



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

**PREMATÜRE YENİDOĞANDA ENTERAL
BESLENMEYE KALORİ DESTEĞİ AMACIYLA
ZEYTİNYAĞI TAKVİYESİNİN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur DOĞAR

KAYSERİ – 2014



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

**PREMATÜRE YENİDOĞANDA ENTERAL
BESLENMEYE KALORİ DESTEĞİ AMACIYLA
ZEYTİNYAĞI TAKVİYESİNİN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur DOĞAR

Danışman
Prof. Dr. M.Adnan ÖZTÜRK

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Yapılan bu çalışmada ve asistanlık eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tamer Güneş ve onun nezdinde tüm Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmasının planlanmasından sonlanmasına kadar tüm aşamalarının da içinde olduğu ihtisas sürecimin tamamında, bilgisi, hoşgörüsü ve her konudaki desteği ile daima yanımda olan tez hocam sayın Prof. Dr. M. Adnan Öztürk'e, tezi hazırlamamda yardımını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Osman Baştuğ, istatistiksel incelemeleri gerçekleştiren Uzm. Dr. Kaan Gürbüz, her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca daima sevgi, özveri ve anlayışla yanımda olan sevgili eşim, kızım ve ailem'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Öznur DOĞAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR	3
2.2. PREMATÜRELERDE BESLENME	4
2.2.1 Prematüre bebeklerin enteral beslenmeye başlamak için aranan koşullar	6
2.2.2 Minimal Enteral Beslenme (MEB)	6
2.2.3. Prematürelerde enteral beslenmenin besinsel öğeleri :	7
2.2.4. Anne Sütünde Yağ	12
2.2.5. Prematüre Mamaları.....	13
2.3.PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI.....	14
2.3.1. Nekrotizan Enterokolit	14
2.3.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	16
2.3.3 Prematüre Retinopatisi (ROP)	17
2.4.ZEYTİNYAĞI	19
2.5. PREMATÜRELERDE YAĞ ASİTLERİ	24
3. HASTALAR VE METOD	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	43

KAYNAKLAR.....	44
TEZ ONAY SAYFASI.....	53

KISALTMALAR

APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
AA	: Araşidonik asit
ALA	: Alfa-linolenikasit
BPD	: Bronkopulmoner displazi
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DHA	: Docosahexaenoik asid
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DPA	: Dokosapentaenoik asit
EPA	: Eicosapentaenoik asit
GH	: Gestasyon haftası
İLE	: İntravenöz lipit emülsiyonları
LA	: Linoleik asit
LNA	: Linolenik asit
LC-PUFA	: Long chain polyunsaturated fatty acid
MCT	: Medium chain triglycerides
MEB	: Minimal enteral beslenme
PUFA	: Polyunsaturated fatty acid
ROP	: Retinopatı of prematüre
TGs	: Trigliserit seviyesi
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen günlük enteral beslenme dozları	11
Tablo 2.	Prematüre bebeklerde enerji ihtiyacı	12
Tablo 3.	Nekrotizan enterokolit evrelemesi	15
Tablo 4.	Bronkopulmoner displazinin tanı kriterleri	16
Tablo 5.	Zeytinyağı bileşiminde yer alan yağ asitleri ve miktarları	22
Tablo 6.	Değişik tokoferollerin alfa-tokoferol ile kıyasladığında gösterdikleri vitamin aktivitesi	23
Tablo 7.	Zeytinyağı ile kimi tohum yağlarındaki tokoferol / poligenik yağ asitleri oranları	23
Tablo 8.	Çalışmaya kabul kriterleri	26
Tablo 9.	Çalışma dışı bırakılma kriterleri	27
Tablo10.	Grup-1 ve grup-2 'nin takip edilen parametrelerinin karşılaştırılması	30
Tablo 11.	≤ 28 hafta prematürelerde grup-1 ve grup-2 karşılaştırması	32
Tablo 12.	> 28 hafta prematürelerde grup-1 ve grup-2 karşılaştırması	33
Tablo 13.	Gruplar arasında gaitada yağ ve gaitada gizli kan dağılımı	34
Tablo 14.	Gruplar arasında ROP ve NEK görülme yüzdesi	35
Tablo 15.	İki grup arasında BPD görülme yüzdesi	36
Tablo 16.	Haftasına göre BPD görülme yüzdeleri	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. LA ve ALA 'nın uzun zincirli PUFA' lara dönüşümü.....	19
Şekil 2. Yağ asitlerinin (n-6 ve n-3) antiinflamatuvar etkileri	20
Şekil 3. Oleocanthal kimyasal yapısı.....	24

PREMATÜRE YENİDOĞANDA ENTERAL BESLENMEYE KALORİ DESTEĞİ AMACIYLA ZEYTİNYAĞI TAKVİYESİNİN ETKİLERİ

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada prematüre yenidoğanlarda kalori desteği olarak enteral zeytinyağı kullanılmasının prematüre bebeklerin ağırlık artışına etkisi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye ek olarak enteral zeytinyağı verilmesinin NEK, BPD ve ROP üzerine olan etkileri de araştırılmıştır.

Metod: Çalışma prospektif randomize olarak yapıldı. Otuz dört hafta ve/veya 2000g altı 54 prematüre yenidoğan çalışmaya alındı. Bebekler iki gruba ayrıldı. Grup-1 oral zeytinyağı alan yenidoğan (40cc/kg oral almaya başladıktan sonra bebeklerin beslenmelerine 1g/kg zeytinyağı eklendi tolere edenlere 2g/kg'a çıkıldı.), grup-2 ise oral zeytinyağı almayan grup olarak oluşturuldu. Bebeklerin doğum anındaki ve taburculuk esnasındaki ağırlıkları kaydedildi. Her iki grubun serviste yattıkları süre içerisinde kan trigliserid düzeyleri, gaita sayıları, oksijen ihtiyacı olup olmadığı ve gelişebilecek diğer komplikasyonlar açısından takipleri yapıldı.

Bulgular: Grup-1 de ortalama takip süresi 56 ± 24 (30-137) gün iken, grup-2 olgularında 47 ± 23 (32-120) gün olarak bulundu. Grup-1 yenidoğanlarda doğumdaki ortalama ağırlığı 1030 ± 108 (840-1140)g iken, oral zeytinyağı uygulama sonrası taburculuk anındaki ortalama ağırlığı 2220 ± 574 (1980-3430)g olarak bulundu. Grup-2 olgularında ise doğumdaki ortalama ağırlığı 1075 ± 235 (630-1350)g iken, taburculuk anındaki ortalama ağırlığı 2190 ± 581 (1690-3280)g olarak bulunup, her iki gruptaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızda 28 hafta üstü prematürelerin 28 hafta altı prematürelere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak antibiyotik kullanım sürelerinin daha az olduğu görüldü ($p:0.003$). Grup-1 hastalar içerisinde taburculuk anında BPD tanısı olan; ilk 28 gün boyunca oksijen alan % 44,4, 36 haftalık olup halen oksijen alan %29,6'dır. Grup-2'de bu değerler sırasıyla %37 ve 25,9'dur.

54 prematüre içinde ROP tanısı alan sırasıyla grup-1'de %7,4 iken grup-2'de %3,7 olarak bulunup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NEK tanısı alan grup-1'de %7,4,

grup-2’de %11,1 olarak bulunmuştur. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Sonuç: Prematürelere enteral zeytinyağı eklenmesinin ortalama günlük ağırlık ile taburculuk ağırlıklarında artışa neden olmadığı ancak iki grup antibiyoti kullanım süreleri karşılaştırıldığında grup-1’de antibiyotik kullanım sürelerinin istatiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü. Grup-1 ve grup-2 prematürelere taburculuk anında NEK, ROP ve BPD tanısı alan hastalarda istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

THE EFFECTS OF OLIVE OIL SUPPLEMENTATION BACKGROUND OF THE ENTERAL FEEDING FOR THE PURPOSE CALORIE SUPPORT ON PREMATURE INFANTS

ABSTRACT

Aim: In this study the effect of enteral caloric olive oil supplementation in premature infants on weight gains was evaluated. In addition to this assessment, enteral administration of olive oil and its effects on NEC, BPD, and ROP were investigated.

Material & Method: The study was conducted prospectively. 54 premature infants aged less than 34 weeks and or weight less than 2000 g were included for the study. They were divided into two groups. Group 1 contained the patients who took olive oil and group 2 did not get it. oral olive oil fed newborns (40cc / kg after begin receiving oral 1gr to feed the baby / kg of olive oil was added 2gr those who tolerate / kg increased.), and group 2 was the group non-receiving oral olive oil. Groups were compared in terms of their weights at the time of births and discharge, serum TG levels, defecation counts, oxygen needed and additional expected complication.

Results: The average follow-up period in group 1 was 56 ± 24 (30-137) days, while in group 2 patients was 47 ± 23 (32-120) days. The average birth weight of infants in Group 1 was 1030 ± 108 (840-1140) gr, while olive oil after oral administration at the time of discharge, the average weight was found to be 2220 ± 574 (1980-3430) gr. The average birth weight of infants in Group 2 was 1075 ± 235 (630-1350) gr, while olive oil after oral administration at the time of discharge, the average weight was found to be 2190 ± 581 (1690-3280) gr. Results in both groups were not statistically significant ($p > 0.05$). At the Group 1 patients, BPD diagnosis at the time of discharge; the need for oxygen support for the first 28 days were 44,4%, 29,6% of patients in the same group were still needed for oxygen till 36 weeks. These values were 37% and 25.9%, in Group 2 patients respectively.

Conclusion: The average daily weight of olive oil added enteral premature and discharge does not cause an increase in weight gain, the group-1 and group-2 premature at the time of discharge instantly NEC, ROP and BPD diagnosis showed no statistically significant difference.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni prematüre doğumlardır. Prematüre bebeklerin yaşamları riskli, bakımları zor ve zahmetli olup mali yükleri oldukça fazladır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yılda yaklaşık dört milyon bebek ilk bir ay içinde ölmekte, bu ölümlerin büyük kısmı ilk bir hafta içinde olmakta ve en sık neden prematürelilik olarak görülmektedir (1).

Doğum öncesi fetusun besin ihtiyacı umbilikal ven aracılığı ile anneden karşılanmaktadır. Doğumla birlikte anneden bebeğe besin akışı durduğu için bebek emmez ise saatler içinde katabolik süreç başlar. Bu nedenle prematüre bebeklerin beslenmesinde standart uygulama olmamakla birlikte bugün için kabul gören görüş doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede parenteral ve enteral beslenmenin başlanmasıdır (2).

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek sorunların önlenmesinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) aldıkları tedaviler kadar beslenmelerinin de çok önemli olduğu iyi bilinmektedir (2).

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel ilke; intrauterin büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme ve gelişmeyi sürdürecektir şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır. İntrauterin büyüme ve gelişmenin kesintiye uğramadan ekstrauterin dönemde devam etmesi, erken dönemde agresif parenteral ve enteral nutrisyon

desteğinin sağlanması ve bu desteğin kesintisiz olarak sürdürülmesi ile mümkün olabilir (2).

Prematürelerde kalori eklenmesi glukoz izomerleri ve yağlar ile sağlanmaktadır. Prematürelerde yağ desteği yaparken total kalorisinin en fazla %60 yağ olması gerekmektedir (2).

Zeytinyağ trigliserit ve orta zincirli yağ asitlerinden zengindir (3). Zeytinyağının içeriğindeki oleocanthal; non-steroid antiinflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen gibi cyclooxygenase-1 (COX-1) ve cyclooxygenase-2 (COX-2) üzerine etkilidir (4).

Zeytinyağı fenolik ve oleik asitten zengindir ve bunların güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri mevcut olup, etyopatogenizinde inflamasyonun ve oksidan hasarın rol aldığı düşünülen prematüre retinopati (ROP) riskini azaltabileceği bildirilmektedir (5,6).

Kronik inflamasyon pek çok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde kritik bir role sahiptir. Bronkopulmoner displazi (BPD)'de akciğer inflamasyonun devam etmesi büyük olasılıkla altta yatan patogeneğden sorumludur (7).

Prematürelerin immatür gastrointestinal motilitesi nekrotizan enterokolit (NEK) ve beslenme intoleransının gelişimi açısından olumsuz bir risk faktörüdür (8).

Bu çalışmanın amacı; zeytinyağını prematüre beslenmesinde kalori desteği olarak kullanarak daha iyi ağırlık alımının sağlanıp sağlanmayacağı ile antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanarak prematüre doğmuş hastalarımızda bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi hastalıkların üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Prematüre doğum, tamamlanmış 37 gestasyonel haftada ve önce olan doğumdur. Özel bakım gereksinimleri açısından prematüreler gebelik haftalarına göre ileri derecede prematüre (gebelik haftası 20-31 hafta), orta derece prematüre (gebelik haftası 32-33 hafta) ve sınırdaki prematüre (gebelik haftası 34-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı olarak üç gruba ayrılır (9).

Prematüre doğum neonatal mortalite, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkidir. Prematüre doğan çocuklarda serebral palsy, duyuşal bozukluklar, öğrenme güçlüğü, büyüme geriliğı ve solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığı daha yüksektir. Prematüre doğum ile ilişkili morbidite çoğı zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanır ve azımsanmayacak fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçları vardır (10).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) bebeklerin çoğı prematüre yenidoğanlardır. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i neonatal dönemdedir ve prematüre doğum %28'lik bir oranla en önemli neonatal ölüm nedenidir. Bununla birlikte prematüre doğum sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada prematüre doğum oranı %9,6 olarak bildirilmiştir. Afrika'dan sonra en yüksek prematüre doğum oranı

Kuzey Amerika'dadır. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %12,7'dir. Son 25 yılda ABD'deki prematüre doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (11).

Prematüre doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prematüre doğumların nedeni %40-45 oranında prematür eylem, %25-40 erken membran rüptürü, %30-35 medikal endikasyonlardır. Medikal endikasyonlar sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Prematüre doğumların artışından daha çok medikal endikasyonların, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin, sezaryen doğum tercihinin artması sorumlu tutulmaktadır. Prematüre eylem ve erken membran rüptürü her ikisi birlikte spontan doğumlar olarak tanımlanır ve enfeksiyon/enflamasyon, vasküler hastalık (desidual kanama veya tromboz), stress, uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir (12).

2.2. PREMATÜRELERDE BESLENME

Yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin nutrisyonel gereksinimleri gelecekte ihtiyaç duyacaklarından çok daha fazladır. Çünkü enerji dengesi ve büyümenin sağlanması için gereken protein dönüşüm hızları, metabolik hızları ve glukoz kullanım hızları bu bebeklerde çok yüksektir. Bu gereksinimlere aynı gebelik yaşındaki fetüsünkinden farklı olarak erken doğumun sonrasında bebeği bekleyen ekstrauterin stres de eklenecektir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin endojen enerji depoları sadece 200-400 kcal/kg'dir; eğer dışarıdan bir enerji kaynağı verilmez ise bu depo sadece 3-4 gün yetecektir (13).

Bu gereksinimler karşılanmaz ise; enfeksiyonlar, solunum desteğinin süresinin uzaması, parenteral beslenme süresinin uzaması, büyüme geriliği, kronik akciğer hastalığı, kolestaz, nörogelişimsel sorunlar ve daha birçok birbirini tetikleyen, kısır döngü oluşturan sorunlar yumağı ile bebek karşı karşıya kalacaktır. Bu sorunlar bebeğin enerji ve gerekli besin öğelerinin gereksinimini daha da artıracak ve hekimin işini daha da zorlaştıracaktır. Bu nedenle prematüre beslenmesinde temel hedef; her bebeğin genetik büyüme potansiyelini gerçekleştirebilmesi ve aynı gebelik haftasındaki fetüsün intrauterin dönemde plasentadan karşılamış olacağı besin öğelerinin birikimi için gerekli olan beslenmeyi sağlamaktır. Bu bebeklerde doğum sonrası normal büyüme aynı

gebelik yaşındaki sağlıklı bir fetüsün büyüme hızına benzer olmalıdır (14).

Bu özel bebekler bu özel dönemde, aslında annelerinden 3. trimesterde almaları ve depolamaları gereken besin öğelerini karşılamak zorunda olduğundan; ideal beslenme ile bu bebeklerin vücut kompozisyonları normal olmalı, hücre, doku ve organların normal işlevleri sağlanabilmeli ve uzun dönemde istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmamalıdır. Ne yazık ki; bu bebeklerin büyük kısmında başlangıçta büyüme geriliği yok iken daha sonra yoğun bakım sürecinde yaşadıkları çeşitli sorunlar nedeniyle normal fetal büyüme hızlarını yakalayamazlar (15).

Ayrıca prematüre bebeklerin gastrointestinal motilitelerinin ve enzim aktivitelerinin yetersiz oluşu ve bebeğin aldığı kortikosteroid gibi ilaçlar büyümeye engel oluşturur (15).

Uygun beslenme desteği ile doğumdaki büyüme geriliği düzeltilebilir ve yeterli ağırlık alımı sağlanabilir. Ancak hedeflenen beslenme stratejileri, agresif beslenmenin yol açabileceği beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit (NEK) sorunları ve bazı besin öğelerinin fazlalığının toksik etkileri gibi endişelerle yön değiştirebilir (15).

Prematüre bebekler; intrauterin ve ekstrauterin hayat arasındaki iki önemli fark yüzünden, stres altındaki prematürenin immatür bağırsakları postnatal dönemde fazla miktarda konsantre beslenmeyi tolere edememektedir. Sonuç olarak motilitenin, sindirim ve emilimin iyi olmaması, patojen mikroorganizmalarla kolonizasyon nekrotizan enterokolite eğilim yaratmaktadır (15).

Bu nedenle; hayatın ilk 1-2 saatinden itibaren total parenteral beslenmeye katabolizmayı engellemek ve uygun büyümeyi sağlamak için başlanmalıdır ve hayatın ilk haftalarında beslenme ağırlıklı olarak "total parenteral beslenme" şeklinde devam ettirilmek zorunda kalınır (15).

Yaşamın hiçbir döneminde, fetal hayat dahil enteral beslenmenin tamamen kesilmesi fizyolojik değildir. Enteral beslenmeye mümkün olur olmaz başlamak şarttır. Mümkün ise total parenteral beslenmeye hayatın ilk gününden itibaren az miktarda başlanarak yavaş yavaş artırılan "enteral beslenme" eşlik etmelidir (15).

2.2.1 Prematüre bebeklerin enteral beslenmeye başlamak için aranan koşullar (16)

1. Batın muayenesi yumuşak olmalı, gergin olmamalı
2. Bağırsak sesleri normal olmalı
3. Aspirasyon riskini azaltmak için solunum sayısı tüple beslenme için $< 80/\text{dk}$ olmalı
4. Ağızda aşırı sekresyon olmamalı
5. Kusma veya kirli safralı mide rezidüsü olmamalıdır
6. Nekrotizan enterokolit (NEK) riski olan bebeklerde ve donör anne sütünün olmadığı durumlarda kendi anne sütünün gelmesi beklenebilir.

2.2.2 Minimal Enteral Beslenme (MEB)

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ($<1500\text{g}$) yaşamın ilk 5 günü içerisinde (ideali ilk gün) başlanan "beslenme amaçlı olmayan, bağırsakları hazırlayıcı ve trofik etkili" bir beslenme seçeneğidir. Prematürelere öncelikle anne sütü verilmelidir anne sütü yok ise mama $5\text{-}25\text{ ml/kg/gün}$ (küçük prematürelere 10 ml/kg/gün) hayatın ilk gününden itibaren başlanır. Primer beslenme kaynağı amacı taşımadan 2 gün arttırmadan üçüncü günden sonra günlük arttırarak $<25\text{ ml/kg/gün}$ ($<20\text{ kcal/kg/gün}$) bebek enteral beslenir. Sonraki günlerde toplam günlük verilen miktar 150 ml/gün olacak şekilde parenteral beslenme paralel olarak kısılrken $10\text{-}20\text{ ml/kg/gün}$ şeklinde minimal enteral beslenme artırılır (16).

Minimal enteral beslenmenin gebelik yaşı <24 hafta olan bebeklerde bile güvenli olduğu bildirilmiştir. NEK gelişimini arttırmaz, bağırsak büyümesini teşvik eder ve atrofisini önler. Uzun süre beslenmeme durumunda bağırsak villüs yüksekliğinin kaybolduğu ve geçirgenliğin arttığı bilinmektedir. Yenidoğan hayvanlarda yapılan bir çalışmada hiç beslenmeyenlerle karşılaştırıldığında; kısa süreli periyodlarla erken enteral beslenen hayvanların intestinal mukoza kitlelerinin arttığı gösterilmiştir (17).

Ayrıca anne sütünün bağırsak dokusuna doğrudan temasının intestinal kitleyi ve DNA sentez hızını artırdığı da gösterilmiştir (18).

Bu bilgilerin eşliğinde; uzun süre total parenteral beslenme verilen, enteral beslenmeye geçişte gecikilen bebeklerin hastanede kalış sürelerinin ve buna bağlı olarak morbiditelerinin artması, prematüre bebeklerde MEB pratiğinin yaygınlaşmasına yol açmıştır. MEB'in olumlu özellikleri şunlardır (16) :

1. Parenteral beslenme süresini kısaltır
2. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi kısalır
3. Hastanede kalış süresi kısalır
4. Kolestaz sıklığını azaltır
5. Doğum ağırlığına ulaşma zamanı kısalır, daha hızlı ağırlık artışı sağlanır
6. Beslenme intoleransını azaltır
7. Gastrointestinal motiliteyi düzeltir
8. Sindirim ve emilim için gerekli Gİ enzimlerinin maturasyonunu artırır
9. İnsülin gibi hormonların sekresyonu ve anabolizması için gerekli inkretinlerin gelişimini uyarır
10. Villöz büyümeyi sağlar, intestinal geçirgenliği ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonu azaltır
11. Mineral emilimini ve mineralizasyonu düzeltir, osteopeni riskini azaltır
12. Doğal immunité oluşumunu hızlandırır
13. Fototerapi süresini azaltır

2.2.3. Prematürelerde enteral beslenmenin besinsel öğeleri :

Halen prematüreler için günümüzde en sık uygulanan postnatal beslenme pratiklerinin ve fetal beslenme arasındaki farklılıklar iyi anlaşılırsa; uygun postnatal büyümeyi sağlayacak standarttaki beslenme stratejilerinin geliştirilmesi daha kolay olacaktır. Çünkü yenidoğan pratiğindeki hali hazırdaki beslenme stratejileri, sadece yetecek kadar

lipid ve glukoz kullanarak, yüksek aminoasit alarak normal büyüyen fetusun beslenmesinden açıkça farklı görülmektedir. Bu farklılığın yaratacağı riskler ve faydalar çok fazla bilinmemektedir. Ama küçük prematürelde yürütülen mevcut beslenme pratiğinin sunduğu yüksek enerjili-düşük proteinli kompozisyonun hem büyüme geriliğine hem de yağ yönünde artmış bir vücut kitlesine neden olarak gelecekte obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromlara yol açacağına dair kanıtlar bulunmaktadır (19).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji Topluluğu ve Beslenme Komitesi' nin (ESPGHN) 2010'da yayınladığı prematürelerin (1000-1800 g arasında büyümekte olan) enteral beslenme desteğine yönelik önerileri şöyledir: (20)

1. Sıvı: 135-200 ml/gün, ortalama 150-180 ml/kg/gün'dür.

2. Enerji: 110-135 kcal/kg/gün önerisi intrauterin referanslara dayalı olarak yapılmıştır. Intrauterin büyümeden kasıt sadece benzer ağırlık artışı değil aynı zamanda benzer vücut kompozisyonudur. Daha yüksek ekstrauterin yağ depolanması termal ve mekanik korunma için gerekli görülebilir ancak intrauterin kompozisyon hedeflenmelidir. Klinik çalışmalar, taburculuk öncesi 100 kcal/kg/gün enerjinin bazı prematürelerin gereksinimlerini karşılamayacağını göstermiştir.

Gebelik yaşına göre küçük bebeklerin, gebelik yaşına göre normal bebeklerden daha fazla enerji ihtiyacı olabilir. Ancak yağ kitlesinden ziyade yağsız vücut kitlesi elde etmek 140-150 kcal/kg/gün gibi yüksek enerji sağlanması kısa dönemde zararsız görünse de doğrusal büyümeye katkısı net bilinmemekte ve yağ kitlesi artışıyla sonuçlanmaktadır. Uygun enerji verildiğinde yeterli büyüme sağlanamamış ise ve yağ malabsorbsiyonu yok ise enerji artırılmamalıdır; büyüme hızını kısıtlayan protein gibi diğer besinlerin eksikliği aranıp giderilmelidir Enerji/Protein oranı, 30 kcal/1g veya Protein/Enerji oranı 3.2-4.1 g/100 kcal olarak önerilir (20,21).

3. Protein (3.5-4.5 g/kg/gün, 3.2-4.1 g/100 kcal): Fetal protein birikimi gebeliğin ikinci yarısında 1.7 g/kg/gün iken bu miktar gebeliğin sonunda daha düşüktür. Zorunlu protein kayıpları 0.7 g/kg/gün'dür. Ayrıca cilt ve nefes ile kaybedilen nitrojen ile bu kayıplar artabilir. Klinik pratikte ilk bir hafta için tahmin edilen protein gereksinimi çeşitli sebeplerle tam karşılanamaz, özellikle küçük prematürelde protein açığı olabilir.

Ayrıca verilecek proteinin miktarı kadar spesifik aminoasitler açısından kalitesi de önemlidir. Ancak hangi aminoasitten ne kadar alınması gerektiği hakkında da yeterince bilgi yoktur. Miktar olarak proteinin 3-4.5 g/kg/gün verilmesi kabul edilebilir plazma albumin ve transtretin (prealbumin) seviyelerini sağlar. Prematürelerde ihtiyacın biraz üzerinde protein verilmesinin zararlı etkisi gösterilmemiş olmasına karşın; az bir protein açığı bile büyümeyi bozacaktır. Bu nedenle önerilen protein; < 1000 g bebeklerde 4-4.5 g/kg/gün, 1000-1800 g arasındakilerde 3.5-4 g/kg/gün' dür. 30-36 hafta arasındaki bebeklerde fraksiyonel büyüme hızı azaldığı için, protein hedefi 2-3 g/kg/gün' dür (20,22).

4. Lipidler (4.8-6.6 g/kg/gün, 4.4-6 g/kcal): Diyet lipidleri prematüre bebeğin enerji gereksiniminin, esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin ve yağda eriyen vitaminlerinin büyük çoğunluğunu karşılar. İntrauterin 3 g/kg/gün yağ birikimi, enteral alınan yağın %10-40 arasında malabsorbsiyonla kaybedilmesi, %15 önlenemez oksidasyonla kaybı ve emilen trigliseridin dokuda depolanmış trigliseride çevrilmesi hesaba katılınca; parenteral gereksinimin çok üstünde enteral olarak en az 3.8-4.8 g/kg/gün yağ alımı gerekmektedir. Maksimum ise 6.6 g/kg/gün'dür (toplam enerjinin %40-55'i). Eğer prematüre mamasına orta zincirli trigliserid eklenecek ise; toplam yağ içeriğinin %40'ı kadar olmalıdır (20).

5. Esansiyel yağ asitleri: Linoleik asid alımı 385-1549 mg/kg/gün veya 350-1400 mg/100 kcal olarak önerilmektedir. Eicosapentaenoik asid (EPA) ve docosahexaenoik asid (DHA) sentezinde esansiyel rol oynayan α -linoleik asit 55 mg/kg/gün önerilir.

6. Karbonhidratlar (11.6–13.2 g/kg/gün, 10.5–12 g/100 kcal): En önemli enerji kaynağı karbonhidratların primer ögesi olan glukoz beynin ana yakıtıdır. Glukoz, yağ asitlerinin ve çeşitli esansiyel olmayan aminoasidlerin denovo sentezi için önemli bir karbon kaynağıdır. Karbonhidrat alımının üst sınırı, toplam enerji harcamasından minimum protein ve yağ gereksinimleri için gerekli enerjinin çıkarılmasıyla elde edilen enerjinin glukoz eşdeğeridir (prematür mamalarında önerilen en fazla 12 g/100 kcal). Beyin ve diğer glukoz bağımlı organlar için protein ve nitrojen kaybının glukoneogenezi ve ketozisi sınırlayarak en aza indirgenmiş olduğu alt karbonhidrat alımı sınırıdır (prematüre mamaları için en az 10.5 g/100 kcal'dir) (20).

7. Günlük 60-90 mg/kg Ca retansiyonu için Ca/P: 2/1 olmalıdır.

Kalsiyum: 120-140 mg/kg/gün

Fosfat: 60-90 mg/kg/gün

8. Demir: Postnatal 2-6 hafta arasında (<1000 g 2-4 haftada) 2-3 mg/kg/gün verilir. Birçok kez eritrosit transfüzyonu almış ve ferritin değerleri yüksek bebeklerde demir başlanması ertelenir. Prematüre retinopatisi riskini artırdığı için 5 mg/kg/gün'den fazla dozda verilmemelidir. Eritropoetin tedavisi alanlar, anlamlı derecede kompanse edilememiş kan kaybı olan bebekler aldığı besindeki demir içeriğine ek olarak daha yüksek oranda demir ihtiyacı gösterebilirler. Taburculuk sonrası en az 6-12 ay aldığı besinin demir içeriği gözetilerek demir desteği sürdürülür (20).

9. Multivitamin preparatı 1 ml/gün genellikle tam enteral almaya başlayınca enteral verilir.

10. Vitamin D: Son dönemde infantların (25(OH)D) erişkinlerdeki gibi >80 nmol/L' nin üzerinde tutmak için dolaşan vitamin D'nin referans ve eşik değerlerinin artırılması için genel bir fikir birliği oluşmuştur. Gebelerdeki vitamin D eksikliği göz önüne de alınarak; fetal dönemde zaten düşük düzeyleri daha hızlı düzeltebilmek amacı ile prematürelerde daha yüksek vitamin D desteği gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle ilk 1 ayda 800-1000 IU/gün vitamin D alımı önerilmektedir. Böylelikle bir yandan serum 25(OH)D ve plazma 1,25(OH)2D seviyeleri düzelirken diğer yandan Ca emilim hızının artması beklenmektedir. Bu şekilde bazı mamalardaki Ca içeriği azaltılması sağlanabilir. Bu öneri hem anne sütü ile beslenen hem de mama ile beslenen bebekler için geçerlidir (20).

11. Probiyotikler: Farklı doz ve suşların kullanımı sonrası NEK' in azaldığına dair çalışmalar vardır. Ancak rutin kullanıma girmesi için etkinlik ve güvenliği hakkında daha fazla kanıt gereksinim vardır.

12. Prebiyotikler: İnsan sütünde 130' dan fazla oligosakkarid bulunmaktadır. Bunlar çok az emilerek, ince bağısakta sindirilmeden kolonda fermente olmaktadır. Bifidobakterilerin çoğalmasını ve gastrointestinal transportu hızlandırarak olumlu etki gösterebilirler. Prematüre bebeklere rutin verilmesi için daha çok kanıt gereksinim vardır.

13. Karnitin: Anne sütünde yeterince vardır. Sadece uzun süreli parenteral beslenenlerde eksikliği görülebilir; eksikliği düzeltmek için 100 mg/kg/gün oral verilir.

14. Eser elementler: Bütün eser elementler 3. trimesterde bebeğe geçer. Prematüre mamaları ve anne sütü yeterince içerdiği için eksiklik pek görülmez.

Tablo 1. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen günlük enteral beslenme dozları(23,24).

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen günlük enteral beslenme dozları					
Sıvı (ml/kg)	150-200	Elektrolitler (mEq/kg)		Vitaminler (Yağda eriyen)	
Enerji (kcal/kg)	105-130	Sodyum	2-3	Vitamin A (IU/kg)	700-1500
Protein (g/kg)	3-4	Potasyum (mEq/kg)	2-3	Vitamin D (IU/gün)	400
Karbonhidrat (% total)	40-50	Mg (mEq/kg)	2-3	Vitamin E (IU/kg)	6-12
Yağ(% total enerji)	40-55			Vitamin K (µg/kg)	8-10
Linoleik ve linolenik asit (% total enerji)	3	Eser elementler (µg/kg)		Vitaminler (Suda eriyen)	
		Çinko (µg/kg)	1000	Vitamin C (mg/kg)	18-24
Mineraller (mg/kg)		Bakır (µg/kg)	120-150	Tiamin (µg/kg)	180-240
Kalsiyum(mg/kg)	120-230	Selenyum	1,3-3	Riboflavin (µg/kg)	250-360
Fosfor(mg/kg)	60-140	Krom(µg/kg)	0,1-0,5	Niasin (mg/kg)	3,6-4,8
		Molibden (µg/kg)	0,3	Piridoksin (µg/kg)	150-210
		Manganez (µg/kg)	0,75-7,5	B12 (µg/kg)	0,3
		İyot (µg/kg)	30-60	Folik asit (µg/kg)	25-50
				Pantotenik asit (mg/kg)	1,2-1,7
				Biotin (µg/kg)	3,6-6

Tablo 2.Prematüre bebeklerde enerji ihtiyacı (25).

Prematüre bebeklerde enerji ihtiyacı (kcal/kg/gün)			
	Amerikan Pediatri Akademisi	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Komitesi	
		Ortalama	Sınırlar
Enerji ihtiyacı			
Metabolik hız	50	2,5	45-60
Aktivite	15	7,5	5-10
Soğuk stresi	10	7,5	5-10
Gıdaların termik etkisi	8	17,5	10-25
Enerji depolanması	25	25	20-30
Enerji kaybı	12	20	10-30
Tahmin edilen enerji ihtiyacı	120	130	95-165

2.2.4. Anne Sütünde Yağ

Anne sütü %3,5-4,5 oranında yağ içerir ve enerjinin %40-50'sini sağlar. Yağ içeriğinin %98'ini trigliseridler oluşturur. Yağ sentezi memenin alveolar hücrelerinde gerçekleşir ve memenin sağılması ve prolaktin sekresyonu ile stimüle olur. Araşidonik asit (AA) ve docasaheksaenoik asit (DHA) iki önemli yağ asitidir ve beyin, retina gelişimini destekler. AA ve DHA prematüre bebeklerin anne sütünde daha fazla bulunur. Anne sütü yağ absorpsiyonunu arttırıcı faktörlere sahiptir (26).

Prematüre bebekler için anne sütünün diğer avantajları:

1. Whey proteinleri
2. Yağ çinko ve demir emiliminin artması
3. Düşük renal solüt yük
4. Antienfektif faktörlerin varlığı
5. Anne bebek arasındaki iletişimin sağlanması
6. Nekrotizan enterokolit ve geç sepsis gelişiliminin önlenmesi
7. Anne sütünde lipit emilimini kolaylaştıran faktörlerin bulunması (safra vs.)

2.2.5. Prematüre Mamaları

Prematüre bebekler eğer anne sütü alamayacaklarsa, ikinci seçenek olarak banka sütü; üçüncü seçenek olarak spesifik bir mamayla beslenmelidir.

Mamaların besin içerikleri oldukça farklıdır. Prematüre mamalarındaki karbohidrat, laktoz ve glukoz polimerlerinden oluşur. Prematürelerin erken beslenmesi, intestinal laktaz aktivitesini artırabilir. Prematürelerde laktoz intoleransı nadir bir problemdir. Çoğu ÇDDA bebek anne sütü ve laktozlu mamaları tolere edebilmektedir (28).

Prematüre mamalarındaki glukoz polimerleri kalsiyum absorpsiyonunu artırır, osmolariteyi düşürür ve iyi tolere edilmeyi sağlar. Prematüre mamalarındaki protein whey proteindir ve inek sütünden elde edilir. Whey proteini, daha fazla sistein, daha az methionin içerir. Prematüre bebeğin methionini sisteine çevirecek enzimi olmadığından oldukça uygundur (29).

Whey predominant proteinle beslenen prematüre bebeklerde, kazein predominant beslenenlere göre daha fazla büyüme artışı saptanmıştır (30).

Prematürelerin plazma ve idrar aminoasit konsantrasyonunda farklılık saptanmıştır. Whey predominant beslenenlerde, sistein atılımı ve retansiyonu farklıdır. Her iki mamayı da alan bebeklerin gastrik boşalma zamanlarında farklılık saptanmamıştır. Whey predominant mama ile beslenme prematüre bebeklerde laktobezoar oluşumunu engeller (31).

Bütün prematüre mamalarında protein miktarı, standart mamalara göre yüksektir. Nitrojen birikimi, direkt protein alımı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalara göre, günlük 3,5 g/kg protein alımı, metabolik olarak iyi tolere edilir. Daha iyi nitrojen birikimi ve hızlı ağırlık alımını sağlar (32).

APA, 1800 gram altında, günlük 3,5-4 g/kg protein ve 2,9-3,3 g protein/100 kcal alımını önermektedir. Prematüre mamalarındaki total kaloringin %47'sini yağlar karşılar. Yağlar uzun ve orta zincirli trigliseridlerden oluşur. Zaman zaman prematürelerde duodenal ve pankreatik lipazın az seviyede bulunması, malabsorpsiyona neden olabilir. Anne sütündeki ya da mamadaki yağ asit partikülünün büyüklüğü gastrik emilim seviyesini etkilemez (33).

Prematüre mamalarındaki yağ asitlerinin %50'si orta zincirli yağ asitleri gastrointestinal sistem toleransını etkilemez; kalsiyum absorpsiyonunu, nitrojen retansiyonunu, lipogenezi ve ağırlık kazanımını artırır. Orta zincirli yağ asitleri, safra asitleriyle birlikte miçel formasyonunda midede emilir. Çoğu orta zincirli yağ asidi karnitinden bağımsız olarak emilir. Prematüre bebeklerde düşük karnitin seviyesi olduğundan bu durum önemlidir (34).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA), tüm bebeklere demir içeren mamalar önermektedir (27). Ağırlığı 1800 gram altında olan bebeklerde yapılan bir çalışmada yüksek demir (15 mg/kg) ve düşük demir (3 mg/kg) ile beslenen gruplar karşılaştırıldığında, yüksek demir ile beslenen grupta demir emilimi daha iyi bulunmuştur (35).

Prematüre mamalarındaki mineral içeriği term mamalarına göre yüksektir. Kalsiyum ve fosfor oranı en önemli farklılıktır. Prematüre mamalarında elektrolit ve vitamin içeriği daha fazladır (36).

2.3.PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Prematüre bebeğin sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri RDS, prematüre anemisi, prematüre apnesi, ROP, PDA, NEK, IVK, BPD, prematüre osteopenisi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve infeksiyonlardır (37).

2.3.1. Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık gastrointestinal acil durum NEK' dir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnsidansı merkezden merkeze ve aynı merkez içinde dönemsel olarak değişmektedir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin %5-10' unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (38). NEK ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder (39). Çeşitli faktörlerin (iskemi, luminal substratlar, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, intestinal mukozal perfüzyonun ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Gastrointestinal sistemin

immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (38). İmmatürite, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (39). Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (39). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Prematürelerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşıyla ters orantılıdır (37).

Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalanılır (40) (Tablo3).

Tablo 3. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (Bell sınıflaması) (40)

EVRE	Sisitemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK Şüphesi)	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Belirgin, residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik
Evre IB (NEK Şüphesi)	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Isı dengesizliği apne, bradikardi letarji	Hafif distansiyon gaitada gizli kan barsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon, ileus pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Isı dengesizliği apne bradikardi letarji hafif metabolik asidoz hafif trombositopeni	Belirgin residü, barsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyonu, ileus pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik 14 gün, asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon belirgin apne bradikardi metabolik ve solunumsal asidoz DİK nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, generalize peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik 14 gün asidoz için bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı inotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon belirgin apne bradikardi metabolik ve solunumsal asidoz DİK nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması abdominal hassasiyet abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle,generalize peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus pnömatozis intestinalis portal vende gaz, belirgin asit pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon antibiyotik 14 gün asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı inotropik ajanlar cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DiK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

2.3.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Günümüzde prematürelerin kronik akciğer hastalığını tanımlarken bronkopulmoner displazi terimi kullanılmaktadır. BPD'nin kronik akciğer hastalığı terimine göre yenidoğan dönemindeki akciğer sorunlarını vurgulaması açısından daha uygun olduğu kabul edilmiştir. Geleneksel olarak BPD, < 32 haftanın altındaki prematürelerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen gereksinimi olan, $\geq$ 32 hafta prematürelerde postnatal 56. gün oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA prematürelerde %10, ÇDDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (39). Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health” tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (Tablo 4) (41).

Tablo 4. Bronkopulmoner Displazinin Tanı Kriterleri (41)

Gebelik yaşı	<32 hafta	$\geq$ 32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21"den fazla oksijen gereksinimine ek olarak		
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30"dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30"dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3' ü <1000 gram ve 28. gestasyonel haftadan küçük doğan prematürelerdir (39). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla

seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, akciğer fonksiyonunu artırmak amacıyla sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroidler sayılabilir (41). Korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve sürfaktan uygulaması prematüre bebeklerde yaşam oranını ve BPD'nin şiddetini azaltır (42).

2.3.3 Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır. Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36, temporal retinada 40. gestasyon haftasında tamamlanır. Gestasyon haftası küçüldükçe prematüre retinopatisi riski artmaktadır. Yirmiyedi haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oranda azalma göstermektedir (43).

Prematüre retinopatisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı 70-90 mmHg arasında sağlanan prematürelerde, 88-98 mmHg grubuna göre prematüre retinopatisi insidansının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (44).

Bunun haricinde aşırı prematüre olma, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, GM-IVK, anemi, kan tarsfüzyonu, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir (45).

ROP, prematüre bebeklerde immatür retinanın vasküler gelişimini etkileyerek körlüğe kadar ilerleyebilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı daha düşük bebeklerin yaşama şansının artmasıyla ROP önemi giderek artan bir morbidite haline gelmeye başlamıştır. Patogenezinde önceleri yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı vazokonstriksiyon ve obliterasyon ardından neovaskülarizasyonun olduğu düşünülmekteydi. Ancak bugün retinanın periferinde bulunan spindle hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ile karşılaşan bu hücreler aktive olmakta ve bir anjiogenik faktör salgılayarak vazoproliferasyonu artırmaktadır (46).

Süperoksit dismutaz enzimi olgunlaşma süreciyle artan ve oksijen toksisitesine karşı hücrel korunmayı sağlayan başlıca enzimdir (47).

Prematürelde bu enzimin eksikliği ROP riskini artıran bir faktördür.

Uluslar arası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirmesi (ICROP-1984)(48)

1. Evre I: Avasküler ve neovasküler zonlar arasında demarkasyon hattının belirmesi

2. Evre II: Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriövenöz şant oluşması

3. Evre III: Kabartıyla birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon

4. Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşması

Evre IVa : Retina periferinde görülen makulayı içine almayan , konkav traksiyonel tipte retina dekolmanıdır.

Evre IVb : Dekolman posteriora doğru ilerleyerek foveayı da içine alması

5. Plus hastalık: Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon

Evre I ve II’de % 82 oranında regresyon olur. Evre III’te regresyon olabilir veya evre IV-V’e ilerleyebilir. Prematüre retinopatisi komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür (49).

Tarama kapsamına alınacak bebekler: American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve strabismus kriterlerine göre 1500 gram ve altında, 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gram üzerinde olup klinik olarak problemleri olan bebeklerin (uzun süre oksijen almış veya perinatal hipoksik zedelenme düşünülen bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi yapılmalıdır (50). Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine ise 1500 gram ve altında veya 31 hafta ve altında olan her bebeğin göz hekimi tarafından muayene edilmesini önermektedir. Muayene zamanı postkonsepsiyonel 32. hafta veya postnatal 5-6 haftadır. Daha sonra da aralıklarla bebek kontrole çağrılır (50).

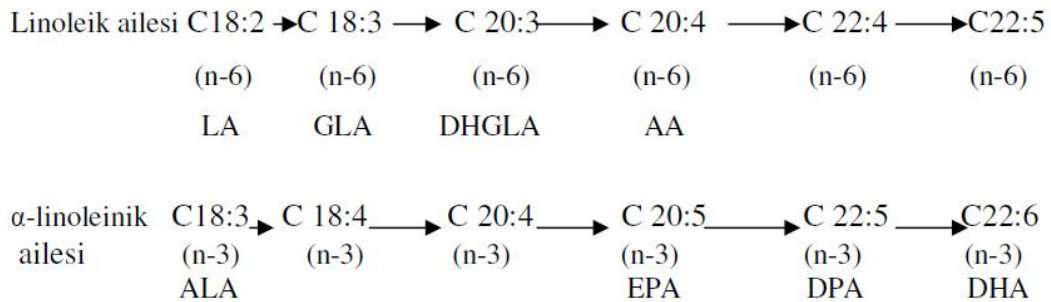
ROP tedavisi 3 kategoriye ayrılır. Profilaktik tedavide amaç ROP gelişim,ne engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise sekel gelişmeden ROP'un doğal seyri değiştirilmeye çalışılır (Lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi, intervitreale anti-VEGF uygulaması). Düzeltici tedavide retina dekolmanı gibi anatomik problemleri düzeltmek için onarılır (Skleral çökertme, vitreoretinal cerrahi (51).

2.4.ZEYTİNYAĞI

Yağ asitleri satüre (doymuş: içinde çift bağ taşımayan) ve mono-poliansatüre (doymamış: bir veya birden fazla çift bağ bulunduran) şeklinde sınıflandırılır. İnsanlarda linoleik (C18:2 n6), alfa-linolenik (C18:3 n3) ve arasidonik (C20:4n6) asitler esansiyel poliansatüre yağ asitleridir (PUFA). Ancak arasidonik asit linoleik asitten endojen olarak sentez edilebilir. Arasidonik asit membranlarda bulunur ve fosfolipidlerdeki yağ asitlerinin %5-15'ini oluşturur (52).

Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) n-6 (omega 6) ve n-3 (omega 3) aileleri olarak iki ana ailesi vardır. Memeli hücreler n-6 veya n-3 PUFA'ları de novo sentez edemezler. Çünkü n-6 veya n-3 pozisyona çift bağlanma için D12 ve D15 desaturaz enzimleri bulunmamaktadır (bu enzimler bitkilerde bulunur).

Yaygın olarak tüketilen PUFA'lar linoleik asit (C18:2 n-6) ve alfa-linolenik asitlerdir (C18:3 n-3). Bu yağ asitleri tüketildiği zaman uzun zincirli ve çoklu doymamış derivatlarına dönüşebilmektedir (53, 54). Böylece linoleik asit (LA) arasidonik asite (AA) (20:4 n-6) ve alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5n-3) ve dokosapentaenoik asite (DPA) (22:5 n-3) dönüşür (53, 54) (Şekil1).



Şekil 1. LA ve ALA 'nın uzun zincirli PUFA 'lara dönüşümü.

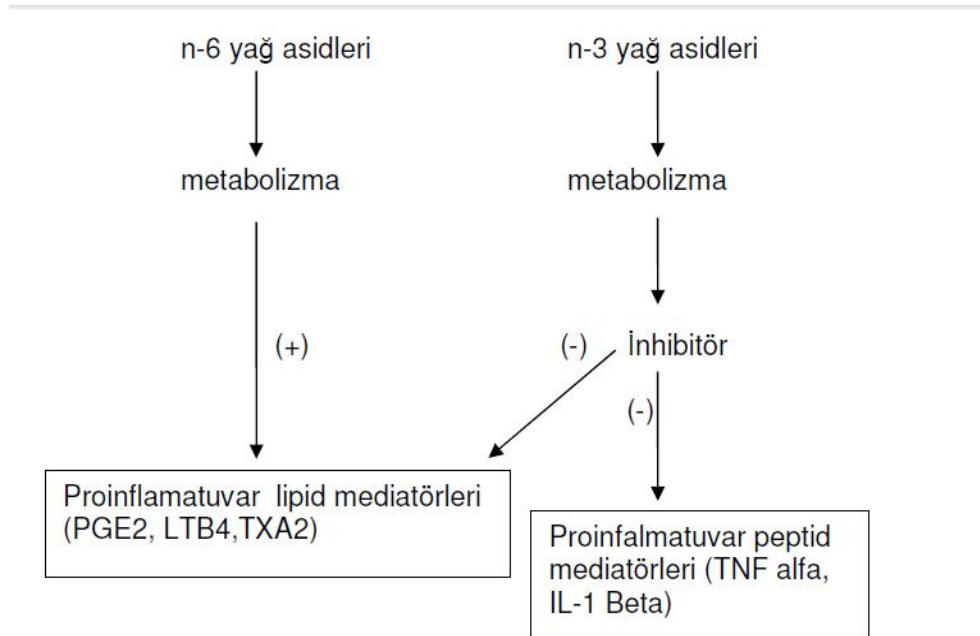
(LA; linoleik asit ALA; alfa-linolenik asid EPA; eikosapentaenoik asid, DPA; dokosapentaenoik asid, DHA; dokosaheksaenoik asid, GLA; gama-linoleik asid, DHGLA; dihimo GLA, AA; arasıdonik asid)

Prekürsör esansiyel yağ asitlerinden elde edilen LC-PUFA'nın (uzun zincirli poliansatüre yağ asiti 20 ve 22 karbon atomlu) endojen sentezi prematüre ve matür bebeklerde kısıtlıdır (55).

Alfa linolenik asitten sentezlenen dokosahekzoenoik asit (DHA: C22:6 _3) retinada, serebral kortekste, testislerde ve spermde yüksek konsantrasyonda bulunur (56).

Prematüre bebeklerde normal retinal ve beyin gelişimi için DHA düzeyinin yeterli miktarda olması gereklidir (52,56). Bu nedenle intravenöz lipid emülsiyonlarda (İLE) az miktarda linoleik asit kullanımına doğru gidilmektedir (55,57).

Linoleik asitin arasıdonik asite yüksek dönüşümü proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretimine yol açabilmektedir. Tersine omega-3 yağ asitlerinden derivate olan sitokinler ise genellikle anti inflamatuvar olarak gözönünde tutulmaktadır (57, 58) (Şekil 2).



Şekil 2. Yağ asitlerinin (n-6 ve n-3) inflamatuvar etkileri

LT; lökotrien, PG; prostaglandin, TX; tromboksan, TNFalfa; tümör nekrozis faktör alfa, IL1-B; interleokin1 beta

Omega 6 yağ asitlerinin proinflamatuvar, omega 3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir (59).

Zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonunda olduğu gibi, yüksek içerikli oleik asit (18:1n-9) (MUFA) alımıyla aşırı PUFA alımından kaçınılmış olunur, peroksidasyon riski ve serbest radikal oluşumu azalır, hücre membran toksisitesinden korunulur (60).

Lipid emülsiyonları E vitamini gibi yağda eriyen antioksidan taşırlar. Alfa-tokoferol, bir serbest radikal toplayıcısı olarak iş görür. Alfa-tokoferolün, endotel ve immün hücreler üzerine koruyucu etkisi vardır.

Prematüre bebekler üzerinde iki intravenöz lipit emülsiyonunun (İLE) karşılaştırdığı çalışmada zeytinyağı bazlı İLE verilen prematüre bebeklerde iyi bir vitamin E durumu sağlanmıştır.

Antioksidan niteliği olan vitamin E'nin bu durumu zeytinyağı bazlı İLE ile yüksek alfa tokoferol sağlanması ve düşük PUFA alımıyla ilişkilendirilmiştir. Fakat bu çalışmada oksidan kapasiteyi gösteren idrarda Malondialdehid (MDA)/kreatinin oranı her iki grupta da benzer oranda yüksek bulunmuştur. Bu yüksek değerler, yoğun bakım tedavisinin prematüre bebeklerde oksidatif stresi artırdığını düşündürmüştür (55). Serbest radikal aktivitesindeki artış oksijen toksisitesi gibi çeşitli hastalığı olan yenidoğanlarda gözlenmektedir (61). Bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) prematür bebeklerde serbest oksijen radikal aktivitesi ile ilişkili hastalıklardır (62-64). Enfeksiyon, yoğun bakım tedavisi, hiperbarik oksijen alımı, lipid peroksitlerin infüzyonu süresince yüksek oksidatif strese maruz kalan bu bebeklerin düşük antioksidatif kapasiteleri bir dezavantaj olmaktadır (55).

Zeytinyağının öncelikle vurgulanması gereken en önemli karakteristiği, yapısında % 55–83 oranında bir monoenik asit olan oleik asiti (C 18:1, n–9) içermesi ve buna karşın içerdiği doymuş yağ asitleri toplamının, sadece % 8–20 arasında değişmesidir. Bunun yanında zeytinyağının yağ asitleri yönünden gösterdiği diğer bir özellik ise, % 5–15 oranında ve dienoik yapıda bir elzem yağ asiti olan, linoleik asiti (C 18:2, n- 9, 12) içermesidir. Zeytinyağının bileşiminde yer alan yağ asitlerinin miktarı, iklim koşullarına

değişen pek çok faktöre bağlı olarak farklılık gösterirse de, Uluslar arası Zeytinyağı Konseyi tarafından, Tablo 5’de verildiği gibi belirlenmiştir (65).

Tablo 5. Zeytinyağı bileşiminde yer alan yağ asitleri ve miktarları, (Kiritsakis 1998) (65).

Yağ Asitleri	Miktarı (%)
Oleik asit	55.0 – 83. 0
Palmitik asit	7.5 – 20. 0
Linoleik asit	3.5 – 21. 0
Stearik asit	0.5 – 5 .0
Palmitoleik asit	0.3 – 3. 5
Linolenik asit	0.9
Miristik asit	0.1
Araşidik asit	0.6
Behenik asit	0.2
Lignoserik asit	0.2
Heptadekanoik asit	0.3
Heptadesenoik asit	0.3
Aykosenoik (Gadoleik) asit	0.4

Zeytinyağının bileşiminde bulunan doğal antioksidanlar kapsamında, fenoller, fenolik asitler ve polifenoller gibi fenolik bileşikler yanında, farklı biyolojik ve antioksidatif etkiye sahip olan tokoferoller de yer almaktadır. Bunlardan zeytinyağındaki tokoferollerin yaklaşık % 90’ını, Tablo 6’da görüldüğü gibi, biyolojik yönden en yüksek vitamin etkinliğine, ya da biyolojik aktiviteye sahip olan alfa-tokoferol oluşturmakta ve miktarı, 150–170 mg/kg arasında değişmektedir. Ayrıca zeytinyağında bulunan alfa-tokoferol miktarı, özellikle içerdiği poligenik yağ asitleri (yapısında birden fazla çift bağ içerir) yönünden değerlendirildiğinde, zeytinyağındaki alfa-tokoferol / poligenik yağ asiti oranının, Tablo 6’da görüldüğü gibi diğer yağlardakine kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum hem yağın içerdiği esas yağ asitlerinden sentezlenen yüksek biyolojik aktiviteye sahip maddelerin etkin bir şekilde oluşturulması, hem de

zeytinyağının oksidatif bozulmalara karşı direncini artırması yönünden çok önemli bir özelliktir (66).

Tablo 6. Değişik tokoferollerin α -tokoferol ile kıyaslandığında gösterdikleri vitamin aktivitesi, (Viola 1970) (66).

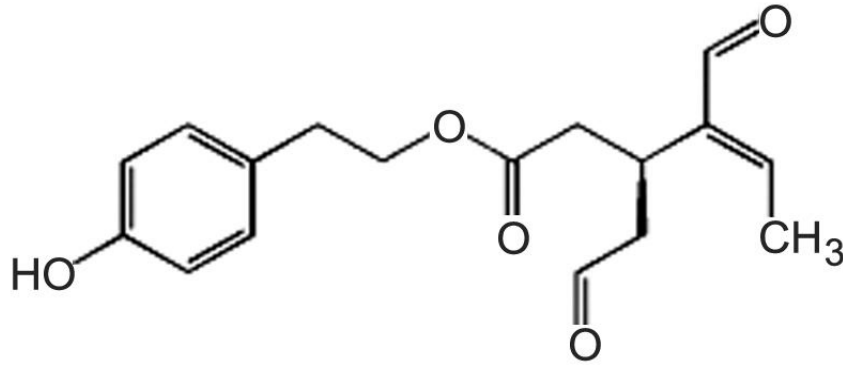
Tokoferoller	Biyolojik Etkinlik
α -tokoferol	100
β -tokoferol	50
γ -tokoferol	20
Δ -tokoferol	10

Ayrıca zeytinyağında oldukça yüksek miktar ve sayıda bulunan fenolik bileşiklerin tümü antioksidatif etkiye sahiptir. Bunun yanında, özellikle fenolik asitlerin ortamdaki metalleri bağlayarak, onların aktif radikal oluşturmalarını önlemesi, yağın sıcak ve soğuk ortamlarda oksidatif tepkimelere karşı gösterdiği direnci daha bir artırmakta ve zeytinyağına, en stabil sıvı yağ olma niteliğini kazandırmaktadır (66).

Tablo 7. Zeytinyağı ile kimi tohum yağlarındaki tokoferol / poligenik yağ asitleri oranları, (Viola 1971) (66).

Yağ Çeşidi	α -Tokoferol (mg/kg)	Toplam PUFA (g/kg)	α -Tokoferol / PUFA
Soya yağı	175	570	0.30
Yerfıstığı yağı	100	200	0.50
Pamuk yağı	300	400	0.75
Ayçiçeği yağı	250	570	0.40
Mısırözü yağı	200	400	0.50
Kolza yağı	175	170	1.00
Natürel Zeytinyağı	150	80	1.87

Zeytinyağının bileşiminde yer alan başlıca fitosteroller; başta b-sitosterol olmak üzere, kampesterol, stigmasterol ve Δ -5-avenasterol olarak saptanmıştır. Toplam sterol içeriğinde bunların dağılım oranları % 89.5 b-sitosterol, % 2.0 kampesterol, % 0.5 stigmasterol ve % 8.0 Δ -5-avenasterol şeklinde saptandığından, zeytinyağı b-sitosterol içeriği yüksek olan tek yağ olarak da bilinmektedir. Yapılan araştırmalara göre b-sitosterol, yağların sindirilmesi sırasında karışımında bulunan kolesterolün bağırsaklardaki emilimini önlemektedir. Bu özellik dikkate alındığında, zeytinyağı tüketiminin vücuttaki eksojen kolesterol düzeyini kontrol etmek yönünden ne denli işlevsel olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Beauchamp ve arkadaşları oleocanthal ve ibuprofen arasında farmakolojik benzerlik bulmuşlardır (67). Oleocanthal doza bağımlı inflamatuvar enzim olan COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda, eşit konsantrasyonda ibuprofene göre daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir. İn-vitro yapılan bir çalışmada 25mM oleocanthalin COX aktivitesini % 41-57 inhibe ettiği, buna rağmen 25mM ibuprofenin COX aktivitesini % 13-18 inhibe ettiği gösterilmiştir (67). Oleocanthal zeytinyağının fenolik komponentler içerisinde % 10' nu oluşturmaya rağmen kronik hastalık riskinin azalmasında daha fazla katkı sağladığı gösterilmiştir (68).



Şekil 3. Oleocanthal kimyasal yapısı

2.5. PREMATÜRELERDE YAĞ ASİTLERİ

Prematürelerde yağ alımı ile ilgili ana problem steatore'ye eğiliminin artmış olmasıdır. Prematürelerde yağ emiliminin azalmış olmasının nedenleri şunlardır: (69)

- Azalmış pankreatik lipaz ve karboksilik ester hidrolaz aktivitesi
- Azalmış safra asit ve sekresyon oranı

- Azalmış lingual lipaz aktivitesi

Önerilen yağ alımı insan sütü içeriğine, enerji ihtiyacına ve esansiyel yağ asiti ihtiyacına dayanır. Günlük önerilen alınması gereken yağ miktarı 5-7 g/kg/gün'dür. Esansiyel yağ asitleri olan linoleik (LA) ve linolenik asit (LNA), prostoglandin ve lökotrienler gibi birçok faktörün yapımında kullanılır. Bu yağ asitleri anne sütünde mevcut olup özellikle retina ve sinir sisteminde konsantre şekilde bulunurlar (70).

Diyetle alınan yağların otooksidasyondan korunması için E vitaminine ihtiyaç vardır. Prematürelerde vitamin depoları yetersiz olduğu için ve GİS'te yağ hasarı daha fazla olduğu için ilave E vitamini verilmesi gerekmektedir. Önerilen E vitamini dozu 0,6-0,7 Ü/100 kcal'dir (71).

Orta zincirli yağ asitleri safra asidinden bağımsız emildikleri için prematürelerde tercih edilir. Yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri genellikle mideden emilir. Anne sütünde orta zincirli yağ asitleri oranı matürlerde %10 ve prematürelerde %15'dir (72).

Zeytinyağı ve orta zincirli trigliserit (MCT) içeren yağ solüsyonları da vardır. Zeytinyağı içeren solüsyonların (ClinOleic; Baxter) yenidoğanda kullanımı ile ilgili literatürde az veri bulunmaktadır. MCT içeren yağ solüsyonları ise şilotoraks veya yağ asit oksidasyon defektleri gibi metabolik hastalıklarda tercih edilmektedir. Uzun zincirli trigliserit içeren solüsyonlarla karşılaştırıldığında MCT ve zeytinyağı içeren solüsyonlar daha yüksek vitamin E: poliansatüre yağ asit oranı ve daha düşük serum kolesterolü sağlarlar, daha hızlı hidrolize olurlar, ancak protein yapınmasını desteklemede daha az etkindirler (73).

3. HASTALAR VE METOD

Çalışma Kasım 2013 – Kasım 2014 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğan prematüre bebekler ile çeşitli sağlık kuruluşlarında veya evde doğup Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan prematüre bebekler de yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 04.04.2014 tarihindeki aldığı 96681246/124 no'lu kararla onaylandı. Otuz dört hafta ve/veya 2000 gram altı bebekler çalışmaya alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisine yatırılan 126 prematüre hasta prospektif olarak takip edildi. Yoğun bakımda takipleri yapılan bu hastalardan kabul kriterlerini (Tablo 8) karşılayan 54 prematüre çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterlerinden (Tablo 9) herhangi bir tanesi veya fazlasına sahip olan hastalardan 72 prematüre çalışmaya alınmadı.

Tablo 8. Çalışmaya Kabul Kriterleri

1.	Gestasyon yaşı $\leq$ 34 hafta
2.	$\leq$ 2000g
3.	Ailenin bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmesi

Tablo 9. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1.	Major kongenital anomali varlığı
2.	Hidrops fetalis
3.	Maternal ilaç ve/veya madde kullanımı
4.	Metabolik hastalık şüphesi veya tanı varlığı
5.	Maternal diabetes melitus varlığı
6.	Erken neonatal sepsis
7.	Bir aydan daha kısa süre yatan prematüreler

Çalışmaya alınan 54 prematüre aile onamları alınarak randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup-1 (n:27) enteral zeytinyağ takviyesi alan, grup-2 (n:27) ise enteral zeytinyağı almayan gruptu. Grup-1'deki 40 cc/kg/gün enteral beslenmeye başlayan prematürelerin mamalarına veya anne sütüne 1gr/kg/gün zeytinyağı enteral olarak eklenmeye başlandı. Tolere eden prematürelerin enteral beslenmelerindeki zeytinyağ miktarı 5 gün içerisinde 2 gr/kg/gün'e çıkıldı (Komili marka sızma zeytinyağı kullanıldı).

Prematüre bebeklerin zeytinyağını tolere edip edemedikleri, zeytinyağının bağırsak motilitesi ve emilimi üzerine olan etkileri, kan ve lipit profili(Roche Hitachi Cobas-8000) üzerine olan olumlu ve olumsuz etkileri takip edilen parametrelerle kontrol edildi: günlük ağırlık artışı (seca marka bebek tartısı kullanıldı), günlük çıkardığı gaita sayısı, gaitada yağ, gaitada gizli veya aşık kan, beslenme intoleransı (NEK açısından takip) ve biyokimyasal parametreler. Gaitada gizli kan (Sentifob marka aletle ölçümü yapıldı)ve gaitada yağ(mikroskopi altında sudan-3 boyası damlatılarak) haftalık olarak değerlendirildi. Ayrıca bebeklerin ventilatörde kalma süreleri, aldığı oksijen alma günleri, ROP muayene bulguları kaydedildi.

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 21.0 kullanıldı. Ortalamalar, standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda, değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisine yatırılan 126 prematüre hasta prospektif olarak takip edildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 54 prematüre bebek randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup-1 (n:27) enteral zeytinyağ takviyesi alan, grup-2 (n:27) ise enteral zeytinyağ almayan grup olarak belirlendi. Randomize olarak ikiye ayrılmış grupların gebelik haftası homojen olarak dağılmaktaydı ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p \geq 0.05$) (Tablo 10).

Tablo10. Grup-1 ve Grup-2 'nin takip edilen parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup-1 (z.yağ alan) n=27 K:9 E:18	Grup-2 (z.yağ almayan) n=27 K:13 E:14	p değeri
GebelikHaftası	30± 1,7 (26-34)	30±2,2 (25-34)	0,391
Tabuculuk ağırlığı (g)	2220±493 (1780-3900)	2190±402 (1620-3280)	0,691
Doğum ağırlığı(g)	1120±316 (710-1860)	1340±325 (630-1720)	0,383
Ağırlık farkı ¹ (g)	1050±506 (210-2390)	810±425 (540-2650)	0,188
Ortalama günlük ağırlık (gram/gün)	18±5,1 (4-30)	19±3 (11-22)	0,917
Yatış süresi (gün)	56±24 (30-137)	47±23 (32-120)	0,222
TPN(gün)	28±19 (6-74)	26±18 (4-68)	0,473
Antibiyotik alma süresi(gün)	12,4* (0-88)	22,8* (0-71)	0,003
Gaita Sayısı/gün	1,5±0,7 (0,7-3)	1,2±0,7 (0,5-4)	0,430
Oksijen alma süresi(gün)	15±23 (0-71)	12±29 (0-115)	0,614
Ventilatörde kalma süresi(gün)	4,3* (0-38)	9,4* (0-67)	0,408
Kolesterol ² (mg/dl)	100±29 (54-159)	91±25 (54-168)	0,233
TG ² (mg/dl)	97±46 (34-245)	86±35 (41-179)	0,723
LDL ² (mg/dl)	53±25 (11-111)	44±22 (16-108)	0,381
HDL ² (mg/dl)	26±12 (10-53)	29±12 (10-52)	0,559

Median ± sd

*:mean (Min-Max)

p≤0,05

¹Taburcu ağırlığından doğum ağırlığının çıkartılması ile elde edildi.

²Yağ alan grup için minimum 2 hafta enteral yağ aldıktan sonraki ortalama değerlerdir.

TPN: Total parenteral nutrition, TG: Trigliserid, LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

Grup-1 ve grup-2 prematürelerin haftasından bağımsız bakılan doğum ağırlığı, taburculuk ağırlığı, ağırlık farkı, ortalama günlük ağırlıkları, ventilatörde kalma süresi, oksijen alma süresi, kan lipid değerleri gibi parametreler karşılaştırıldı. Gruplar arasında

antibiyotik alma süreleri dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 10).

Grup-1 prematürelerde ≤ 28 hafta olan 1 kız, 5 erkek varken >28 hafta 8 kız ve 13 erkek prematüre vardı.

Grup-2’de ≤ 28 hafta 3 kız, 3 erkek prematüre bulunurken, >28 hafta 10 kız ve 11 erkek prematüre vardı. Grup-1 ve grup-2 prematüreler 28 hafta altı ve 28 hafta üstü olarak değerlendirmesi yapıldığında 28 hafta üstü prematürelerin antibiyotik kullanım sürelerinin azlığı dışında çalışmada kullanılan diğer parametreler bakımından anlamlılık bulunmadı.

Grup-1 deki hastaların cinsiyetten bağımsız doğum ağırlığı ortalaması 1120 ± 316 (710-1860) gram iken grup-2’de 1340 ± 325 (630-1720) gram olarak bulundu.

Grup-1 deki hastaların cinsiyetten bağımsız taburculuk ağırlığı ortalaması 2220 ± 493 (1780-3900) gram iken grup-2’de 2190 ± 402 (1620-3280) gram idi. Grup-1’deki hastalarda ortalama ağırlık artışı $18\pm 5,1$ (4-30) gram/gün iken, grup-2 hastalarda ortalama ağırlık artışı 19 ± 3 (11-22) gram/gün’ idi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Grup-1 prematürelerde ortalama günlük gaita sayısı $1,5\pm 0,7$ (0,7-3) iken grup-2’de $1,2\pm 0,7$ (0,5-4) olarak saptandı ($p>0,05$). Bu iki grup arasındaki doğum ağırlığı ile taburculuk ağırlığı arasındaki fark Banferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Zeytinyağ alımı sonrası dönemde grup-1 hastalarının kan TG seviyeleri 97 ± 46 (34-245) mg/dl, grup-2 hastalarında 86 ± 35 (41-179) olarak bulundu. Bu değer Erciyes Üniversitesi Biyokimya laboratuvarı serum TGs oranı referans aralığında bulundu (40-160 mg/dl) (Tablo 10). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Grup-1 hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ortalaması 56 ± 24 (30-137) gün iken, grup-2’de yatış süresi 47 ± 23 (32-120) gündü. Gruplar arasında yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p\geq 0,05$). Grup-1 ve grup-2 prematürelerde antibiyotik kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ($p\leq 0,05$) antibiyotik kullanım süresi grup-1 prematürelerde daha azdır [grup-1’de 6 ± 20 (0-88), grup-2’de 15 ± 19 (0-71)]

Tablo 11. 28 hafta altı prematürelerde Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırması.

	Grup-1 (n=6) K:1 E:5	Grup-2 (n=6) K:3 E:3	Pdeğeri
Gebelik Haftası	28±0,8 (26-28)	28±1,3 (25-28)	0,818
Tabuculuk ağırlığı(g)	2220±574 (1980-3430)	2190±581 (1690-3280)	0,601
Doğum ağırlığı(g)	1030±108 (840-1140)	1075±235 (630-1350)	0,890
Ağırlık farkı ¹ (g)	1220±640 (580-2390)	965±763 (650-2650)	0,720
Ortalama günlük ağırlık (gram/gün)	17,5±3,1 (14-23)	19±2,7 (15-22)	0,703
Yatış süresi (gün)	76±30 (46-137)	56±30 (35-120)	0,370
TPN(gün)	47±21 (12-74)	22±17 (17-62)	0,240
Antibiyotik alma süresi(gün)	24,3* (5-88)	21,3* (7-58)	0,394
Gaita Sayısı/gün	1,3±0,5 (0,7-2,1)	0,9±0,5 (0,5-1,6)	0,425
Oksijen alma süresi(gün)	34,5±28 (0-66)	27,5±32 (3-81)	0,847
Ventilatörde kalma süresi(gün)	14,3* (0-38)	16,3* (0-67)	0,937
Kolesterol (mg/dl) ²	104±22 (100-159)	102±52 (54-116)	0,394
TG(mg/dl) ²	85±48 (50-171)	94±52 (41-179)	0,973
LDL(mg/dl) ²	65±18 (50-101)	40±16 (16-66)	0,255
HDL(mg/dl) ²	23±14 (13-46)	31±6 (24-41)	0,580

Median ± sd

*:mean (Min-Max)

p≤ 0,05

¹Taburcu ağırlığından doğum ağırlığının çıkartılması ile elde edildi.

²Yağ alan grup için minimum 2 hafta enteral yağ aldıktan sonraki ortalama değerlerdir.

TPN: Total parenteral nutrition, TG: Trigliserid, LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

Tablo 12. 28 haftanın üzerindeki prematürelerde Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırması.

	Grup-1 (n=21) K:8 E:13	Grup-2 (n=21) K:10 E:11	Pdeğeri
Gebelik Haftası	30±1,3 (29-34)	31±1,6 (29-34)	0,125
Tabuculuk ağırlığı(g)	2220±477 (1780-3900)	2190±354 (1620-3080)	0,990
Doğum ağırlığı(g)	1210±339 (710-1860)	1400±318 (650-1720)	0,285
Ağırlık farkı(g) ¹	1010±447 (210-2040)	810±243 (540-1480)	0,247
Günlük ağırlık (gram/gün)	18±5,5 (4-30)	19±3,2 (11-21)	0,657
Yatış süresi (gün)	55±19 (30-97)	45±21 (32-115)	0,425
TPN(gün)	24±16 (6-66)	21±18 (4-68)	0,792
Antibiyotik alma süresi(gün)	9* (0-62)	23,3* (0-71)	0,003
Gaita Sayısı/gün	1,5±0,7 (0,7-3,8)	1,2±0,8 (0,6-4,2)	0,570
Oksijen alma süresi(gün)	11±21 (0-71)	9±28 (0-115)	0,744
Ventilatörde kalma süresi(gün)	1,4* (0-19)	7,3* (0-55)	0,347
Kolesterol(mg/dl) ²	92±30 (54-157)	88±25 (62-168)	0,642
TG(mg/dl) ²	97±47 (34-245)	86±30 (45-169)	0,744
LDL(mg/dl) ²	50±26 (11-111)	47±24 (20-108)	0,981
HDL(mg/dl) ²	26±12 (10-53)	23±13 (10-52)	0,332

Median ± sd

*:mean (Min-Max)

≤ p 0,05

¹Taburcu ağırlığından doğum ağırlığının çıkartılması ile elde edildi.

²Yağ alan grup için minimum 2 hafta enteral yağ aldıktan sonraki ortalama değerlerdir.

TPN: Total parenteral nutrition, TG: Trigliserid, LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

Grup-1 deki 6 (K:1 E:5) prematüre gestasyon haftası ≤ 28 hafta idi ve ortalama ağırlık artışı $17,5 \pm 3,1$ (14-23) olarak bulundu. Grup-1'deki >28 hafta olan 21 prematüre (K:8 E:13) ortalama ağırlık artışı $18 \pm 5,5$ (4-30) (gram/gün) bulundu. Grup-2 de 6 (K:3 E:3) prematürenin gestasyon haftası ≤ 28 hafta olup ortama ağırlık artışı $19 \pm 2,7$ gr/gün (15-22) iken >28 hafta olan 21 (K:10 E:11) prematürenin ortalama ağırlık artışı $19 \pm 3,2$ gr/gün (11-21) olarak bulundu (Tablo 11).

28 hafta altı ve 28 hafta üstü olmak üzere iki grup karşılaştırıldığında doğum ağırlığı, taburculuk ağırlığı, günlük ağırlık artışı gibi diğer parametreler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Takip edilen 28 hafta üstü prematürelerin 28 hafta altı prematürelere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak antibiyotik kullanım sürelerinin daha az olduğu görüldü (**p 0.003**)

54 prematürede gaitada yağ 2 hastada(grup-1'de 1 grup-2'de de 1) gaitada görüldü (Tablo 13). Gaitada gizli kan pozitifliği toplamda 12 (K:6 E: 6 grup-1'de 8, grup-2'de 4) prematürede saptandı. Hiçbir hastada aşık kanama saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arasında gaita yağ, gaitada gizli kan görülme yüzdesi

		Grup-1 [zeytinyağı alan] n(%)	Grup-2 [zeytinyağı almayan] n(%)	P değeri
Gaitada yağ	Var	1 (%3,7) ≤ 28 hafta 0 >28 hafta K:0 E:1	1(%3,7) ≤ 28 hafta 0 >28 hafta K:1 E:0	0.755
	Yok	26(%96,3)	26(%96,3)	
Gaitada gizli kan	Var	8(%29,6) ≤ 28 hafta K:2 >28 hafta K:3 E:3	4(%14,8) ≤ 28 hafta 0 >28 hafta K:1 E:3	0.327
	Yok	19(%70,4)	23(%85,2)	

Tablo14. ROP ve NEK görülme yüzdesi

		GRUP		Pdeğeri
		Grup-1 [zeytinyağı alan] n (%)	Grup-2 [zeytinyağı almayan] n (%)	
ROP	Yok veya evre 1	25(%92)	26(96,3%)	0,556
	Evre 2 veya üzeri	2 (7,4%)	1 (%3,7)	
NEK	Yok veya evre 1	25(% 51)	24 (% 49)	0,776
	Evre 2 veya üzeri	2 (%7,4)	3 (%11,1)	

ROP: Retinopathy of prematüre

NEK: Nekrotizan enterokolit

Grup-1’de 25 prematürede ROP yok ve/veya evre-1, 2 prematürede evre-2 ve/veya üzeri ROP olduğu saptandı (Tablo 14).

Grup-2’de 26 prematürede evre-0 ve/veya evre-1, 1 prematürede evre-2 ve/veya üzeri ROP olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Grup-1’de 25 prematüre NEK yok ve/veya evre-1, 2 prematürede evre-2 ve/veya üstü NEK olduğu saptandı. Grup-2’de 24 prematürede NEK yok ve/veya evre-1, 3 prematürede evre 2 ve/veya üstü NEK olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında NEK sıklığı ve evreleme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 14).

Tablo15. İki grup arasında BPD görülme yüzdeleri

		Grup-1 [zeytinyağı alan] n (%)	Grup-2 [zeytinyağı almayan] n(%)
BPD(28)*	Var	12 (%44,4)	10(%37)
	Yok	15(%55,6)	17(%63)
BPD(36)**	Var	8(%29,6)	7(%25,9)
	Yok	19(%70,4)	20(%74,1)

BPD: Bronkopulmoner Displazi

* ilk 28 gün boyunca oksijen alan FiO2 ≥30

**36 haftalık olup halen oksijen alan FiO2 ≥30

Tablo 16. Haftasına göre BPD görülme yüzdeleri

≤ 28 hafta prematüre Grup-1 n:6 Grup-2 n:6 >28 hafta prematüre Grup-1 n:21 Grup-2 n:21	≤ 28 hafta prematüre		>28 hafta prematüre	
	BPD(28)* n (%)	BPD(36)** n (%)	BPD(28)* n (%)	BPD(36)** n (%)
Grup-1 [zeytinyağı alan]	5 (% 83,3) E: 5 K: 0	2(%33,3) E: 2 K: 0	7 (%33,3) K:3 E:4	6 (%28,6) K:2 E:4
Grup-2 [zeytinyağı almayan]	3 (%50) K:2 E:1	2(%33,3) K: 1 E:1	7 (%33,3) K:1E:6	5 (%23,8) K:1 E:4
P değeri	0,545	0,727	0,628	0,500

BPD: Bronkopulmoner Displazi

* ilk 28 gün boyunca oksijen alan FiO2 ≥30

**36 haftalık olup halen oksijen alan FiO2 ≥30

Grup-1 hastalar içerisinde ilk 28 gün boyunca oksijen alan 12 prematüre, 36 haftasının doldurmuş ve hala oksijen alan 8 prematüre saptandı. Grup-2’de ise ilk 28 gün boyunca oksijen alan 10 prematüre, 36 haftasının doldurmuş ve hala oksijen alan 7 prematüre saptandı (Tablo 16).

Bu prematürelerden haftasına göre bakıldığında ; ≤ 28 hafta olan ilk 28 gün boyunca oksijen alan grup-1’de 5, grup-2’de 3 premature saptandı ve 36 haftasını doldurmuş ve oksijen almaya devam eden grup-1’de 2, grup-2’de de 2 premature vardı. BPD tanısı alan >28 hafta olan prematürelerde ilk 28 gün boyunca oksijen alan grup-1’de 7, grup-2’de de 7 prematüre saptandı ve 36 haftasının doldurmuş ve hala oksijen alan grup-1 de 6 , grup-2’de 5 premature saptandı (Tablo16) .

5. TARTIŞMA

Perinatal ve neonatal bakım alanındaki gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranları yükselirken morbidite oranları giderek artmıştır. Özellikle ÇDDA bebeklerin uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek sorunların önlenmesinde ve yaşam kalitelerinin arttırılmasında YYBÜ’de aldıkları tedaviler kadar beslenmelerinin de çok önemli olduğu iyi bilinmektedir (74). Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel ilke; intrauterin büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdürecektir şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır (74).

İntrauterin büyüme ve gelişmenin kesintiye uğramadan ekstrauterin dönemde devam etmesi, erken dönemde agresif parenteral ve enteral nutrisyon desteğinin sağlanması ve bu desteğin kesintisiz olarak sürdürülmesi ile mümkün olabilir. DDA prematüre bebeklerde yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan respiratuvar distres ve gastrointestinal sistem immatüritesi gibi sorunlar nedeni ile yeterli enteral beslenme sağlanamaz. Özellikle doğum ağırlığı <1500 gram ve/veya doğum haftası <32 hafta olan bebeklerde hipoksi, asidoz, hipotansiyon ve enfeksiyonlar gibi nedenler sonucu enerji ihtiyaçları artmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde enteral beslenmenin, olguların klinik özellikleri de göz önünde bulundurularak postnatal ilk 2 gün içerisinde başlanması hedeflenmektedir (74).

Yağların %40-50'si emilim için lipaz ve safra tuzu gerektirmeyen orta zincirli trigliserit şeklindedir (75). Esansiyel yağ asitleri olan linoleik (LA) ve linolenik asitler (LNA), prostaglandin ve lökotrienler gibi birçok faktörün yapımında kullanılır. Bu yağ asitleri

anne sütüyle benzer şekilde zeytinyağında da mevcut olup özellikle retina ve sinir sisteminin yapısal bileşiminde bulunur (76).

Orta zincirli yağ asitleri safra asitinden bağımsız emildikleri için prematürelde tercih edilir. Yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri genellikle mideden emilir. Anne sütünde orta zincirli yağ asitleri oranı matürde %10 ve prematürede %15'dir (77). Buna benzer olarak zeytinyağında %50 oranında bulunur. Bu da anne sütünden sonra en zengin içerikli enteral besin takviyesi olarak kullanılabileceğini gösterir (72).

Zeytinyağı ve orta zincirli trigliserit (MCT) içeren yağ solüsyonları da vardır. Zeytinyağı içeren solüsyonların (ClinOleic; Baxter) yenidoğanda kullanımı ile ilgili literatürde kontrollü prospektif çalışma yoktur. MCT içeren yağ solüsyonları ise şilotoraks veya yağ asit oksidasyon defektleri gibi metabolik hastalıklarda tercih edilmektedir (78). Uzun zincirli trigliserit içeren solüsyonlarla karşılaştırıldığında MCT ve zeytinyağı içeren solüsyonlar daha yüksek vitamin E: poliansatüre yağ asit oranı ve daha düşük serum kolesterolü sağlarlar, daha hızlı hidrolize olurlar, ancak protein yapılımasını desteklemede daha az etkindirler. Metabolizmaya olan bu etkileri nedeniyle zeytinyağ metabolizmayı hızlandırıp kalori alımını artırarak ağırlık artışı sağlamaktadır (78).

Önerilen yağ alımı insan sütü içeriğine, enerji ihtiyacına ve esansiyel yağ asiti ihtiyacına dayanır. Günlük önerilen alınması gereken yağ miktarı 5-7 g/kg/gündür.

Çalışmaya dahil ettiğimiz, 40cc/kg/gün oral alım toleransına sahip olan prematürelere anne sütü ve/veya mamaya ilave edilen 1-2 gr/kg/gün zeytinyağı içerisinde teorik olarak 0.9-1.8g/kg/gün zeytinyağı takviyesi yapılmıştır. Bu takviye ile prematürelere artmış metabolizma ihtiyaçlarını karşılamada birincil tüketilen yağ asitlerinin vucuda temini enteral olarak sağlanmaya çalışılmıştır.

Prematüre bebeklerin çok büyük oranda doğumdan sonra istenilen hızda ağırlık almalarının mümkün olmadığı görülmektedir. Kaybedilen tartı miktarını kazanmak için gereken süre 24-25. gestasyon haftasında doğmuş prematürelere için 3 hafta, 28-29. gestasyon haftasında doğmuş prematürelere için 2 hafta olduğu saptanmıştır (79).

Çalışmamızda zeytinyağ alımı sonrası grup-1 hastalarda ortalama ağırlık alımı $18 \pm 5,1$ (4-30)g/gün ve ortalama yatış süresinde 56 ± 24 gün olarak bulundu. Grup-2'de ortalama ağırlık alımı 19 ± 3 (11-22) ve ortalama yatış süresinde 47 ± 23 gün olup, iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Anlamlı farklılık saptanmama nedeninin çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı olarak değerlendirdik ve geniş hasta grupları ile yapılacak prospektif kontrollü çalışmalar ile anlamlı sonuçlar gösterilebileceği düşünüldü.

Çalışmamızda gestasyon haftasına göre 28 hafta altı ve 28 hafta üstü olarak gruplandırılan prematüre bebeklerin takip edilen ortalama günlük ağırlık artışları iki grup arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Dolayısıyla gestasyon haftası azaldıkça veya arttıkça günlük ortalama ağırlık artışları benzer bulundu.

Anne sütündeki yağın emilimi yaklaşık olarak %90'dır. Williamson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÇDDA yenidoğanlarda yağ emiliminin %55'lere düştüğü, ısıtılmış sütlerde yağ emilim oranı % 45 'lere kadar düştüğü gösterilmiştir. Bu azalma ısıtma işlemine bağlı olarak anne sütünde safra tuzu uyarımlı lipaz kaybı ile ilişkilendirilmiştir (80). Bu yüzden çalışmamızda anne sütü ve/veya mamaya ilave edilen zeytinyağı oda sıcaklığında enteral olarak verilmiştir.

Prematürelerin yağ emilimleri ile kan lipid parametreleri (HDL, LDL, Kolesterol, TG) farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Prematürelerde palmitik asit emilimi zayıf olduğu için prematüre mamalarına büyük miktarda orta zincirli yağ asitleri (MCT) ilave edilmiştir. Anne sütünde MCT oranı düşük iken prematüre mamalarında % 40'lara ulaşmaktadır. MCT'ler kalsiyum ve magnezyum emilimini arttırıp, nitrojenin depolanmasını sağlarlar (81). Prematürelerde MCT alımının enerji veya nitrojen dengesini düzelttiği ve ağırlık artışında etkisi olduğunu göstermiştir. Okamoto ve arkadaşlarının çalışmalarında MCT alımının prematürlerin yağ emiliminin daha iyi olduğu, büyüme ve ağırlık artımını azda olsa arttırdığını ve karın şişliği, yumuşak dışkılama, kusma gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (81).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında gaita sayısı bakımından anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda bakılan gaitada yağ görülme yüzdeleri iki grupta da benzer anlamlılık bulunmadı (%3,7). Zeytinyağının gaitada yağ görülme yüzdesinde artışa neden olmadığı tespit edildi. Zeytinyağ verdiğimiz gruptaki prematürelerde yumuşak dışkılama, kusma ve batin distansiyonu gibi yan etkiler görülmedi.

Yapılan çalışmalarda enteral lipid emülsiyonu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamlarının ilk birkaç gün içinde başlanırsa ağırlık artışına katkı sağlayacağı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda zeytinyağının enteral olarak verilmesi ile grup-1 hastalarında taburculuk ağırlığı 2220 ± 493 gram, grup-2 prematürelerde 2190 ± 402 g'dı. Ancak gruplar arasında beklenen ağırlık artışı saptanmadı.

Ehrenkranz ve arkadaşlarının 1374 ÇDDA prematüreyi içeren gözlemsel çalışmasında postnatal ilk 3 haftada sağlanan nütrisyonel destek ile belirgin olarak büyüme hızlarının arttığı, orta ve/veya ağır BPD, ölüm ve hastanede yatış sürelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (82).

Çalışmamızdaki beklenti zeytinyağ verdiğimiz grupta daha iyi kilo alımı sağlanarak taburculuk süresinin kısalmasıydı. Ancak iki grup arasında kilo alımları yönünde fark olmaması, beraberinde taburculuk sürelerinde de fark olmamasına sebep olmuştur. Ancak zeytinyağ alan grupta antibiyotik kullanım süresinin belirgin olarak daha kısadır (Tablo 10).

Grup-1 ve grup-2 prematüre içerisinde taburculuk anından BPD tanı yüzdelere bakıldığında; 28 haftanın altı ilk 28 gün boyunca oksijen alan %83,3 iken 36 hafta olup halen oksijen alan %33,3 olup bu değerler grup-2 prematürelerde sırasıyla %50 ve %33,3 olarak bulundu. Grup-1 prematürelerde 28 hafta ve üzeri olan ilk 28 gün oksijen alan %33,3 prematüre bulunurken, 36 haftalık olup halen oksijen alan %28,6 olarak bulundu. Grup-2 prematürelerde bu değerler sırasıyla %33,3 ve %23,8 olarak bulundu.

Ehrenkranz ve arkadaşlarının yaptığı geniş hasta sayılı çalışmaya göre, bizim çalışmamızda oral zeytinyağı eklenmesi yapılan prematürelerde BPD görülme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonucun bulunmama nedeni olarak örneklem azlığı öngörülmüştür (82).

ROP kesin prevalans ve insidansını tespit etmek için çok fazla sayıda örnekleme ihtiyaç olması, bu klinik antitenin prevalans ve insidansının doğru hesaplanmasını güçleştirir. Son zamanlarda yapılan hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda, hastaneden hastaneye ve toplumdan topluma değişmek üzere, ROP sıklık ve şiddetinde çok geniş bir dağılım aralığında veriler bildirilmektedir. Prospektif, farklı toplumlarda yapılmış ve çok merkezli çalışma sayısı azdır (83,84,85,86). Hellström ve arkadaşları postnatal ilk haftalarda ağırlık artışının tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gelişimini tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermişlerdir (87). Dolayısıyla çalışmamızda enteral zeytinyağı alan prematürelde ROP gelişme yüzdesi; grup-1’de %7,4 iken grup-2’de %3,7 olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı bulunmayan bu yüzdelerin daha geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla azaltılabileceği düşünülmektedir.

NEK insidansı azalan doğum ağırlığı ve azalan gestasyon yaşı ile orantılı olarak arttığını gösteren Wilson ve arkadaşlarının 148 NEK’li hastayı içeren çalışmasında 1000 gramın altındaki bebeklerde NEK oranının %42 olduğunu görmüşlerdir (88). Çalışmamızda taburculuk anında NEK tanısı alan; grup-1’de %7,4, grup-2’de %11,1 bulundu ve istatiksel olarak anlamlılık saptanmadı ve hastaların hiçbirinde cerrahi tedaviye gerek duyulmadı.

6. SONUÇLAR

Yukarıda amacı, yöntemi, bulguları verilerek elde edilen verileri literatür bilgileri ışığında tartışılan çalışmamızda;

1. Enteral zeytinyağı ilavesinin prematürelerde ortalama günlük ağırlık artımı üzerine etkisinin olmadığı
2. Enteral zeytinyağı ilavesinin prematürelerde beslenme intoleransına neden olmadığı
3. Enteral zeytinyağı ilavesinin prematürelerin sorunları arasında yer alan NEK, BPD ve ROP üzerine olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığı
4. Enteral zeytinyağı ilavesinin günlük gaita sayılarında bir artışa neden olmadığı
5. Enteral zeytinyağı kullanımının istatistiksel olarak anlamlı şekilde antibiyotik kullanım sürelerini kısalttığı
6. Enteral zeytinyağı verilmesinden en az 15 gün sonrasında ve takipleri boyunca bakılan grup-1 ve grup-2 prematürelerin kan lipid profillerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı
7. NEK tanısıyla takip edilen hastaların hiçbirinde cerrahi tedaviye gerek olmadığı sonuçlarına varmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Amon E. Premature labor. In: Winn HN, Hobbins JC, Clinical Maternal. Fetal Medicine Parthenon Publishing Group, New York 2000, pp 63-92.
2. Tiffany AM, Margaret EW. Feeding intolerance; Advances in Neonatal Care 2011. pp 149-154
3. Rennie JM. Robertson's Text Book of Neonatology fourth edition 2005, pp. 288-289
4. Smith AB, Sperry JB, Han Q. Syntheses of (-) oleocanthal, a natural NSAID found in extra virgin olive oil, the (-)-deacetoxy-oleuropinaglycone, and related analogues. J Org Chem 2007; 72: 6891-900.
5. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. Churr Pharm Des 2011; 17: 754-68.
6. Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorba A et al. Phenolic molecules in virgin olive oils: A survey of their sensory properties, health effect, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. Molecules 2007; 12: 1679-1719.
7. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD 001146.
8. Dağoğlu T, Ovalı F. Nekrotizan enterokolit. Neonatoloji 2007;506-508
9. Heird WC, Schwartz SM, Hansen TH. Colostrum-induced enteric mucosal growth in beagle puppies. Pediatr Res 1984; 18: 512-515. AVERRRRRR CHAPTER 14
10. DeMauro SB, Abbasi S, Lorch S. The impact of feeding interval on feeding outcomes in very low birth-weight infants. J Perinatol 2011; 31: 481-6.
11. Schanler RJ. Approach to enteral nutrition in the premature infant (Jun 2012). <http://www.uptodate.com.oneog.marmara.edu.tr:2048/contents/approach-to-enteral-nutrition-in-the-premature-infant.html> (24.09.2012)

12. Adamkin DH. Enteral feeding guidelines practicum. In: Adamkin DH. (eds), *Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant*. 1st ed, UK, Cambridge University Press 2009, pp 89- 100.
13. Thureen PJ, Hay WW. Nutritional requirements of the very-low-birthweight infant. In: Polin RA, NeuJ (eds). *Gastroenterology and Nutrition*. 2th ed, USA, Elsevier Saunders 2012, pp 107-128.
14. Velaphi S. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low- birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 76: 976–986.
15. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 280.
16. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weigh infants: What is the evidence? *SeminPerinatol* 2007; 31: 48-55.
17. Widdowson E, Colombo V, Artavanis C. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 hours after birth. II. The Digestive Tract. *Biol Neonate*. 1976; 28: 272-281.
18. Heird WC, Schwartz SM, Hansen TH. Colostrum-induced enteric mucosal growth in beagle puppies. *Pediatr Res*. 1984; 18: 512-515.
19. Thureen PJ, Hay WW. Nutritional requirements of the very-low-birthweight infant. In: Polin RA, NeuJ (eds). *Gastroenterology and Nutrition*. 2th ed, USA, Elsevier Saunders 2012: 107-128.
20. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 85-91.
21. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108:703- 11.
22. Hay WW. Strategies for feding the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 94: 245-54.

23. Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Zlotkin S, eds. Nutritional needs of the preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore :Williams and Wilkins 1993;pp 288-95.
24. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infant. Pediatric Nutrition Handbook 4th ed. Elk Grove Village AAP, 1998; pp 55-87.
25. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. Acta Paediatr Scand Suppl 1987; 336: 1-14.
26. Innis SM. Human milk and formula fatty acids. J Pediatr 1992; 120: 56-61.
27. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. Pediatrics 1999 ;104: 119-23.
28. MacLean WC Jr, Fink BB. Lactose meal absorption by premature infants: magnitude and clinical significance. J Pediatr 1980; 97: 383-8.
29. Kashyap S, Okamoto E, Kanaya S, Zucker C, Abildskov K, Dell RB, Heird WC. Protein quality in feeding low birth weight infants: a comparison of whey-predominant versus casein-predominant formulas. Pediatrics 1987; 79: 748-55.
30. Lindberg T, Engberg S, Sjoberg LB, Lonnerdal B. In vitro digestion of proteins in human milk fortifiers and in preterm formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 ; 27: 30-6.
31. Duritz G, Oltorf C. Lactobezoar formation associated with high-density caloric formula. Pediatrics 1979; 63: 647-9.
32. Fairey AK, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Heird WC. Nutrient accretion in preterm infants fed formula with different protein: energy ratios. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 37-45.
33. Armand M, Hamosh M, Mehta NR et al. P. Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. Pediatr Res 1996; 40: 429-37

34. Hamosh M, Mehta NR, Fink CS, Coleman J, Hamosh P. Fat absorption in premature infants: medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides are absorbed from formula at similar rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 143-9.
35. McDonald MC, Abrams SA, Schanler RJ. Iron absorption and red blood cell incorporation in premature infants fed an iron-fortified infant formula. *Pediatr Res* 1998; 44: 507-11.
36. Sapsford AL. Human milk and enteral nutrition products, In Groh-Wargo S, Thompson M, Cox J (eds) *Nutritional Care for High Risk Newborns*. Chicago: Precept press 2000; pp 265-302
37. Can G, İnce Z, Preterm yenidoğanlar. İntra uterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğulgebelik, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici 1'de*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2010. s. 367-85.
38. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 409-432.
39. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-11.
40. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
41. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
42. Tansuğ N, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de Kronik akciğer hastalığı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s. 495-99.
43. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı* 2004; 2: 382-386.
44. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60: 655-668
45. A joint statement of the American Academy Of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, and the American Academy of Pediatrics 2009; 124;837.

46. David P, Turner Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1136-1141.
47. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
48. Quinn, G.E. Retinopathy of prematurity. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998; 1329-1342.
49. Stuart W, Teplin MD. Margaret Burchinal PH d. Neurodevelopmental, health and growth status age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. *Pediatrics* 1991; 118: 768-776.
50. Şener EC. Prematüre retinopatisi. "Neonataloji" (Ed. Yurdakök M. Erdem G.), Türk Neonataloji Derneği, Ankara, 2004; 871-875.
51. Yenidoğan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatric (3.baskı)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000: 295-444.
52. Peter AM. Metabolism of Unsaturated Fatty Acids and Eicosanoids. In: Robert KM, Daryl KG (eds), *Harpers Biochemistry 25 th edition* Stamford: Appleton & Lange 2000, pp 250-258.
53. Rubin M, Moser A, Naor N, et al. Effect of three intra venously administered fat emulsions containing different concentrations of fatty acids on the plasma fatty acid composition of premature infants. *J Pediatr* 1994; 125: 596-602.
54. Calder PC. Lipids and the Critically Ill Patients. Nestle Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program, 2003; 18: 75-98.
55. Göbel 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.
56. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460-4.
57. Deckelbaum RJ. Intravenous Lipid Emulsions in Pediatrics: Time for a Change? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37: 112-114.

58. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et.al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001; 50: 756-760.
59. Grimble RF, Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21: 216-222.
60. Goulet O, Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-345.
61. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant, In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Churchill-Livingstone, New York 2004, pp 547-559.
62. Rogers S, Witz G, Anwar M et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 544-8.
63. Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 381-94.
64. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull*. 1993; 49: 668-78.
65. Kiritsakis A. Effect of fruit storage conditions on olive oil quality Find out how to access preview-only content *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1998; 75: 721-724.
66. P Viola Fats in the human diet: Olive oil Unknown Binding– January 1, 1970.
67. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437: pp 45-6.
68. Ano V R. Sacchi, Oleocanthal in olive oil: between myth and reality. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: pp. 5-6.
69. Janet M Rennie, Robertson text book neonatology four edition 2005: 289.
70. Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 997-102.

71. Groh-Wargo S. Recommended enteral nutrient intakes. Groh- Wargo S, Thompson M (eds): Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3rd edition. Chicago: Precept Press, 2000, pp 231-263.
72. Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Zlotkin S, eds. Nutritional needs of the preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore: Williams and Wilkins 1993; 288-95.
73. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 1-13.
74. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial under nutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates. *JPGN* 2007; 45: 152-154.
75. Picaud JC, Rigo J, Normand S, et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 555-561.
76. Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 997-102.
77. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD001457.
78. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 1-13.
79. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 280-289.
80. Williamson S, Finucane E, Elliott J, Gamsu HR. Effect of heat treatment of human milk on absorption of nitrogen, fat, sodium, calcium and phosphorus by preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1978; 53: 555-563.
81. Okamoto G, Muttard CR, Sucker CL, Hierd WC. Use of MCTs in feeding the low birth weight infants. *American Journal of Diseases of Children* 1982; 136: 428-431.

82. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, OhW; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 522–529.
83. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4:343–347
84. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2003; 7: 34–37
85. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996–1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070–1079.
86. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
87. Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics* 2009; 123; 638.
88. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, et al. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 880-7.

TUTANAK

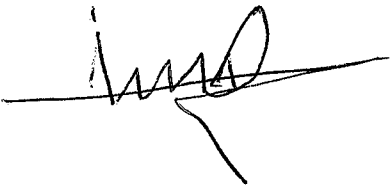
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Öznur DOĞAR'ın Prof. Dr. M. Adnan ÖZTÜRK danışmanlığında yaptığı "Prematüre Yenidoğanda Enteral Beslenmeye Kalori Desteği Amacıyla Zeytinyağı Takviyesinin Etkileri" başlıklı tezi yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur. 23.12.2014

Tez Jürisi

Prof. Dr. M. Adnan ÖZTÜRK (Başkan)



Doç. Dr. İsmail DURSUN



Doç. Dr. Mustafa Ali AKIN



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Öznur DOĞAR'a ait "Prematüre Yenidoğanda Enteral Beslenmeye Kalori Desteği Amacıyla Zeytinyağı Takviyesinin Etkileri" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: / / 2014

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :