



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TOTAL PARENTERAL BESLENMENİN İLERİ
DÜZEY PREMATÜRE BEBEKLERDE PLAZMA
ALÜMİNYUM DÜZEYİNE ETKİLERİ**

Dr. Semra Bahar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TOTAL PARENTERAL BESLENMENİN İLERİ
DÜZEY PREMATÜRE BEBEKLERDE PLAZMA
ALÜMİNYUM DÜZEYİNE ETKİLERİ**

Dr. Semra Bahar

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ali Bülbül

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018

TEŞEKKÜR

Öncelikle Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktarmak için fazlasıyla çaba sarf eden, tez danışman hocam Neonatoloji uzmanı Doç. Dr. Ali BÜLBÜL'e

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İdari Sorumlusu Doç. Dr. Nazan DALGIÇ'a,

Tez yazım süresince her türlü bilimsel desteği sağlayan, bilgilerinden faydalandığım, tezimin planlanması sırasında büyük desteğini gördüğüm Neonatoloji uzmanı Dr. Adil Umut ZÜBARIOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim boyunca benimle tecrübelerini paylaşan, tezimin yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Sn Doç. Dr. Hasan Sinan USLU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Sn Prof. Dr. Nafiye URGANCI'ya, Sn Doç. Dr. Gülşen KÖSE 'ye, Sn Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ'e, Sn. Doç. Dr. Ayşenur KAYA'ya, Sn. Doç. Dr. A. Merve USTA'ya, Sn Doç. Dr. Ahmet UÇAR'a, Sn. Doç. Dr. İhsan KAFADAR'a olmak üzere tüm hocalarıma,

İhtisasım boyunca bana destek olan tüm yan dal ve genel çocuk uzmanlarına, dostlukları ile ekip çalışması içinde tüm zorlukları kolaylıkla aşmama yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

İyi günde, kötü günde hep yanımda olan bugünlere gelmemde her zaman maddi ve manevi desteklerini gördüğüm, beni sonsuz sevgi ve şefkatle büyüten babam İsmet BAHAR ve annem Ümmügül BAHAR'a, beraber büyüdüğüm canımdan öte sevdiğim sevgili ablam Sevinç BAHAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Semra Bahar

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALÜMİNYUM.....	3
2.1.1 Alüminyum Tarihçesi	3
2.1.2 Alüminyum.....	3
2.1.3. Alüminyumun Kimyası.....	4
2.1.4. Alüminyum Fizyolojisi.....	5
2.1.4.1. NTPaz lar(ATPaz, GTPaz).....	6
2.1.4.2. Ca^{2+} + ATPazlar.....	6
2.1.4.3. Na^{+} + K^{+} + ATPaz.....	6
2.1.4.4. Mg^{2+} + ATPaz.....	6
2.1.4.5. $Ca^{2+}+Mg^{2+}+ATPaz$	7
2.1.4.6. GTPaz.....	7
2.1.5. Alüminyumun Kaynakları.....	8
2.1.5.1. Besinsel Kaynaklar.....	8
2.1.5.2. İyatrojenik Kaynaklar.....	8

2.1.6. Alüminyumun Farmokokinetiği.....	9
2.1.7. Vücutta Alüminyumun Dağılımı.....	10
2.1.8. Alüminyumun Hücrelere Katılımı.....	10
2.1.9. Alüminyum Toksikasyonu ve Sistemlere Etkisi.....	11
2.1.9.1. Nörolojik Bulgular.....	12
2.1.9.2. Kemik ve Kas Sistem Etkileri.....	13
2.1.9.3. Solunum Sistemi.....	13
2.1.9.4. Kardiovasküler Sistem.....	13
2.1.9.5. Hepatobiliyer Sistem.....	13
2.1.9.6. Endokrin Sistem.....	14
2.1.9.7. Üriner Sistem.....	15
2.1.9.8. Kan ve Hemopoetik Sistem.....	15
2.2. PREMATÜRİTE.....	17
2.2.1. Tanımlar	17
2.2.2. Prematürite Sıklığı	18
2.2.3. Prematürite Nedenleri	18
2.2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları.....	19
2.2.4.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	19
2.2.4.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	20
2.2.4.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	21
2.2.4.4. Prematüre Retinopatisi (ROP)	22
2.2.4.5. Patent Duktus Arteriosus (PDA)	23
2.2.4.6. İntraventriküler Kanama (İVK)	24
2.2.4.7. Sepsis	24
2.2.4.8. Prematüre Osteopenisi.....	25
2.2.5. Prematüre Alüminyum Çalışmaları.....	26

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1.Hasta Seçimi	32
3.2. Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması	32
3.3. Hastalarla İlgili Laboratuar Verilerinin Toplanması	33
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ.....	56
7.KAYNAKLAR	57
8.ÖZGEÇMİŞ.....	66
9.EKLER.....	67

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler.....	20
Tablo 2. BPD tanım ve sınıflaması.....	21
Tablo 3. NEK tanısında Modifiye Bell sınıflaması.	22
Tablo 4. Prematüre ROP evreleri	23
Tablo 5. Yenidoğan sepsisinin özellikleri.....	25
Tablo 6. Standart parenteral beslenme solüsyonlarının alüminyum içerikleri.....	28
Tablo 7. Likit ilaçların sulandırılarak hazırlandıktan sonra içerdikleri alüminyum miktarları.....	29
Tablo 8. Solid ilaçların sulandırılarak hazırlandıktan sonra içerdikleri alüminyum miktarları.....	30
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özelliklerinin dağılımı.....	35
Tablo 10. Hastaların izlemdeki tedavi gereksinimleri.....	36
Tablo 11. TPN miktarları ve içeriğinin dağılım miktarları.....	37
Tablo 12. Hastaların 0.gün ve 14 gün laboratuvar değerleri	38
Tablo 13. Çalışmaya alınan bebeklerin kordon kanı ve 14. gün serum alüminyum düzeyleri.....	39
Tablo 14. Doğum şekli ve alüminyum düzeyi arasındaki ilişki.....	40
Tablo 15. Plazma alüminyum seviyesine etki eden faktörler.....	41
Tablo 16. Plazma alüminyum seviyesine etki eden faktörler.....	43
Tablo 17. Plazma alüminyum seviyesine etki eden faktörler.....	44
Tablo 18. Plazma Alüminyum düzeyine etki eden ilaçlar	45
Tablo 19. Parenteral beslenme sıvısı içerisindeki solüsyonlar ve alüminyum düzeyi arasındaki ilişki.....	46
Tablo 20. Laboratuvar bulguları ve 14.gün serum alüminyum düzeyi arasında ilişki.....	47

Tablo 21. Alüminyum düzeylerinin PTH, D vitamini düzeyi ilişkisi.....48

Tablo 22. Çalışma popülasyonunun hastanede yatarken aldığı
tanılar.....49



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kordon kanı ve 14. gün serum alüminyum düzeyleri grafiği.....	39
Şekil 2. TPN alma süresine göre serum alüminyum düzeyindeki değişiklik grafiği.....	42



KISALTMALAR

1,25(OH)₂ D: 1,25 dihidroksi vitamin D

25(OH) D: 25 hidroksi vitamin D

AAP: American Academy of Pediatrics

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek

ALP: Alkalen fosfataz

BPD: Bronkopulmoner displazi

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

C/S: Sezaryen

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

CRP: C reaktif protein

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

EMR: Erken membran rüptürü

İVK: İntraventriküler kanama

LGA: Gebelik yaşına göre büyük bebek

NEK: Nekrotizan enterokolit

NSD: Normal spontan doğum

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

PDA: Patent duktus arteriyozus

PN: Parenteral nutrisyon

PTH: Parathormon

RDS: Respiratuar distres sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi

SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek

TPN: Total parenteral nutrisyon

USG: Ultrason Görüntüleme

ÖZET

Preterm bebeklerin hayata adaptasyonu için kullanılan parenteral beslenme sıvılarının alüminyum içerdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Alüminyumun vücutta birikerek, mental gelişimi bozduğu, kemik mineral yapısını etkilediği ve karaciğerde kolestaza neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda preterm bebeklerde parenteral nütrisyon ile alüminyum bulaşını incelemek amaçlanmıştır. Gebelik haftası ≤ 32 olan ve/veya 1500 gram altında doğan toplam 45 bebek çalışmaya alındı. Hastalar verilen günlük parenteral nutrisyon içerikleri kayıt edildi. Hastaların kordon kanındaki ve 14. gün serumundaki alüminyum düzeyleri karşılatırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Serum alüminyum düzeylerine etki eden faktörler incelendiğinde doğum kilosu, doğum haftası, anne yaşı ve cinsiyetle arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastalara uygulanan antibiyotikleri alma süresi ile serum alüminyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Dopamin, dobutamin gibi inotrop ilaçlar ve serum alüminyum düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmazken furosemid alım süresi ile serum alüminyum düzeyi arasında anlamlı fark vardı. Parenteral beslenme süresi 10 günden uzun olan hastaların serum alüminyum düzeylerindeki artış belirgin yüksek saptandı ancak istatistiksel fark saptanmadı. Parenteral beslenme hacmi ile serum alüminyum düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Parenteral solüsyon içerikleri incelendiğinde ilk 7 gün TPN içerisindeki kalsiyum ve magnezyum miktarları ile 14.gün serum alüminyum düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Hastaların labaratuvar değerleri ile serum alüminyum düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda, parenteral beslenme verilen preterm bebeklerde serum alüminyum düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Parenteral beslenme süresi uzun olan bebeklerde serum alüminyum miktarlarında artış daha fazlaydı. Alüminyumun uzun dönem etkileri açısından araştırmamızın devam etmesi planlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Alüminyum, Toksikite, Preterm, Total Parenteral Beslenme

ABSTRACT

There are studies showing that parenteral nutrition fluids used for adaptation of preterm infants contain aluminum. It is known that aluminum accumulates in the body, disrupts mental development, affects bone mineral structure and causes cholestasis in the liver. In our study, we aimed to investigate parenteral nutrition and aluminum transmission in preterm infants. A total of 45 babies born during pregnancy week ≤ 32 and / or under 1500 gr were included in the study. Patients were recorded daily parenteral nutritional content. A statistically significant increase was observed when we compared the levels of aluminum in the cord blood and in the 14th day of the patients. When the factors affecting serum aluminum levels were examined, no significant difference was found between birth weight, birth week, mother age and gender. No statistically significant difference was found between the duration of taking antibiotics and serum aluminum levels. There was no statistically significant difference between inotropic drugs (such as dopamine, dobutamine) and serum aluminum levels. A significant difference between the duration of furosemid intake and the level of serum aluminum was found. The increase in serum aluminum levels of patients who were longer than 10 days of parenteral nutrition was significantly higher but no statistical difference was found. There was no significant difference between parenteral nutrition volume and serum aluminum level. When the contents of parenteral solutions were examined, a significant positive correlation was found between the amounts of calcium and magnesium in the TPN for 14 days and serum aluminum levels for 14 days. There was no significant difference between the laboratory values and serum aluminum levels of the patients.

In conclusion, the increase in serum aluminum levels in preterm infants fed parenteral nutrition was found to be statistically significant. In infants with longer parenteral nutrition, the increase in serum aluminum levels was greater.

It is planned to continue our research in terms of long term effects of aluminum.

Key words: Aluminum, Toxicity, Preterm, Total Parenteral Nutrition

1. GİRİŞ

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakımında gelişen teknik ve tedavi uygulamaları ile çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA <1500 gram) preterm bebeklerde sağ kalım önemli ölçüde artmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayata adaptasyonu için tam enteral beslenme sağlanıncaya kadar parenteral nütrisyon ihtiyacı vardır. Bu nedenle yaşamın erken dönemlerinde uygun TPN (Total Parenteral Nutrisyon) hayati öneme haizdir. Bununla birlikte TPN'ye bağlı birçok yan etki görülebilmektedir. TPN'ye bağlı bilinen en sık komplikasyonlar; kolestaz ve metabolik kemik hastalığıdır. Diğer bilinen bir komplikasyon ise nörolojik yan etkilerdir (1, 2, 3).

Parenteral nütrisyon sıvılarının alüminyum içerdiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (3,4). Alüminyum, alım şekli ve maruz kalma süresine bağlı olarak vücutta birikerek çeşitli alüminyum toksikasyon bulgularına neden olmaktadır.

Alüminyum içeren maddelerin intravenöz verilmesi gastrointestinal sistemin koruyucu bariyerini geçerek böbrek, karaciğer, beyin ve diğer dokular tarafından depolandığı görülmüştür. Depo edilen alüminyum miktarının yaşa göre değiştiği bilinmektedir. Yenidoğan bebeklerde damar yolu ile verilen alüminyumun yaklaşık %75'nin depo edildiği bilinmektedir. Yarı ömrü 7 yıl olan alüminyumun depo edildikten sonra dokularda yıllarca kaldığı gösterilmiştir (5).

Alınan alüminyum'un %95'inden fazlası böbreklerden atılırken az bir kısmı safra yolu ile vücuttan atılmaktadır. Hayatın erken dönemlerinde damar yolu ile verilen parenteral beslenme solüsyonlarında alınan alüminyumun böbrek fonksiyonları tam gelişmemiş prematüre bebekler için büyük bir toksite riski oluşturmaktadır (5).

Alüminyum; böbreklerde gerçekleşen 25 OH vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 hidroksi vitamin D'ye dönüşümünü, osteoblast proliferasyonunu bozarak kalsiyum emilimini ve fosfata yapışarak kemiğin fosfor emilimini engeller (6). Kemik tekrar yapım ve yıkım metabolizmasını alüminyum indirekt etkisi ile bozmaktadır. Paratiroid bezinde depolanarak, paratiroid hormon sekresyonunu

baskılar (7,8). Alüminyum toksitesine bağı oluşan metabolik kemik hastalığı geri dönüşsüz hasar olduğu için olası risk faktörlerinin erken saptaması önemlidir.

Parenteral nütisyon ihtiyacı yüksek olan prematüre bebekler için parenteral beslenmenin yarar sağlarken parenteral sıvılardaki alüminyumun neden olduğu olumsuz etkiler nedeniyle detaylı incelemeler yapılmalı ve sıvılardaki alüminyum miktarı en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Böbrek fonksiyonları tam gelişmemiş prematüre bebeklerde alınan alüminyumun etkileri daha belirgin olarak gözlenmektedir. Özellikle prematüre bebelerin ihtiyaç duyduğu fosfat tuzları ve kalsiyum miktarının yüksek olması, bebeklerin intravenöz sıvılar ile maruz kaldıkları alüminyum miktarlarında yüksek olmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9).

Çalışmamızda prematüre bebeklerin hayata adaptasyonu için gerekli olan parenteral sıvı miktarlarını, bu sürenin vücutta biriken alüminyum düzeyine etkilerini ve serum alüminyum düzeylerinin biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin incelemesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALÜMİNYUM

2.1.1 Alüminyum Tarihçesi

Antik çağda Heredot alüminyum bileşikleri için alumen adından söz etmiştir. Marggraf 1754 yılında kil ve alüminyum bileşiklerinin aynı metale bağlı olduğunu saptamıştır. De Merveau 1786'da bu metale alumine demiştir. Sir Humphrey Davy ise 1807'de bu metale önceleri alumium, sonra aluminum ve daha sonra da aluminium adını vermiştir. Alüminyumun elektrolizinde demir katod kullanıldığı için demir alüminyum alaşımı elde etmiş, alüminyumu ayırtıramamıştır. M.Pierre Berthier 1821 yılında Güney Fransa'da Les Baux kasabasında boksit madenini bulmuştur. Danimarkalı fizikçi Christian Oersted 1825 yılında, alüminyumu susuz alüminyum klorürden kalsiyum amalgamı ile redükleyerek ilk metalik alüminyumu üretmiştir (10).

Fransız araştırmacı Henry Sainte-Clarie Deville 1850 – 1860 yılları arasında 3.Napolyon'un maddi desteği ile endüstriyel alüminyumun kazanılmasına temel adımları atmıştır. Deville tarafından 1855 yılında, ilk olarak üretilen alüminyum Paris'te bir fuarda teşhir edilmiştir. Modern alüminyum endüstrisinin doğum yılı 1886 olmuştur. Fransa'da Paul T. Héroult ve Amerika'da Charles Martin Hall birbirlerinden bağımsız olarak kriyolitte çözünmüş alüminyumun elektrolitik parçalanması ile ilgili patent almışlardır (10). Günümüzde bütün cevherden alüminyum üreten tesisler bu patente göre üretim yapmaktadırlar.

2.1.2 Alüminyum

Alüminyum litosferde en çok bulunan üçüncü elementtir. Periyodik sistemin 3A grubunda bulunan metalik bir elementtir. Atom numarası 13, atom ağırlığı 27, yoğunluğu 25°C'de, 2,698 g/cm³, erime noktası 659,7°C, kaynama noktası 2057°C'dir. Bütün bileşiklerinde +3 değerlidir. Alüminyum oksit mineral türlerinde, kayalarda ve toprak üzerinde silisyum oluşumu ile beraber alüminositrat (Al₂O₅Si) şeklinde bütün organizmalarda meydana gelir (11). Biyosferde oldukça yüksek oranlarda bulunan alüminyumun uzun yıllar boyunca insan sağlığı için zararsız bir

element olduğu sanılıyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla alüminyumun toksik olduğunu tespit edilmiştir. Alüminyumun Alzheimer ve Amiyotropik lateral sklerosis gibi nörolojik hastalıklar, osteodistrofi ve demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi gibi diğer hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı saptanmıştır (12,13).

Alüminyum; gastrointestinal sistem (GİS) ile (su, içecekler, ilaçlar, kozmetik ürünleri, yiyecekler) ya da solunum yoluyla vücuda alınmaktadır (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar, prematüre bebeklerin tedavisinde kullanılan parenteral beslenme solüsyonları içerisinde alüminyum bulunduğunu saptamıştır (15).

Vücuda alınan metal elementlerin birçoğu GİS'den ve renal yoldan dışarı atılır. Bununla birlikte alüminyum başta beyin olmak üzere, kalp kası, kemikler ve akciğerler dâhil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Sağlıklı insanlarda absorbe edilen alüminyum miktarı idrardan çıkan miktara bağlı olup, bu şekilde bu elementin normal seviyeleri korunur. Alüminyumun en önemli bağlanma yerleri fosfat, karboksilat, katekol, âminler, tiolatlar, aminoasit, nükleik asitler ve nükleotidlerdir. Yüksek miktarda alüminyum içeren diyet santral sinir sisteminde (özellikle beyin ve spinal kordta) alüminyum konsantrasyonunu artırır (16). Alüminyum eser elementler olan manganez ve demirin santral sistemindeki konsantrasyonunu değiştirir ve orada lipid peroksidasyonunun oluşmasına neden olur. Ayrıca alüminyum tuzları DNA ve RNA'ya bağlanarak heksokinaz, asit ve alkalın fosfataz, fosfodiesteraz ve fosfooksidaz gibi enzimleri inhibe eder (17). Alüminyum glikozun kullanımındaki bozukluklarda, inozitol fosfatın birikimini stimüle etmede, serbest radikallerin sitotoksitesinde ve lipid peroksidasyon oluşumunda, protein oksidasyonunda rol oynamaktadır (18). Ayrıca alüminyum reaktif oksijen oksijen türlerini üreterek lipid, protein ve DNA oksidasyonuna neden olmaktadır (19).

2.1.3.Alüminyumun Kimyası

Alüminyumun canlıda *invivo* kullanılması Al^{+3} 'ün kimyasına bağlıdır. Alüminyum'un makro moleküler biyolojik yapılardaki zararlı etkilerinin ilk sırasında oksijenin alüminyuma olan afinitesi gelmektedir. Biyolojik sistemler sabit birkaç potansiyel ligandalar içerir ve bunlarda üçlü kompleks oluşumları da çok önemlidir. Al^{+3} güçlü bir hidrolitik eğilimi olduğundan fizyolojik pH da Al-ligand-hidroksid üçlü kompleksi oluşturur. Hidroliz olmaya meyilli olan Al^{+3} iyonu mononükleer

hidroksi komplekslerinin oluşumunu sağlayabilir ve alüminat ($\text{Al}(\text{OH})_4^-$) oluşumuna öncülük eden $\text{Al}(\text{OH})_3$ 'ü çöktürür. Bu daha sonradan $\text{Al}_2(\text{OH})_2$, $\text{Al}_3(\text{OH})_4$ ve $\text{Al}_{13}(\text{OH})_{32}$ gibi polinükleer komplekslerde oluşturabilir. Bu yapılar makro moleküler polimerin $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ prekürsörü olan oligomerik kompleksleri çok kısa bir süreçte oluşturabilirler (20, 21). $\text{Al}(\text{OH})_3$ maksimum konsantrasyonu nötral pH'da yükselir. Serum pH değeri 7'nin üzerinde ise $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ predominant alüminat iyonudur.

2.1.4. Alüminyum Fizyolojisi

Alüminyumun toksik etkisi bitki ve hayvanlardaki birçok enzimin aktivitesini değiştirmektedir. Proteinlerin büyük bir kısmı nükleotid fosfat gibi substrat gerektiği ya da nükleotid fosfat ile regüle edildiğinden alüminyum bu proteinlerin normal fonksiyonlarını potansiyel olarak engelleyebilir (22). Alüminyum NTPaz, NTPDaz ve nükleotidler gibi bazı enzimlerde nükleotidlerin fosfat gruplarını transfer ya da hidroliz eder.

Büyük biyomoleküller olan membran fosfolipitleri ve nükleik asitler gibi fosfat içeren ATP, Al^{+3} ün bağlı olduğu hücre içi yerlerdir. ATP bir adenin, bir riboz ve bir trifosfattan oluşan bir nükleotiddir ve hücrelerde Mg^{2+} ile bir kompleks halinde bulunur (23).

Alüminyum birçok biyolojik oluşumlarda ATP ile Mg^{+2} den daha stabil bir kompleks oluşturarak magnezyumun yerini geri dönüşümsüz olarak almaktadır. Hücrede yüksek alüminyum konsantrasyonu fosforilasyonu bastırır ve adenosin trifosfat/adenosin difosfat (ATP/ADP) oranının indirgenmesi ile sonuçlanır. Alüminyum çoğunlukla bazik terminal fosfat grupları arasında fosfatı nükleotide bağlar. Nükleotidler mono-, di- trifosfatlara benzer bazik durum gösterirler. Al^{+3} ün sulu solüsyonları nükleotid fosfatlar belirli bir pH da hidroksid ile üçlü kompleksler oluşturmaya yatkındır. Ayrıca Al^{+3} bağlı başka kompleksleri de oluşturabilir (24). Biyolojik sistemlerde AMP, ADP ve ATP ile alüminyumun şelasyonunu gösteren çalışmalarda potansiyometre kullanılarak bu elementin fosfat grupları ile oldukça stabil kompleksler oluşturduğu izlenmiştir. Ayrıca ATP dışında, ADP, AMP, 2,3-difosfogliserat, inozitol fosfat, glikoz 6-fosfat vb. gibi insan fizyolojisinde önemli olan fosfat bağlı biyomolekülleri de etkilemektedir (25).

2.1.4.1.NTPaz lar (ATPaz, GTPaz)

2.1.4.2.Ca²⁺ + ATPazlar

Ca²⁺ + ATPaz membrana bağılı kalmodulin ile (CaM) regüle edilen bir enzimdir ve hücrelerden kalsiyumun atılımını sağlayarak intrasellüler kalsiyum seviyelerinin düşük olmasını sağlar. Elde edilen bilgilere göre alüminyumun direkt veya indirekt olarak birçok patolojik durumlar ile kalsiyum homeostazisini bozabildiğini desteklemektedir (26, 27). Dört haftalık bir periyotta alüminyum alımı (10mg/kg/gün) merkezi sinir sisteminde Ca²⁺ + ATPazın aktivitesinde zararlı etkiler gösterir. Yapılan invitro deneylerde 10 µM alüminyumun sinaptosomal Ca²⁺ + ATPazın aktivitesinde doza bağılı azalmalar görülmüştür (28). Alüminyum, plazma ve endoplazmik retikulum (ER) ATPaz ve mitokondriyal gibi farklı regülâtör sistemler ile intrasellüler kalsiyumun hareketini bozmaktadır. Ratlarda karaciğer ER Ca²⁺ + ATPazın inhibisyonu alüminyum konsantrasyonuna bağılı bir saturasyon fenomenini temsil eder. Öte yandan alüminyumun ratlarda beyin ya da serebellumda Ca²⁺ üzerine etkileri doza bağımlı olduğu görülmüştür. İntrasellüler kalsiyum seviyelerinin artmasının büyük bir sonucu hücrel membrane bütünlüğüne zarar veren serbest radikallerin artmasıdır (27).

2.1.4.3.Na + K + ATPaz

Na + K + ATPaz (sodyum – potasyum – aktive edilmiş adenozin tri fosfat) sodyum pompalarının bir kısmını ve potasyumun içeri transportunu ve sodyumun bazı hücre tiplerinden dışarı çıkmasını sağlar ve beyinin hücrel membranında yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur. Bu dokularda üretilen ATP nin yaklaşık %40-50 sini kapsar ve membran akıcılığındaki değişikliğe yanıt verir (29). Bu aktivite taşıma mekanizmalarındaki karmaşıklığı ve sinir sistemindeki sinaptik transmisyon ve osmotik regülasyonu korumanın yanında hücrelerde diğer bazı fonksiyonlarda da önemlidir. Zatta ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada alüminyumun bulunduğu durumlarda bu metalin Na + K + ATPaz üzerine inhibitör etkisi gösterdiği saptanmıştır (30).

2.1.4.4.Mg²⁺ + ATPaz

Alüminyum bazı reaksiyonlarda magnezyumun yerini alarak enzimleri inhibe eden etki göstermektedir (31). Uzun süreli (90-120 gün) alüminyum alımından (100

mg AL/kg) sonra karaciğer ve beyindeki mitokondiyal $Mg^{2+} + ATPaz$ aktivitesinin inhibe edildiği saptanmıştır. Kalp mitokondrisinde ise bunun tersi olarak $ATPaz$ aktivitesini artıran etkisi görülmüştür (32). Yapılan deneylerde lizozomların metal birikimlerinin gerçekleştiği yer olduğu saptanmıştır. Böylece lizozomlar hücreyi serbest metallere veya birleşik metallere kaynaklanan toksik etkilerden korumaktadır. Ratların karaciğer lizozomlarında yapılan bir çalışmada alüminyumun $H^+ + ATPaz$ aktivitesini engellediği görülmüştür (33). İntralizozomal pH asidiktir ve organellerin iç kısmına pompalanan H^+ ve membranın dış kısmında bulunan magnezyum ile aktive edilen bir enzimin proton pompası ile korumaktadır. Alüminyum substrat ATP ile güçlü kompleksler oluşturur ve $Mg-ATP$ kompleksleri ile yarışır. Ayrıca $H^+ + ATPaz$ yapısal konformasyonunu engeller.

2.1.4.5. $Ca^{2+} + Mg^{2+} + ATPaz$

Koroner endoteliumda ATP'nin ADP'ye hidrolizini sağlayan $Ca^{2+} + Mg^{2+}$ ile aktive edilen ektonükleotidaz $Ca^{2+} + Mg^{2+} + ATPaz$ olarak tanımlanmaktadır (34). Yapılan çalışmalarda HPLC metodu ile ratlarda koroner sirkülasyonda ATP'nin hidrolizini test etmiştir. Bu metod rat kalbinde izolasyon çalışmalarında koroner atıklarında ATP'nin ve eş zamanlı olarak onun hidroliz ürünlerinin ölçülmesini sağlar. Çalışmalar sonunda görülmüş ki alüminyumun fazla alınması durumunda $Ca^{2+} + Mg^{2+} + ATP$ 'az ATP'nin hidrolizini etkilemez.

2.1.4.6. $GTPaz$

Guanin nükleotidler GTP gibi sinyal transdüksiyon oluşumunun regülâtörü olarak bilinir ve onların efektör bir sistem ile ya da fosforilasyon sonucu direk etkileşimlerinde kullanılabilir (35). G-proteinler (proteinlere bağlanan guanozin Nükleotid) magnezyuma bağımlı GDP /GTP değiş tokuşu ile aktifleşir. İntrinsik $GTPaz$ aktivitesi GDP nin hareketsizliği durumunda aktifleşir. Trimerik G-protein üzerinde alüminyumun endojen Mg^{2+} ile yer değiştirmesi $GTPaz$ aktivitesi ile gerçekleşir. Alüminyum; metal-GTP-kompleksine bağlanarak Mg^{2+} bağımlı GDP /GTP değişim reaksiyonlarını %25-60 oranında inhibe eder (36). Alüminyum ve magnezyumun yarışmalı mekanizma ile magnezyuma bağımlı bir yolda ras p 21'in $GTPaz$ aktivitesinin pikomolar alüminyum konsantrasyonunda inhibe edildiği görülmektedir (37). Sonuç olarak; Alüminyum toksisitesinin potansiyel bir

biyokimyasal mekanizma ile alüminyum ve magnezyumun birbirinin yerine geçmesi ile oluştuğu saptanmıştır (38). G-protein sistemlerinde fosfoinositid sinyalizasyonu yolunda alüminyumun kendileri etkileri vardır. Alüminyum spesifik olarak fosfatidil inozitol 4,5-bifosfata (PIP2) etkili olan Ca^{2+} + bağımlı enzim fosfolipaz C yi inhibe eder.

2.1.5.Alüminyumun Kaynakları

2.1.5.1.Besinsel Kaynaklar

Alüminyumlu topraklarda büyüyen yiyecekler alüminyum içerir. Toprak pH'sı 4,5–5'den daha düşük olduğu zaman alüminyum çözünür ve sulu topraklarda bitkiler kökleri ile absorbe edilir (39). Diyetle alüminyumun önemli bir miktarı yiyeceklerle vücuda katılır. Alüminyum birçok yiyeceklerin yapımında ve içme sularında bulunmaktadır (40). Ayrıca peynir, süt ürünleri, maya tozu, kek karışımları, donmuş hamur, gözleme karışımları vb. gibi bazı yiyeceklerde alüminyum içermektedir (41). Bebeklerde alüminyumun az bir miktarı anne sütünden geçmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda gebe ratlara ve emziren ratlara deri altından Al₂O₃ enjekte edildiğinde transplasental yol veya anne sütü aracılığıyla alüminyumun rat yavrularına geçtiği izlenmiştir (42).

2.1.5.2.İyatrojenik Kaynaklar

Alüminyum toksisitesi aslında diyaliz hastalarında ortadan kalkmıştır. Bununla birlikte alüminyum içeren suyun kontamine olması ile seyrek olsa da alüminyum toksisitesi görülebilir (43). Bunlara ilaveten alüminyum içeren reçetesiz ilaçlar, bazı antiasitler, tamponlu aspirinler, antidiyare ürünleri, hemoroit ilaçları alüminyum içeren önemli kaynaklardır. (44). Yapılan çalışmalarda alüminyum içeren antiasitlerin kronik kullanımının diyaliz demans sendromuna neden olabileceği ve sendromun diyaliz yokluğunda renal azalma ile insanlarda görülebileceği saptanmıştır. Bazı hastalar antiasitler ve tamponlu ilaçlar ile günlük olarak 5 mg'dan daha fazla alüminyum alırlar (45). Alüminyum içeren adjuvanlar; rekombinant proteinler, virüs gibi partiküller, konjugat polisakkaritler ve DNA aşısı gibi aşı ürünlerinde geniş olarak kullanılmaktadır (46). Yaygın olarak kullanılan difteri, tetanoz, hepatit, kuduz ve şarbon hastalığı aşılarının tümünde alüminyum içermektedir. Birleşik Amerika da alüminyum seviyeleri aşının her bir dozu için 0,85

mg ile (FDA limit) sınırlandırılmıştır (47). Alüminyum bulaşı intravenöz solüsyonlar ile de olabilmektedir (48). Erken doğan bebeklerde ve beslenemeyen hastalarda kullanılan parenteral beslenme solüsyonlarında alüminyum bulaşı bildirilmiştir (15). FDA bebeklerde günlük alüminyum bulaşının 5 mcq/kg/gün limitini aşmamamsını önermektedir (15). Bildirilen son çalışmalarda antibiyotikler ve inotrop ilaçlarında bebeklerde alüminyumun bulaş kaynağı olduğu gösterilmiştir (49).

2.1.6.Alüminyumun Farmokokinetiği

Alüminyumun vücuttaki absorpsiyonu çok düşük olarak bilinmektedir. Alüminyumun sistemik emilimi pek çok doğal koruma sistemi ile en aza indirilmiştir. Sağlıklı bir insanda normal beslenme ile 3-5 mg/gün alınan alüminyum'un %0,3-0,5'i emilmektedir (7). Alüminyum pek çok ilaç gibi mideden asidik ve nötral pH emilmektedir. İnce barsaktaki alkali ortamda alüminyum çözülmeyen alüminyum tuzlarına dönüşmekte ve emilememektedir. Midede yüksek pH çözünebilir bileşik haline gelirse ince barsak emilimi olabilmektedir (50). Portakal suyu, limon suyu gibi asidik içecek tüketimi alüminyumun noniyonize alüminyum sitrat dönüşerek emilimini artırmaktadır. Alüminyum emilerek sistemik dolaşıma katılmakta ve proteine bağlanarak böbreklerden atılmaktadır. Küçük bir kısmı safra ile atılmaktadır (7). Alüminyumun %95 fazladan fazlası böbreklerden bifazik patern ile atılmaktadır (5). Damar yolundan alımının ardından böbreklerden atılımı düşük oranda saptanırken, alüminyum atılımı 24-48 saatlerinde pik yapmaktadır. Fazla alım örneklerinde fekal atılım limiti aşıldığı ve fazla miktarda alınan alüminyumun emilerek sistemik dolaşıma katıldığı görülmüştür. Alüminyum içeren maddelerin intravenöz verilisin gastrointestinal sistemin koruyucu bariyerini geçerek böbrek, karaciğer, beyin ve diğer dokular tarafından emildiği bilinmektedir. Depo edilen alüminyum miktarı yaşa göre değişmektedir. Yenidoğanlarda damar yolu ile verilen alüminyumun %75'i depo edilmekteyken, yetişkinlerde %40'ı depo edilmektedir. Yarı ömrü 7 yıl olan alüminyum, depo edildikten sonra dokularda yıllarca kalmaktadır (5).

2.1.7.Vücutta Alüminyumun Dağılımı

Sağlıklı bir insanda toplam alüminyum miktarı yaklaşık 30-50 mg'dır (50). Vücuttaki bu total alüminyum farklı sistemik kompartımanlarda değişiklik gösterir

(51). Alüminyuma maruz kalmış insanlarda ve alüminyum tedavisi görmüş deney hayvanlarında alüminyumun çeşitli dokularda eşit olmayan dağılımı rapor edilmiş (52). Genelde insanlarda vücudun total alüminyum miktarının yarısı kemiklerde dörtte biri akciğerlerde bulunur. Ancak vücutta alüminyumun biriktiği önemli bir yer beyindir. Beyaz cisimde gri cisime göre yaklaşık iki kat kadar konsantrasyonda alüminyum içerir (53). Alüminyum insan iskeletinde gastrointestinal lenf nodülleri, adrenaller ve paratiroid bezlerinde daha düşüktür. Akciğerler, hiler lenf nodülleri, karaciğer ve dalak inhalasyon kaynaklı alüminyumun biriktiği ana organlardır (54). Alüminyumu tutan oral kaynaklar beyinde (özellikle hipokampüste), kemikte, böbreklerde, kas ve kalpte izlenmiştir. Kemikte alüminyumun en yüksek seviyelerine rastlanmıştır. Beyin de diğer birçok organlardan daha fazla alüminyum konsantrasyonlarına sahiptir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmada kemikten sonra artmış alüminyum seviyelerinin farklı organlarda ki sırası böbrek korteks > böbrek medulla > karaciğer > testis > iskelet kası > kalp > beyindir. Kemik ve böbreklerde alüminyumun hareketi genellikle doza bağımlı değildir (55). Yaş ilerledikçe akciğerler, böbrekler ve beyinde alüminyum konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir (56).

2.1.8. Alüminyumun Hücrelere Katılımı

Hedef organlarda birikmiş alüminyum hücre içerisinde düzgün bir şekilde dağılmamıştır. Alüminyum, lizozom, hücre çekirdeği ve kromatinde birikir. Çekirdek içerisindeki intranükleer alüminyum ve nörofibriler yumağın oluşumu (alüminyum nörotoksitesinin bir işaretidir) arasında bir ilişkisi olduğu belirtilmiştir (57). Lizozomlardaki alüminyumun dementia ile birleşmiş olabileceği rapor edilmiştir. Alüminyum sitozolik, mitokondriyal, lizozomal ve çekirdek bileşenlerinde bulunmaktadır. Nöronal hücrelerde alüminyumun çekirdekte biriktiği gözlenmiştir. Alüminyumun vesiküler perinükleer dağılımı lizozomal bir marker olan katesin ile kısmen astrositlerde bulunmuştur (58).

2.1.9. Alüminyum Toksikasyonu ve Sistemlere Etkisi

Alüminyumun toksisitesi tam olarak ortaya çıkarılmasına rağmen işlevsel mekanizması yeterince anlaşılamamıştır. Alüminyumun beyin, karaciğer, kaslar ve

kemik iliği üzerindeki toksik etkileri ortaya çıkarılmıştır (59). Böbreklerde alüminyumun intralizozomal birikim mekanizması metallerin yok edilmesini sağlar. Fakat diğer dokularda bazı spesifik toksik etkisi bulunmaktadır. Eksternal dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozabilir veya öldürebilir.

Alüminyum toksikasyonunu saptayacak standart testler bulunmamaktadır. Hastanın tıbbi geçmişi, klinik bulgu ve belirtileri, klinik uyum ve laboratuvar uyumu ile tanı konulmaktadır. Mental durum değişikliği, kemik ağrısı, çok sayıda iyileşmeyen kırık gibi müphem bulgular gözlenebilir (7,5). Böbrek hastalığı olan hastalarda plazma alüminyum düzeyi metabolik kemik hastalığı açısından kullanılan bir değerdir. Aynı şekilde alüminyum kan seviyesi toksitenin varlığını saptamak için zayıf bir göstergedir. Toksikite riski altındaki grup için belirlenen referans aralığı potansiyel yan etkileri ve maruziyeti göstermez. Çünkü alüminyum her yerde bulunduğu için analiz örneklerindeki az miktarda kontaminasyon testte büyük değişikliklere neden olmaktadır. Dahası, hastalardan alınan alüminyum sirkadiyen ritme göre değişiklik göstermektedir (Gündüzleri daha yüksek, akşamları düşük saptanmaktadır). İdrar konsantrasyonundaki alüminyum çalışılmış ancak alüminyum miktarı ile hastalık derecesi arasındaki bağlantı kurulamamıştır (7). Saçtaki alüminyum miktarı, alüminyum toksikasyonunu saptamak için kullanılan standart testler arasında değildir.

Deferoksamin infüzyon testi alüminyum yükünü göstermede kullanılan bir testtir. Deferoksamin şelasyon sağlayan alüminyum dokulardan ayırarak serum alüminyum değerinin daha doğru ölçülmesini sağlamaktadır. Tanının parçası olarak bazal alüminyum düzeyi alınır, deferoksamin infüzyonu uygulandıktan sonra tekrarlayan serum alüminyum düzeyleri ölçülür. Eğer serum alüminyum düzeyi deferoksamin infüzyonundan sonra yükselmekte ise alüminyum toksikasyonu vardır. Ayrıca bu test diyalize giren hastaların alüminyum toksite düzeyini ölçmede kullanılır (7).

2.1.9.1. Nörolojik Bulgular

Alüminyum birikimine bağlı olarak hafıza kaybı, titreme, irkilme, denge bozukluğu, merak kaybı, ataksi, myoklonik irkilme ve kusma görülebilmektedir (60). Serum alüminyum seviyesi daha yüksek olarak bilinen hemodiyalizli hastalarda görsel bellekte bir azalma gözlenmiştir. Çocuklarda alüminyum toksisitesi sözlü ve motor becerinin gerilemesi ile olduğu bildirilmiştir (61).

Nöral hastalıklara yol açan alüminyumun etkisi, farklı yollarla sinir sistemi ile ilişkili olabilmektedir. Bu farklı yollar:

- 1) Glikoz metabolizması ile interfere olarak asetilkolinin prekürsörünü indirgenmiş forma dönüştürür ve katekolaminin katekol kısmı ile bağlanmasını sağlaması ile.
- 2) Na^+ - K^+ -ATPaz ve Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPaz'ın presinaptik nöronal membran ile nörotransmitterlerin salınmasındaki değişikliklerden etkilenmesi ile.
- 3) Kanalların üzerine veya içine kompetitif inhibitör faktör olarak bağlanıp intrasellüler homeostazisi düzenlemesini sağlaması ile
- 4) cAMP'nin artması ile
- 5) Fosforilasyonun değişimi, proteolizis, transport ve sentezin sitoskeletal proteinlerde değişimlerin etkisi ile
- 6) Genomik yapıların genel olarak etkilenmesi ile
- 7) Oksidatif hasar dâhil beyin fosfolipitlerinin lipid peroksidasyonu ile olmaktadır (62).

İnvitro bir çalışmada alüminyum asetilasetatın hücre membranlarında bulunan lipidlerin moleküler yapılarını ve biyofiziksel ve fizyolojik yapısını değiştirdiği görülmektedir (63). B-amiloidin oluşumu ve birikmesi alüminyum tarafından etkilenmektedir. Alüminyum tuzları amiloid fibril oluşumunu tersine döndürmektedir.

Alüminyum aynı zamanda tau proteinlerinin (aksonun mikrotübüler yapısında bulunan protein) ve diğer nörofibriler proteinlerin agregasyonunu tetikler. Kalsiyum kalmodülin immünoreaktivite kaybı ve çok miktardaki alüminyum artışı Alzheimer's hastalarında kalmodulinin aktif konformasyonunda değişikliklere neden olmaktadır

(64). Aminerjik nörotransmitterler ve aminoasit nörotransmitterlerde meydana gelen bölgesel hasarlar alüminyuma bağlı nörotoksisitenin oluşumunda önemli katkı sağlamaktadır (65).

2.1.9.2 Kemik ve Kas Sistem Etkileri

Kronik alüminyum zehirlenmesinde asıl hedef daha çok iskelet sistemidir. Toksikasyonlarında genellikle iskelet sisteminde alüminyum birikir. Yapılan çalışmalarda alüminyumun ilk önce kemikte depo edildiğini fakat yaşlılıkta osteoporoz ile beraber kemiklerin demineralizasyonu ile alüminyumun beyin dâhil diğer organlara transfer olduğu rapor edilmiştir. Alüminyumun neden olduğu muskuloskeletal toksisitesinin genel özelliği osteomalazi, kemik ağrısı, patolojik kırıklardır ve D vitamini tedavisine yanıtıdır (66). Kemikte aşırı alüminyum birikimi düşük kemik oluşumları ile ilişkilidir ve kırılmaları artırabilir. Osteoblast ve osteoklastların gelişimini inhibe ederek osteomalazi, dinamik kemik hastalıklarını oluşturduğu gözlenmiştir (67).

2.1.9.3. Solunum Sistemi

İnhale edilmiş alüminyumun etkileri başlıca solunum sisteminde görülür. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda alüminyumun bronkoalveolar lavaj sıvılarında ve granülomatöz reaksiyonlarında makrofajların proliferasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir. Granülomatöz reaksiyonlar bazı durumlarda pnömoni ile birlikte olan dev vakuolar makrofajlarla karakterize edilir. Bu durum alüminyum ve BDP arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.9.4.Kardiovasküler Sistem

Alüminyumun birikmesine kalpte de rastlanmıştır. Hemodiyalizli hastalarda alüminyumun olduğu kısımda kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Miyokardiyal hücre lizozomlarında alüminyum birikimi saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında görülen kardiyomyopati ile alüminyum birikmesi arasında bir ilişki saptanmıştır (68).

2.1.9.5.Hepatobiliyer Sistem

Alüminyum makrofajlarda ve dev hücrelerde Morin floresans ile ölçülür. X ışınları ile mikro analiz de elektron probu ile alüminyum, makrofajlar ve kupfer hücrelerinin lizozomlarında dominant olarak gösterilmiştir. Alüminyumun yüksek

birikimine rağmen safra yolu ile atılımı olduğu için karaciğerler toksikasyondan çok etkilemez. İntrasellüler depolar çok arttığı durumlarda hepatositlerde hasar görülür (69). Total parenteral beslenen hastalarda kolestazis, periportal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu ve hepatositlerin dejenerasyonu ile karakterize edilmiş karaciğer rahatsızlıklarının başladığı kabul edilir. Daha düşük dozlarda alüminyumun portal inflamasyon ile karakterize edilmiş hepatobiliyer disfonksiyon oluşturabilir. Alüminyumun karaciğerdeki anomalilikleri serum safra asit konsantrasyonun artması, glukonil transferaz aktivitesi artması, oksidaz seviyelerinin ve safra akıntısının artmasıdır. Ayrıca kolestaz ile ilgili olan safra asitleri ile taurin konjugasyonunun attığı rapor edilmiştir (70).

Sitokrom P-450 nin kaybı ile birlikte hemoksijenaz aktivitesi artar. Bununla birlikte redükte glutatyonun tüketimi azaldığı için parenteral alüminyum hepatik hasara neden olduğu rapor edilmiştir (71). Ratlarda oral olarak alınan alüminyumun karaciğerde ve alfa- aminolevinolinik asit dehidrataz (ALA) aktivitesinde azalmaya ve paralel olarak idrarda alfa-aminolevinolinik asitin artmasına neden olduğu gözlenmiştir. Alüminyum klorid karaciğerde ALA-sentetaz ve hem oksijenaz azalmasına neden olur. Spesifik alüminyum tuzları ile muamelenin 2. haftasında bazı morfolojik ve biyokimyasal değişimler gözlenmiştir. Morfolojik değişimlere midzonal koagülasyon nekrosiz dâhildir. Glutamat oksaloasetat tranaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, laktat dehidrogenaz, gama-glutamil transferaz ve alkalın fosfataz alüminyum tedavisinin 4. haftasında daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (72).

2.1.9.6.Endokrin Sistem

İnsanlarda ve hayvanlarda paratiroid hormon seviyeleri alüminyum ile bozulur. Alüminyum kronik renal yetmezlik durumunu, sekonder hiperparatiroidizm ve paratiroid fonksiyonun gelişimini etkilediği gösterilmiştir (73).

Alüminyum metabolizmasının etkilemesi ile ortaya çıkan paratiroid hormon toksisitesi birçok diyaliz hastalarında indirekt olarak alüminyumun indüklediği nörolojik hastalıklar, kemik hastalıkları ve anemi gibi rahatsızlıklara neden olabilir (74). Farklı bir invitro çalışmada alüminyumun adenilsiklaz aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla paratiroid hormon salgısının inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir

(75). Paratiroid bezlerde alüminyumun çifte etkileri olabilir: Paratiroid hormonun hiperparatiroidizmde ilk aşamada ve sonrakinde hormonun serbest bırakılmasının engellenmesi ile doku seviyeleri artar (76).

2.1.9.7.Üriner Sistem

Böbreklerde hızla alüminyum birikir fakat aynı zamanda bu elementi azaltan mekanizmalarda mevcuttur. Ratlarda yapılan çalışmada, alüminyum ile muamelede alüminyuma cevap olarak anlamlı lizozomal zararlar gözlenmiştir. Alüminyumun indüklediği nefrotoksisitesi alüminyum enjeksiyonuna ara verdikten sonra reversibl olarak kreatinin klirensinin azaldığı gözlenmiştir (77). İçme sularındaki düşük alüminyum maruziyeti sonrası böbreklerin tubulo interstisiyal kısımları ve proksimal tübüllerde; tübüler atrofi görülmüştür. Tübüler atrofilerin interstisiyal fibrosisin odak noktaları kuşatmasıyla oluştuğu görülmüştür. Glomerüllerin bazıları kısmi sklerosis ve merkezi mesangial hipersellülariteye uğradığı rapor edilmiştir. Alüminyum nitritotriasetat intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde böbreklerde akut proksimal tübüler nekrosiside gözlenmiş (77). İçme sularındaki alüminyum sülfat böbreklerde ALA-dehidrataz aktivitesini inhibe eder (78). Alüminyum klorid böbreklerin asit salgılama fonksiyonunu güçlendirir.

2.1.9.8 Kan ve Hemopoetik Sistem

Mikrositik hipokromik anemi alüminyum toksisitesinin göstergesidir. Ratlara alüminyum klorür verilmesinden üç hafta sonra hemoglobin, hematokrit, ortalama korpusküler hemoglobin kütlesi ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Ayrıca eritrositlerde, kan damarlarında ve dalakta da demir konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. Kanda artmış eritrosit protoporfirinlerin alüminyuma maruz kalmanın en hassas indikatörü olarak kabul edilir (79). Kronik renal yetmezlikte aşırı alüminyum yüklenmesi ve uygun diyet alımı ile hastalarda hipokromik aneminin yaygın olduğuna dikkat çekilmiş. Anemi belirtilerin yokluğunda bile alüminyum alımı eritrosit üretimi ve hücre yıkımının etkisiyle hematopoezi artırabilir (80).

Alüminyumun neden olduğu aneminin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir ve alüminyumun alfa- aminolevülinik asit dehidrataz aktivitesini yükselttiğini kanıtlamıştır. İn vitro yapılan çalışmalarda düşük alüminyum

konsantrasyonu ile ilişkili olarak ALA-D nin aktive edildiği ve yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe edildiği gözlenmiştir. Alüminyum demir ile birleşmeye de engel olabilir. Bu tip anemi genellikle kemik hastalıkları ya da ensefalopati gibi diğer alüminyum toksisitesinde oluşur. Hemodiyaliz hastalarında alüminyum toksisitesi semptomları olmaksızın hemogloblin sentezinin inhibisyonu gözlenmiş (81). Ayrıca alüminyumun eritropoetine direnç gösterdiği rapor edilmiştir. Friend lökemi virüs hücreleri ile yapılan invitro çalışmalarda alüminyum ile muamele edilince ferritin ya da hemin içinde birleşme olmaksızın aşırı demir birikmesi gözlenmiştir. Alüminyumun neden olduğu bu anemi eritropoietin tedavisine dirençlidir fakat anemi ve eritropoetine direncin ikisi de deferoxamine ile alüminyumun şelasyonu ile değişir (82).

2.2.1 PREMATÜRİTE

2.2.1. Tanımlar

Normal gebelik (gestasyon) süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 37 ile 42 hafta arasında değişebilmektedir. Term yenidoğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Gestasyon süresi 37 tamamlanmış haftadan kısa olan yenidoğanlar preterm veya prematüre, 42 tamamlanmış haftadan geç doğanlar ise postterm (postmatür) olarak kabul edilmektedir (83). Gestasyon haftası prenatal olarak son adet tarihi, fetüs hareketlerinin ilk hissedildiği hafta (genellikle 16-18. haftada), kalp seslerinin ilk duyulduğu hafta (doppler ultrasonografi ile muayenede 10-12. haftada) ve ultrason muayenesi (20. haftadan önce yapıldığında) ile belirlenebilir. Gestasyon yaşının prenatal en güvenilir belirlenmesi ilk trimesterde yapılır.

Postnatal değerlendirme ise doğumhanede hızlı değerlendirme, yeni Ballard skoru ve direkt oftalmoskopik değerlendirme gibi yöntemlerle saptanabilmektedir (84). Prematüre tanımı gebelik süresi ya da doğum ağırlığına göre alt gruplarda incelenmektedir (85). Bunlar;

Gebelik süresine göre;

Geç (sınırdan) preterm: Gebelik süresi 34 hafta ile 36 hafta+6 gün arasında olan bebekler.

Orta derece preterm: Gebelik süresi 32 hafta ile 33 hafta+6 gün arasında olan bebekler.

İleri derecede preterm: Gebelik süresi < 32 hafta olan bebekler.

Aşırı preterm: Gebelik süresi $\leq$ 25 hafta olan bebekler.

Doğum ağırlığına göre;

Düşük doğum ağırlıklı (DDA): Doğum kilosu < 2500 gram olan bebekler.

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA): Doğum kilosu < 1500 gram olan bebekler.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA): Doğum kilosu < 1000 gram olan bebekler.

2.2.2 Prematürite Sıklığı

Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) son değerlendirmesine göre dünya genelinde prematürite sıklığı yaklaşık % 11 civarındadır (86). Preterm doğan bebeklerden 32-36. gebelik haftası arasında olanlar preterm sıklığının % 84'ünü, 28-32. gebelik haftası arasında olanlar % 10'unu ve < 28. gebelik haftasında doğanlar % 5'ini oluşturmaktadır (87,88). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılında yayınladığı verilere göre her yıl, yaklaşık 15 milyon prematüre bebek doğmaktadır. Erken doğum oranı 184 ülkede yapılan incelemelerde % 5 ile % 18 arasında değişmektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre, Türkiye'de düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı % 11 olarak bildirilmiştir (89).

2.2.3 Prematürite Nedenleri

Prematüre doğuma neden olan etmenleri üç başlık altında toplayabiliriz:

- **Anneye Ait Nedenler**

Anne yaşının <18 yaş veya >35 yaş olması

Anne ağırlığının <50 kg, boyunun <150 cm olması

Düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi

Annenin resmi olarak evli olmaması

Doğum yapmamış olması

Gebelikte yedi kilogramdan az ağırlık artışı

Önceden erken doğum öyküsü

Annede kronik bir hastalık varlığı

Preeklampsi - eklampsi varlığı

Toksik madde, sigara, alkol veya ilaç (anti metabolitler, varfarin, fenitoin) kullanımı

Annede enfeksiyon varlığı (L. monocytogenes, B grubu streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, koriyoamnionit gibi)

Fiziksel veya ruhsal travma

- **Fetüse Ait Nedenler**

Kromozom bozuklukları veya çeşitli sendromlar

Fetal distres

Eritroblastozis fetalis

Çoğul gebelik

Doğumsal enfeksiyonlar

- **Doğumla İlgili Nedenler**

Plasenta ile ilgili nedenler (plasenta previa, ablasyo plasenta, plasental yetersizlik)

Amnion zarı ile ilgili nedenler

Uterusun yapısal bozuklukları (serviks yetersizliği gibi)

Göbek kordonunun yapısal bozukluklar

2.2.4. Prematüre Bebeklerin Sorunları

2.2.4.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

RDS temel olarak akciğerlerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar sürfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Sürfaktan gebeliğin 24-28. haftalarında sentezlenmeye başlar. Endojen sürfaktan sentezi hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömosit olarak adlandırılan hücrelerce yapılır. Sürfaktan alveollerin açık kalmasını sağlar. Eksikliğinde yaygın atelektaziler ve buna bağlı olarak da ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur.

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network verilerine göre 28 GH'ın altındaki bebeklerde görülme insidansı % 93'tür (90). RDS riskini etkileyen faktörler Tablo-1 gösterilmiştir (91, 92). Doğumdan sonraki saatler içinde ortaya çıkan takipne, inleme, retraksiyon, burun kanadı solunumu, siyanoz ve artmış oksijen ihtiyacı gibi solunum sıkıntısı bulgularına eşlik eden radyolojik bulgular RDS göstergesidir. Bu değişiklikler hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozla sonuçlanmaktadır. Akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları, yaygın retikülogranüler görünüm veya buzlu cam

görünümü olabilir. RDS'nin ağırlığıyla akciğer grafisi bulguları paralel olmayabilmektedir (93).

Tablo 1. RDS riskini etkileyen faktörler (91, 92).

RDS riskini arttıranlar	RDS riskini azaltanlar
Prematürelilik	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal hipertansiyon
Eylem başlamadan sezaryen yapılması	Maternal narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	IUGR veya SGA doğum
Koriyoamnionit	Kortikosteroidler
Hidrops fetalis	Hipertiroidi
Maternal diyabet	Tokolitik ajanlar

2.2.4.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

BPD, preterm bebeklerde görülen akciğer dokusunda inflamasyon, fibrozis ve gelişim bozukluğu ve/veya duraklaması sonucunda ortaya çıkan kronik akciğer hastalığıdır (94,95). BPD, postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir. BPD; gestasyon haftası ve hastanın ihtiyacı olan oksijen desteği süresine göre hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD olarak 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 2) (96).

Günümüzde, BPD tedavisinde kullanılan yöntemlerin çoğu bulguların azaltılmasına yönelik olup, hastalığı ortadan kaldırmamaktadır. Birçok tedavi şeklinin de kendine özgü yan etkileri olduğundan, BPD'li infantların tedavileri hastalığın şiddeti ve bireysel özellikler dikkate alınarak belirlenir. BPD tedavisinde

oksijen tedavisi, diüretikler, bronkodilatör ilaçlar, mukolitik ilaçlar, glukokortikoidler kullanılabilir (97).

Tablo 2. BPD tanım ve sınıflaması (96).

	Gebelik yaşı <32 hafta ise;	Gebelik yaşı ≥32.hafta ise;
Değerlendirme zamanı	Postmenstürel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Postnatal >28.gün <56.gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 oksijen gereksinimi + postmenstürel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oda havası solumak	En az 28 gün ≥%21 oksijen gereksinimi + postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oda havası solumak
Orta BPD	<%30 oksijen gereksinimi	<%30 oksijen gereksinimini
Ağır BPD	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya CPAP) gereksinimi

2.2.4.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize, prematüre bebeklerin en acil gastrointestinal sistem hastalığıdır (98, 99). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin % 1-10'unda gelişmekte olup, olguların % 90'ı prematüre, % 10'nu ise term bebeklerdir (100). NEK sıklığı azalan doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla ters orantılı olarak artmaktadır.

NEK evreleri:

Klinik evreleme ilk defa Bell ve arkadaşları (101) tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman (102) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. NEK tanısında Modifiye Bell sınıflaması.

Evre	NEK sınıflaması	Sistemik belirtiler	Abdominal belirtiler	Radyolojik belirtiler
IA	Şüpheli	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji	Gastrik rezidü, abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan	Normal /intestinal genişleme, hafif ileus
IB	Şüpheli	Evre IA ile aynı	Kanlı gaita	Evre IA ile aynı
IIA	Kesin	Evre IA ile aynı	Evre IB + ileus, batında hassasiyet	İntestinal genişleme, ileus, pnömatozis intestinalis
IIB	Kesin	Evre II A + hafif metabolik asidoz ve trombositopeni	Evre IIA + batında hassasiyet ve renk değişikliği, batında kitle	Evre IIA + asit
IIIA	İleri	Evre IIB + apne, hipotansiyon, bradikardi, kombine asidoz, DİK, nötropeni	Evre IIB + peritonit, batında hassasiyet	Evre IIA + asit
IIIB	İleri, bağırsak perforasyonu	Evre IIIA ile aynı	Evre IIIA ile aynı	Evre IIIA + pnömoperitoneum

2.2.4.4. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi; erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen, retinal damarların normal olmadığı proliferatif bir retinopatidir. Hastalıkta meydana gelen temel patolojik değişiklik, erken doğum nedeniyle retinada gelişimini tamamlamamış vaskülarizasyon sonucu gelişen lokal iskemi ve bunu takip eden neovaskülarizasyonun olmasıdır. Büyük ölçüde engellenebilir görsel sakatlık nedenlerinden biri olmasına rağmen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağının en önemli körlük nedenlerindendir (103).

Hastalık vasküler proliferasyon derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (Tablo 4) (104).

Tablo 4. ROP evreleri (104).

Evre 1 (Demarkasyon Hattı):	Avasküler ve vasküler retina bölgesi arasında demarkasyon hattının oluşması.
Evre 2 (Ridge):	Demarkasyon hattının yükseklik ve genişlik kazanmasıyla karakterize ridge oluşumu
Evre3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon):	Ridge'e tutunan neovasküler yapıların vitreus içine doğru ilerlemesi
Evre 4:	Kısmi retina dekolmanı
Evre 5:	Tam retina dekolmanı

2.2.4.5. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Patent Duktus Arteriozus, doğum sonrasında sistemik ve pulmoner arteriyel dolaşım arasındaki normal fetal vasküler bağlantının kapanmaması durumudur. PDA, 2000 canlı doğumda bir görülür ve konjenital kalp hastalıklarının % 5-10'unu oluşturur (105). Prematüre bebeklerde PDA'nın insidansı % 20-60 arasında değişir ve bu insidans gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (106). Etiyolojik faktörler arasında en önemlisi gestasyonel yaş ve/veya düşük doğum ağırlığıdır. Term bir bebekte PDA saptandığı zaman, hem mukoid epitelyal tabakada hem de müküler medyada duktusun duvarı eksiktir. Prematür bir bebekte, PDA genellikle normal bir yapıya sahiptir; patentlik hipoksinin ve immatüritenin sonucudur.

Duktus arteriyozus, vücut ağırlığı 1500 gramın üzerinde olan yenidoğanlarda % 95 oranında 96 saat içinde kapanır (106). Prematüre bebeklerde doğumdan sonraki günlerde uygulanan sıvı hızı, furosemid kullanımı, fototerapi tedavisi, hipokalsemi ve teofilin tedavisi PDA sıklığında artışa yol açar (107). RDS, maternal rubella, genetik faktörler, yüksek seviyelerde yaşama (düşük oksijen konsantrasyonu) ve ek kardiyak patolojiler de PDA riskini arttırabilmektedir.

2.2.4.6. İntraventriküler Kanama (İVK)

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri intraventriküler kanamalardır. Prematürelerde aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36.gebelik haftasından sonra geriler. Bu nedenle gebelik haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır. Germinal matriks kanamalarının insidansı <1500 gram bebeklerde % 20-25 arasındadır. Kanamaların çoğu ilk 48 saatte gerçekleşirken % 90'ı ilk haftada oluşur.

İlk kez 1978 yılında Papile ve ark. tarafından yapılan sınıflandırılma değişik kliniklerde küçük modifikasyonlar yapılarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (108).

Grade 0: Germinal matrikste veya intraventriküler kanama yok.

Grade I: Periventriküler germinal matriks bölgesinde kanama.

Grade II: Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama.

Grade III: Lateral ventrikülde ventriküler dilatasyona neden olmuş kanama.

Grade IV: Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparakankimal kanama.

İVK'nın tedavisinde primer amaç korunmadır. Gebelik haftası azaldıkça İVK riski arttığından birinci hedef prematüre doğumları önlemek olmalıdır. Prematüre doğumlarda antenatal kortikosteroid kullanılması, doğumda göbek kordonunun geç klemplenmesi, anne transportu ile yüksek riskli bebeklerin uygun merkezlerde doğmasının ve yönetilmesinin sağlanması önerilmektedir.

2.2.4.7. Sepsis

Neonatal sepsis yaşamın ilk ayındaki sistemik enfeksiyon belirtileri ile karakterize klinik bir sendromdur. Yenidoğan sepsisi ortaya çıkma zamanına göre erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve çok geç neonatal sepsis olarak ayrılır. Yenidoğan sepsisinin özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Yenidoğan sepsisinin özellikleri (109).

	Erken sepsis (ilk 3 gün)	Geç sepsis (4-30.gün)	Çok geç başlangıçlı sepsis (>30gün)
Risk faktörleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal	Vertikal veya postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, çoklu organ tutulumu	Sinsi/akut, menenjit sık, fokal enfeksiyon,	Sinsi
Ölüm	%5-20	%5	Düşük
Etkenler	GBS, E.coli, Viridan streptokok, Enterokoklar, Koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus, H.İnfluenza, L.monocytogenes, Klebsiella	Koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus, Candida, E.coli, GBS, Enterokoklar, L.monocytogenes, Klebsiella, Pseudomonas	Koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus, Candida, E.coli, Klebsiella, Pseudomonas

2.2.4.8. Prematüre Osteopenisi

Prematüre yenidoğanda görülen, gebelik yaşı veya vücut ağırlığı benzer prematürelere göre kemik mineral içeriğinin azalması durumuna prematüre osteopenisi denir (110). Prematüre osteopenisinin sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı, doğum sonrası hastalıklarla doğru orantılı olarak artmaktadır (111, 112). Bununla birlikte beslenme stratejilerinin değişmesi, kalsiyum, fosfor desteğinin arttırılması, beslemeye erken başlanması ve mekanik ventilasyon boyunca paralizi uygulamasının azaltılmasının güncel insidansı azalttığı düşünülmektedir (113, 114).

Klinik Bulgular:

Klinik bulgular subklinik tablodan patolojik fraktüre kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Prematüre osteopenisi, postnatal 6-12. haftalarda klinik bulgu verir. Klinikte düşük tartı alımı, büyüme yetersizliği, solunum zorluğu ve aşırı göğüs duvarı kompliyansı nedeniyle ventilatör desteğinden ayrılamama gibi durumlarla prezante olabilir (115). Klasik rikets bulguları ise geniş ön fontanel, kranyotabes, el bileğinde ve kostokondral eklemlerde genişleme, uzun kemiklerde fraktür, kostalarda yumuşama veya kırığa bağlı solunum yetmezliği, lineer büyümede ve diş gelişiminde gecikme görülebilir (116). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %10-32 oranında kemik fraktürleri rapor edilmiştir (117).

Tanısal yöntemler:

Prematüre osteopenisi tedavisi ve tanısıyla ilgili uygulamalarda geniş farklılıklar mevcuttur. Risk altındaki bebeklerde kullanılan tarama testlerinin seçimi, zamanlaması, testlerin yorumlanması ve tedavi gerektirecek düzeyin belirlenmesi konusunda tam bir netlik henüz oluşmamıştır.

Tedavi ve Önlem:

Prematüre osteopenisi yönetiminde en önemli faktör hastalık oluşmadan önlem almaktır. Erken enteral beslenme, parenteral beslenme süresinin azaltılması, anne sütünün güçlendirilmesi ve desteklenmiş preterm formulaların kullanılması osteopeni gelişimini azaltır. Suplementasyon olmaksızın anne sütüyle beslenen pretermelerin %40'ında, suplementasyonlu formula ile beslenenlerin ise %16'sında rikets bulguları görülür. Preterm geçiş formulalarının ve güçlendirilmiş anne sütünün kullanımıyla daha hızlı mineralizasyon sağlanır (118, 119). Osteopeni açısından riskli bebeklerin doğum sonrasında beslenmesi düzenlenmeli ve ihtiyaçları doğrultusunda yeterli vitamin ve mineral desteği sağlanmalıdır.

Alüminyumun kemik gelişimi üzerindeki etkisi geniştir (1). Kemik dokuda yüksek miktarda alüminyum bulunduğu zaman mineralizasyon bozulur. Alüminyum'un kemik minerlizasyona olan etkisi böbreklerde 1-25 hidroksi vitamin D nin 25-hidroksi vitamin D'ye (vitamin D biyolojik aktif formu) dönüşümünü azaltarak olur (6). Alüminyum kemiğin kalsiyum emilimini osteoblast proliferasyonunu bozarak yapmaktadır. Ayrıca fosforu yapışarak kemik üzerinde

fosfat eksikliği neden olmaktadır (1). Kemik remodeling sistemi alüminyumun indirekt etkisi ile yetersiz kalır. Alüminyum Paratiroid bezinde depolayarak paratiroid hormon sekresyonunu baskırlar (7,8). Bu nedenle parenteral nutrisyonların alüminyum miktarının fazla olması metabolik kemik hastalığı artırmaktadır.

2.2.5.Prematüre Bebeklerde Alüminyum Çalışmaları

Gebelik süresi 34 hafta üzerindeki 227 preterm bebekte alüminyum etkisini incelemek üzere yapılan bir çalışmada, TPN içerisindeki Alüminyum düzeylerine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Alüminyumdan zengin (45 mcg/kg/gün) ve alüminyumu azaltılmış (4-5 mcg/kg/gün) parenteral beslenme alan iki grubun 10 günden uzun süre TPN aldıklarındaki mental gelişim durumları karşılaştırılmıştır. Alüminyumdan zengin parenteral nütisyon alan bebeklerin mental gelişiminde 10 puan azalma saptandığı bildirilmiştir (4).

Alüminyuma aşırı maruz bırakılan sıçanlarda yapılan çalışmada; Alüminyuma maruz kalan deney sıçanlarında PTH, kalsitonin, osteokalsin, prokolojen karboksiterminal propeptit ve kemik alkalen fosfataz seviyeleri anlamlı derecede düşük iken femoral metafizdeki kemik mineral yoğunluğu önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu durum alüminyum maruziyetinde kemik yapımının inhibe olduğu ve kemik kaybını artırdığı şeklinde yorumlanmıştır (120).

Mouser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parenteral beslenme verilen bebeklerde alüminyum bulaşının, parenteral beslenme solüsyon içerikleri ayrı olarak incelendiğinde, alüminyum bulaşının %81 oranında kalsiyum glukonat ile olduğu saptanmıştır (121).

Bir başka çalışmada farklı kilolardaki iki grup prematüre bebeğin parenteral beslenme içerikleri karşılaştırıldığında düşük kilolu bebeklerin parenteral beslenmesinde kalsiyum ihtiyacı fazla olduğu ve en fazla alüminyum bulaşına kalsiyumun neden olması nedeniyle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde alüminyum temasının daha fazla olduğu görülmüştür (9). Fosfat ihtiyacını sodyum fosfat ile karşılandığında alüminyum maruziyeti potasyum fosforlu parenteral beslenme sıvısından daha az olduğu bildirilmiştir (9).

Hastalara verilen parenteral beslenme içeriklerinin incelendiği bir diğer çalışmada (dekstroz, aminoasit solüsyonu, potasyum fosfat, kalsiyum glukonat ve

benzeri) alüminyum içerikleri ayrı olarak incelemiş; kalsiyum, fosfat, potasyum ve eser elementler alüminyum bulaşının ana kaynakları olarak saptanmıştır (9).

Parenteral nutrisyon solüsyonları içerisindeki komponentlerin üretici firma tarafından hesaplanan alüminyum miktarları, çalışmada ölçülen alüminyum düzeyleri ile karşılaştırılmış. Çalışmada ölçülen alüminyum değerleri firmaların hesaplarından daha düşük oranlarda saptanmıştır (Tablo 6) (122).

Tablo 6. Standart parenteral beslenme solüsyonlarının alüminyum içerikleri (122).

İçerik	Üretici firma	Al içeriği, mg/L	
		Ölçülen	Hesaplanan
Steril su	Baxter	<5	<25
Dekstroz 70%	Hospira	7	<25
TrophAmine 10%	B. Braun	<5	<25
Lipid 20%	Fresenius Kabi	15	<25
Kalsiyum glukonat	American Pharmaceutical Partners	3234	<6594
Potasyum fosfat	American Pharmaceutical Partners	8280	<32,800
Sodyum fosfat	American Regent	622	<25,000
Potasyum asetat	Hospira	42	<200
Sodyum asetat	Hospira	83	<360
Potasyum klorid	Hospira	<5	<100
Sodyum klorid	Hospira	<5	<210
Çinko	Hospira	41	<150
Magnesium sulfat	Hospira	14	<280
Selenyum	American Regent	87	<2500
Pediyatrik MVE	Baxter	14	<150
Pediyatrik eser element	American Regent	414	<5000

Al= Alüminyum; MVE=multi vitamin enjeksiyonu; PN=parenteral nutrition.

Parenteral solüsyon torbası, serum seti ve parenteral sıvı içeriklerinin toplam tahmini alüminyum değerleri karşılaştıran bir çalışmada en yüksek Alüminyum düzeyinin serum setinde olduğu görülmüş, yine bu çalışmada alüminyum düzeyi düşük olan parenteral sıvıların kalsiyum glukonat içermediği saptanmıştır (123).

Tablo 7. Likit ilaçların sulandırılarak hazırlandıktan sonra içerdikleri alüminyum miktarları (123).

İçerik	Konsantrasyon, mg/mL	Al, mcg/L, $\pm$ SDa	Sulandırma	Sulandırma oranları	Sulandırma sonrası teorikolarak Al kons., mcg/L $\pm$ SDa	Sulandırma sonrası ölçülen Al(Syringe), mcg/L $\pm$ SD
Amikasin sulfat	50	2121 $\pm$ 475	0.9% NaCl	50 mg/20 mL	212.1 $\pm$ 47,5	251.5 $\pm$ 22,1
Aminofilin	24	96.8 $\pm$ 39,0	0.9% NaCl	10 mg/10 mL	9.7 $\pm$ 3,9	34.5 $\pm$ 3,1
Deksametazon	2	2969 $\pm$ 744	0.9% NaCl	20 mg/20 mL	1484 $\pm$ 372	1832 $\pm$ 25
Dobutamin	12.5	522,7 $\pm$ 224,8	%5dex +%0,9 NaCl	250 mg/20 mL	522.7 $\pm$ 224,8	475.2 $\pm$ 105,1
Dopamin	5	339,5 $\pm$ 48,3	%5dex +%0,9 NaCl	50 mg/10 mL	339.5 $\pm$ 48,3	695.3 $\pm$ 29,0
Gentamisin	40	933,1 $\pm$ 46,8	0.9% NaCl	40 mg/20 mL	93.3 $\pm$ 4,7	164.4 $\pm$ 61,7
Furosemid	10	356,5 $\pm$ 54,1	0.9% NaCl	2 mL/20 mL	35.7 $\pm$ 5,4	54.4 $\pm$ 10,3
Midazolam	5	153,5 $\pm$ 59,0	—	—	153.5 $\pm$ 59,0	722.4 $\pm$ 15,2
Morfin	10	631,7 $\pm$ 75,5	0.9% NaCl	10 mg/10 mL	63.2 $\pm$ 7,6	70.3 $\pm$ 22,6
Ranitidin	25	528,1 $\pm$ 115,1	0.9% NaCl	50 mg/10 mL	105.6 $\pm$ 23,0	96.2 $\pm$ 23,6

İlaçların içerisindeki alüminyum miktarlarını incelemek üzere yapılan çalışmada deksametazon ve amikasin ilaçlarının alüminyum içeriği en yüksek olarak saptanmış, sulandırılıp hazırlanırken alüminyum miktarında artma gözlenmiştir (123).

Ticari ürünler arasında, likit formdaki amikasin sulfat, deksametazon, gentamisin, dobutamin, morfin sülfat ve ranitidinin alüminyum konsantrasyonu >500

mcg/L saptanmış. Solid formdaki ampisillin ve sefuroksimin alüminyum seviyesi >100 mcg/g, oksasilin ise 60 mcg/g civarında saptanmış (123).

Tablo 7’de görüldüğü üzere amikasin sülfat preparatı içerisindeki alüminyum litrede 2121 ± 475 µg olarak saptanmış, serum fizyolojik ile sulandırılması sonrası teorik olarak hesaplanan alüminyum $212,1 \pm 47,5$ mcg/L iken ölçülen alüminyum $251,5 \pm 22,1$ mcg/L saptanmıştır. Deksmetazon preparatı içerisindeki alüminyum litrede 2969 ± 744 µg olarak saptanmış, serum fizyolojik ile sulandırılması sonrası teorik olarak hesaplanan alüminyum 1484 ± 372 mcg/L iken, ölçülen alüminyum 1832 ± 25 mcg/L saptanmıştır (123).

Yapılan çalışmada ampisilin preparatı içerisindeki alüminyum 161.3 ± 20.8 mcg/g olarak saptanmış sulandırma sonrası teorik olarak 6.5 ± 0.8 mcg/L beklenirken 53.5 ± 18.7 mcg/L olarak ölçülmüş, enjektör içinde ölçülen alüminyum miktarı 75.9 ± 7.4 olarak saptanmış (Tablo 8)(123).

Tablo 8. Solid ilaçların sulandırılarak hazırlandıktan sonra içerdikleri alüminyum miktarları(123).

İlaçlar	İçerik	mcg/g, ± SDa	Sulandırma sonrası volum, mL	Teorik olarak	Al,	Sulandırma sonrası ölçülen Al(enjektörde ölçülen), mcg/L	Sulandırma sonrası ölçülen Al(enjektörde ölçülen), mcg/L
				Sulandırma sonrası volum, mcg/L	sulandırma sonrası, mcg/L		
Ampisilin	1 g	161.3 ± 20.8	40	6.5 ± 0.8	53.5 ± 18.7	0.9% NaCl	75.9 ± 7.4
Sefuroksim	750 mg	125.4 ± 1.0	50	6.3 ± 0.1	18.8 ± 1.0	0.9% NaCl	19.0 ± 9.1
Oksasilin	500 mg	59.0 ± 2.9	10	0.6 ± 0.03	52.2 ± 6.0	0.9% NaCl	26.7 ± 7.1

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta seçimi

Çalışmamız tek merkezli prospektif olarak dizayn edildi.

Hasta popülasyonu: Hastanemizde doğan ve yenidoğan kliniğimizde tedavi gören, gebelik haftası ≤ 32 olan ve/veya 1500 gram altında olan tüm bebekler çalışmaya alındı.

Tüm bebeklerde doğum esnasında kordon kanı örneği alındı. Yenidoğan kliniğinde yaşamının ilk 14 günü sonunda; en az 7 gün boyunca parenteral nütrisyon tedavisi verilen bebeklerden kan örneği alındı. 14. gün alüminyum düzeyleri, TPN alan bebeklerde TPN kesildikten 4 saat sonra alındı. Bebeklerin kordon kanı ve 14. gün kanlarından alüminyum düzeyleri karşılaştırıldı. Bebekler parenteral nutrisyon aldıkları günlere göre gruplandırılarak değerlendirildi.

Örneklem büyüklüğü: Alimunyum düzeyinde bağımlı grupta orta etki büyüklüğündeki farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek örneklem büyüklüğü t testi ile hesaplandı. %95 Power 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde toplam örneklem büyüklüğü 45 olarak belirlendi.

Hastalar ile ilgili Klinik Bilgilerin Toplanması

Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin demografik bilgileri kaydedildi. Bebeklerin gebelik yaşı; cinsiyeti; ebeveynlerin yaşı; antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, erken membran rüptürü, annede gestasyonel diyabet, annede preeklampsi, doğum kilosu, doğum şekli, perinatal asfiksi, hastanede yatış süresi, oksijen alma, mekanik ventilatöre bağlı kalma ve CPAP uygulanma süresi, dopamin, dobutamin, antibiyotik tedavisi verilip verilmediği, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, sepsis, nekrotizan enterokolit ve intraventriküler kanama tanımlarını alıp almadığı ve günlük aldıkları parenteral nütrisyon sıvısı ve içeriği ve toplam alma süresi prospektif olarak kaydedildi.

Etik onam: Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 01.11.2016 tarihinde (1312 / 2016) onay alındı (Bknz:EK1). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ebeveynlerine yazılı ve sözlü bilgi verilerek yazılı onam alındı. Tez konusu onamı alındı (Bknz: EK2).

3.1. 3.3. Hastalarla İlgili Laboratuvar Verilerinin Toplanması

Bebeklerin kordon kanındaki serum alüminyum ve postnatal 14. gündeki serum alüminyum düzeyleri kaydedildi. Bebeklerin bakılmış olan hemogram ve biyokimya değerleri bebek dosyalarından kaydedildi.

Alüminyum için alınan kanlar jelsiz biyokimya alınarak santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Alınan 3 cc serum, soğuk zincirde -80 C°'de saklandı.

Hastaların sonuçları değerlendirilirken; serum alüminyum düzeyi SHIMADZU Marka ASC 7000 Model Atomik Absorbsiyon cihazı ile analiz edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Gebelik süresi >32 hafta veya doğum ağırlığı >1500 gr olan bebekler,
2. Yaşamın ilk 14.gününde total parenteral beslenme verilme süresi 7 günden az olan bebekler,
3. Ebeveynlerin çalışmaya katılmak için onam vermemesi,
4. Hayatı tehdit eden major konjenital anomalisi (siyanotik konjenital kalp hastalığı, hidrosefali, genetik sendromlar v.b.),
5. Çalışma için alınacak örnekler tamamlanmadan bebeklerin kaybedilmesi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15,0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenler farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired Sample t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon test ile incelendi. Sayısal değişkenlerin ilişkisi parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile, sağlanmadığında

Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında iki grupta Student t test, ikiden çok grupta One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında iki grupta Mann Whitney U testi, ikiden çok grupta Kruskal Wallis testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastanemizde, Kasım 2016 – Mart 2018 tarihleri arasında 4200 bebek doğdu. Gebelik haftası ≤ 32 hafta ve/veya 1500 gram altında olan toplam 113 bebek vardı. Doğum sonrası 30 hastanın hastanemizden dış bir üniteye sevk edilmesi, izlem sırasında 11 hastanın kaybedilmesi, 9 hastanın konjenital anomalisi olması ve 18 hastadan da kord kanından örnek alınamaması nedeniyle bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlere uyan 45 bebek ile tamamlandı. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri Tablo 9’da sunuldu.

Hastaların demografik verileri incelendiğinde doğum kilosu ortalama 1219 ± 432 gram, gebelik süresi ortalama $29,0 \pm 2,3$ hafta olarak saptandı. Hastaların % 62,2’si erkek, % 37,8’si kız ve % 88,9’un doğum şekli sezaryen idi. Annelerin yaş ortalaması $30,3 \pm 6$ yıl, antenatal steroid uygulanma oranı % 86,7 idi. Hastaların % 8’i gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA), % 13’ü ise gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı (LGA) idi.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özelliklerinin dağılımı.

Demografik Özellikler		
Doğum ağırlığı* (gr)		1219,2 $\pm$ 432,5
Gebelik yaşı* (hafta)		29,0 $\pm$ 2,3
Cinsiyet (Erkek / Kız) (%)		62,2 / 37,8
Doğum şekli (Normal / Sezaryen) (%)		11,1 / 88,9
Maternal yaş, yıl*		30,3 $\pm$ 6,0
Intrauterin büyüme	SGA, n (%)	4 (7)
	AGA, n (%)	35 (77)
	LGA, n (%)	6 (13)
Antenatal steroid, n (%)		39 (86,7)

*Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Bebeklerin izlemi sırasında; 2 bebeğin furosemid ihtiyacı, 2 bebeğin dobutamin ihtiyacı ve 3 bebeğin dopamin ihtiyacı 3 günden uzun sürmüştü. Bebeklere verilen antibiyotikler değerlendirildiğinde ampisilin + gentamisin 7 günden uzun süre alan 17 hasta varken ampisilin + amikasin tedavisi alanların sayısı 18 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların izlemdeki tedavi gereksinimleri.

Tedavi	N (hasta sayısı)
Dopamin >3 gün	3
Furosemid >3 gün	2
Dobutamin >3 gün	2
Ampisilin +amikasin >7 gün	18
Ampisilin +gentamisin >7 gün	17

Bebeklere izlemde verilen parenteral beslenme solüsyonlarının içerikleri kilogram/gün olarak kayıt edildi, 7. gün ve 14. günde toplam değerleri, ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı ve tablo 11’de sunuldu. Hastaların 7 gün boyunca aldıkları parenteral beslenme solüsyon volümü $825,5 \pm 119,9$ ml/kg/7gün, 14 gün boyunca aldıkları toplam parenteral sıvı volümü $1486,1 \pm 432$ ml/kg/14gün olarak saptandı. Hastaların 7 gün boyunca aldıkları protein miktarı ortalama $19 \pm 5,3$ gr/kg/7gün, 14 gün boyunca aldığı $33,9 \pm 13,3$ gr/kg/14gün idi. Lipid miktarları ise 7 gün boyunca aldıkları ortalama $12,1 \pm 3,9$ gr/kg/7gün, 14 gün boyunca aldığı $20,7 \pm 10,9$ gr/kg/14gün; dekstroz miktarı 7 gün boyunca ortalama $57,6 \pm 21,3$ gr/kg/7gün, 14 gün boyunca aldığı $98,3 \pm 41,7$ gr/kg/14gün olarak hesaplandı. Hastaların aldıkları kalsiyum solüsyonu 7 gün boyunca ortalama $350,8 \pm 644,3$ mg/kg/7gün, 14 gün boyunca aldığı $406,7 \pm 132,2$ mg/kg/14gün; potasyum solüsyonu 7 gün boyunca ortalama $5,7 \pm 4,4$ meq/kg/7gün, 14 gün boyunca aldığı $10,7 \pm 5,6$ meq/kg/14gün saptandı. Hastaların aldıkları sodyum solüsyonu 7 gün boyunca $14,5 \pm 6,1$

meq/kg/7gün, 14 gün boyunca $28,99 \pm 16,31$ meq/kg/14gün; fosfat 7 gün boyunca $84,4 \pm 81,3$ meq /kg/7gün, 14 gün boyunca $203,7 \pm 163$ meq/kg/14gün; magnezyum sülfat 7 gün boyunca ortalama $36 \pm 55,5$ mg/kg/7gün, 14 gün boyunca $114 \pm 133,5$ mg/kg/14gün idi.

Eser elementlerden vitalipid'in 7 gün boyunca ortalama alım miktarı $3,4 \pm 2,5$ cc /kg/7gün, 14 gün boyunca $7,3 \pm 4,4$ cc /kg/14gün; soluvit 7 gün boyunca ortalama alım miktarı $3,4 \pm 2,3$ cc/kg/7 gün, 14 gün boyunca $7,6 \pm 4,5$ cc/kg/14gün idi.

Tablo 11. TPN miktarları ve içeriğinin dağılım miktarları.

Parenteral sıvı içerikleri (kilogram başına incelendi)	Total TPN miktarları	
	Mean±SD	Mean±SD
	7.gün boyunca*	14.gün boyunca *
Volüm (ml/kg)	$825,5 \pm 119,9$	$1486,1 \pm 432$
Protein (gr/kg)	$19,0 \pm 5,3$	$33,9 \pm 13,3$
Lipid (gr/kg)	$12,1 \pm 3,9$	$20,7 \pm 10,9$
Dekstroz (mg/kg)	$57,6 \pm 21,3$	$98,3 \pm 41,7$
Kalsiyum (mg/kg)	$350,8 \pm 644,3$	$406,7 \pm 132,2$
Potasyum (meq/kg)	$5,7 \pm 4,4$	$10,7 \pm 5,6$
Sodyum (meq/kg)	$14,5 \pm 6,1$	$28,9 \pm 16,3$
Fosfor (meq/kg)	$84,4 \pm 81,3$	$203,7 \pm 163$
Magnezyum sülfat (mg/kg)	$36 \pm 55,5$	$114 \pm 133,5$
Vitalipid (cc/kg)	$3,4 \pm 2,5$	$7,3 \pm 4,4$
Soluvit (cc/kg)	$3,4 \pm 2,3$	$7,6 \pm 4,5$

* Bebeklere 14 gün boyunca verilen toplam miktar

*Bebeklere 7 gün boyunca verilen toplam miktar

Hastaların 0.gün ve 14.günde alınan hemogram ve biyokimya parametreleri sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların 0.gün ve 14 gün laboratuvar değerleri.

	Ortalama $\pm$ SS (24. Saat)	Ortalama $\pm$ SS (14.gün)
Glikoz (mg/dl)	96,7 $\pm$ 41,6	85,2 $\pm$ 18,7
Üre (mg/dl)	47,6 $\pm$ 5,5	35 $\pm$ 7,7
Kreatin (mg/dl)	1 $\pm$ 1,2	0,51 $\pm$ 0,16
Alt (U/L)	16,4 $\pm$ 19,1	14,9 $\pm$ 10,8
Ast (U/L)	40,7 $\pm$ 22,1	20,7 $\pm$ 12,2
Ca (mg/dl)	8,3 $\pm$ 1,1	9,2 $\pm$ 0,8
Fosfor (mg/dl)	4,3 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,4
Sodyum (mmol/l)	138,6 $\pm$ 16	140,3 $\pm$ 3,5
Potasyum (mmol/l)	5 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,8
Klor (mmol/l)	107,6 $\pm$ 5,2	106,2 $\pm$ 5,04
Magnezyum (mg/dl)	2 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3
Tbilirubin (mg/dl)	6,3 $\pm$ 6,9	3,5 $\pm$ 2,6
D.bil (mg/dl)	0,4 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,6
Hb (gr/dl)	15,5 $\pm$ 3,2	12 $\pm$ 2,9
Hct (%)	47,6 $\pm$ 5,5	35 $\pm$ 7,7

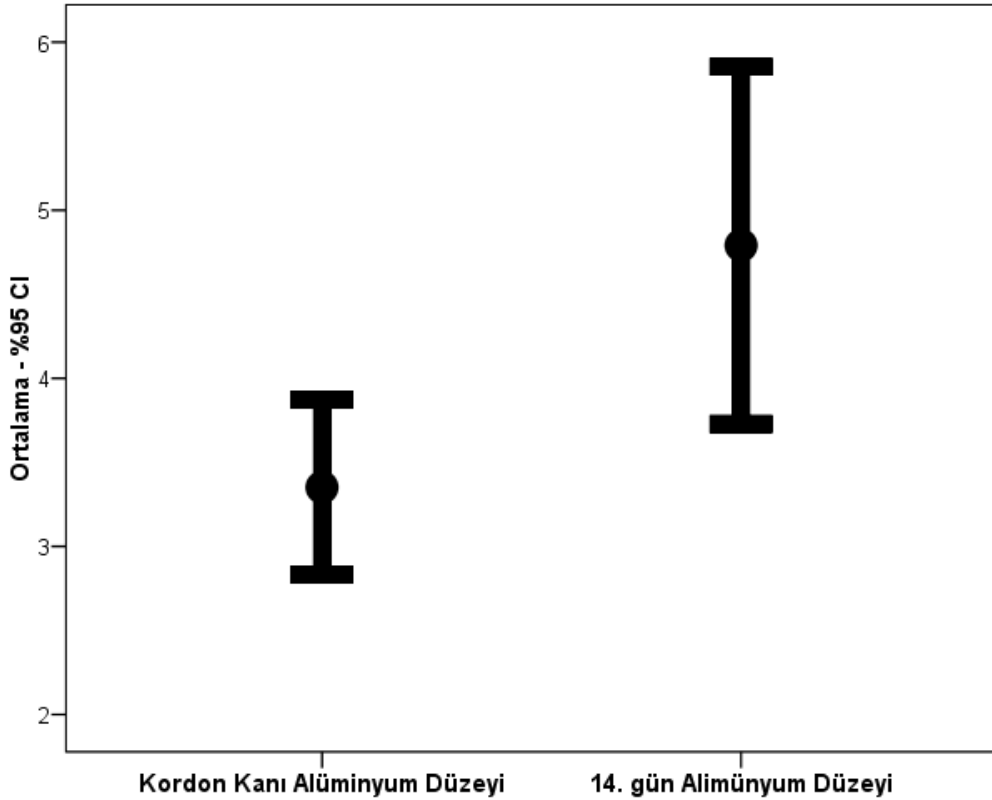
Hastaların kordon kanlarından ölçülen alüminyum değeri $3,35 \pm 1,73 \mu\text{g/L}$ saptanırken 14. günde ölçülen alüminyum düzeyleri $4,79 \pm 3,54 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Alüminyum düzeyinde anlamlı bir artış miktarı $1,44 \pm 3,86 (0,28-2,60) \mu\text{g/L}$ olarak belirlendi ($p=0,021$).

Bebeklerin kordon kanı ile 14 gün serum alüminyum değerleri karşılaştırıldığında, 14.gün serum alüminyum düzeyinin önemli oranda arttığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya alınan bebeklerin kordon kanı ve 14. gün serum alüminyum düzeyleri.

	Kordon kanında (µg/L)	14.gün serumda (µg/L)	14. gün serum - kordon kanı farkı	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD (% 95 CI)	P
Serum alüminyum düzeyi	3,35 ± 1,73	4,79 ± 3,54	1,44 ± 3,86 (0,28-2,60)	0,021

Şekil 1. Kordon kanı ve 14. gün serum alüminyum düzeyleri grafiği



Serum alüminyum düzeylerine etki eden faktörler incelendiğinde doğum şekillerinin etkisi tablo 14’de sunuldu. Doğum şekillerinin serum alüminyum düzeyine etkisi saptanmadı.

Tablo 14. Doğum şekli ve alüminyum düzeyi arasındaki ilişki.

		Sezaryen doğum	NSD	P
		(n:40) (µg/L)	(n:5) (µg/L)	
Alüminyum düzeyi	Kordon kanı	3,37 ± 1,82	3,19 ± 0,68	0,639
	14.gün	4,88 ± 3,71	4,06 ± 1,66	0,843

Hastaların cinsiyetlerinin, doğum haftasının (≤ 26 GH, 26-29 GH, 29-32 GH) ve doğum ağırlığının (≤ 1000 gr, 1000-2000 gr, 2000-3000 gr) alüminyum üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo 15).

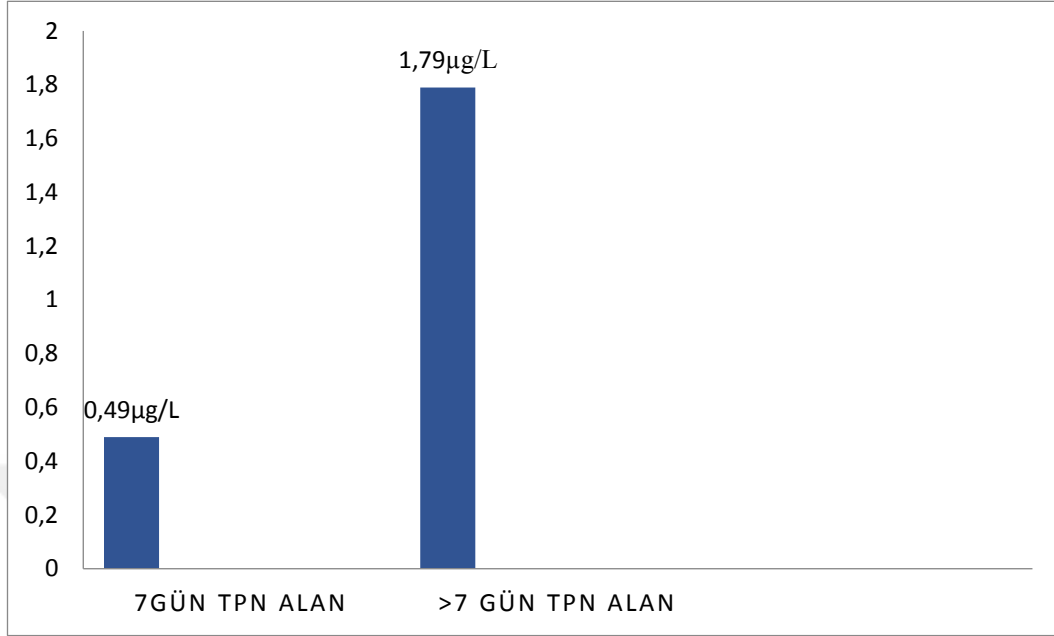
Kontrol günleri 7. gün ve 10. gün olarak değerlendirildiğinde, TPN alma süresi ile serum alüminyum düzeyleri arasında fark saptanmadı. Parenteral beslenme süresi ile alüminyum düzeyleri karşılaştırıldığında; 7 günden uzun parenteral beslenme verilen bebeklerin alüminyum düzeyindeki artış daha fazla saptanmasına rağmen, 7 gün süreyle parenteral beslenme verilenlere göre anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,609$) (Tablo 15) (Grafik -2).

Tablo 15. Plazma alüminyum seviyesine etki eden faktörler

Özellikler		Alüminyum 0.gün(µg/L)	Alüminyum 14. gün(µg/L)	Alüminyum Artış Miktarı(µg/L)	P
Cins	Erkek	3,45 ± 1,56	4,59 ± 4,27	1,14 ± 4,47	0,303
	Kadın	3,30 ± 1,85	4,92 ± 3,09	1,62 ± 3,52	
Gebelik haftası	≤26 GH	3,93 ± 2,90	7,45 ± 4,36	3,52 ± 5,85	0,272
	26-29 GH	3,55 ± 1,61	4,70 ± 2,83	1,15 ± 3,21	
	29-32 GH	3,14 ± 1,42	4,16 ± 3,35	1,02 ± 3,45	
Doğum kilosu:	≤ 1000 gr	3,77 ± 2,26	6,38 ± 4,94	2,61 ± 5,45	0,653
	1000-2000gr	3,09 ± 1,42	3,85 ± 2,14	0,76 ± 2,57	
	2000-3000gr	3,37 ± 0,39	4,49 ± 1,75	1,12 ± 2,13	
TPN alma süresi gün	= 7 gün (n=5)	3,38 ± 0,80	3,86 ± 1,34	0,49 ± 2,06	0,609
	> 7 gün (n=38)	3,20 ± 1,54	4,99 ± 3,79	1,79 ± 3,94	
TPN alma süresi gün	≤10 gün (n=12)	3,44±1,73	3,73±1,65	0,28±2,90	0,441
	>10 gün (n=33)	3,32±1,76	5,18±3,96	1,86±4,11	

*Değerler Ortalama±Standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir.

Şekil 2. TPN alma süresine göre serum alüminyum düzeyindeki değişiklik grafiği.



*Serum alüminyum artış miktarı=14 gün serum alüminyum – kordon kanındaki alüminyum düzeyi

Hastaların kordon ve 14. günde ölçülen alüminyum değerleri arasında anlamlı fark saptanması üzerine alüminyuma etki eden faktörler incelendi. Dopamin, dobutamin ve furasemid alan bebeklerin sayısı almayan bebeklere oranla çok az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilemedi (Tablo 16).

Serum alüminyum artış miktarı üzerine bebeklere verilen ampisilin+gentamisin tedavisinin etkisi incelendiğinde; ampisilin + gentamisin 7 günden az alan ve 7 günden fazla alan iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Plazma alüminyum seviyesine etki eden faktörler.

Özellikler		Alüminyum 0. gün(µg/L)	Alüminyum 14. gün (µg/L)	Alüminyum Artış Miktarı *(µg/L)	P
Ampisilin+	≤7 gün (n=27)	3,88 ± 1,91	5,16 ± 3,76	1,28 ± 4,03	0,643
Amikasin	>7 gün (n=18)	2,56 ± 1,03	4,24 ± 3,20	1,68 ± 3,69	
Ampisilin+	≤7 gün (n=28)	3,89 ± 1,88	5,04 ± 3,74	1,15 ± 4,01	0,386
Gentamisin	>7 gün (n=17)	2,46 ± 0,97	4,37 ± 3,25	1,91 ± 3,66	
Dobutamin	≤3 gün (n=43)	3,38 ± 1,76	4,77 ± 3,62	1,39 ± 3,94	-
	>3 gün (n=2)	2,68 ± 0,54	5,27 ± 0,09	2,59 ± 0,45	
Dopamin	≤3 gün (n=42)	3,41 ± 1,78	4,72 ± 3,65	1,31 ± 3,96	-
	>3 gün (n=3)	2,57 ± 0,43	5,83 ± 0,98	3,26 ± 1,22	
Furosemid	≤3 gün (n=43)	3,40 ± 1,76	4,73 ± 3,60	1,33 ± 3,91	-
	>3 gün (n=2)	2,32 ± 0,03	6,08 ± 1,24	3,76 ± 1,22	

*Serum alüminyum artış miktarı=14 gün serum alüminyum – kordon kanındaki alüminyum düzeyi

Alüminyum düzeyindeki artışa etki eden diğer faktörler detaylı olarak incelendiğinde doğum ağırlığı, gebelik haftası, anne yaşı, mekanik ventilasyonda kalış süresi ve TPN alış süresi arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Plazma alüminyum düzeyine etki eden faktörler.

	Serum Alüminyum düzeyi		Alüminyum Fark*	
	14. gün			
	rho	P	Rho	P
Doğum ağırlığı	-0,247	0,102	-0,188	0,216
Gebelik haftası	-0,197	0,194	-0,152	0,318
Anne yaşı	0,166	0,275	0,187	0,220
MV süresi	0,115	0,450	0,096	0,530
CPAP süresi	0,066	0,666	0,159	0,297
Transfontanel US	0,126	0,409	-0,025	0,871
Hastanede kalınan süre	0,180	0,253	0,049	0,759
TPN alma süresi	0,075	0,634	0,091	0,561

*Serum alüminyum artış miktarı=14 gün serum Alüminyum – kordon kanındaki Alüminyum düzeyi

MV=Mekanik Ventilasyon, CPAP= Continous Pozitif Airway Pressure(Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı) ,
TPN=Total Parenteral Nutrisyon, US= Ultrason

Hastalara verilen ilaçlar ile alüminyum düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde ampisilin, gentamisin, amikasin, sefotaksim, vankomisin, tazosin kullanımı ile alüminyum düzeyindeki artış arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

Dopamine ve dobutamin kullanım günü ile alüminyum arasında anlamlı fark saptanmaz iken, furosemid kullanımı ile alüminyum düzeyindeki artış arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,012) (Tablo 18).

Tablo 18. Plazma alüminyum düzeyine etki eden ilaçlar.

	Serum Alüminyum düzeyi		Alüminyum Fark*	
	14. gün			
	Rho	P	Rho	P
Ampisilin	-0,169	0,266	0,082	0,592
Gentamisin	-0,136	0,373	-0,010	0,947
Amikasin	0,141	0,354	0,203	0,181
Sefotaksim	0,091	0,551	-0,009	0,952
Vankomisin	0,109	0,477	0,091	0,553
Tazosin	-0,190	0,211	-0,261	0,084
Antibiyotik süresi	-0,224	0,140	-0,238	0,115
Dopamin	0,243	0,108	0,261	0,084
Dobutamin	0,238	0,115	0,225	0,137
Furosemid	0,296	0,048	0,372	0,012

* Serum alüminyum artış miktarı=14 gün serum alüminyum – kordon kanındaki alüminyum düzeyi

Hastaların parenteral besin içerikleri incelendiğinde; 7. günde total verilen kalsiyum ile magnezyum değerleri ile 14. gün serum alüminyum düzeyi arasında ilişki saptanırken ($p=0,044$ ve $p=0,008$), 14. günde bu ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Parenteral beslenme sıvısı içerisindeki solüsyonlar ve alüminyum düzeyi arasındaki ilişki.

	Serum Alüminyum düzeyi		Alüminyum Fark*	
	14. gün			
	Rho	P	rho	P
Volüm 7 gün#	0,085	0,580	0,152	0,320
Protein 7 gün#	-0,043	0,779	-0,128	0,402
Lipid 7 gün#	-0,036	0,815	-0,043	0,77
Dextroz 7 gün#	0,091	0,554	0,229	0,131
Kalsiyum 7 gün#	-0,302	0,044	-0,135	0,376
Potasyum klorür 7 gün#	-0,163	0,290	-0,118	0,444
Potasyum fosfor 7 gün#	-0,002	0,989	-0,022	0,888
Serum sale 7 gün#	-0,143	0,349	-0,057	0,708
Natriyum fosfat 7 gün#	0,116	0,449	0,101	0,509
Magnezyum sulfat 7 gün#	-0,294	0,050	-0,391	0,008
Vitalipid 7 gün#	0,139	0,361	0,010	0,950
Soluvit 7 gün#	-0,014	0,926	-0,029	0,850
Volüm 14 gün *	0,169	0,266	0,201	0,185
Protein 14 gün *	0,046	0,762	-0,018	0,904
Lipid 14 gün*	0,157	0,303	0,064	0,674
Dextroz 14 gün*	0,171	0,261	0,258	0,087
Kalsiyum 14 gün*	0,076	0,618	0,252	0,095
Potasyum klorür 14 gün*	-0,115	0,450	-0,018	0,905
Potasyum fosfat 14 gün*	0,145	0,343	0,096	0,530
Serum sale 14 gün*	0,060	0,694	0,080	0,602
Natrium fosfat 14 gün*	-0,058	0,707	0,032	0,832
Magnezyum 14 gün*	-0,169	0,267	-0,212	0,161
Vitalipid 14 gün*	0,070	0,648	0,053	0,729
Soluvit 14 gün*	-0,001	0,993	0,019	0,900

*14. Gün serum alüminyum- kordon kan alüminyum düzeyi

7 gün kg başına verilen total miktar olarak verilmiştir

* 14 gün kg başına verilen total miktar olarak verilmiştir

Hastaların laboratuvar bulguları ve serum alüminyum düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde değerler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Laboratuvar bulguları ve 14.gün serum alüminyum düzeyi arasında ilişki.

	Alüminyum 14. Gün		Alüminyum fark*	
	Rho	P	Rho	P
Glikoz14	0,227	0,133	0,100	0,511
Üre14	0,191	0,210	-0,059	0,699
Kreat14	0,134	0,381	0,139	0,362
Alt14	0,224	0,139	-0,197	0,195
Ast14	0,202	0,183	0,042	0,785
Kalsiyum14	-0,138	0,366	-0,169	0,267
Fosfor14	-0,121	0,430	-0,160	0,295
Sodyum14	0,039	0,800	-0,048	0,755
Potasyum14	-0,357	0,016	-0,326	0,029
Klor14	0,110	0,472	0,148	0,333
Magnezyum14	-0,407	0,005	-0,336	0,024
Tbilirub14	0,028	0,856	0,089	0,562
Dbil14	-0,084	0,582	-0,145	0,342
Alp14	0,107	0,483	0,083	0,586
Hb14	0,111	0,468	0,031	0,841
Hct14	0,169	0,268	0,101	0,508

*Serum alüminyum artış miktarı=14 gün serum Alüminyum – kordon kanındaki Alüminyum düzeyi

Hastaların 14.gün alüminyum düzeyi ile parathormon ve D vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Alüminyum düzeylerinin PTH, D vitamini düzeyi ilişkisi.

	Alüminyum düzeyi					
	Kordon kanı		14.gün kanı		Fark	
	Rho	P	Rho	P	rho	P
Parathormon	-0,334	0,345	-0,018	0,960	0,139	0,701
D vitamin	0,122	0,738	-0,188	0,603	-0,224	0,533

Hastaların Kısa Süreli İzlem Sonuçları

Bebeklerin yatarken aldıkları tanılar incelendiğinde intraventriküler kanama (İVK) %48,9, nekrotizan enterokolit (NEK) % 44, prematüre retinopatisi (ROP) % 51,1, patent duktus arteriozus (PDA) % 28,9 ve bronkopulmoner displazi (BPD) gelişme durumu % 41,5 olarak saptandı.

Bebeklerin 25'ine (% 55,6) mekanik ventilasyon, 12'sine (% 26,7) nazal CPAP ve 8'ine (% 17,8) ise oksijen desteği verildi. Bebeklerin 12'inde (% 26,7) Evre 1 İVK saptanırken, 7'sinde (% 15,6) Evre 2 İVK, 2'sinde (%4,4) Evre 3 İVK, 1'inde (% 2,2) ise Evre 4 İVK saptandı. Bebeklerin 10'u (% 22, 2) hafif derece RDS tanısı alırken, 13'ü (% 28, 9) orta derece RDS, 4'ü (% 8, 9) ağır derece RDS tanısı aldı.

Bebeklerin 16'sı (% 35, 6) Evre 1, 2'si (% 4,4) Evre 2 ve 2'si (% 4,4) ise Evre 3 NEK tanısı aldı. Hastaların izleminde yapılan ROP muaynelerinde 17 hastada (% 37, 8) Evre 1, 4 hastada (% 8, 9) Evre 2, 2 hastada (% 4, 4) Evre 3 saptandı. Bebeklerin 13'ü PDA tanısı alırken 6 hastaya (% 13, 3) medikal kapatma uygulandı. Bebeklerin 32'sine (% 71, 1) klinik sepsis düşünülerek tedavi verilirdi, 12'sinin (% 26, 7) kan kültüründe etken üretildi. Bebeklerin 3'ünde (% 6, 7) ağır BPD gelişirken, 6 hastada (% 13, 3) orta derece BPD, 11 hastada (% 24, 4) hafif derece BPD saptandı.(Tablo 22).

Tablo 22. Çalışmadaki bebeklerin hastanede yatarken aldıkları tanılar.

		N	%
Mekanik ventilatör desteği	Oksijen	8	17,8
	CPAP	12	26,7
	SIMV	25	55,6
RDS	Yok	18	40,0
	Hafif	10	22,2
	Orta	13	28,9
	Ağır	4	8,9
IVK	Yok	23	51,1
	Evre 1	12	26,7
	Evre 2	7	15,6
	Evre 3	2	4,4
	Evre 4	1	2,2
	Yok	25	55,6
NEK	Evre 1	16	35,6
	Evre 2	2	4,4
	Evre 3	2	4,4
	Yok	22	48,9
ROP	Evre 1	17	37,8
	Evre 2	4	8,9
	Evre 3	2	4,4
	Yok	32	71,1
PDA	Var tedavi verilmedi	7	15,6
	Var tedavi aldı	6	13,3
	Yok	25	55,6
BPD	Hafif	11	24,4
	Orta	6	13,3
	Ağır	3	6,7
	Klinik	32	71,1
Sepsis	Kanıtlanmış	12	26,7
	Yok	25	55,6

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakım uygulamalarında teknik ve tedavide yeni gelişmeler ile çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA <1500 gram) preterm bebeklerde sağ kalım önemli ölçüde artmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayata adaptasyonu için tam enteral beslenme sağlanıncaya kadar TPN desteğine ihtiyacı vardır. Bu nedenle yaşamın erken dönemlerinde uygun TPN hayati öneme sahiptir. Bununla birlikte TPN'ye bağlı birçok yan etki görülebilmektedir (1,2,3). Konu ile ilgili yapılan son çalışmalarda parenteral nütrisyon solüsyonlarının ve ilaçların içerisindeki alüminyum düzeyleri gösterilmiştir (123). Buna rağmen yenidoğan döneminde parenteral sıvı ve ilaçlar içerisindeki alüminyum düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda bebeklerin serum alüminyum düzeyleri incelenmemiştir. Çalışmamız ilk kez yenidoğan dönemindeki bebeklerde serum alüminyum düzeyinin ölçülmesi ve alüminyum düzeyine etki eden risk faktörleri ve parenteral nütrisyon ile ilişkisini değerlendirme özelliğine sahiptir.

Bebekler üzerindeki alüminyum toksitesini önleme adına Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) Ocak 2000'de, Total Parenteral Nutrition sıvılarındaki alüminyum maruziyetini küçük hacimli parenteral sıvılardaki ve büyük hacimli parenteral sıvılardaki olmak üzere iki bölümde güncellemiştir. Büyük hacimli parenteral sıvıların içerisindeki alüminyum düzeyinin 25µg/L altında olması gerektiğini belirtmiştir. Yenidoğanın parenteral beslenme solüsyonları gibi küçük hacimli parenteral sıvılarda ise günlük alüminyum alım limitini, 5 mcg/kg olarak belirlemiştir (124, 125, 126).

Çalışmamızda hastaların kordon kanından ölçülen serum alüminyum düzeyi $3,35 \pm 1,73$ µg/L saptanırken, 14.günde ölçülen serum alüminyum düzeyi $4,79 \pm 3,54$ µg/L olarak saptandı. Alüminyumdaki artış miktarı $1,44 \pm 3,86$ µg/L idi. Bebeklerin kordon kanı ile 14. gün serum alüminyum düzeyleri karşılaştırıldığında 14.gün serum alüminyum düzeyinin önemli oranda arttığı saptandı.

Parenteral beslenme sıvılarından alınan alüminyum maruziyeti ve alüminyum atılımının bozuk olma potansiyelinden dolayı çalışmalar yenidoğana odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda preterm bebeklerin daha uzun süre parenteral beslenmeye

ihtiyaç duydukları ve alüminyum vücuttan uzaklaştıracak renal sistemleri immatür olduğu için daha yüksek alüminyuma maruz kaldığını göstermiştir. Alüminyum düzeyi FDA önerisinin üzerinde saptanan parenteral sıvılar ve alüminyum düzeyi FDA önerisinin altında saptanan parenteral sıvılar karşılaştırıldığında, alüminyum düzeyi yüksek olan parenteral sıvılar içerisindeki kalsiyum ve fosfat solüsyonu belirgin olarak fazla saptanmıştır (9). Mouser ve arkadaşlarının yaptığı parenteral sıvılarda üzerindeki çalışmada alüminyum bulaşının %81 kalsiyum glukonat ile olduğu bildirilmiştir (121). Kalsiyum ve fosforun başlıca alüminyum bulaş kaynağı olduğunu gösterdiği bilgisini destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (123). Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde ilk 7 gün TPN içerisindeki kalsiyum ve magnezyum miktarları ile 14.gün serum alüminyum düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Fosfat solüsyonu, diğer parenteral solüsyon içerikleri (lipid, protein, sodyum, potasyum klorür, vitalipid, soluvit) ile serum alüminyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Parenteral sıvı içerisindeki Alüminyum düzeyleri ve doğum ağırlığı arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur (122). Bu çalışmalarda doğum ağırlığı özellikle 1000 gr altındaki bebeklerin parenteral sıvılarında bakılan alüminyum düzeyi daha yüksek saptanmıştır Bunun nedeni olarak artmış kalsiyum ihtiyacının sağlandığı kalsiyum glukonattaki alüminyum düzeyinin yüksek olması üzerinde durulmuştur. Ancak alüminyum düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmamıştır (122). Gestasyon haftası ile serum alüminyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (122). Çalışmamızda doğum ağırlığı ve gestasyon haftası ile serum alüminyum düzeyi değerlendirildiğinde serum alüminyum düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlığı ve gestasyon haftası arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Total parenteral sıvının alım süresi ile ilgili yapılan bir çalışmada parenteral solüsyon alma süresi ile alüminyum düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (127). Barsak hastalığı nedeniyle uzun süre tedavi gören çocuklarda yapılan çalışmada alüminyum alma süresinin değil parenteral sıvı hacminin etkili olduğu gösterilmiştir (127). Çalışmamızda parenteral sıvıyı 7 gün ve 7 günün üzerinde alan bebeklerin alüminyum düzeyleri karşılaştırıldı. Parenteral beslenme süresi uzun olan

bebeklerde serum alüminyum düzeyi daha yüksek saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Parenteral beslenmeyi 7 günden uzun alan bebeklerde alüminyum düzeyindeki artış yüksek ($1,79 \pm 3,94 \mu\text{g/L}$) saptanırken, 7 günden az alan bebeklerde artış miktarı düşük ($0,49 \pm 2,06 \mu\text{g/L}$) idi. TPN hacmi ile serum alüminyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yenidoğan bebeklerde sıklıkla uygulanan ilaçların; dopamin, dobutamin, ampisilin, amikasin, gentamisin ve furosemid gibi alüminyum içerdiğini gösteren çalışma mevcuttur. İlaçların içerisindeki alüminyum düzeyi araştırılan çalışmada en yüksek alüminyum içeriğine sahip olan ilaçların amikasin ve deksametazon olduğu bildirilmiştir (123).

Yenidoğanların parenteral sıvı komponent içeriklerinin ve ilaçlarının içerdiği alüminyum düzeylerini incelemek üzere 2009'da Brezilyada yapılan çalışmada; Dopamin ilacı içerisinde ölçülen alüminyum miktarı $695,3 \pm 29 \text{ mcg/L}$, Dobutamin ilacı içerisinde ölçülen alüminyum miktarı $475,2 \pm 105,1 \text{ mcg/L}$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca sulandırma esnasında alüminyum bulaşının arttığı da bildirilmiştir (123). Çalışmamızda 3 gün üzeri dopamin ve dobutamin alan hastalar ile 3 günden az alan hastalar karşılaştırıldığında yeterli sayıda hasta olmadığı için istatistiksel veriler elde edilemedi. Ancak gerek Dopamin gerekse dobutamin tedavisini 3 günden fazla alan bebeklerde bebeklerin 14. gün serum Alüminyum düzeyi artış oranının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Dobutamin tedavisini 3 günden uzun süre alan hastalarda serum alüminyum artış miktarı $3,26 \pm 1,22 \mu\text{g/L}$, 3 günden az alanlarda $1,31 \pm 3,96 \mu\text{g/L}$ saptanırken Dobutamin tedavisini 3 günden uzun süreli alan hastalarda alüminyum artış miktarı ise $2,59 \pm 0,45 \mu\text{g/L}$, 3 günden az alanlarda $1,39 \pm 3,94 \mu\text{g/L}$ saptanmıştır (123).

Alüminyum düzeyini Amikasin için $251,5 \pm 22,1 \text{ mcg/L}$ ve Gentamisin için $164,4 \pm 61,7 \text{ mcg/L}$ olarak ölçüldüğü bildirilmiştir (123). Çalışmamızda Ampisilin, Gentamisin, Amikasin tedavisini 7 günün altında ve 7 günden fazla alan bebekler karşılaştırıldı anlamlı fark saptanmadı.

Furosemid ilacı içerisinde ölçülen alüminyum $54,4 \pm 10,3 \text{ mcg/L}$, Deksaametazon ilacı içerisinde ölçülen alüminyum $1832 \pm 25 \text{ mcg/L}$ bildirilmiştir (123). Çalışmamızda alüminyum düzeyini artırmada furosemid verilme süresinin

etkili olduğu gözlemlendi, 3 günün üzerinde furosemid alan hastalarda serum alüminyum düzeyi daha yüksek saptandı.

Gestasyon haftası 34 hafta üzerindeki 227 preterm bebekte alüminyum etkisini incelemek üzere yapılan bir çalışmada, TPN içerisindeki Alüminyum düzeylerine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Alüminyumdan zengin (45 mcg/kg/gün) ve alüminyum azaltılmış (4-5 mcg/kg/gün) parenteral beslenme alan her iki grubun, 10 günden uzun süre TPN aldıklarında, mental gelişim durumları karşılaştırılmıştır. Alüminyum zengin parenteral nütrisyon alan hastaların mental gelişiminde 10 puan azalma saptanmış, mental Developmental Indeks Skor puanları (MDI) 88 altında saptanmıştır (3). Bu çalışmanın önemli bir eksiği sadece parenteral sıvılardaki alüminyum konsantrasyonuna odaklı olup diğer kaynakları içermemiş ve idrar kan alüminyum konsantrasyonlarını ölçmemiştir. Çalışmamız serum alüminyum düzeyleri ile çalışılmış olup hastaların 18. ayda Mental gelişim (Bayley) incelenmesi yapılması planlanmaktadır.

Alüminyum maruz kalmış karaciğer dokusunda safra kanalikülü mikrovilillerinin atrofisi, koledok kanalında yapısal değişiklikler parenteral nütrisyon ilişkili karaciğer yetmezliği riskini artırır. Bu yüzden safra asit transport aktivitesindeki yapısal farklılıklar aynı yaş grubu ve benzer beslenme öyküsü olup farklı şiddette PN (Parenteral Nütrisyon) ilişkili karaciğer yetmezliği öyküsünü açıklar (2). Bir başka alüminyuma bağlı hepatotoksitite ise hücreler arası reaktif oksijen molekülleri hepatositlerde lipogeneze karşı metabolik shift tetkikler (128). Alüminyum l-karnitin üretimini azaltıp mitokondride yağ asitlerinin oksidasyonunu bozar bu dislipidemiye sebep olup karaciğerde yağ birikimi yapıp kolestaza sebep olur. Yenidoğan döneminde Alüminyum düzeylerinin karaciğer fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Karaciğer hasarının bir göstergesi olarak SGOT, SGPT artışı kabul edildiğinde yenidoğan bebeklerde 14. gün serum alüminyum ile SGOT ve SGPT arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bebeklerin izleminde karaciğer hasarını düşündürecek bir artış da görülmedi.

Alüminyumun kemik gelişimi üzerindeki etkisi geniştir. Kemik dokusunda yüksek miktarda alüminyum bulunduğu zaman kemik mineralizasyonu bozulur (7,8). Alüminyumun kemik mineralizasyona olan etkisi, böbreklerde 25 hidroksi vitamin D

nin, 1-25-hidroksi vitamin D'ye (vitamin D biyolojik aktif formu) dönüşümünü azaltarak olur (9). Alüminyum aynı zamanda osteoblast proliferasyonunu bozarak kalsiyum emilinin bozar ve fosfora yapışarak kemik üzerinde fosfat eksikliği neden olur (9).

Metabolik kemik hastalığı, uzun süreli parenteral beslenme kullanımının bilinen bir komplikasyonudur. İlk olarak 1982'de erişkinlerde raporlanmıştır. Alüminyum bulaşına bağlı metabolik kemik hastalığı 6 aydan uzun süre parenteral beslenen hastaların yaklaşık %84 ünde görülmektedir (8). Toksikasyonun işaret ve bulguları hiperkalsiüri, yüksek ALP seviyesi ve şiddetli kemik ağrısıdır (8). Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda serum alüminyum değeri 30 µg/L aştığı zaman kemiğin trabeküler yapısında alüminyuma bağlı lekelenmeler bildirilmiştir (5).

Uzun süreli parenteral beslenme alan hastaların 15 yıllık izlem sonuçlarında; alüminyum alımı 55 µg/kg/gün üzerinde olan hastaların kalça kemiğinden bakılan mineral miktarında %7,6 azalma görülmüştür (1). Bu bulgular hayatın erken döneminde alüminyum maruziyetinin osteoporoz ve kalça kırığı gibi komplikasyonlara neden olduğunu desteklemektedir (1).

Başka bir çalışmada barsak yetersizliği olup parenteral beslenme gerekliliği olan çocuklar ve sağlıklı kontrol çocuklar grubu grubu; yaşa, cinsiyet ve ırka göre çapraz kesitli olarak incelenmiştir. Yapılan çalışmada kemik mineral içeriği ve yoğunluğu barsak yetmezliği olup parenteral beslenen pediatrik hastalarda daha düşük saptanmıştır (1). Bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla; PN bağımlısı intestinal yetmezliği olan hastalarda kemik mineral içeriği %12 daha azaldığı görülmüştür (1).

Alüminyuma hayatın erken döneminde maruz kalmak ile kemik kitlesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır (6). Kemik mineral yoğunluğu, çocukluk ve adölesan dönemde artış gösterip sonrasında duraklama dönemine girdiği için bu dönemde alüminyuma maruz kalmak osteoporoz için daha büyük risk içermektedir. Erken dönemde alüminyuma maruz kalan çocuklarda kemik minerilizasyonunda azalma ve kırıklarda artış görülmektedir (6). Erken alüminyum maruziyetinin kemik sağlığı üzerindeki önemi Fewtrell ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (1).

Çalışmamızdaki hastaların ileriye yönelik kemik mineral yoğunluğunu ölçmeyi planlamaktadır.

Alüminyum böbreklerde 1-25 hidroksi vitamin D nin 25-hidroksi vitamin D'ye (vitamin D biyolojik aktif formu) dönüşümünü azaltır ve Paratiroid bezinde depolanarak Paratiroid hormon sekresyonunu baskırlar (7,8). Yenidoğanlarda konuyla ilgili yapılan çalışma bulunmamasına rağmen yapılan az sayıda çalışmada, parenteral beslenme ile alüminyum bulaşı yüksek saptanan hastalarda alüminyum bulaşı az olana oranla paratiroid hormon düzeyi düşük saptanmıştır (127). Çalışmamızda ise serum alüminyum düzeyi ile D vitamini ve PTH arasında ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ

1. TPN alan Bebeklerin kordon kanı ile 14 gün serum alüminyum değerleri karşılaştırıldığında 14.gün serum alüminyum düzeyinin önemli oranda arttığı saptandı.
2. Bebeklerin doğum şekillerinin serum alüminyum düzeyine etkisi saptanmadı.
3. Hastaların cinsiyetlerinin, doğum haftasının (≤ 26 GH, 26-29 GH, 29-32 GH) ve doğum ağırlığının (≤ 1000 gr, 1000-2000 gr, 2000-3000 gr), gebelik haftasının alüminyum üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.
4. TPN süresi ile alüminyum düzeyleri karşılaştırıldığında; 7 günden uzun parenteral beslenme verilen bebeklerin alüminyum düzeyindeki artış daha fazla saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
5. Bebeklere izlemde verilen antibiyotik tedavileri (ampisilin, gentamisin, amikasin) ve inotrop tedavileri (dopamin, dobutamin) uygulama günleri ile serum alüminyum düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı.
6. Furosemid alımı ile serum alüminyum düzeyinde arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki mevcut olup 3 günün üzerinde furosemid alan hastalarda serum alüminyum düzeyi daha yüksek saptandı.
7. Hastaların laboratuvar bulguları ve serum alüminyum düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı.
8. D vitamini ve PTH ile serum alüminyum düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Bebeklerin TPN içerikleri parenteral besin içerikleri incelendiğinde 7.günde total verilen kalsiyum ile magnezyum değerleri ile serum alüminyum düzeyi arasında ilişki saptanırken, 14. günde bu ilişki saptanmadı.
10. TPN volümü ile serum alüminyum değeri arasında anlamlı fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A. Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009; 124: 1372–9.
2. Alemmari A, Miller GG, Arnold CJ, Zello GA. Parenteral aluminum induces liver injury in a newborn piglet model. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 883–7.
3. Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *New Engl J Med* 1997; 336: 1557–61.
4. Bohrer D, Do Nascimento P.C, Martins P, Binotto R. Availability of aluminum from glass and an Al-form ion exchanger in the presence of complexing agents and amino acids. *Anal Chim Acta* 2002; 459: 267-76.
5. Yokel RA. Aluminum. In: Cabellero B, editor. *Encyclopedia of human nutrition* Elsevier 2013; 1(3): 57–63.
6. Appelman SS, Kalwarf HJ, Dwivedi A, Heubi JE. Bone deficit in parenteral nutrition-dependent infants and children with intestinal failure are attenuated when accounting slower growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 124-30.
7. Veiga M, Bohrer D, Banderó CR. Accumulation, elimination, and effects of parenteral exposure to aluminum in newborn and adult rats. *J Inorg Biochem* 2013; 128: 215–20.
8. Hernández-Sánchez A, Tejada-González P, Arteta-Jiménez M. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 230–8.
9. Lima-Rogel V, Romano-Moreno S, de Jesús López-López E, de Jesús Escalante-Padrón F, Hurtado-Torres GF. Alüminyum Contamination in Parenteral Nutrition Admixtures for Low-Birth-weight Preterm Infants in Mexico. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014; 20 (10) :1-7
10. Altınoğlu, A. 1995. *Alaşımlar Ders Notları, İ.T.Ü Kimya - Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Fakültesi, İstanbul.*
11. Alfrey AC. Aluminum intoxication. *J Environ Sci Health B* 1996; 21: 181–215.
12. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 183–7.
13. Anthony J, Fadl S, Mason C, Davidson A, Berry J. Absorption, deposition and distribution of dietary aluminum in immature rats: Effects of dietary vitamin D3 and food-borne chelating agent. *J Environ Sci Health B* 1986; 21: 191–205.
14. Baydar T, Aydın A, Duru S, Isimer A and Sahin G. Aluminum in enteral nutrition formulas and parenteral solutions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 277–81.
15. Bohrer D, Oliveira SM, Garcia SC, Nascimento PC, Carvalho LM. Aluminum loading in preterm neonates revisited. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(2): 237-41.
16. Blundell G, Henderson W J, and Price EW. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann Trop Med Parasitol* 1989; 83: 381–5.

17. Bolla KI, Briefel G, Spector D, Schwartz BS, Wieler L, Herron J, and Gimenez L. Neurocognitive effects of aluminum. *Arch Neurol* 1992; 49: 1021–6.
18. Brusewitz S. Aluminum, University of Stockholm, Stockholm 1984; 21–6.
19. Bataineh H, Al-Hamood MH, and Elbetieha AM. Assessment of aggression, sexual behaviour and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metal salts. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 570–6 pp.
20. Bennett RW, Pwersand TVN, and Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anal Anz Bd* 1975; 138: 365–78.
21. Berand K, van der Voet G, And Boer WH. Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by cement mortal water distribution pipe. *Kidney Int* 2001; 59: 746–53.
22. Birchall JD. The toxicity of aluminum and the effect of silicon on its bioavailability. In: Nicolini M, Zatta PF, and Corain B, Editors, *Aluminum in Chemistry, Biology and Medicine*, Cortina International, Verona 1991; 53–69.
23. Cann CE, Prussin SG, and Gordan GS. Aluminum uptake by the parathyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 543–5.
24. Casati S, Castelnova C, Campise M, and Ponticelli C. Aluminum interference in the treatment of hemodialysis patients with recombinant erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990; 5: 441–7.
25. Chadwick DJ, and Whelan J. *Aluminum in Biology and Medicine*, Ciba Found. Symp. Wiley, New York 1992; 5: 41–7.
26. Cherroret G, Capolaghi B, Hutin MF, Burnel D, and Lehr PR. Effects of postnatal aluminum exposure on biological parameters in the rat plasma. *Toxicol Lett* 1995; 78: 119–25.
27. Chmielnicka J, Nasiadek M, and Lewandowska–Zyndul E. The effect of aluminum chloride on some steps of heme biosynthesis in rats after oral exposure. *Biol Trace Elem Res* 1994; 40: 127–36.
28. Alfrey AC. Aluminum intoxication, recognition and treatment Verona pp. *N Engl J Med* 1991; 310 (6): 73–84.
29. Chmielnicka J, Nasiadek M, Lewandowska–Zyndul E, and Pinkowski R. Effect of aluminum on hematopoiesis after intraperitoneal exposure in rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 1996; 33: 201–6.
30. Cochran M, Goddard G, Ramm G, Ludwigson N, Marshall J, and Halliday J. Absorbed aluminum is found with two cytosolic protein fractions, other than ferritin, in the rat duodenum. *Gut* 1993; 34: 643–6.
31. Constantini S, and Giordano R. In: M, Nicolini, PF, Zatta and Corain B. Editors. *Aluminum in Chemistry, Biology and Medicine*, Cortina International, Verona. 1994; 121–29.
32. Cournot-Witmer G. and Plachot J. J.: Parathyroid glands in chronic aluminum intoxication. *Ultrastruct. Pathol.* 1990; 14: 211–19.
33. Crapper McLachlan DR. and DeBoni W. Aluminum in human brain disease—An overview. *Neurotoxicology* 1980; 1: 3–16.

34. Voto E, and Yokel RA. The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environ. Health Perspect.* 1994; 102: 940–51.
35. Demircan M, Ergun O, Coker C, Yilmaz F, Avanoglu S, and Ozok G. Aluminum in total parenteral nutrition solutions produces portal inflammation in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 274–8.
36. Deng Z, Coudray C, Gouzoux L, Mazur A, Rayssiguier Y, and Pepin D. Effect of oral aluminum and aluminum citrate on blood level and short-term tissue distribution of aluminum in the rat. *Biol. Trace. Elem Res* 1998; 63: 139–47.
37. Ding W, and Zhu Q. Metabolism of aluminum in rats. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1997; 31: 338–41.
38. Eisenrich SJ. Atmospheric input of trace metals to Lake Michigan (USA). *Water Air Soil Pollut* 1980; 13: 287–302.
39. Fiejka M, E. and Dougaszek M. Effect of aluminium hydroxide administration on normal mice: Tissue distribution and ultrastructural localization of aluminium in liver. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78: 123–8.
40. Filipek L H, Nordstorm DK, and Ficklin WH. Interaction of acid mine drainage with waters and sediments of West Squaw Creek in the West Shasta mining district, California *Environ Sci Technol* 1987; 21: 388–96.
41. Flarend R. Absorption of aluminum from antiperspirants and vaccine adjuvants. In: C. Exley, Editor, *Aluminum and Alzheimer's Disease: The Science That Describes the Link*, Elsevier, Amsterdam. 2001: 75–95.
42. Fulton B. and Jeffery EH. The temporal relationship between hepatic GSH loss, heme oxygenase induction, and cytochrome P450 loss following intraperitoneal aluminum administration to mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 127: 291–7.
43. Garay G, Grosso S, Douthat W, Fernandez Martin JL, Cannata J, and Massai PU. Influence of aluminium overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 65–8.
44. Garbossa G, Gutnisky A, and Nesse A. Depressed erythroid progenitor cell activity in aluminum-overloaded mice. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 214–18.
45. Ghatti B, Musicco M, Morton J, and Bugiani O. Nerve cell loss in the progressive encephalopathy induced by aluminum powder: A morphologic and semiquantitative study of the Purkinje cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1985; 11: 31–53.
46. Gitelman HJ, Alderman FR, Jurs-Lasky M, and Rockette HE. Serum and urinary aluminum levels of workers in the aluminum industry. *Ann Occup Hyg* 1995; 39: 181–91.
47. Golub MS, and Germann SL. Aluminum effects on operant performance and food motivation of mice. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 421–7.
48. Galle P. The toxicity of aluminum. *World Sci* 1987; 1: 26–35.
49. Sandra R. de Oliveira, Denise Bohrer, Solange C. Garcia, Paulo Cícero do Nascimento, Simone NoreMBERG, Aluminum Content in Intravenous Solutions for Administration to

- Neonates: Role of Product Preparation and Administration Methods. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* Volume 2010; 34: 3-322.
50. Han J, and Dunn MA. Effect of dietary aluminum on tissue nonheme iron and ferritin levels in the chick. *Toxicology* 2000; 14: 97–109.
 51. Hantson P, Mahieu P, Gersdorff M, Sindic CJ, and Lauwerys R. Encephalopathy with seizures after use of aluminum-containing bone cement. *Lancet* 1994; 344: 1647.
 52. Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes W F, Kiss T, Orvig C, And Zatta PF. Speciation of aluminum in biological system. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 543–68.
 53. Hirschberg R, Herrath D, von, Voss R, Bossaller W, Mauelshagen U, Pauls A, and Schaefer K. Organ distribution of aluminum in uremic rats: Influence of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 106–10.
 54. Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, and Radulovic D. Mental abilities of workers exposed to aluminum. *Med Lav* 1990; 81: 119–23.
 55. Indridason OS, Pieper CF, and Quarles LD. Predictors of short-term changes in serum intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patients: Role of phosphorus, calcium, and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3860–6.
 56. Ittel TH. Determinants of gastrointestinal absorption and distribution of aluminum in health and uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 17–24.
 57. Jeffery EH, Jansen HT, and Dellinger JA. In vivo interaction of aluminum with hepatic cytochrome P450 and metallothionein. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 8: 541–8.
 58. Jones KC, and Benett BG. Exposure of man to environmental aluminum—An exposure commitment assessment. *Sci Total Environ* 1986; 52: 65–82.
 59. Jogetti V, Lopez BD, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, Douthat W, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, and Cannata J. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Med Sci* 2000; 320: 76–80.
 60. Kamboj VP, and Kar AB. Antitesticular effect of metabolic and rare earth salts. *J. Reprod. Fert.* 1964; 7: 21–8.
 61. Conti M, PC Marond, Levillion P, Lemonnici A. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. 1991; 37: 1273-5.
 62. Carl A. Edward R. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3 edition, 1999.
 63. Klein GL. The possible adverse effect of the use of aluminum hydroxide in chronic diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 31: 6-47.
 64. Klein GL, and Coburn JW. Total parenteral nutrition and its effects on bone disease of long term parenteral nutrition. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1994; 31: 135–67.
 65. Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, Barnett JR, Miller NL, and Alfrey AC. Risk of aluminum accumulation in patients with burns and ways to reduce it. *J Burn Care Rehab* 1994; 15: 354–8.

66. Klein GL, Lee TC, Heyman MB, and Rassin DK. Altered glycine and taurine conjugation of bile acids following aluminum administration to rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 361-4.
67. Klein GL, Ott SM, Alfrey AC, Sherrard DJ, Hazlet TK, Miller N. L., Maloney N. A., Berquist W. E., Ament M. E. and Coburn J. W.: Aluminum as a factor in the bone disease of long term parenteral nutrition. *Trans Assoc Am Physicians* 1982; 95: 155–163.
68. Tzu-Lin Wang, Data curation, Validation, Writing, Association between serum aluminum levels and cardiothoracic ratio in patients on chronic hemodialysis. *PLoS One* 2017; 20 (12): 12.
69. Koch KR., Pougnet MAB, De. Villiers S, and Montegudo F. Increased urinary excretion of aluminum after drinking tea. *Nature* 1988; 3: 33-122.
70. Krasovskii GN, Vasukovich LY and Charier OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 1979; 30: 47–51.
71. Kruck TPA and McLachlan DR. Mechanism of aluminum neurotoxicity— Relevance to human disease. In: H. Siegel, Editor, *Metal Ions in Biological Systems*, Dekker, New York 1988; 285–314.
72. Kawahara M, Kato M, and Kuroda Y. Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of beta-amyloid protein. *Brain Res Bull* 2001; 55: 211–7.
73. Lee RE, von Lehmden Jr. and DJ. Trace metal pollution in the environment. *J Air Pollut Control Assoc* 1973; 23: 853–7.
74. Liaberherr M, Grosse B, Cournot-Witmer G, Harmann-Erllée MP, and Balan S. Aluminum action on mouse bone cell metabolism and response to PTH and 1,25 (OH)₂D₃. *Kidney Int* 1987; 31(3):736-43
75. Lin JL, Yang YJ, Yang SS, And Leu ML. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 653–8.
76. Lione A: The prophylactic reduction of aluminum intake. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 103–9.
77. Lukiw WJ, Krishnan B, Wong L, Kruck TP, Bergeron C, and Crapper McLachlan DR. Nuclear compartmentalization of aluminum in Alzheimer's disease (AD). *Neurobiol Aging* 1992; 13: 115–21.
78. Madhav TR, Vatsalaa S, Ramakrishna T, Ramesh J, and Eashawaran KKR. Preservation of native conformation during aluminum-induced aggregation of tau protein. *Neuroreport*. 1996; 7: 1072–6.
79. Conti M, Marond PC, Levillion P, Lemonnici A. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. 1991; 37: 1273-5.
80. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37:112– 9.

81. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005.
82. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, Newton C, Winstanley P, Warn P, Peshu N, Pasvol G, Snow R. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995; 332: 1399–404.
83. Neyzi Olcay, *Pediatric* 1. cilt, 4. baskı, Nobel, 2010, 367.
84. Gomella TL, *Lange Neonatoloji* 6.baskı, İstanbul Kitabevi, 2012, 23.
85. Nelson W, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16.th ed., Saunders com, 2000; 93: 474-85.
86. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth, 2012.
87. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162-72.
88. Başer N, Eskiocak M, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, Yaşama Erken Başlayanlar: Preterm Doğum Küresel Eylem Raporu. 2013, cilt 22, sayı 5, 192
89. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, 2009, Ankara, Türkiye
90. Özkan H, Erdevi Ö, Karadağ A. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuar Distres Sendromu Rehberi. 2014; 5.
91. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 26-32.
92. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*. 2007; 76: 987-94.
93. RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant-Expert Consult, 9th edn, Elsevier Health Sciences, 2011: 1075-1092.
94. Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2010.
95. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn KL; Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289(4): 617-26.
96. Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, Bedir A, Küçük Y, Küçüköyük S. Is vitamin d deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res*. 2013; 83(4): 232-7.
97. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 303-30.
98. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 146-51.

99. Özkan H. Nekrotizan enterokolitli prematüre bebeklerin değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2010; 8: 56-62.
100. Schnabl K, Aerde J, Thomson A, Clandinin M. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 2142-61.
101. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
102. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
103. Gilbert C, Rahi J, Quinn G. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G, Minassian D, Weale R, et al.. *Epidemiology of eye disease*, 2nd ed. Edward Arnold Ltd. London, 2003: 260-86.
104. Arch Ophthalmol American Medical Association 1984; 102: 1130-4. Copyright 1984.
105. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL. Patent ductus arteriosus. In: Mavroudis C, Backer CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery* (3rd ed). Philadelphia, Mosby 2003, 223-33.
106. Koch J, Hensley G, Roy L et al: Prevalance of spontaneus closure of the ductus arteriozus in neonates at a a birth weight of 1000 grams or les. *pediatrics* 2006; 117: 112-3.
107. Dağoğlu T, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de Prematürite*, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2004, 123-9.
108. Park SH, MD, Gi-Min Lee, MD, Jung-Eun Moon, MD, and Heng-Mi Kim, MD, Severe vitamin D deficiency in preterm infants: maternal and neonatal clinical features *Korean J Pediatr* 2015; 58 (11): 427-33.
109. Satar M, Arısoy AE, Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014; 6,7.
110. Kızılateş SÜ. Preterm Osteopenisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55: 217-22.
111. Koo WWK, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. Serum vitamin D metabolites in very low birth weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr* 1989; 114: 1017-22.
112. Berseth CL, Abrams SA. Osteopenia of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh edition. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 970-5.
113. Çoban A, Zeynep İnce (Editörler), *Lange Neonatoloji*, İstanbul Tıp Kitabevi 1.baskı, 2012; 613.
114. Vacchharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews* 2009; 10 (8): 402-11.
115. Berseth CL, Abrams SA. Osteopenia of prematurity. In: Taeusch HW, Ballard (eds). 131. *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh edition. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 970-5.

116. Harrison HM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98 (3): 272-5.
117. Rigo J, Mohamed MW, Curtis M. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant*. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2011; 1523-56.
118. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. 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(1): 85-91.
119. Klein GL. Aluminum contamination of parenteral nutrition solutions and its impact on the pediatric patient. *Nutr Clin Pract* 2003; 18(4):302-7.
120. Li X, Zhang L, Zhu Y, Li Y. Dynamic analysis of exposure to aluminum and an acidic condition on bone formation in young growing rats *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2011; 31(2): 295-301.
121. Mouser JF, Wu AH, Herson VC. Aluminum contamination of neonatal parenteral nutrient solutions and additives. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(10):1071-2.
122. Robert L. Poole, Linda Schiff, Susan R Hintz, Allison Wong, Nicol Mackenzie And John A Kerner Jr Hepatology And Nutrition, Aluminum Content Of Parenteral Nutrition In Neonates: Measured Versus Calculated Levels *JPGN* 2010; 50(2): 208–11.
123. Sandra R. de Oliveira, Denise Bohrer, Solange C. Garcia, Paulo Cícero do Nascimento, Simone Noremberg, Aluminum Content in Intravenous Solutions for Administration to Neonates: Role of Product Preparation and Administration Methods, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* Volume 2010; 34(3): 322-8
124. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. *Fed Reg* 2000; 65: 4103–11.
125. Food and Drug Administration. Aluminum in larger and small volume parenterals used in total parenteral nutrition; amendment; delay of effective date. *Fed Reg* 2002; 67: 70691–2.
126. Poole RL, Hintz SR, Kerner JA Jr et al. Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition: meeting the new FDA regulation. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(3): 242–6.
127. Glenda Courtney-Martin, Christina Kosar, Alison Campbell, Yaron Avitzur: Plasma Aluminum Concentrations in Pediatric Patients Receiving Long-Term Parenteral Nutrition, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2015; 39(5): 578–85.
128. Han S, Lemire J, Appanna VP, Auger C, Castonguay Z, Appanna VD How aluminum, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale. *Cell Biol Toxicol* 2013; 29: 75–84.

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Semra Bahar

Doğum yeri ve tarihi: Hasköy/Bulgaristan 17.10.1989

Uyruğu : TC vatandaşı

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2013-2018)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Sakarya Anadolul Lisesi (2003-2007) Lise Dönem 1. si derecesi ile mezun oldum.

Ahmet Akkoç İlköğretim Okulu (1997-2003)

III- Ünvanları: Asistan Dr

IV- Mesleki Deneyimi: Gölcük TSM

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

6. Çocuk Dostları Kongresi: **Ailevi Akdenizi Ateşinde MEFV Geni R202Q varyasyonu : Fenotip-Genotip ilişkisi** Sözlü sunum 2018

6. Çocuk Dostları Kongresi: **Doğum Sonrası Yenidoğan Bebeklerde Kan Şekeri Ölçüm Nedenleri Ve Erken Dönem İzlem Sonuçları** Tartışmalı poster 2018

5. Çocuk Dostları Kongresi **Erken Term Bebeklerin Erken Neonatal Dönem Sonuçları: Neden 39. Gebelik Haftasını Beklemeliyiz?** Sözlü sunum 2017

Çocuk Yoğun Bakım ve Acil Tıp kongresi **Organofosfat zehirlenmesi Olgu sunumu** Tartışmalı poster 2016

4. Çocuk Dostları Kongresi :**Yenidoğan Bebekte İktiyoz Destek Tedavisi, Anne Eğitiminin Tedavideki Rolü** e-poster 2016

4. Çocuk Dostları Kongresi :**Konjenital CMV tanısında Aviditenin önemi** e-poster 2016

3. Çocuk Dostları Kongresi **Preterm bebekte tarama testleri ile tanı konulan biotinidaz eksikliği** e-poster 2015

3. Çocuk Dostları Kongresi :**Yenidoğan döneminde ARDS nedeni: RSV pnömonisi** e-poster 2015

VIII- Diğer Bilgiler

Makale Nasıl Yazılır

Etkili Sunum Yapma Teknikleri isimli kurslara katıldım



EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

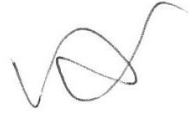
Sayı:1312
Konu: Onay Yazısı

Tarih: 01/11/2016

Uzm.Dr.Adil Umut ZÜBARİOĞLU

“Total parenteral beslenmenin, <32. GH ve doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde plazma alimunyum düzeyine etkileri” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 19/04/2018-E.10920



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Şişli Hamidiye Etfal S.U.A.M.



Sayı : 46418926-020
Konu : Dr. Semra BAHAR' ın tez konusu hk.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık öğrencisi Dr. Semra BAHAR' ın tez konusu belirlenmiş olup, söz konusu tezin değerlendirilebilmesi için Tez Konusu Değerlendirme Hakem Jüri üyesi belirlenmesi ve Hakem Tarafından Değerlendirilmesi hususunda;
Gereğini arz ederim

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hacı Mustafa ÖZDEMİR
SUAM Müdürü

Ek:Tez Konusu Onay Formu

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Hacı Mustafa ÖZDEMİR
Unvanı: SUAM Müdürü

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Semra Bahar
Telefon:	0536 2090824
E-Posta:	semraabahar@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	30.01.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	Temmuz 2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. Ali BÜLBÜL
Telefon:	0505 265 4425
E-Posta:	drbulbul@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Total parenteral beslenmenin, <32.GH veya doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde plazma aliminyum düzeyine etkileri
2-Araştırma sorusu: Total parenteral beslenme plazma alüminyum düzeyini etkiliyor mu?
3-Araştırmanın amacı: Total parenteral beslenmenin, <32.GH ve doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde plazma aliminyum düzeylerinde yarattığı farkı belirlemektir.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: <32.GH veya 1500 gr doğum ağırlığı ile doğarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde total parenteral beslenme tedavisi alan prematüre bebeklerde yapılacaktır. Olguların doğum anında kord kanı alınarak yaşamın ilk 14 günü içerisinde en az 7 parenteral nutrisyon tedavisi alan bebeklerde, yaşamın 14.gününde serum alüminyum düzeyi kontrol edildi.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: KABUL KRİTERLERİ: 1. <32.GH ve <1500 gr doğum ağırlığı olan prematüre bebekler 2. Yaşamın ilk 14 günü içerisinde en az 7 gün boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak total parenteral beslenme almak 3. Aile tarafından onam verilmiş olması DIŞLANMA KRİTERLERİ: 1. >32. GH olan veya >1500 gr doğum ağırlığı olan bebekler 2. Yaşamın ilk 14 günü içerisinde 7 günden az süre ile total parenteral beslenme almış olmak 3. Ailesinin çalışmaya katılmak için onam vermemesi 4. Hayatı tehdit eden konjenital anomaliye sahip olma 5. Çalışma için alınacak örnekler tamamlanmadan bebeğin kaybedilmesi
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Kordon kanı ve 14. Gün alınan hasta kanındaki alüminyum düzeyleri,
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Çalışmamız, prospektif ve tek merkezli klinik araştırma olarak tasarlanmıştır. <32.GH veya 1500 gr doğum ağırlığı ile doğarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde total parenteral beslenme tedavisi alan prematüre bebeklerde alüminyumun düzeylerin kordon kanı ve 14. gün karşılaştırılması incelenecektir. Hastaların prenatal, natal, postnatal anamnezleri, dermografik özellikleri, parenteral solüsyon içerikleri, laboratuvar özelliklerini değerlendirdiğimiz form her hasta için ayrı ayrı oluşturulacaktır.
8- Araştırma hipotezi: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde total parenteral beslenme tedavisi alan bebeklerde bakılan alimunyum düzeyleri FDA(Food and Drug Administration) önerdiği 5 mg /kg/gün çok üzerinde saptanmıştır. Prematüre bebeklerde total parenteral beslenme desteğine daha fazla ve daha uzun süre ihtiyaç duymaktadır. Renal fonksiyon gelişmemiş olan prematüre bebeklerde alümunyum toksititesi ve birikimi ihtimali daha fazladır. Yüksek doz alümunyum düzeyi santral sinir sistemi, kemik, karaciğer hasarı ve anemi yapmaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerde plazma alümunyum düzeyinleri önem taşımaktadır. Çalışmamızın parenteral beslenme solüsyonlarının alüminyum düzeylerine etkisini inceleme açısından literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Alümunyum düzeyinde bağımlı grupta orta etki büyüklüğündeki farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. %95 Power ve 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde toplam örneklem büyüklüğü 45 olarak belirlenmiştir.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacak. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilecek. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenler farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired Sample t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon test ile incelenecek. Sayısal değişkenlerin ilişkisi parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile, sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelenecek. Bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında iki grupta Student t test, ikiden çok grupta One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında iki grupta Mann Whitney U testi, ikiden çok grupta Kruskal Wallis testi ile yapılacaktır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilecek.

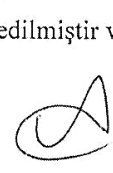
11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması: literatürde prematüre bebeklerde serum alüminyum düzeyi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk olma özelliğine sahiptir. Uluslar arası düzeyde yayın yapılması planlanmaktadır.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur

İmza

 Sağlık Bakanlığı
Etiler Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Neonatoloji Uzmanı, Dr. Ali DÜLBUL
Yenidoğan Kliniği Eğitim Görevlisi
Dip. Tes. No: 92115

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için*