

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**PARENTERAL BESLENME UYGULANAN PREMATÜRE BEBEKLERDE LİPİT
VERİLİŞ ŞEKLİNE GÖRE TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN
SEVİYE VE SERUM PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ**

UZ. DR. MURAT KONAK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**PARENTERAL BESLENME UYGULANAN PREMATÜRE BEBEKLERDE LİPİT
VERİLİŞ ŞEKLİNE GÖRE TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN
SEVİYE VE SERUM PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ**

UZ. DR. MURAT KONAK

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. RAHMİ ÖRS

KONYA, 2013

Bu tez Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından **121518018** proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yan Dal Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen ve tezimin hazırlanmasının her aşmasında katkılarından, bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Rahmi ÖRS'e, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, laboratuvar çalışmalarım da yardımlarından dolayı Doç. Dr. Aysun Toker'e, ihtisasım süresince birlikte olduğum ve pek çok şeyi paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Başta eşim Belkız hanım olmak üzere, maddi manevi her türlü desteği sağlayan aileme, varlığıyla hayatıma renk ve anlam katan, bana sevgilerin en güzelini tattıran kızım Dila'ya ve evimin neşesi ve umudum oğlum Mehmet Doruk'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Murat Konak

2013

ÖZET

PARENTERAL BESLENME UYGULANAN PREMATÜRE BEBEKLERDE LİPİT VERİLİŞ ŞEKLİNE GÖRE TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE SERUM PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ

Dr. Murat Konak, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013. Amaç: Prematüre bebeklerde beslenememeye bağlı total parenteral beslenme (TPN) uygulamasında lipitin karışım halinde veya ayrı olarak verilmesinin vücuttaki oksidan ve antioksidan dengeye olan etkisinin tespit edilmesi.

Yöntem: Otuz ila 34. gebelik haftaları arasında doğan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. TPN'deki lipitin verilmiş şekline göre karışım veya ayrı olarak gruplandırıldı. Gruplar 30 hastadan oluşturuldu. Ancak bir hastada ciddi sepsis tespit edildiği için çalışmadan çıkarıldı. Ağır respiratuar distres sendromu (RDS), erken membran rüptürü (EMR), ağır konjenital malformasyon, doğuştan metabolik, ciddi sepsis, patolojik sarılık, antioksidan tedavi alma, diyaliz uygulanması, siyanotik konjenital kalp hastalığı, perinatal asfiksi, renal ve hepatik yetmezlik, annenin alkol ve madde kullanması, annenin antioksidan ve hipolipidemik tedavi alması, annede diyabet olması durumunda hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda total parenteral beslenme (TPN) öncesinde ve TPN uygulamasının 72. saatinde serumda total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye(TOS) ve paraoksonaz (PON-1) düzeyleri ölçüldü ve oksidatif stres indeksleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya lipit ayrı grubunda (Grup I) 29 ve karışım grubunda (Grup II) 30 olgu olmak üzere toplam 59 hasta dahil edildi. Tüm olguların ortalama gebelik haftası 32.11 ± 1.37 hafta, ortalama anne yaşı 29.41 ± 5.72 yıl, ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri sırasıyla 1673 ± 310 gr, 40.72 ± 2.91 cm ve 29.21 ± 1.91 cm olarak tespit edildi. İki grup arasında demografik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Her iki grupta da 72. saatte bakılan TAS seviyesinde azalma, PON-1 seviyesinde artma gözlemlendi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Grup I'de TOS ve OSİ düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmasada artma izlendi. Grup II'de ise TOS ve OSİ seviyelerinde azalma vardı ancak sadece TOS seviyesindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.05$). Tüm bu parametreler açısından yapılan gruplar arası incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Cinsiyetin oksidan dengeye herhangi bir etkisi tespit edilmedi. Lipitin ayrı ya da karışım olarak uygulanmasının böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına ve hematolojik parametrelere oluşturduğu etkiler açısından fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Lipidin karışım ve ayrı uygulanmasında, TAS, TOS ve PON-1 düzeylerinde fark saptanmaması lipidin ayrı verilmesine gerek olmadığını düşündürmektedir. Ancak vaka sayımız sınırlı olduğundan daha büyük serilerde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: prematüre, parenteral beslenme, lipit karışımı, oksidatif stres, total antioksidan seviye, paraoksonaz

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Proje no:121518018

ABSTRACT

TOTAL ANTIOXIDANT LEVELS, TOTAL OXIDANT LEVELS, AND SERUM PARAOXONASE LEVELS OF PARENTERALLY FED PREMATURE INFANTS ACCORDING TO PRACTICE OF LIPID ADMINISTRATION

Aim: To determine the effect of two different administration type of lipid used in TPN that is received by the premature infant patients born in between 30th and 34th weeks; the lipid administration as a mixture or the separate administration of the lipid.

Method: Premature infants born in between 30th and 34th weeks of gestational age were included to study. The patients receiving total parenteral nutrition were divided into two group according to lipid administration: Mixture (All in one) or lipid alone. Group consisted of 30 patients. The patients with severe RDS, EMR, severe congenital malformations, congenital metabolic disorders, severe sepsis, and pathological jaundice; the patients receiving antioxidant treatments; the patients undergoing dialysis; the patients who have cyanotic congenital heart disease; the patients with perinatal asphyxia; the patients who have renal and hepatic failure; the patients whose mothers use alcohol and drugs; the patients whose mothers receive antioxidant or hypolipidemic treatment; the patients whose mothers have diabetes excluded from the study. In patients included in the study, the TAS, TOS and PON-1 levels were measured and calculated indices of OSI before TPN and the seventy-two hours after the start of TPN. By this way, the effect of TPN, which is very commonly used in neonatal intensive care units, on the oxidant/antioxidant levels was investigated.

Findings: In 59 patients included in the study, the mean of gestational weeks was 32.11 ± 1.37 , the average maternal age was 29.41 ± 5.72 years, mean weight, height and head circumference were found to be 1673 ± 310 g, 40.72 ± 2.91 cm, 29.21 ± 1.91 cm, respectively. In terms of demographic findings between the two groups, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). In group I, the TOS and OSI levels were increased but not statistically significant. TOS and OSI levels were decreased in Group II, but the reduction in the level of the TOS was statistically significant TAS level at 72 hours after the start of TPN decreased, whereas PON-1 levels were increased in both groups, and this change was statistically significant ($p < 0.05$). For the All these parameters between the two groups, no statistically significant difference was detected. There was no effect of gender on the oxidant stress. A separate application or as a mixture of lipid, the effect on renal and hepatic function and hematological parameters were not different

Conclusion: In the administration of the lipid mixture or separately, TAS, TOS, and PON-1 levels did not differ. For this reason, we can speculate that there is no need to administer separately lipid. However, because of our limited number of cases, further studies are needed to confirm our findings.

Key words: prematurity, parenteral nutrition, admixture of lipit preparation, oxidative stres, total antioxidant status, paraoxonase

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

SİMGE VE KISALTMALAR

ABTS	:2,2-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid)
BPD	:Bronkopulmoner displazi
CAT	:Katalaz
ÇDDA	:Çok düşük doğum ağırlıklı
DNA	:Deoksiribonükleik asit
GPx	:Glutasyon peroksidaz
GR	:Glutasyon redüktaz
GST	:Glutasyon transferaz
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HO [·]	:Hidroksil radikali
H ₂ O ₂	:Hidrojen peroksit
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	:Malondialdehit
NEK	:Nekrotizan enterokolit
NO	:Nitrik oksit
NOS	:Nitrik oksit sentaz
OSİ	:Oksidatif stres indeksi
O ₂ ⁻	:Süperoksit radikali
O ₂ ^{1†}	:Singlet (tekil) oksijen
PON-1	:Paraoksonaz
PVL	:Periventriküler lökomalazi
RDS	:Respiratuar distres sendromu
ROP	:Prematüre retinopatisi
SD	:Standart deviation (standart sapma)
SOD	:Süperoksit dismutaz
SPSS	:Statistical package for social sciences
TAS	:Total antioksidan durum
TORCH	:Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes ve diğer intrauterin enfeksiyonları
TOS	:Total oksidan durum
TPN	:Total parenteral nütrisyon
YDYBÜ	:Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

3. TABLO DİZİNİ

- Tablo 1:** Yenidoğanların yetersiz beslenmesinin kısa ve uzun dönem sonuçları
- Tablo 2:** TPN endikasyonları
- Tablo 3:** İntravenöz lipit tedavisi
- Tablo 4:** İntravenöz beslenmenin komplikasyonları
- Tablo 5:** Parenteral beslenen yenidoğanların izlemi
- Tablo 6:** Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri
- Tablo 7:** Hastaların demografik verilerinin incelenmesi
- Tablo 8:** Lipit verilmiş şekline göre gruplar arası TAS, TOS, PON-1 VE OSİ değerlerinin istatistiksel analizi
- Tablo 9:** TPN öncesi ve sonrası grupların cinsiyete göre TAS, TOS, PON-1 ve OSİ değerlerinin istatistiksel analizi
- Tablo 10:** TPN öncesi ve sonrasında grupların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

4. GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Grupların cinsiyete göre dağılımı

Grafik 2: Grupların TPN öncesi ve sonrasında oksidan durumlarının şematik olarak gösterilmesi

Grafik 3: Cinsiyete göre grupların oksidan-antioksidan düzeyleri

1. GİRİŞ

Yenidoğan alanında sağlanan bilimsel gelişmeler ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin ekip ve donanımlarının gelişmesiyle beraber daha fazla sayıda ve daha küçük bebekler hayatta kalmaktadır. Prematüre bebeklerde yaşam oranının artması bu bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki beslenme uygulamalarının önemini arttırmıştır. Bebeklerde yaşam beklentisi arttıkça beslenme daha da önem kazanmaktadır. Beslenme prematüre bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kritik önem taşıyan termoregülasyon, solunum ve dolaşım desteği, enfeksiyonların önlenmesi gibi konularda da anahtar rol oynar. Bu nedenle prematüre bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulünden itibaren en kısa sürede beslenmeye başlanmalıdır. Prematüre bebeklerde gebeliğin ancak 32-34. haftalarından itibaren emme, yutma, solunum koordinasyonu sağlanabilir ve küçük prematürelere sindirim sistemi işlevi henüz tam olarak gelişmemiştir. Prematüre bebeklerin önemli bir kısmı; prematürelilik, klinik olarak stabil olmama, cerrahi uygulama gibi nedenlerle enteral yolla beslenememektedir. Ayrıca nekrotizan enterokolit gibi beslenme ilişkisi olduğu düşünülen morbiditeler enteral beslenmede sınırlamalara neden olur. Enteral beslenme ile sağlanan miktarlar bu sınırlamalar nedeniyle bebek için yeterli olamaz. Prematüre bebeklerde ilk günden itibaren gerekli tüm besin öğelerini içeren total parenteral beslenme desteği mutlak zorunludur (Örs 2013). Bu hastalarda uygulanan parenteral besleme hem hayati fonksiyonlar açısından hemde nörogelişimsel süreçte çok önemli rol oynamaktadır. Parenteral besleme uygulanan en sık prematüre bebek grubu 34 hafta altında olup, bu bebekler genellikle yeterli emme yutma koordinasyonu olmayan immatür ve klinik olarak stabil olmayan bebeklerdir (Örs 2013).

Parenteral beslenmede kullanılan lipit solusyonları karışım halinde ya da TPN'den ayrı olarak uygulanabilmektedir. Yaptığımız literatür taramasında iki farklı uygulamanın birbirine olan üstünlüğünü gösteren bir çalışmaya rastlanmadı. Bazı çalışmalarda ise lipit solusyonu eklenen TPN karışımlarında antioksidan seviyenin azaldığı ve oksidan seviyenin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu araştırmalarda direk olarak lipitin etkisi değerlendirilmemiştir (Hasanoğlu ve ark 2005, Chessex ve ark 2005, Skouroliakou ve ark 2008).

Prematüre bebeklere uygulanan parenteral beslenmenin potansiyel komplikasyonlarından biri TPN uygulanan hastalarda oksidan kapasitenin artıp antioksidan kapasitenin azalmasıdır. Prematüre gibi olgunlaşmasını tamamlamamış bir organizmada

oksidan seviyenin artmasının potansiyel olumsuz etkileri bilinmektedir ve birçok yapılan çalışmada gösterilmiştir (Saugstad 1998, O'Donovan ve ark 2004).

Prematüre bebeklerde oksidan-antioksidan seviyeler arasındaki denge önemlidir. Yapılan çalışmalarda antioksidan seviyenin azalıp oksidan seviyenin artmasının kronik akciğer hastalığı, prematüre retinopatisi, intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi bu döneme özgü hastalıkların oluşma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Otuzdört hafta ve öncesinde doğan bebeklerde emme refleksi ve enteral beslenme oranı yetersiz olduğundan bu bebeklere yüksek oranda parenteral besleme uygulanmaktadır (Örs 2013). Parenteral beslemede kullanılan lipit solüsyonlarının oksidan seviyeyi arttırdığı gösterilmiştir (Schutzman ve ark 2008, Chessex ve ark 2010). Diğer bir çalışmada ise lipit solüsyonlarının karışım halinde bulunduğu durumda oksidan kapasite arttığı belirtilmiştir (Hasanoğlu ve ark 2005, Chessex ve ark 2010). Ancak bu çalışmalar çoğunlukla deneysel düzeydedir ve gerçekten vucutta oluşturduğu etkiyi araştıran klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

İnsan serum paraoksonaz (PON-1, arildialkilfosfataz) enzimi glikoprotein yapısında, HDL kolesterol ile ilişkili oksidatif stres belirteci olarak geliştirilmiş oldukça hassas bir antioksidan enzim olup, oksidatif dengenin bozulduğu pek çok hastalıkta çalışılmıştır (Selek ve ark 2007, Schulpis ve ark 2008, Selek ve ark 2008). Saptayabildiğimiz kadarıyla literatürde oksidatif stres göstergesi olarak PON-1 enzimi TPN alan prematüre bebeklerde *invivo* olarak daha önce çalışılmamıştır.

Bu çalışma da amaç; parenteral besleme uygulanan prematüre bebeklerde lipidin ayrı veya karışım halinde uygulanması ile oksidan ve antioksidan dengenin etkilenip etkilenmediğini belirlemektir. Bu amaçla daha spesifik ve yeni bir belirteç olan PON-1 enzimi TAS ve TOS ile birlikte değerlendirilmiştir. TPN solüsyonlarının antioksidan ve oksidan durumlarını değerlendiren birçok çalışma olmakla birlikte, antioksidan kapasitenin hassas ve önemli bir belirteci olan PON-1 enziminin değerlendirileceği ilk çalışma olması yapacağımız araştırmanın önemini artırmaktadır.

Sonuçta premature bebeklerin bronkopulmoner displazi ve ROP gibi hastalıkların gelişimine etki edebilecek oksidatif strese TPN katkısı değerlendirilerek, yarar ve maliyete yönelik pratik sonuçlara ulaşılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Otuzyedinci gestasyon haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir. Gestasyonel 32. haftayı tamamlamadan doğan bebekler ise aşırı prematüre olarak kabul edilmektedir. Ayrıca doğum ağırlığına göre de 2500 gramın altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı, 1500 gr'ın altında doğanlar çok düşük doğum ağırlıklı, 1000 gr'ın altında doğanlar ise ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebek olarak adlandırılır. Ülkemizde prematüre doğum sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık %15 olduğu sanılmaktadır (Dağoğlu 2004). Ancak aşırı prematürite ya da çok düşük doğum ağırlıklı doğum sıklığı daha düşüktür.

2.1. Prematüre Bebeklerde Erken Yoğun Beslenme ve Önemi

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken dönemde yoğun parenteral besleme son yıllarda üzerinde durulan yeni bir uygulamadır. Yakın geçmişe kadar ilk bir iki gün dekstrozu sıvı ile başlanıp daha sonra protein, lipit eklenmekteydi ve miktarları düşük tutulmaktaydı. Bu yöntem ile özellikle küçük prematüre bebeklerde istenilen büyüme hızlarının yakalanamadığı, protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesi geliştiği görülmüştür (Tablo 1) (te Braake ve ark 2007). Çalışmalarda fetüs ve yenidoğanların besin gereksinimleri daha iyi anlaşılmış ve prematüre bebekler için büyüme hızının aynı gestasyonel yaştaki fetüsün büyüme hızı kadar veya ona yakın olması gerektiği görülmüştür (Çelik ve ark 2009). Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artması, bu bebeklere gastrointestinal sistemin immatüritesi ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle enteral beslenmenin erken ve yeterli düzeyde başlanamaması parenteral beslenmenin önemini arttırmıştır (Örs 2013). Erken parenteral beslenme özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) veya aşırı düşük doğum ağırlıklı (< 1000 g) küçük prematüre bebekler için büyük önem taşımaktadır. Erken yoğun beslenme, yaşamın ilk saatinde 2.5-3 g/kg/gün protein, 6-8 mg/kg/gün infüzyon hızında glukoz, 1 g/kg/gün lipitden oluşan parenteral beslenme sıvısının başlanması ve izleyen bir iki günde 3-3.5 g/kg/gün protein, 2-3 g/kg/gün lipit, ortalama 90-100 kcal/kg/gün enerji içerecek şekilde arttırılmasıdır. Parenteral beslenmenin ilk gün yoğun düzeyde başlanması ve hızla arttırılması ile pozitif nitrojen dengesi elde edilir, protein katabolizması ve postnatal büyüme geriliği önlenir, intrauterin büyüme hızına yakın bir büyüme hızı sağlanır. Büyüme hızı bakımından bebekler yaşitlarını daha hızlı ve kolay yakalar. İzlemede erken yoğun beslenme uygulanan bebeklerin nörolojik gelişiminin daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışmalarda bu yaklaşımın klinik veya metabolik (metabolik asidoz, hiperkolesterolemi,

hipertrigliseridemi vb.) yan etkileri olmadığı, erken yenidoğan döneminde büyümeyi hızlandırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (Wilson ve ark 1997, Parish ve ark 2008, Çelik ve ark 2009). Ancak hızlı kilo alımının erişkin yaşlarda kardiyovasküler hastalık veya metabolik sendrom riskini arttırabileceği yönünde endişeler de bulunmakla birlikte erken beslenmeye başlanan prematüre bebeklerin baş çevresi gelişimlerinin ve nörolojik skorlarının daha iyi olduğunun bilinmesi nedeniyle tüm dünyada yenidoğan ünitelerinde erken yoğun parenteral beslenme kullanılmaktadır (Simmer 2007).

Tablo 1. Yenidoğanların yetersiz beslenmesinin kısa ve uzun dönem sonuçları (te Braake ve ark 2007)

Kısa dönem sonuçlar	Uzun dönem sonuçlar
İnfeksiyonlara yatkınlık	Büyüme yetersizliği
Serbest radikal ilişkili hasar	Nörolojik gelişimde yavaşlama
Ventilatör gereksiniminde artış	Kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık
	Kalp, böbrek ve pankreasta hücrel büyümede yetersizlik

2.2. Prematüre Bebeklerin Besin Gereksinimleri

Fetüs doğumdan hemen öncesine kadar plasenta ve umbilikal ven aracılığıyla sürekli intravenöz (IV) olarak beslenmekteyken doğumla birlikte metabolik ve besinsel gereksinimler bitmediği gibi aksine yenidoğanların besin gereksinimleri fetüse eşit veya daha fazladır. Bu nedenle doğum ağırlığı 1500 g'ın altındaki bebeklerde doğumdan sonraki ilk saatlerde mümkünse IV beslenmeye başlanmalıdır. Yakın dönemdeki çalışmalar çok küçük preterm bebeklerde bile ilk 24 saatte tam IV beslenmeye geçilmesinin güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir (Tablo 2) (Hay 2005).

2.3. Total Parenteral Nutrisyon

Total Parenteral Nutrisyon (TPN) ilk olarak 1960'larda barsak obstrüksiyonu, kısa barsak sendromu, ciddi yaygın barsak mukoza hasarı bulunan ve gastrointestinal sistem yoluyla beslenmenin sağlanamadığı çocuklarda yeni bir beslenme seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1970'li yılların başından itibaren güvenli TPN solüsyonlarının elde edilmesi ile standart bir beslenme yöntemi olarak klinik uygulamalarda yerini almıştır

(Falcon ve ark 2001). Gastrointestinal sistem normal işlevini sürdürdüğü sürece TPN'nin enteral beslenmeye bir üstünlüğü yoktur. Metabolik, mekanik ve infeksiyöz komplikasyonları ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Bu nedenle iyi seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır. TPN destekleyici bir tedavi yöntemi olmakla birlikte ciddi kronik ishal, malnutrisyon ve doğuştan GIS anomalilerinde aynı zamanda ana tedavi yöntemidir. Malignitesi olan çocuklarda, karaciğer yetmezliğinde, ciddi cerrahi girişimlerden önce ve sonra, ağır kalp, solunum ve dolaşım problemi olan çocuklarda TPN ile sepsisten korunulabildiği, yara iyileşmesinin çabuklaştırabildiği bilinmektedir (Kudsk 2002).

2.4. TPN Endikasyonları

Çocukluk yaş grubunda en sık TPN endikasyonu çok düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerdir. Özellikle solunum güçlüğü olan, emme yutma koordinasyonu olmayan bebeklerde ve enteral beslenmeyle nekrotizan enterokolit riski taşıyan preterm bebeklerde TPN sıklıkla kullanılmaktadır (Neu 2007, Örs 2013). Total parenteral nutrisyonun genel endikasyonları aşağıda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. TPN endikasyonları

Düşük doğum ağırlıklı bebekler	Doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan prematüreler Doğum ağırlığı 1500 g'dan büyük olup yeterli enteral beslenemeyeceği tahmin edilen prematüreler
Cerrahi girişim gerektiren Gastrointestinal sistem hastalıkları	Gastroşizis, omfalosel Trakeoözofagial fistül, İntestinal atrezi, Mekonyum ileusu, Malrotasyon Volvulus Diafragma hernisi
Diğer sistem hastalıkları	Pankreatit Kistik fibrozis Karaciğer hastalıkları Doğustan kalp hastalığı Ciddi solunum sistemi hastalıkları Sepsis
Cerrahi durumlar	Preoperatif ve postoperatif destek Ciddi yanık ve travma
Psikiyatrik bozukluklar	Anoreksiya nervosa
Maligniteler	
Kemik iliği ve organ transplantasyonu	

2.5. İntrevenöz lipit verilmesi

Son dönemde TPN'ye lipit eklenmesi, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile daha erken başlanıp, daha hızlı (3 g/kg/gün'e kadar) artırılmaya başlanmıştır. Lipit solüsyonu olarak lipitlerin vücutta kullanımını artırmak amacıyla mitokondri membranından içeri taşınmaları için enerji gerektirmeyen orta zincirli ve uzun zincirli (az miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerir) yağ asitlerinin karışımından oluşan ürünlerin kullanımı tercih edilmelidir. Orta zincirli yağ asitleri içeren sıvıların, uzun zincirli yağ asitleri içerenlere göre vitamin E/çoklu doymamış yağ asidi oranı daha yüksek, kolesterol düzeyi daha düşüktür; daha hızlı metabolize edilirler; ancak protein yapımındaki etkileri daha azdır. Piyasada genel olarak uzun zincirli yağ asidi içeren ürünler, orta zincirli ve uzun zincirli yağ asitlerinin karışımından oluşan lipit solüsyonları bulunmaktadır; %10'luk ve %20'lik formları vardır. %10'lukta 10 g/dL (110 kcal/dL), %20'likte 20 g/dL (220 kcal/dL) trigliserid bulunur. Hem her birim hacimde enerji içeriğinin daha yüksek olması, hem de fosfolipid içeriği daha az olduğundan prematürelde %20'lik lipit solüsyonları tercih edilir. Lipit infüzyon hızı 0.15 g/kg/saat hızını geçmemelidir (Tekinalp ve ark 2009).

Linoleik ve α -linolenik asidin fazla miktarda bulunması uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi (dokozahekzaenoik asit vb.) oluşumunu azalttığı için günümüzde kullanılan orta ve uzun zincirli yağ asidi karışımlarında linoleik ve α -linoleik asit miktarları azaltılmıştır (Lehner ve ark 2006). Prematüre bebeklerde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin görme işlevi ve bilişsel gelişim üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (Krohn ve ark 2006). Lipit solüsyonlarının içindeki temel yağ bileşimi uzun zincirli trigliseridlerden (oleik, palmitik, linoleik ve stearik asit) oluşur (Kerner ve ark 2006). Zeytinyağı içeren lipit 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 omega-tokoferol bulunur. İçeriğindeki eikozopentaenoik asit ve dokozahekzaenoik asit gibi omega-3 yağ asidi türevlerinden bol miktarda linoleik asit sentezlenebilir. Omega-3 yağ asitleri retina ve beyin gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir (McNamara ve ark 2006). Zeytinyağı içeren lipit 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 (Schutzmanve ark 2008). Lipit solüsyonları farklı miktarlarda çoklu doymamış yağ asitleri içerir. Plazma lipidlerinin ve biyolojik membranların temel bileşenleri olan çoklu

doymamış yağ asitleri ortamda bulunan serbest radikallerin aracılığıyla lipit 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 (Laborie ve ark 2000, Pitkänen 2004 a).

Lipit peroksidasyonunu azaltmak amacıyla lipit solüsyonlarının içeriklerinde değişiklikler yapılmıştır. Zeytinyağı bazlı lipit solüsyonları ile orta zincirli trigliseridlerin eklendiği soya yağı karışımının peroksidasyonunun benzer olduğu gösterilmiştir (Pitkänen ve ark 2004 b). Soya yağı 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 lipit içeriğinin anne sütü alan bebeklere benzer özellikte olduğu gösterilmiştir (Göbel ve ark 2003). Yapılan in vivo çalışmalarda ise soya yağı ile soya yağı ve orta zincirli trigliserid karışımından oluşan lipit solüsyonlarında peroksidasyon ürünlerinin anlamlı derecede fazla, zeytinyağında ise düşük düzeyde olduğu bulunmuştur, bu sonuç lipit peroksidasyonunun çoklu doymamış yağ asitleri ile doğru, α -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 olumlu etkileri gösterilmiştir (Gawecka ve ark 2008). Yenidoğanda prematüre bebeklerde zeytinyağı bazlı lipitlerin kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir ancak bu konudaki çalışmalar henüz kısıtlıdır. Bu nedenle lipit kaynağı olarak zeytinyağı, yenidoğanların parenteral beslenmesinde yaygın ve rutin olarak kullanılmamaktadır. Lipit kaynağı olarak balık yağı kullanımı konusunda yenidoğanlarda yeterli deneyim bulunmamaktadır. IV lipit infüzyon hızı en az esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek kadar olmalıdır. Özellikle postnatal beyin gelişiminde önemli olan linoleik ve linolenik asidin eksikliği önlenmelidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle düşük enerji alımı durumlarında yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, eğer dışarıdan yeterli yağ verilmezse 72 saat içinde esansiyel yağ asidi eksikliği gelişebilir (Çelik ve ark 2009). Hem linoleik (omega-6 serisi) hem de linolenik (omega-3 serisi) asit eksikliği 0.5-1 g/kg/gün kadar lipit verilmesiyle önlenir. Günümüzde IV lipit 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 (Carlson 2001). Gelişmekte olan beyinde bu yağ asitleri, özellikle dokozahekzaenoik asit ve araşidonik asit, önemli miktarda birikir (Çelik ve ark 2009).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde lipit verilme miktarı trigliseridlerin yağ asitlerine hidrolize edilme ve yağ asitlerinin metabolize edilmek üzere hücrelere transfer edilme yeteneğinin az olması nedeniyle sınırlıdır (Çelik ve ark 2009). Esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek en uygun bir IV lipit uygulaması oldukça tartışmalıdır ve bu nedenle yenidoğan yoğun bakım merkezlerinde çok farklı lipit uygulamaları vardır. Çoğu kaynakta postnatal ilk gün 0.5-1 g/kg/gün başlanması, aşamalı olarak artırılarak en fazla 3 g/kg/gün miktarına çıkılması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 150 mg/dL ile 200 mg/dL aralığında tutulması önerilir (Dene ve ark 2002).

IV verilen lipitin plazmadan temizlenmesi (klerensi) lipoprotein lipaz (karaciğer dışındaki dokuların kapiller endotelinde bulunur), hepatik lipaz (karaciğerdeki kapillerlerin endotelinde bulunur) ve lesitin kolesterol acil transferaz enzimlerinin aktivitesine bağlıdır. Bu enzimlerin aktiviteleri gebelik yaşının azalmasıyla azalır. Lipoprotein lipaz aktivitesi özellikle 26 haftadan daha erken doğan prematürelde düşüktür. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktiviteleri düşük doz heparin verilmesiyle uyarılabilir. IV lipit alan preterm bebeklerin çoğu santral venöz katetere sahiptir ve bu nedenle heparin verilmektedir. Ancak 26 haftadan daha erken doğan ve lipit intoleransı gösterilen prematüre bebeklere IV beslenme periferik venden yapılıyor olsa bile heparin verilmesi önerilmektedir. IV lipit göreceli olarak düşük ozmolaliteye sahiptir, periferik venden iyi tolere edilir (Çelik ve ark 2009). Trigliserid hidroliz hızı ve lipit kullanım kapasitesinin aşıldığı lipit infüzyon hızlarında, plazma trigliserid konsantrasyonları artarak bazı potansiyel komplikasyonlara neden olur. Serbest yağ asitlerinin yüksek konsantrasyona ulaşması bilirubinin albuminden ayrılmasına neden olabilir. Ciddi asidoz, orta-yüksek bilirubin düzeyi, düşük serum albumin konsantrasyonu olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde lipit infüzyon hızı dikkatli arttırılmalıdır (Hay 2005).

Lipitler pulmoner disfonksiyona neden olabilir. Linoleik asit ve α -linoleik asidin uzun, doymamış türevleri çeşitli eikozanoid serilerinin öncülleridir, çalışmalarda vazoaktif prostanooid sistem öncüllerinin yapımındaki artışın pulmoner vasküler tonus ve kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (Helbock ve ark 1993, Çelik ve ark 2009). Bu etkiler yalnızca, bugün kullanılmayan çok yüksek lipit infüzyon hızlarında (> 5-6 g/kg/gün) belirgindir. Bununla birlikte solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerde yapılan

bir çalışmada doza ve süreye bağımlı olarak 0.125 g/kg/saat (3 g/kg/gün) lipit infüzyon hızlarında akciğer damar direncinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (Prasertsom ve ark 1996). Bu nedenle lipitler pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

IV lipit solüsyonları yüksek dozda verildiğinde trombositopeni yapabileceği endişesi olmakla birlikte, son zamanlardaki çalışmalarda 0.8-3.3 g/kg/gün hızında lipit verilen prematüre bebeklerde kısa (iki gün) ve uzun süre (dört hafta) sonra yapılan ölçümlerde bu komplikasyon gözlenmemiştir (Spear ve ark 1990, Goulet ve ark 1999, Göbel ve ark. 2003).

Bazı çalışmalarda IV lipit solüsyonlarının nötrofil işlevlerini bozduğu ileri sürülmüşse de sonraki çalışmalarda immün fonksiyonların normal olduğu gösterilmiştir (Herson ve ark 1989). Potansiyel yan etkileri (kronik akciğer hastalığı, akciğer damar direncinde artış, akciğerden gaz değişiminin bozulması, bilirubin toksisitesi, sepsis ve serbest radikal hasarı) nedeniyle prematüre bebeklere erken dönemde lipit solüsyonlarının başlanması konusunda endişeler olmuştur. Bir meta-analizde yaşamın ilk beş günü IV lipit başlanan prematüre bebekler ile daha geç IV lipit başlanan prematüre bebekler karşılaştırılmış; solunumsal morbidite, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, patent duktus arteriyozus, sepsis, ventrikül içi kanama ve ciddi sarılık bakımından her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde bir kontrendikasyon yoksa IV lipit solüsyonuna erken dönemde başlanması önerilmektedir (Hay 2005). IV lipit verilmesi ile ilgili öneriler özetlenmiştir (Tablo 3).

2.6. İntravenöz Beslenmenin Komplikasyonları

Preterm yenidoğanlarda en sık görülen IV beslenme komplikasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir. Bunların neredeyse tamamı IV beslenmenin hazırlanması ve uygulanmasında titizlik ve dikkat gösterilmesi, yakın metabolik izlem yapılması, minimal enteral ve tam enteral beslenmeye olabildiğince hızlı geçilmesi ile önlenebilir. Çok küçük prematüre bebeklerde erken IV beslemenin başlıca avantajı, anne karnındaki normal fetal büyüme hızlarının (ağırlık, boy, baş çevresi ve vücut yapısı) ve nörolojik gelişimin sürdürülebilmesidir (Hay 2008).

Tablo 3. İntravenöz lipit tedavisi (Çelik ve ark 2009).

1. Doğumla birlikte 0.5-1 g/kg/gün başlanmalı, tam IV beslenme için 4-5 günde 2-3 g/kg/gün'e kadar artırılmalıdır.
2. Serum trigliseridleri plazmadan lipit temizlenmesini gösterir, serum trigliserid konsantrasyonu < 150 mg/dL düzeyinde olmalıdır.
3. Lipit solüsyonlarında yeterli miktarda esansiyel yağ asidi vardır, bu miktar normal metabolizma ve büyümenin sürdürülmesi için yeterlidir. Az enerji verildiğinde yağ asitleri oksidize olur, bu durumda esansiyel yağ asidi eksikliği riski artar. Nöronlar, glial hücreler, santral sinir sistemi miyelini, kırmızı kan hücrelerinin membranları esansiyel yağ asidi eksikliğine özellikle duyarlıdır.
4. %10'luk lipit solüsyonu fosfolipit konsantrasyonu daha fazla olduğu için, %20'lik IV lipit solüsyonundan daha fazla zararlı etkilere sahiptir (kolesterol, fosfolipit, trigliserid konsantrasyonlarında artış). Bu nedenle %20'lik lipit sıvıları tercih edilmelidir.
5. Karnitin, IV beslenme süresi 3-4 haftadan uzun süren bebeklerde kullanılabilir.
6. Peroksidasyonunu azaltmak için lipit solüsyonları ışıktan korunmalı, hava ile temas etmemeli, içine eser element eklenmemelidir

Tablo 4. İntravenöz beslenmenin komplikasyonları (Çelik ve ark 2009).

1. Kateter ilişkili sepsis. Lipit solüsyonları mikrobiyal üreme için uygun bir ortamdır. En sık görülen etken *Staphylococcus epidermidis*'tir. En sık bulaş nedeni iğne veya üçlü musluklardır. Kandida da olasılıkla aynı yoldan girer. Malnütrisyonu olan, bronkopulmoner displazi nedeniyle steroid verilen, uzun süre intravenöz beslenen bebeklerde açıklanamayan hastalık durumunda kandida sepsisi düşünülmelidir
2. Damarda erozyon, perforasyon, oklüzyon, tromboz ve embolizm gelişebilir.
3. Dokulara bölgesel sıvı sızmaları olabilir (örn. kalsiyum sızması dokularda kimyasal yanığa neden olur).
4. Kolestaz gelişebilir. En çok enteral beslenme olmaması nedeniyle safra akımının ve safra kesesi boşalımının yeterince olmamasına bağlı olarak gelişir. Karaciğeri etkileyen diğer nedenler (prenatal ve/veya postnatal hipoksi/iskemi/hipotansiyon) ve sepsis atlanmamalıdır.
5. Hipoglisemi (< 54 mg/dL), hiperglisemi (> 150 mg/dL).
6. Azotemi
7. Metabolik asidoz (aminoasit solüsyonları neden olabilir).
8. Hipertrigliseridemi (> 200 mg/dL) (lipit solüsyonları neden olur).
9. Mineral, eser element eksiklikleri.
10. Vitamin eksiklikleri.
11. Prematüre osteopenisi

Tablo 5. Parenteral beslenen yenidoğanların izlemi (Chawla ve ark 2008, Tekinalp ve ark 2009)

Parametre	Sıklık
Kan şekeri	Glukoz infüzyon hızını artırırken günde 2-3 kez Sabit glukoz infüzyon hızına ulaşınca günde 1 kez
İdrar şekeri	Her idrardan
Serum elektrolitleri	İlk hafta 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kan üre nitrojeni	İlk hafta 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kalsiyum, fosfor, magnezyum	Haftada 1 kez
Serum albumin	Haftada 1 kez
Tam kan sayımı	Haftada 1 kez
Karaciğer fonksiyon testleri	Haftada 1 kez
Serum trigliseridleri	Haftada 1 kez
Antropometrik ölçümler	
Vücut ağırlığı	Günde 1 kez (aynı saatte)
Boy	Haftada 1 kez
Baş çevresi	Haftada 1 kez

2.7. Oksidan ve Antioksidan Sistemler

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Atlan ve ark 2006, Davis ve Auten 2010).

Oksidatif stres altında oksijen radikallerinin oluşumu, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarsa, artan serbest oksijen radikalleri hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olurlar. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membran proteinlerini yıkarak, membran lipid ve proteinlerini yok ederek, hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engelleyerek, nükleer membranı geçip nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir. Bunun sonucunda bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlayarak vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler (Burçak ve ark 2004, Buonocore ve ark 2010, Gutowski ve Kowalczyk 2013).

2.7.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Ana iskeletinde oksijen içeren radikallere serbest oksijen radikalleri adı verilir (Cheeseman ve ark 1993). Serbest radikaller bütün canlı hücrelerde fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı üretildiklerinde hücre ve doku hasarına neden olurlar. Serbest radikallerin bu etkileri antioksidan adı verilen kimi enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılır. Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları lipid, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak önemli ölçüde toksik biyolojik etki gösterirler (Saugstad 1996, Buonocore ve ark 2010). Serbest radikal hasarı başta diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, astım, BPD, PVL, ROP ve NEK olmak üzere 100'den fazla hastalığın patogenezinde suçlanmıştır (Saugstad 1996, Gitto ve ark 2009, Gutowski ve Kowalczyk 2013). Yenidoğan dönemi kendine has özelliklerinden dolayı oksidatif stres açısından riskli bir dönemdir. Zira gebelikte metabolizmanın ve dolayısıyla oksijen tüketiminin artması, plasentanın serbest radikal kaynağı olması, kısmi hipoksik ortamdan hiperoksik bir ortama geçiş, özellikle de prematürelerin özel durumları ve antioksidan sistemlerin yeterince gelişmemiş olması yenidoğanları bu açıdan hedef haline getirmektedir (Yeung 2006). Özellikle beyinde nöronal dokuların poliunsatüre yağ asitlerinden zengin olması ve yenidoğan beyninde göreceli olarak süperoksit dismutaz ve glutatyon gibi antioksidan sistemlerin yetersizliğinden dolayı serbest radikallerin zararlı etkilerine daha hassastır (Baud ve ark 2004).

Hücre ve dokularda meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (Naito ve ark 2010). Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen, elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (Akkuş 1995, Buonocore ve ark 2010).

Tablo 6. Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri (Dundar ve ark 1999)

Hidrojen	H [·]	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O ₂ ^{·-}	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH [·]	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen	H ₂ O	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O ₂ ⁻	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi	HO ₂	Lipitlerle hızlı çözünerek lipit peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikali	RO	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipitlere lokalize olur
Triklorometil	CCl	CCl ₄ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS [·]	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO [·]	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L- arginin aminoasitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO ₂	NO' in oksijen ile reaksiyonundan üretilir

2.7.2. Süperoksit Radikali (O₂^{·-})

Canlılarda oluştuğu gösterilen ilk radikaldir. Süperoksitin kendisi fazla hasara yol açmaz. Ancak süperoksit radikal anyonu başta hidrojen peroksit olmak üzere ölümcül hidroksil radikallerinin oluşumuna katkı sağlar. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir (Akkuş 1995).

2.7.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit aslında bir serbest radikal değildir. Ancak reaktif oksijen türlerine dâhil edilir. Gerçek önemi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin ana kaynağı olmasından kaynaklanır. Organizmalarda hidrojen peroksidin kaynağı süperoksit radikalleridir (Akkuş 1995). Hidrojen peroksit proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarını oluşturmaktadır.

2.7.4. Hidroksil Radikali (HO[·])

Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinir. Her biyolojik moleküle hücum ederek oksidatif hasar oluşturabilmektedir. Hidroksil radikalının oluşturduğu en tanınmış

biyolojik hasar lipit peroksidasyonu denen serbest radikal reaksiyonudur. Hidroksil radikali fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (Akkuş 1995).

2.7.5. Tekil (Singlet) Oksijen ($O_2^{\downarrow\uparrow}$)

Oksijenin uyarılmış şekline singlet (tekil) oksijen denir. Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturur ve hidroksil radikali kadar etkili bir lipit peroksidasyonunu başlatabilir (Akkuş 1995).

2.7.6. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikallerin vücutta oluşturduğu zararlı etkiler aşağıda belirtilmiştir.

- 1-DNA'nın tahrip olması,
- 2-Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
- 3-Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disulfit oranının değişmesi,
- 4-Protein ve lipitlerle kovalen bağlantılar yapması,
- 5-Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler,
- 6-Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- 7-Proteinlerin tahrip olması ve proteinlerin "turn over"inin artması,
- 8-Lipit peroksidasyonu, zar yapısının bozulması,
- 9-Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- 10-Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
- 11-Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması (Uysal 1998, Halliwell ve ark 1999).

2.7.7. Hücre Membranlarının Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücreler üzerindeki en önemli etkileri membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu adı verilen bu zincirleme reaksiyonda serbest radikaller poliansatüre yağ asitlerine, membranlardaki kolesterole veya lipoproteine saldırırlar. Aslında lipit peroksidasyonu enzimler ve redoks-sensitif genler tarafından regüle edilen fizyolojik bir olaydır. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücresel

disfonksiyona ve hasara neden olur. Preeklampsi patogenezinde de lipit peroksidasyonuna özellikle dikkat çekilmiştir (Akkuş 1995, Naito ve ark 2010). Lipit peroksidasyonu direkt etki ile hücre membran akışkanlığını, geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Halliwell ve ark 1999).

Membrandaki fosfolipitlerin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerinin de hasar görmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleri poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına yol açarlar. Bunlar içinde en iyi bilineni malondialdehit (MDA)'dir. MDA lipit peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir. MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olmaktadır. Bu sayede membran özellikleri değişmektedir. Bu radikaller hücrenin pek çok komponentleri ile reaksiyona girerek hücrenin metabolik fonksiyonları üzerine toksik etki gösterirler (Akkuş 1995, Hubel 1999.).

2.7.8. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler serbest radikallerden poliansatüre yağ asitlerine göre daha az etkilenirler. Proteinler serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında aminoasit yan zincirlerinde modifikasyonlar oluşur ve protein yapısı bozulur. Bu da fonksiyonel değişikliklere yol açarak hücre metabolizmasını bozar. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Aynı şekilde oksidatif modifikasyon yoluyla, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Ayrıca serbest radikaller enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilirler (Akkuş 1995, Naito ve ark 2010).

2.7.9. Karbonhidratlara Etkileri

Karbonhidrat molekülleri lipit ve proteinlere göre oksidatif hasara daha az maruz kalırlar. Örneğin inflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden açığa çıkan H₂O₂ ve O₂ hiyalüronik asidi parçalayabilmektedir. Benzer şekilde gözün vitröz sıvısındaki hiyalüronik asidin oksidatif hasarı katarakt oluşmasına neden olabilmektedir (Akkuş 1995).

2.7.10. DNA Hasarı

DNA radikal reaksiyonlarının önemli bir hedefidir. Hidroksil radikali pürin ve pirimidin bazlarını okside ederek DNA hasarına yol açar. Hasara uğrayan bu DNA'nın tamiri sırasında bazı mutasyonlar meydana gelebilir. Bu da kimi proteinlerin sentezinin inhibe olmasına yolaçar. Yenidoğan ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde DNA hasarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Akkuş 1995).

2.7.11. Serbest Radikallerin Ölçümü

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin yarı ömrü oldukça kısadır. Bundan dolayı laboratuvar şartlarında ölçülmeleri zordur. Genellikle spin rezonans ve spin trapping metotlarıyla ölçülürler. Ancak bu metotlarla ölçüm teknik olarak oldukça güçtür (Akkuş 1995, Erel 2005). Günümüzde genellikle serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik metotlardır. Serbest radikallerin en önemli etkileri lipid peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu aldehitler oluşur (MDA gibi). Artık serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem thiobarbitric acid reactive substance (TBARS), MDA veya TAS 2,2-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) belirteçleri kullanılarak ölçüm yapmaktır (Erel 2005, Traverse ve ark 2006).

2.8. Antioksidan Sistemler

Vücutta oluşan serbest radikalleri metabolize eden, onların düzeylerini kontrol altında tutan, serbest radikal oluşumunu önleyen, temizlenmesini arttıran veya oluşabilecek hasarı engelleyen ve onaran savunma mekanizmaları vardır. Savunmayı yapan bu maddelere antioksidan maddeler denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan sistemler endojen veya eksojen olabilir (Halliwell ve ark 1999, Çaylak 2011).

Endojen antioksidanlar; ya enzimatik [SOD, GPx, katalaz (CAT)], glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya nonenzimatik (bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, serüloplazmin, transferrin, ferritin, glutatyon gibi) maddelerdir (Hung 2007, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, asetilsistein, allopurinol, mannitol ve demir şelatörleri sayılabilir (Hung 2007, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

Antioksidanlar işlevlerine göre de primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılırlar. Primer antioksidanlar yeni serbest oksijen radikal oluşumunu önlerler (SOD, GPx, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayan proteinler ve hemopeksin gibi). Sekonder antioksidanlar zincir kırıcı reaksiyonlar sayesinde serbest radikalleri uzaklaştırırlar (vitamin C, vitamin E, bilirubin, β karoten ve ürik asit gibi). Tersiyer antioksidanlar ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar (DNA'yı onaran enzimler gibi) (Akkuş 1995).

2.8.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.8.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak isimlendirilir. Bu sayede hücrelerdeki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulur. SOD lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Hücre dışı aktivitesi düşüktür. SOD'ın lösemi, iskemi, RDS, hepatit, preeklampsi ve akciğer enfeksiyonları gibi serbest radikal artışının gerçekleştiği hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

2.8.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırtıran ve peroksizomda bulunan bir enzimdir. Hücreyi oksidatif strese karşı korur. Özellikle kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda bulunur (Akkuş 1995, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

2.8.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GPx hücrelerin sitozolünde bulunan bir enzimdir. SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asiti peroksitlerini elimine eder. GPx fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlarda rol alır. Fagositoz sırasında oluşan solunum patlaması neticesinde meydana gelen serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmesini diğer antioksidanlarla birlikte engeller. Eritrositlerde GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesinin azalması hidrojen peroksit seviyesinin artmasına ve dolayısıyla şiddetli hücre hasarına yol açar. (Akkuş 1995, Naito ve ark 2010). Yapılan araştırmalarda kord kanı GPx ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA

hasarının arttığı ve serbest oksijen radikallerinin arttığı gösterilmiştir (Zhao ve ark 2004, Gitto ve ark 2009).

2.8.1.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

GST organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alır. Öncelikle araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlere karşı GST selenyumdan bağımsız olarak aktivite gösterir (Akkuş 1995, Gitto ve ark 2009).

2.8.1.5. Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşür. Bu yapıyı tekrar redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (Akkuş 1995, Gitto ve ark 2009).

2.8.1.6 Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki gösterir (Akkuş 1995).

2.8.2. Membranlarda Bulunan Antioksidanlar

2.8.2.1. Vitamin E

Hücre membranında bulunan uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerini oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E eksikliğinde serbest radikallere bağlı lipit peroksidasyonu daha sık görülür. (Naito ve ark 2010). Lipit solüsyonlarında bulunan tokoferolün lipit peroksidasyonuna karşı askorbat, bilirubin vb. diğer antioksidan maddeler gibi güçlü etki ettiği bilinmektedir (Yeung_2006).

2.8.2.2. Vitamin C

Vitamin C süperoksit ve hidroksil radikali ile etkileşime girer. Başta lökositlerde olmak üzere oksidatif hasara karşı önemli bir rol oynar. (Bowen ve ark 1998, Gitto ve ark 2009). İn vitro olarak yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyonuna karşı tokoferolle beraber etki ettiği peroksidasyonun artmasını azalttığı gösterilmiştir. Askorbat tokoferolün yenilenmesinde görevli redoks reaksiyonda kendisi dehidroaskorbata oksitlenerek katkıda bulunur (Yeung_2006).

2.8.2.3. Vitamin A

Vitamin A pek çok hücrenin büyümesi ve farklılaşmasında regülatör rol oynar. Solunum yolundaki epitel hücrelerinin bütünlüğünün devam etmesine katkı sağlar. Özellikle küçük pretermelerde kronik akciğer hastalığı ile A vitamini arasında önemli bir

ilişki vardır. Yüksek dozda kas içi A vitamini uygulamasının 1000 gr altındaki bebeklerde kronik akciğer hastalığının gelişmesi riskini azalttığını göster çalışmalar vardır (Tyson ve ark 1999, Darlow ve Graham 2002, Gitto ve ark 2009,).

2.8.2.4. Bilirubin Antioksidan Özelliği

Lipit peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az alfa tokoferol kadar etkilidir. Bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjuge çift bağ içeren bilirubin in vivo ve in vitro güçlü bir antioksidan olduğu ispatlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol aldığı düşünülmektedir (Gathwala ve ark 2000).

2.9. Total Antioksidan Kapasite (TAC)

Reaktif oksijen radikalleri metabolik ve fizyolojik olaylar sonucu oluşur. Organizmada oluşan bu zararlı oksidatif reaksiyonlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan molekülleri vasıtasıyla önlenir. Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat bu ölçümleri yapmak zaman alıcı, yoğun iş yükü, pahalı ve komplike teknikleri gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerini ayrı ayrı ölçmek antioksidan etkileri aditif (binişik) olduğu için pratik değildir. Bu nedenle total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity= TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status=TAS) ölçümü yapılması en çok kabul gören yöntemdir (Wijnberger ve ark 2003, Vlachos ve ark 2006).

TAS'ı ölçmek için değişik metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlarda genellikle bir tip radikal kullanılır ve radikale karşı oluşan antioksidan örnek ölçülür. En sık kullanılan kalorimetrik metotlar 2,2'-azinobis (3-ethylbenzo-thiazoline-6 sulfonate) (=ABTS⁺)'e dayalı metotlardır. Normalde indirgenmiş ABTS renksizdir. Oksitlenince karakteristik mavi-yeşil ABTS⁺ rengini alır. Bu renkli ABTS⁺ oksitleyici bir ajanla muamele edilince indirgenerek orijinal renksiz ABTS formuna tekrar döner. Ölçümün temel prensibi buna dayanmaktadır (Erel 2004).

Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni kanda bilirubin, glutatyon, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan moleküllerinin albumin, ürik asit ve askorbik asit seviyelerinden daha az olmasıdır. Yenidoğan döneminde ise bu sistemin en önemli maddelerini bilirubin ve ürik asit oluşturur. Ayrıca C vitamini ve E vitamini özellikle

yenidoğanlarda total antioksidan sisteme önemli katkılar sağlarlar (Yeung_2006, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

Hasta yenidoğanlarda, plazma antioksidan kapasitesi hastalıktan veya tedavi yöntemlerinden etkilenebilmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin yükselmesi veya fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması ve diüretiklerle düşmesi gibi nedenlerle antioksidan kapasitede değişiklikler oluşabilmektedir (Korkmaz ve ark 2001).

Beslenme şekli de antioksidan kapasiteyi etkileyebilmektedir. Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde, antioksidan birer madde olan bilirubin ve karotenoidler, formula mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olarak saptanmaktadır (Korkmaz ve ark 2001, Sommerburg ve ark 2000).

2.10. Paraoksonaz–1 (PON–1) Enzimi

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL kolesterol ile ilişkili antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. PON–1; 45 kDa ağırlığında, glikoprotein yapısında ve 7. kromozom q 21–22 bölgesine yerleşmiştir. Organofosfatları ve aromatik karboksilik esterleri detoksifiye edebilme kabiliyeti olduğu bilinen üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (Erel 2004, Vlachos ve ark 2006, Kurban ve ark 2010). Plazma yüksek-dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı, antioksidan bir enzim olan PON-1'in düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallerle oluşan oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Arilesteraz enzimi PON–1 gibi organofosfatları detoksifiye edebilir ama PON–1 gibi genetik polimorfizm göstermez. Her iki enzimin doğal substratı farklı olmasına rağmen PON–1 enzimi arilesterazın substratı olan fenil asetatı hidrolize etme, böylece hem arilesteraz hemde paraoksonaz aktivitesi gösterme yeteneğine sahiptir. Plazma yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı antioksidan bir enzim olan PON-1'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallere karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. (Vlachos ve ark 2006, Kurban ve ark 2010).

Genetik olarak PON-1 enzim aktivitesini etkileyen, 192. ve 55. pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizm bulunmaktadır. Miyokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi pek çok hastalıkta PON-1 enziminin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (McElveen ve ark 1986, Mackness 1991).

PON-1 enzimi hepatositlerde sentezlenir ve buradan kana verilir. PON-1 enzimi karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur. Enzim aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. HDL ile ilişkili bir protein olan PON-1, serum lipoproteinlerini oksidatif modifikasyondan koruyarak ateroskleroza karşı korunmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Ekmekçi ve ark 2004, Deakin ve ark 2004, Vlachos ve ark 2006, Kurban ve ark 2010).

PON-1 aktivitesinin aterosklerozla ilişkili olan tüm risk faktörlerinde (hiperkolesterolemi, obezite, diyabetes mellitus ve sigara bağımlılığı gibi) azaldığı gösterilmiştir (Ekmekçi ve ark 2004, Deakin ve ark 2004).

PON-1 aktivitesi yenidoğanlarda (ve prematüre bebeklerde) yetişkinlerin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkin düzeyine ulaşır (Seres ve ark 2004).

PON-1 enziminin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. PON-1 aktivitesi -20 °C'de 1 yıl stabil kalabilir (Mackness ve ark 1998).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Temmuz 2011 ile Mart 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (NEÜMT) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 30-34 hafta arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğan ve total parenteral beslenme uygulanan 60 preterm yenidoğan hasta alındı. Çalışma için NEÜ Meram Tıp Fakültesi etik komitesinden 13/04/2012 tarihli ve 2012/98 karar sayısı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan prematüre bebekler, lipit solüsyonunun veriliş şekline göre iki gruba ayrıldı. Lipit ayrı (grup I) grubuna alınan hastalarda lipit solüsyonu TPN torbasına karıştırılmadan ayrı enjektör ve serum seti aracılığıyla aynı damar yolundan, Karışım (grup II) grubuna alınan hastalarda ise lipit emulsiyonu TPN torbasına karıştırılarak verildi. Çalışmaya alınan bebekler gruplara randomize olarak dağıtıldı. TPN solüsyonları NEÜMTF TPN ünitesinde steril şartlarda Compounder cihazında hazırlandı.

Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- a) 30-34. gestasyonel hafta arasında doğan ve enteral beslenmeyi tolere edemeyen prematüre bebek olması,
- b) Doğumdan sonraki 24 saat içinde NEÜMTF yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olması,
- c) Total enerjinin en az % 80' nin parenteral nütrisyon ile sağlanma gereksiniminin olmasıdır.

Hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- a) Annede: Esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, gestasyonel diabet, kanser, tümör, sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, inme hikâyesi, inflamatuvar hastalıklar, böbrek hastalıkları, hepatitler, siroz, koryoamniyonit, HIV varlığı, aktif infeksiyon, annenin antioksidan tedavi alması (vitaminler, balık yağı vb).
- b) Bebeğe: Ağır RDS, EMR, ağır konjenital malformasyonun olması, doğuştan metabolik hastalık, ciddi sepsis, patolojik sarılık, antioksidan tedavi alanlar, diyaliz uygulanan hastalar, siyanotik konjenital kalp hastalığının olması, perinatal asfiksi olması,

renal ve hepatik yetmezliğin olması, TORCH gibi infeksiyonlar, mekonyum aspirasyonu olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan bebek ve annelere ait verileri kaydedildi: Anne yaşı, doğum şekli ve prenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, bebeğin gebelik haftası, doğum ağırlığı, bebeğin cinsiyeti kaydedildi. Ayrıca annede ve bebekte oksidatif dengeyi değiştirebilecek ve çalışma dışında bırakılmasına neden olabilecek hastalıklar olup olmadığı, annenin sigara-alkol kullanımı, annede kanser, diyabet, inme gibi hastalıkların varlığı veya bebekte asfiksi, resüsitasyon gereksinimi gibi durumların varlığı araştırıldı. Bebeklere parenteral beslenme glukoz, aminoasitler ve lipit ile beraber baslandı. Hastalara minimal enteral beslenme, anne sütü veya hazır prematüre mamaları ile sağlandı. TPN başlamadan önce bazal değerler için serum örneği alınan rutin kan örneklerinden artan serumlardan elde edilmiş ve saklanmıştır. Lipit 1. günde 1 gr/kg/gün, 2. günde 2 gr/kg/gün, 3. günde 3 gr/kg/gün olarak verildi. 72 saat TPN aldıktan sonra oksidasyon durum için serum örneği alındı. Geri kalan günlerde 3 gr/kg/gün olarak infüzyona devam edildi. İnfüzyon 24 saat süresince verildi.

Bebeklere ayrıca total parenteral nütrisyon içerisinde glukoz ve %6'lık aminoasit solüsyonları, suda çözünen vitaminler ve eser elementler verildi. Çalışma boyunca ek olarak E vitamini verilmedi.

Beslenemeyen bebeklerden alınacak serum örnekleri; yenidoğan ünitelerinde rutin olarak uygulanan hayatın ilk 24. saatinde (TPN uygulamasından önce) ve TPN uygulamasının 72. saatinde gelişebilecek komplikasyonların tanısı için yapılan rutin incelemeler için alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri kullanıldı. Hastalardan ekstradan kan örneği alınmadı.

Alınan örnekler 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan serum epend-off mikrosantrifüj (ependorf tüpü) tüpüne bırakılarak 1 saat içerisinde -80 derecede saklandı. Alınan her iki kandan PON-1, TAS ve TOS düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında toplu olarak bir defada çalıştırıldı.

3.2. Serum paraoksonaz ölçümü

Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümünde paraokson substrat olarak kullanıldı ve paraokson hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm'de 37°C absorbansı kaydedildi (Hayashi ve Garyev 1968). PON-1 aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi.

3.3. Serum total antioksidan durum ölçümü

TAS 2,2'-azino-bis (3 etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik renginin ortama ilave edilen numunedeki antioksidan ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (Erel 2004). Sonuçlar mmol Trolox eşivalen/L olarak verildi.

3.4. Serum total oksidan durum ölçümü

TOS otomatik ölçüm metodu ile belirlendi (Erel 2005). Örnekteki oksidanlar ferrous ion-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşivalanı (µmol H₂O₂ equiv. /L) olarak verildi.

3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stres belirteci olarak kullanıldı. Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı ve sonuçlar AU olarak verildi.

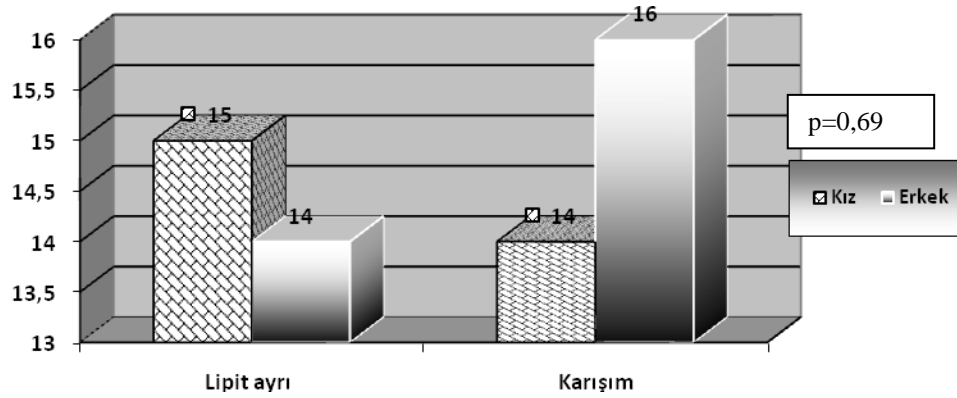
OSİ (arbitrary unit) = [(Total peroxide, µmol/L) / (TAC, µmol Trolox equivalent/L) X 100].

3.6. İstatistiksel Analizler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen enzim düzeyleri için, değişkenlikler arasındaki farklılığı belirlemek için nonparametrik Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon sıra ortalaması testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları ile incelendi. Veriler ortalama değerleri ± standart sapma (SD) ve ortanca ve minimum, maksimum değerleri ile birlikte verildi. Testlerin tümünde p>0.05 anlamsız olarak kabul edildi, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya her iki gruptan 30 olgu alındı ancak lipit ayrı grubundan bir hasta erken dönemde sepsis tespit edildiği için çalışmadan çıkarıldı. Karışım grubunda 30, lipit ayrı grupta 29 olgu mevcuttu. Olguların 29'u kız 30'u erkekti. Karışım grubunda 16 erkek 14 kız, lipit ayrı grupta 14 erkek ve 15 kız mevcuttu. Olguların 58'inde sezeryan doğum öyküsü mevcuttu ve bu nedenle doğum şeklinin araştırılan parametreler üzerine etkisi değerlendirilmedi. Olguların demografik özellikleri Tablo 7'de gösterildi.



Grafik 1. Grupların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 7. Hastaların demografik verilerinin incelenmesi*

	Grup I (lipit ayrı)	Grup II (karışım)	p değeri
Anne yaşı (yıl)	28.71±6.01	30.11±5.40	0.35
Gebelik haftası	31.91±1.29	32.24 ±1.48	0.41
Cinsiyet			
Kız	14 (%51.7)	16 (%46.6)	0.69
Erkek	15 (%48.3)	14 (%53.4)	
Vücut ağırlığı (gr)	1623±301	1697±316	0.36
Boy (cm)	40.52±1.81	40.91 ±3.72	0.53
Baş çevresi (cm)	29.03±1.82	29.43±2	0.41

*Değerler ortalama+standart sapma şeklinde gösterilmiştir

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ortalama gebelik haftası 32.11±1.37 hafta idi. Tüm hastaların ortalama anne yaşı 29.41±5.72 idi. Olguların ortalama ağırlık, boy ve baş

çevresi ölçümleri sırasıyla 1673 ± 310 gram, 40.72 ± 2.91 cm, 29.21 ± 1.91 cm olarak tespit edildi.

Gebelik haftası ve anne yaşı açısından değerlendirildiğinde olgularda TPN öncesinde alınan TAS, TOS ve PON-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Olgular cinsiyete göre demografik verileri açısından değerlendirildiğinde sadece kızların gebelik haftaları erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p: 0.047$). Ancak gruplar arası cinsiyete göre dağılımda anne yaşı, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 8' de görüldüğü üzere lipit ayrı uygulanan grupta TPN verilisinin 72. saatinde TAS seviyesinde azalma ve PON-1 seviyesinde artma tespit edildi ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Ancak TOS ve OSİ açısından değerlendirildiğinde iki parametrede de artma gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Lipitin karışım olarak uygulandığı grupta grup I'dekine benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı oranda TAS seviyesinde azalma ve PON-1 seviyesinde artma gözlemlendi. Ancak lipit ayrı olarak uygulanan gruptakinin aksine hem TOS ve OSİ seviyesinin azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu bulgular eşliğinde her iki grup oksidan denge açısından bir biri arasında değerlendirildiğinde hiçbir parametre açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 8. Lipit veriliş şekline göre gruplar arası TAS, TOS, PON-1 VE OSİ değerlerinin istatistiksel analizi

Test	Grup I (n:29)				P _a	Grup II(n:30)				P _c
	Önce		Sonra			Önce		Sonra		
	ort±S.D	Ortanca (min, maks)	ort±S.D	Ortanca (min, maks)		ort±S.D	Ortanca (min, maks)	ort±S.D	Ortanca (min, maks)	P _b
TAS (mmol/trolox equiv./L)	1.17±0.13	1.22 (0.82, 1.27)	0.92±0.23	0.97 (0.21, 1.18)	0.00	1.21±0.05	1.22 (1.09, 1.26)	0.97±0.19	1.04 (0.42, 1.16)	0.001 0.53
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv. /L)	10.90±8.19	7.14 (2.55, 34.49)	11.24±11.92	5.89 (0.04, 60.74)	0.63	13.85±11.61	8.21 (1.52, 53.66)	8.39±7.23	5.50 (0.31, 33.47)	0.019 0.28
PON-1(U/L)	55.71±52.31	54.25 (1.85, 192.25)	65.66±57.73	56.50 (3.25, 179.75)	0.02	67.22±2.32	44.25 (5.50, 214.75)	103.41±128.52	59.00 (7.75, 641.50)	0.005 0.52
OSİ (AU)	9.45±7.14	5.87 (2.09, 29.98)	13.91±17.46	7.90 (0.04, 77.87)	0.39	11.64±10.35	6.62 (1.22, 49.23)	9.95±10.72	5.85 (0.28, 49.96)	0.22 0.40

Pa: Lipit ayrı grubunun 0 ve 72. saat ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: Karışım grubunun 0 ve 72. saat ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

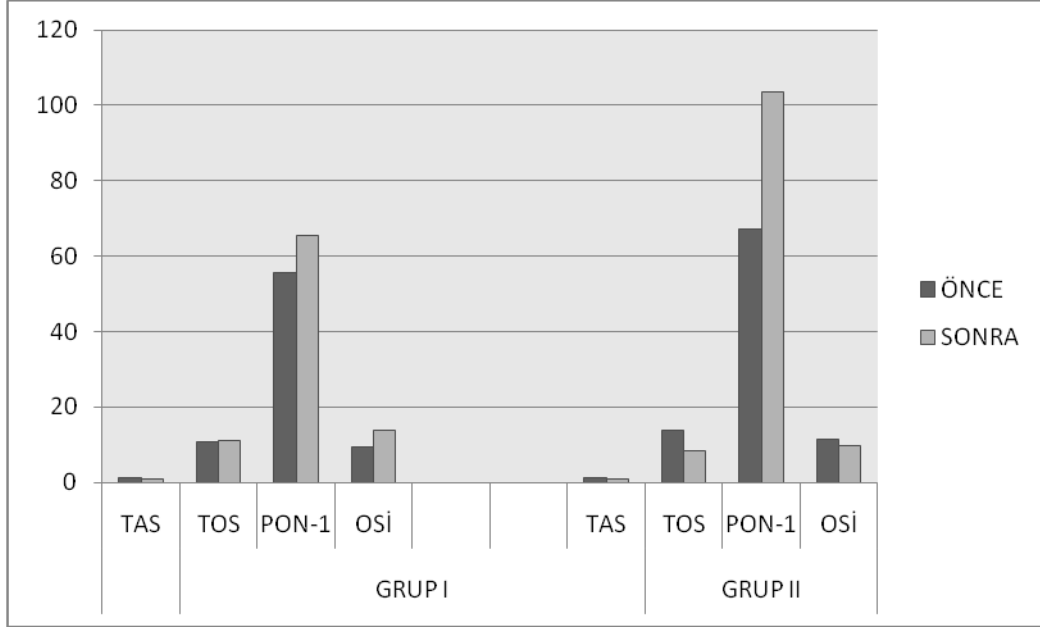
P < 0.05 anlamlı kabul edildi. [ortalama± standart sapma, ortanca (minimum, maksimum) n: hasta sayısı]

Tablo 9. TPN öncesi ve sonrası grupların cinsiyete göre TAS, TOS, PON-1 ve OSİ değerlerinin istatistiksel analizi

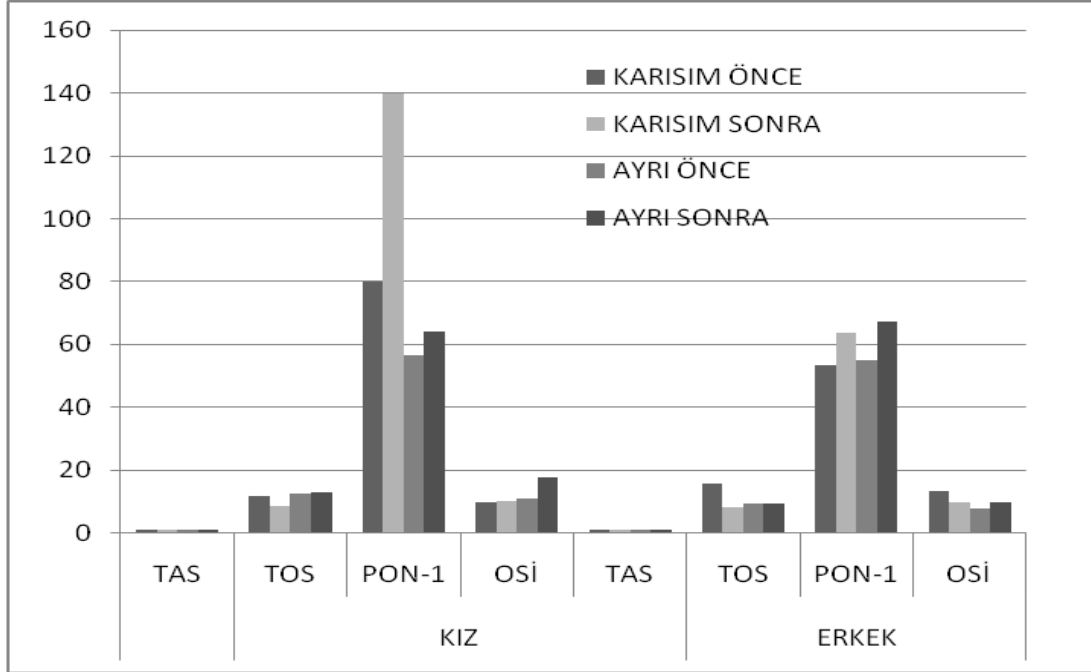
Cinsiyet	Lipit verilmiş	TPN Öncesi				TPN Sonrası			
		TAS	TOS	PON-1	OSİ	TAS	TOS	PON-1	OSİ
KIZ	Grup I(n:15)	1.17±0.12	12.4±1.04	56.72±59	10.8±9.2	0.89±0.2	13.1±15.4	64.08±58.7	17.8±23.3
	Grup II (n:14)	1.21±0.05	11.61±7.7	79.9±72.3	9.7±6.5	0.94±0.2	8.5±6.2	140±167	10.1±9.6
ERKEK	Grup I (n:14)	1.17±0.09	9.31±4.53	54.8±47.9	7.98±3.8	0.94±0.16	9.2±6.4	67.1±52.9	9.7±5.9
	Grup II (n:16)	1.22±0.05	15.74±1.4	53.5±41.5	13.3±12.8	0.97±0.15	8.3±8.2	63.8±44.7	9.7±11.7
P		0.94	0.79	0.36	0.816	0.50	0.18	0.81	0.25

(ortalama ± standart hata, n: hasta sayısı)

Tablo 9’de görüldüğü üzere gruplar TPN öncesinde cinsiyete göre TAS, TOS, PON-1 ve OSİ açısından değerlendirildi. TAS değerleri her iki grupta da cinsiyete göre birbirine çok yakındı. TOS değeri kızlarda ayrı grubunda, erkeklerde ise karışım grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). PON-1 değeri kızlarda karışım grubunda daha yüksekken, erkeklerde ayrı grubunda hafif yükseklik mevcuttu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). OSİ değeri kızlarda ayrı grubunda, erkeklerde ise karışım grubunda daha yüksekti ama yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu yüksekliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü. TPN sonrasında cinsiyete göre grupların oksidan-antioksidan düzeyler açısından değerlendirilmesinde; TAS değeri her iki grupta ve her iki cinsiyette de azalmış ancak bu değerler istatistiksel açıdan önemsizdi ($p>0.05$). TOS değeri kızlarda lipit ayrı grubunda artmış, karışım grubunda azalmıştı. Erkeklerde ise karışım grubunda daha belirgin olmak üzere azalmıştı ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). PON-1 incelendiğinde kızlarda ve erkeklerde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmış olarak tespit edildi ($p>0.05$). OSİ kızlarda lipit ayrı grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da artmış olarak tespit edildi. Erkeklerde ise grup I de artmışken, karışım grubunda azaldığı gözlemlendi ancak yine aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



Grafik 2. Grupların TPN öncesi ve sonrasında oksidan durumlarının şematik olarak gösterilmesi



Grafik 3. Cinsiyete göre grupların oksidan-antioksidan düzeyleri

Tablo 10. TPN önce ve sonrasında grupların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Grup I (n:29)		p _a	Grup II(n:30)		p _b	P _c
	Önce	Sonra		Önce	Sonra		
Lökosit (mm ³)	10520±5350	9646±4112	0.39	14059±20009	8923±3518	0.08	0.50
Hematokrit (%)	48.2±7.4	43.6±7.1	0.00	49.1±6.2	42.4±6.5	0.00	0.77
Trombosit (mm ³)	251703±71858	261320±126403	0.76	207173±59681	242590±109559	0.31	0.63
Üre (mg/dl)	28.1±12	30.3±19.6	0.84	26±11.4	30.2±30.2	0.43	0.74
Kreatinin.(mg/dl)	0.6±0.2	0.4±0.16	0.00	0.5±0.1	0.4±0.1	0.00	0.35
T. Blb.(mg/dl)	5.8±1.7	5.8±2.9	0.97	7.1±2.36	5.9±2.2	0.12	0.83
AST (UI/L)	61±25	37.8±17	0.00	64±39.5	29.4±8.8	0.00	0.64
ALT(UI/L)	12±12.3	5.8±2.9	0.37	10.8±12.1	8.9±3.6	0.68	0.52

Pa: Lipit ayrı grubunun 0 ve 72. saat ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pb: Karışım grubunun 0 ve 72. saat ölçümlerinin istatistiksel analizi

Pc: Her iki gruptaki yüzde değişimlerin istatistiksel analizi

P < 0.05 anlamlı kabul edildi.

(T.Blb. ; total bilirübin, ortalama ± standart sapma, n: hasta sayısı)

Olguların laboratuvar değerleri açısından değerlendirilmesinde; karaciğer fonksiyon testleri her iki grupta da TPN sonrasında azalmıştı. Ancak iki grupta da sadece Aspartat aminotransferaz (AST) değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Yine gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Üre değeri her iki grupta da yükselmişti ancak ne grup içinde nede gruplar arası değerlendirmede istatistiksel anlam mevcut değildi. Hastaların kreatinin açısından incelenmesinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmesinde her iki grubun kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (p<0.05). Total bilirübin değeri için hem gruplar arası hemde grup içinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Lökosit değeri grup ikide daha belirgin olmak üzere azalmıştı ancak yapılan istatistiksel incelemede ne gruplar arası nede grup içinde önemli değişikliğin olmadığı görüldü. Trombosit değeri ise karışım grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da artmıştı ama yine de gruplar arası ve grup içinde değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hematokrit ortalamaları her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalsada (p<0.05) gruplar arası incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 10).

Olguların TAS, TOS, PON-1 ve OSİ değerlerini etkileyebilecek parametreler açısından spearman korelasyon analizi uygulandı. Boy, baş çevresi ve kilo açısından değerlendirildiğinde: kilo ile PON-1, 3. gün TOS ve 3. gün OSİ arasından istatistiksel

olarak anlamlı oranda negatif korelasyon vardı ve r değeri sırasıyla 0.258, 0.367, 0.400 idi. Ancak kilo ile TAS, TOS, 3. gün TAS, 3. gün PON-1 ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Boy ve baş çevresi ile oksidan durum arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde iki parametrede de sadece 3. gün OSİ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla r:0.248, 0.20).

Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde; 1. gün lökosit, 1. ve 3. gün trombosit sayılarının herhangi bir oksidasyon durum parametresiyle istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Hematokrit değeri ile 3. gün TOS ve 3. Gün OSİ değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ve r değerleri sırasıyla 0.259, 0.286 olarak tespit edildi. 3. gün hematokrit ise değeri TOS, OSİ ve 3. gün OSİ değer ile pozitif korele idi (sırasıyla r: 0.32, 0.354, 0.311). 3. gün lökosit sayısı TAS ile pozitif, 3. Gün PON-1 ve 3. Gün OSİ değeri ile negatif korelasyon göstermekteydi ve sırasıyla r değeri; 0.278, 0.305, 0.284 olarak tespit edildi. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde 3. gün alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin ve bilirübin herhangi bir oksidan parametre ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. 1. gün AST değeri ile sadece PON-1 arasında negatif korelasyon varken; 3. Gün AST değeri TAS ile negatifken, TOS, 3. gün TOS, OSİ ve 3. gün OSİ arasında anlamlı oranda pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r:0.361, 0.275, 0.341, 0.300, 0.358). 1. gün Üre ile PON-1, 3. gün PON-1 ve 3. gün OSİ arasında negatif, 3. gün bakılan TAS değeri arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi ve sırasıyla r değerleri 0.263, 0.277, 0.273, 0.433 olarak tespit edildi. 3. Gün Üre değeri incelendiğinde sadece 1. ve 3. Gün TAS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (r: 0.274, 0.276). 1. gün ALT değeri ile sadece 3. gün TAS değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi ve r değeri 0.368 idi. Bakılan bu laboratuvar değerleri grupların kendi içinde yapılan korelasyon analizleri ile değerlendirildi ancak herhangi bir oksidan durum parametresi ile korelasyon tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Doğum ağırlığı 1500 gram altında olan ya da 34 haftadan önce doğan bebeklerde beslenme için en sık uygulanan yöntemlerden biri total parenteral beslenmedir. Prematüre bebeklerde beklenenden önce anne kaynaklı besin kaynakları kesilmesi sonucunda beslenme gereksinimi çok daha önemli olmaktadır. Bu nedenle total parenteral beslenme hayati öneme sahiptir ve bebeğin sağlıklı büyümesi için olmazsa olmaz bir uygulamadır (Örs 2013). Prematüre doğum oranının yaklaşık %10-12 arasında olduğu göz önünde bulundurulursa uygulanan bu işlemin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (Papageorgiou ark 1999, Dağoğlu 2004).

Her tedavinin olduğu gibi parenteral beslenmesinde potansiyel yan etkileri ve komplikasyonları vardır ve bunlar Tablo 4’de özetlenmiştir. Bunların neredeyse tamamı IV beslenmenin hazırlanması ve uygulanmasında titizlik ve dikkat gösterilmesi, yakın metabolik izlem yapılması, minimal enteral ve tam enteral beslenmeye olabildiğince hızlı geçilmesi ile önlenir (Çelik ve ark 2009). Bir diğer komplikasyon ise TPN içinde bulunan lipidlerin peroksidasyonu sonucu oluşan oksidan aktivitenin artması ve antioksidan aktivitenin azalmasıdır (Laborie ve ark 2000, Pitkänen 2004 a).

Prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi sayesinde daha fazla yaşatılması bu bebeklerin kronik dönem sorunlarında daha sık oranda gözlenmesine yol açmıştır. Nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi gibi hastalıkların patogeneğinde serbest radikallerin varlığı ve/veya fazlalığı suçlanmıştır (Saugstad 1996, Gitto ve ark 2009, Laborie ve ark 2000, Pitkänen 2004 a).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortamdaki temizlenme hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Atlan ve ark 2006).

Vücutta oluşan serbest radikalleri metabolize eden, onların düzeylerini kontrol altında tutan, serbest radikal oluşumunu önleyen, temizlenmesini arttıran veya oluşabilecek hasarı engelleyen ve onaran savunma mekanizmaları vardır. Savunmayı yapan bu maddelere antioksidan maddeler denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan sistemler endojen veya eksojen olabilir. Endojen antioksidanlar; ya enzimatik (SOD, GPx, katalaz

(CAT), glutasyon transferaz (GST), glutasyon redüktaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya nonenzimatik (bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, serüloplazmin, transferrin, ferritin, glutasyon gibi) maddelerdir (Hung 2007, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010). Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, asetilsistein, allopurinol, mannitol ve demir şelatörleri sayılabilir (Hung 2007, Gitto ve ark 2009, Naito ve ark 2010).

TPN uygulaması klinik ve protokollere göre farklılık gösterebilir genel olarak lipit preparatlarının ayrı olarak kullanılması yaygındır. Buradaki ana kaygı yukarıda bahsedildiği üzere lipit peroksidasyonunu engellemek ya da azaltmaktır. Ancak bizim yaptığımız literatür taramasında lipit solusyonunun ayrı yada karışım halinde kullanılmasının oksidan-antiksidan dengeye nasıl etki gösterdiğini gösteren çalışma sayısı yetersizdir; bunlarda sıklıkla in vitro olarak yapılmış çalışmalardır. Yine TPN kullanımıyla oluşan oksidan durum değerlendirilmesinde PON-1 enziminin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmanın önemi daha da artmaktadır.

Çalışmada karışım grubunda 30, lipit ayrı grupta 29 olgu mevcuttu. Karışım grubunda 16 erkek 14 kız, lipit ayrı grupta 14 erkek ve 15 kız mevcuttu. Çalışma gruplarında cinsiyet açısından fark yoktu. Olguların 58'inde sezeryan doğum öyküsü mevcuttu ve bu nedenle doğum şeklinin araştırılan parametreler üzerine etkisi değerlendirilmedi. Sezaryen doğumun sık olmasının nedeni hastaların tamamı riskli gebelik olarak değerlendirilip acil sezeryan uygulanmış olgulardı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ortalama gebelik haftası 32.11 ± 1.37 (30-34 hafta) hafta idi. 30 hafta altı bebeklerde oksidan seviyeyi etkileyebilecek solunum sıkıntısı, PDA, kranial kanama, sepsis vb şikayetlerin sık olması, 34 hafta üstü bebeklerde ise TPN ihtiyacının nispeten daha az görülmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı. Böylece TAS, TOS ve PON-1 açısından homojen olması sağlanarak araştıracağımız lipit etkisi net ortaya çıkarılmaya çalışıldı. Tüm hastaların ortalama anne yaşı 29.41 ± 5.72 idi. Olguların ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri sırasıyla 1673 ± 310 gram, 40.72 ± 2.91 cm ve 29.21 ± 1.91 cm olarak tespit edildi. İki grup arasında demografik bulgular açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 10). Gruplar arası cinsiyete göre dağılımda anne yaşı, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Gebelik haftası ve anne yaşı açısından değerlendirildiğinde olgularda TPN öncesinde alınan TAS, TOS ve PON-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kilo ile PON-1, 3. gün TOS ve 3. gün OSİ arasından istatistiksel olarak anlamlı

oranda negatif korelasyon vardı ve r değeri sırasıyla 0.258, 0.367, 0.400 idi. Ancak kilo ile TAS, TOS, 3. gün TAS, 3. gün PON-1 ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı koeralasyon saptanmadı. Boy ve baş çevresi ile oksidan durum arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde iki parametrede de sadece 3. gün OSİ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla r:0.248, 0.20). Genel olarak bu bulgular değerlendirildiğinde hastaların boy, kilo ve baş çevresi arttıkça oksidan seviyeleri azalmaktaydı ve bu durum literatür bilgileriyle uyumlu idi (Baud ve ark 2004, Yeung 2006).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde; hastalarda serbest radikaller oluşumunda Total Parenteral Beslenme özellikle TPN’de kullanılan lipit sorumlu tutulmuştur. Yine yapılan birçok çalışmada TPN’de kullanılan aminoasitlerin, multivitamin preparatlarının, solusyonun ışığa maruz kalmasının oksidan seviyeyi arttırabileceği belirtilmiştir (Chessex 2005, 2010). Picaud ve ark (2004) karışım halinde bulunan TPN solusyonlarının ışıktan korunmasıyla MDA düzeyinin azaltılabileceğini göstermişlerdir. Hasanoğlu ve ark (2005) yaptıkları çalışmada term ve preterm bebeklerin incelemesinde sadece enteral, sadece parenteral ve enteral+parenteral beslenen hastalarda 1. ve 5. günde MDA, SOD, E ve C vitamini seviyeleri değerlendirilmiş ve TPN alan grupta serbet radikal oluşumunu diğerlerine göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Yapılan bir çalışmada ise entübe olan sekiz preterm hastada karışım halinde TPN başlanıldığında lipit peroksidasyonu bulgusunu hem invivo, hem de invitro olarak göstermişlerdir ve TPN solusyonuna vitamin E’de daha belirgin olmak üzere vitamin eklenmesiyle oluşan bu oksidasyonun azaltılabileceğini belirtmişlerdir (Pitkänen ve ark 1991). Basu ve ark (1999) yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre TPN alan hastalarda MDA seviyesini anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır ve bu yüksekliğin hastaların enteral beslenmelerinden etkilenmediğini belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların minimal enteral beslenmesi sağlandı ancak çalışma süresi olan 72 saat boyunca toplam beslenmesinin % 20 den fazlasını enteral alabilenler çalışma dışı bırakıldı.

Skouroliakou ve ark (2008) yenidoğanda kullanılan TPN solusyonlarının karışım halinde uygulandığında 24 saat sonra yapılan incelemede fiziksel olarak bozulma görmediklerini belirttiler. Ancak karışım halinde kullanılmasının tek kısıtlayıcı yanının oluşabilecek lipit peroksidasyonu olacağını belirttiler (Skouroliakou ve ark 2008). Ancak çalışmamız lipitin karışım olarak ya da ayrı ayrı verilmesi ile bebeklerde oluşan antioksidan-oksidan durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir (p>0.05). Avrupa klinik beslenme derneği TPN solusyonlarının karışım

halinde kullanılmasını önermiştir çünkü ayrı olarak hazırlanan solusyonların farklı damar yolu gerektirebilmesi, uygulama hatalarına neden olabileceği, septik ve metabolik komplikasyonlara neden olabileceği belirtilmiştir. Karışım halindeki solusyonların iyi tolere edildiği ve daha ucuz olduğu vurgulanmıştır (Singer ve ark 2009).

Oksidatif stresi etkileyebileceği düşünülen bir başka durum bebeklerin doğum şeklidir. Doğum şekli ile kord kanında oksidatif stres ya da antioksidan durumun etkilendiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bunlar içinde sezaryen doğumların kord kanında antioksidan aktiviteyi azalttığı (Georgeson ve ark 2002), normal doğumun veya planlanmış sezaryenin antioksidan aktiviteyi arttırdığı oysa planlanmamış acil sezaryenin veya zor ve uzamış normal doğumun kord kanında antioksidan aktiviteyi azalttığını (Vlachos ve ark 2006) veya spontan vajinal yolla doğanların sezaryenle doğanlara göre kord kanında lipit peroksit konsantrasyonunun arttığını söyleyen yayınlar (Aydin ve ark 2004) mevcuttur. Çalışmamızda sadece bir hasta normal doğum ile doğurtulmuş ve diğer hastaların tamamı riskli gebelik olarak değerlendirilip acil sezaryen uygulanmış olgulardı. Bu nedenle biz çalışmamızda doğum şekline göre TPN uygulamasında oksidatif stresin etkisini karşılaştıramadık.

OSI değerinin oksidatif stresi yansıtmada güvenilir bir değer olduğu gösterilmiştir (Harma ve ark 2003). Çalışmamızda gruplara bakıldığında lipit ayrı grubunda OSI değeri TPN sonrasında artmış ve karışım grubunda ise 72. saatte azalmıştı. Ancak lipit kullanımının her iki şeklinde de ne grup içinde ne de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Köksal (2006) yaptığı çalışmada term, preterm ve term ancak büyüme geriliği olan bebekleri değerlendirdiklerinde kord kanında en yüksek TAS değeri term düşük doğum ağırlıklı bebeklerde saptanmış. Ancak term bebeklerle karşılaştırıldığında bu grubun daha yüksek OSI değerlerine sahip olduğu belirlenmiş ve bu bulgu ile oksidatif stres durumunun belirlenmesinde total antioksidan kapasite yanında total oksidan kapasitesi ölçümünün daha doğru olacağını öne sürmüşlerdir (Köksal 2006). Çalışmamızda TOS seviyesi TPN sonrasında lipit ayrı grubunda artmış ($p>0.05$), karışım grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştı ($p<0.05$). Ancak OSI açısından gruplar arasında fark olmaması oksidatif stres göstergesi olarak literatürle uyumlu olarak OSI'nin dikate alınması gerekliliğini vurgulamaktadır (Harma ve ark 2003, Köksal 2006).

Prematüre bebeklerde görülen ROP, NEK, BPD gibi hastalıkların serbest radikal hasar ile ilişkilendirilmesinde bir gerekçe olarak prematür bebeklerde antioksidan defans mekanizmasının yetersiz olması gösterilmiştir ve yapılan bir kaç çalışmada SOD, katalaz, GPx gibi bazı enzimatik antioksidanlar ile E vitamini, A vitamini, serüloplazmin gibi

enzimatik olmayan antioksidanların prematürlerde düşük olduğu ve bu antioksidanların gebelik yaşıyla orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Lindeman ve ark 1989, Phylactos ve ark 1995, Rogers ve ark 2000). Bizim çalışmamızda da antioksidan bir enzim olan PON-1 her iki grupta da anlamlı olarak artmıştı ancak grupların kendi arasındaki incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TAS incelemesinde ise her iki grupta da kendi içlerinde anlamlı bir şekilde azalmıştı fakat gruplar arasında bu azalma istatistiksel olarak önemsizdi. Bu durum muhtemelen TPN ile ilişkili olarak azalan mevcut antioksidasyonla ilişkilendirildi. PON-1 enzimindeki yükselme ise prematüre bebeğin büyümesine ikincil olarak yükselmiş olabileceği düşünüldü.

TPN kullanımıyla ortaya çıkan lipit peroksidasyonunda lipit türünün de etkili olabileceği düşünülerek farklı lipit çeşitleriyle yapılan birçok çalışma mevcuttur ve özellikle zeytinyağı bazlı lipitler değerlendirilmiştir çünkü zeytinyağı bazlı solüsyonların, soya yağı bazlı olanlara göre daha fazla alfa tokoferol içerdiği ve daha fazla antioksidan etkisi olduğu bildirilmektedir (Göbel ve ark 2003, Deckelbaum 2003, Pironi ve ark 2003). Soya yağı bazlı lipitlerin düşük alfa tokoferol düzeyi ve yüksek çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeriğinin serbest radikal üretimini ve lipit peroksidasyonunu arttırdığı hem in vivo hemde in vitro olarak gösterilmiştir (Koletzko ve Göbel 1998, Pironi ve ark 2003). Göbel ve ark (2003) yaptıkları çalışmada prematüre bebeklerde idrarda oksidasyon göstergesi olarak MDA/kreatinin oranı incelenmiş ancak soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipit solusyonu kullanılan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada alfa tokoferol düzeyi soya yağı verilen grupta aynı kalmışken zeytinyağı verilen grupta arttığı görülmüştür. Goulet ve ark.'nın (1999) çalışmasında ise peroksidasyon ürünleri zeytinyağı grubunda soya yağı grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Aynı çalışmada alfa tokoferol düzeyi ise soya yağı grubuna göre zeytinyağı grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pironi ve ark. (2003) yaptığı çalışmada zeytinyağı ve soya yağı bazlı lipit preparatlarından in vitro yapılan ölçümlerinde soya yağı bazlı preparatta zeytinyağı bazlı preparata göre çok daha yüksek miktarda lipit peroksit ve MDA saptanmıştır. Bu da soya yağı bazlı lipitlerin yüksek miktarda PUFA içermesine bağlanmıştır. Çalışmamızda her iki grubada soya yağı bazlı lipit solusyonu verildiği için lipit türünün antioksidan dengeye olan etkisi değerlendirilememiştir.

Goulet ve ark (1999) ve Göbel ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde kullanılan soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipit solüsyonlarının lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri üzerinde anlamlı değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise bebeklerde zeytinyağı bazlı lipit solüsyonlarının soya yağı bazlı

lipit solüsyonuna göre daha az hemolize neden olduğu vurgulanmıştır (Dutot ve Melin 1991). Lipitlerin trombositopeniyi indüklediğini gösterilmesine rağmen (Shulman ve Phillips 2003) bazı vakalarda lipit infüzyonuna trombositopeni eşlik etmiştir. IV lipit solüsyonları yüksek dozda verildiğinde trombositopeni yapabileceği endişesi olmakla birlikte, son zamanlardaki çalışmalarda 0.8-3.3 g/kg/gün hızında lipit verilen prematüre bebeklerde kısa (iki gün) ve uzun süre (dört hafta) sonra yapılan ölçümlerde bu komplikasyon gözlenmemiştir (Spear ve ark 1990, Goulet ve ark 1999, Göbel ve ark 2003). Çalışmamızda da TPN alan olgularda TPN ile ilişkili trombositopeni tespit edilmedi. Bazı çalışmalarda IV lipit solüsyonlarının nötrofil işlevlerini bozduğu ileri sürülmüşse de sonraki dönemde immün fonksiyonların normal olduğu gösterilmiştir (Herson ve ark 1989). Olgularımızda yaptığımız hematolojik incelemede her iki grupta lokosit sayısı azalmış ve trombosit sayısı artmıştı ancak bu değişiklikler ne kendi arasında ne de gruplar arasında istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Ancak hematokrit değeri her iki grupta anlamlı oranda azalmıştı fakat grupların beraber değerlendirilmesinde istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Hematolojik parametrelerin korelasyonları incelendiğinde; 1. gün lokosit, 1. ve 3. gün trombosit sayılarının herhangi bir oksidasyon durum parametresiyle istatistiksel anlamlı korelasyonu yoktu ($p>0.05$). Hematokrit değeri ile 3. gün TOS ve 3. gün OSİ değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. 3. gün hematokrit değeriyle TOS, OSİ ve 3. gün OSİ arasında pozitif korelasyon vardı. Eritrositlerde GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesinin azalması hidrojen peroksit seviyesinin artmasına ve dolayısıyla şiddetli hücre hasarına yol açar. (Akkuş 1995, Naito ve ark 2010). Yapılan bir araştırmada kord kanı GPx ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının arttığı ve serbest oksijen radikallerinin arttığı gösterilmiştir (Zhao ve ark 2004, Gitto ve ark 2009). Hematokrit değerinin yükselmesiyle oksidan seviyenin artması yenidoğan bebeklerde doğumda hakim olan hemoglobin F'in oksidan moleküller barındırması ile ilişkili olabilir. Ya da bebekler hipoksiye hematokrit değerlerini yükselterek cevap verdiği bilinmektedir. Doğum eylemiyle bebeğin yüksek oksijenli ortamda oksidan çevreye maruziyeti ve hematokrit yüksekliği rastlantısal olarak gözlenmiş olabilir. Hematokritteki anlamlı düşüş; kullanılan TPN solüsyonu ile ilişkilendirilmemiş olup daha çok ya doğumdan sonra normal olarak görülen hemokonsantrasyonun normale dönmesiyle ya da alınan kan örneklerine bağlı gelişmiş olabilir. 3. gün lokosit sayısı TAS ile pozitif, 3. gün PON-1 ve 3. gün OSİ değeri ile negatif korelasyon göstermekteydi.

Goulet ve ark. (1999) yaptığı çalışmada uzun süreli soya yağı ve zeytinyağı bazlı lipit solusyonu alan çocuklarda AST, ALT, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) seviyelerinde anlamlı değişim saptamamıştır. Göbel ve ark.ları (2003) yaptıkları çalışmada prematüre bebeklere yedi gün boyunca TPN'nin bir parçası olarak verilen soya ve zeytin yağı bazlı lipit solüsyonlarının karaciğer fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal tetkikler AST, ALT, total ve konjuge bilirubin, ALP ve GGT üzerinde anlamlı etkisi olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda ise her iki grupta da AST ve kreatinin değerlerinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı düşüş, istatistiksel olarak anlamlı olmasada ALT değerlerinde normal sınırlar içerisinde kalan düşüş, üre değerinde ise artış tespit edildi. Gruplar arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu nedenle lipit solusyonlarının her iki şekilde kullanımında biyokimyasal değerler açısından böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini etkilemediği söylenebilir. Biyokimyasal parametreler korelasyon açısından incelendiğinde 3. gün ALT, kreatinin ve bilirubin herhangi bir oksidan parametre ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. 1. gün AST değeri ile sadece PON-1 arasında negatif korelasyon varken; 3. gün AST değeri TAS ile negatifken, TOS, 3. gün TOS, OSİ ve 3. gün OSİ arasında anlamlı oranda pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:0.361, 0.275, 0.341, 0.300, 0.358$). 1. gün üre ile PON-1, 3. gün PON-1 ve 3. gün OSİ arasında negatif, 3. gün bakılan TAS değeri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ve sırasıyla r değerleri $0.263, 0.277, 0.273, 0.433$ olarak tespit edildi. 3. gün üre değeri incelendiğinde sadece 1. ve 3. gün TAS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r: 0.274, 0.276$). 1. gün ALT değeri sadece 3. gün TAS değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi ve r değeri 0.368 idi. Bakılan bu laboratuvar değerleri grupların kendi içinde yapılan korelasyon analizleri ile değerlendirildi ancak herhangi bir oksidan durum parametresi ile korelasyon tespit edilmedi. Bu bulgular ışığında oksidan-antioksidan durum değerlendirilirken AST ve üre değerlerinin göz önünde bulundurulmasının faydalı olabileceği öngörüldü.

Antioksidan aktiviteyi etkileyebilen bir başka faktör de bebeklerdeki bilirubin düzeyidir. Bilirubinün in vivo ve in vitro olarak güçlü bir antioksidan olduğu ispatlanmıştır (Gathwala ve ark 2000). Çalışmamızda doğum sırasında sarılığı olan veya 72. saatte bakılan bilirubin düzeyi tedavi gerektirecek düzeyde olan olgular çalışmadan çıkarıldı. 72. saatte alınan venöz kandan baktığımız total bilirubin seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Chassex ve ark (2005) yaptıkları çalışmada TPN solusyonlarının ışıktan korunması ve lipit solusyonlarının ayrı bir şekilde multivitamin preparatlarıyla beraber kullanılmasının peroksit oluşumunu azaltabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 80 preterm bebeğe dört farklı şekilde TPN verilmiş ve idrarda

peroksit düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca gruplar kendi aralarında ışığa maruziyetine göre iki alt gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda peroksidasyonu arttıran en önemli faktör olarak TPN'ye multivitamin eklenmesi ve TPN solusyonunun ışığa maruz kalması olarak belirtilmiştir (Bassiouny ve ark 2009). Çalışmamızda her iki grubada multivitamin preparatı verildi ve ışıktan korumalı setler kullanıldığı için bu faktörlerin sonuçlara etki etmeyeceği öngörüldü.

Lavoie ve ark (1997) yaptıkları çalışmada kızların erkeklere göre oksidatif strese daha dayanıklı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda iki dönemde de cinsiyetle oksidan-antioksidan parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi ve yapılan istatistiksel analiz sonucunda kızlarla erkekler arasında oksidan-antioksidan durum açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

6. SONUÇLAR

1. Parentereal beslenme uygulanırken lipit solusyonunun TPN solusyonundan ayrı yada karışım olarak verilmesi oluşan yada oluşacak oksidan durum ve mevcut antioksidan durumu etkileme açısından bir fark göstermemektedir. Dolayısıyla oksidan-antioksidan durumu olumsuz etkileyeceği kaygısıyla lipit solusyonlarının ayrı verilmesine gerek olmayabilir. Bu şekilde önemli ölçüde maliyet gerektiren ayrı lipit uygulamasına gerek kalmayacaktır. Ancak bu uygulamanın kesinlik kazanılması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.
2. TPN uygulamasıyla oluşan oksidan-antioksidan durum cinsiyete göre farklılık göstermedi.
3. TPN uygulanmasında TPN'deki lipitin ayrı yada karışım olarak verilmesinin böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına yaptıkları etki açısından bir fark tespit edilmedi.
4. TPN'deki lipitin ayrı yada karışım olarak verilmesinin hematolojik parametreler üzerine anlamlı farklı etki yapmamıştır.
5. TPN'de kullanılan lipitin şeklinin PON-1 seviyesine etkisi olmamıştır ve her iki durumda da çalışma sonunda PON-1 seviyesi artmıştır.
6. AST ile PON-1 ve TAS arasında negatif, TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon vardır. Üre değeri ile TAS arasında pozitif korelasyon vardır. Oksidan-antioksidan durum değerlendirilirken AST ve Üre değerlerinin göz önünde bulundurulmasının faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

- Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya: Mimoza yayınları, 1995.
- Atlan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem* 2006; 31; 51–56.
- Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson S, Bisgaier CL. Human serum paraoxonase (PON-1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892–904.
- Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1,2, and 3, oxidative stress and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1304–16.
- Aydin A, Benian A, Modazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(1): 21–25.
- Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung diseases in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(3):363-9.
- Basu R, Muller DP, Papp E, Merryweather I, Eaton S, Klein N et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg.* 1999;34(7):1091-5.
- Baud O, Haynes RF, Wang H, Folkerth RD, Li J, Volpe JJ, et al. Developmental up-regulation of MnSOD in rat oligodendrocytes confers protection against oxidative injury. *Eur J Neurosci* 2004;/20:/29_/40.
- Bowen RS, Mars M, Chuturgoon AA, Dutton MF, Moodley J. The response of the dietary anti-oxidants vitamin E and vitamin C to oxidative stress in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18(1): 9–13.
- Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(4):186-90.
- Burçak G, Andican G. Oxidative DNA damage and aging. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 159-69.
- Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 437-49.

- Chawla D, Thukral A, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Parenteral nutrition. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 377-83.
- Chessex P, Friel J, Harrison A, Rouleau T, Lavoie JC. The mode of delivery of parenteral multivitamins influences nutrient handling in an animal model of total parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2005;24(2):281-7.
- Chessex P, Watson C, Kaczala GW, Rouleau T, Lavoie ME, Friel J, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(9):1380-6.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
- Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi:* 2011; 9 (1) : 73-83.
- Dağoğlu T: prematürite: Neonatoloji. 1. baskı. Yurdakök M (ed) Ankara: Nobel Tıp; 2004, S.123-130.
- Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000501.
- Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;191-5.
- Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 435-47.
- Deckelbaum RJ. Intravenous Lipid Emulsions in Pediatrics: Time for a Change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37: 112-4.
- Dutot G, Melin C. Influence de la composition en acides gras des emulsions lipidiques sur leur pouvoir hemolytique in vitro. *Nutr Clin Metab* 1991;5:61.
- Dundar Y, Aslan R. Hücre moleküler statusunun araştırılması ve fizyolojik önem açısından radikaller - antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilim Dergisi* 1999;134-42.
- Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 2004;35(2):78-82.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37: 277-285.

- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103-11.
- Falcon RA, Warner BW. Pediatric parenteral nutrition. In: Rambeau JL, Rolandelli L (eds), *Clinical Nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 476-96.
- Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian Pediatr.* 2000; 67(11): 805-08.
- Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, Luckiewicz B, Kubiszewska I. Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs. soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32: 448-53.
- Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovács A, Kovács L, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 103: 136-139.
- Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2009; 46: 128-39.
- Goulet O, de Potter S, Antébi H, Driss F, Colomb V, Béréziat G, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:338-45.
- Göbel Y, Koletzko B, Böhles 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37: 161-7.
- Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition. Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrition. Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society of Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1324-42.
- Gutowski M, Kowalczyk S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(1):1-16.
- Halliwel B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:563-566.

- Hasanoğlu A, Dalgıç N, Tümer L, Atalay Y, Cinasal G, Biberoglu G, et al. Free oxygen radikal-induced peroxidation and antioxidant in infants receiving total parenteral nutrition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73: 99-102.
- Hay WW Jr. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94: 47-56.
- Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 94: 245-54.
- Hayashi T, Garyev BL. Transplacental passage of nucleotides, nucleosides and bases. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 102: 1154-1161.
- Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics*. 1993; 91: 83-7.
- Herson VC, Block C, Eisenfeld L, Maderazo EG, Krause PJ. Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *J Parenter Enteral Nutr*. 1989; 13: 620-2.
- Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 222 (3): 222-35.
- Hung JH. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc*. 2007; 70(10): 430-32.
- Çelik HT, Yiğit Ş. Yenidoğan ve Prematüre Bebeklerde Parenteral Beslenmede Yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2009; 40: 176-89.
- Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21: 374-80.
- Koletzko B, Göbel Y. The Use Of An Olive Oil Based Fat Emulsion in Paediatric Patients. *Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN* 1998: 15-20.
- Korkmaz, A, Yurdakok M. Hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve urik asit duzeyleri arasındaki denge. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2001; 44, 338-41.
- Köksal O. Preterm, term ve term düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların kord kanında oksidatif stres belirteçleri. [uzmanlık tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2006.
- Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9: 319-23.
- Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg*. 2002; 183: 390-398.
- Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu I. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. *Genel Tıp Dergisi*. 2010; 20(1): 13-17.

- Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, Chessex P. Contribution of multivitamins, air, and light in the generation of peroxides in adult and neonatal parenteral nutrition solutions. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 440-5.
- Lavoie JC, Chessex P. Gender and maturation affect glutathione status in human neonatal tissues. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23(4): 648-57.
- Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, Decsi T, Szász M, Adamovich K, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *B J Lipid Res.* 2006; 47: 404-11.
- Lindeman JH, van Zoeren-Grobben D, Schrijver J, Speek AJ, Poorthuis BJ, Berger HM. The total free radical trapping ability of cord blood plasma in preterm and term babies. *Pediatr Res.* 1989; 26(1): 20-4.
- Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 1991;86(2-3):193-9.
- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm.* 1998; 3: 329-36.
- McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH et al. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem.* 1986; 32(4):671-3.
- McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 329-49.
- Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7(5): 36-44.
- Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007; 2: 6295-6345.
- O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free radicals and diseases in premature infants. *Antioxid Redox Signal.* 2004; 6: 169-76.
- Örs R. The practical aspects of enteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Neonatal Individualized Medicine.* 2013;2(1): 35-40.
- Papageorgiou A and Bordin CL: The extremely low birth weight infant. *Neonatology.* 5th ed. Avery GB (ed), Philadelphia 1999, S. 445-73.
- Parish A, Bhatia J. Early aggressive nutrition for the premature infant. *Neonatology.* 2008; 94: 211-4.

- Picaud JC, Steghens JP, Auxenfans C, Barbieux A, Laborie S, Claris O. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2004; 93(2): 241-5.
- Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, Fasano MC, Paganelli F, Merli C, et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition.* 2003;19: 784-8.
- Pitkänen OM, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 1991; 29: 56-59.
- Pitkänen OM. Parenteral lipids and the preterm infant: between Scylla and Charybdis. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1028-30.
- Pitkänen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. *Biol Neonate.* 2004; 85: 184-187.
- Phylactos AC, Leaf AA, Costeloe K, Crawford MA. Erythrocyte cupric/zinc superoxide dismutase exhibits reduced activity in preterm and low-birthweight infants at birth. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 1421-1425.
- Prasertsom W, Phillipos EZ, Van Aerde JE, Robertson M. Pulmonary vascular resistance during lipid infusion in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74: 95-8.
- Rogers S, Witz G, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154: 544-548.
- Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1-4.
- Saugstad OD. Oxygen radical disease in neonatology. *Semin Neonatol.* 1998; 3: 229-38.
- Schulpis KH, Barzeliotou A, Papadakis M, Rodolakis A, Antsaklis A, Papassotiriou I, et al. Maternal chronic hepatitis B virus is implicated with low neonatal paraoxonase/arylesterase activities. *Clin Biochem.* 2008; 41: 282-287.
- Schutzman DL, Porat R, Salvador A, Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr.* 2008; 4: 248-53.
- Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON-1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem.* 2007; 40: 287-91.
- Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, et al. PON-1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem.* 2008; 41: 140-4.

- Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON-1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004; 39: 59-66.
- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral Nutrition in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36: 587-607.
- Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants benefits and risks. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 631-4.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;(28):387-400.
- Skouroliakou M, Matthaiou C, Chiou A, Panaqiotakos D, Gounaris A, Nunn T, et al. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(2): 201-9.
- Sommerburg O, Meissner K, Nelle M, Lenhartz H, Leichsenring M. Carotenoid supply in breast-fed and formula-fed neonates. *Eur J Pediatr,* 2000; 159, 86-90.
- Spear ML, Spear M, Cohen AR, Pereira GR. Effect of fat infusions on platelet concentration in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990; 14: 165-8.
- te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, van Goudoever JB. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 11-8.
- Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit S, Korkmaz A. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 20-8.
- Traverse JH, Nesmelov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(6): 2453–2458.
- Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1999; 340:1962-68.
- Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim.* 1998; 11: 336-341.
- Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, Partsinevelos GA, Lazaropoulou C, Papadima C, et al. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochem.* 2006; 39: 923-8.

- Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev.* 2003; 71: 111-6.
- Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77: 4-11.
- Yeung MY. Influence of early postnatal nutritional management on oxidative stress and antioxidant defence in extreme prematurity. *Acta Paediatr.* 2006; 95(2): 153-63.
- Zhao J, Liu XJ, Ma JW, Zheng RL. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004; 77: 89-98.