29), (Şekil 7).

Tablo 29. SMOFlipid ve Clinoleic lipid desteği alan hastaların süperoksit dismutaz değerleri

U/mg protein	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p	p zaman
SOD. 1. gün	15,59 $\pm$ 3,51 15,50 (9,94-22,77)	16,65 $\pm$ 6,12 15,68 (1,85-32,36)	0,465	<0,001
SOD. 7. gün	12,10 $\pm$ 4,84 12,30 (2,33-24,01)	15,29 $\pm$ 5,61 14,22 (8,07-29,46)	0,060	
SOD. 28. gün	10,00 $\pm$ 4,95 10,01 (1,01-18,66)	14,86 $\pm$ 6,08 14,70 (4,19-27,31)	0,009	
p zaman x lipid	0,177			

SOD: Süperoksit dismutaz



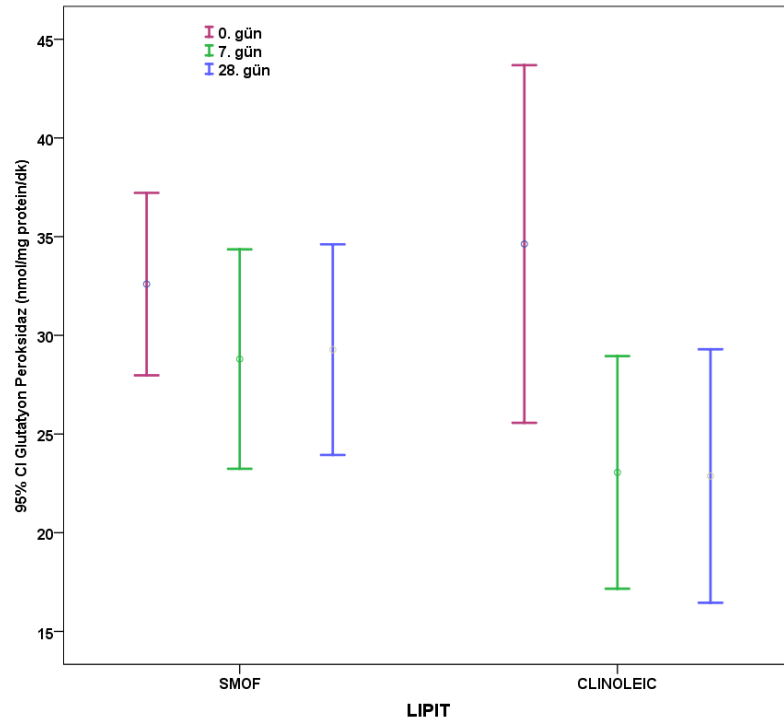
Şekil 7. SMOFlipid ve Clinoleic lipid desteği alan hastaların süperoksit dismutaz değerlerinin şematik gösterimi

Üç farklı zamanda bakılan glutatyon peroksidaz aktiviteleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Zaman içerisinde GPx aktivitesi anlamlı değişim gösteriyordu ($p=0,005$), ancak bu değişim üzerine lipit preparatı çeşidinin etkisi gösterilememiştir ($p=0,118$). Glutatyon peroksidaz aktivitesinin 7. ve 28. günlerde Clinoleic grubunda SMOFlipid grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 30). Clinoleic grubunda yaşamın 1. günü ile lipit kullanımın 7. günü arasında GPx aktivitesinin belirgin azaldığı görülmüştür, (Şekil 8).

Tablo 30. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların glutatyon peroksidaz değerleri

nmol/mg protein/dk	SMOFlipid Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD Median (Min.-Max.)	p	p zaman
GPx. 1. gün	32,60 $\pm$ 11,68 29,54 (6,88-61,25)	34,63 $\pm$ 20,95 31,29 (10,45-114,65)	0,946	0,005
GPx. 7. gün	28,80 $\pm$ 14,05 26,20 (2,55-58,81)	23,06 $\pm$ 13,63 21,09 (2,05-55,31)	0,147	
GPx. 28. gün	29,27 $\pm$ 12,63 28,02 (8,80-53,51)	22,87 $\pm$ 13,72 21,09 (1,42-45,27)	0,144	
p zaman x lipit	0,118			

GPx: Glutatyon peroksidaz



Şekil 8. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların glutatyon peroksidaz değerlerinin şematik gösterimi

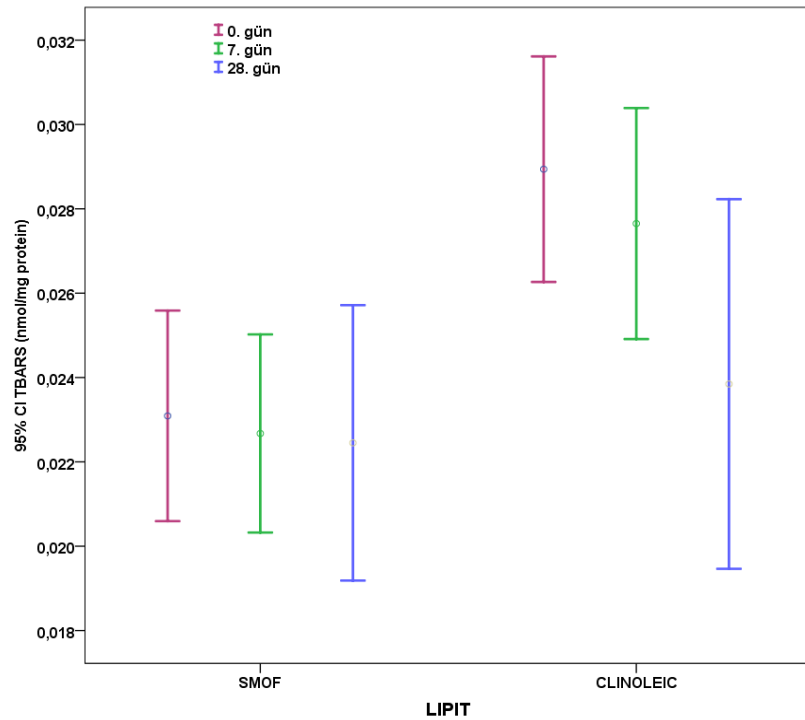
Tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler düzeyleri Clinoleic grubunda yaşamın 1. ve lipit kullanımının 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,004$ ve $p=0,005$). İki grup arasında 28. günde bakılan TBARS düzeyleri arasında ise istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). TBARS düzeyinin zaman içerisindeki değişimi sınırda anlamlıydı ($p=0,066$), ancak bu değişiklik üzerine lipit preparatlarının çeşidinin etkisi saptanamadı ($p=0,175$), (Tablo 31), (Şekil 9).

Tablo 31. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerleri

nmol/mg protein	SMOFlipid Mean $\pm$ SD* Median (Min.-Max.)*	CLINOLEIC Mean $\pm$ SD* Median (Min.-Max.)*	p	p zaman
TBARS. 1. gün	23,1 $\pm$ 6,3 23,9 (8,0-35,2)	28,9 $\pm$ 6,2 10,4 (17,4-41,3)	0,004	0,066
TBARS. 7. gün	22,7 $\pm$ 5,9 23,0 (3,1-34,4)	27,6 $\pm$ 6,3 28,0 (17,3-49,5)	0,005	
TBARS. 28. gün	22,4 $\pm$ 7,7 22,8 (7,5-42,8)	23,8 $\pm$ 9,4 25,4 (0,0-36,3)	0,220	
p zaman x lipit	0,175			

TBARS: Tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler

* Tüm değerler 10^3 ile çarpılmıştır.



Şekil 9. SMOFlipid ve Clinoleic lipit desteği alan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerlerinin şematik gösterimi

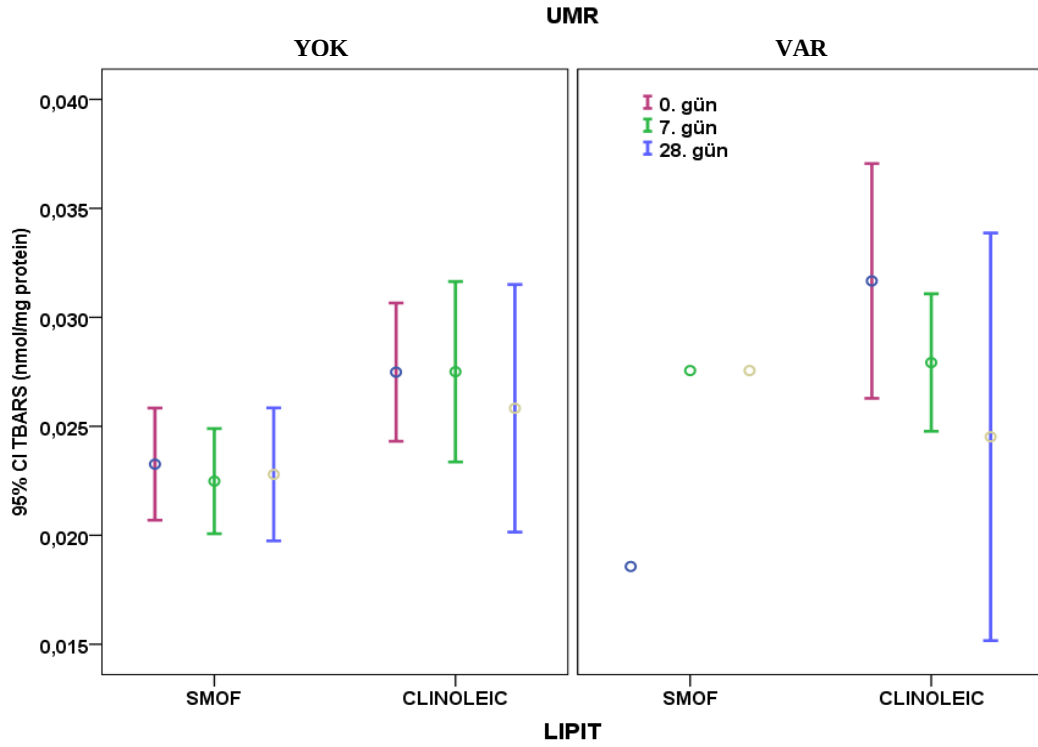
Clinoleic grubunda 8 hastanın annesinde UMR vardı. Clinoleic grubunda UMR' si olan ve olmayan hastaların TBARS değerleri arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$), (Tablo 32), (Şekil 10).

Tablo 32. Clinoleic grubunda annesinde uzamış membran rüptürü olan ve olmayan hastaların tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler değerleri

nmol/mg protein	TBARS 1. GÜN Mean $\pm$ SD* Median (Min.-Max.)*	TBARS 7. GÜN Mean $\pm$ SD* Median (Min.-Max.)*	TBARS 28. GÜN Mean $\pm$ SD* Median (Min.-Max.)*	p zaman
UMR (+)	31,7 $\pm$ 6,4 (22,6-41,3)	27,9 $\pm$ 3,8 (21,2-31,7)	24,5 $\pm$ 11,2 (0-36,3)	0,184
UMR (-)	27,5 $\pm$ 5,7 (17,4-35,8)	27,5 $\pm$ 7,5 (17,3-49,5)	23,4 $\pm$ 8,4 (0-35,0)	0,271
p	0,101	0,466	0,305	

TBARS: Tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler, UMR: Uzamış membran rüptürü
Tüm değerler 10^3 ile çarpılmıştır.

Uzamış membran rüptürü olmayan hastalar incelendiğinde ise her iki grupta TBARS düzeylerinin benzer seyir gösterdiği görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 10. Her iki lipit grubundaki uzamış membran rüptürü olan ve olmayan hastaların tiyobütirik asit ile reaksiyona giren maddeler değerlerinin şematik gösterimi

5. TARTIŞMA

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA' nın oksidatif hasarlanmasına neden olur. Günümüzde serbest radikaller üzerinde yoğunlaşan çalışmalar bu moleküllerin sadece DNA' yı değil, diğer biyomolekülleri de oksidatif hasara uğrattığını göstermiştir.¹⁰⁹⁻¹¹² Serbest radikal düzeyinin hücrenin antioksidan kapasitesini aştığı durumlarda membran lipidlerinde peroksidasyon meydana gelmektedir.¹¹³⁻¹¹⁷ Prematür bebekler artmış serbest oksijen radikalleri ve yetersiz antioksidan savunma sistemi sebebiyle daha fazla oksidatif strese maruz kalmaktadırlar. Özellikle BPD, ROP, PVL ve NEK gibi durumlarda oksidatif stres yüksektir.

Çeşitli sorunlar nedeniyle yaşamın erken dönemlerinde tam enteral beslenemeyen prematürelere TPB ile beslenmektedirler ve TPB' nin en önemli bileşenlerinden birisi de lipidlerdir. Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde lipid kaynağı olarak soyayağı uzunca yıllar kullanılmıştır. Bilindiği gibi soyayağı linoleik asit gibi lipid peroksidasyonu ve inflamasyonu tetikleme olasılığı olan n-6 ÇDYA' lardan zengindir. Bu nedenle zamanla daha farklı ticari lipid preparatları üretilmiştir. Soyayağı-zeytinyağı (Clinoleic), soyayağı-zeytinyağı-MCT-balık yağı (SMOFlipid) ve balık yağı (Omegaven) içeren lipid preparatları kullanıma girmiştir. Zeytinyağı-soyayağı içeren Clinoleic adlı lipid preparatı monoansature yağ asitlerinden zengindir ve n-3 ÇDYA oranı az olduğu için n-6: n-3 oranı (9: 1) daha fazladır. SMOFlipid ise hem soya yağı (% 30), hem MCT (% 30), hem zeytinyağı (% 25) ve hem de balık yağı (% 15) içerir ve esansiyel yağ asitleri, monoansature yağ asitleri ve n-3 ÇDYA' lar açısından zengindir. Ayrıca antioksidan olan α -tokoferol bakımından zengindir ve n-6: n-3 oranı (2,5: 1) Clinoleic' e göre daha düşüktür. Bu nedenle yüksek riskli preterm bebeklerde oksidatif stresi azaltılabileceği düşünülmektedir.

Literatürde TPB' de kullanılan lipid emülsiyonlarının antioksidan savunma sistemi, kolestaz ve oksidan hastalıklara etkilerini araştıran pek çok çalışma vardır.

Buna karşın bizim çalışmamızdaki gibi SMOFlipid ve Clinoleic kullanımı sırasında eş zamanlı olarak ROP, İVK, NEK, BPD, kolestaz ve antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ile lipit peroksidasyonunun göstergesi kabul edilen TBARS düzeyini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Gestasyon yaşı 32 haftanın altında olan ve/veya doğum ağırlığı 1500 gr altında olan prematüre bebeklerde SMOFlipid ve Clinoleic lipit emülsiyonlarının etkisini araştırdığımız bu çalışmamızda; SMOFlipid grubundaki bebeklerin doğum tartılarına erişmelerinin ortalama 3 gün daha önce olduğunu saptamakla birlikte; bebeklerin TPB süresinin, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin, mekanik ventilatör ile desteklenme ve mekanik ventilatörde kalma oranlarının, hastanede kalış sürelerinin, yaşamın ilk bir ayında protein, lipit ve glikoz alımlarının, enerji alımları ve tartı alımlarının benzer olduğunu gördük. Erken dönem morbiditelerine baktığımızda lipit preparat çeşitlerinin NEK, İVK, ROP, BPD ve nozokomiyal enfeksiyon üzerine bir etkisinin olmadığını tespit ettik.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Beken ve ark.⁶ 32 haftadan küçük 80 bebekte SMOFlipid ile İntralipit' i karşılaştırmışlar ve iki eşit gruba bölünen bebekler arasında Evre 2 ve üzeri İVK, kolestaz, sepsis, Evre 2 ve üzeri NEK, oksijen tedavi süresi, mekanik ventilasyon süresi ve kronik akciğer hastalığı oranlarını benzer bulmuşlardır. Ancak, SMOFlipid verilen bebeklerde ROP oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit etmişlerdir (% 5' e karşın % 32,5). Benzer şekilde Köksal ve ark.¹¹⁸ tarafından Clinoleic ile İntralipit' in karşılaştırıldığı, 64 prematüre bebeğin incelendiği başka bir çalışmada Clinoleic grubunda zaman içerisinde total antioksidan kapasitede daha az düşüş olduğu gösterilmiş ancak iki grup arasında RDS, NEK, İVK ve ROP gelişimi açısından farklılık bulunamamıştır. Bununla birlikte Köksal ve ark.¹¹⁸ Clinoleic lipit grubunda MV' de kalış süresi ve BPD oranını daha düşük bulmuşlardır. Bunun nedeni yazarların da belirttiği gibi sadece soya yağı içeren preparatlardaki α - tokoferol düzeyinin düşük olması ve n-6 yağ asitlerinin fazla olması olabilir ancak literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar soyayağı preparatı alan bebeklerde lipit peroksidasyonunun arttığını gösterirken; bazı çalışmalar ise aralarında bir farklılık olmadığını göstermektedir.¹¹⁹⁻¹²³

Biz ise çalışmamızda SMOFlipid ve Clinoleic lipit grubu arasında erken dönem morbiditeleri açısından bir farklılık olmadığını gördük. Connor ve ark.¹²⁴ fareler

üzerinde yaptıkları çalışmalarında ROP gelişiminde n-3 ÇDYA' lardan biri olan DHA verilmesinin koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Pawlik ve ark.¹²⁵ n-3 ÇDYA' ların yaşamın ilk günü başlanmasının ağır ROP'ta lazer fotokoagülasyon gereksinimini azalttığını ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda SMOFlipid preperatında Clinoleic lipit preperatına kıyasla daha fazla n-3, daha az n-6 olmasına rağmen, gruplar arasında ROP gelişimi ve lazer fotokoagülasyon gereksinimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde Clinoleic ile SMOFlipidi karşılaştıran ilk çalışma Deshpande ve ark.¹²⁶ tarafından yapılmıştır. En az 7 gün TPB ile desteklenen ve 30 gestasyonel haftadan küçük olan 34 çocuğun iki eşit gruba bölünerek yapıldığı bu çalışmada lipit peroksidasyonun göstergesi olarak F₂-isoprostan düzeyine bakılmış ve hastaların bazal F₂-isoprostan düzeyleri benzer olmasına karşın, 8. günde bakılan F₂-isoprostan düzeyinin SMOFlipid grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Her iki lipit grubunda da 8.günde oleik asit (n-9) ve linoleik asit (n-6) düzeyleri artmış, eritrosit DHA (n-3) düzeyi iki grup arasında farklı bulunmamıştır; bununla birlikte başka bir n-3 yağ asiti olan EPA eritrositlerde daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada SMOFlipid grubunda 9 hastada, Clinoleic grubunda ise 8 hastada BPD geliştiği ve Clinoleic grubunda 2 hastada Evre 3 ya da 4 İVK gelişmesine karşın, SMOFlipid grubunda İVK gelişen hasta olmadığı gösterilmiştir. İki grup arasında İVK ve BPD açısından farklılık bulunamamıştır. Çalışmada ROP oranına bakılmamıştır. Yazarlar nörogelişim ve göz gelişimi için önemli olan DHA'nın 8. günde eritrositlerdeki düzeyinin, içeriğinde yüksek düzeyde DHA olmasına rağmen SMOFlipid grubunda da düşük olmasını preterm bebeklerin DHA gereksiniminin bilinenden fazla olmasına bağlamaktadır.

SMOFlipid ve Clinoleic lipit preperatlarının prematüre bebeklerde kullanımı ile ilgili başka bir çalışma yoktur ancak Skouroliaou ve ark.¹²⁷ 32 gestasyonel hafta ve 1500 gramdan küçük 38 preterm bebek ile yaptıkları çalışmalarında SMOFlipid ve İntralipit preperatı kullanmışlar ve SMOFlipid grubunda 7 günün sonunda İntralipit grubuna göre oksidatif stresin belirgin daha az olduğunu göstermişlerdir. SMOFlipid grubunda oksidatif stres azalırken, total antioksidan kapasite ve α -tokoferolde de artış izlenmiştir. Biz çalışmamızda lipit peroksidasyon belirteci olarak TBARS kullandık. TBARS, Clinoleic lipit grubundaki hastalarda lipit başlanılmadan önce ve lipit verilmesinin 7.gününde istatistiksel olarak daha yüksekti. Clinoleic ve SMOFlipid

gruplarındaki hasta özelliklerine bakıldığında UMR' li hasta sayısının Clinoleic grubunda daha fazla olması dışında bir farklılık yoktu. Bu nedenle hem Clinoleic lipit grubu içerisinde, hem de toplam hastalar içinde annesinde UMR olanlar ile olmayanlar TBARS düzeyleri açısından karşılaştırıldığında farklılık olmadığı görüldü. Bu nedenle UMR' nin TBARS artışına etki etmediği düşünüldü. SMOFlipid grubunda TBARS düzeylerinde zamanla bir değişiklik olmamasına rağmen Clinoleic lipit grubunda TBARS düzeylerinde zamanla bir azalma görölüyordu ve 28.günde TBARS düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark saptanmamıştı. Deshpande ve ark.¹²⁶ çalışmasında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak 8.günde SMOFlipid grubunda F2-isoprostan düzeyi ilk günkü değerle karşılaştırıldığında belirgin düşüş gösterirken, Clinoleic lipit grubunda bir farklılık olmamıştı. Goulet ve ark.⁶⁷ 5 ay ile 11 yaş arasındaki intestinal problemleri olan 15 çocuğa SMOFlipid, 13 çocuğa ise İntralipit verdikleri çalışmada 0. ve 29. gün bakılan LDL-TBARS düzeyleri arasında fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada 0. ve 29. gün bakılan AST, ALT, GGT düzeyleri SMOFlipid grubunda daha düşük saptanmış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 0 ile 29. gün arasında SMOFlipid grubunda total bilirubin düzeyi azalırken, İntralipit grubunda artmıştır ve bu zamansal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 7. gün bakılan total bilirubin düzeyi SMOFlipid grubunda daha düşük olmasına karşın 28. gün bakılan düzeyler arasında fark yoktu. Her iki grupta da total bilirubin düzeyi 7. ve 28. günler arasında anlamlı şekilde azalıyordu. Bu azalışın normal fizyolojik maturiteye ek olarak hastaların almış oldukları fototerapi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. İki grubun 7. ve 28. günlerde bakılan albumin, ALT, GGT, direk bilirubin, ALP, kreatinin ve trigliserit düzeyleri farklı değildi. Ancak 7.günde Clinoleic lipit grubunda kolesterol istatistiksel olarak belirgin daha yüksek saptandı, 28.güne kadar kolesterolde düşüş gözlemlendi ve her iki lipit preparatı alan hastalarda da kolesterol düzeyi benzerdi. Goulet ve ark.⁶⁷ çalışmasında ise 0. ve 29. gün total kolesterol düzeyleri benzer olmasına karşın, 0. gün bakılan trigliserit düzeyi SMOFlipid grubunda daha düşük bulunmuştur. Antebi ve ark.¹²⁸ majör cerrahi sonrası yoğun bakımda yatan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmalarında saf soyayağı emülsiyonu olan Lipoven ile SMOFlipidi karşılaştırmışlardır. Operasyon sonrası 1. gün TPB başlanan ve 5 gün devam edilen hastaların TPB öncesi ve 5 günlük TPB tedavisi sonrası bakılan ALT düzeyleri incelendiğinde saf soyayağı verilen grupta ALT düzeyi

istatistiksel anlamlı şekilde yükselirken, SMOFlipid grubunda ise ALT düzeyinin arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada plazma lipitleri de incelenmiş ve Lipoven grubunda 6. günde bakılan trigliserit düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diamond ve ark.¹²⁹ intestinal problemlerle ilişkili karaciğer hasarlı bebeklerde yaptıkları çalışmada SMOFlipid ve İntralipit' i karşılaştırmışlar ve 4 haftalık tedavi sonunda iki grubun ALT, ALP, indirekt bilirubin ve serum albumin düzeylerini benzer bulmuşlardır. Dört haftalık tedavi sürecinin sonunda SMOFlipid grubunda, İntralipit' e göre GGT düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek, AST düzeyinin ise daha düşük olduğunu göstermişlerdir. SMOFlipid grubunda tedavi sonunda daha düşük direk bilirubin ve direk bilirubin düzeyinde daha fazla düşüş olduğu gösterilen bu çalışma SMOFlipidin intestinal problemlili çocuklarda ilerleyici karaciğer hasarı riskini azalttığını öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda ise iki grubun lipit kullanımının 7.günü ve yaşamın 28.günündeki ALT ve trigliserit düzeyleri ve zamansal değişimleri benzerdi.

Skouroliaou ve ark.¹²⁷ 32 gestasyon haftasından ve 1500 gramdan küçük doğan bebeklerde yaptıkları çalışmada 14 günlük tedavi sonunda SMOFlipid grubunda İntralipit grubuna göre kanıtsal olarak daha yüksek total antioksidan potansiyel olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada SMOFlipid grubunda bazal düzeye göre total antioksidan potansiyelde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz çalışmamızda antioksidan özelliklerin ölçümü için antioksidan enzimler olan katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ölçümleri yaptık. Tedavi öncesi, lipit kullanımın 7. günü ve yaşamın 28. gününde ölçülen glutatyon peroksidaz düzeyleri iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ve zaman içinde değişmediği tespit edildi. Clinoleic lipit grubunda 7. günde ölçülen katalaz düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulduk, ancak yaşamın 28. gününde ölçülen katalaz düzeyleri arasında kanıtsal fark saptanamadı. Her iki lipit grubundaki hastalarda da katalaz düzeyi zamanla değişiyordu ancak katalaz düzeyindeki zamansal değişimin verilen lipit preparatından bağımsız olarak gerçekleştiği görüldü. Süperoksit dismutaz düzeyleri 1.gün benzer olmasına karşın, 7.gün sınırda bir farklılıkla, 28.gün ise istatistiksel anlamlı bir farklılıkla Clinoleic lipit grubunda daha yüksekti. Bu sonuçlar bize Clinoleic grubundaki hastalarda başlangıçta ve lipit desteğinin 7.gününde lipit peroksidasyonunun daha fazla olduğunu ancak antioksidan enzimlerden SOD ve CAT' ın da daha yüksek

olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda bazal TBARS düzeylerinin iki grupta birbirinden istatistiksel düzeyde farklı olması bir problem olarak görünmektedir. Yaptığımız istatistiksel çalışmalar ile bu farka sebep olabilecek herhangi bir etken bulamadık ancak prenatal ve perinatal dönemde bebekte oksidatif strese neden olabilecek bilinen bütün nedenlerin çalışmamızda değerlendirilmemiş olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda her iki lipid preparatın da preterm bebeklerde güvenilir olduğunu ve iyi tolere edildiğini saptadık. Renal fonksiyonlar, hepatik fonksiyonlar, hematolojik ve biyokimyasal parametreler bakımından farkları yoktu. Ayrıca erken dönem morbiditeler açısından da farklılık saptamadık. Ancak özellikle de birçok etmenden etkilenen oksidan sistem ve antioksidan enzim çalışmaları için daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalar yapılmasını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' ne yatırılarak izlenen, gestasyon haftası 32 haftadan ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük olan ve en az 7 gün i.v. lipit infüzyonu alan bebekler incelendi.
2. Hastalar SMOFlipid ve Clinoleic gruplarına ayrıldı. SMOFlipid grubu 27, Clinoleic grubu 23 kişi ile oluşturuldu.
3. SMOFlipid grubunun gestasyon yaşı ortalaması $29,44 \pm 2,29$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması $1169,26 \pm 431,27$ gram, Clinoleic grubunun ise gestasyon yaşı ortalaması $29,35 \pm 2,75$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması $1317,61 \pm 486,88$ gramdı. Her iki grubun gestasyon yaşı ve doğum ağırlıkları ortalamaları benzerdi ($p>0,05$).
4. Her iki grup arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları, SGA ve AGA oranları, cinsiyet, doğum şekli ve çoğul gebelik açısından istatistiksel fark yoktu.
5. Clinoleic grubunda UMR' li anne bebeği sayısı SMOFlipid grubunda göre belirgin daha fazlaydı [8'e (%34,3) karşın 1 (%3,7)], ($p=0,007$).
6. Doğum ağırlığına erişme süresi SMOFlipid grubunda $11,31 \pm 5,26$ gün, Clinoleic grubunda ise $15,7 \pm 6,64$ gün olarak hesaplandı ve SMOFlipid grubunda anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü ($p=0,013$).
7. İki grup arasında başlık içi oksijen ve mekanik ventilasyon desteği aldıkları gün sayıları açısından farklılık gözlenmedi.
8. İki grubun yaşamın ilk haftası antibiyotik kullanım, yatış süresince geçirdikleri enfeksiyon ve vazopressör ilaç kullanım oranları benzerdi.
9. Her iki grup hiperbilirubinemi, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, 1. haftada ve/veya taburculukta intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, prematüre retinopatisi ve kolestaz gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
10. İki grubun haftalık ağırlık takipleri, haftalık parenteral aldıkları protein, lipit, glikoz, enerji ve toplam aldıkları enerji miktarları benzedi.

11. İki grubun hayatın 1.günü, lipit alımının 7.günü ve hayatın 28.günlerindeki beyaz küre, hemoglobin ve trombosit değerleri arasında farklılık yoktu.
12. Lipit alımının 7. günü total kolesterol düzeyi Clinoleic grubunda belirgin olarak daha yüksek ($p=0,035$) olmasına karşın, yaşamın 28. günü bakılan total kolesterol düzeyleri farklı değildi. Clinoleic grubunda total kolesterol düzeyinin yaşamın 28. gününde 7. gün ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p=0,01$). İki grup arasında trigliserit düzeyleri ve zamansal değişimleri açısından fark yoktu.
13. Clinoleic grubunda 7. gün total bilirubin düzeyi daha yüksek ($p=0,043$) olmasına karşın 28. gün düzeyleri arasında fark yoktu. Her iki grupta da total bilirubin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalıyordu ($p=0,03$ ve $p=0,02$). İki grubun direk bilirubin düzeyleri ve zamansal değişimleri benzerdi.
14. Her iki grupta da alkalen fosfataz düzeyi lipit kullanımının 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı artış gösteriyordu ($p=0,011$ ve $p=0,003$). Ancak her iki grup arasında lipit kullanımının 7. ve yaşamın 28. günlerinde ölçülen alkalen fosfataz düzeyleri açısından farklılık yoktu.
15. Her iki grupta da ALT düzeyi lipit kullanımının 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı artış gösteriyordu ($p=0,023$ ve $p=0,002$). Ancak iki grubun 7. ve 28. gün ALT değerleri benzerdi.
16. Her iki grupta da kan üre nitrojeni (BUN) düzeyi lipit kullanımının 7. günü ile yaşamın 28. günü arasında anlamlı azalış gösteriyordu ($p<0,001$). Lipit kullanımının 7. gününde ölçülen BUN düzeyleri iki grup arasında farklı değildi. Yaşamın 28. günü ölçülen BUN düzeyleri arasındaki fark ise sınırda anlamlıydı ($p=0,051$).
17. Lipit kullanımının 7. ve yaşamın 28. günlerinde ölçülen serum kreatinin düzeyleri iki grup arasında farklı değildi. Serum kreatinin düzeyinin her iki grupta da zamanla anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p=0,003$ ve $p=0,005$).
18. İki grup arasında yaşamın 1. ve 28. günlerinde ölçülen katalaz aktiviteleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Katalaz düzeyinin yaşamın 1. günü ile lipit kullanımının 7. günü arasında Clinoleic grubunda SMOFlipid grubuna göre daha belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bununla beraber lipit kullanımının 7. gününde bakılan katalaz aktivitesi Clinoleic grubunda istatistiksel olarak anlamlı

şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Her iki grupta da katalaz değerlerinde zamanla bir artış gözlemlendiği ($p=0,006$), ancak bu değişikliğin lipit preperatından bağımsız olduğu görülmüştür ($p=0,140$).

19. Süperoksit dismutaz aktiviteleri incelendiğinde 1. gün aktivite düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu. 7. günde bakılan SOD aktivitesinde gruplar arasındaki fark sınırda anlamlıydı ($p=0,060$). Yaşamın 28. gününde bakılan SOD aktivitesi ise SMOFlipid grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0,009$). Her iki grupta da SOD değerlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Süperoksit dismutaz aktivitesindeki azalma SMOFlipid grubunda daha belirgin olarak görüldü ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,177$).
20. Üç farklı zamanda bakılan glutatyon peroksidaz aktiviteleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Zaman içerisinde GPx aktivitesi anlamlı değişim gösteriyordu ($p=0,005$), ancak bu değişim üzerine lipit preperatı çeşidinin etkisi gösterilememiştir. Clinoleic grubunda yaşamın 1. günü ile lipit kullanımın 7. günü arasında GPx aktivitesinin belirgin azaldığı görülmüştür. Glutatyon peroksidaz aktivitesinin 7. ve 28. günlerde Clinoleic grubunda SMOFlipid grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
21. Tiyobütirik asitle reaksiyona giren maddeler düzeyleri Clinoleic grubunda yaşamın 1. ve lipit kullanımının 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p= 0,004$ ve $p= 0,005$). İki grup arasında 28. günde bakılan TBARS düzeyleri arasında ise istatistiksel fark yoktu. TBARS düzeyinin zaman içerisindeki değişimi sınırda anlamlıydı ($p=0,066$), ancak bu değişiklik üzerine lipit preperatlarının çeşidinin etkisi saptanamamıştır ($p=0,175$).
22. Clinoleic grubunda 8 hastanın annesinde UMR vardı. Clinoleic grubunda UMR' si olan ve olmayan hastaların TBARS değerleri arasında farklılık gözlenmedi.
23. Uzamış membran rüptürü olmayan hastalar incelendiğinde ise her iki grupta TBARS düzeylerinin benzer seyir gösterdiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Türk Neonatoloji Derneği. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi **2014**. Erişim: http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/makaleler/2015/premature_rehber_son_son.pdf
2. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol* **2007**; 27:284-90.
3. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KDR, Karpen SJ, Sokol RJ. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med* **2013**; 5:206ra137.
4. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, et al. A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150-192
5. Carter BA, Taylor OA, Prendergast DR, Zimmerman TL, Von Furstenberg R, Moore DD, Karpen SJ. Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR. *Pediatr Res* **2007**; 62:301-6.
6. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zinciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Early Human Develop* **2014**; 90: 27-31.
7. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* **2009**; 46:128-39.
8. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* **2010**; 7(5):36-44.
9. Hay WW. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr* **2005**; 94:47-56.
10. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* **2011**; 58 (Suppl 1):8-18.
11. Weintraub V, Mimouni FB, Dollberg S. Effect of birth weight and postnatal age upon resting energy expenditure in preterm infants. *Am J Perinatol* **2009**; 26:173-7.

12. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2005**; 41 (Suppl 2):1-87.
13. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *IMAJ* **2015**; 17:310–315
14. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* **2003**; 53:24-32.
15. DeCurtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev* **2012**; 88 (Suppl 1):5-7.
16. Porcelli Jr PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2002**; 34:174-9.
17. Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* **2006**; 82:567-74.
18. Wilmore DW, Groff DB, Bishop HC, Dudrick SJ. Total parenteral nutrition in infants with catastrophic gastrointestinal anomalies. *J Pediatr Surg* **1969**; 4:181–9.
19. Brine E, Ernst JA. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn Infant Nurs Rev* **2004**; 4: 133-155.
20. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder N. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition 2015 American Society for Nutrition. *Adv Nutr* **2015**; 6:600–10.
21. Roqueta-Rivera M, Abbott TL, Sivaguru M, Hess RA, Nakamura MT. Deficiency in the omega-3 fatty acid pathway results in failure of acrosome biogenesis in mice. *Biol Reprod* **2011**; 85:721–32.
22. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract* **2007**; 22:183-193.
23. Ducheix S, Montagner A, Polizzi A, Lasserre F, Marmugi A, Bertrand-Michel J, Podechard N, Al Saati T, Chétiveaux M, Baron S, et al. Essential fatty acids deficiency promotes lipogenic gene expression and hepatic steatosis through the liver X receptor. *J Hepatol* **2013**; 58:984–92.
24. Mascioli EA, Lopes SM, Champagne C, Driscoll DF. Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* **1996**; 12:245–9.

25. Le HD, Meisel JA, de Meijer VE, Gura KM, Puder M. The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2009**; 81:165–70.
26. Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional Metabolomics reveals novel active products in the DHA metabolome. *Front Immunol* **2012**; 3:81.
27. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta* **2015**; 1851:397–413.
28. Oliver E, McGillicuddy FC, Harford KA, Reynolds CM, Phillips CM, Ferguson JF, Roche HM. Docosahexaenoic acid attenuates macrophage-induced inflammation and improves insulin sensitivity in adipocyte-specific differential effects between LC n-3 PUFA. *J Nutr Biochem* **2012**; 23:1192–200.
29. Honda KL, Lamon-Fava S, Matthan NR, Wu D, Lichtenstein AH. EPA and DHA exposure alters the inflammatory response but not the surface expression of Toll-like receptor 4 in macrophages. *Lipids* **2015**; 50:121–9.
30. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, Poniachik J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* **2004**; 106:635–43.
31. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* **2008**; 233:674–88.
32. Duan Y, Li F, Li L, Fan J, Sun X, Yin Y. n-6:n-3 PUFA ratio is involved in regulating lipid metabolism and inflammation in pigs. *Br J Nutr* **2014**; 111:445–51.
33. Liu HQ, Qiu Y, Mu Y, Zhang XJ, Liu L, Hou XH, Zhang L, Xu XN, Ji AL, Cao R et al. A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. *Nutr Res* **2013**; 33:849–58.
34. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* **1998**; 14:158–64.
35. Iyer KR, Spitz L, Clayton P. BAPS prize lecture: New insight into mechanisms of parenteral nutrition-associated cholestasis: role of plant sterols. British Association of Paediatric Surgeons. *J Pediatr Surg* **1998**; 33:1–6.
36. Brigelius-Flohé R. Bioactivity of vitamin E. *Nutr Res Rev* **2006**; 19: 174–86.
37. Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Montoudis A, Levy E, Lavoie J-C. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin Nutr* **2012**; 31:526–34.

38. Zhao M, Zang B, Cheng M, Ma Y, Yang Y, Yang N. Differential responses of hepatic endoplasmic reticulum stress and inflammation in diet-induced obese rats with high-fat diet rich in lard oil or soybean oil. *PLoS One* **2013**; 8:e78620.
39. Nivala AM, Reese L, Frye M, Gentile CL, Pagliassotti MJ. Fatty acid-mediated endoplasmic reticulum stress in vivo: differential response to the infusion of Soybean and Lard Oil in rats. *Metabolism* **2013**; 62:753–60.
40. De Nardi L, Bellinati-Pires R, Torrinhas RS, Bacchi CE, Arias V, Waitzberg DL. Effect of fish oil containing parenteral lipid emulsions on neutrophil chemotaxis and resident-macrophages' phagocytosis in rats. *Clin Nutr* **2008**; 27:283–8.
41. Garib R, Garla P, Torrinhas RS, Bertevello PL, Logullo AF, Waitzberg DL. Effects of parenteral fish oil lipid emulsions on colon morphology and cytokine expression after experimental colitis. *Nutr Hosp* **2013**; 28:849–56.
42. Manzoni Jacintho T, Gotho H, Gidlund M, García Marques C, Torrinhas R, Mirtes Sales M, Linetzky Waitzberg D. Anti-inflammatory effect of parenteral fish oil lipid emulsion on human activated mononuclear leukocytes. *Nutr Hosp* **2009**; 24:288–96.
43. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Franke R, Bistrrian BR, Niemann W. The influence of medium-chain triglycerides on the stability of allinone formulations. *Int J Pharm* **2002**; 240:1–10.
44. Georgieff M, Hamaway K, Moldawer L, Iwasa M, Bistrrian BR, Blackburn G. The oxidation and distribution of various lipid emulsions after thermal injury in rats. *Clin Nutr. Elsevier* **1985**; 4:64.
45. Lin MT, Yeh SL, Kuo ML, Liaw KY, Lee PH, Chang KJ, Chen WJ. Effects of medium-chain triglyceride in parenteral nutrition on rats undergoing gastrectomy. *Clin Nutr* **2002**; 21:39–43.
46. Yeh S, Chao C, Lin M, Chen W. Effects of parenteral infusion with medium-chain triglycerides and safflower oil emulsions on hepatic lipids, plasma amino acids and inflammatory mediators in septic rats. *Clin Nutr* **2000**; 19:115–20.
47. Gallegos C, Valencia C, Partal P, Franco JM, Maglio O, Abrahamsson M, Brito-de la Fuente E. Droplet-size distribution and stability of commercial injectable lipid emulsions containing fish oil. *Am J Health Syst Pharm* **2012**; 69:1332–5.
48. Passwell JH, David R, Katznelson D, Cohen BE. Pigment deposition in the reticuloendothelial system after fat emulsion infusion. *Arch Dis Child* **1976**; 51:366–8.
49. Heinonen KM, Kataja V, Laitinen M. Parenteral soya bean fat emulsions potentiate the hepatotoxicity of E. coli endotoxin in suckling rats. *Experientia* **1984**; 40:1439–40.

50. Javid PJ, Greene AK, Garza J, Gura K, Alwayn IP, Voss S, Nose V, Satchi-Fainaro R, Zausche B, Mulkern RV, et al. The route of lipid administration affects parenteral nutrition-induced hepatic steatosis in a mouse model. *J Pediatr Surg* **2005**;40:1446–53.
51. De Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **2009**;33:541–7.
52. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* **2009**;250:395–402.
53. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Adv Nutr* **2014**; 5:65–70.
54. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr* **2013**; 162:793–8.e1.
55. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* **2006**;118:e197–201.
56. Lam HS, Tam YH, Poon TCW, Cheung HM, Yu X, Chan BPL, Lee KH, Lee BSC, Ng PC. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology* **2014**; 105:290–6.
57. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim S-N. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* **2015**;145:277–83.
58. Kalish BT, Le HD, Gura KM, Bistran BR, Puder M. A metabolomic analysis of two intravenous lipid emulsions in a murine model. *PLoS One* **2013**; 8:e59653.
59. Pastor-Clerigues A, Marti-Bonmati E, Milara J, Almudever P, Cortijo J. Anti-inflammatory and anti fibrotic profile of fish oil emulsions used in parenteral nutrition-associated liver disease. *PLoS One* **2014**; 9:e115404.
60. Ng K, Stoll B, Chacko S, Saenz de Pipaon M, Lauridsen C, Gray M, Squires EJ, Marini J, Zamora IJ, Olutoye OO, et al. Vitamin E in new-generation lipid emulsions protects against parenteral nutrition-associated liver disease in parenteral nutrition-fed preterm pigs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **2015**

61. Turner JM, Field CJ, Goruk S, Wizzard P, Dicken BJ, Bruce A, Wales PW. Platelet arachidonic acid deficiency may contribute to abnormal platelet function during parenteral fish oil monotherapy in a piglet model. *JPEN J Parenter Enter Nutr* **2015**
62. Dicken BJ, Bruce A, Samuel TM, Wales PW, Nahirniak S, Turner JM. Bedside to bench: the risk of bleeding with parenteral omega-3 lipid emulsion therapy. *J Pediatr* **2014**; 164:652–4.
63. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, et al. Safety and efficacy of a fish-oilbased fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* **2008**; 121:e678–86.
64. Calkins KL, Dunn JCY, Shew SB, Reyen L, Farmer DG, Devaskar SU, Venick RS. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. *JPEN J Parenter Enter Nutr* **2014**; 38:682–9.
65. Turner JM, Josephson J, Field CJ, Wizzard PR, Ball RO, Pencharz PB, Wales PW. Liver disease, systemic inflammation, and growth using a mixed parenteral lipid emulsion, containing soybean oil, fish oil, and medium chain triglycerides, compared with soybean oil in parenteral nutrition-fed neonatal piglets. *JPEN J Parenter Enter Nutr* **2015**
66. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2010**; 51:514–21.
67. Goulet O, Antebi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor L-G, Corriol O, Lamor M, Colomb-Jung V. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. **2010**; 34:485–95.
68. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2006**; 9:319–23.
69. Varsila E, Hallman M, Andersson S. Free-radical-induced lipid peroxidation during the early neonatal period. *Acta Paediatr* **1994**; 83:692–5.
70. Uauy R, Mena P, Wegher B, et al. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* **2000**; 47:127–35.
71. Buchman A. Total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Parenter Enter Nutr* **2006**; 26 (5 suppl):p43–8.
72. Ginn-Pease ME, Pantalos D, King DR. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* **1985**; 20:436–9.

73. Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* **2006**; 45:55–60.
74. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85: 1171–84.
75. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2007**; 10:165–74.
76. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2010**; 95: F126-31.
77. Kalhan SC, Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr* **1999**; 53 (Suppl 1):p94-100.
78. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* **2011**; 46: 1153-65.
79. Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi **2016**.
Erişim: http://www.neonatology.org.tr/images/stories/rehberler2016/sivi_elektrolit_dengesi.pdf
80. Percy ME. Catalase an old enzyme with a new role? *Can. J. Biochem. Cell Biol.* **1984**; 62:1006-1014.
81. Valenzuela A, The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres, *Life Sci.* **1991**; 48: 301-309.
82. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**; 39:44-84.
83. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* **2002**;33:2,110-8.
84. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* **2005**; 38:1103-11.
85. Traverse JH, Nesmelov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2006**; 290(6):2453-8.
86. Stoll BJ, Kliegman RM. The high risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: Saunders Company; **2000**. p. 477-85.

87. Çoban A. İntrakranial kanamalar. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji' de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; **2004**; s. 738-751.
88. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* **2013**; 13:189-95.
89. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999.
90. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* **1996**; 43:409-432.
91. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Feldman RA. Age at onset of necrotizing enterocolitis. Risk factors in small infants. *Am J Dis Child* **1982**; 136:814-16.
92. Kazez A, Küçükaydın N, Küçükaydın M et al. A model of hypoxia-induced necrotizing enterocolitis: the role of distension. *J Pediatr Surg*. **1997**; 32:1466-1469.
93. Hebra A, Brown MF, McGeehin K, Broussard D, Ross AJ 3rd. The effects of ischemia and reperfusion on intestinal motility. *J Pediatr Surg* **1993**; 28: 362-365; discussion 365-366.
94. Kowalewski K, Zajac S, Kologej A. Effect of ischemic anoxia on electrical and mechanical activity of the totally isolated porcine stomach. *Eur Surg Res* **1976**; 8:12-25.
95. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* **2008**; 358:1700-11.
96. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brot- herton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* **1978**; 187:1-7
97. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* **1986**;33(1):179-201
98. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 163(7): 1723-9.
99. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; **2004**.s.495-99.
100. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2004**; 39: 115-28.

101. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. İçinde: APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice (Olmsted RN). St Louis: Mosby; **1996**:A1-20.
102. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. **2008** Jun; 36(5):309-32
103. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*. **1951**; 193:265–75.
104. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*. **1969**; 244:6049-55.
105. Aebi H. Catalase. Methods in enzymatic analysis, Vol. 2. **1974**; p.674-84.
106. Livingstone DR, Lips F, Garcia Martinez P, Pipe RK. Antioxidant enzymes in the digestive gland of the common mussel *Mytilus edulis*. *Marine Biology* **1992**; 112:265-276.
107. Wills ED, Wilkinson AE. Release of enzymes from lysosomes by irradiation and the relation of lipid peroxide formation to enzyme release. *Biochem J*. **1966**; 99:657–666.
108. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY. **2011**
109. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J NatlCancerInst*.**2003**;95(17):1312-9.
110. Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J Natl Cancer Inst*. **2003**; 95:1263-5.
111. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, Kowalewski J, Rozalski R, Siomek A, Paciorek T, Tudek B, Olinski R. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Res*. **2003**; 63:4899-902.
112. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *TumourBiol*. **2003**; 24:209-18.
113. Ames BN. Dietary carcinogenesis. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* **1983**; 221:1256-1264.
114. Dimitrescu C, Belgun M, Olinescu R et al. Effect of Vitamin C administration on the ratio between the pro- and antioxidative factors (abstract). *Rom J endocrinol* **1993**; 31: 81-84.

115. Cross CE, Haliwell B, Borish ET, Pryor WA, et al. Oxygen radicals and human disease (Davis Conference). *Ann Int Med* **1987**; 107: 526-545.
116. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**; 92: 5258-5265.
117. Guyton KZ, Kensler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *BR Med Bulletin* **1993**; 49:523-544.
118. Köksal N, Kavurt AV, Çetinkaya M, Ozarda Y, Özkan H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatrics International* **2011**; 53:562–566
119. Gobel Y, Koletzko B, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: A randomized clinical trial in preterm infants. *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2003**; 37:161-167.
120. Goulet O, de 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: 338–45.
121. Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in pediatrics: Time for a change? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2003**; 37:112–14.
122. Pitkanen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. *Biol. Neonate* **2004**; 85: 184–7.
123. Ok E, Yilmaz Z, Karaküçük I, Akgün H, Sahin H. 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: 221–7.
124. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* **2007**; 13:868–73.
125. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* **2011**; 127:223–8.
126. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and Olive Oil Lipid (Clinoleic) in Very Preterm Neonates: *JPGN* **2014**; 58:177–182.
127. Skouroliaou M, Konstantinou D, Koutri K, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* **2010**; 64:940–7.

128. H Antebi, O Mansoor, C Ferrier, M Tetegan, C Morvan, J Rangaraj and LG Alcindor. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **2004**; 28:142.
129. Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, de Silva N, Feldman BM, Fitzgerald P, Sigalet D, Dicken B, Turner J, Marchand V, Ling SC, Moore AM, Avitzur Y, Wales PW. Preventing the Progression of Intestinal Failure–Associated Liver Disease in Infants Using a Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. *JPEN* Volume XX Number X **2016**; 1–12.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burak POYRAZ
Doğum Tarih ve yeri : 15.06.1986 Osmaniye
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Telefon : 0 507 254 45 94
E-posta : poyrazb@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Muş Malazgirt TSM
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce

EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

AD	Anne adı:	Anne TC:
Doğum tarihi:	Telefon :	
GY:.....hafta	CINSİYET 1-K 2-E	1-tekiz 2-ikiz
Dşekli: 1-CS 2-NVY	DA.....gr	AGA: 1 SGA:2 LGA:3
ANNEDE		
Preklampsi:	1-HAYIR 2-EVET	
Eklampsi	1-HAYIR 2-EVET	
Diabet:	1-HAYIR 2-EVET	
Diabet Var ise:	1-Tip 1 DM, 2- Tip 2 DM, 3-Gest. DM	
UMR:	1-HAYIR 2-EVET	
EMR:	1-HAYIR 2-EVET	
KORYOAMNİYONİT (KLİNİK)	1-HAYIR 2-EVET	
İYE:	1-HAYIR 2-EVET	
Antenatal steroid:	1-Yapıldı 2 -Yapılmadı	
ANNEDE		
İkültür:	1- üreme yok	2- Üreme var
Vajen kültürü:	1- üreme yok	2- Üreme var
Apgar: 1dk.....5dk.....		
Doğ.resusistasyon:	1-yok 2-PBV	3-ETT 4-Kmasaj 5-ilaç 6-sadece serbest O2
SURF.UYGULANIMI	1-evet 2-hayır	Kaç doz:
Hangi surf.	1-Survanta 2-Curosurf	
İlk kan gazında met.asidoz (ph< 7.11, BE<-10, HCO3<15)	1- Var 2-yok	
İlk gün MV uygulandı mı?	1-evet 2-Hayır	
İlk gün MV uygulama şekli (en çok):	1-nCPAP 2- SIPPV 3-HFV	
TPN'e bağlı komplikasyon oldu mu?		
1-Hayır 2-Trombositopeni 3-Kolestaz 4-Kateter ilişkili bakteriyemi 5-Kateterde tromboz 6-KC hasarı		
Ent-MV'de kalma süresi (gün)		
NCPAP kalma süresi (gün)		
Toplam hood ile O2 alma süresi (gün)		

TPB süresi:				
Lipit süresi:				
Enteral bes.başlanma günü:				
Tam beslenmeye geçiş günü:				
PM Apnesi	1- var	2-yok		
Kafein (sadece)	1- var	2-yok		
Aminokardol (sadece)	1- var	2-yok		
Kafein/amino. (ikisi de farklı zam.)	1- var	2-yok		
Erken neo.sepsis (klinik)	1- var	2-yok		
Erken neo.sepsis varsa	1- üreme yok (klinik) 2- bakteriyemi 3- Pnömoni 4- Menenjit (üreyen m.o:.....)			
Hiperbil. (FT gerektiren)	1- var	2-yok		
Nozokom.klinik sepsis:	1-yok	2-var (kültür:.....)		
Nozokom. Bakteriyemi:	1-yok	2-var (kültür:.....)		
VİP:	1-yok	2-var (kültür:.....)		
Nozokom.menenjit:	1-yok	2-var (kültür:.....)		
PDA	1-yok	2-var		
PDA kapandı mı?	1- Evet	2-hayır		
PDA tedv?	1- spontan	2-IV	ibuprofen	3-oral
	ibu/indo/parasetamol			
Vazopressor kullanımı (dp,db,adr,na.):	1- yok	2-var		
NEK atağı:	1-yok	2- Evre I	3-Evre II	4-Evre III
KAH (tanıma göre)	1-yok	2- hafif	3-orta	4-ağır
IVH: (ilk 1 hf.da)	1-yok	2- Grade I	3-Grade II	4- Grade III
IV				5-Grade
IVH: (taburculukta)	1-yok	2- Grade I	3-Grade II	4- Grade III
IV				5-Grade
PVL:	1- yok	2-var (tek		
taraf/bilateral.....)				
ROP: 1- İlk muayene:	2- PMA 40-52 hafta muayenesi			
Toplam kac kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu aldı?				
Toplam ilk hf. içinde kaç kez TDP transfüzyonu aldı?				
Yatış boyunca erken neo. enf.i için ab aldı mı?	1- evet	2-hayır		
Yatış boyunca geç neo. enf.i için ab aldı mı?	1- evet	2-hayır		
Yatış süresi:				
Doğ.ağırlığına erişme gün:				
Sonuç:	1-Şifa		2- Eksitus	
BÜYÜME	7. gün	14. gün	21. gün	28. gün
Ağırlık				
Protein (gr/kg/gün)				
Lipit (gr/kg/gün)				
Glikoz infüzyon hızı (mg/kg/dk)				
TPN kalori (kkal)				
Total kalori (kkal)				

	Yaşamın 1. günü (Lipit Öncesi)	Lipit alımının 7. günü	Yaşamın 28. günü
WBC (/mm ³)			
Hb (gr/dL)			
PLT (/mm ³)			
Total Kolesterol (mg/dL)	Yaşamın İlk Günü Bakılmayacak		
Trigliserit (mg/dL)			
Total Bilirubin (mg/dL)			
Direk Bilirubin (mg/dL)			
GGT (U/L)			
ALP (U/L)			
Ca (mg/dL)			
P (mg/dL)			
ALT (U/L)			
Total Protein (mg/dL)			
Albumin (gr/dL)			
BUN (mg/dL)			
Serum Kreatinin (mg/dL)			
SOD (U/mg protein)			
CAT (μmol H ₂ O ₂ /mg protein/dk)			
GPx (nmol/mg protein/dk)			
TBARS (nmol/mg protein)			

EK-2. Aile Bilgilendirme Formu

Çalışmanın Adı: İki Farklı Lipid Preperatının Prematüre Bebeklerin Antioksidan Enzimleri Ve Lipid Peroksidasyonu Ve Morbidite Üzerine Etkileri

Sayın Anne ve Baba,

Prematüre bebekler, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, DA<1500 gr) bebekler doğum sonrası erken dönemde respiratuar distres, ventilatöre bağlanma, patent duktus arteriozus (PDA), enfeksiyon gibi nedenlerle enteral beslenmemekte ve bu bebekler parenteral beslenme (TPB) ile desteklenmektedir. TPB’de amaç, günde 75-115 kcal/kg/gün enerji sağlanmasıdır. Enerji TPB içeriğinde bulunan glukoz, protein ve özellikle de yağlardan elde edilir.

Parenteral beslenmede önemli bir basamak olan lipidler eğer verilmezse bebekte 3-7 gün içinde esansiyel yağ asidi (YA) eksikliği gelişir, bu durum ilk günden itibaren 0.5-1.0 gr/kg/gün kadar intravenöz lipid verilmesiyle önlenabilir. Lipidler beyin gelişimi ve hücre metabolizması için gerekli olan enerjiyi ve linoloik /linolenik asit gibi esansiyel yağ asitlerini sağlar. Ticari olarak %20 ve %10 konsantrasyonda olan lipid preperatları vardır ve farklı kaynaklardan elde edilen lipid solusyonlarının yağ asit profili de birbirinden farklıdır. Lipid emülsiyonları soya, balık yağı, zeytinyağı ve MCT’yi farklı oranlarda içerirler

Prematüre bebeklerde oksidan hasara bağlı gelişen morbiditelerle sık karşılaşmaktadır. Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidan faktörlerin dengesizliğine bağlı olarak gelişen ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna neden olan bir durumdur. Özellikle de prematür bebekler SOR etkisine daha duyarlıdır, çünkü antioksidan sistemleri göreceli olarak azdır. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), retinopati (ROP) patogenezinde rol alır, ve bu hastalıklar oksijen radikal hastalığı (ORH) diye bilinir. Bazı çalışmalarda ORH gelişen bebeklerde lipid peroksidasyonu ve protein karbonil ürünlerinin arttığı gösterilmekte; bazı çalışmalar ise benzer sonuçlar göstermemektedir.

Bu çalışmada amacımız Soyayağı-MCT-zeytinyağı-balık (SMOF) ve zeytinyağı-soyayağı (Clinoleic) karışımları olan farklı iki lipid preperatı kullanan hastalarda 1.haftada ve 4.haftada antioksidan düzeylerini ve lipid peroksidasyonunu incelemek ve oksijen radikal hastalıklarının (ROP, BPD, İVK, NEK) sıklığını araştırmaktır.

Kan Örneklerinin alınması: Hastalardan TPB komplikasyonlarını izlemek için rutin aralıklarla alınan tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler alınacağı sırada 2 cc kadar kan daha alınarak enzim aktiviteleri ve MDA düzeyi çalışılacaktır.

**Çalışmaya katıldığınız için teşekkürler,
Yenidoğan Yoğun Bakım Ekibi**

İZİN BELGESİ

Adı: _____

Doğum Tarihi: _____

Ben

(Adı, Soyadı)

Bu belgeyle çocuğumun

İKİ FARKLI LİPİD PREPERATININ PREMATÜRE BEBEKLERİN ANTİOKSİDAN ENZİMLERİ VE LİPİD PEROKSİDASYONU ve MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

adlı çalışmaya katılmasını kabul ediyorum.

- ◆ Bana sözlü ve yazılı yeterli bilgi verildi.
- ◆ Çocuğumdan alınan kan örneklerinin sadece bilimsel amaçlarla kullanılacağını biliyorum ve bunu kabul ediyorum.
- ◆ Bu çalışmadan herhangi bir zamanda kendi isteğimle çıkabileceğim ve eğer çalışmaya katılmazsam ya da çalışmadan çıkarsam bunun çocuğumun tedavisini hiçbir şekilde olumsuz olarak etkilemeyeceği garantisi bana verildi.
- ◆ Bu çalışma giderlerinin şahsıma ya da sosyal güvenlik kurumuma yansıtılmayacağını garantisi bana verildi.
- ◆ Araştırmaya katılmanın bana herhangi bir maddi getirisi olmayacağı bana anlatıldı.

_____, _____

(Yer)

(Tarih)

(Anne ya da Baba)

_____, _____

(Yer)

(Tarih)

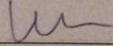
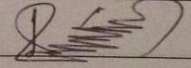
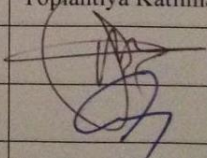
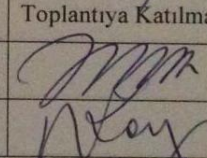
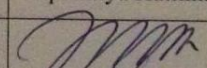
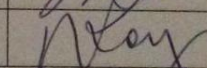
(Doktor)

EK-3: Etik Kurul Onay Formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
40	6 Mart 2015

KARAR NO 32- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş yönetiminde, Doç. Dr. Gülizar Atlı'nın, Prof. Dr. Mustafa Canlı'nın, Doç. Dr. Ferda Özlü'nün, Prof. Dr. Mehmet Satar'ın, Prof. Dr. Nejat Narlı'nın, Uzm. Dr. Mustafa Akçalı'nın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Burak Poyraz tarafından yürütülmesi öngörülen, "İki Farklı Lipid Preparatının Prematüre Bebeklerin Antioksidan Enzimleri ve Lipid Peroksidasyonu ve Morbidite Üzerine Etkileri" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22