

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERMLERDE ANNE SÜTÜ  
ZENGİNLEŞTİRİCİ OLARAK KULLANILAN EOPROTİN VE  
ZEYTİNYAĞININ İMMÜNOLOJİK VE ANTROPOMETRİK  
PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN  
DR.MURAT BOZTAŞ

DANIŞMAN:  
DOÇ.DR. NİHAT DEMİR

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2015-TF-U362 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2017

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
TEŞEKKÜR .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	xi
A.GENEL BİLGİLER.....	1
1. PREMATÜRİTE NEDİR? .....	1
2. PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI.....	3
2.1. Nekrotizan Enterokolit (NEK).....	3
2.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD) .....	5
2.3. Prematüre Retinopatisi (ROP) .....	6
2.4. Yenidoğan sepsisi .....	8
2.4.1. Yenidoğan Sepsisinde Tanı.....	9
2.5. Periventriküler ve intraventriküler kanama (PVK-İVK).....	12
2.6. Apne.....	12
2.7. Asfiksi.....	13
2.8. Hipoglisemi.....	14
2.9. Hipotermi .....	14
2.10. Hiperbilirubinemi/Sarılık .....	15
3. PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA BESLENME .....	17
3.1. Prematüre bebeklerde enteral beslenmeye başlamak için aranan koşullar (62) .....	18
3.2. Minimal Enteral Beslenme (MEB) .....	18

3.3. Prematürelerde enteral beslenmenin besinsel öğeleri .....	23
3.4. Anne Sütünde Yağ .....	28
3.5. Prematüre Mamaları .....	29
3.6. Zeytinyağı .....	30
3.6.1. Zeytinyağının tarihçesi .....	30
3.6.2. Zeytinyağının Kimyası .....	30
3.6.3. Prematürelerde yağ asitleri .....	38
3.6.4. Zeytinyağının intravenöz solüsyonlar içerisinde kullanımı .....	39
3.6.5. Zeytinyağının oral kullanımı .....	41
3.7. Eoprotin .....	42
4. SİTOKİN AİLESİ .....	45
4.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) .....	45
4.2. İnterlökin 1 (IL-1) .....	47
4.3. İnterlökin 6 (IL-6) .....	48
4.4. İnterlökin 8 (IL-8) .....	49
4.5. İnterlökin 10 (IL-10) .....	49
B. MATERYAL-METOT .....	51
C. BULGULAR .....	55
D. TARTIŞMA .....	66
E. SONUÇLAR .....	71
F. KAYNAKLAR .....	72

## KISALTMALAR

DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
ADDA	:Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
GM-IVK	: Germinal Matriks İntraventricüler Kanama
SGA	: Small for Gestasyonel Age
ROP	: Prematüre Retinopatisi
PDA	: Patent Ductus Arteriosus
PVL	: Periventricüler lökomalazi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
EDT	: Erken Doğum Tehditi
AAP	: American Academy of Pediatrics
ASPEN	: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous positive airway pressure
DHA	: Dokozahekzaenoikasit
EYA	: Esansiyel yağ asitleri
ESPGHAN	: The European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
LCPUFA	: Çok uzun zincirli çoklu doğmamış yağ asitleri
LCT	: Uzun zincirli trigliseridler
MCT	: Orta zincirli trigliserid

MEB	: Minimal enteral beslenme
MII	: Multipl intraluminal impedans
NASPGHAN	:North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NGS	: Nazogastrik sonda
PBİK	: Parenteral beslenme ilişkili kolestaz
PDA	: Patent duktus arteriozus
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük bebek
TPN	: Total parenteral nutrisyon

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması.....	1
<b>Tablo 2.</b> Preterm doğumun saptanabilen nedenleri. ....	2
<b>Tablo 3.</b> Nekrotizan enterokolit evrelemesi (Bell sınıflaması ).....	4
<b>Tablo 4.</b> Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması .....	5
<b>Tablo 5.</b> Yenidoğan sepsisinin özellikleri.....	9
<b>Tablo 6.</b> Sepsis tanımlaması .....	9
<b>Tablo 7.</b> TÖLLNER Sepsis Skorum Sistemi. ....	10
<b>Tablo 8.</b> İntraventriküler kanamada Papile sınıflaması .....	12
<b>Tablo 9.</b> Minimal Enteral Beslenmenin Faydaları .....	20
<b>Tablo 10.</b> Prematürelde erken postnatal beslenmenin genel ilkeleri (Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu Önerileri) .....	21
<b>Tablo 11.</b> Prematürelere enteral besinsel gereksinimleri (Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu Önerileri).....	22
<b>Tablo 12.</b> Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen günlük enteral beslenme dozları.. .....	26
<b>Tablo 13.</b> Prematürelere doğum ağırlığına göre beslenme planı.....	27
<b>Tablo 14.</b> Prematüre ve taburculuk sonrası kullanılan formüllerin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 15.</b> Prematüre bebekler için anne sütünün önemli avantajları.....	28
<b>Tablo 16.</b> Zeytinyağı bileşiminde yer alan yağ asitleri ve miktarları, (Kiritsakis 1998) .....	35
<b>Tablo 17.</b> Değişik tokoferollerin a-tokoferol ile kıyaslandığında gösterdikleri vitamin aktivitesi, (Viola 1970) .....	36
<b>Tablo 18.</b> Zeytinyağı ile kimi tohum yağlarındaki tokoferol / poligenik yağ asitleri oranları, (Viola 1971).....	36
<b>Tablo 19.</b> Anne sütü güçlendiricileri (Kaynak: Aptamil Eoprotin ürün nomogramı) .....	42

<b>Tablo 20.</b> Anne sütü güçlendiricileri (Kaynak: Aptamil Eoprotin rn nomogramı)	
-Devamı.....	43
<b>Tablo 21.</b> Sitokinlerin sınıflandırılması .....	44
<b>Tablo 22.</b> Çalışma çizelgesi .....	51
<b>Tablo 23.</b> Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları .....	55
<b>Tablo 24.</b> Haftalık Vucut ağırlığı, Boy ve Baş çevresi ölçümleri sonuçları .....	58
<b>Tablo 25.</b> Prematüre sorunlarının gruplar arası görünümü .....	59
<b>Tablo 26.</b> Hasta gruplarında interlökin değerleri .....	59
<b>Tablo 27.</b> Hasta gruplarında lipid değerleri .....	60

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Zeytinyağının Bileşenleri .....	31
Şekil 2. LA ve ALA 'nın uzun zincirli PUFA 'lara dönüşümü. ....	32
Şekil 3. Yağ asitlerinin (n-6 ve n-3) inflamatuvar etkileri .....	33
Şekil 4. Gruplara göre ağırlık değişimi .....	56
Şekil 5. Gruplara göre boy değişimi.....	56
Şekil 6. Gruplara göre baş çevresi değişimi .....	57
Şekil 7. IL-1 Beta'nın gruplardaki grafiksel görünümü.....	62
Şekil 8. Plazma IL-6 ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü .....	62
Şekil 9. Plazma IL-8 ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü .....	63
Şekil 10. Plazma IL-10 ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü.....	63
Şekil 11. Plazma TNF-alfa ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü.....	64

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Tuncer hocama,*

*Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç.Dr. Nihat Demir'e,*

*Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Yard. Doç. Dr Kamuran Karaman'a, Yard. Doç. Dr Mecnun Çetin'e, Doç. Dr. Cihangir Akgün'e, Doç. Dr. İbrahim Ece'ye, Doç. Dr. Kaan Demirören'e, Yard. Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan'a, Yard. Doç. Dr. Nesrin Ceylan'a, Yard. Doç. Dr. Keziban Bulan'a ve çok emeği olan diğer hocalarıma,*

*Tetiklerin çalışılması aşamasında büyük emekleri olan Biyokimya Bölümü'nden Sayın Yard. Doç. Dr. Erdem Çokluk'a ve Sayın Dr. Halil İbrahim Akbay'a ,*

*İstatistik aşamasında özveriyle büyük katkı sunan, değerli vaktini ve gülünyüzünü esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Siddık Keskin'e,*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Yaşamımın her anında bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, yakın dostlarıma,*

*Bu değerli ve zorlu süreçte, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan sevgili eşim Nurten Boztaş'a ve son olarak bu zorlu süreçte tek bir gülümsemesi bile bana güç veren oğlum Adar ve kızım Asmin'e sonsuz teşekkürler...*

## ÖZET

### **Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Pretermelerde Anne Sütü Zenginleştirici Olarak Kullanılan Eoprotin ve Zeytinyağının İmmünolojik ve Antropometrik Parametreler Üzerindeki Etkileri**

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada; doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve/veya 32 gebelik haftasının altında doğan prematüre yenidoğanlarda anne sütünün eoprotin ve/veya zeytinyağı ile zenginleştirilmesinin immünolojik ve antropometrik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda Mart 2016-Mart 2017 tarihleri arasında tanı alan ve takibi yapılan doğum ağırlığı 1500 gram altında, gebelik haftası 32 hafta ve altında olan toplam 65 hasta alındı. Hastalardan 30'una anne sütü zenginleştirici olarak Eoprotin, 30'una da zeytinyağı verildi. 5 hasta ise sadece anne sütü ile beslendi. Tüm hastalardan başlangıçta, 15, 30 ve 45. günlerde kan alınıp uygun şartlarda saklandı. Çalışmanın bitiminde olguların immünolojik (TNF alfa, IL-1-Beta, IL6, IL-8, IL-10) ve antropometrik parametreleri değerlendirildi. Verilerin analizinde istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya Eoprotin grubu 30, Zeytinyağı grubu 30 ve Kontrol grubu 5 olmak üzere toplam 65 olgu alındı. Gerek Eoprotin gerekse de Zeytinyağı grubu olgularının Kontrol grubu olgularıyla immünolojik ve antropometrik parametreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tüm parametreler için  $p > 0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber Zeytinyağı grubundaki olguların kilo alımlarının Eoprotin grubuna göre daha iyi olduğu gözlemlendi. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber anti-inflamatuvar olan IL-10'nun Zeytinyağı grubunda giderek arttığı fakat proinlamatuvar olan IL-1-Beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa'nın giderek düşme eğiliminde olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Oral zeytinyağı, prematür infant enteral nutrisyonunda anne sütü zenginleştiricisi olarak immünolojik açıdan daha nötraldir. Bu nedenle oldukça maliyetli

olan Eoprotin'e iyi bir alternatif olabilir. Bu özellikler infeksiyonlar ve oksidatif akciğer hasarı açısından risk altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için oldukça önemli sonuçlar verebilir. Zeytinyağının gerek antropometrik gerekse immünolojik parametreler bakımından Eoprotinden daha avantajlı olup olmadığını ifade etmek için daha çok hasta sayısı ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.



## ABSTRACT

### **Effects Of Olive Oil And Human Milk Fortifier Eoprotin On Immunologic And Anthropometric Parameters In Very Low Birth-Weigth Preterms**

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate effects of human milk fortified with olive oil and/or eoprotin on immunological and anthropological parameters in premature newborns whose birth weight is below 1500 grams and / or who below 32 weeks of gestation

**Method:** A total of 65 patients - birth weight was less than 1,500 grams and the gestational week was 32 weeks and under - diagnosed and followed up between March 2016 and March 2017 in Yuzuncu Yil University Medical Faculty Neonatology Department were included in the study. Thirty of patients were given eoprotin and other 30 patients olive oil as Human milk fortifier. Five patients were fed only with human milk. Blood was collected from all patients at the beginning, on the 15th, 30th and 45th days and kept under appropriate conditions. At the end of the study, immunologic (TNF-alpha, IL-1 Beta, IL-6, IL-8, IL-10) and anthropometric parameters of the cases were evaluated. To analyse data the statistical significance level of 5% were taken and all analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

**Results:** Eoprotin group 30, olive oil group 30 and control group 5 were included in the study. There was no statistically significant difference between control group and Eoprostin and olive oil groups in terms of immunological and anthropometric parameters ( $p > 0.05$  for all parameters). Although not statistically significant, it was observed that the olive oil group had better weight gain than the Eoprotin group. Although not statistically significant, It was also observed that while Proinflammatory IL-1-Beta, IL-6, IL-8 and TNF-alpha increasingly increased, antiinflammatory IL-10 increasingly decreased.

**Conclusion:** Oral olive oil is more immunologically neutral as human milk fortifier in premature infant enteral nutrition and may be a good alternative to Eoprotin, which is quite costly. These characteristics can give very important results for very low birth weight babies at risk for infections and oxidative lung injury. Future studies with more patients are needed to estimate whether olive oil is more advantageous than Eroprotin in terms of anthropometric or immunological parameters.

## A.GENEL BİLGİLER

### 1. PREMATÜRİTE NEDİR?

Prematüre doğum, son adet tarihine göre 37 gebelik haftasından önce olan doğumdur. Doğum ağırlığına göre prematüreler üç gruba ayrılır. 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak adlandırılır (1).

**Tablo 1.** Prematüre yenidoğanların doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması (13)

Yer Aldığı Grup	Doğum Ağırlığı
<b>Düşük doğum ağırlıklı – DDA</b> ( <i>Low Birth Weight – LBW</i> )	1500-2500 gr
<b>Çok düşük doğum ağırlıklı – ÇDDA</b> ( <i>Very Low Birth Weight – VLBW</i> )	1000-1500 gr
<b>Aşırı düşük doğum ağırlıklı – ADDA</b> ( <i>Extremely Low Birth Weight – ELBW</i> )	< 1000 gr

Gebelik haftalarına göre ise ileri derecede prematüre (gebelik haftası 20-31 hafta), orta derece prematüre (gebelik haftası 32-33 hafta) ve sınırdaki prematüre (gebelik haftası 34-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır (1).

Prematüre doğum neonatal mortalite, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkidir. Prematüre doğan çocuklarda büyüme geriliği, öğrenme güçlüğü, serebral palsy, duyuşal bozukluklar ve solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığı daha yüksektir. Prematüre doğum ile ilişkili morbidite çoğu zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanır ve küçümsenemeyecek ölçüde fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlara yol açar (2).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) bebeklerin çoğu prematüre yenidoğanlardır. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i neonatal dönemdedir ve prematüre doğum %28'lik bir oranla en önemli neonatal ölüm nedenidir. Bununla birlikte prematüre doğum sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada prematüre doğum oranı %9,6 olarak bildirilmiştir. Afrika'dan sonra en yüksek prematüre doğum oranı Kuzey Amerika'dadır. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %12,7'dir. Son 25 yılda ABD'deki prematüre doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (3).

2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye’de DDA bebeklerin oranı ise %15’dir (4).

Prematüre doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prematüre doğumların nedeni %40-45 oranında prematür eylem, %25-40 erken membran rüptürü, %30-35 medikal endikasyonlardır. Medikal endikasyonlar sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Prematüre doğumların artışından daha çok medikal endikasyonların, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin, sezaryen doğum tercihinin artması sorumlu tutulmaktadır. Prematüre eylem ve erken membran rüptürü her ikisi birlikte spontan doğumlar olarak tanımlanır ve enfeksiyon /enflamasyon, vasküler hastalık (desidual kanama veya tromboz), stress, uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir (5).

**Tablo 2.** Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (6)

Çoğul gebelik
Polihidroamnios
Erken membran rüptürü (EMR), Koryoamnionitis
Ablasyo plasenta veya plasenta previa
Uterus anomalileri
Gebelikte beslenme bozukluğu
Düşük sosyo ekonomik ve sosyo kültürel düzey
18 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelik
Sigara, uyuşturucu, alkol, ilaç kullanımı
Annenin ciddi hastalığı (Hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, böbrek hastalığı, karaciğer, kalp hastalığı)
Konjenital fetal anomaliler

## 2. PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Prematüre bebeğin sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen ve tüm sistemleri etkileyebilen sorunlardır. Bunların başlıcaları nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematür retinopatisi (ROP), sepsis, respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre anemisi, prematüre apnesi, patent duktus arteriyozus (PDA), intraventriküler kanama (IVK), prematüre osteopenisi, hipoglisemi, hipotermi ve hiperbilirubinemidir (7).

### 2.1. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık gastrointestinal acil durum NEK' dir. İnsidansı merkezden merkeze ve aynı merkez içinde dönemsel olarak değişmektedir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (8). NEK ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyrederek (9). Çeşitli faktörlerin (iskemi, luminal substratlar, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, intestinal mukozal perfüzyonun ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogeneğinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (8). İmmatürite, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (9). Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (9). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Prematürelere bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşıyla ters orantılıdır (7).

Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalıdır (10) (Tablo3).

**Tablo 3.** Nekrotizan enterokolit evrelemesi (Bell sınıflaması ) (10)

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

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

## 2.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Günümüzde prematürelere kronik akciğer hastalığını tanımlarken bronkopulmoner displazi terimi kullanılmaktadır. BPD'nin kronik akciğer hastalığı terimine göre yenidoğan dönemindeki akciğer sorunlarını vurgulaması açısından daha uygun olduğu kabul edilmiştir. Geleneksel olarak BPD, < 32 haftanın altındaki prematürelere postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen gereksinimi olan,  $\geq$  32 hafta prematürelere postnatal 28. gün oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA prematürelere %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (9). Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health” tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır.

**Tablo 4.** Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması (11)

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik Yaşı $\geq$ 32 hafta >28. gün<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O <sub>2</sub> gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O <sub>2</sub> gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O <sub>2</sub> gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O <sub>2</sub> gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O <sub>2</sub> gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

**BPD:** Bronkopulmoner displazi, **nCPAP:** Nasal Continuous Positive Airway Pressure, **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3' ü <1000 gram ve 28. gestasyonel haftadan küçük doğan prematürelere (9). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, akciğer fonksiyonunu

artırmak amacıyla sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroidler sayılabilir (12). Korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS'nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve sürfaktan uygulaması prematüre bebeklerde yaşam oranını ve BPD'nin şiddetini azaltır (13).

### **2.3. Prematüre Retinopatisi (ROP)**

Prematüre retinopatisi çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır. Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36, temporal retinada 40. gebelik haftasında tamamlanır. Gebelik haftası küçüldükçe prematüre retinopatisi riski artmaktadır. Yirmiyedi haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oranda azalma gözlenmektedir (14).

Prematüre retinopatisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı 70-90 mmHg arasında sağlanan prematürelere, 88-98 mmHg grubuna göre prematüre retinopatisi insidansının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (15).

Bunun haricinde aşırı prematüre olma, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, IVK, anemi, kan tarsfüzyonu, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir (16).

ROP, prematüre bebeklerde immatür retinanın vasküler gelişimini etkileyerek körlüğe kadar ilerleyebilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı daha düşük bebeklerin yaşama şansının artmasıyla birlikte, ROP önemi giderek artan bir morbidite olmaya başlamıştır. Patogenezinde önceleri yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı vazokonstriksiyon ve obliterasyon ardından neovaskülarizasyonun olduğu düşünülmekteydi. Ancak bugün retinanın periferinde bulunan spindle hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ile karşılaşan bu hücreler aktive olmakta ve bir anjiogenik faktör olarak vazoproliferasyonu artırmaktadır (17).

Süperoksit dismutaz enzimi olgunlaşma süreciyle artan ve oksijen toksisitesine karşı hücrel korunmayı sağlayan başlıca enzimdir. Prematürelere bu enzimin eksikliği ROP riskini artıran bir faktördür (18).

## **ROP sınıflandırması**

Hastalığın sınıflandırılması ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre aşağıda sunulmaktadır (19,20).

**Evre (vasküler proliferasyon derecesi):** Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır.

**Evre 1:** Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

**Evre 2:** Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

**Evre 3:** Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

**Evre 4A:** Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

**Evre 4B:** Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

**Evre 5:** Total retina dekolmanı

**Yayılm derecesi:** Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30° 'lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

**“Plus” veya “artı” hastalık:** Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. “Artı” hastalık varlığı ROP'un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

**Preplus hastalık:** “Artı” hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı

**Eşik hastalık (threshold):** Zon I veya zon II'de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

**Eşik öncesi hastalık (pretreshold):**

- Zon I'de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP
- Zon II'de evre 2 ROP ve “artı” hastalık
- Zon II'de evre 3 ROP
- Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve “artı” hastalık

### **Yüksek riskli eşik hastalık:**

- Zon I’de herhangi bir evrede “artı” hastalık
- Zon I’de evre 3 ROP (“artı” hastalık var veya yok)
- Zon II’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “artı” hastalık

### **Ciddi ROP:** Evre 3 ve üzeri veya “artı” hastalığın olduğu durumlar

Evre I ve II’de %82 oranında regresyon olur. Evre III’te regresyon olabilir veya evre IV-V’e ilerleyebilir. Prematüre retinopatisi komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür (21).

**Tarama kapsamına alınacak bebekler:** American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve strabismus kriterlerine göre 1500 gram ve altında, 28 hafta ve altında doğan veya 1500 gram üzerinde olup klinik olarak problemleri olan bebeklerin (uzun süre oksijen almış veya perinatal hipoksik hasar düşünülen bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi yapılmalıdır (22). Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine ise 1500 gram ve altında veya 31 hafta ve altında olan her bebeğin göz hekimi tarafından muayene edilmesini önermektedir. Muayene zamanı postkonsepsiyonel 32. hafta veya postnatal 5-6 haftadır. Daha sonra da aralıklarla bebek kontrole çağrılır (22).

ROP tedavisi 3 kategoriye ayrılır. Profilaktik tedavide amaç ROP gelişimine engel olmaktır. Durdurucu tedavide ise sekel gelişmeden ROP’un doğal seyri değiştirilmeye çalışılır (Lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi, intervitreal anti-VGEF uygulaması). Düzeltici tedavi, retina dekolmanı gibi anatomik problemleri düzeltmek için yapılır (skleral çökertme, vitreoretinal cerrahi) (23).

### **2.4.Yenidoğan sepsisi**

Yenidoğan sepsisi (YDS), hayatın ilk ayında kan kültürü pozitifliği ile doğrulanan sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu hastalık tablosu olarak tanımlanır (24,25). Ancak yenidoğan sepsislerinde etken patojenin her zaman kan kültürü ile saptanması ve sepsisin kültürle kanıtlanması olanaksızdır. Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir. Sepsisin görülme sıklığı ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında ve kimi zaman aynı hastanede bile zamansal farklılıklar gösterir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki

gelişmelerle ölüm oranı son 10 yılda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (26).

YDS doğum sonrası başlangıç dönemine göre erken (ilk 6 gün), geç (7-30 gün), çok geç (1. aydan sonra) başlangıçlı neonatal sepsis olarak üçe ayrılır. Yaşamın ilk 3 gününde gelişen sepsis ise çok erken başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır (25,27). Tablo 5’de YDS’nin özellikleri verilmiştir.

**Tablo 5.**Yenidoğan sepsisinin özellikleri (26)

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi Yaşamın ilk 3 günü	Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi 4-30. gün	Çok-geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	GBS <i>E. coli</i> Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif staf. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella</i>	Koagülaz negatif stafilokok <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> <i>E. coli</i> Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas GBS <i>L. monocytogenes</i>	Koagülaz negatif stafilokok <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> <i>E. coli</i> Klebsiella <i>Pseudomonas</i>

**Tablo 6.** Sepsis tanımlaması (26)

<b>Şüpheli sepsis:</b> Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen klinik bulgu görülmesi
<b>Klinik sepsis:</b> Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılmaması
<b>Kanıtlanmış sepsis:</b> Etkenin kültürle saptandığı sepsis

#### 2.4.1. Yenidoğan Sepsisinde Tanı

Sepsis tanısı için yapılması gereken, klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirilerek karar vermektir. Anneye ait ve fetal risk faktörleri ile ya da klinik bulgularla enfeksiyon düşünülen bir yenidoğanda sepsisin kesin tanısını koymada en spesifik metot bakterinin izolasyonudur. Teşhis için kullanılan testlerin hiç birisi özgün,

duyarlı ve güvenilir değildir. Bu yüzden sepsis tanısında kullanmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (28). Bunlar arasında en sık kullanılanı “**Töllner sepsis skorlama sistemi**”dir. Bu skorlama sistemine göre;

- 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları,
- 5-10 puan sepsis şüphesini,
- 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (29) (Tablo-7).

**Tablo 7. TÖLLNER Sepsis Skorlama Sistemi (29)**

Puan	0	1	2	3
<b>Deri renginde</b>	yok	-	orta	belirgin*
<b>Periferik dolaşım</b>	yok	-	bozuk	belirgin
<b>Hipotoni</b>	yok	orta	belirgin	-
<b>Bradikardi</b>	yok	var	-	-
<b>Apne</b>	yok	var	-	-
<b>Solunum güçlüğü</b>	yok	var	-	-
<b>Hepatomegali</b>	yok	>4cm	-	-
<b>GİS bulgusu</b>	yok	var	-	-
<b>Lökosit sayısı</b>	yok	lökositoz	-	lökopeni
<b>Sola kayma</b>	yok	-	orta	belirgin
<b>Trombositopeni</b>	yok	-	var	-
<b>Metabolik asidoz</b>	yok	>7.2	<7.2	-

\*4 puan verilir.

Sepsis tanısı için kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. Ancak klinik şüphe olmasa da pozitif test sonuçları tedaviye başlanmasını gerektirir. Bu yüzden ideal tarama testin negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. Fakat her tarama testi için bunu söylemek mümkün değildir. En spesifik tanısal test olan kan kültürü bile birçok yanlış negatif sonuç nedeniyle altın standart test olma özelliğini kaybetmiştir (25). Kan kültüründe mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. Bu yüzden ki; “ABD Enfeksiyon Kontrol Komitesi” tarafından, kültürü negatif ya da kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (30).

YDS tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80'dir. Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez. Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinin %90'dan fazlasında 48 saat sonunda üreme saptanır (25,31). Yenidoğan bebeklerde kanıtlanmış menenjitin en sık görülen bulguları santral sinir sistemi (SSS) için özgün olmadığından sepsis şüphesi olan bütün yenidoğan bebeklerde lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Patojen beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe izole edilebileceği gibi gram boyalı BOS yaymalarında etkenin gram negatif mi yoksa gram pozitif mi olduğu saptanabilir (25). Erken sepsiste idrar kültüründe üreme olması gerçek üriner enfeksiyondan çok bakteriyemiye gösterdiğinden ve pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmez. Geç sepsisli bebeklerde sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı erken sepsise göre daha fazla olduğundan geç sepsis açısından araştırılan bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (25,31,32). Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir. Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır. Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (25,31,33).

Tam kan sayımı, akut faz reaktanları (CRP, Prokalsitonin), sitokinler (başta IL6 olmak üzere, IL-1, IL8, TNF-alfa), periferik yaymada sola kayma (Çomak/Total PNL > 0,2), hücre yüzey antijenleri (CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin

ekspresyonu artar) ve bakteri genomlarının ölçümü tarama testi olarak kullanılabilir (25,33,34).

## 2.5. Periventriküler ve intraventriküler kanama (PVK-İVK)

Son yıllarda, teknolojik gelişmeler, yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesiyle yaşatılan çok küçük prematüre bebeklerin sayısı artmakta, intrakraniyal kanama (İKK) sıklığı azalsa da bir sorun olarak önemini korumaktadır (35,36). Yenidoğan döneminde en sık saptanan İKK, periventriküler/intraventriküler kanama (PV/İVK) olup, sıklıkla prematüre bebeklerde görülmektedir. Bu kanamalar sıklıkla lateral ventriküllerin subependimal tabakasını oluşturan germinal matriks (GM) kısmında görülmektedir (35,36). PV/İVK'da en önemli risk faktörleri prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır (36). PV/İVK sıklıkla postnatal ilk hafta içinde, bunların da büyük çoğunluğu ilk 72 saatte gelişmektedir (37). Yenidoğanlarda PV/İVK tanısında, hasta başı kolay ve çabuk uygulanabilirliği, ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle öncelikle kraniyal ultrasonografi (US) incelemesi tercih edilmektedir (38). PV/İVK; neonatal morbidite, mortaliteye, uzun dönemde nörogelişimsel sorunlara neden olduğundan, sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi, korunmaya yönelik çalışmalar ve ileriye yönelik planlamalar açısından oldukça önemlidir (35,39). Transfontanel ultrasonografiye göre İVK sınıflaması tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** İntraventriküler kanamada Papile sınıflaması (40)

<b>Grade I</b>	Germinal matrix içine kanama
<b>Grade II</b>	Lateral ventrikül dilatasyonu olmaksızın, Lateral ventrikül içi kanama
<b>Grade III</b>	Lateral ventrikül içine kanama ve ventrikül dilatasyonu
<b>Grade IV</b>	Parankim içi kanamayı da içeren Lateral ventrikül içi kanama

## 2.6. Apne

Genellikle bradikardi ve siyanozun eşlik ettiği, solunumun 20 saniyeden uzun süreli durması olarak tanımlanan apne, pretermelerde; santral, obsrükatif ve miks tipte olmak üzere üç şekilde görülebilir (41). Santral apnede çoğunlukla solunum eforu yoktur ve %40 oranında görülür. Olguların %10'unu obstrükatif apne, %50'sini her iki nedenin bir arada olduğu miks tip apne oluşturur. Gebelik haftası azaldıkça apne

görülme sıklığı artar (42). Prematüre apnesi doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde %84 oranında ve genellikle gestasyon haftası 37 hafta olana dek görülebilen bir sorundur. Prematüre apnesine bradikardi, desatürasyon eşlik ediyorsa veya solunumun başlaması için uyarı vermek gerekiyorsa altta yatan patoloji mutlaka araştırılmalıdır.

Hipoksi, hipovolemi, bakteriyemi, sepsis, NEK, İVK, PVL (Periventriküler lökomalazi), hidrosefali, hipoksik iskemik ensefalopati, PDA ve sağdan sola şant, gastroösefageal reflü, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, hipotermi, hipertermi, anemi, lokal enfeksiyonlar, konvülziyon ve üst havayolu obstrüksiyonu yapan nedenler prematürelde apneye neden olabilir (43).

## **2.7. Asfiksi**

Organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, iskemi sonucunda gelişen hiperkapni ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklık %0,2-0,4 olarak bildirilmektedir. Pretermlerde insidans artmaktadır (44). Antepartum ve doğumla ilgili olumsuz olayların etkisi ile fetusun oksijenizasyonu bozulur, kalp atım hızı azalır, doku ve organ perfüzyonları bozulur. Ölümle sonuçlanmasa bile yaşayan hastalarda ağır nörolojik sekellerin gelişmesine neden olabilir. Asfiksi nedeniyle etkilenen tüm organların iyileşebilmesine rağmen SSS'nde oluşan hasar geri dönüşümsüzdür (45).

APGAR skoru (A, Activity; P, Pulse; G, Grimace; A, Appearance; R, Respiration) doğum salonunda bebeklerin acil değerlendirilmesi ve canlandırma gereksinimlerinin belirlenmesi için geliştirilmiş bir skorlama yöntemidir. Beşinci dakika APGAR skoru birinci dakikaya göre mortalite ve nörolojik durumu belirlemesi açısından daha anlamlıdır. Asfikside uzun dönem prognozu belirleyen esas faktörün düşük APGAR skoru olduğu gösterilmiştir (46).

American College of Obstetrics and Gynecologists 1992 yılında asfiksiyi belirlemek için bazı kriterler tanımlamıştır;

1. Umlikal kord pH'sının 7.00 ve altında olması veya BE<-12 olması
2. Beşinci dakika APGAR skorunun 3 ve altında olması
3. Hipoksik iskemik ensefalopati

#### 4. Multiorgan disfonksiyonu (Kalp, Akciğer, Böbrek, Gastrointestinal, Hematolojik)

Ancak perinatal asfiksiye maruz kalmış bebeklerin sadece %21'inde bu dört ölçüt saptanmıştır. Asfiksi prematürede intrakranial kanama ve/veya periventriküler lökomalazi gelişmesinde önemli etyolojik faktörlerden biridir (47).

### **2.8. Hipoglisemi**

Hipoglisemi kan şekerinin mutlak ve göreceli olarak azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren kompleks bir tablodur. Yenidoğanda kan glikozunun 47 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematürelde sık görülür. Ancak son yıllarda gestasyonel ve postnatal yaştan bağımsız olarak plazma glukoz düzeyinin 45 ve hatta 40 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi olarak kabul edilmektedir (41). Hipogliseminin klasik semptomları süt çocuğu ve çocukluk yaş gruplarında görülür. Yenidoğan döneminde hipoglisemi klinik bulgu vermeyebilir. Neonatal hipoglisemi bulguları bradikardi, hipotansiyon, hipotoni anormal ağlama, beslenme güçlüğü, tremor, konvülsiyon, takipne, apne, siyanoz, solukluk, taşikardi olup diğer hastalık bulgularıyla karışabilir. Bu nedenle ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Düşük doğum ağırlığı olan (SGA) bebeklerde hipoglisemi sıklığı %60'a kadar çıkmaktadır. Çünkü bu bebeklerde zaten az miktarda olan glikojen ve yağ depolarının hızlı tükenmesi ile genellikle hayatın birinci ve ikinci günlerinde hipoglisemi görülmektedir. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk 6 ve 12 saat içinde de hipoglisemi semptomları görülebilir. Prematüre bebeklerde hipoglisemi sıklığı %14'e kadar çıkabilmektedir. Depolarında yeterli glikojen ve yağ bulunmayan pretermelerde glikojen depolarının yetersizliği, enteral beslenme sorunları, hastalıkları ve glikoliz metabolizmasındaki yetersizlikler hayatın ilk 2 haftası içinde hipoglisemiye neden olabilmektedir (41). Glikoz beyin metabolizmasının en temel substratı olup primer enerji kaynağını oluşturmaktadır. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu olmak üzere çocuklarda hipoglisemi atakları konvülsiyona, beyinde atrofiye veya başka kalıcı hasarlara yol açmaktadır. Hipoglisemik yenidoğanlarda mental ve motor retardasyon %25-50 oranında görülmektedir. Hipoglisemi sonrası özellikle paryetal ve oksipital loplarda etkilenme olduğu bildirilmektedir (48).

### **2.9.Hipotermi**

Neonatal hipotermi hayatı tehdit eden ciddi bir sorun olup yenidoğanlarda rektal olarak ölçülen vücut sıcaklığının 36°C altında olması şeklinde tanımlanır. Dünya sağlık örgütünün (WHO) tanımlamasına göre hafif hipotermi vücut sıcaklığının 34-36°C, orta hipotermi 32-34°C, ağır veya şiddetli hipotermi 32°C'nin altında olmasıdır (49).

Özellikle prematüre bebeklerde vücut ısısını rektal yolla ölçmek intrakranial kanama gibi patolojilere ve kan basıncı değişikliklerine yol açabileceğinden yenidoğan ünitelerinde bu yöntem kullanılmamaktadır (50). Koltuk altı ve cilt ısısı olarak ölçüm yapılmaktadır.

Ülkemizde yeterince veri olmamasına rağmen literatürde hipotermi sıklığı canlı doğanlarda %0,5 olarak bildirilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların %5-10'unda hipotermi saptanmaktadır (51,52). Gelişmekte olan ülkelerde doğumhane şartlarının elverişsiz oluşu ve transport hataları hipotermi sorununu gündemde tutmakta ve bebeklerde ciddi sorunlar oluşturmaktadır (53,55). Hasta bebeklerin hipotermiye girmeleri var olan sorunlarını daha da şiddetlendirmektedir (50,55). Hipoterminin şiddeti ve bebeğin ek başka sorunlarının olması komplikasyonların daha da ciddi olmasına neden olabilir. Hazan ve ark.'nın çalışmasında hipotermik prematüre bebeklerde mortalite oranı %50'den fazla bulunmuştu (50).

Hipotermi ile prematürelilik derecesi arasında yakın bir ilişki vardır. Gestasyon haftası küçüldükçe hipotermi riski artar (50,55). Prematüre bebeklerin vücut ağırlıklarının düşük olması nedeniyle ısının önemli kaynağı azalmış olmaktadır. Vücut ağırlığına göre yüzey alanının fazla olması ısı kaybını artıran önemli bir faktördür. Ayrıca ısı yapımında kullanılacak ve izolasyonu sağlayacak cilt altı yağ dokusu matür bebeklerinkinden daha azdır (51,56). Vazomotor cevapları zayıf, matür bebeklere göre görece olarak daha hareketsizdir, dolayısıyla ısı kaybı daha hızlı olur (50,55,56,57).

## **2.10. Hiperbilirubinemi/Sarılık**

Sarılık yenidoğan döneminin en sık rastlanılan sorunlarından biridir. Kan ve dokularda aşırı miktarda bilirubin maddesinin birikmesinden kaynaklanır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici bilirubin yükselmesi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır (58).

Fetusta bilirubin plasenta aracılığıyla vücuttan atılır. Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %90'ında sarılık görülür. Fizyolojik sarılık yaşamın ilk 3 gününde en yüksek düzeyine ulaşır ve bir hafta içinde kalıcı bir etki bırakmadan normale döner. Prematüre bebeklerde ise bu yükselme 5-7 günlerde görülür ve 4 hafta içinde normale döner. Irk, beslenme şekli, gestasyon haftası, ailevi etkenler, annenin geçirdiği hastalıklar ve kullandığı ilaçlar gibi faktörlere bağlı olarak sarılığın süresi ve şiddeti artmaktadır (58).

Pretermler term yenidoğanlara kıyasla, bilirubin ensefalopatisi yönünden daha riskli gruptur. Bu nedenle kan değişimi ve fototerapi endikasyonları ve uygulamaları term yenidoğanlardan tamamen farklıdır. Doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük pretermlerde bilirubin düzeyinin 15 mg/dL'den yüksek olmasının sensorinöronal sağırlığa yol açabileceği gösterilmiştir (58).

### 3. PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA BESLENME

Yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin nutrisyonel gereksinimleri gelecekte ihtiyaç duyacaklarından çok daha fazladır. Çünkü enerji dengesi ve büyümenin sağlanması için gereken protein dönüşüm hızları, metabolik hızları ve glukoz kullanım hızları bu bebeklerde çok yüksektir. Bu gereksinimlere aynı gebelik yaşındaki fetüsünkinden farklı olarak erken doğumun sonrasında bebeği bekleyen ekstrauterin stres de eklenecektir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin endojen enerji depoları sadece 200-400 kcal/kg'dır; eğer dışarıdan bir enerji kaynağı verilmez ise bu depo sadece 3-4 gün yetecektir (59).

Bu gereksinimler karşılanmaz ise; enfeksiyonlar, solunum desteğinin süresinin uzaması, parenteral beslenme süresinin uzaması, büyüme geriliği, kronik akciğer hastalığı, kolestaz, nörogelişimsel sorunlar ve daha birçok birbirini tetikleyen, kısır döngü oluşturan sorunlar yumağı ile bebek karşı karşıya kalacaktır. Bu sorunlar bebeğin enerji ve gerekli besin öğelerinin gereksinimini daha da artıracak ve hekimin işini daha da zorlaştıracaktır. Bu nedenle prematüre beslenmesinde temel hedef; her bebeğin genetik büyüme potansiyelini gerçekleştirebilmesi ve aynı gebelik haftasındaki fetüsün intrauterin dönemde plasentadan karşılamış olacağı besin öğelerinin birikimi için gerekli olan beslenmeyi sağlamaktır. Bu bebeklerde doğum sonrası normal büyüme aynı gebelik yaşındaki sağlıklı bir fetüsün büyüme hızına benzer olmalıdır (60).

Bu özel bebekler bu özel dönemde, aslında annelerinden 3. trimesterde almaları ve depolamaları gereken besin öğelerini karşılamak zorunda olduğundan; ideal beslenme ile bu bebeklerin vücut kompozisyonları normal olmalı, hücre, doku ve organların normal işlevleri sağlanabilmeli ve uzun dönemde istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmamalıdır. Ne yazık ki, bu bebeklerin büyük kısmında başlangıçta büyüme geriliği yok iken daha sonra yoğun bakım sürecinde yaşadıkları çeşitli sorunlar nedeniyle normal fetal büyüme hızlarını yakalayamazlar (61).

Ayrıca prematüre bebeklerin gastrointestinal motilitelerinin ve enzim aktivitelerinin yetersiz oluşu ve bebeğin aldığı kortikosteroid gibi ilaçlar büyümeye engel oluşturur (61).

Uygun beslenme desteği ile doğumdaki büyüme geriliği düzeltilebilir ve yeterli ağırlık artışı sağlanabilir. Ancak hedeflenen beslenme stratejileri, agresif beslenmenin

yol açabileceği beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit (NEK) sorunları ve bazı besin öğelerinin fazlalığının toksik etkileri gibi endişelerle yön değiştirebilir (61).

İntrauterin ve ekstrauterin hayat arasındaki iki önemli fark yüzünden, stres altındaki prematürenin immatür bağırsakları postnatal dönemde fazla miktarda konsantre beslenmeyi tolere edememektedir. Sonuç olarak motilitenin, sindirim ve emilimin iyi olmaması, patojen mikroorganizmalarla kolonizasyon nekrotizan enterokolite eğilim yaratmaktadır (61).

Bu nedenle; hayatın ilk 1-2 saatinden itibaren katabolizmayı engellemek ve uygun büyümeyi sağlamak için total parenteral beslenmeye başlanmalıdır. Hayatın ilk haftalarında beslenme, çoğunlukla "total parenteral beslenme" şeklinde devam ettirilmek zorunda kalınır (61).

Yaşamın hiçbir döneminde, fetal hayat dahil enteral beslenmenin tamamen kesilmesi fizyolojik değildir. Enteral beslenmeye mümkün olan en kısa sürede başlamak gerekir. Mümkün ise total parenteral beslenmeye hayatın ilk gününden itibaren az miktarda başlanarak yavaş yavaş artırılan "enteral beslenme" eşlik etmelidir (61).

### **3.1.Prematüre bebeklerde enteral beslenmeye başlamak için aranan koşullar (62)**

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

### **3.2. Minimal Enteral Beslenme (MEB)**

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500 gr) yaşamın ilk 5 günü içerisinde (ideali ilk gün) başlanan "beslenme amaçlı olmayan, bağırsakları hazırlayıcı ve trofik etkili" bir beslenme seçeneğidir. Prematürelere öncelikle anne sütü verilmelidir. Anne sütü yok ise mama 5-25 mL/kg/gün (küçük prematürelere 10 mL/kg/gün) hayatın ilk gününden itibaren başlanır. Primer beslenme kaynağı amacı taşımadan 2 gün

arttırmadan üçüncü günden sonra günlük arttırarak  $<25$  mL/kg/gün ( $<20$  kcal/kg/gün) bebek enteral beslenir. Sonraki günlerde toplam günlük verilen miktar 150 mL/gün olacak şekilde parenteral beslenme paralel olarak kısılrken 10-20 mL/kg/gün şeklinde minimal enteral beslenme artırılır (62).

Minimal enteral beslenmenin gebelik yaşı  $<24$  hafta olan bebeklerde bile güvenli olduğu bildirilmiştir. NEK gelişimini arttırmaz, bağırsak büyümesini teşvik eder ve atrofisini önler. Uzun süre beslenmeme durumunda bağırsak villüs yüksekliğinin kaybolduğu ve geçirgenliğin arttığı bilinmektedir. Yenidoğan hayvanlarda yapılan bir çalışmada hiç beslenmeyenlerle karşılaştırıldığında; kısa süreli periyodlarla erken enteral beslenen hayvanların intestinal mukoza kitlelerinin arttığı gösterilmiştir (50). Ayrıca anne sütünün bağırsak dokusuna doğrudan temasının intestinal kitleyi ve DNA sentez hızını artırdığı da gösterilmiştir (51).

Bu bilgilerin eşliğinde; uzun süre total parenteral beslenme verilen, enteral beslenmeye geçişte gecikilen bebeklerin hastanede kalış sürelerinin ve buna bağlı olarak morbiditelerinin artması, prematüre bebeklerde MEB pratiğinin yaygınlaşmasına yol açmıştır. MEB'in olumlu özellikleri Tablo 9'da verimmiştir (62).

**Tablo 9.** Minimal Enteral Beslenmenin Faydaları (62)

- Parenteral beslenme süresini kısaltır
- Tam enteral beslenmeye geçiş süresi kısalır
- Hastanede kalış süresi kısalır
- Kolestaz sıklığını azaltır
- Doğum ağırlığına ulaşma zamanı kısalır, daha hızlı ağırlık artışı sağlanır
- Beslenme intoleransını azaltır
- Gastrointestinal motiliteyi düzeltir
- Sindirim ve emilim için gerekli gastrointestinal enzimlerinin maturasyonunu artırır
- İnsülin gibi hormonların sekresyonu ve anabolizması için gerekli inkretinlerin gelişimini uyarır
- Villöz büyümeyi sağlar, intestinal geçirgenliği ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonu azaltır
- Mineral emilimini ve mineralizasyonu düzeltir, osteopeni riskini azaltır
- Doğal immunité oluşumunu hızlandırır
- Fototerapi süresini azaltır

Düşük riskli ve gestasyon haftası >32 hafta olan bebeklerde beslenmeye 30-60 mL/kg ile başlanabilir. Ancak riskli ve 32 haftadan küçük bebeklerde minimal enteral beslenme ile beslenmeye başlanır. MEB en uzun 5-7 gün sürmeli, zorunluluk yok ise enteral beslenme erken olarak artırılmaya başlanmalıdır (45).

### **3.3. Anne sütünün zenginleştirilmesi**

Erken ve özellikle de 1500 gramın altında (ÇDDA) doğan bebeklerin ilk haftalarda yaşadıkları ciddi klinik sorunlar nedeniyle beslenmeleri optimal düzeyde sağlanamamakta ve büyüme hızları fetal büyüme hızına ulaşmamaktadır. Prematüre bebeklerin %50'si beklenen doğum tarihlerinde 10. persentilin altındadırlar. Bebeğin

doğum kilosu ne kadar düşükse risk o kadar artmaktadır. Protein, enerji, diğer besin öğeleri ile suboptimal beslenen prematüre bebekler nörogelişimsel olarak olumsuz etkilenebilirler (45).

Prematüre bebekler matür anne sütüne göre daha çok kalori, yağ ve protein içeren kendi anne sütleri ile daha hızlı büyürler. Ancak prematüre doğum yapan annenin sütünde protein ve sodyum içeriği ilk iki haftada yeterli olsa da giderek azalır ve eksiklik belirginleşir. Bu eksiklik özellikle çok hızlı büyüyen ve gereksinimleri çok fazla olan 32 haftadan ve 1500 gramdan küçük bebekler için önem taşır. Anne sütüne ayrı ayrı mineral, enerji, protein ekleyerek son yıllarda da çoklu bileşenli güçlendiricilerle ÇDDA prematüre bebeklerin artan gereksinimleri karşılanmaya çalışılmaktadır (45).

Anne sütü zenginleştiricileri çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mutlaka gereklidir. Nekrotizan enterokolit ve enfeksiyon riskini arttırmaz ve kullanımında formulalar ile kıyaslandığında nekrotizan enterokolit ve sepsis insidansı daha düşüktür (45).

Matür süte geçiş sırasında protein miktarında da azalma olacaktır (63). Ancak prematüre bebeklerin ihtiyaçları, düzeltilmiş yaşları terme ulaştığında bile zamanında doğan bebeklerle karşılaştırıldığında fazladır. Bu nedenle anne sütü prematüre bebeklerin ihtiyacını karşılamada yetersiz kalır (63). Zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenen bebeklerin büyümeleri 15 gr/kg/gün olan hedefe genelde ulaşamaz (64). Kandaki protein durumunu gösteren kan üre nitrojen, serum total protein, albümin ve prealbümin düzeyleri düşük seyrederek (65). Kalsiyum ve fosforun yetersiz alımına bağlı serum fosforunda düşüş, kalsiyum ve alkalen fosfataz aktivitesinde artış gözlenir (66). Bu dönemdeki alkalen fosfataz düzeyleri ile çocukluk çağı boyları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (67).

Anne sütü zenginleştirilerek artırılan protein ve enerji desteği kilo alımını, nitrojen dengesini ve kandaki protein durumunu gösteren biyokimyasal parametreleri düzeltir (119). Kalsiyum ve fosfor desteği mineralizasyonu ve boy uzamasını destekler. Zenginleştirilen anne sütünün bebeklerde beslenme intoleransı yapmadığı görülmüştür ve 1500 gramın altındaki tüm bebeklerde önerilir (68). Değişik protokoller uygulanmasına rağmen genelde enteral beslenme 100 mL/kg/gün'e çıkıldığında anne sütü zenginleştirilir (69).

Ardından günlük ağırlık alımı 15 gr/kg'a çıkana dek beslenme miktarı artırılır. Tam enteral beslenmeye geçildikten sonra demir desteği yapılabilir. Zenginleştirilmiş anne sütü günlük hazırlanmalı ve buzdolabında öğünlere uygun olarak bölünmüş şekilde saklanmalıdır (63). Anne sütü ile beslenen bebeklerin %26'sında enfeksiyon gelişirken, mama ile beslenen bebeklerin %49'unda enfeksiyon gelişir (63). Zenginleştirilen anne sütünün ne enfeksiyon ne de NEK insidansını artırmadığı görülmüştür (70). Zenginleştirilmiş anne sütü veya mama ile beslenen bebekler karşılaştırıldığında; zenginleştirilmiş anne sütü alan bebeklerde NEK ve sepsis insidansının daha düşük olduğu, daha az kan kültür pozitifliği ve antibiyotik kullanımı tespit edilmiştir (69). Ayrıca zenginleştirme sütteki IgA düzeyini etkilememektedir (71). Sıvı veya toz halinde zenginleştiriciler bulunur. Ancak ülkemizde sadece toz halindeki bulunmaktadırlar (69). Yeterli anne sütü olmadığı zamanlarda zenginleştirilmiş anne sütü ile formüle dönüşümlü olarak kullanılır.

Taburcu olduktan sonra yeterli beslenmenin en iyi göstergesi büyümenin izlenmesidir. İlk üç ay 25-30 gr/gün ağırlık alımı, boyda haftada 0,7-1 cm uzama yeterli beslenme göstergesidir. 3-12 ay arasında kilo alımı günde 15-20 gr, boy uzaması haftada 0,4-0,6 cm olmalıdır (72). Zenginleştiricilere bebeğin ağırlığı 2500 gr olana kadar devam edilmesi önerilmekle birlikte bebeğin büyümesi izlenerek bir müddet daha devam edilebilir.

**Tablo 10.** Prematürelde erken postnatal beslenmenin genel ilkeleri (Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu Önerileri) (26)

<b>Prematürelde Erken Postnatal Beslenmenin Genel İlkeleri</b>	
•	Minimal enteral beslenme: Stabil prematürede ideali ilk gün, tercihen anne sütü, 10-20 ml/kg/gün başlanır, 20-35 ml/kg/gün artırılır. .Stabil olmayan yüksek riskli bebekte ilk 3-7 gün MEB, ardından 20 ml/kg/gün günlük artışlar yapılır
•	Günlük hacim 50-100 ml/kg'a erişince anne sütü güçlendirilmesi başlanır.
•	Hedef hacim >150 ml/kg/gün ve hedef kalori >120 Kcal/kg/gün

**Tablo 11.** Prematürelde enteral besinsel gereksinimleri (Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu Önerileri) (26)

<b>Besin Öğeleri</b>	<b>Önerilen miktarlar</b>
Enerji (Kcal/kg/gün)	120-140
Yağ (gr/100 Kcal)	4.4-6
Karbonhidrat (gr/100 Kcal)	10.5-12
Protein (gr/kg/gün)	<1200 gr: 3.5-4.5 - >1200 gr: 3.0-4.0
Protein (gr/100 Kcal)	3.0-4.0

### 3.4. Prematürelde enteral beslenmenin besinsel öğeleri

Prematürelde için günümüzde en sık uygulanan postnatal beslenme pratikleri ve fetal beslenme arasındaki farklılıklar iyi anlaşılırsa; uygun postnatal büyümeyi sağlayacak standarttaki beslenme stratejilerinin geliştirilmesi daha kolay olacaktır. Çünkü yenidoğan pratiğindeki hali hazırdaki beslenme stratejileri, sadece yetecek kadar lipid ve glukoz kullanarak, yüksek aminoasit alarak normal büyüyen fetüsün beslenmesinden açıkça farklı görülmektedir. Bu farklılığın yaratacağı riskler ve faydalar

çok fazla bilinmemektedir. Ama küçük prematürelde yürütülen mevcut beslenme pratiğinin sunduğu yüksek enerjili-düşük proteinli kompozisyonun hem büyüme geriliğine hem de yağ yönünde artmış bir vücut kitlesine neden olarak gelecekte obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromlara yol açacağına dair kanıtlar bulunmaktadır (73).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji Topluluğu ve Beslenme Komitesi' nin (ESPGHN) 2010'da yayınladığı prematürelere (1000-1800 gr arasında büyümekte olan) enteral beslenme desteğine yönelik önerileri aşağıdaki gibidir (74).

- 1. Sıvı:** 135-200 mL/gün, ortalama 150-180 mL/kg/gün'dür.
- 2. Enerji:** 110-135 kcal/kg/gün önerisi intrauterin referanslara dayalı olarak yapılmıştır. İntrauterin büyümeden kasıt sadece benzer ağırlık artışı değil aynı zamanda benzer vücut kompozisyonudur. Daha yüksek ekstrauterin yağ depolanması termal ve mekanik korunma için gerekli görülebilir ancak intrauterin kompozisyon hedeflenmelidir. Klinik çalışmalar, taburculuk öncesi 100 kcal/kg/gün enerjinin bazı prematürelere gereksinimlerini karşılamayacağını göstermiştir.

Gebelik yaşına göre küçük bebeklerin, gebelik yaşına göre normal bebeklerden daha fazla enerji ihtiyacı olabilir. Ancak yağ kitlesinden ziyade yağsız vücut kitlesi elde etmek 140-150 kcal/kg/gün gibi yüksek enerji sağlanması kısa dönemde zararsız görünse de doğrusal büyümeye katkısı net bilinmemekte ve yağ kitlesi artışıyla sonuçlanmaktadır. Uygun enerji verildiğinde yeterli büyüme sağlanamamış ise ve yağ malabsorpsiyonu yok ise enerji artırılmamalıdır; büyüme hızını kısıtlayan protein gibi diğer besinlerin eksikliği aranıp giderilmelidir Enerji/Protein oranı, 30 kcal/1gr veya Protein/Enerji oranı 3,2-4,1 gr/100 kcal olarak önerilir (74, 75).

- 3. Protein** (3,5-4,5 gr/kg/gün, 3,2-4,1 gr/100 kcal): Fetal protein birikimi gebeliğin ikinci yarısında 1,7 gr/kg/gün iken bu miktar gebeliğin sonunda daha düşüktür. Zorunlu protein kayıpları 0,7 gr/kg/gün'dür. Ayrıca cilt ve nefes ile kaybedilen nitrojen ile bu kayıplar artabilir. Klinik pratikte ilk bir hafta için tahmin edilen protein gereksinimi çeşitli sebeplerle tam karşılanamaz, özellikle küçük prematürelde protein açığı olabilir. Ayrıca verilecek proteinin miktarı kadar spesifik aminoasitler açısından proteinin kalitesi de önemlidir. Ancak hangi

aminoasitten ne kadar alınması gerektiği hakkında da yeterince bilgi yoktur. Miktar olarak proteinin 3-4,5 gr/kg/gün verilmesi kabul edilebilir plazma albumin ve transtretin (prealbumin) seviyelerini sağlar. Prematürelere ihtiyacın biraz üzerinde protein verilmesinin zararlı etkisi gösterilmemiş olmasına karşın; az bir protein açığı bile büyümeyi bozacaktır. Bu nedenle önerilen protein; < 1000 gr bebeklerde 4-4,5 gr/kg/gün, 1000-1800 gr arasındakilerde 3,5-4 gr/kg/gün' dür. 30-36 hafta arasındaki bebeklerde fraksiyonel büyüme hızı azaldığı için, protein hedefi 2-3 gr/kg/gün' dür (74,76).

- 4. Lipidler** (4,8-6,6 gr/kg/gün, 4,4-6 gr/kcal): Diyet lipidleri prematüre bebeğin enerji gereksiniminin, esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin ve yağda eriyen vitaminlerinin büyük çoğunluğunu karşılar. İntrauterin 3 gr/kg/gün yağ birikimi, enteral alınan yağın %10-40 arasında malabsorbsiyonla kaybedilmesi, %15 önlenemez oksidasyonla kaybı ve emilen trigliseridin dokuda depolanmış trigliseride çevrilmesi hesaba katılınca; parenteral gereksinimin çok üstünde enteral olarak en az 3,8-4,8 g/kg/gün yağ alımı gerekmektedir. Maksimum ise 6,6 g/kg/gün'dür (toplam enerjinin %40-55'i). Eğer prematüre mamasına orta zincirli trigliserid eklenecek ise; toplam yağ içeriğinin %40'ı kadar olmalıdır (74).
- 5. Esansiyel yağ asitleri:** Linoleik asid alımı 385-1549 mg/kg/gün veya 350-1400 mg/100 kcal olarak önerilmektedir. Eicosapentaenoik asid (EPA) ve docosahexaenoik asid (DHA) sentezinde esansiyel rol oynayan  $\alpha$ -linoleik asit 55 mg/kg/gün önerilir (76).
- 6. Karbonhidratlar** (11,6-13,2 gr/kg/gün, 10,5-12 gr/100 kcal): En önemli enerji kaynağı ve karbonhidratların primer ögesi olan glukoz, beynin ana yakıtıdır. Glukoz, yağ asitlerinin ve çeşitli esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi için önemli bir karbon kaynağıdır. Karbonhidrat alımının üst sınırı, toplam enerji harcamasından minimum protein ve yağ gereksinimleri için gerekli enerjinin çıkarılmasıyla elde edilen enerjinin glukoz eşdeğeridir (prematür mamalarında önerilen en fazla 12 gr/100 kcal). Beyin ve diğer glukoz bağımlı organlar için protein ve nitrojen kaybının glukoneogenezi ve ketozisi sınırlayarak en aza indirgeyecek alt karbonhidrat alımı sınırı ise prematüre mamaları için 10,5 gr/100 kcal'dir (74,76).

- 7. Kalsiyum:** Günlük 60-90 mg/kg Kalsiyum (Ca) retansiyonu için Kalsiyum/Fosfor oranı (Ca/P) 2/1 olmalıdır. Kalsiyum 120-140 mg/kg/gün, fosfat 60-90 mg/kg/gün şeklinde kullanılmalıdır (74).
- 8. Demir:** Postnatal 2-6 hafta arasında (<1000 gr 2-4 haftada) 2-3 mg/kg/gün verilir. Çoğu kez eritrosit transfüzyonu almış ve ferritin değerleri yüksek bebeklerde demir başlanması ertelenir. Prematüre retinopatisi riskini artırdığı için 5 mg/kg/gün'den fazla dozda verilmemelidir. Eritropoetin tedavisi alanlar ve anlamlı derecede kompanse edilememiş kan kaybı olan bebekler aldığı besindeki demir içeriğine ek olarak daha yüksek oranda demir ihtiyacı gösterebilirler. Taburculuk sonrası en az 6-12 ay aldığı besinin demir içeriği gözetilerek demir desteği sürdürülür (74).
- 9. Multivitamin:** Genellikle 1 ml/gün olacak şekilde tam enteral beslenme başlayınca verilir (74).
- 10. Vitamin D:** Son dönemde infantların erişkinlerdeki gibi 25(OH)D düzeyini 80 nmol/L'nin üzerinde tutmak için dolaşan vitamin D'nin referans ve eşik değerlerinin artırılması için genel bir fikir birliği oluşmuştur. Gebelerdeki vitamin D eksikliği göz önüne de alınarak; fetal dönemde zaten düşük düzeyleri daha hızlı düzeltebilmek amacı ile prematürelere daha yüksek vitamin D desteği gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle ilk bir ayda 800-1000 IU/gün vitamin D alımı önerilmektedir. Böylelikle bir yandan serum 25(OH)D ve plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyeleri düzelerken diğer yandan Ca emilim hızının artması beklenmektedir. Bu şekilde bazı mamalardaki Ca içeriğinin azaltılması sağlanabilir. Bu öneri hem anne sütü ile beslenen hem de mama ile beslenen bebekler için geçerlidir (74,76).
- 11. Prebiyotikler:** İnsan sütünde 130'dan fazla oligosakkarid bulunmaktadır. Bunlar çok az emilerek, ince bağısakta sindirilmeden kolonda fermente olmaktadır. Bifidobakterilerin çoğalmasını ve gastrointestinal transportu hızlandırarak olumlu etki gösterebilirler. Prematüre bebeklere rutin verilmesi için daha çok kanıt gereksinim vardır (74,76).
- 12. Probiyotikler:** Farklı doz ve suşların kullanımı sonrası NEK'in azaldığına dair çalışmalar vardır. Ancak rutin kullanıma girmesi için etkinlik ve güvenliği hakkında daha fazla kanıt gereksinim vardır (74,76).

**13. Karnitin:** Anne sütünde yeteri kadar olmasına rağmen uzun süreli parenteral beslenenlerde eksikliği görülebilir; eksikliği düzeltmek için 100 mg/kg/gün oral verilmelidir (74,76).

**14. Eser elementler:** Bütün eser elementler 3. trimesterde bebeğe geçer. Prematüre mamaları ve anne sütü yeterince eser element içerdiği için eksiklik pek görülmez (74,76).

**Tablo 12.** Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen günlük enteral beslenme dozları (77, 78)

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

**Tablo 13.** Prematürelerin doğum ağırlığına göre beslenme planı (11)

Doğum ağırlığı (gram)	Beslenme sıklığı	Başlangıç miktarı (ml/kg/gün)	Artırma miktarı (ml/kg/gün)	Tam enteral beslenme miktarı
<750	2 saatte bir	<10	15	150
750-1000	2 saatte bir	10	15-20	150
1001-1250	2-3 saatte bir	10	20	150
1251-1500	3 saatte bir	20	20	150
1501-1800	3 saatte bir	30	30	150
1801-2500	3 saatte bir	40	40	165
>2500	3-4 saatte bir	50	50	180

**Tablo 14.** Prematüre ve taburculuk sonrası kullanılan formüllerin karşılaştırılması (11)

	Anne sütü (100 ml)	Eoprotin (4 ölçek)	100 ml Anne Sütü + 4 ölçek Eoprotin	Prematüre formül (100 ml)	PDF (100 ml)	Term formül (100 ml)
Enerji (Kcal)	65	15	80	79	74	67
Protein (gr)	1.5	1.1	2.6	2.6	2	1.4
Karbonhidrat (gr)	6.9	2.7	9.6	8.4	7.5	7.6
Yağ (gr)	3.5	-	3.5	3.9	4.0	3.5
Kalsiyum (mg)	25	66	91	100	87	59
Fosfor (mg)	14	38	52	56	47	33

**PDF:** Taburculuk sonrası formül

### 3.5. Anne Sütünde Yağ

Anne sütü %3,5-4,5 oranında yağ içerir ve enerjinin %40-50'sini sağlar. Yağ içeriğinin %98'ini trigliseridler oluşturur. Yağ sentezi memeninalveolar hücrelerinde gerçekleşir ve memenin sağılması ve prolaktin sekresyonu ile stimüle olur. Araşidonik asit (AA) ve docasaheksaenoik asit (DHA) iki önemli yağ asitidir ve beyin, retina gelişimini destekler. AA ve DHA prematüre bebeklerin anne sütünde daha fazla bulunur. Anne sütü yağ absorpsiyonunu artırıcı faktörlere sahiptir (79).

**Tablo 15.** Prematüre bebekler için anne sütünün önemli avantajları (79)

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

### 3.6. Prematüre Mamaları

Prematüre bebekler eğer anne sütü alamayacaklarsa, ikinci seçenek olarak banka sütü; üçüncü seçenek olarak spesifik bir mamayla beslenmelidir. Mamaların besin içerikleri oldukça farklıdır. Prematüre mamalarındaki karbohidrat, laktoz ve glukoz polimerlerinden oluşur. Prematürelerin erken beslenmesi, intestinal laktaz aktivitesini artırabilir. Prematürelerde laktoz intoleransı nadir bir problemdir. Çoğu ÇDDA bebek anne sütü ve laktozlu mamaları tolere edebilmektedir (80).

Prematüre mamalarındaki glukoz polimerleri kalsiyum absorpsiyonunu artırır, osmolariteyi düşürür ve iyi tolere edilmeyi sağlar. Prematüre mamalarındaki protein whey proteindir ve inek sütünden elde edilir. Whey proteini, daha fazla sistein, daha az methionin içerir. Prematüre bebeğin methionini sisteine çevirecek enzimi olmadığından whey proteini ağırlıklı olması daha uygun bir seçenektir (81). Whey predominant proteinle beslenen prematüre bebeklerde, kazein predominant beslenenlere göre daha fazla büyüme artışı saptanmıştır (82).

Prematürelerin plazma ve idrar aminoasit konsantrasyonunda farklılık saptanmıştır. Whey predominant beslenenlerde, sistein atılımı ve retansiyonu farklıdır. Her iki mamayı da alan bebeklerin gastrik boşalma zamanlarında farklılık saptanmamıştır. Whey predominant mama ile beslenme prematüre bebeklerde laktobezoar oluşumunu engeller (83).

Bütün prematüre mamalarında protein miktarı, standart mamalara göre yüksektir. Nitrojen birikimi, direkt protein alımı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalara göre, günlük 3,5 gr/kg protein alımı, metabolik olarak iyi tolere edilir. Daha iyi nitrojen birikimi ve hızlı ağırlık alımını sağlar (84).

American Academy of Pediatrics (AAP), 1800 gram altında, günlük 3,5-4 gr/kg protein ve 2,9-3,3 gr protein/100 kcal alımını önermektedir. Prematüre mamalarındaki total kalorinin %47'si yağlardan karşılanır. Yağlar uzun ve orta zincirli trigliseridlerden oluşur. Zaman zaman prematürelerde duodenal ve pankreatik lipazın az seviyede bulunması, malabsorpsiyona neden olabilir. Anne sütündeki ya da mamadaki yağ asidi partikülünün büyüklüğü gastrik emilim seviyesini etkilemez (85).

Prematüre mamalarındaki yağ asitlerinin %50'si orta zincirlidir. Orta zincirli yağ asitleri gastrointestinal sistem toleransını etkilemez; kalsiyum absorpsiyonunu, nitrojen

retansiyonunu, lipogenezi ve ağırlık kazanımını artırır. Orta zincirli yağ asitleri, safra asitleriyle birlikte miçel formasyonunda midede emilir. Çoğu orta zincirli yağ asidi karnitinden bağımsız olarak emilir. Prematüre bebeklerde düşük karnitin seviyesi olduğundan bu durum önemlidir (86).

AAP, tüm bebeklere demir içeren mamalar önermektedir (33). Ağırlığı 1800 gram altında olan bebeklerde yapılan bir çalışmada yüksek demir (15 mg/kg) ve düşük demir (3 mg/kg) ile beslenen gruplar karşılaştırıldığında, yüksek demir ile beslenen grupta demir emilimi daha iyi bulunmuştur (87).

Prematüre mamalarındaki mineral içeriği term mamalarına göre yüksektir. Kalsiyum ve fosfor oranı en önemli farklılıktır. Prematüre mamalarında elektrolit ve vitamin içeriği daha fazladır (88).

### **3.7. Zeytinyağı**

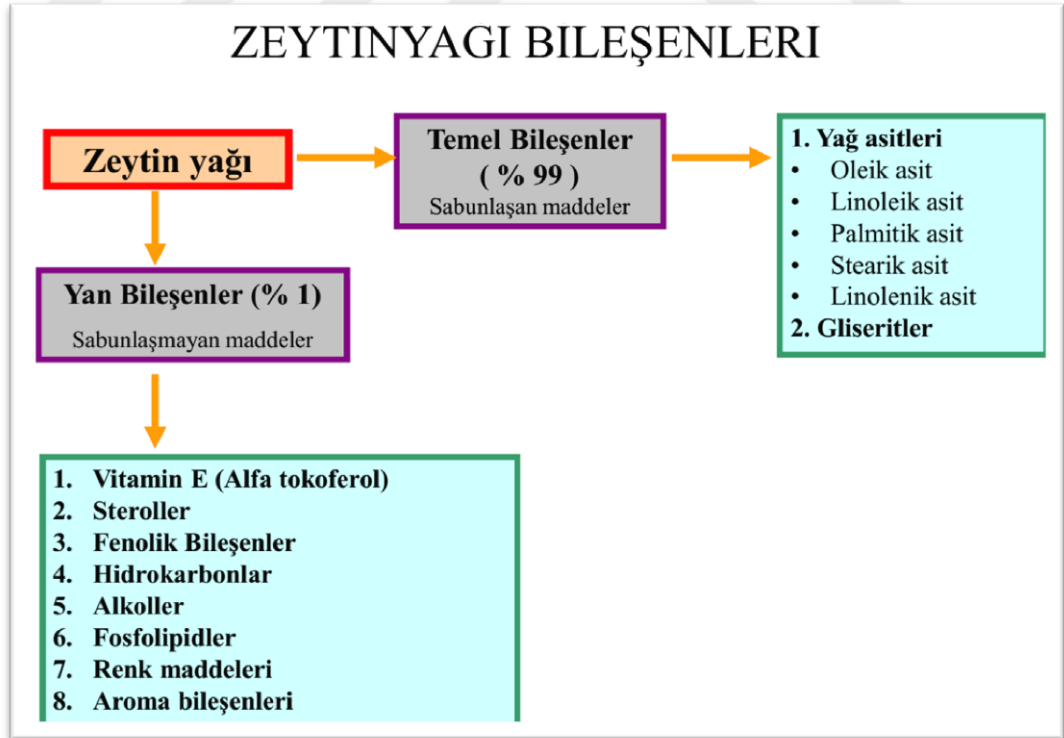
#### **3.7.1. Zeytinyağının tarihçesi**

Zeytinin tarihi günümüzden 8 bin yıl öncesine dayanmaktadır. Antik Yunan'da mitolojik olarak bilim tanrıçası Athena aynı zamanda zeytin ağacının koruyucu tanrıçası idi. Aristo bu ağaç hakkında eserlerinde geniş bilgilere yer vermiş ve hatta zeytinyağı için "sıvı altın" demiştir. Eflatun eserlerinde zeytin ve zeytinyağının eşsiz bir gıda olduğunu yazmıştı. M.Ö 1035 yılında tahta çıkan ilk İsrailoğullarının kralı Soul'un alnına zeytinyağı sürülerek kutsanmıştı. Zeytin ağacı akıl ve zaferin, zeytin dalı barışın, zeytinyağı saflık ve sadeliğin sembolüdür. Zeytin ağacına 'Ölmez ağaç', 'Hayat ağacı' denir. Çünkü zeytin ağacı uzun yaşar. Ortalama ömrü 300-400 yıldır. 100 yıl ürün verir. Her yüz yılda bir budama yapıldığında bin yıl ürün verebilir. Binlerce yıl yaşayabilir. İşte bunun için 'ölmez ağaçtır' adı. Susuzluğa, rüzgara dayanıklıdır (89).

#### **3.7.2. Zeytinyağının Kimyası**

Zeytinyağı yaklaşık %98 oranında bulunan trigliseritlerle birlikte, %2 oranında da fenolik maddeler, serbest yağ asitleri, steroller, hidrokarbonlar, alifatik ve triterpenik alkoller, uçucu bileşenler ve antioksidanlar gibi 230 ayrı minör bileşenden oluşan karmaşık bir karışımdır. Bu nedenle zeytinyağının bileşimini temel bileşenler ve diğer bileşenler olmak üzere iki bölümde incelemek mümkündür. Bunlardan temel bileşenler içerisinde yağ asitleri ve trigliseritler yer alırken, diğer bileşenler kapsamında özellikle

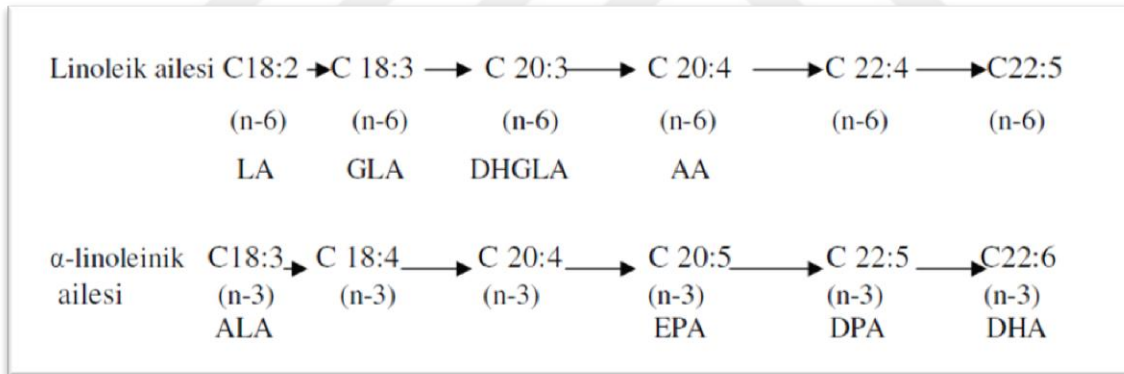
fenolik maddeler, steroller, fosfatitler ve pigmentler ile tat ve koku maddelerini saymak mümkündür. Ancak zeytinyağı söz konusu olduğunda, diğer bileşenler sınıfına dâhil edilen ve miktarları temel bileşenlere kıyasla oldukça düşük olan bileşikler önem kazanmaktadır. Diğer taraftan bu bileşiklerden birçoğunun yağdaki oransal değeri, zeytinyağlarının saflık ve kalitelerini doğrudan belirleyen özelliklerdir. Çünkü gerek uluslar arası, gerekse ulusal kodeks ve diğer yasal düzenlemelerde, zeytinyağlarının saf ve belirli kalitede olması için, özellikle minör bileşenlerin belirli limitler arasında olması gerekmektedir (90). Natural sızma zeytinyağlarını diğer bitkisel yağlardan ayıran en önemli iki özellik; meyveden elde edilmesi ve hiçbir kimyasal işleme tabi tutulmaksızın tamamen fiziksel işlemlerle mekanik olarak elde edilip doğal haliyle tüketilebilir niteliklere sahip olmasıdır. Zeytinyağı doğal haliyle tüketilen tek yağdır. Elde edilirken uygulanan fiziksel işlemlerden sonra bile sözkonusu minör bileşenlerin büyük çoğunluğu bünyesinde kalır. Rafinasyon bitkisel yağlardaki minör bileşenlerin miktarını ve dolayısıyla da niteliğini azaltmaktadır. Bu bakımdan zeytinyağı, diğer bitkisel yağlara oranla minör bileşenler bakımından daha zengindir (90).



Şekil 1. Zeytinyağının Bileşenleri (90)

Yağ asitleri satüre (doymuş: içinde çift bağ taşımayan) ve mono-poliansatüre (doymamış: bir veya birden fazla çift bağ bulunduran) şeklinde sınıflandırılır. İnsanlarda linoleik (C18:2 n-6), alfa-linolenik (C18:3 n-3) ve arasidonik (C20:4 n-6) asitler esansiyel poliansatüre yağ asitleridir (PUFA). Ancak arasidonik asit linoleik asitten endojen olarak sentez edilebilir. Arasidonik asit membranlarda bulunur ve fosfolipidlerdeki yağ asitlerinin %5-15'ini oluşturur (91). Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) n-6 (omega-6) ve n-3 (omega-3) aileleri olarak iki ana ailesi vardır. Memeli hücreler n-6 veya n-3 PUFA'ları de novo sentez edemezler. Çünkü n-6 veya n-3 pozisyona çift bağlanma için D12 ve D15 desaturaz enzimleri bulunmamaktadır (bu enzimler bitkilerde bulunur).

Yaygın olarak tüketilen PUFA'lar linoleik asit (C18:2 n-6) ve alfa-linolenik asitlerdir (C18:3 n-3). Bu yağ asitleri tüketildiği zaman uzun zincirli ve çoklu doymamış derivatlarına dönüşebilmektedir (53,54). Böylece linoleik asit (LA) AA'te (20:4 n-6) ve alfa-linolenik asit (ALA), eicosapentaenoik asit (EPA) (20:5n-3) ve doksapentaenoik asite (DPA) (22:5 n-3) dönüşür (92,93) (Şekil 2).



**Şekil 2.** LA ve ALA'nın uzun zincirli PUFA'lara dönüşümü

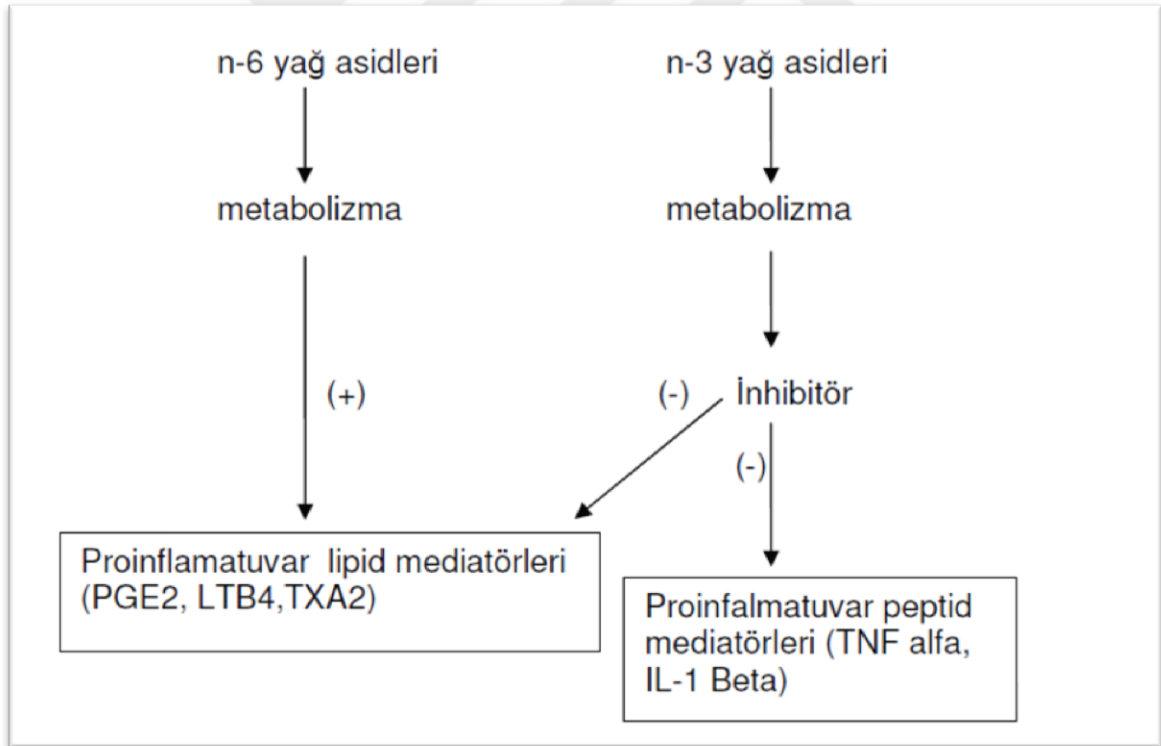
(LA; linoleikasit, ALA; alfa-linolenikasid, EPA; eicosapentaenoik asid, DPA; doksapentaenoik asid, DHA; dokosaheksaenoik asid, GLA; gama-linoleik asid, DHGLA; dihimo GLA, AA; arasidonik asid)

Prekürsör esansiyel yağ asitlerinden elde edilen LC-PUFA'nın (uzun zincirli poliansatüre yağ asiti, 20 ve 22 karbon atomlu) endojen sentezi prematüre ve matür bebeklerde kısıtlıdır (94).

Alfa linolenik asitten sentezlenen doksahekzoenoik asit (DHA: C22:6-3) retinada, serebral kortekste, testislerde ve spermde yüksek konsantrasyonda bulunur

(95). Prematüre bebeklerde normal retinal ve beyin gelişimi için DHA düzeyinin yeterli miktarda olması gereklidir (91,95). Bu nedenle intravenöz lipit emülsiyonlarında (İLE) az miktarda linoleik asit kullanımına doğru gidilmektedir (94,96).

Linoleik asitin arasonik asite yüksek dönüşümü proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretimine yol açabilmektedir. Tersine omega-3 yağ asitlerinden derivate olan sitokinler ise genellikle anti inflamatuvar olarak gözönünde tutulmaktadır (96,97) (Şekil 3).



LT; lökotrien, PG; prostaglandin, TX; tromboksan, TNFalfa; tümör nekrozis faktör alfa, IL-1-B; interlökin1 beta

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

Omega-6 yağ asitlerinin proinflamatuar, omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuar etkileri olduğu bildirilmektedir (98).

Zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonunda olduğu gibi, yüksek içerikli oleik asit (18:1, n-9) (MUFA) alımıyla aşırı PUFA alımından kaçınılmış olunur, peroksidasyon riski ve serbest radikal oluşumu azalır, hücre membran toksisitesinden korunulur (99).

PUFA kandaki LDL ve HDL düzeyini düşürürken, MUFA kandaki LDL düzeyini düşürmekte fakat HDL düzeyini de artırmaktadır. Bu nedenle oleik asidin ateroskleroza karşı koruyucu bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Oleik asit içeriği açısından en zengin bitkisel yağ zeytinyağıdır (90,99).

Zeytinyağı A, D, E ve K vitaminleri açısından çok zengin, yağ asidi oranları açısından ise diğer bitkisel yağlara nazaran daha idealdir. Bileşimindeki E vitamini; vücudu yaşlanmaya karşı koruyan güçlü bir antioksidandır. Akciğer, beyin ve prostat kanseri riskini azalttığı gibi kalp ve damar sağlığı yönünden de koruyucudur. Feonolik bileşenler; antioksidan olup serbest radikal hasarını önlerler ve antikanser etkilidirler. Kalp ve damar sağlığı yönünden de koruyucudurlar (90,94).

Lipid emülsiyonları E vitamini gibi yağda eriyen antioksidan taşırlar. Alfa-tokoferol, bir serbest radikal toplayıcısı olarak iş görür. Alfa-tokoferolün, endotel ve immün hücreler üzerine koruyucu etkisi vardır. Prematüre bebekler üzerinde iki intravenöz lipid emülsiyonunun (İLE) karşılaştırdığı çalışmada zeytinyağı bazlı İLE verilen prematüre bebeklerde iyi bir vitamin E düzeyi sağlandığı bildirilmiştir (94,96). Antioksidan niteliği olan vitamin E'nin bu durumu zeytinyağı bazlı İLE ile yüksek alfa tokoferol sağlanması ve düşük PUFA alımıyla ilişkilendirilmiştir. Fakat bu çalışmada oksidan kapasiteyi gösteren idrarda Malondialdehid (MDA)/kreatinin oranı her iki grupta da benzer oranda yüksek bulunmuştur. Bu yüksek değerler, yoğun bakım tedavisinin prematüre bebeklerde oksidatif stresi artırdığını düşündürmüştür (94). Serbest radikal aktivitesindeki artış, oksijen toksisitesi gibi çeşitli hastalığı olan yenidoğanlarda gözlenmektedir (100). BPD, İVK, ROP, SIRS ve NEK prematürite bebeklerde serbest oksijen radikal aktivitesi ile ilişkili hastalıklardır (101,102). Enfeksiyon, yoğun bakım tedavisi, hiperbarik oksijen alımı, lipid peroksitlerin infüzyonu süresince yüksek oksidatif strese maruz kalan bu bebeklerin düşük antioksidatif kapasiteleri bir dezavantaj olmaktadır (94).

Zeytinyağının öncelikle vurgulanması gereken en önemli karakteristiği, yapısında %55-83 oranında bir monoenik asit olan oleik asiti (C18:1, n-9) içermesi ve buna karşın içerdiği doymuş yağ asitleri toplamının sadece %8-20 arasında değişmesidir (103). Naturel sızma zeytinyağının sağlık üzerine esas olumlu etkileri; yüksek düzeyde oleik asit içermesi ve antioksidan özellikleri nedeniyledir. İçeriğindeki doymamış yağ asitlerinin çoğu cis formunda, çok azı trans formdadır. Oleik asit, damarlarda aterosklerotik plak oluşumuna neden olan kötü kolesterolü (LDL) azaltır ve iyi kolesterolü (HDL) artırır. Oleik asit aynı zamanda, yağın besleyici ve duyuşsal kalitesini bozan reaksiyonlara karşı da dayanıklıdır (90,103).

Bunun yanında zeytinyağının yağ asitleri yönünden gösterdiği diğerk bir özellik ise, % 5-15 oranında ve dienoik yapıda bir elzem yağ asiti olan linoleik asiti (C 18:2, n-9,12) içermesidir. Zeytinyağının bileşiminde yer alan yağ asitlerinin miktarı, iklim koşullarına ve değışen pek çok faktöre bağılı olarak farklılık gösterirse de, Uluslar arası Zeytinyağı Konseyi tarafından, Tablo 16'de verildiğı gibi belirlenmiştir (103).

**Tablo 16.** Zeytinyağı bileşiminde yer alan yağ asitleri ve miktarları(103)

<b>Yağ Asitleri</b>	<b>Miktarı (%)</b>
Oleik asit	55,0- 83,0
Palmitik asit	7,5-20,0
Linoleik asit	3,5 -21,0
Stearik asit	0,5-5,0
Palmitoleik asit	0,3-3,5
Linolenik asit	0,9
Miristik asit	0,1
Araşidik asit	0,6
Behenik asit	0,2
Lignoserik asit	0,2
Heptadekanoik asit	0,3
Heptadesenoik asit	0,3
Aykosenoik (Gadoleik) asit	0,4

Zeytinyağının bileşiminde bulunan doğal antioksidanlar kapsamında, fenoller, fenolik asitler ve polifenoller gibi fenolik bileşikler yanında, farklı biyolojik ve antioksidatif etkiye sahip olan tokoferoller de yer almaktadır. Bunlardan zeytinyağındaki tokoferollerin yaklaşık %90'ını, Tablo 19'da görüldüğü gibi, biyolojik yönden en yüksek vitamin etkinliğine, ya da biyolojik aktiviteye sahip olan alfa-tokoferol oluşturmakta ve miktarı 150-170 mg/kg arasında değişmektedir. Ayrıca zeytinyağında bulunan alfa-tokoferol miktarı, özellikle içerdiği poligenik yağ asitleri (yapısında birden fazla çift bağ içerir) yönünden değerlendirildiğinde, zeytinyağındaki alfa-tokoferol/poligenik yağ asiti oranının, Tablo 18'de görüldüğü gibi diğer yağlardakine kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum hem yağın içerdiği esas yağ asitlerinden sentezlenen yüksek biyolojik aktiviteye sahip maddelerin etkin bir şekilde oluşturulması, hem de zeytinyağının oksidatif bozulmalara karşı direncini artırması yönünden çok önemli bir özelliktir (104).

Zeytinyağının bir diğer bileşeni squalen; antioksidan ve hücre yenileyicidir. Deri, akciğer, meme, prostat ve kolon kanserine karşı koruyucudur. Aroma bileşenleri; antimikrobiyal etki gösterir. Renk bileşenleri (Klorofil, Feofitin ve Karoten); zeytinyağının rengini verir ve mide özsuyu salgısını arttırarak yağın sindirimini kolaylaştırır (90).

**Tablo 17.** Değişik tokoferollerin a-tokoferol ile kıyasladığında gösterdikleri vitamin aktivitesi (104)

Tokoferoller	Biyolojik Etkinlik
$\alpha$ -tokoferol	100
$\beta$ -tokoferol	50
$\gamma$ -tokoferol	20
$\Delta$ -tokoferol	10

Ayrıca zeytinyağında oldukça yüksek miktar ve sayıda bulunan fenolik bileşiklerin tümü antioksidatif etkiye sahiptir. Bunun yanında, özellikle fenolik asitlerin ortamdaki metalleri bağlayarak, onların aktif radikal oluşturmasını önlemesi, yağın sıcak ve soğuk ortamlarda oksidatif tepkimelere karşı gösterdiği direnci daha bir arttırmakta ve zeytinyağına en stabil sıvı yağ olma niteliğini kazandırmaktadır (104).

**Tablo 18.** Zeytinyağı ile kimi tohum yağlarındaki tokoferol/poligenik yağ asitleri oranları (104)

Yağ Çeşidi	$\alpha$ -Tokoferol (mg/kg)	Toplam PUFA (gr/kg)	$\alpha$ -Tokoferol / PUFA
Soya yağı	175	570	0,30
Yerfıstığı yağı	100	200	0,50
Pamuk yağı	300	400	0,75
Ayçiçeği yağı	250	570	0,40
Mısırözü yağı	200	400	0,50
Kolza yağı	175	170	1,00
Natürel Zeytinyağı	150	80	1,87

Zeytinyağının bileşiminde yer alan steroller; yağın saflık ve kalite kriterlerinden biridir. Serum kolesterol düzeyini düşürür ve akciğer, prostat, mide, göğüs ve kalın bağırsak kanseri riskini azaltır (90). Başlıca fitosteroller; başta  $\beta$ -sitosterol olmak üzere, kampesterol, stigmasterol ve  $\Delta$ -5-avenasterol olarak saptanmıştır. Toplam sterol içeriğinde bunların dağılım oranları %89,5  $\beta$ -sitosterol, %2 kampesterol, %0,5 stigmasterol ve %8  $\Delta$ -5-avenasterol şeklinde saptandığından, zeytinyağı  $\beta$ -sitosterol içeriği yüksek olan tek yağ olarak da bilinmektedir. Yapılan araştırmalara göre  $\beta$ -sitosterol, yağların sindirilmesi sırasında karışımda bulunan kolesterolün bağırsaklardaki emilimini önlemektedir. Bu özellik dikkate alındığında, zeytinyağı tüketiminin vücuttaki eksojen kolesterol düzeyini kontrol etmek yönünden ne denli işlevsel olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Beauchamp ve arkadaşları oleocanthal ve ibuprofen arasında farmakolojik benzerlik bulmuşlardır (105). Oleocanthalin doza bağımlı inflamatuvar enzim olan COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda, eşit konsantrasyonda ibuprofene göre daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir. İn-vitro yapılan bir çalışmada 25 mM oleocanthalin COX aktivitesini %41-57 inhibe ettiği, buna rağmen 25 mM ibuprofenin COX aktivitesini %13-18 inhibe ettiği gösterilmiştir (105). Oleocanthal zeytinyağının fenolik komponentler içerisinde %10'nu oluşturmasına rağmen kronik hastalık riskinin azalmasında daha fazla katkı sağladığı gösterilmiştir (106).

**Tablo 19.**Zeytinyağındaki temel yağ asidlerinin omega çeşitliliği ve yüzdeleri (103,104).

Yağ asidi	%
Oleik asid (Omega-9)	55-83
Linoleik asid (Omega-6)	3,5-21
Linolenik asid (Omega-3)	0,9
Palmitoleik asid (Omega-7)	0,3-3,5
Stearik asid (Omega-7)	0,5-5

Omega-3 yağ asitlerinin diyetle yer almasının, endotoksinlere karşı patofizyolojik yanıt üzerine yararlı etkiler gösterdiği, sitokin biyolojisi ve eikosanoid fonksiyonlarında modülasyona yol açtığı bilinmektedir. Bölgesel kan akımını modüle ettiğine ve intestinal iskemiye önlediğine ilişkin veriler de elde edilmiştir. İntravenöz kullanımlarının sitokinler tarafından hedef hücrelerin aktive edilmesine yanıt olarak daha az inflamatuvar cevap oluşması nedeniyle ARDS hastalarında destek tedavisi oluşturacağı bildirilmektedir. Bu nedenle, klinik farmakolojik açıdan lipidlerde omega-6/omega-3 PUFA oranının azaltılmasının, ARDS ve sepsis hastalarında ümit verici bir yaklaşım olacağı açıktır (107).

### **3.7.3. Prematürelde yağ asitleri**

Prematürelde yağ alımı ile ilgili ana problem steatoreye eğiliminin artmış olmasıdır. Prematürelde yağ emiliminin azalmış olmasının nedenleri; azalmış pankreatik lipaz ve karboksilik ester hidrolaz aktivitesi, azalmış safra asit ve sekresyon oranı ve azalmış lingual lipaz aktivitesidir (108).

Önerilen yağ alımı insan sütü içeriğine, enerji ihtiyacına ve esansiyel yağ asiti ihtiyacına dayanır. Günlük önerilen alınması gereken yağ miktarı 5-7 gr/kg/gün'dür. Esansiyel yağ asitleri olan linoleik (LA) ve linolenik asit (LNA), prostoglandin ve lökotrienler gibi birçok faktörün yapımında kullanılır. Bu yağ asitleri anne sütünde mevcut olup özellikle retina ve sinir sisteminde konsantre şekilde bulunurlar (109).

Diyetle alınan yağların otooksidasyondan korunması için E vitaminine ihtiyaç vardır. Prematürelere vitamin depoları yetersiz olduğu için ve GİS'te yağ hasarı daha fazla olduğu için ilave E vitamini verilmesi gerekmektedir. Önerilen E vitamini dozu 0,6-0,7 Ü/100 kcal dir (110).

Orta zincirli yağ asitleri safra asidinden bağımsız emildikleri için prematürelere tercih edilir. Yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri genellikle mideden emilir. Anne sütünde orta zincirli yağ asitleri oranı matürlerde %10 ve prematürelere %15'dir (111).

#### **3.7.4. Zeytinyağının intravenöz solüsyonlar içerisinde kullanımı**

Zeytinyağı içeren solüsyonların yenidoğanda kullanımı ile ilgili literatürde az veri bulunmaktadır. Ancak zeytinyağı ve orta zincirli trigliserit (MCT) içeren yağ solüsyonları kullanılmaktadır. MCT içeren yağ solüsyonları daha çok şilotoraks veya yağ asit oksidasyon defektleri gibi metabolik hastalıklarda tercih edilmektedir. Uzun zincirli trigliserit içeren solüsyonlarla karşılaştırıldığında MCT ve zeytinyağı içeren solüsyonlar daha yüksek vitamin E, poliansatüre yağ asidi oranı ve daha düşük serum kolesterolü sağlarlar. Ayrıca daha hızlı hidrolize olurlar. Ancak protein yapılımasını desteklemede daha az etkindirler (112).

Günümüzde kullanılan lipid solüsyonları LCT içeren ürünler ile MCT ve LCT karışımından oluşan ürünlerdir. Yapılan çalışmalarda daha düşük düzeylerde çoklu doymamış yağ asidi (linoleik ve a-linolenik asid) içeren MCT/LCT karışımı lipid solüsyonlarının, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (LC-PUFA) oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (113). Özellikle preterm yenidoğanlarda, LC-PUFA'ların görsel ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki bilinen olumlu etkilerinden dolayı MCT/LCT karışımı lipid solüsyonlarının kullanımı daha uygundur. Intravenöz lipid solüsyonlarının lipid kaynağındaki farklılıklar yağ asidi profilinde bazı farklılıklara yol açarlar. Soya yağı dışında zeytinyağı içeren lipid solüsyonları da bulunmaktadır. Zeytinyağı içeren lipid solüsyonlarının daha düşük PUFA ve daha yüksek a-tokoferol (antioksidan) içeriği, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinin artmasını sağlar ve aynı zamanda immünite üzerine olumlu etkilidir. Oksidatif hasarı azaltır ve daha iyi tolere edilir (114). Bu etkiler özellikle infeksiyon ve oksidatif hasar açısından risk altındaki preterm yenidoğanlar için önemlidir.

Lipid solusyonları farklı miktarlarda PUFA'lar içerirler. Plazma lipidleri ve biyolojik membranların bileşenleri olan PUFA'lar lipid peroksidasyonuna uğrar ve buna bağlı hücre hasarı gelişir. Bu mekanizmanın serbest radikal hasarıyla ilişkili olan bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (115). Bu nedenle lipid peroksidasyonunun azaltılması amacıyla lipid solusyonlarının içerikleri değiştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda soya yağı ile soya yağı ve MCT karışımı lipid solusyonlarında peroksidasyon ürünlerinin yüksek, zeytinyağı bazlı lipid solusyonlarında ise düşük düzeyde olduğu gösterilmiş ve lipid peroksidasyonun PUFA miktarı ile doğru, tokoferol/PUFA oranı ile ters orantılı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (116). Bu nedenle prematüre bebeklerde zeytinyağı bazlı lipid solusyonlarının güvenli olduğu düşünülmektedir ancak rutin kullanımıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Prematüre bebeklerde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin görme işlevi ve bilişsel gelişim üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (117).

Lipid solüsyonlarının içindeki temel yağ bileşimi uzun zincirli trigliseridlerden (oleik, palmitik, linoleik ve stearik asit) oluşur (118). Zeytinyağı içeren lipid solüsyonları da bulunmaktadır. Zeytinyağı solüsyonları, lökosit işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az içerir. Zeytinyağında ayrıca doğal bir antioksidan olan omegatokoferol bulunur. İçeriğindeki eikozopentaenoik asit ve doksahekzaenoik asit gibi omega-3 yağ asidi türevlerinden bol miktarda linoleik asit sentezlenebilir. Omega-3 yağ asitleri retina ve beyin gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir (119,120). Zeytinyağı içeren lipid solüsyonları iyi tolere edilir, immünite üzerine olumlu etkileri vardır ve oksidatif hasarı azaltır. Bu etkiler özellikle infeksiyonlar ve oksidatif akciğer hasarı açısından risk altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için oldukça önemlidir (121).

Lipid emülsiyonları farklı miktarlarda çoklu doymamış yağ asitleri içerir. Plazma lipidlerinin ve biyolojik membranların temel bileşenleri olan çoklu doymamış yağ asitleri ortamda bulunan serbest radikallerin aracılığıyla lipid peroksidasyonuna uğrar ve sonuçta hücre hasarı gelişir. Kesin kanıtlanmış olmamakla birlikte prematürel komplikasyonları olan bronkopulmoner displazi,

nekrotizan enterokolit ve retinopati gelişimine olasılıkla bu mekanizma neden olmaktadır (122,123). Lipid peroksidasyonunu azaltmak amacıyla lipid emülsiyonlarının içeriklerinde değişiklikler yapılmıştır. Zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonları ile orta zincirli trigliseridlerin eklendiği soya yağı karışımının peroksidasyonunun benzer olduğu gösterilmiştir (124). Soyayağı ile soya yağı ve zeytinyağı karışımı verildiğinde de peroksidasyon ürünleri bakımında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Zeytinyağı verilenlerde vitamin E düzeylerinin daha fazla olduğu ve plazma lipid içeriğinin anne sütü alan bebeklere benzer özellikte olduğu gösterilmiştir (125). Yapılan in-vivo çalışmalarda ise soya yağı ile soya yağı ve orta zincirli trigliserid karışımından oluşan lipid emülsiyonlarında peroksidasyon ürünlerinin anlamlı derecede fazla, zeytinyağında ise düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu sonuç lipid peroksidasyonunun çoklu doymamış yağ asitleri ile doğru, alfa-tokoferol/çoklu doymamış yağ asidi oranı ile ters orantılı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Hayvan çalışmalarında ve in-vitro çalışmalarda soya yağı verilenlerde immün fonksiyonlarda, özellikle T hücre yanıtlarında gözlenen olumsuz etkiler zeytinyağı verilenlerde gözlenmemiştir. Ayrıca, zeytinyağının glukoz metabolizması üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir (126,127). Prematüre yenidoğan bebeklerde zeytinyağı bazlı lipidlerin kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir ancak bu konudaki çalışmalar henüz kısıtlıdır (128). Bu nedenle lipid kaynağı olarak zeytinyağı, yenidoğanların parenteral beslenmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Günümüzde intravenöz lipid solüsyonları omega-3'ten daha fazla miktarda omega-6 yağ asidi içerir. Son zamanlardaki çalışmalar nöronal gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından omega-3 esansiyel yağ asitlerinin omega-6 esansiyel yağ asitlerinden daha önemli olduğunu göstermiştir (129).

### **3.7.5. Zeytinyağının oral kullanımı**

Uzun yıllardan beri pekçok klinikte anne sütü zenginleştirici olarak zeytinyağı kullanılıyor olmasına rağmen bilimsel değerinin ne derece önemli olduğuna dair yapılan çalışma yoktur. Oral zeytinyağı alımının da parenteral kullanıma benzer faydalı etkiler göstereceğini düşünmekteyiz. Anne sütündeki en değişken besin kaynağı yağ olduğundan anne sütünün bitkisel yağ ile desteklenmesi önerilmektedir. Ancak verilen

yağ anne sütü ile karışmayacağı için beslenme öncesi bölünmüş dozlarda verilmesi önerilir (130).

### **3.8. Eoprotin**

Anne sütünün mineral ve protein içeriğini artırmak (fortifikasyon) için “anne sütü güçlendiricileri” süte eklenir. Ülkemizde tek mevcut preparat Eoprotin®' dir. 3 gramı 0,6 gram protein, 11 kcal enerji içermektedir. Pratikte her 100 cc anne sütüne 4 ölçek katılarak kullanılır (11).

Anne sütünün sayılamayacak faydalarına rağmen, ilk haftadan sonra prematüre bebeğin anne sütü matür anne sütü karakterine dönmeye başlar ve içeriği prematüre bebeğin ihtiyaç duyduğu mineral (kalsiyum ve fosfor) ve proteini sağlamaya yetmez (131).

Bu durumda anne sütünün mineral ve protein içeriğini artırmak (fortifikasyon) için "anne sütü güçlendiricileri" süte eklenir. Ülkemizde tek mevcut preparat Eoprotin®' dir. Enteral beslenmeye başlayan prematüre 75-100 ml/kg/gün almaya başladıktan sonra, anne sütü güçlendiricisi ya kademeli artırılarak ya da tamamen eklenerek başlanabilir. Ancak fortifikasyonun beslenme intoleransı üzerinde etkisi kanıtlanmamıştır (132). Ayrıca anne sütü fortifikasyonunun NEK riskini arttırdığına dair henüz bir kanıt bulunmamaktadır. Eğer bebek anne sütü ve mama karışık besleniyorsa; fortifikasyon yapılabilmesi için tam enteral beslenmenin en az %75'inin anne sütünden oluşması gerekmektedir. Fortifikasyon; doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr olan, gebelik haftası  $\leq 32$  hafta olan ve anne sütü alan bebeklere uygulanmaktadır. Bazen, uygunsuz beslenme riski olan,  $>2$  haftadan uzun parenteral beslenme alan ve bu şekilde yeterli kalsiyum ve fosfor sağlayamayan, uygun beslenme hacmini sınırlı tolere edebilen  $>1500$  gr olan bebeklere de verilebilir. Genellikle bebeğin tüm hastane yatışı süresince fortifikasyon yapılır. Fortifikasyonun ne zaman sonlandırılması gerektiği konusunda farklı görüşler vardır; taburculuğa, anneyi emmeye başlayıncaya, postkonsepsiyonel terme ulaşıncaya, 2000 gr veya  $>34$  hafta olana kadar kullanım veya büyüme ve nütrisyonel parametreler normal olana dek suplementasyon şeklinde uygulanabilir. Anne sütü güçlendirmesi için iki yöntem önerilmektedir:

1. Standart olarak üretici firmanın önerdiği miktarlarda anne sütüne eklenmesi
2. Bireyselleştirilmiş yöntem:"Targeted" Hedefe yönelik güçlendirme: Hedeflenen günlük protein alımını (3,5 gr/kg/gün) sağlayacak şekilde anne sütüne ekleme yapılır (132).

Preterm bebeğin beyin gelişiminin sağlanması için yeterli aminoasit konsantrasyonunun sağlanması gereklidir. Optimal konsantrasyonlar bilinmese de anne sütü proteinleriyle zenginleştirilmiş preterm sütün aminoasit konsantrasyonları güvenilir kabul edilmektedir. Anne sütü zenginleştiricisi Eoprotinin anne sütü proteinleriyle zenginleştirilmiş preterm süte benzer bir aminoasit konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir (133).

**Tablo 19.** Anne sütü güçlendiricileri (Kaynak: Aptamil Eoprotin ürün nomogramı) (11)

100 ml	Birim	Aptamil Eoprotin (1.1 gr/ ölçek) (4,4 gr= 4 ölçek için)	Aptamil Eoprotin (4.4 gr= 4 ölçek için) + 100 ml Anne Sütü
<b>ENERJİ</b>	<b>Kcal</b>	<b>15</b>	<b>80</b>
<b>PROTEİN</b>	<b>gr</b>	<b>1.1</b>	<b>2.6</b>
<b>YAĞ</b>	<b>gr</b>	<b>0</b>	<b>3.5</b>
<b>KARBONHİDRAT</b>	<b>gr</b>	<b>2.7</b>	<b>9.6</b>
<b>MİNERALLER</b>			
Na	mg	35	63.5
K	mg	23	72.6
Ca	mg	66	91.4
P	mg	38	52.2
Magnezyum	mg	5	8.1
Demir	mg	0	23
Çinko	mg	0.61	0.91
Bakır	mcg	35	75
Manganez	mcg	8.1	8.5
Klorür	mg	25	80.3
İyot	mcg	11	27.8
Selenyum	mcg	1.7	4

**Tablo 20.** Anne sütü güçlendiricileri (Kaynak: Aptamil Eoprotin ürün nomogramı)  
(11)-Devamı

100 ml	Birim	Aptamil Eoprotin (1.1 gr/ ölçek) (4,4 gr= 4 ölçek için)	Aptamil Eoprotin (4.4 gr= 4 ölçek için) + 100 ml Anne Sütü
<b>VİTAMİNLER</b>			
A vitamini	mcg-RE	232	315
D <sub>3</sub> vitamini	mcg	5	5.2
E vitamini	mcg	2.6	2.8
K <sub>1</sub> vitamini	mcg	6.4	7.2
C vitamini	mg	12	16.5
B <sub>1</sub> vitamini	mcg	132	142
B <sub>2</sub> vitamini	mcg	173	203
B <sub>3</sub> vitamini	mgNE	2.6	2.8
B <sub>6</sub> vitamini	mcg	111	121
Folik asid	mcg	30	35.1
B <sub>12</sub> vitamini	mcg	0.2	0.2
Pantotenik asid	mcg	0.76	1
Biotin		2.5	2.9
C vitamini		12	16.5
<b>OZMOLARİTE</b>			<b>355</b>
<b>BÖBREK SOLÜT YÜKÜ</b>			<b>184</b>

### 3. SİTOKİN AİLESİ

Sitokinler; çeşitli hücreler tarafından üretilen, fizyolojik yanıtlarda önemli roller üstlenen, birçok farklı hastalığın patofizyolojisinde yer alan ve terapötik potansiyeli olan, lenfokin, monokin, interlökin ve interferon olarak adlandırılan bir grup protein olarak ifade edilir (134). Bugün hücrelerarası iletişimde yer alan, büyüme, laktasyon, adipozite, hematopoez gibi temel biyolojik süreçleri düzenleyen 50'den fazla sitokin olduğu bilinmektedir (135).

**Tablo 21.** Sitokinlerin sınıflandırılması (136)

İnterlökinler
TNF
İnterferonlar (IFN)
Koloni stimüle edici faktörler (CSF)
Transforme edici büyüme faktörleri (TGF)
Kemokinler
<b>Proinflamatuvar sitokinler:</b> TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$
<b>Antiinflamatuvar sitokinler:</b> IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$

Sitokinler, sıklıkla pro (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ ) ya da anti-inflamatuvar (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ) aktivitelerine göre de sınıflandırılırlar (136). Sitokinlerin özellikle, inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlemede ve hem doğal hem de edinilmiş immünitenin kontrolünde çok önemli fonksiyonları vardır (136).

#### 4.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Alfa ya da Beta formunda olabilen TNF'ler, tümör hücrelerinde hemorajik nekroza neden olurlar. Öncelikle aktive monosit ve/veya makrofajlar tarafından olmak üzere aktive T hücreler, B hücreler, NK hücreler, mast hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar, keratinositler, mikrogliya, astrositler, kupffer hücreleri, düz kas hücreleri, sinovyal hücreler ve basofiller tarafından üretilir. Pleiotropik bir sitokin olan ve kaşektin, sitotoksin, makrofaj sitotoksik faktör, nekrozin, hemorajik faktör gibi isimlerle de tanınan TNF- $\alpha$  ile lenfotoksin ya da sitotoksin olarak da bilinen TNF- $\beta$  hem yapısal hem de biyolojik olarak benzerdir (137).

TNF- $\alpha$  doğal immun cevapta rol oynayan en önemli sitokin olup, ağır infeksiyonlarda görülen sistemik komplikasyonlardan sorumludur. Düşük konsantrasyonlarda lokal TNF etkileri şöyle özetlenebilir:

1. Endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonu (TNF'nin en önemli fizyolojik lokal etkisi olan inflamasyonun lokalize olduğu bölgede lökosit birikmesi),

2. Mikroorganizma ya da tümör hücrelerine karşı savaşmak için inflamatuvar lökositlerin aktivasyonu (özellikle nötrofiller ama aynı zamanda eozinofiller ve mononükleer fagositler için),

3. Mononükleer fagositler ve diğer hücrelerce sitokin (IL-1, IL-6, TNF'nin kendisi) sentezinin uyarılması,

4. Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etkiler (136,137).

TNF'nin bu etkileri mikroorganizma ve tümörlere inflamatuvar yanıtta kritik öneme sahiptirler. Eğer yeterli miktarda TNF ortamda bulunmuyorsa, organizma infeksiyonu baskılamada başarısız olabilir (137).

TNF- $\alpha$  orta konsantrasyonlarda, bir endokrin faktör gibi davrandığı kan akımına katılır. Bu durumdaki etkileri şöyle sıralanabilir (136,137).

1. Endojen bir pirojen gibi davranışı (IL-1 ile birlikte) ve artmış PG sentezine aracılığı,
2. Mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden dolaşıma IL-1 ve IL-6 salgılanmasının uyarılması,
3. IL-1 ve IL-6 ile birlikte karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezinde artışa neden olması (IL-6  $\rightarrow$  fibrinojen, IL-1/TNF  $\rightarrow$  serum amiloid protein),
4. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu,
5. Kemik iliği kök hücre bölünmesinin baskılanması,
6. Kaşeksi (TNF ile indüklenen iştah baskılanmasıyla)

Gram-negatif bakteriyal sepsislerde TNF'ler yüksek konsantrasyonlarda üretilirler ve septik şokun karmaşık sitokin ağında kritik öneme sahip bir aracı olurlar. Çok yüksek konsantrasyonlardaki öldürücü etkileri şöyle sıralanabilir (136, 137):

1. Miyokardial kontraktilitenin deprese edilmesiyle doku perfüzyonunda azalma (NO sentaz indüklenmesiyle NO üretiminin artması miyokardial kontraktiliteyi inhibe eder),

2. Vasküler düz kas tonusu relaksasyonu, kan basıncında ve doku perfüzyonunda azalma,

3. intravasküler tromboz (endotelial ve mononükleer fagosit değişikliklerinin kombinasyonunun koagülasyonuna yol açması ve nötrofil aktivasyonu-yaygın intravasküler koagülasyon),

4. Ciddi metabolik bozukluklar (yaşamla bağdaşmayacak düzeydeki kan glukoz düzeylerinde düşüklükler).

Bunların yanı sıra, TNF'nin apoptozda, adezyon ve hücre alışverişinde, anjiogenezde, miyosit çoğalmasında, fibroziste, fagositozda, sitokin üretimi ve hücrel aktivasyonunda, lökosit/makrofaj fonksiyonlarında, inflamasyonda ve tümör kontrolünde birçok etkisi vardır (137).

#### **4.2. İnterlökin-1 (IL-1)**

IL-1'in kaynaklandığı ana hücreler aktive mononükleer fagositler olmakla birlikte diğer önemli kaynakları, monosit ve makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, B lenfositler, endotelial hücreler, T hücreler, NK hücreler, astrositler, keratinositler ve fibroblastları da içine alan antijen sunucu hücrelerdir (137,138,139).

TNF gibi doğal immun sistemin en önemli sitokindir. IL-1 ile TNF'nin etkileri hemen hemen tamamen aynıdır. Yapıları ve reseptörlerinin farklı olmasına karşın, etkilerinin bu kadar benzer olmasının temelinde her ikisinin de aynı transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi yatmaktadır. Ancak TNF'den farklı olarak IL-1 apoptoza neden olmaz. Tam aksine apoptozu önleyici bir özelliği sahiptir.

Biyolojik etkileri: IL-1 inflamatuvar yanıt ve doku tamirinde merkezi bir role sahiptir. Hematopoez, lösemi, ateroskleroz ve solid tümör büyümesindeki rolü de tartışılmaktadır. Biyolojik aktivitesi salınan sitokin miktarına bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda, lokal immunoinflamatuvar reaksiyon aracısı gibi davranır, birçok hücrede (makrofaj, endotelial hücre, fibroblast, sinovyal hücre, keratinosit)

sekonder sitokin kaskadını indükler, lökosit ve/veya endotelial hücre adezyonunu artırır, CD4 T hücre çoğalmasını ve B hücre büyüme ve farklılaşmasını indükler. IL-1 $\alpha$ , sitokin kaskadını indükleyebilmesiyle fonksiyonel otokrin yolakta merkezi bir rol oynar, IL-1RI de otokrin yolakta önemli bir kontrol noktasıdır. Yüksek konsantrasyonlarda IL-1 kana difüze olur ve ardından beyin, karaciğer, adrenal ve diğer organlarda endokrin etkiler gösterir. Endojen pirojen gibi davranarak ateşi ve kaşeksiyi indükler, akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. T hücreler üzerine olan etkisi tam olarak bilinmese de hücre siklusunu etkilediği bilinmektedir. immünitede taşıdığı asıl önem antijen sunucu hücrelerce T hepler lenfosit aktivasyonunu artırabilmesinde yatmaktadır. Otokrin mekanizmada IL-1, antijen sunucu hücre yüzeyinde çeşitli adezyon moleküllerinin, IFN- $\gamma$  reseptörlerinin ve klas II MHC proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Bu artışla, antijen sunucu hücreler Th hücrelere bağlanabilir ve onları aktive eder (137).

**Klinik önemi:** IL-1 romatid artrit, septik şok, periodontitis, malignite, tüberküloz ve HIV infeksiyonlarının patogeneğinde sorumludur. Akut pankreatitteki uzak organ disfonksiyonunda IL-1 gen ekspresyonu indüklenir. IL-1 ayrıca, inflamatuvar yanıt sırasında intestinal epitelyal hücreleri sitokin ve akut faz proteini üretmesi için uyaran inflamatuvar intestinal hastalıkla da ilişkilidir (137).

### **4.3. İnterlökin-6 (IL-6)**

IL-6; T ve B lenfositler, monosit ve/veya makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans adacıkları, dendritik hücreler, keratinositler ve kemik iliği stromal hücrelerini de içine alan çeşitlilikteki hücrelerce salgılanan bir lenfokindir. B hücrelerden immunoglobulin üretimini uyarır (137). Başlıca görevi akut faz proteinlerinin sentezini sağlamaktır ve granüloksit koloni stimule edici faktör ile beraber çilaşarak kemik iliğinde nötrofil üretimini arttırmaktadır. Koagülasyon üzerine etkisi TNF ile benzerdir (137).

**Biyolojik etkileri:** Diğer sitokinlerin üretimi üzerinde bir etkisi olmayan IL-6, onların etkilerini artırır gibi görünmektedir. IL-6, antijen ya da mitojenle aktive B hücrelerde farklılaşma ve büyümede, Ig salgılanmasının olgunlaşması ve artırılmasında görev alır. Mukozal IgA yanıtının indüklenmesi ve düzenlenmesinde, Th2 hücrelerden

salınan IL-6 ve IL-10 önemli dengeleyici roller oynar. Akut faz yanıtının temel indükleyicisi olan IL-6, hepatositten CRP gibi akut faz proteinlerinin, komplement komponentlerinin, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörlerinin sentezini sağlar. Akut faz yanıtında IL-1 ve TNF ile sinerjistik etki gösterir. T hücre ve timositler için ko-stimülatördür. T hücreden IL-10 üretimi, IL-6 tarafından artırılır. NK-hücre aktivitesini tetikler. IL-6, endotel hücrelerin lenfositlere yapışabilmesini artırmada rol oynar ve bunu Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) ve E-selektin ekspresyonunu artırarak yapar. IL-1 ve TNF ile birlikte endojen pirojen gibi davranarak ateşi indükler. IL-6, Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını ve adrenal bezlerden glukokortikoid üretimini indükler (137).

#### **4.4. İnterlökin-8 (IL-8)**

IL-8 kemokinler olarak adlandırılan küçük molekül ağırlıklı sitokinlerden oluşan geniş bir ailenin üyesidir. Özellikle makrofajlar ve endotel hücrelerinden üretilir, enflamasyon ve hücre göçünde önemlidir. Başlangıçta nötrofil kemotaktik faktör olarak bilinen IL-8'in aynı zamanda T lenfosit, bazofil, doğal öldürücü hücreler için de kemotaktik faktör rolü vardır (140,141).

IL-8 akciğerlere sürekli enflamatuvar hücre göçünü uyarır. Akciğere gelen hücreler kronik akciğer hastalığı gelişiminde rolü olan ürünler (örneğin; elastaz) salgırlar (142,143).

Kronik akciğer hastalığı ile akciğerde nötrofil sayısı ilişkili bulunmuştur (144,145). IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür (145,146). Erişkin respiratuvar distresi ve yenidoğan RDS'si arasında benzerlikler vardır, her iki durumda da akciğerlerde bulunan ana hücre nötrofildir. Yapılan çalışmalarda kronik akciğer hastalığı gelişen yenidoğan bebeklerde IL-8 düzeyinin bronkoalveolar lavajlarda arttığı görülmüştür (147,148).

#### **4.5. İnterlökin-10 (IL-10)**

Lenfoid ve myeloid hücrelerin regülasyonunda rolü olan, pleitropik etkili, antiinflamatuvar ve immünoregülatuar bir sitokindir.

CD4 T lenfositlerin Th0 ve Th2 altbirimlerinden, aktive B hücrelerden, CD8 T hücrelerden, bazı Th1 hücrelerden, aktive makrofajlardan, regülatuar T hücrelerden ve eozinofil, dendritik hücre ve keratinosit gibi diğere hücrelerden üretilir (137,149).

Diğere sitokinlerden farklı olarak antiinflamatuvar özelliğere sahiptir. Bu özelliğini aktive olmuş makrofaj ve dendritik hücreleri inhibe ederek gösterir. Bu sayede inflamasyonun saldırgan patojen kaldırıldıktan sonra sonlanması sağlanır (149).

Nötrofil ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını engeller. Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir. Sitotoksik veya inflamatuvar yanıtların ve antikor yanıtlarının artırılması ile ilişkili çeşitli işlevleri vardır. IFN- $\gamma$  üretimini, antijen sunumunu ve makrofajların uyarılmasını inhibe eder. IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve IL-12 gibi birçok sitokinin yapımını inhibe eder. Aktive B hücrelerinin çoğalmasını artırır ve plazma hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Aktif B hücrelerinde IgG, IgA, IgM sentezini artırır (150,151).

Mononükleer hücrelerden proinflamatuvar sitokin sentezini (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12) antijen sunucu hücre fonksiyonunu, hücre-aracılı immüniteyi, antijen spesifik T hücre çoğalmasını inhibe eder ve damar duvarında inflamatuvar yanıtı baskılar. Antikor üretimiyle sonuçlanan B hücrelerin plazmasitlere farklılaşmasını indükler. Th1 lenfositler ve NK hücrelerden sitokin ekspresyonunu baskılayarak hücre aracılı immüniteyi azaltıp, hümorale yanıtı artırır. IL-6 ve PGE2 salınımını baskılar. Makrofajda, IFN- $\gamma$  ile indüklenen NO ve reaktif oksijen radikalleri üretimini inhibe eder. CD8 T hücreleri için kemoatraktandır (137,142,149).

## **B. MATERYAL-METOD:**

Çalışmamıza Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Mart 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında tanı alan ve takibi yapılan doğum ağırlığı 1500 gram, gebelik haftası 32 hafta altında doğan ve 1-28 günlük olan toplam 65 hasta alındı. Randomize edilerek alınan hastaların 30'unun anne sütüne zenginleştirici olarak Eoprotin (Aptamil, Milupa, Germany), 30'una ise zenginleştirici olarak naturel sızma zeytinyağı (Komili, Ana Gıda, Kocaeli, Türkiye) ilave edilerek ve 5'ine ise sadece anne sütü verilerek beslenmeleri düzenlendi. Tüm bebeklere doğumunun ilk gününde minimal enteral beslenme başlandı. Zenginleştirici başlama kriteri olarak; bebeklerin oral beslenmesinin 50-100 mL/kg/gün'e ulaşması dikkate alındı. Zeytinyağı ve Eoprotin grubundaki hastaların günlük kalorileri, hedef kalori 120-130 kcal/kg/gün olana kadar kilo bazlı eşit oranda kalorileri artırılarak düzenlendi. Bu 3 grubun beslenme sonrası immünolojik ve antropometrik parametreleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmaya 32 haftanın altında ve/veya 1500 gramın altında doğan, yaşamın ilk günü itibari ile yenidoğan ünitesine yatırılarak izleme alınan bebekler alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: ciddi malformasyon, doğuştan metabolizma kusuru, pozitif kan kültürü ve/veya laboratuvar testleriyle kanıtlanmış doğuştan enfeksiyon, kolestaz saptanan, çalışmaya alınıp herhangi bir nedenle eoprotein ve zeytinyağı bırakılmak zorunda kalınan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi 27.10.2015 tarihli ve 06 sayı numarası ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındı. Tüm ebeveynler bilgilendirilip aydınlatılmış yazılı onam alındı. Ayrıca çalışma Clinical Trials.gov sistemine NCT02832011 numarasıyla kaydedildi.

Prospektif yapılan bu çalışmada her üç gruptaki bebeklerin aşağıdaki bilgilerini içeren formları oluşturuldu.

**Tablo 23.** Çalışma çizelgesi

DR.MURAT BOZTAŞ TEZ ÇALIŞMA ÇİZELGESİ										
AD SOYAD:										
PROTOKOL NO:										
DOĞUM TARİHİ:										
CİNSİYET:										
GESTASYON HAFTASI:										
DOĞUM KİLOSU:										
DOĞUMDAKİ BOYU:										
DOĞUM BAŞ ÇEVRESİ:										
TANISI:										
FULL ENTERAL BESLENME BAŞLANGIÇ TARİHİ:										
<b>Zeytinyağı : 1 cc=8,2 kcal.</b>										
<b>Eprotrin: Her 25 mL anne sütüne 1 ölçek eklenince 100 cc anne sütü için kalori değeri :85 kcal.</b>										
GÜN	KG	BOY	BAŞ ÇEVRESİ	NEK	BPD	İVK	PVL	ROP	SIRS	KAN ALINMASI
1.GÜN										
2.GÜN										
3.GÜN										
4.GÜN										
5.GÜN										
6.GÜN										
7.GÜN										
8.GÜN										
9.GÜN										
10.GÜN										
11.GÜN										
12.GÜN										
13.GÜN										
14.GÜN										
15.GÜN										
16.GÜN										
17.GÜN										
18.GÜN										
19.GÜN										
20.GÜN										
21.GÜN										
22.GÜN										
23.GÜN										
24.GÜN										
25.GÜN										
26.GÜN										
27.GÜN										
28.GÜN										
29.GÜN										
30.GÜN										
31.GÜN										
32.GÜN										
33.GÜN										
34.GÜN										
35.GÜN										
36.GÜN										
37.GÜN										
38.GÜN										
39.GÜN										
40.GÜN										
41.GÜN										
42.GÜN										
43.GÜN										
44.GÜN										
45.GÜN										

Bebeklerin gestasyon haftası tayininde anne kesin hatırlıyorsa son adet tarihi, kesin hatırlamıyorsa Yeni Ballard Skorlaması ile gestasyon haftası belirlendi. Doğumhanemizde doğan bebekler yine Neonatoloji Servisi'nde dijital tartı ile çıplak olarak günlük tartılıp kaydedildi. Haftalık olarak da boy ve baş çevreleri ölçülüp kaydedildi.

Hastanemiz Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne yatırılan hiç zenginleştirici verilmeyen 5 preterm bebek Kontrol grubu, anne sütü zenginleştirici olarak zeytinyağı verilen 30 preterm bebek Zeytinyağı grubu ve Eoprotin verilen 30 preterm bebek de Eoprotin grubu olarak alındı.

Birincil olarak eoprotin ve/veya zeytinyağı ile zenginleştirilmiş anne sütünün immünolojik ve antropometrik parametreler üzerindeki etkileri ayrı ayrı değerlendirildi. Sekonder olarak BPD (the US National Institutes of Health'in tanı kriterleri dikkate alınarak) (11), İVK (Papile sınıflamasına göre grade I-IV) (40), NEK (Bell Sınıflaması dikkate alınarak) (10), ROP (according to the International Classification dikkate alınarak) (19,20), Sepsis (Sepsisin klinik semptom ve bulguları ile pozitif kan kültürü veya Tollner sınıflaması dikkate alınarak) (29) oranları değerlendirildi. Çalışmaya katılan yenidoğanlar zengileştirici başlangıcından itibaren 45 gün süresince izlendi. Günlük kilo alımları, haftalık boy ve baş çevresi takipleri uzman kişiler tarafından kaydedildi. NEK, BPD, İVK, ROP, PVL ve SIRS gelişimi neonatoloji uzmanı tarafından değerlendirilip kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan başlangıçta, 15, 30 ve 45.günlerde vakumlu jelli 5ml lik poliester biyokimya tüpüne 3 cc kan alınıp bir saat içinde 10000 devir/dk santrifüz cihazında 10 dakika çevirerek serum kısmı ayrıldı. Serumlar epandorf tüpler içinde -80 °C'de saklandı. Çalışma bitiminde saklanan kanlar oda ısısında çözüldükten sonra ELİSA yöntemiyle ve BIO-Tec ELx800 Absorbance Reader cihazıyla serum TNF alfa, IL-1 Beta, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri ve Spectrofotometric yöntemle Architect ci16200 cihazıyla lipid profili (LDL, HDL, Total Kolesterol ve Trigliserit) düzeyleri çalışılarak immünolojik olarak karşılaştırıldı.

İstatistik hesaplamalarında üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde

olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi yapıldı. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 20) istatistik paket programı kullanıldı.



### C. BULGULAR:

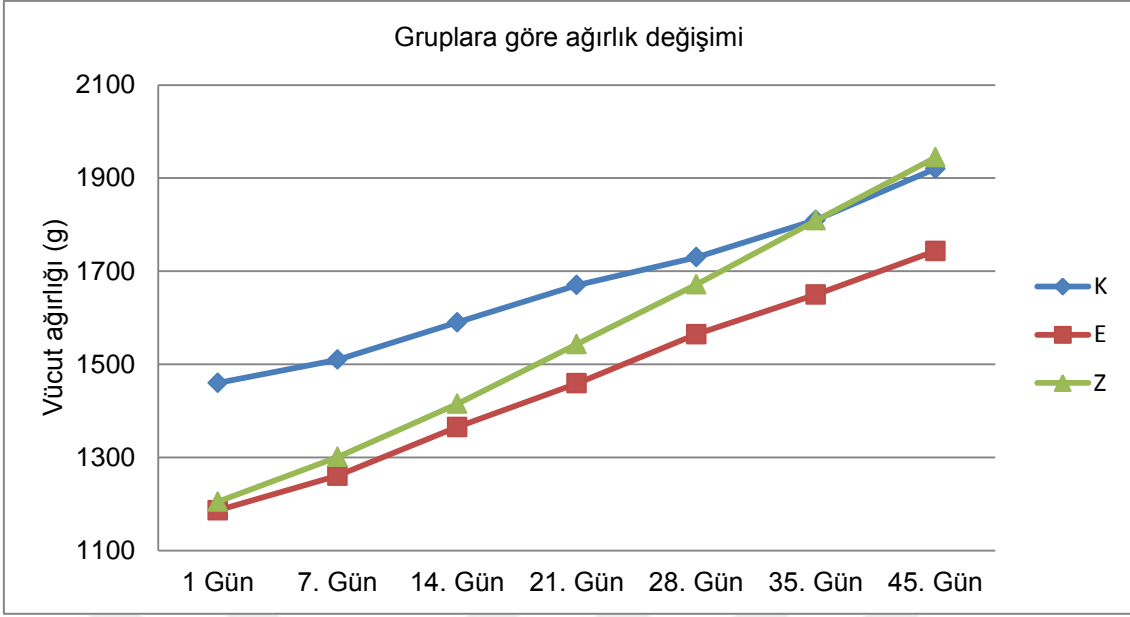
Çalışmamıza Mart 2016- Mart 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılarak izlenen toplam 65 olgu alındı. Bu olguların 30 tanesi Zeytinyağı, 30'u Eoprotin ve 5 tanesi Kontrol olmak üzere 3 grup olarak randomize edildi.

Hastalar gestasyonel yaşlarına göre değerlendirildiğinde ortalama gestasyon haftası Kontrol grubunda  $30,25 \pm 1,7$  hafta, Zeytinyağı grubunda  $29,97 \pm 2$  hafta, Eoprotin grubunda  $29,27 \pm 2$  hafta olarak saptandı. Doğum ağırlıklarına göre değerlendirildiğinde ortalama doğum ağırlığı Kontrol grubunda  $1440,00 \pm 82,0$  gr, Zeytinyağı grubunda  $1217,10 \pm 240,2$  gr, Eoprotin grubunda  $1190,33 \pm 266$  gr olarak bulundu. Doğum boy uzunluklarına göre değerlendirildiğinde ortalama boy uzunluğu Kontrol grubunda  $41,0 \pm 0$  cm, Zeytinyağı grubunda  $39,20 \pm 3,7$  cm, Eoprotin grubunda  $38,07 \pm 2,8$  cm idi. Doğum baş çevresi ölçüm ortalamaları Kontrol grubunda  $32,00 \pm 2,0$  cm, Zeytinyağı grubunda  $28,21 \pm 2,4$  cm, Eoprotin grubunda  $28,15 \pm 2,2$  cm olarak hesaplandı (Tablo 23).

Zeytinyağı ve Eoprotin grupları arasında antropometrik ölçümler ve gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ile Zeytinyağı ve Eoprotin grupları arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı ve boy ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaz iken başçevresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p > 0,05$ ). (Tablo 23).

**Tablo 23.** Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

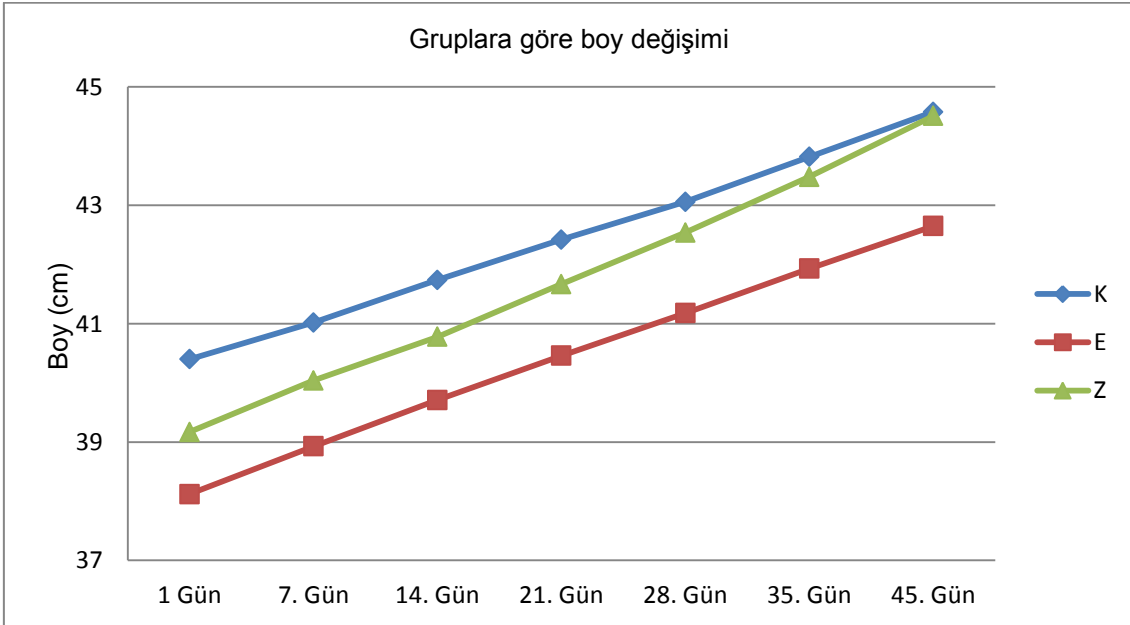
	Kontrol (n: 5)	Eoprotein (n: 30)	Zeytinyağı (n: 30)	<i>P</i>
Gebelik Haftası, hafta	$30,25 \pm 1,7$	$29,27 \pm 2$	$29,97 \pm 2$	0,323
Doğum Ağırlık, gr	$1440,00 \pm 82,0$	$1190,33 \pm 266$	$1217,10 \pm 240,2$	0,175
Doğum Boy, cm	$41,0 \pm 0$	$38,07 \pm 2,8$	$39,20 \pm 3,7$	0,193
Baş Çevresi, cm	$32,00 \pm 2,0$	$28,15 \pm 2,2$	$28,21 \pm 2,4$	0,021



K, kontrol; E, eoprotin; Z, zeytinyağı

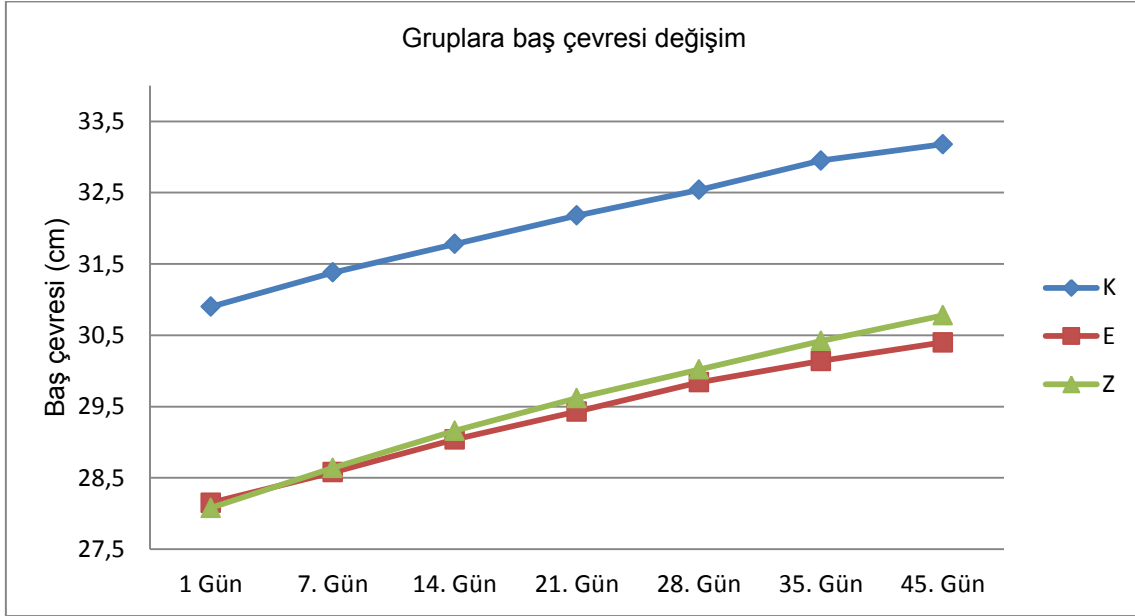
**Şekil 4.** Gruplara göre ağırlık değişimi

Şekil 4'te görüldüğü gibi 45 günlük takiplerde Eoprotin ve Kontrol gruplarında kilo alımında stabil bir artış gözlemlenmekteydi. Ancak Zeytinyağı grubunda 2-3.haftadan sonra hızlı bir artış olduğu saptandı. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



**Şekil 5.** Gruplara göre boy değişimi

Şekil 5'te görüldüğü gibi 45 günlük takiplerde Eoprotin ve Kontrol gruplarında boy uzamalarında stabil bir artış gözlemlenmekteydi. Ancak Zeytinyağı grubunda doğum kilosu grafiğine benzer tarzda 2-3.haftadan sonra hızlı bir artış olduğu gözlemlendi. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



Şekil 6. Gruplara göre baş çevresi değişimi

Şekil 6'da görüldüğü gibi 45 günlük takiplerde Eoprotin ve Zeytinyağı grubu karşılaştırıldığında Zeytinyağı grubunda baş çevresi uzunluğunda anlamlı artış olduğu gözlemlendi.

**Tablo 24. Haftalık Vucut ağırlığı, Boy ve Baş çevresi ölçümleri sonuçları.**

	K					E					Z				
	Median	Ort.	St. Sap.	Min	Mak.	Median	Ort.	St. Sap.	Min	Mak.	Median	Ort.	St. Sap.	Min	Mak.
1.gün VA	1460,00	1430,00	96,95	1260,00	1500,00	1275,00	1186,33	270,03	490,00	1500,00	1215,00	1205,00	247,26	590,00	1590,00
7.gün VA	1510,00	1496,00	101,88	1360,00	1610,00	1355,00	1260,67	286,10	540,00	1630,00	1330,00	1301,00	265,75	650,00	1760,00
14.gün VA	1590,00	1582,00	115,63	1430,00	1750,00	1425,00	1365,33	296,52	600,00	1770,00	1440,00	1415,00	270,70	770,00	1910,00
21.gün VA	1670,00	1674,00	125,42	1510,00	1860,00	1515,00	1459,00	295,41	660,00	1830,00	1545,00	1543,33	283,83	900,00	2130,00
28.gün VA	1730,00	1744,00	105,26	1620,00	1910,00	1610,00	1564,67	294,10	740,00	1920,00	1675,00	1671,67	311,80	1000,00	2360,00
35.gün VA	1810,00	1820,00	104,88	1680,00	1970,00	1710,00	1650,00	283,28	850,00	1970,00	1785,00	1809,00	326,89	1150,00	2610,00
45.gün VA	1920,00	1900,00	118,95	1740,00	2010,00	1810,00	1743,33	276,62	990,00	2050,00	1890,00	1944,33	328,51	1340,00	2720,00
1.gün boy	41,00	40,40	,89	39,00	41,00	38,25	38,12	2,78	30,00	43,00	40,00	39,17	3,78	29,00	46,00
7.gün boy	41,70	41,02	1,00	39,50	41,70	39,15	38,93	2,73	30,90	43,80	40,85	40,04	3,82	29,80	47,00
14.gün boy	42,40	41,74	1,13	40,00	42,60	40,00	39,71	2,73	31,70	44,50	41,75	40,78	3,87	30,30	47,90
21.gün boy	43,00	42,42	,94	41,00	43,20	40,75	40,46	2,68	32,50	45,10	42,50	41,67	3,93	31,00	48,70
28.gün boy	43,40	43,06	,80	41,90	43,90	41,25	41,18	2,68	33,30	46,00	43,35	42,54	3,99	32,10	49,50
35.gün boy	44,10	43,82	,68	43,00	44,50	42,30	41,93	2,68	34,10	46,70	44,30	43,48	3,94	33,40	50,20
45.gün boy	44,90	44,58	,53	44,00	45,00	43,25	42,65	2,73	34,50	47,00	45,30	44,51	3,92	34,00	50,90
1.gün BÇ	31,00	30,90	2,41	27,50	34,00	28,50	28,15	2,13	23,00	31,00	28,00	28,08	2,35	24,00	32,00
7.gün BÇ	31,30 A	31,38	2,44	28,00	34,50	29,05 B	28,58	2,16	23,40	31,50 A	28,70	28,64	2,32	24,50	32,50
14.gün BÇ	31,70 A	31,78	2,45	28,30	34,90	29,45 B	29,04	2,19	23,70	32,00 A	29,25	29,16	2,35	24,80	33,30
21.gün BÇ	32,00 A	32,18	2,35	28,90	35,30	29,90 B	29,43	2,20	24,00	32,30 A	29,80	29,62	2,36	25,30	33,80
28.gün BÇ	32,40 A	32,54	2,34	29,30	35,70	30,20 B	29,84	2,22	24,30	32,90 A	30,15	30,02	2,27	25,70	34,30
35.gün BÇ	33,00 A	32,95	2,69	29,70	36,10	30,45 B	30,14	2,25	24,50	33,50 A	30,45	30,42	2,31	26,00	34,70
45.gün BÇ	33,20 A	33,18	2,27	30,10	36,30	30,80 B	30,40	2,24	24,80	33,80 A	30,85	30,78	2,36	26,10	35,00

VA, Vucut Ağırlığı; BÇ, Baş Çevresi

**Tablo 25.** Prematüre sorunlarının gruplar arası görünümü.

	Kontrol (n: 5)	Eoprotein (n: 30)	Zeytinyağı (n: 30)	P
<b>BPD, n (%)</b>	0	7 (23,3)	8 (25,8)	0,514
<b>IVK (evre III ve IV), n (%)</b>	1 (20)	22 (73,3)	23 (74,2)	0,259
<b>NEK, n (%)</b>	1 (20)	2 (6,7)	1 (3,2)	0,231
<b>Sepsis, n (%)</b>	1 (20)	7 (23,3)	9 (29,0)	0,834
<b>ROP, n (%)</b>	0	2 (6,7)	1 (3,2)	0,529

Gruplar arasında NEK, BPD, İVK, PVL, ROP ve sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 25).

**Tablo 26.** Hasta gruplarında interlökin değerleri.

		<b>Kontrol (n=5)</b>	<b>Eoprotin (n=30)</b>	<b>Zeytinyağı (n=30)</b>	<b>p</b>
<b><u>IL-1</u></b>	Başlangıç	9,72±2,7	13,95±4,5	11,50±4,5	0,067
	15.gün	8,67±3,8	13,13±6,2	11,38±4,3	0,277
	30.gün	13,14±4,0	11,32±3,5	11,43±3,8	0,928
	45.gün	10,10±1,7	11,80±3,9	10,26±1,9	0,239
<b><u>IL-6</u></b>	Başlangıç	4,73±0,9	5,36±3,1 <sup>y,z</sup>	4,19±3,3 <sup>y,z</sup>	0,225
	15.gün	4,86±1,4	4,30±2,8	4,04±3,3	0,766
	30.gün	4,70±2,3	3,80±2,4	3,02±1,6	0,180
	45.gün	4,02±0,3	3,39±2,7	2,82±1,7	0,434
<b><u>IL-8</u></b>	Başlangıç	90,35±30,3	92,16±51,6	68,30±38,7 <sup>z</sup>	0,443
	15.gün	66,98±29,4	70,49±32,1	63,37±37,8	0,843
	30.gün	62,0±39,0	65,40±37,9	52,02±28,7	0,502
	45.gün	50,0±33,1	36,54±21,5	44,82±22,1	0,738
<b><u>IL-10</u></b>	Başlangıç	5,85±3,0	9,35±4,3	9,94±4,1	0,193
	15.gün	10,12±7,7	8,83±4,9	8,68±4,2	0,576
	30.gün	8,62±4,3	8,98±6,1	10,73±5,3	0,415
	45.gün	10,57±3,9	10,76±4,9	11,55±5,5	0,746
<b><u>TNF-α</u></b>	Başlangıç	14,78±4,9	18,07±7,2 <sup>y,z</sup>	16,57±7,8	0,628
	15.gün	13,76±3,5	17,79±9,3	15,21±4,5	0,503
	30.gün	14,88±4,3	15,13±5,2	14,74±3,3	0,934
	45.gün	11,20±2,5	16,31±4,1	17,65±7,6	0,114

\*Başlangıç ile 15.gün arasında istatistiksel anlamlılık

<sup>y</sup>Başlangıç ile 30.gün arasında istatistiksel anlamlılık

<sup>z</sup>Başlangıç ile 45.gün arasında istatistiksel anlamlılık

Plazma IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-alfa düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 26).

Zeytinyağı grubunun kendi içindeki karşılaştırmalarda (Tablo 26);

IL-1-Beta; başlangıç, 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

IL-6; başlangıç ile 15. gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ( $p>0.05$ ) başlangıç ile 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (her iki değer için  $p=0.002$ ).

IL-8; başlangıç ile 15.gün ve 30.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ( $p>0.05$ ), başlangıç ile 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.002$ ).

IL-10; başlangıç ile 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

TNF $\alpha$ ; başlangıç, 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Eoprotin Grubu plazma Interlökin düzeylerinin grup içi karşılaştırmasında (Tablo 26);

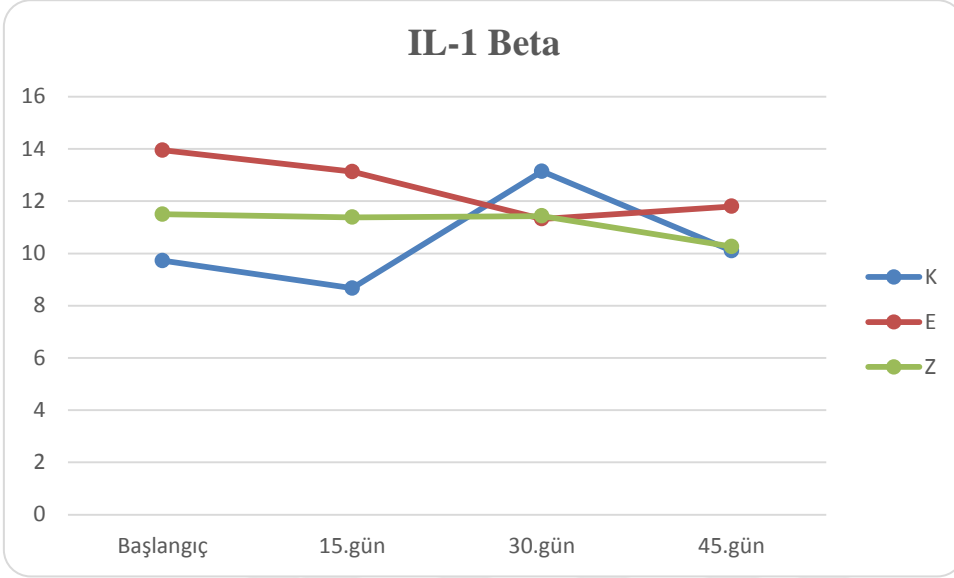
IL-1 Beta; başlangıç, 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

IL-6; başlangıç ile 15. gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken ( $p>0.05$ ), başlangıç ile 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p değeri 0.036, 0.012).

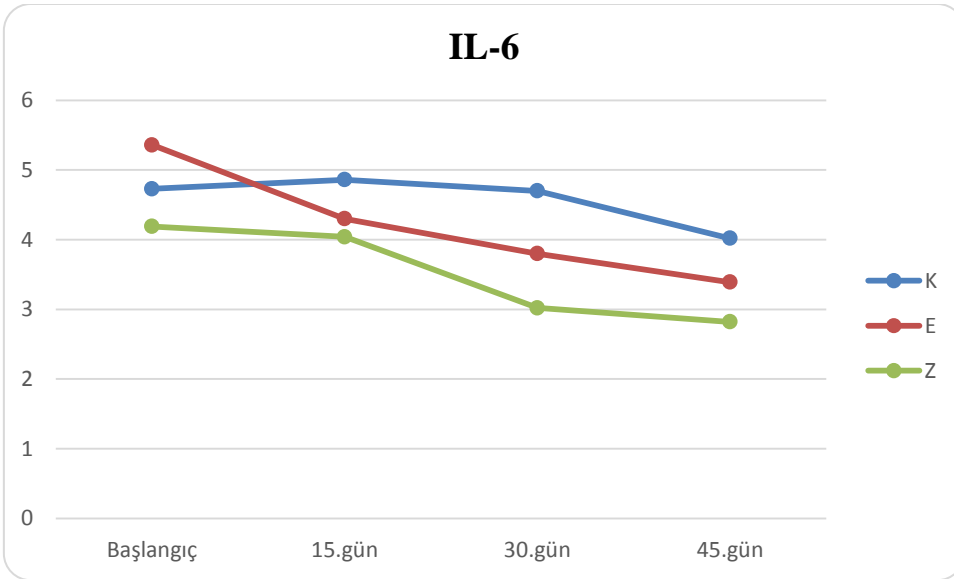
IL-8; başlangıç ile 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tüm değerler için  $p<0.05$ ).

IL-10; başlangıç ile 15.gün, 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

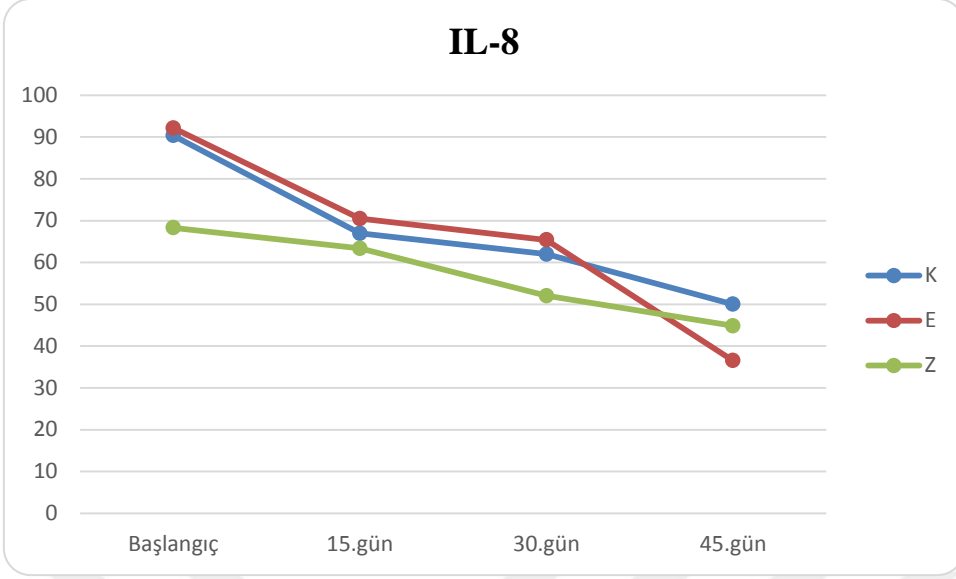
TNF $\alpha$ ; başlangıç ile 15. gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmez iken ( $p>0.05$ ), başlangıç ile 30.gün ve 45.gün plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p değeri 0.040, 0.027).



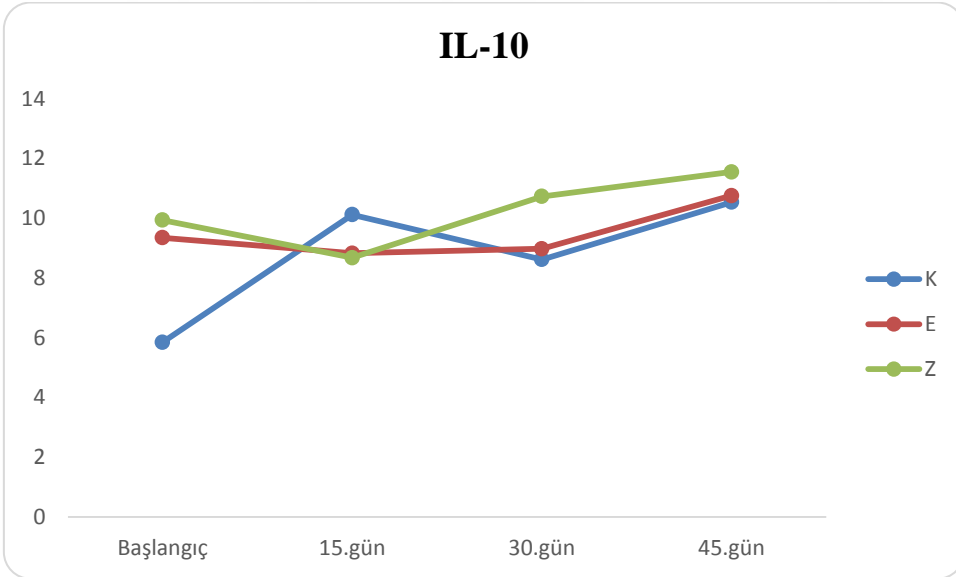
Şekil 7. IL-1 Beta'nın gruptaki grafiksel görünümü



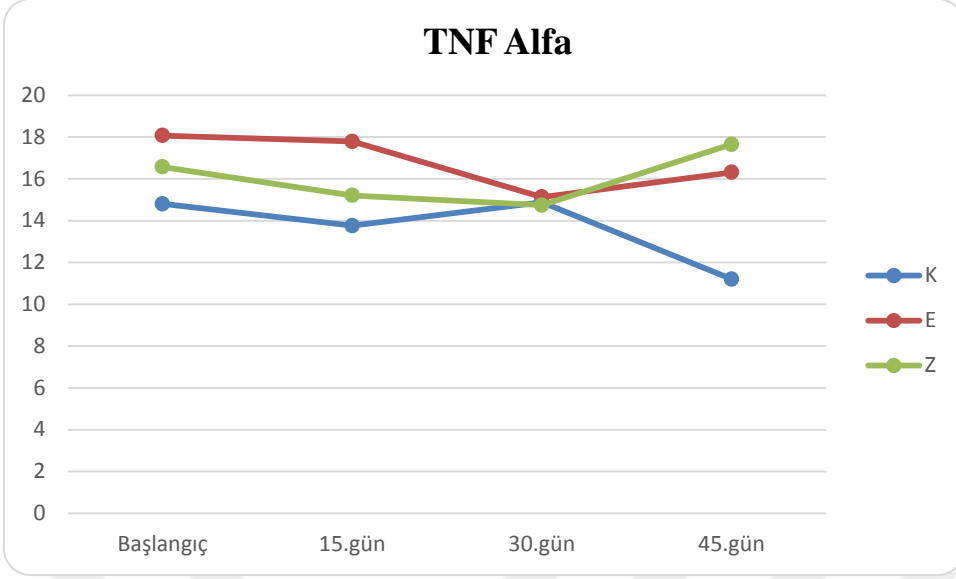
Şekil 8. L-6; Plazma IL-6 ortalamalarının gruptaki grafiksel görünümü



**Şekil 9.** IL-8; Plazma IL-8 ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü



**Şekil 10.** Plazma IL-10 ortalamalarının gruplardaki grafiksel görünümü



**Şekil 11.** Plazma TNF-alfa ortalamalarının gruptaki grafiksel görünümü

Gerek Zeytinyağı Grubu'nda gerekse de Eoprotin Grubu'nda proinlamatuvar marker olarak bilinen IL-1-Beta, IL-6 ve IL-8'in izlem sırasında tedricen azaldığı, antiinflatuvar olarak bilinen IL-10 düzeyinin tedricen arttığı gözlenmektedir (Şekil 7,8,9,10). Fakat proinlamatuvar gösterge olarak bilinen TNF-alfa'nın her iki grupta da artmakta olduğu gözlenmektedir (Şekil 11)

**Tablo 27.** Hasta gruplarında lipid değerleri.

	Kontrol (n: 5) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	Eoprotein (n: 30) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	Zeytinyağı (n: 30) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	p		
				K-Z	K-E	Z-E
<b><u>T.KOL</u></b>						
Başlangıç	1,31±40,7	1,08±44,6	98,30±50,2	0,216	0,342	0,418
15.gün	1,11±23,1	1,20±37,0	1,08±28,1	0,832	0,596	0,172
30.gün	96,3±9,0	1,02±30,8	1,05±30,0	0,628	0,731	0,770
45.gün	91,3±6,6	1,05±26,2	95,29±26,3	0,803	0,372	0,245
<b><u>TG</u></b>						
Başlangıç	2,03±55	1,39±124,7	1,43±177,4	0,568	0,388	0,921
15.gün	1,09±48,7	1,32±65,1	1,45±67,5	0,313	0,507	0,461
30.gün	1,24±42,1	1,31±69,6	1,53±57,9	0,339	0,848	0,189
45.gün	1,17±35,7	1,43±87,3	1,32±62,9	0,649	0,570	0,668
<b><u>HDL</u></b>						
Başlangıç	27,50±2,1	1,58±11,2	33,05±14,93	0,609	0,617	0,694
15.gün	52,26±6,6	41,35±17,1	36,74±16,6	0,051	0,175	0,321
30.gün	57,16±4,6	40,07±13,1	32,75±11,7	0,001	0,034	0,029
45.gün	51,10±15,5	34,58±9,6	32,34±7,8	0,002	0,008	0,432
<b><u>LDL</u></b>						
Başlangıç	57,14±29,2	44,76±29,0	37,19±25,9	0,127	0,384	0,291
15.gün	40,50±26,4	50,65±32,3	37,47±22,5	0,787	0,511	0,072
30.gün	10,16±10,4	43,60±24,1	41,32±28,3	0,022	0,005	0,739
45.gün	30,95±22,9	47,00±20,8	38,75±21,6	0,528	0,177	0,242

Tablo 27’de görüldüğü gibi 1, 15, 30 ve 45.günlerde çalışılan lipid parametrelerinde hasta grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

#### **D. TARTIŞMA:**

Yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin nutrisyonel gereksinimleri gelecekte ihtiyaç duyacaklarından çok daha fazladır. Çünkü enerji dengesi ve büyümenin sağlanması için gereken protein dönüşüm hızları, metabolik hızları ve glukoz kullanım hızları bu bebeklerde çok yüksektir. Bu gereksinimler karşılanmaz ise; enfeksiyonlar, solunum desteğinin süresinin uzaması, parenteral beslenme süresinin uzaması, büyüme geriliği, kronik akciğer hastalığı, kolestaz, nörogelişimsel sorunlar ve daha birçok birbirini tetikleyen, kısır döngü oluşturan sorunlar yumağı ile bebek karşı karşıya kalacaktır.

Bu nedenle mümkün ise total parenteral beslenmeye hayatın ilk gününden itibaren az miktarda başlanarak yavaş yavaş arttırılan "enteral beslenme" eşlik etmelidir. Özellikle preterm infantlarda ihtiyaç duyulan en ideal besin anne sütüdür.

Anne sütünün bağırsak dokusuna doğrudan temasının intestinal kitleyi ve DNA sentez hızını artırdığı da gösterilmiştir.

Bebeğin doğum kilosu ne kadar düşüğe risk o kadar artmaktadır. Protein, enerji ve diğer besin öğeleri ile suboptimal beslenen prematüre bebekler nörogelişimsel olarak olumsuz etkilenebilirler. Prematüre doğum yapan annenin sütünde protein ve sodyum içeriği ilk iki haftada yeterli olsa da giderek azalır ve eksiklik belirginleşir.

Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalar ve Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri ÇDDA ve ADDA bebeklerde anne sütü zenginleştiricilerinin mutlaka gerekli olduğunu bildirmektedir.

Anne sütü zenginleştiricilerinin NEK ve enfeksiyon riskini arttırmadığı ve kullanımında formulalar ile kıyaslandığında nekrotizan enterokolit ve sepsis insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Anne sütünün mineral ve protein içeriğini artırmak (fortifikasyon) için "anne sütü güçlendiricileri" süte eklenir. Ülkemizde tek mevcut preperat Eoprotin'dir. 3 gramı 0,6 gram protein, 11kcal enerji içermektedir. Her 100 cc anne sütüne 4 ölçek olarak kullanılır. Ancak hem aile hem de ülke ekonomisine maliyeti yüksektir.

Oysa zeytinyağının 1mililitresi 8,2 kcal enerji verdiğiinden 100 mililitre anne sütüne yaklaşık 2 mililitre eklenmesi, eoprotine eşdeğer kalori sağlamaktadır ve maliyeti de eoprotinle kıyaslandığında oldukça düşüktür

Linoleik asitin arasidonik asite yüksek dönüşümü proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretimine yol açabildiği, zeytinyağında bulunan omega-3 yağ asitlerinden derive olan sitokinlerin ise genellikle anti inflamatuvar olarak görev yaptığı, omega 6 yağ asitlerinin proinflamatuvar, omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri olduğu, oleik asit içeriği açısından en zengin bitkisel yağın zeytin yağı olduğu bilinmektedir.

Prematüre bebeklerde normal retinal ve beyin gelişimi için alfa linolenik asitten sentezlenen doksahekzoenoik asit (DHA) düzeyinin yeterli miktarda olması gereklidir.

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

Diyetle alınan yağların otooksidasyondan korunması için E vitaminine ihtiyaç vardır. Zeytin yağı A, D, E ve K vitaminleri açısından çok zengin, yağ asidi oranları açısından ise diğer bitkisel yağlara nazaran daha idealdir. Zeytinyağı verilenlerde vitamin E düzeylerinin daha fazla olduğu ve plazma lipid içeriğinin anne sütü alan bebeklere benzer özellikte olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, zeytinyağının glukoz metabolizması üzerine de olumlu etkiler olduğu bilinmektedir.

Naturel sızma zeytinyağının sağlık üzerine içerdiği esas olumlu etkiler; yüksek düzeyde oleik asit içermesi ve antioksidan özellikleri nedeniyledir.

Zeytinyağının bileşenlerinden squalen; antioksidan ve hücre yenileyicidir, fenolik bileşikler; doğal antioksidandırlar, aroma bileşenleri; antimikrobiyal etki gösterir, renk bileşenleri(klorofil,feofitin ve karoten); zeytinyağının rengini verir ve mide özsuyu salgısını arttırarak yağın sindirimini kolaylaştırırlar.

Zeytinyağı içeren lipid solüsyonları iyi tolere edilir, immünite üzerine olumlu etkileri vardır ve oksidatif hasarı azaltır. Bu etkiler özellikle infeksiyonlar ve oksidatif akciğer hasarı açısından risk altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için oldukça önemlidir

Zeytinyağı içeren lipid solüsyonlarının daha düşük PUFA ve daha yüksek a-tokoferol (antioksidan) içeriği, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinin artmasını sağlar aynı zamanda immunité üzerine olumlu etkilidir, oksidatif hasarı azaltır ve daha iyi tolere edilir. Bu etkiler özellikle infeksiyon ve oksidatif hasar açısından risk altındaki preterm yenidoğanlar açısından önemlidir.

TPN solüsyonları içinde zeytinyağı kullanımının farklı olarak preterm yenidoğanlar üzerindeki bu olumlu etkileri ve bununla birlikte zeytinyağının oral kullanımı ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda yayın olması nedeniyle bu çalışmaya ihtiyaç duyduk.

María Angeles Rosillo ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada EVOO (sızma zeytinyağı) diyeti ile beslenen hayvanların tüm pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde önemli bir azalma gösterdiğini, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretimini baskılayarak inflamatuvar cevabı azalttığını saptamışlardır

Hem in vivo hem de in vitro yapılan bir dizi çalışma, fenolik bileşiklerin inflamasyonu başarıyla değiştirdiğini göstermektedir

Muto ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada sızma zeytinyağının fenolik ekstraktının interlökin 8 (IL-8) salınımını zayıflattığını ve fenolik fraksiyonun bağırsak epitel hücrelerinde akut bir inflamatuvar cevabı azaltabileceğini bildirmektedirler.

Elizabeth A. Miles ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada doğal sızma zeytinyağında bulunan fenolik bileşiklerin LPS (endotoksin) ile uyarılan insan tam kan kültürleri tarafından IL-1-Beta ve PGE2 üretimini inhibe edebildiğini göstermişlerdir. Bu sonuç, bu bileşiklerin bilinen antioksidan özelliklerine ek olarak zeytinyağından zengin diyetlerin antiaterosklerotik etkisine katkıda bulunabilir.

Natural sızma zeytinyağındaki fenolik bileşiklerin biyoyararlanım özelliği, bu tür bileşenlerin sağlık ve hastalıkla ilgili fizyolojik süreçler üzerinde faydalı etkiler sunabileceğini göstermektedir. Ayrıca fenolik bileşiklerin, uygun saklama koşullarında stabil kaldıkları gösterilmiştir

Çeşitli çalışmalar (in vivo ve in vitro), zeytinyağı fenolik bileşiklerinin, mikrobik aktiviteyi, oksidatif süreci ve inflamasyonu yararlı bir şekilde değiştirdiğini göstermiştir

S Cicerale ve ark. 2012 yılındaki bir çalışmalarında zeytinyağı fenolik bileşiklerinin, günlük diyetlerinde büyük miktarda EVO tüketen Akdeniz bölgesinde ikamet eden popülasyonlar arasında kronik dejeneratif hastalıkların görülme sıklığını azaltabileceğini bildirmektedir.

Mireia Urpi-Sarda ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada fenolik bileşikler içeren natural sızma zeytinyağı ve fındık alınmasının, ateroskleroz ile ilişkili hücrel inflamatuvar mekanizmalar üzerinde baskılayıcı etkileri ile kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı bildirilmektedir

Çalışmamızda hasta özellikleri Kontrol grubu (Grup 1, n=5), zeytinyağı verilen (Grup II, n=30) ve Eoprotin verilen (Grup III, n=30) grup arasında benzerdir. Literatürde benzer çalışma olmadığından enteral nutrisyonun 45 günlük sürecini ele aldık.

Zeytinyağı ile beslenme sonrası anne sütü zenginleştirici eoprotin ile benzer miktarda kaloriyi vermiş olduk. Çalışmamız neticesinde anne sütü zenginleştirici olarak oral verdiğimiz zeytinyağını Eoprotin ile kıyasladığımızda başlangıçta yeterli kilo alımını sağlayıp sağlamayacağı noktasındaki endişelerimiz olmakla birlikte çalışma grafigerimizde aksine eoprotine kıyasla kilo alımı konusunda anlamlı fark saptamadık.

Literatürde yapılan çalışmalarda intravenöz lipid solüsyonları içerisinde kullanılan zeytinyağının prematür infant enteral nutrisyonunda immünolojik açıdan daha nötral olduğu, proinflamatuvar sitokinlerin artışını tetiklemediği, dolayısıyla da zeytinyağının bu nedenlerle prematüre infantlarda nazokomiyal enfeksiyon, SIRS, BPD, NEK, İVK, PVL ve ROP gibi preterm infantlarda sık karşılaşılan sorunlar üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda zeytinyağı kullanılan hastalardaki proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile Eoprotin kullanan hastalardaki artış arasında anlamlı fark olmadığını, aynı şekilde zeytinyağı ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark

olmadığını saptadık.Bunu ,kontrol grubu içindeki hasta sayısının azlığına bağladık ve sağlıklı bir sonuç olarak değerlendirmedik.



## E. SONUÇLAR

Oral zeytinyağı, prematür infant enteral nutrisyonunda anne sütü zenginleştiricisi olarak immünolojik açıdan daha nötraldir ve iyi bir alternatif olabilir.

Oral iyi tolere edilen zeytinyağının immünite üzerine olumlu etkileri olduğu gibi, oksidatif hasarıda azaltır.

Bu etkiler özellikle infeksiyonlar ve oksidatif akciğer hasarı açısından risk altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için oldukça önemlidir.

Çok maliyetli olan Eoprotin yerine anne sütü zenginleştirici olarak zeytinyağı kullanımı önerilebilir.

Zeytinyağının gerek antropometrik gerekse immünolojik parametreler bakımından Eoprotinden daha avantajlı olduğunu gözlemledik.

Bu durumun hem ülke ekonomisine hem de aile bütçesine çok önemli katkı sağlayacağı kanısındayız.

Fakat bunun tam olarak kullanıma girmesi için daha çok hasta sayısı ile daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Heird WC, Schwartz SM, Hansen TH. Colostrum-induced enteric mucosal growth in beagle puppies. *Pediatr Res* 1984; 18: 512-515. AVERRRRRR CHAPTER 14
2. DeMauro SB, Abbasi S, Lorch S. The impact of feeding interval on feeding outcomes in very low birth-weight infants. *J Perinatol* 2011; 31: 481-6.
3. Schanler RJ. Approach to enteral nutrition in the premature infant (Jun 2012). <http://www.uptodate.com.onelog.marmara.edu.tr:2048/contents/approach-to-enteral-nutrition-in-the-premature-infant.html> (24.09.2012)
4. 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, 2013, Ankara, Türkiye
5. Adamkin DH. Enteral feeding guidelines practicum. In: Adamkin DH. (eds), *Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant*. 1st ed, UK, Cambridge University Press 2009, pp 89- 100.
6. Can G, Çoban A, İnce Z., Yenidoğan ve Hastalıkları İn ‘O.Neyzi, T. Ertuğrul (eds).’ *Pediatric cilt I ‘Nobel Tıp Kitabevleri, İST.,2002:296-431*
7. Can G, İnce Z, Preterm yenidoğanlar. İntra uterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğulgebelik, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatric 1'de. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2010. s. 367-85.*
8. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 409-432.
9. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-11.
10. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
11. Türk Neonatoloji Derneği 2016 Kılavuzu.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.

13. Tansuğ N, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji" de Kronik akciğer hastalığı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004.s. 495-99.
- 14.Aslan S. Prematüre Retinopatisi. Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı 2004; 2: 382-386.
- 15.Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. Pediatrics 1977; 60: 655-668
- 16.A joint statement of the American Academy Of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, and the American Academy of Pediatrics 2009; 124;837.
- 17.David P, Turner Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. Arch Pediatr Adoles Med 1995; 149: 1136-1141.
- 18.Jobel AH, Bancaları E. Broncopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729.
19. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.
20. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. Br J Ophthalmol 2006; 90:1378-1382
21. Stuart W, Teplin MD, Margaret Burchinal PH d. Neurodevelopmental, health and growth status age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. Pediatrics 1991; 118: 768 776.
- 22.Şener EC. Prematüre retinopatisi. "Neonataloji" (Ed. Yurdakök M. Erdem G.), Türk Neonataloji Derneği, Ankara, 2004; 871-875.
- 23.Yenidoğan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri (3.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000: 295-444.
- 24.Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. Infectious Diseases of the Fetus and

- Newborn Infant. 7st Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222-75.
25. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11st ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 545-61.
26. Türk Neonatoloji Derneği 2014 Kılavuzu.
27. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):168-75.
28. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608-13.
29. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-7.
30. Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16:128
31. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):939-59.
32. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 17st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 623-40.
33. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-31-3.
34. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
35. 1.Dağoğlu T. Prematürite. Dağoğlu T, Ovalı F, eds. *Neonatoloji*.2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:221-228.
- 36.Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci* 2010;25:418-424. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.418>
- 37.Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Canadian NICU Network.

Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001;138:525-531.

38. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:37-41. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.87.1.F37>

39. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002;29:745-763. [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(02\)00048-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(02)00048-9)

40. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92(4):529-534

41. Can G, Çoban A, İnce Z., Yenidoğan ve Hastalıkları İn ‘O.Neyzi, T. Ertuğrul (eds).’ *Pediatric cilt I ‘Nobel Tıp Kitabevleri, İST.,2002:296-431*

42. William E. Hathaway, Jessie R. Groothuis *Prematüre Bebek: CURRENT Pediatric Diagnosis and Treatment:71-85*

43. Hansen, Tve Corbet, A. Control of breathing.’ *Avery’s Diseases of the Newborn*’ (Ed. Taeusch, H.W, ve Ballard R.A)’ da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998:552-561

44. Avery MD, Ph.D, *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn:13671383*

45. Ballard, J.A. Resuscitation in delivery room.” *Avery’s Diseases of the Newborn*” (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard ) ‘ da, Seventh Edition, W.B Saunders Company , Philadelphia U.S.A., 1998,319-333

46. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system” *Avery Diseases of the Newborn*” (Ed .Taeusch, HW. ve Ballard R.A)’ da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998:839-891.

47. Fine gold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system” *Avery’s Diseases of the Newborn*” ( Ed .Taeusch, H.W ve Ballard R.A.)’ da, Seventh Edition, W.B Saunders Company, Philadelphia –U.S.A, 1998:839-891

48. Destructive brain disorders of childhood in: Barkowich AJ (ed). Pediatric Neuroimaging Philadelphia(PA): Lipincott- roven 1996:171-173
49. WHO thermal control of the newborn: a practice guide. (Maternal Health and Safe Motherhood Programme) Geneva; WHO, 1993:15-31.
50. Hazan J, Maag U, Chessex P. Association between hypothermia and mortality rate of premature infants: Revisited. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 111-2.
51. Samancı N. Yenidoğanın Isı Kontrolü. In: Dağoğlu T ed. Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000:155-58.
52. Küçüköyük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları. 1. basım. Ankara: Feray matbaası, 1994:82-8.
53. Kennedy N, Gondwe L, Morley DC. Temperature monitoring with thermospots in Malawi. Lancet 2000; 355: 1364-6.
54. Ji XC, Zhu CY, Range RU. Epidemiological study on hypothermia in newborn. Chin Med J Engl 1993; 106: 428-32.
55. Gomella TC. Neonatology. 4th ed. Stamford: Appleton and Lange, 1999:38-42.
56. Wyatt JS, Thoresen M. Hypothermia treatment in the newborn. Pediatrics 1997; 100: 1028-30.
57. Cheah FC, Boo YN. Risk factors associated with neonatal hypothermia during cleaning of newborn infants in labour rooms. J Trop Ped 2000; 46: 46-50.
58. 32. Graziani, LJ. Mitchell, D.G. Kornhause, M. Pidcock, F.S. Metron, D.A Stanley, C. McKee, L. Neurodevelopment of preterm infants: Neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. Pediatrics. 1992;89:229-234
59. Thureen PJ, Hay WW. Nutritional requirements of the very-low-birthweight infant. In: Polin RA, NeuJ (eds). Gastroenterology and Nutrition. 2th ed, USA, Elsevier Saunders 2012, pp 107-128.
60. Velaphi S. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low- birth-weight infants. Pediatrics 1985; 76: 976-986.
61. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999; 104: 280.

- 62.Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: What is the evidence? *SeminPerinatol* 2007; 31: 48-55.
- 63.Schanler RJ. Human milk supplementation for preterm infants. *Acta Paediatr* 2005; 94: 64-67.
- 64.Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 254-262.
- 65.Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk feeding in premature infants: protein, fat and carbohydrate balances in the first two weeks of life. *J Pediatr* 1981; 99: 617-624.
- 66.Pettifor JM, Rajah R, Venter A. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 217-224.
- 67.Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 2000; 137: 668-673.
- 68.Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000343.
- 69.Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103: 1150-1157.
- 70.Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 142-151.
- 71.Jocson MA, Mason EO, Schanler RJ. The effects of nutrient fortification and varying storage conditions on host defense properties of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 240-243.
- 72.Schanler RJ. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *Acta Paediatr* 2005; 94: 68-73.

73. Thureen PJ, Hay WW. Nutritional requirements of the very-low-birthweight infant. In: Polin RA, NeuJ (eds). *Gastroenterology and Nutrition*. 2th ed, USA, Elsevier Saunders 2012: 107-128.
74. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 85-91.
75. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108:703- 11.
76. Hay WW. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 94: 245-54.
77. Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Zlotkin S, eds. *Nutritional needs of the preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Baltimore :Williams and Wilkins 1993;pp 288-95.
78. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Nutritional needs of preterm infant. Pediatric Nutrition Handbook 4th ed*. Elk Grove Village AAP, 1998; pp 55-87.
79. Innis SM. Human milk and formula fatty acids. *J Pediatr* 1992; 120: 56-61.
80. MacLean WC Jr, Fink BB. Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance. *J Pediatr* 1980; 97: 383-8.
81. Kashyap S, Okamoto E, Kanaya S, Zucker C, Abildskov K, Dell RB, Heird WC. Protein quality in feeding low birth weight infants: a comparison of whey-predominant versus casein-predominant formulas. *Pediatrics* 1987; 79: 748-55.
82. Lindberg T, Engberg S, Sjoberg LB, Lonnerdal B. In vitro digestion of proteins in human milk fortifiers and in preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; 27: 30-6.
83. Duritz G, Oltorf C. Lactobezoar formation associated with high-density caloric formula. *Pediatrics* 1979; 63: 647-9.
84. Fairey AK, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Heird WC. Nutrient

accretion in preterm infants fed formula with different protein: energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 37-45.

85.Armand M, Hamosh M, Mehta NR et al. P. Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. *Pediatr Res* 1996; 40: 429-37

86.Hamosh M, Mehta NR, Fink CS, Coleman J, Hamosh P. Fat absorption in premature infants: medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides are absorbed from formula at similar rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 143-9.

87.McDonald MC, Abrams SA, Schanler RJ. Iron absorption and red blood cell incorporation in premature infants fed an iron-fortified infant formula. *Pediatr Res* 1998; 44: 507-11.

88.Sapsford AL. Human milk and enteral nutrition products, In Groh-Wargo S, Thompson M, Cox J (eds) *Nutritional Care for High Risk Newborns*. Chicago: Precept press 2000; pp 265-302

89.Zeytinyağının tarihçesi,Abidin Tatlı, 1997,<http://www.apelasyon.com/Yazi>

90. Zeytin yağının BileşenleriMucahit Kivrak, “Zeytinyağı kimyası”, 24.10.2014, <http://www.mucahitkivrak.com.tr/>.

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

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

93.Calder PC. Lipids and the Critically Ill Patients. *Nestle NutritionWorkshop Series Clinical and Performance Program*, 2003; 18: 75-98.

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

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

96. Deckelbaum RJ. Intravenous Lipid Emulsions in Pediatrics: Time for a Change? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37: 112-114.
97. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001; 50: 756-760.
98. Grimble RF, Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21: 216-222.
99. Goulet O, Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-345.
100. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant, In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Churchill-Livingstone, New York 2004, pp 547-559.
101. Rogers S, Witz G, Anwar M et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 544-8.
102. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull*. 1993; 49: 668-78.
103. Kiritsakis A. Effect of fruit storage conditions on olive oil quality Find out how to access preview-only content *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1998; 75: 721-724.
104. P Viola Fats in the human diet: Olive oil Unknown Binding– January 1, 1970.
105. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437: pp 45-6.
106. Ano V R. Sacchi, Oleocanthal in olive oil: between myth and reality. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: pp. 5-6.
107. Nitenberg G. Nutritional support in sepsis; still skeptical? *Curr Opin Crit Care* 2000;6:253,
108. Janet M Rennie, Robertson text book neonatology four edition 2005: 289.
109. Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 997-102.
110. Groh-Wargo S. Recommended enteral nutrient intakes. Groh- Wargo S, Thompson

M (eds): Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3rd edition. Chicago: Precept Press, 2000, pp 231-263.

111. Tsang RC, Uauy R, Lucas A, Zlotkin S, eds. Nutritional needs of the preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. Baltimore: Williams and Wilkins 1993; 288-95.

112. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 1-13.

113. Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, Decsi T, Szasz M, Adamovich K, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res.* 2006;47:404-11.

114. Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *JPNG.* 2003;37:161-167.

115. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:319- 323.

116. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr.* 1989;115:787-93.

117. Duffy B, Gunn T, Collinge J, et al. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. *Pediatr Res* 1981; 15:1040-4.

118. Rubecz I, Mestyán J, Varga P, et al. Energy metabolism, substrate utilization, and nitrogen balance in parenterally fed postoperative neonates and infants. The effect of glucose, glucose + amino acids, lipid + amino acids infused in isocaloric amounts. *J Pediatr* 1981; 98:42-6.

119. van Toledo-Eppinga L, Kalhan SC, Kulik W, et al. Relative kinetics of phenylalanine and leucine in low birth weight infants during nutrient administration. *Pediatr Res* 1996; 40:41-6.

120. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy

intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981; 99:115-20.

121. Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, et al. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr* 1979; 94:947-51.

122. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, et al. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989; 64:1362-6.

123. Degenhart HJ, Carnielli VP, Wattimena JL, et al. Whole-body protein turnover in preterm appropriate for gestational age and small for gestational age infants: comparison of [<sup>15</sup>N]glycine and [1-(<sup>13</sup>C)]leucine administered simultaneously. *Pediatr Res* 1995; 37:381-8.

124. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci* 1992; 82:199-203.

125. Yu VY, James B, Hendry P, et al. Total parenteral nutrition in very low birthweight infants: a controlled trial. *Arch Dis Child* 1979; 54:653-61.

126. te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:11-8.

127. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, et al. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005; 25:130-3.

128. Reynolds RM, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery. *J Pediatr* 2008; 152:63-7.

129. Palmer RH, Ruban Z. Production of bile duct hyperplasia and gallstones by lithocholic acid. *J Clin Invest* 1966; 45:1255-67.

130. Schanler RJ. Human milk supplementation for preterm infants. *Acta Paediatr* 2005; 94: 64-67.

131. Yurdakök M, Coşkun T. Anne sütü zenginleştiricileri. In: Prematürelerin beslenmesi. 1. baskı Ankara.2002; 39-44.
- 132.Yigit S, Akgoz A, Memisoglu A, et al. Breast milk fortification: effect on gastric emptying. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(11):843-6.
- 133.Boehm G, Borte M, Bellstedt K, Moro G, Minoli I. Protein quality of human milk fortifier in low birth weight infants:effects on growth and plasma aminoacid profiles. *Eur J Pediatr.*1993;12:1036-39.)
134. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev*, 2006; 86: 515-581.
135. Merritt T, Cochrane C, Holcomb K. Elastase and  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 1983; 72: 656-666.
136. Roitt IM, Delves PJ. Roitt's Essential Immunology, 10th ed., London: Blackwell Science, 2001:The Production of Effectors 226-262.
137. Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 4thEd. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 645-744.
138. Luo D, Luo Y, He Y, Zhang H, Zhang R, Li X, Dobrucki WL, Sinusas AJ, Sessa WC, Min W. Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol*, 2006; 169(5):1886-98.
139. Feldmann M, Saklatvala J. Proinflammatory cytokines. In: Durum SK, Oppenheim JJ, Feldmann M. Eds. Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense. Boston: Academic Press, 2001: 291–306.
140. Mosmann T. Cytokines and immune regulation *Clinical Immunology Principles and Practice* Volum 1. Rch RR Flesher TA Schwatz BD Shearer WT Strober W (eds). Mosby Ltd.Missouri, 1996; 217-230.

141. Mukado N, Horado A, Matsushimo K. A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, IL8. In *Cytokines: interleukines and their receptors*. Kluwer Academic Publishers, New York, 1995: 261-286.
142. Merritt T. Oxygen exposure in the newborn guinea pig lung lavage cell populations. Chemotactic and elastase response: a possible relationship to neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, 1982; 16: 798-805.
143. Merritt T, Cochrane C, Holcomb K. Elastase and  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 1983; 72: 656-666.
144. Arnon S, Grigg J, Silvermann M. Pulmonary inflammatory cells in ventilated preterm infants: Effect of surfactant treatment. *Arch Dis Child*, 1993; 69: 44-48.
145. Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, Noble PW, Sable CL, Riches DWH. Increased expression of the IL-8 gene in alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 1991; 88: 1802-1810.
146. Donnely SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A. IL-8 and the development of adult respiratory distress syndrome in high risk groups. *Lancet*, 1993; 341: 643-647.
147. Groneck P, Gotze Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm neonates. *Pediatrics*, 1994; 93: 712-718.
148. Kotecha S, Chan B, Azam N, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage of premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child*, 1995; 72: F90-F96.
149. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2009; 27: 165-197.
150. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th Ed. Mosby Ltd, UK, 2001.
151. Mukado N, Horado A, Matsushimo K. A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, IL8. In *Cytokines: interleukines and their*

receptors. Kluwer Academic Publishers, New York, 1995: 261286

