

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TOTAL PARENTERAL BESLENME ALAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL
BEBEKLERDE OMEGA 3 İÇEREN ÇOKLU LİPİD PREPARATLARININ
KOLESTAZ GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

DR. ASLI SARIBAŞ KESKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TOTAL PARENTERAL BESLENME ALAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL
BEBEKLERDE OMEGA 3 İÇEREN ÇOKLU LİPİD PREPARATLARININ
KOLESTAZ GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

DR. ASLI SARIBAŞ KESKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYL A GÜNLEMEZ
ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. NAZAN SARPER
ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 07/04/2015 KOÜ KA EK 2015/107

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR DİZİNİ	II
TABLolar DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
1. GİRİŞ	1
2. AMAÇ	2
3. GENEL BİLGİLER	4
3.1. Total Parenteral Beslenme	4
3.1.1. Enerji	4
3.1.2. Glukoz	5
3.1.3. Aminoasitler	5
3.1.4. Lipidler	6
3.1.5. Vitaminler	7
3.1.6. Mineraller	8
3.1.7. Eser Elementler	9
3.1.8. Sıvı-Elektrolit	10
3.1.9. Veriliş Yolu ve Monitörizasyon	10
3.1.10. Komplikasyonlar	12
3.2. Kolestaz	13
3.2.1. Tanım	13
3.2.2. Patogenez	13
3.2.3 Klinik	14

3.2.4. Tedavi	15
4. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	17
4.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	17
4.3. Hastaya Ait Veriler	17
4.4. Beslenme	19
4.5. Laboratuvar	20
4.6. İstatistiksel analiz	20
5. BULGULAR	21
5.1 Kolestazın Genel Değerlendirmesi	28
5.2. Lipid Türüne Göre Kolestazın Değerlendirilmesi	30
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇLAR	42
8. ÖZET	44
9. ABSTRACT	46
10. KAYNAKLAR	48

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı himayesi altında iyi bir eğitim alıp, yetkin birer Çocuk Sağlığı Uzmanı olmamız için çabalayan başta Anabilim Dalı Kurucu Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazan Sarper'e,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek veren, yol gösteren, güler yüzü ve pozitif bakışı ile moralimi ve çalışma şevkimi hep yüksek tutan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayla Günlemez'e,

Yoğun hasta ve iş temposu arasında bana vakit ayırıp, tezime destek veren değerli hocam Doç. Dr. Ayşen Uncuoğlu'na,

İstatistik hesaplamalarımı yapmamda çok büyük yardımı olan değerli hocam Doç. Dr. Canan Baydemir'e,

Uzak yakın demeyip tez sınavım için Adana'dan gelip beni onurlandıran Prof. Dr. Hande Gülcan'a,

Uzmanlık eğitim sürecinde üzerimde emeği olan birlikte severek çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve çalışma hayatımda ikinci ailem olan başta asistan ve uzman arkadaşlarım olmak üzere bölümümüzün tüm çalışanlarına,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da bana karşılıksız ve sonsuz destek veren annem, babam ve ablama,

Uzmanlık eğitimimde çok önemli bir yeri dolduran canım oğlum Barış'a,

Asistanlıkta yaşadığım tüm zorlukların, iniş ve çıkışların şahidi olup ilgi ve anlayışı ile bana sonsuz destek olan sevgili eşim Tolga Keskin'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

AA: Araşidonik asit

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

ALA: Alfa linolenik asit

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BPD: Bronkopulmoner displazi

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DHA: Dokzahekzaenoik asit

EPA: Eikosapentaenoik asit

GGT: Gamma glutamil transferaz

GİS: Gastrointestinal sistem

IFALD: İntestinal yetmezlik ilişkili karaciğer hastalığı (*Intestinal failure-associated liver disease*)

İKK: İntrakranial kanama

LA: Linoleik asit

LC-PUFA: Uzun zincirli poliansature yağ asiti

MCT: Orta zincirli yağ asidi

MUFA: Monoansature yağ asidi

NEK: Nekrotizan enterokolit

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PDA: Patent duktus arteriyozus

PNAC: Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz (*Parenteral nutrition-associated liver disease*)

PUFA: Poliansature yağ asiti

ROP: Prematüre retinopatisi

SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı

TPB: Total parenteral beslenme süresi

ω -3: Omega 3

ω -6: Omega 6



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Lipidlerin içerikleri	3
Tablo 2. Yenidoğanlarda önerilen vitamin miktarları	8
Tablo 3. Önerilen günlük mineral ihtiyacı	9
Tablo 4. Önerilen günlük eser element miktarları.....	9
Tablo 5. Tracutil® içeriği	10
Tablo 6. TPB alan yenidoğanların izlem şeması	12
Tablo 7. Bronkopulmoner displazi sınıflaması	19
Tablo 8. İki gruptaki hastaların genel bilgileri	23
Tablo 9. İki gruptaki hastaların 24. saat laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).....	24
Tablo 10. İki gruptaki hastaların 2, 4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil)	26
Tablo 11. İki gruptaki hastaların TPB bitimindeki laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil)	27
Tablo 12. Kolestazı olan hastalar ile kolestazı olmayan hastaların genel bilgileri.....	29
Tablo 13. İki gruptaki kolestazı olan hastalarının genel bilgileri	32
Tablo 14. İki gruptaki kolestazı olan hastaların 24. saat laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil)	33
Tablo 15. İki gruptaki kolestazı olan hastaların 2,4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil)	34
Tablo 16. İki gruptaki kolestazı olan hastaların TPB bitimindeki laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil)	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. TPB sıvılarının birleşimi	11
---	----



1. GİRİŞ

Sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi prematüre bebeklerde de ideal besin anne sütüdür. Doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmalıdır. Ancak, prematürelerin, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500 g) bebeklerin, enteral beslenmelerine doğum sonrası erken dönemde; prematürite, akciğer fonksiyonlarının olgunlaşmamış olması, enfeksiyonlar, hipotermi ve hipotansiyon gibi tıbbi sorunlar nedeniyle erken başlanamaz. Postnatal büyüme geriliğini ve protein katabolizmasını önlemek, intrauterin büyüme hızına yakın bir büyüme hızı sağlamak için bu bebeklere ilk saatten itibaren enerji ve protein ihtiyacını karşılayacak total parenteral beslenme (TPB) hemen başlatılmalıdır¹. ÇDDA bebeklerde, beslenmenin hızlı arttırılmasının beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolite sebep olması endişesi ile erken enteral beslenme gecikir ve TPB süresi genellikle uzar. Uzamış total parenteral beslenme özellikle hepatobilier sistemde kolelitiazis, kolestaz, steatoz gibi komplikasyonlara yol açabilir. En sık görülen hepatobilier komplikasyon total parenteral beslenmeye bağlı gelişen kolestazdır². TPB süresinin iki haftayı aştığı durumlarda kolestaz insidansı artmaktadır ve bunun patogenezi multifaktöriyeldir³. Doğum ağırlığı ve TPB süresi kolestaz oluşumunu etkileyen en önemli faktörlerdir⁴.

Lipidler, total parenteral beslenmenin önemli bir bileşenidir. Enerji ve esansiyel yağ asitlerinin kaynağı olmakla birlikte immün sistem modülatörü olarak da görev yaparlar. İmmün modülatör etkileri içeriğindeki omaga 6 (ω -6)/omega 3 (ω -3) oranına bağlıdır. ω -6 ya da ω -3'ün aşırı miktarda bulunması immünsupresif etkiye yol açar, optimum immün yanıt ω 6/ ω 3 oranının 2,1/1 olduğu zaman görülür^{5,6}. Bunun yanı sıra ω -6 içeriğinin fazla olması proinflamatuvar sitokin salınımı arttırırken; ω -3 içeriğinin fazla olması inflamatuvar etkiyi azaltır⁶. Antioksidan etki ve lipid peroksidasyonundan korunmak için lipid preparatları α -tokoferol yönünden de yeterli olmalıdır.

Soya bazlı lipidler, güvenle kullanılan ilk lipid preparatı, standart lipid solüsyonudur. Poliansature yağ asitlerinden (ω 6-PUFA) zengindir, bu nedenle lipid peroksidasyonu açısından artmış risk taşırlar⁷. İçerdikleri α -tokoferol miktarı da düşüktür. Zeytinyağı bazlı lipid preparatları monoansatüre yağ asitlerinden (MUFA) zengindir, bu sayede oksijen radikallerine daha dirençlidir ve anti inflamatuvar etkileri daha fazladır⁸. Bunların soya bazlı lipidlere göre içerdikleri α -tokoferol miktarı da daha fazladır.

Omega 3 içeren çoklu lipid preparatı (SMOF lipid[®]) soya yağı, orta zincirli yağ asidi (MCT), zeytinyağı ve balık yağını fizyolojik oranda içeren yeni nesil lipid preparatıdır (Tablo 1). İçerisindeki soya yağı ile esansiyel yağ asidi ihtiyacı karşılanırken, orta zincirli yağ asitleri ile de hızlı bir enerji kaynağı oluşturur. Hem zeytinyağı içeren lipid preparatları hem de omega 3 içeren çoklu lipid preparatları içerdikleri ω6-PUFA miktarının azlığı, MUFA ve α-tokoferol miktarının fazlalığı yönünden soya bazlı lipid preparatlarına üstündür⁹. SMOF lipid, ω-3 yağ asitleri ve α-tokoferolün yararlı etkileri açısından diğer iki lipid preparatına üstün olmakla birlikte karaciğer enzimleri üzerine olan olumlu etkileri ile de öne çıkmaktadır^{10,11}.

SMOF lipid'in karaciğer üzerine olan olumlu etkileri açısından yapılan çalışmalar mevcut olmakla birlikte, özellikle prematüre bebekler üzerinde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

2. AMAÇ

Bu çalışmanın ana amacı, total parenteral beslenmede kullanılan iki farklı lipid preparatı olan zeytinyağı bazlı lipid preparatı (Clinoleic[®]) ile omega 3 içeren çoklu lipid preparatı (SMOF lipid[®])'nın çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kolestaz üzerine olan etkilerini kesitsel retrospektif olarak incelemektir.

İkincil amaç olarak; iki farklı lipid preparatının ÇDDA bebeklerde sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), intrakranial kanama (İKK), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriyozus (PDA) ve bronkopulmoner displazi (BPD) morbiditeleri üzerine olan etkilerini incelemek hedeflenmiştir.

Tablo 1. Lipidlerin içerikleri*.

	Clinoleic®	SMOF lipid®	Soya yağı
Soya yağı, g/L	40	60	200
Zeytinyağı, g/L	160	50	0
MCT ¹ , g/L	0	60	0
Balık yağı, g/L	0	30	0
Yumurta fosfolipidleri, g/L	12	12	12
Gliserol, g/L	22,5	25	22,5
pH	7–8	7.5–8.8	7–8
Osmolarite, mOsmol/L	270	273	265
ve α -Tokoferol, mg/L	30	200	14
Major yağ asitleri, %			
Oleic	58,3	27,8	22,3
Linoleic	17,7	18,7	53
a-Linoleic	2	2,4	8
Arachidonic	0,3	0,5	0,3
EPA ²	<0.02	<2.4	<0.02
DHA ³	0,23	2,2	0,34

*9 numaralı kaynaktan alınmıştır.

¹ Orta zincirli yağ asidi, ² Eikosapentaenoik asit, ³ Dokzaheksaenoik asit

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Total Parenteral Beslenme

Total parenteral beslenme, metabolizma için gerekli olan besin öğelerinin parenteral yolla karşılanmasıdır. Enteral olarak beslenemeyecek ya da enteral yolla gerekli besin ihtiyacını yeterli olarak karşılayamayacak olan tüm yenidoğanlara TPB başlanmalıdır. Prematürelde kronik akciğer hastalığı, ağır intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve geç başlangıçlı sepsis gibi eşlik eden problemler sık olarak gözlenmekte ve buna bağlı olarak da bu prematürel aynı gebelik yaşındaki fetusun büyüme hızını yakalayamamaktadır¹². Prematürelerin doğumdan sonraki enerji ihtiyaçları aynı gebelik yaşındaki fetusunki ile eş değer hatta daha fazladır, endojen nitrojen depoları ise sınırlıdır. Bu nedenle özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (<1500g) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) (<1000g) prematürel için erken ve yoğun parenteral beslenme çok önemlidir. Saatler içerisinde vakit kaybedilmeden total parenteral beslenme hemen başlanmalıdır.

Erken yoğun parenteral beslenmede, yaşamın ilk saatlerinde protein 2,5-3 g/kg/gün, lipid 1 g/kg/gün, glukoz 6-8 mg/kg/gün infüzyon hızında başlanır ve 24-48 saatte protein 3-3,5 g/kg/gün, lipid 2-3 g/kg/gün, enerji miktarı da ortalama 90-100 kcal/kg/gün olacak şekilde artırılır¹. Erken yoğun parenteral beslenme, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde tartı kaybını azaltır, büyüme ve nörogelişimi hızlandırır^{13,14}.

3.1.1. Enerji

Parenteral beslenmede en önemli noktalardan biri protein katabolizmasını önleyip, pozitif nitrojen dengesini oluşturacak enerji ve protein ihtiyacını karşılamaktır. Prematüre yenidoğanların glikojen ve yağ depoları az olduğu için enerji depoları da düşüktür. Özellikle ÇDDA ve ADDA prematürelere erken dönemde yeterli enerji ve protein verilmezse, düşük enerji depoları ve yüksek enerji ihtiyaçları nedeniyle bu bebeklerde protein katabolizması ortaya çıkar^{15,16}.

Sağlıklı prematüre bebeklerin metabolik gereksinimleri ve büyümeyi intrauterin büyüme hızına yakın düzeyde sürdürebilmeleri için gerekli olan günlük enerji miktarı 120-130 kcal/kg'dır^{15,17}. Enerji için gerekli olan kalori ilk olarak protein dışı kaynaklardan karşılanır. Karbonhidratlar ve yağlar bu protein dışı enerji kaynaklarını

oluşturur. Karbonhidratlarla yağlar arasında da belli bir denge olmalıdır. Çünkü karbonhidratların aşırı alımı glukozun yağ dokuya dönüşümüne neden olur, bu esnada ortaya çıkan karbondioksit, parsiyel karbondioksit basıncını (PaCO₂) artırır^{18,19}. Kalorinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %30-35'inin de yağlardan gelmesi idealdir¹⁵.

3.1.2. Glukoz

Glukoz, erken postnatal dönemde TPB'de birincil enerji kaynağıdır. Glukozun kaynağı glikojen depolarıdır ve üçüncü trimestra kadar glikojen yapılamadığı için çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glikojen deposu azdır²⁰. Bu nedenle doğumdan hemen sonra uygun hızda glukoz infüzyonu başlanmalı ve seri kan şekeri takipleri ile infüzyon hızı ayarlanmalıdır.

Prematüre bebekler, endojen glikojen depolarının az olması ve prematüriteye eşlik eden hastalıklara bağlı olarak enerji tüketimlerinin fazla olması nedeniyle hipoglisemi riski taşırlar. Bu nedenle doğumdan hemen sonra kan şekerini 47-120 mg/dl düzeyde tutacak şekilde 6-8 mg/kg/dk hızında glukoz infüzyonu başlanmalıdır^{21,22}. Hiperglisemi gelişmediği sürece glukoz infüzyonu 10-12 mg/kg/dakika hızına kadar artırılabilir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı, stabil olmayan prematürelere azalmış insülin sekresyonu ve insülin rezistansı nedeniyle özellikle yaşamın ilk birkaç günü hiperglisemi gelişebilir²³. Glukoz infüzyon hızının yavaş yavaş azaltılması ile hiperglisemi azalır. Glukoz infüzyon hızı 4 mg/kg/dk'ya düşülmesine rağmen hiperglisemi düzelmemiş ise insülin infüzyonu başlanmalıdır.

3.1.3. Aminoasitler

Prematüre bebekler doğumdan sonra enteral ya da parenteral olarak beslenemezse, düşük enerji depoları nedeniyle vücudun ana yapıtaşı olan proteinler yıkıma uğrar. Yapılan çalışmalarda glukoz ile birlikte yaşamın ilk gününde aminoasit infüzyonuna başlanmasının protein katabolizmasını azalttığı ve net protein büyümesini artırdığı görülmüştür^{24,25}. Bunun yanı sıra glukoz ile birlikte başlanan aminoasit infüzyonu, insülin sekresyonunu arttırarak ÇDDA prematürelere hiperglisemi riskini azaltır²⁶. Ortalama protein gereksinimi 3-3,5 g/kg/gün'dür (Vücut bileşimindeki değişiklikler için 0,3

g/kg/gün, normal büyüme için 2,2-2,5 g/kg/gün, idrar ve deri yoluyla olan zorunlu protein kaybını yerine koymak için 1 g/kg/gün)¹⁵. Yapılan çalışmalar 2 g/kg/gün proteinin doğumdan hemen sonra başlanmasının güvenli olduğunu göstermektedir²⁷.

3.1.4. Lipidler

Lipidler, protein dışı enerjinin ana kaynağıdır. Prematüre bebeklerde esansiyel yağ asidi ve yüksek enerji ihtiyacını karşılarlar¹⁵. Yağda eriyen vitaminlerin çözünmesini sağlarlar. Parenteral olarak beslenen prematüre bebeklerde lipid desteğine başlanmazsa 3-7 gün gibi kısa sürede esansiyel yağ asidi eksikliği oluşur²⁸. Esansiyel yağ asidi eksikliği 0,5-1 g/kg/gün lipid infüzyonu ile önlenir¹⁵. Günümüzde birçok merkez erken yoğun parenteral beslenme (6-8 mg/kg/gün infüzyon hızında glukoz, 3 g/kg/gün protein) yaklaşımını yaşamın ilk saatlerinden itibaren uygulamaktadır, fakat erken dönemde lipid başlanması ile ilgili hala bazı çekinceler bulunmaktadır. Bunun nedeni lipid infüzyonunun; akciğer hastalıklarını kötüleştirilmesi, bilirubinin albüminde ayrılması, santral sinir sistemi hasarı, trombositopeni ve sepsis ile ilişkilendirilmesinden kaynaklanmaktadır²⁹. Yapılan araştırmalarda ÇDDA ve ADDA prematürelerde yaşamın ilk günü başlanan lipid infüzyonun iyi bir şekilde tolere edildiği açıkça gösterilmiştir^{16,30}. Prematüre bebeklerde postnatal ilk gün 0,5-1 g/kg/gün lipid infüzyonunun başlanması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 200-250 mg/dL'yi aşmayacak şekilde aşamalı olarak 3-3,5g/kg/gün'e artırılması genel olarak önerilen yaklaşımdır^{29,31}.

Lipid emülsiyonlarının %10'luk ve %20'lik olmak üzere 2 formu vardır. %10'lukta 10 g/dL (110 kcal/dL), %20'likte 20 g/dL (220 kcal/dL) trigliserid bulunur. Hem birim hacimde enerji içeriğinin daha yüksek olması, bu nedenle volüm fazlalığı yapmaması, hem de fosfolipid içeriği daha az olması nedeniyle prematürelerde %20'lik lipid solüsyonları tercih edilir^{1,15,32}. Lipid solüsyonları sürekli ya da aralıklı infüzyon şeklinde verilebilir. Prematüre bebeklerde aynı dozda aralıklı infüzyon ile lipid alanlarda, sürekli infüzyon şeklinde lipid alanlara göre daha yüksek ve daha değişken serum trigliserid düzeyleri tespit edilmiştir^{29,33}. Bu nedenle lipid solüsyonlarının 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından içeri taşınması için enerjiye bağımlı karnitin palmitoiltransferaz enzimi gereklidir¹. Orta zincirli yağ asitlerini mitokondri membranından içeri taşımak için ise enerji gerekmez, bu nedenle MCT içeren

lipid solüsyonları tercih edilir. Karnitin yağ metabolizmasında rol oynayan önemli bir aminoasittir. Anne sütünde ve formül mamalarda bulunur, fakat günümüzde parenteral beslenmede rutin olarak kullanılmamaktadır. Bir meta-analizde TPB ile karnitin verilmesinin kilo alımı, lipid toleransı ve ketogenezis üzerinde olumlu etkisi olmadığı görülmüştür³⁴. Prematüre bebeklerin sentez ve depo kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle iki haftayı geçen uzamış parenteral beslenmede karnitin TPB'ye eklenebilir³⁵.

Parenteral beslenen prematürelere esansiyel yağ asitlerinin tek kaynağı lipid solüsyonlarıdır. Linoleik asit (LA;18:2 ω -6) ve alfa linolenik asit (ALA;18:3 ω -3) esansiyel yağ asitleridir, ω -6 ve ω -3 uzun zincirli poliansature yağ asitlerinin (LC-PUFA) prekürsörleridir. Linoleik asitin en önemli metaboliti araşidonik asit (AA), alfa linolenik asitin en önemli metabolitleri eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokzaheksaenoik asit (DHA)'tir. DHA ve AA beyin ve retinadaki membran lipidlerinin ana komponentleridir³⁶. ω -3 LC-PUFA'nin retina ve görme üzerinde önemli bir rolü vardır³⁷. Lipid preparatlarında ω -6 yağ asitlerinin artması, proinflamatuvar eikozanoidlerin (prostoglandin E2, lökotrien B4) yapımını arttırarak lipid peroksidasyon riskini attırır^{31,38}. Soya bazlı lipidler inflamatuvar etkisi fazla olan ω -6 PUFA'yı yüksek oranda içerir. Bu nedenle yeni lipid preparatları geliştirilirken ω -6 PUFA'nın azaltılması üzerinde durulmuştur. Zeytinyağı bazlı lipid preparatlarında oksidasyona karşı daha dirençli olan MUFA arttırılmış, PUFA azaltılmıştır. Bu nedenle soya bazlı lipidlere göre anti inflamatuvar etkisi daha fazladır, fakat içeriğindeki ω -3 PUFA optimal düzeyde değildir¹¹. ω -3 düzeyini arttırmak için, ω -3'ten zengin olan balık yağı lipid karışımlarında kullanılmıştır. Balık yağı içeren lipid preparatlarının intestinal yetmezlik ilişkili karaciğer hastalıklarını önlemede ve tedavide etkili olduğu görülmüştür³⁹⁻⁴². Omega 3 içeren çoklu lipid preparatı (SMOF lipid[®]) soya yağı, orta zincirli yağ asidi, zeytinyağı ve balık yağını fizyolojik oranda içerir, bu nedenle diğer lipid preparatlarına göre daha üstündür.

3.1.5. Vitaminler

Vitaminler ilk günden itibaren TPB'ye eklenmelidir. Total parenteral beslenmeye eklenmesi önerilen vitamin miktarları Tablo 2'de verilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde suda çözünen vitaminler için Soluivit N[®], yağda çözünen vitaminler için Vitalipid N Infant[®] kullanılmaktadır. Soluivit N[®] 1ml/kg/gün dozunda aminoasit

sıvısının içine, Vitalipid N Infant® <2,5 kg ise 4ml/kg/gün, >2,5 kg ise 10 ml/gün şeklinde lipid sıvısının içine konulmaktadır.

Tablo 2. Yenidoğanlarda önerilen vitamin miktarları*.

	Term (günlük doz)	Preterm (mg/kg/gün)	Cernevit® (5 ml)	Soluvit N® (10 ml)	Vitalipid N Infant® (10 ml)
Vitamin A (IU)	2300	1640	3500	-	2300
Vitamin D (IU)	400	160	220	-	400
Vitamin E (IU)	7	2,8	11,2	-	7
Vitamin K (µg)	200	8	-	-	200
Vitamin B6 (µg)	1000	180	4530	4900	-
Vitamin B12 (µg)	1	0,3	6	5	-
Vitamin C (mg)	80	25	125	100	-
Biotin (µg)	20	6	69	60	-
Folik acid (µg)	140	56	414	400	-
Niacin (mg)	17	6,8	46	40	-
Pantotenik asit (mg)	5	2	16,15	16,5	-
Riboflavin (µg)	1400	150	4140	4900	-
Tiamin (µg)	1200	350	3510	3100	-

*15 numaralı kaynaktan alınmıştır.

3.1.6. Minareller

Sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfor günlük olarak TPB sıvısına eklenmelidir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde kalsiyum ve magnezyum kan düzeylerine göre ilk üç günde; sodyum, potasyum, klor ve fosfor üçüncü günden itibaren TPB sıvısına eklenmektedir. Sodyum, potasyum ve klor hayati öneme sahip minerallerdir, fizyolojik ve anormal sıvı kayıplarında ihtiyaç artar. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum miktar olarak vücutta en fazla bulunan minerallerdir, eksikliklerinde kemik mineralizasyonu bozulur²¹. Günlük önerilen mineral ihtiyacı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Önerilen günlük mineral ihtiyacı *.

Mineral	Gereken miktar
Sodyum	0-3 meq/kg/gün (ilk 1 hafta) 3-6 meq/kg/gün (1. haftadan sonra)
Potasyum	0-2 meq/kg/gün (ilk 1 hafta) 1-3 meq/kg/gün (1. haftadan sonra)
Klor	2-3 meq/kg/gün
Kalsiyum	150-200 mg/kg/gün
Magnezyum	15-25 mg/kg/g
Fosfat	20-40 mg/kg/gün

*15 numaralı kaynaktan alınmıştır.

3.1.7. Eser Elementler

Eser elementler; enzim aktivitesi, protein ve lipid metabolizması, immün/inflamatuvar düzenleme gibi çeşitli hücre fonksiyonlarında rol oynarlar²¹. Demir, çinko, bakır, manganez, selenyum, flor, iyot parenteral beslenme sıvılarına eklenmelidir. Önerilen günlük eser element miktarları Tablo 4’te verilmiştir. Genel olarak eser elementlerin iki haftada bir TPB sıvısına eklenmesi önerilmektedir¹⁵. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde eser elementler için 15 günden sonra Tracutil® TPB sıvısı içinde verilmektedir (Tablo 5).

Tablo 4. Önerilen günlük eser element miktarları*.

Element	Vücut ağırlığı <1000 g (µg/kg/day)	Vücut ağırlığı 1000-1500 g (µg/kg/day)
Çinko	400	400
Bakır ^a	20	20
Selenyum	1,5-4,5	1,5-4,5
Krom ^b	0,05-0,3	0,05-0,3
Manganez ^a	1	1
Molibden	0,25	0,25
İyot	1	1
Demir	100-200	100-200

^a obstrüktif sarılığı olanlara verilmemeli, ^b renal disfonksiyonu olanlara verilmemeli

*21 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Tablo 5. Tracutil® içeriği.

İçerik	Miktar (mg)*	Eş değeri
Demir (2) klorür	6.958	Demir
Çinko klorür	6.815	Çinko
Manganez (2) klorür	1.979	Manganez
Bakır klorür	2.046	Bakır
Krom (3) klorür	0.053	Krom
Sodyum molibdat	0.0242	Molibden
Sodyum selenit	0.0789	Selenyum
Sodyum florür	1.260	Flor
Potasyum iyodür	0.166	İyot

*10 ml'lik ampulde

3.1.8. Sıvı-Elektrolit

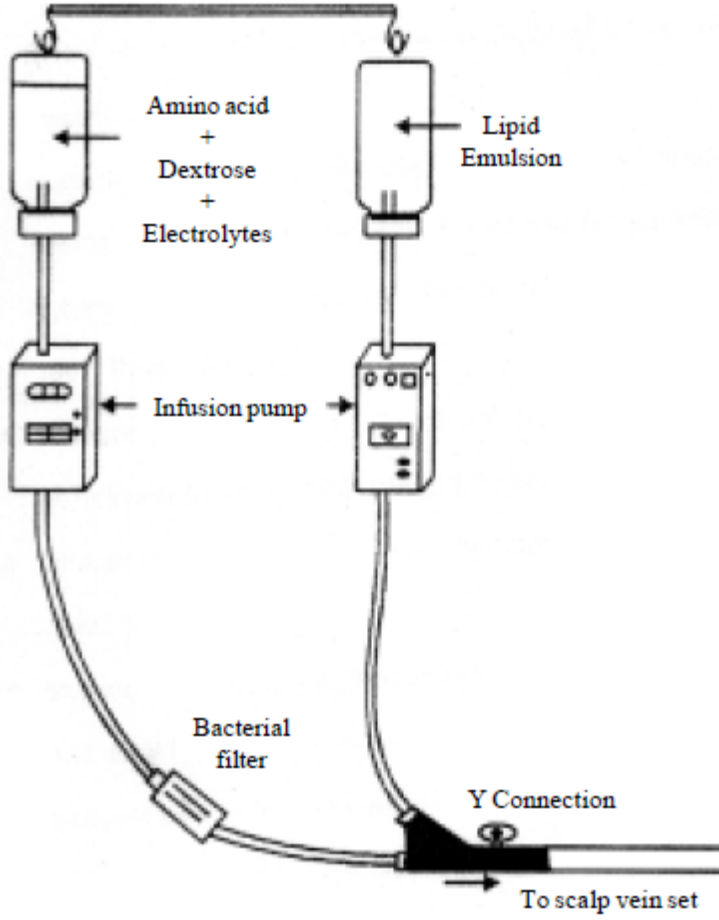
Erken postnatal dönemde sıvı ve elektrolit tedavisinin düzenlenmesi önemlidir. Yaşamın ilk günü böbrek işlevleri ve asit-baz dengesi yeterli olmadığı için elektrolit verilmez¹. Çoğu yenidoğanın doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca idrarla sıvı kaybı azdır. Bu dönemde 60-80 ml/kg/gün sıvı verilmesi genellikle yeterlidir, daha sonra böbrek işlevlerinin düzelmesi ile verilen sıvı 15-20 ml/kg/gün artırılarak bir haftanın sonunda 150-180 mL/kg/gün'e kadar çıkarılır^{1,15, 43}. Vücut ağırlığı, alınan total sıvı ve çıkarılan idrar miktarı, serum sodyum düzeyi, idrar ve kan osmolarite takibi düzenli yapılmalıdır. Dehidratasyon veya aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

3.1.9. Veriliş Yolu ve Monitörizasyon

Total parenteral beslenme sıvıları dekstroz konsantrasyonuna ve osmolaritesine göre periferik veya santral venöz yol ile verilebilir. Konsantrasyonu %12,5'ten fazla olan dekstroz solüsyonları asidik pH'ya sahiptir ve periferik venleri irrite eder^{1,15,44}. Bu nedenle santral venöz yol ile verilmelidir. Aminoasit-dekstroz solüsyonuna eklenen elektrolitler ve mineraller solüsyonun osmolaritesini artırır. Hipertonik solüsyonların da santral venöz yoldan verilmesi gerekir. Aminoasit solüsyonu ve lipid solüsyonu iki ayrı yoldan Y bağlantı ile birleşerek verilir (Resim 1). TPB bağlantısı ilaç ya da diğer medikasyonlar nedeniyle kesintiye uğratılmamalıdır, bu nedenle ilaçlar ayrı bir intravenöz yol ile verilmelidir. Yenidoğanlarda başka bir santral yol da umbilikal ven kateterizasyonudur.

TPB alan yenidoğanların düzenli ve titiz bir şekilde takiplerinin yapılması gereklidir. Bu şekilde komplikasyonlar erken evrede yakalanabilir ve beslenmenin klinik faydaları dökümente edilebilir. Tablo 6’da TPB alan yenidoğanların izlem şeması görülmektedir.

Resim 1. TPB sıvılarının birleşimi*.



* 44 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Tablo 6. TPB alan yenidoğanların izlem şeması *

Parametre	Sıklık
Kan şekeri	Glukoz infüzyon hızı arttırılırken günde 2-3 kez Glukoz infüzyon hızı sabit iken günde 1 kez
İdrar glukozu	Bakılan her idrar örneğinde
Serum elektrolitleri	Başlangıçta haftada 2 kez, sonra haftada 1 kez
Üre	Başlangıçta haftada 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kalsiyum, magnezyum, fosfor	Haftada 1 kez
Serum albümin	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
Beslenme	
Enerji	Kcal/kg/gün
Protein	Gram/kg/gün

*15 numaralı kaynaktan alınmıştır.

3.1.10. Komplikasyonlar

Total parenteral beslenmede görülen komplikasyonlar: Hipoglisemi (plazma glukoz<54 mg/dl), hiperglisemi (plazma glukoz>150 mg/dl) (dekstroz ilişkili); azotemi ve metabolik asidoz (protein ilişkili); hiperlipidemi (trigliserid>200 mg/dl) (lipid ilişkili); vitamin, mineral ve eser element eksikliği; katater ilişkili komplikasyonlar (sepsis, tromboz, emboli, damar dışına sıvı sızması) ve kolestazdır¹⁵. Total parenteral beslenmenin hazırlanması ve uygulanmasında titizlik ve dikkat gösterilmesi, yakın metabolik izlem yapılması, minimal enteral ve tam enteral beslenmenin mümkün olduğunca erken başlanması ile bu komplikasyonların çoğunun önüne geçilebilir.

3.2. Kolestaz

Prematüre bebeklerde gelişen kolestaz, TPB'nin en önemli yan etkilerinden birisidir⁴⁵. Uzun süreli total parenteral beslenmeye bağlı olarak gelişir ve TPB süresinin iki haftayı aştığı durumlarda sıklığı artar⁴⁶. Uzun süreli TPB alan infantlarda %40-60 oranında görülür^{3,47}. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu ve temelde yenidoğan karaciğerinin immatüritesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, kısa barsak sendromu, tekrarlayan sepsis ve geç enteral beslenme kolestaz oluşumunu arttıran önemli nedenlerdir³.

3.2.1. Tanım

Parenteral beslenmenin komplikasyonu sonucu oluşan kolestaz çoğu kaynakta "Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz (PNAC) (*parenteral nutrition-associated liver disease*)" olarak adlandırılmaktadır. PNAC; karaciğer hasarına yol açan başka bir neden olmaksızın, yalnızca parenteral beslenmeye bağlı gelişen kolestaz olarak tanımlanır. Günümüzde bu tanımın yerini "İntestinal yetmezlik ilişkili karaciğer hastalığı (IFALD){*intestinal failure-associated liver disease*}" almıştır⁴⁷. IFALD, intestinal yetmezliği olan hastalarda çeşitli medikal ya da cerrahi tedavilere bağlı olarak gelişen kolestatik karaciğer hastalığıdır. Hasta ilişkili ve tedavi ilişkili birçok faktörü ve risk faktörünü kapsar. IFALD diyebilmek için TPB dışında direkt olarak karaciğer hasarına yol açan diğer hastalıklar dışlanmış olmalıdır.

Total bilirubin<5 mg/dl ise konjuge bilirubin>1 mg/dl, total bilirubin>5 mg/dl ise total bilirubinin %15-20'sini aşan konjuge bilirubin yüksekliği kolestaz olarak tanımlanır^{46,48}.

3.2.2. Patogenez

1) İmmatür karaciğer fonksiyonu: IFALD'in risk faktörleri olan prematürite, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği bize patogenezde immatüritenin önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı <500 g olan bebeklerde IFALD riskinin, >750 g olanlara göre 30 kat fazla olduğu görülmüştür⁴⁹. 62 prematüre bebek ile yapılan diğer bir çalışmada ise doğum ağırlığı <1000 g bebeklerin %50 sinde kolestaz gelişirken, >1500 g bebeklerin %7'sinde kolestaz gelişmiştir⁵⁰.

2) İnflamatuvar mediatörler: Geçirilen sepsis atakları inflamatuvar mediatör salınımını arttırdığından IFALD'ın ağırlığını da artırır.

3) Kısa barsak sendromu: Diğer nedenlerle TPB alan hastalara göre kısa barsak sendromlu hastalarda kolestatik karaciğer hastalığı daha sık görülür⁵¹. Çünkü bu hastalarda bakteriyel translokasyon ve sepsis sıklığı artmıştır, barsaktan salgılanan hormonların ve safra asitlerinin sekresyonu bozulmuştur. Bu hastalarda TPB süresi ve rezeke edilen barsak segmentinin uzunluğu da IFALD gelişiminde önemlidir.

4) Lipidler: Soya bazlı lipid preparatları, parenteral beslenmede en sık kullanılan lipidlerdir, ω -6 yağ asitlerinden zengin olduğu için IFALD'ı olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında ω -6'nın azaltılıp ω -3'ün artırılması ile TPB'ye bağlı karaciğer hasarında ve kolestazda azalma olduğu görülmüştür^{52,53}.

5) Aminoasitler: IFALD'ın patogeneğinde aminoasitlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür, fakat insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda aminoasit infüzyonu ile IFALD ilişkisi doğrulanamamıştır⁴⁷.

6) Karbonhidrat fazlalığı: TPB ile karbonhidratın fazla alınması, insülin salınımını artırarak yağ asidi sentezinde görevli enzim reseptör sayısında artışa yol açar. Böylece karaciğer yağlanması oluşur.

7) Diğer: Bakır ve manganez safra yolu ile atılır. Bu nedenle kolestazi olan hastalarda bakır ve manganez birikimi olabileceği, bunun da hepatik hasarı arttıracığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli TPB alan hastalarda bakır ve manganez düzeyleri artmış olarak bulunmuş, fakat bu elementlerin direkt etki ile kolestaza yol açtığını gösteren kanıt yoktur⁵⁴.

3.2.3 Klinik

IFALD'ın kliniği TPB'ye başladıktan en az iki hafta sonra gelişen sarılık ve direkt bilirubin yüksekliği ile karakterizedir. Direkt bilirubin yüksekliğine ek olarak hafif-orta düzeyde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gamma glutamil transferaz (GGT) yüksekliği de görülebilir. Parenteral beslenme dışında kolestaza neden olabilecek diğer majör nedenler dışlanmalıdır.

IFALD'da yağlanmadan siroza kadar değişebilen histopatolojik bulgular görülebilir. Parenteral beslenme devam ettikçe karaciğer hasarı artar, oral beslenme açılıp parenteral beslenme azaldıkça karaciğer hasarı azalır. Kolestaz ve karaciğer enzim yüksekliği parenteral beslenme kesildikten sonra düzelir, bazı hastalarda ALT yüksekliği persiste edebilir⁵⁵.

3.2.4. Tedavi

1) Enteral beslenme: IFALD'ın tedavisindeki en önemli basamak, enteral beslenmenin mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır. Karaciğer hasarını en aza indirebilmek için parenteral beslenme süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalı, minimal veya tam enteral beslenmeye olabildiğince erken geçilmelidir. Erken dönemde küçük miktarlarda (5-25 mL/kg/gün) anne sütü başlanmasına, erken minimal enteral beslenme veya trofik beslenme denilmektedir¹. Minimal enteral beslenme intestinal epitel hücre gelişimini, enzim aktivitesini ve motiliteyi arttırır⁵⁶. Nekrotizan enterokolit riskini azaltır, bağırsak atrofisini önler, gastrointestinal sistemin, özellikle ince bağırsakların olgunlaşmasını hızlandırır, enteral beslenme intoleransını, parenteral beslenme süresini ve ilişkili komplikasyonları, özellikle kolestazı azaltır ve hastanede yatış süresini kısaltır.

Hastalar minimal enteral beslenmeyi tolere edemeseler bile emme refleksleri desteklenmelidir. Bu sayede enteral beslenmeye ve nazogastrik tüpten biberona geçişleri daha hızlı olur. Sürekli beslenme, bolus beslenmeye göre daha iyi tolere edildiğinden sürekli beslenme ile daha kısa sürede parenteral beslenme ihtiyacı ortadan kalkabilir.

Orta derecede kolestaz ve karaciğer disfonksiyonu olan hastaların çoğunda parenteral beslenmenin kesilmesi ile iyileşme görülür. Kısa barsak sendromu olan infantlar enteral beslenmeyi daha zor tolere ettiklerinden bu hastalarda kolestazın düzelmesi daha uzun sürede olabilir.

2) Sepsisten korunma: IFALD gelişen hastalarda sepsis önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Katater ilişkili ya da enteral beslenememe sonucu bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı olarak sepsis gelişebilir. Steriliteye dikkat edilmesi, sepsis gelişmesi durumunda da hızlıca antibiyotik tedavisinin başlanması hayati öneme sahiptir.

3) Ursodeoksikolik asit: Ursodeoksikolik asit tedavisinin (10-30 mg/kg/gün) teorik olarak safra asit salınımı arttırdığı bilinmektedir. IFALD'da etkili olduğuna dair kesin

kanıt bulunmamakla birlikte prematüre bebeklerde kullanımı güvenli, bilirubin değerlerindeki düşüşü hızlandıran umut vaadeden bir ilaçtır^{57,58}.

4) Balık yağı içeren lipidler: Birçok çalışmada, IFALD gelişen hastalarda soya bazlı lipidlerin yerine balık yağı içeren lipidlerin kullanımının tedavide etkili olduğu görülmüştür^{59-62,60}. İntestinal yetmezliği (kısa barsak sendromu) olup soya bazlı lipid preparatı alırken IFALD gelişen 182 infant üzerinde yapılan bir çalışmada balık yağı başlandıktan sonra hastaların %86'sında kolestazın gerilediği görülmüştür⁶¹.

5) Omega 3 içeren çoklu lipidler (SMOF lipid®): Omega 3 içeren çoklu lipid preparatlarının kullanımının IFALD'ın progresyonunu azalttığını gösteren çalışma sayısı sınırlıdır^{61,62}. SMOF lipid® IFALD'ın tedavisinde kullanılır diyebilmek için henüz yeterli kanıt yoktur, fakat IFALD'ın gelişimini önlemede ya da hastalığın progresyonunu geciktirmede etkili olduğu ihtimali artmaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, hastane etik kurulundan onay alınarak, kesitsel retrospektif nitelikte yürütülmüş bir tez çalışmasıdır. Etik kurul araştırma protokolünün kodu: KOU KAEK 2015/107.

4.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olup en az 14 gün total parenteral beslenme alan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. 01/01/2009-01/02/2012 tarihleri arasında yatan ve TPB içerisinde zeytinyağı bazlı lipid (Clinoleic®) alan hastalar Grup 1; 02/02/2012-30/11/2014 tarihleri arasında yatan ve TPB içerisinde omega 3 içeren çoklu lipid (SMOF lipid®) preparatı alan hastalar Grup 2 olarak belirlendi.

4.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde kolestaz (direkt bilirubin ve karaciğer enzim yüksekliği) gelişmesi
- Konjenital enfeksiyona bağlı kolestaz
- Konjenital gastrointestinal sistem (GİS) anomalisi (operasyon gerektiren)
- Hepatobilier trakt obstrüksiyonu
- Kalıtsal metabolik hastalık
- Hipotiroidi tanısı alıp tiroid ilacı başlanması

4.3. Hastaya Ait Veriler

Tüm hastaların demografik bilgileri, beslenme bilgileri ve prematüriteye eşlik eden sorunları dosyaları taranarak kaydedildi.

-Demografik bilgiler: Cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), yatış süresi.

-Beslenme bilgileri: Total parenteral beslenme süresi, lipid süresi, tam orale geçiş süresi, beslenme şekli.

-Prematüriteye eşlik eden sorunlar: Erken ve geç sepsis, tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), intrakranial kanama, kolestaz, hipotiroidi, nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriyozus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) .

Kolestazı olan hastalar ayrıca değerlendirildi. Demografik bilgileri, beslenme bilgileri ve prematüriteye eşlik eden sorunları yanı sıra kolestazın başladığı ve bittiği gün, kolestaz taraması, kolestaza yönelik aldığı ilaç tedavisi, taburculukta kolestaz bilgileri tarandı.

Erken ve Geç Sepsis: Doğumdan sonraki ilk üç günde ortaya çıkan sepsis “erken sepsis”; doğumdan sonraki 4-30. günde ortaya çıkan sepsis “geç sepsis” olarak tanımlandı⁶³. Sepsis sırasında alınan kan kültüründe üreme olması “kanıtlanmış sepsis”; klinik bulgularla sepsis düşünülüp tedavi başlanması ve başlanan tedavi ile sepsis bulgularında gerileme olması “klinik sepsis” olarak değerlendirildi.

Tedavi Gerektiren ROP: ≤34 hafta doğan tüm bebekler ROP açısından tarandı. Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gebelik yaşı < 27 hafta olan bebeklere düzeltilmiş 30-31. haftada, ≥ 27 hafta olan bebeklere ise postnatal 4. haftada yapıldı. Muayene bulguları ICROP’a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre sınıflandırıldı⁶⁴. Zon I’de evre 1 veya evre 2 ROP ve “artı” hastalık, zon I’de evre 3 ROP, zon II’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “artı” hastalık olan bebeklere ROP tedavisi planlandı.

Intrakranial Kanama: Tüm hastalara yatışlarının ilk üç günü içerisinde periventriküler/intraventricüler kanama (PV/İVK) açısından transfontanel ultrasonografi yapıldı. PV/İVK sınıflamasında Papile sınıflaması kullanıldı⁶⁵. Grade 1: germinal matrikse sınırlı kanama, Grade 2: intraventricüler kanama, Grade 3: intraventricüler kanama ve ventriküler dilatasyon, Grade 4: intraventricüler ve intraparakimal kanama olarak değerlendirildi.

Kolestaz: Total bilirubin<5 mg/dl ise konjuge bilirubin>1 mg/dl, total bilirubin>5 mg/dl ise total bilirubinin %20’sini aşan konjuge bilirubin yüksekliği kolestaz kriteri olarak kabul edildi⁴⁸.

Nekrotizan Enterokolit: Abdominal distansiyonu ve beslenme intoleransı olan gastrik rezidüleri artan ve safralı kusan, fizik muayenede gerilmiş barsak ansları palpe edilen hastalar NEK olarak değerlendirildi. Klinik evrelemede Bell sınıflaması kullanıldı⁶⁶.

Patent Duktus Arteriyozus: Tüm hastalara doğum sonrası 24-48. saatte ekokardiyografi yapıldı. Orta ve geniş büyüklükte PDA saptanan, ek olarak solunum desteğinde artış, sol ventrikül yetmezliği bulguları ve/veya hepatomegalisi olan hastalara medikal PDA tedavisi verildi. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalara cerrahi ligasyon uygulandı.

Bronkopulmoner displazi: En az 28 gün ≥ 21 O₂ gereksinimi olan hastalar BPD açısından sınıflandırıldı⁶⁷.

Tablo 7. Bronkopulmoner displazi sınıflaması*

Gebelik yaşı	<32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	Düzeltilmiş 36. hafta veya taburculukta (hangisi önce ise)	Postnatal 56. gün veya taburculukta (hangisi önce ise)
Hafif BPD	O ₂ gereksiniminin olmaması	O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	O ₂ gereksiniminin < 30 olması	O ₂ gereksiniminin < 30 olması
Ağır BPD	O ₂ gereksiniminin ≥ 30 olması ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	O ₂ gereksiniminin ≥ 30 olması ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

*67 numaralı kaynaktan alınmıştır.

4.4. Beslenme

Enteral ve parenteral beslenme prokolleri her iki grupta da aynı idi. Doğumdan sonraki ilk gün tolere eden tüm hastalara minimal enteral beslenme başlanmıştı. İzleyen günlerde beslenme < 1000 g ise 10 ml/kg/gün, ≥ 1000 g ise 20 ml/kg/gün olacak şekilde arttırılmıştı.

TPB protokolü her iki dönemde aynı şekilde ve aynı endikasyonla verilmişti:

-Protein: İlk gün 2,5 g/kg, ikinci gün ve sonrası 3,5 g/kg olarak parenteral beslenmeye eklenmişti.

-Lipid: TPB sıvısının ünitelerde hazırlandığı ilk saatte (doğumdan sonra ilk 24 saat içinde) parenteral beslenmeye eklenmişti. İlk gün 1,5 g/kg'dan başlanıp, 48-72. saatte 3 g/kg'a kadar çıkarılmıştı.

-Glukoz: Glukoz infüzyon hızı 6-8 mg/kg/dk hızında başlanmıştı.

-Elektrolitler: Sodyum, potasyum, klor doğum sonrası 3. günde; Ca ve Mg kan düzeylerine göre ilk 3 günde parenteral beslenmeye eklenmişti.

-**Vitaminler, Eser elementler:** Yağda ve suda eriyen vitaminler ilk günden itibaren, eser elementler 15. günden sonra parenteral beslenmeye eklenmişti.

4.5. Laboratuvar

TPB alan hastalarda protokol gereği bakılmış olan laboratuvar değerleri dosyalardan kaydedildi. Bu veriler 24. saatte, 14. günde, 4, 6, 8. haftalarda ve TPB bitiminde bakılan total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz (ALP), albümin, INR değerlerini içermektedir.

Kolestaz saptanan hastaların kolestaz nedenlerine yönelik ayrıntılı ek tetkik (batın US, TORCH taraması, metabolik tarama, alfa-1 antitripsin düzeyi) yapıp yapılmadığı kaydedildi.

4.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Zamanlar arası farklılık normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler için Friedman iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kare testi, Yates' kare testi ve Monte Carlo kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

5. BULGULAR

Grup 1’de 136 hasta, Grup 2’de 137 hasta tespit edildi.

Grup 1’deki hastaların 18 tanesinin dosyasına ulaşılamadığı, 3 hasta dış merkezden doğum sonrası 2. haftadan sonra sevk yoluyla hastanemize geldiği için araştırmaya dahil edilemedi. Bir hastada konjenital enfeksiyona bağlı kolestaz, 4 hastada konjenital GİS anomalisi (operasyon gerektiren), 3 hastada kalıtsal metabolik hastalık, 1 hastada hipotiroidi tedavisi başlanmış olduğundan araştırma dışı bırakıldı.

Grup 2’deki hastaların 10 tanesinin dosyasına ulaşılamadığı için araştırmaya dahil edilemedi. 4 hastada konjenital GİS anomalisi (operasyon gerektiren), 2 hastada kalıtsal metabolik hastalık, 5 hastada hipotiroidi tedavisi başlanmış olduğundan araştırma dışı bırakıldı.

Grup 1’de (zeytinyağlı lipid) 106 hasta, grup 2’de (SMOF lipid) 116 hasta araştırmaya dahil edildi. Tablo 7’de iki gruptaki hastaların genel bilgileri özetlenmiştir.

Grup 1’deki hastaların 52’si (%49,1) erkek, 54’ü (%50,9) kız; grup 2’deki hastaların 46’sı (%39,7) erkek, 70’i (%60,3) kızdı. Grup 1’deki hastaların ortalama gebelik yaşı 28,7±2,2 hafta; grup 2’deki hastaların 28,8±2,2 haftaydı. Grup 1’deki hastaların ortalama doğum ağırlığı 1009,4±228,3 gram; grup 2’deki hastaların 1008,5±208,7 gramdı. Grup 1’deki hastaların %34,9’unda (n=37) SGA izlenirken; grup 2’deki hastaların %34,5’inde (n=40) SGA izlendi.

Her iki grubun cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlıkları ve SGA’ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

TPB süresi grup 1’deki hastalarda ortalama 35,9±15,5 gün, grup 2’deki hastalarda 33,1±15 gündü. Lipid süresi grup 1’deki hastalarda ortalama 25,6±12,7 gün, grup 2’deki hastalarda 27,1±13,5 gündü. Tam oral beslenmeye geçiş süresi grup 1’de ortalama 40,5±16,8 gün, grup 2’de 38,1±16,3 gündü.

Her iki grubun TPB süresi, lipid süresi ve tam oral beslenmeye geçiş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1’deki hastaların %60,4’ü (n=60) anne sütü ile beslenirken; grup 2’deki hastaların %81’inin (n=90) anne sütü ile beslendiği görüldü. SMOF lipid alan grupta anne sütü ile beslenme oranı daha fazlaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak görünür farklılık mevcuttu ($p=0,000$).

Grup 1'deki hastaların 41'inde (%38,7); grup 2'deki hastaların 45'inde (%38,8) erken sepsis tanısı vardı. Hastalar geç sepsis açısından değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların 49'unda (%46,2) klinik sepsis, 15'inde (%14,2) kanıtlanmış sepsis; grup 2'deki hastaların 62'sinde (%53,4) klinik sepsis, 11'inde (%9,5) kanıtlanmış sepsis tanısı mevcuttu. Tedavi gerektiren ROP, grup 1'deki hastaların 4'ünde (%3,8); grup 2'deki hastaların 7'sinde (%6) mevcuttu. İntrakranial kanama açısından değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların %22,6'sının (n=24) evre 1, %7,5'unun (n=8) evre 2, %6,6'sının (n=7) evre 3, %4,7'sinin (n=5) evre 4 intrakranial kanaması; grup 2'deki hastaların %19'unun (n=22) evre 1, %6,9'unun (n=8) evre 2, %2,6'sının (n=3) evre 3, %1,7'sinin (n=2) evre 4 intrakranial kanaması tespit edildi. Grup 1'deki hastaların 41'inde (%38,7) medikal tedavi gerektiren PDA, 5'inde (%4,7) cerrahi tedavi gerektiren PDA; grup 2'deki hastaların 42'sinde (%36,2) medikal tedavi gerektiren PDA, 2'sinde (%1,7) cerrahi tedavi gerektiren PDA vardı.

İki grubun geçirilmiş erken ve geç sepsis, tedavi gerektiren ROP, intrakranial kanama ve PDA'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1'deki hastaların %57,5'unda (n=61); grup 2'deki hastaların %26,8'inde (n=31) NEK izlendi. SMOF lipid alan hastalardaki NEK gelişimi zeytinyağlı lipid alanlara göre daha azdı ve istatistiksel olarak görünür farklılık mevcuttu ($p=0,000$).

Grup 1'deki hastaların 63'ünde (%59,4); grup 2'deki hastaların 51'inde (%44) BPD izlendi. SMOF lipid alan hastalarda BPD'nin daha az olduğu görüldü, iki grup arasında BPD açısından istatistiksel olarak farklılık mevcuttu ($p=0,021$). BPD olan hastalar evreleri açısından da değerlendirildi. Grup 1'deki hastaların 33'ü (%31,1) hafif, 19'u (%17,9) orta, 11'i (%10,4) ağır BPD; grup 2'deki hastaların 24'ü (%20,7) hafif, 13'ü (%11,2) orta, 14'ü (%12,1) ağır BPD idi. BPD evreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1'deki hastaların %20,8'inde (n=22) kolestaz saptanırken, grup 2'deki hastaların %15,5'unda (n=18) kolestaz saptandı. İki grup arasında kolestaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Yatış süresi grup 1'deki hastalarda ortalama $60,4\pm 26,5$ gün, grup 2'deki hastalarda $58,3\pm 32,8$ gündü. İki grubun yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. İki gruptaki hastaların genel bilgileri.

	Zeytinyağlı lipid (n:106)	SMOF lipid (n:116)	p değeri
Erkek	52 (%49,1)	46 (%39,7)	,117
Kız	54 (%50,9)	70 (%60,3)	
Gebelik yaşı, hafta	28,7±2,2	28,8±2,2	,733
Doğum ağırlığı, gram	1009,4±228,3	1008,5±208,7	,760
SGA			,947
Yok	69 (%65,1)	76 (%65,5)	
Var	37 (%34,9)	40 (%34,5)	
TPB süresi, gün	35,9±15,5	33,1±15	,137
Lipid süresi, gün	25,6±12,7	27,1±13,5	,525
Tam oral beslemeye geçiş süresi, gün	40,5±16,8	38,1±16,3	,251
Beslenme şekli			,000
Anne sütü	64 (%60,4)	94 (%81)	
Formül mama	18 (%17)	4 (%3,5)	
Anne sütü+formül mama	24 (%22,6)	18 (%15,5)	
Erken sepsis			,986
Yok	65 (%61,3)	71 (%61,2)	
Var	41 (%38,7)	45 (%38,8)	
Geç sepsis			,439
Yok	42 (%39,6)	43 (%37,1)	
Klinik sepsis	49 (%46,2)	62 (%53,4)	
Kanıtlanmış sepsis	15 (%14,2)	11 (%9,5)	
ROP			,641
Yok	102 (%96,2)	109 (%94)	
Var	4 (%3,8)	7 (%6)	
İntrakranial kanama			,282
Yok	62 (%58,5)	81 (%69,8)	
Evre 1	24 (%22,6)	22 (%19)	
Evre 2	8 (%7,5)	8 (%6,9)	
Evre 3	7 (%6,6)	3 (%2,6)	
Evre 4	5 (%4,7)	2 (%1,7)	
PDA			,181
Yok	60 (%56,6)	72 (%62,1)	
Medikal tedavi gerektiren	41 (%38,7)	42 (%36,2)	
Cerrahi tedavi gerektiren	5 (%4,7)	2 (%1,7)	
NEK			,000
Yok	45 (%42,5)	85 (%73,3)	
Medikal tedavi	61 (%57,5)	30 (%25,9)	
Cerrahi tedavi	0 (%0)	1 (%0,9)	
BPD			,021
Yok	43 (%40,6)	65 (%56)	
Var	63 (%59,4)	51 (%44)	
BPD evre			,074
Hafif BPD	33 (%31,1)	24 (%20,7)	
Orta BPD	19 (%17,9)	13 (%11,2)	
Ağır BPD	11 (%10,4)	14 (%12,1)	
Kolestaz			,401
Yok	84 (%79,2)	98 (%84,5)	
Var	22 (%20,8)	18 (%15,5)	
Yatış süresi, gün	60,4±26,5	58,3±32,8	,231

Tablo 9. İki gruptaki hastaların 24. saat laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).

	Zeytinyağı lipid (n=106)	SMOF lipid (n=116)	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	4,91 (3,89-5,83)	5,35 (4,30-6,20)	,057
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,38 (0,30-0,43)	0,40 (0,30-0,40)	,493
AST (U/L)	59,0 (45,5-91,0)	63,0 (47,0-91,0)	,382
ALT (U/L)	7,0 (4,0-9,0)	7,0 (6,0-11,0)	,013
GGT (U/L)	94,5 (50,0-279,0) (n=14)	97,5 (77,0-140,5) (n=24)	,754
ALP (U/L)	184,0 (132,5-226,0)	188,0 (146,0-242,5)	,394
Albümin (g/dl)	2,80 (2,5-3,0)	2,83 (2,57-3,03)	,182
INR	1,54 (1,37-1,84) (n=28)	1,54 (1,31-1,83) (n=26)	,665

Tablo 8’de çalışmaya alınan hastaların 24. saatte bakılan laboratuvar değerleri görülmektedir. Total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALP, albümin, GGT ve INR değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmemektedir. 24. saat median ALT değeri SMOF lipid alan grupta, zeytinyağı lipid alanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0,013). Fakat her iki grupta da median ALT değerleri (25 persentil-75 persentil) normal laboratuvar değerleri arasındadır.

Tablo 9’da iki gruptaki hastaların 2,4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri izlenmektedir. 2. haftadaki direkt bilirubin median değeri zeytinyağı lipid alanlarda 0,50 mg/dl (0,44-0,70); SMOF lipid alanlarda 0,40 mg/dl (0,32-0,6) olarak izlenmiştir (p=0,04). SMOF lipid alanlarda 2. hafta direkt bilirubin düzeyi daha düşük bulunmakla birlikte her iki grupta da normal laboratuvar değerleri arasındadır.

2. haftada bakılan median albumin değeri zeytinyağı lipid alanlarda 2,90 g/dl (2,70-3,10) iken SMOF lipid alanlarda 2,61 g/dl (2,44-2,86) saptandı. SMOF lipid alanlarda 2. hafta albümin düzeyi daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000).

4. haftadaki total bilirubin düzeyi SMOF lipid grubunda daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0,015). Ancak, değerler normal sınırdıydı. 4. haftadaki albümin değeri SMOF lipid grubunda daha düşük olarak izlendi(p=0,001).

8. haftadaki ALT değeri SMOF lipid grubunda daha yüksek olarak izlendi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,017$). Ancak, median ALT değerleri her iki grupta da normal aralıktaydı.



Tablo 10. İki gruptaki hastaların 2, 4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).

2. hafta	Zeytinyağı lipid	SMOF lipid	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	2,28 (1,10-3,79) (n=105)	2,80 (1,40-4,20) (n=116)	,077
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,50 (0,44-0,70) (n=105)	0,40 (0,32-0,6) (n=116)	,004
AST (U/L)	25,0 (23,0-33,0) (n=106)	25,0 (20,0-32,5) (n=113)	,100
ALT (U/L)	8,0 (6,0-11,0) (n=105)	7,0 (6,0-10,0) (n=113)	,464
GGT (U/L)	87,0 (36,0-156,0) (n=15)	56,0 (33,5-72,5) (n=21)	0,83
ALP (U/L)	277,0 (218,5-369,0) (n=73)	265,0 (213,0-340,0) (n=90)	,292
Albümin (g/dl)	2,90 (2,70-3,10) (n=105)	2,61 (2,44-2,86) (n=114)	,000
INR	1,12 (1,04-1,20) (n=14)	1,22 (1,14-1,42) (n=9)	,053
4. hafta			
Total bilirubin (mg/dl)	0,95 (0,60-1,84) (n=74)	1,40 (0,80-2,85) (n=70)	,015
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,44 (0,30-0,73) (n=74)	0,50 (0,30-0,70) (n=70)	,609
AST (U/L)	26,0 (23,0-33,7) (n=72)	27,0 (22,0-38,0) (n=69)	,962
ALT (U/L)	10,0 (7,5-13,0) (n=73)	9,0 (7,0-12,5) (n=69)	,842
GGT (U/L)	148,5 (63,0-193,2) (n=12)	64,0 (43,0-149,0) (n=12)	,219
ALP (U/L)	349,5 (255,7-474,7) (n=50)	330,0 (255,7-451,5) (n=54)	,716
Albümin (g/dl)	2,83 (2,68-3,08) (n=74)	2,68 (2,40-2,87) (n=69)	,001
INR	1,11 (1,01-1,24) (n=9)	1,35 (1,22-1,75) (n=4)	,076
8. hafta*			
Total bilirubin (mg/dl)	0,89 (0,50-1,62) (n=14)	2,0 (0,70-2,90) (n=15)	,201
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,43 (0,25-0,97) (n=14)	0,70 (0,30-1,30) (n=15)	,234
AST (U/L)	35,0 (23,5-44,5) (n=13)	37,0 (31,0-74,0) (n=15)	,170
ALT (U/L)	12,0 (8,5-14,0) (n=13)	17,0 (13,0-53) (n=15)	,017
ALP (U/L)	528,0 (408,0-694,5) (n=12)	432,0 (325,0-621,0) (n=13)	,247
Albümin (g/dl)	2,71 (2,47-2,92) (n=14)	2,89 (2,60-3,19) (n=15)	,234
INR	1,12 (1,04-1,20) (n=14)	1,22 (1,14-1,42) (n=9)	,053

* 8. hafta GGT değeri hasta veri sayısının az olması nedeniyle hesaplanamadı.

Tablo 11. İki gruptaki hastaların TPB bitimindeki laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).

	Zeytinyağlı lipid (n=106)	SMOF lipid (n=116)	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	1,01 (0,50-2,26)	1,70 (0,72-3,37)	,002
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,47 (0,30-0,66)	0,45 (0,30-0,70)	,587
AST (U/L)	27,0 (22,0-35,0)	29,0 (22,0-39,0)	,176
ALT (U/L)	10,0 (8,0-13,0)	11,0 (8,0-20,0)	,356
ALP (U/L)	373,0 (300,0-547,0)	365,0 (283,2-512,0)	,635
Albümin (g/dl)	2,90 (2,60-3,20)	2,75 (2,52-3,06)	,024
GGT (U/L)	128,0 (82,7-198,0) (n=18)	72,0 (38,5-110,5) (n=21)	,014
INR	1,10 (1,04-1,30) (n=8)	1,17 (1,11-1,23) (n=6)	,662

TPB bittikten sonra bakılan total bilirubin median düzeyleri zeytinyağlı lipid alanlarda 1,01 mg/dl (0,50-2,26); SMOF lipid alanlarda 1,70 mg/dl (0,72-3,37) idi. SMOF lipid alanlarda TPB bittikten sonra bakılan total bilirubin düzeyi daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,02) (Tablo 10).

TPB bittikten sonra bakılan median GGT düzeyi SMOF lipid alanlarda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,14).

TPB bittikten sonra bakılan median albumin düzeyi SMOF lipid alanlarda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,24).

5.1 Kolestazın Genel Değerlendirmesi

Aldıkları lipid türüne bakılmaksızın kolestaz olan ve kolestaz olmayan hastaların genel bilgileri karşılaştırıldı (Tablo 11). Cinsiyet, gebelik yaşı ve SGA olma iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Kolestaz olanların doğum ağırlığının olmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edildi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,036$).

Total parenteral beslenme süresi, lipid süresi, tam oral beslenmeye geçiş süresi ve yatış süresi kolestaz olanlarda olmayanlara göre daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,05$).

Her iki grupta da anne sütü ile beslenme oranı yüksekti ve iki grup arasında farklılık yoktu ($p>0,05$).

Erken sepsis, geç sepsis, ROP, intrakranial kanama ve PDA oranlarında iki grup arasında farklılık izlenmedi.

Kolestaz olan grupta NEK olma oranı olmayanlara göre daha yüksek izlendi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).

Kolestaz olan grupta, kolestaz olmayanlara göre BPD'nin daha fazla görüldüğü tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,037$). Kolestazlı olan BPD'li hastalar BPD evrelerine ayrıldıklarında, BPD evreleri arasında da istatistiksel olarak farklılık izlendi ($p=0,035$).

Tablo 12. Kolestazı olan hastalar ile kolestazı olmayan hastaların genel bilgileri.

	Kolestazı olmayanlar (n:182)	Kolestazı olanlar (n:40)	p değeri
Erkek	77 (%42,3)	21 (%52,5)	,318
Kız	105 (%57,7)	19 (%47,5)	
Gebelik yaşı, hafta	28,7±2,30	29,1±1,98	,257
SGA			,090
Yok	124 (%68,1)	21 (%52,5)	
Var	58 (%31,9)	19 (%47,5)	
Doğum ağırlığı, gram	1023,1±216,4	944,2±214,9	,036
TPB süresi, gün	31,6±13,8	47,5±14,8	,000
Lipid süresi, gün	24,0±12,0	37,0±13,1	,000
Lipid süresi (zeytinyağlı lipid alanlar), gün	23,7±11,9	32,8±13,1	,003
Lipid süresi (SMOFlipid alanlar), gün	24,3±12,0	42,1±11,5	,000
Tam orale geçiş süresi, gün	36,4±15,4	52,4±15,5	,000
Beslenme şekli			,248
Anne sütü	134 (%73,6)	24 (%60)	
Formül mama	16 (%8,8)	6 (%15)	
Anne sütü+formül mama	32 (%17,6)	10 (%25)	
Erken sepsis			,248
Yok	113 (%62,1)	23 (%57,5)	
Var	69 (%37,9)	17 (%42,5)	
Geç sepsis			,492
Yok	73 (%40,1)	12 (%30)	
Klinik sepsis	88 (%48,4)	23 (%57,5)	
Kanıtlanmış sepsis	21 (%11,5)	5 (%12,5)	
ROP			1,000
Yok	173 (%95,1)	38 (%95)	
Var	9 (%4,9)	2 (%5)	
İntrakranial kanama			,865
Yok	117 (%64,3)	26 (%65,0)	
Evre 1	37 (%20,3)	9 (%22,5)	
Evre 2	14 (%7,7)	2 (%5,0)	
Evre 3	9 (%5,0)	1 (%2,5)	
Evre 4	5 (%2,7)	2 (%5,0)	
PDA			,954
Yok	109 (%59,9)	23 (%57,5)	
Medikal tedavi gerektiren	68 (%37,4)	16 (%40,0)	
Cerrahi tedavi gerektiren	5 (%2,7)	1 (%2,5)	
NEK			,000
Yok	118 (%64,8)	12 (%30,0)	
Medikal tedavi	64 (%35,2)	27 (%67,5)	
Cerrahi tedavi	0 (%0)	1 (%2,5)	
BPD			,037
Yok	95 (%52,2)	13 (%32,5)	
Var	87 (%47,8)	27 (%67,5)	
BPD evre			,035
Yok	95 (%52,2)	13 (%32,5)	
Hafif BPD	45 (%24,7)	12 (%30,0)	
Orta BPD	26 (%14,3)	6 (%15,0)	
Ağır BPD	16 (%8,8)	9 (%22,5)	
Yatış süresi, gün	57,3±30,8	68,2±24,0	,002

5.2. Lipid Türüne Göre Kolestazın Değerlendirilmesi

Grup 1 (zeytinyağlı lipid) ve grup 2 (SMOF lipid)'deki kolestazı gelişen hastaların genel bilgileri ayrı olarak karşılaştırıldı (Tablo 12).

Zeytinyağlı lipid grubunda 22 (%20,8), SMOF lipid grubunda 18 (%15,5) kolestaz hastası mevcuttu ($p>0,05$).

Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların 11'i (%50) erkek, 11'i (%50) kız; SMOF lipid alan kolestazlıların 10'u (%55,6) erkek, 8'i (%44,4) kızdı. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların ortalama gebelik yaşı $29,2\pm 1,7$ hafta; SMOF lipid alan kolestazlıların $28,9\pm 2,2$ haftaydı. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların ortalama doğum ağırlığı $948,1\pm 225,9$ gram; SMOF lipid alan kolestazlıların $939,4\pm 207,1$ gramdı. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların %50'sinde ($n=11$) SGA izlenirken; SMOF lipid alan kolestazlıların %44,4'ünde ($n=8$) SGA izlendi.

İki gruptaki kolestazı gelişen hastaların cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlıkları ve SGA'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

TPB süresi zeytinyağlı lipid alan kolestazlılarda ortalama $45,6\pm 16,4$ gün; SMOF lipid alan kolestazlılarda $49,8\pm 12,5$ gündü. Tam oral beslenmeye geçiş süresi zeytinyağlı lipid alan kolestazlılarda ortalama $49,5\pm 16,9$ gün, SMOF lipid alan kolestazlılarda $55,9\pm 13,1$ gündü.

İki gruptaki kolestazı gelişen hastaların TPB süresi ve tam oral beslenmeye geçiş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Lipid süresi zeytinyağlı lipid alan kolestazlılarda ortalama $32,8\pm 13,1$ gün, SMOF lipid alan kolestazlılarda $42,1\pm 11,5$ gündü. SMOF lipid alan kolestazlıların daha uzun süre lipid aldıkları tespit edildi ve istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,032$).

SMOF lipid alan kolestazlıların anne sütü ile beslenmesi zeytinyağlı lipid alan kolestazlılara oranla daha fazlaydı ve istatistiksel olarak farklılık mevcuttu ($p=0,024$).

Erken sepsis, geç sepsis, ROP, intrakranial kanama açısından iki gruptaki kolestazı gelişen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Bazı hastalarda 14 günden az TPB almalarına rağmen kolestaz geliştiği görüldü. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların 8'inde (%36,4); SMOF lipid alan kolestazlıların 4'ünde (%22,2) 14 günden önce kolestaz gelişmişti. Bu hastalarda TPB'nin yanı sıra ağır sepsis ve NEK gibi kolestaza neden olan diğer sebepler ön plandaydı. Zeytinyağlı lipid

alan kolestazlıların 17'sinin (%77,3) TPB'ye bağlı, 4'ünün (%18,2) sepsis ve TPB'ye bağlı, 1'inin (%4,5) NEK ve TPB'ye bağlı olduğu; SMOF lipid alan kolestazlıların 14'ünün (%77,7) TPB'ye, 1'inin (%5,6) sepsis ve TPB'ye, 3'ünün (%16,7) NEK ve TPB'ye bağlı olduğu görüldü. İki grup arasında kolestazın başlangıç günü ve kolestaz nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Zeytinyağlı lipid alanlarda ortalama $25,1\pm 17,4$ günde; SMOF lipid alanlarda ortalama $31,0\pm 18,8$ günde kolestazın başladığı tespit edildi. İki grup arasında kolestazın başlama günü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Zeytinyağlı lipid alanlarda ortalama $61,6\pm 40,5$ günde; SMOF lipid alanlarda ortalama $102,7\pm 47,6$ günde kolestazın bittiği tespit edildi. SMOF lipid alanlarda kolestazın bitiş süresinin daha uzun olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).

Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların 14'üne (%63,6); SMOF lipid alan kolestazlıların 6'sına (%33,3) ursodeoksikolik asit tedavisi verildiği saptandı, aralarında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Ağır kolestazı olan hastalara kolestaza neden olabilecek diğer sebepler açısından tarama yapıldığı izlendi. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlıların 3'üne (%13,6); SMOF lipid alan kolestazlıların 5'ine (%27,8) kolestaz taraması yapıldığı ve normal olarak bulunduğu görüldü, aralarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Zeytinyağlı lipid alanlarda taburculukta kolestazı devam eden 9 hasta (%40,9); SMOF lipid grubunda 13 hasta (%72,2) mevcuttu ve aralarında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Tablo 13. İki gruptaki kolestazı olan hastalarının genel bilgileri.

	Zeytinyağlı lipid (n:22)	SMOF lipid (n:18)	p değeri
Erkek	11 (%50)	10 (%55,6)	,975
Kız	11 (%50)	8 (%44,4)	
Gebelik yaşı, hafta	29,2±1,7	28,9±2,2	,443
Doğum ağırlığı, gram	948,1±225,9	939,4±207,1	,946
SGA			,975
Yok	11 (%50)	10 (%55,6)	
Var	11 (%50)	8 (%44,4)	
TPB süresi, gün	45,6±16,4	49,8±12,5	,381
Lipid süresi, gün	32,8±13,1	42,1±11,5	,032
Tam orale geçiş süresi, gün	49,5±16,9	55,9±13,1	,219
Beslenme şekli			,024
Anne sütü	9 (%40,9)	15 (%83,3)	
Formül mama	5 (%22,7)	1 (%5,6)	
Anne sütü+formül mama	8 (%36,4)	2 (%11,1)	
Erken sepsis			,460
Yok	11 (%50)	12 (%66,7)	
Var	11 (%50)	6 (%33,3)	
Geç sepsis			,060
Yok	10 (%45,5)	2 (%30)	
Klinik sepsis	10 (%45,5)	13 (%57,5)	
Kanıtlanmış sepsis	2 (%9)	3 (%12,5)	
ROP			1,000
Yok	21 (%95,5)	17 (%94,4)	
Var	1 (%4,5)	1 (%5,6)	
İntrakranial kanama			,191
Yok	12 (%54,5)	14 (%77,7)	
Evre 1	6 (%27,3)	3 (%16,7)	
Evre 2	2 (%9,1)	0 (%0)	
Evre 3	0 (%0)	1 (%5,6)	
Evre 4	2 (%9,1)	0 (%0)	
Kolestazın başlangıç günü			,533
<14 gün	8 (%36,4)	4 (%22,2)	
>14 gün	14 (%63,6)	14 (%77,8)	
Kolestaz nedeni			,299
TPN	17 (%77,3)	14 (%77,7)	
Sepsis+TPB	4 (%18,2)	1 (%5,6)	
NEK+TPB	1 (%4,5)	3 (%16,7)	
Kolestazın başladığı gün	25,1±17,4	31,0±18,8	,274
Kolestazın bittiği gün	61,6±40,5	102,7±47,6	,003
Ursodeoksikolik asit tedavisi			,112
Yok	8 (%36,4)	12 (%66,7)	
Var	14 (%63,6)	6 (%33,3)	
Kolestaz taraması			,430
Yok	19 (%86,4)	13 (%72,2)	
Var, normal	3 (%13,6)	5 (%27,8)	
Taburculukta kolestaz			,097
Yok	13 (%59,1)	5 (%27,8)	
Var	9 (%40,9)	13 (%72,2)	

Tablo 14. İki gruptaki kolestazı olan hastaların 24. saat laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).

	Zeytinyağlı lipid (n=22)	SMOF lipid (n=18)	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	4,99 (3,90-5,83)	5,25 ((4,07-6,70)	,443
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,42 (0,37-0,50)	0,40 (0,40-0,50)	,819
AST (U/L)	81,4±117,1	91,8±74,6	,063
ALT (U/L)	5,5 (4,0-9,0)	8,0 (7,0-11,0)	,011
ALP (U/L)	135,0 (118,7-227,7)	174,0 (120,0-209,7)	,628
Albümin (g/dl)	2,75 (2,60-2,90)	2,72 (2,49-3,05)	,798
GGT (U/L)	115,5 (79,5-293,7) (n=6)	122,0 (89,5-568,5) (n=4)	,610
INR	1,75 (1,36-2,07) (n=8)	2,72 (2,49-3,05) (n=3)	,194

İki gruptaki kolestazı olan hastaların 24. saat laboratuvar değerleri Tablo 13’te gösterilmiştir. 24. saat ALT değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark izlenmektedir (p=0,011). Fakat her iki grupta da median ALT değerleri (25 persentil-75 persentil) normal laboratuvar değerleri arasındadır.

İki gruptaki kolestazı olan hastaların 2,4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri Tablo 14’te verilmiştir. 2. haftada bakılan albümin değeri SMOF lipid alan grupta daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,014).

4. haftada bakılan total bilirubin düzeyi SMOF lipid alan grupta daha yüksek bulundu, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,030). Yine 4. haftada bakılan albümin değeri SMOF lipid alan grupta daha düşük bulundu (p=0,048).

8. haftada bakılan total bilirubin düzeyi SMOF lipid alan grupta daha yüksek bulundu. Zeytinyağlı lipid alan kolestazlılarda median total bilirubin 1,39 mg/dl (0,88-1,8); SMOF lipid alan kolestazlılarda 2,65 mg/dl (2,02-5,45) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014).

Tablo 15. İki gruptaki kolestazı olan hastaların 2,4 ve 8. hafta laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).

2. hafta*	Zeytinyağı lipid	SMOF lipid	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	2,44 (1,65-3,84) (n=21)	2,85 (2,2-5,0) (n=18)	,379
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,88 (0,66-1,12) (n=21)	0,70 (0,40-1,12) (n=18)	,148
AST (U/L)	25,5 (23,0-28,5) (n=22)	25,0 (19,5-40,2) (n=18)	,925
ALT (U/L)	7,0 (5,0-10,0) (n=22)	6,5 (5,75-15,0) (n=18)	,563
ALP (U/L)	293,5 (235,2-363,5) (n=12)	267,0 (237,0-379,0) (n=15)	,943
Albümin (g/dl)	2,7 (2,6-3,0) (n=21)	2,46 (2,27-2,70) (n=18)	,014
4. hafta*			
Total bilirubin (mg/dl)	1,71 (0,82-3,28) (n=20)	2,50 (1,80-4,90) (n=17)	,030
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,78 (0,47-1,21) (n=20)	0,80 (0,45-1,35) (n=17)	,892
AST (U/L)	26,5 (23,2-33,5) (n=20)	26,5 (21,5-50,0) (n=16)	,912
ALT (U/L)	9,0 (7,0-13,0) (n=20)	10,0 (7,2-12,7) (n=16)	,814
ALP (U/L)	330,0 (256,7-418,7) (n=12)	355,0 (261,2-478,5) (n=12)	,551
Albümin (g/dl)	2,85 (2,72-3,20) (n=20)	2,58 (2,18-2,92) (n=17)	,048
8. hafta*			
Total bilirubin (mg/dl)	1,39 (0,88-1,80) (n=7)	2,65 (2,02-5,45) (n=8)	,014
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,95 (0,37-1,20) (n=7)	1,25 (1,12-2,2) (n=8)	,121
AST (U/L)	38,0 (26,0-51,0) (n=6)	50,5 (30,7-73,0) (n=8)	,414
ALT (U/L)	11,5 (13,0-53,0) (n=6)	15,5 (13,0-53,0) (n=8)	,059
ALP (U/L)	548,5 (355,7-635,5) (n=6)	527,0 (335,0-741,0) (n=7)	1,000
Albümin(g/dl)	2,70 (2,41-3,0) (n=7)	2,86 (2,65-3,31) (n=8)	,336

*2. hafta GGT, 4. ve 8. hafta GGT ve INR değerleri hasta veri sayılarının az olması nedeniyle hesaplanamadı.

Tablo 16. İki gruptaki kolestazlı olan hastaların TPB bitimindeki laboratuvar değerleri (median, 25-75 persentil).*

	Zeytinyağlı lipid (n=22)	SMOF lipid (n=18)	p değeri
Total bilirubin (mg/dl)	2,09 (1,13-2,57)	4,20 (2,10-10,0)	,006
Direkt bilirubin (mg/dl)	1,19 (0,66-1,71)	1,75 (1,20-6,42)	,024
AST (U/L)	35,0 (26,2-56,5)	57,0 (29,0-127,2)	,125
ALT (U/L)	12,5 (10,0-22,5)	24,0 (11,5-70,0)	,079
ALP (U/L)	438,0 (340,0-717,5)	714,5 (511,2-831,7)	,034
Albümin (g/dl)	3,0 (2,5-3,3)	2,89 (2,52-3,19)	,587

*GGT ve INR değerleri hasta veri sayısının az olması nedeniyle hesaplanmadı.

Kolestazlı hastalarda TPB bitikten sonra bakılan total bilirubin, direkt bilirubin ve ALP değerleri iki grup karşılaştırıldığında, SMOF lipid alan grupta daha yüksek olarak bulundu (Tablo 15). Total bilirubin median değeri zeytinyağlı lipid alan grupta 2,09 mg/dl (1,13-2,57); SMOF lipid alan grupta 4,2 mg/dl (2,1-10) idi (p=0,006). Direkt bilirubin median değeri zeytinyağlı lipid alan grupta 1,19 mg/dl (0,66-1,71); SMOF lipid alan grupta 1,75 mg/dl (1,2-6,42) idi (p=0,024). ALP median değeri zeytinyağlı lipid alan grupta 438 U/L (340-717,5); SMOF lipid alan grupta 714,5 U/L (511,2-831,7) idi (p=0,034).

6. TARTIŞMA

Parenteral beslenme, intestinal yetmezliği olan hastalarda hayati öneme sahiptir. Uzamış parenteral beslenme hepatobilier sistemi etkileyen komplikasyonlara yol açar. Bunlardan en önemlisi kolestazdır². Parenteral beslenme alan hastalarda intestinal yetmezliğe bağlı olarak gelişen kolestaz (IFALD), çocuklarda, özellikle uzun süreli TPB ihtiyacı olan prematüre ve kısa barsak sendromlu hastalarda sık görülür ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu nedenle IFALD'ın ağırlığını arttıran durumların tespiti ve önlenmesi çok önemlidir.

TPB ilişkili karaciğer hastalığı yapılan çalışmalarda %7,4'ten %84'e kadar değişen oranlarda gösterilmiştir^{45,68,69}. Oranların değişken aralıkta olmasının, çalışmalarda ele alınan hasta gruplarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁶⁸. Çalışmamıza dahil edilen toplam 222 prematüre bebeğin 40 tanesinde (%18,0) kolestaz saptandı. Zeytinyağlı lipid alan 106 hastanın 22 tanesinde (%20,8), SMOF lipid alan 116 hastanın 18 tanesinde (%15,5) kolestaz izlendi. SMOF lipid alan grupta kolestaz daha az görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,401). Hsieh ve ark.⁶'larının <36 gebelik haftası ve en az 14 gün TPB alan prematüre bebekler üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada da %17,74 oranında bizim çalışmamıza benzer şekilde parenteral beslenmeye bağlı olarak gelişen kolestaz izlenmiştir.

Kolestazın en erken göstergesi konjuge bilirubin yüksekliğidir. TPB başladıktan 14 gün sonra konjuge bilirubin yüksekliği görülmeye başlar⁷⁰. Çalışmamızda da kolestazın ortalama başlangıç günü zeytinyağlı lipid alan grupta ortalama 25,1±17,4 gün, SMOF lipid alan grupta ortalama 31,0±18,8 gün olarak tespit edildi.

IFALD'ın risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı, uzamış total parenteral beslenme süresi, sepsis, enteral beslenmenin uzaması ve kısa barsak sendromudur². TPB süresi uzadıkça IFALD gelişme riski artar. IFALD'ın en önemli risk faktörlerinden biri olan kısa barsak sendromu bunun en iyi göstergesidir. Suita ve ark.⁷¹'nın 28 infant (18 tanesi kısa barsak sendromu, 10 tanesi normal) üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada normal barsak uzunluğuna sahip hastaların ortalama TPB süresi 6 hafta, karaciğer fonksiyon bozukluğu %30 oranında izlenirken; kısa barsak sendromlu hastaların ortalama TPB süreleri 16,5 hafta, karaciğer fonksiyon bozukluğu %67 olarak tespit edilmiş.

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematüriteye eşlik eden sorunlar nedeniyle enteral beslenmeyi daha geç tolere ederler, parenteral beslenme süreleri uzar. Bu nedenle TPB'ye bağlı gelişen kolestaz riskleri daha fazladır. Çalışmamızda da kolestazı olan hastaların daha düşük doğum ağırlığına sahip oldukları görüldü ($p=0,036$) (Tablo 11). TPB süresi, lipid süresi ve tam oral beslenmeye geçiş süresi kolestazı olan hastalarda daha uzun tespit edildi ($p=0,000$). Hastanede yatış süresinin de kolestazı olan hastalarda daha uzun olduğu görüldü ($p=0,002$).

Nekrotizan enterokolit, preterm bebeklerde sık olarak görülen ciddi bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Tedavisinde enteral beslenmenin azaltılıp kesilmesi gerekir. Bu durum parenteral beslenmenin uzamasına ve dolayısı ile uzamış parenteral beslenme komplikasyonlarının görülmesine yol açar. Çalışmamızda kolestazlı hastalarda NEK tanısı daha fazla bulunmuştur ($p=0,000$).

Çalışmamızda kolestazı olan hastaların BPD sıklığı daha fazla olarak bulundu ($p=0,037$). Bunu nedeni kolestazı olan hastaların daha küçük, ek sorunları fazla olan ağır hastalar olmaları nedeniyle, ventilasyon gereksinimlerinin daha fazla ve uzun olması, buna bağlı olarak da BPD'nin daha fazla görülmesi olabilir.

İntravenöz lipid solüsyonları özellikle preterm bebeklerin beslenmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Çünkü preterm bebeklerin enerji ihtiyaçları fazladır. Protein dışı enerjinin en önemli kaynağı da lipidlerdir. Özellikle büyüme gelişme, görme ve kognitif fonksiyonların gelişiminde lipidler kritik öneme sahiptir³⁶. Lipid solüsyonlarının IFALD gelişiminde oynadığı rolü anlamak, hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasını sağlayabilir. Parenteral beslenme içerisindeki lipid düzeyinin azaltılması ve ω -3 yağ asitleri bu konuda geliştirilmiş olan iki yaklaşımdır.

Spesifik lipidlerin özellikle inflamatuvar ve immünmodülatör süreçler üzerinde güçlü biyolojik etki gösterdikleri görüşü giderek artmaktadır. Soya bazlı lipidler kullanılan ilk lipid preparatıdır, yüksek miktarda ω -6 PUFA içerirler. ω -6 PUFA ile alınan yüksek miktardaki linoleic asit proinflamatuvar ve trombojenik eikozanoidlerin prekürsörü olan araşidonik asite çevrilir. Bu nedenle IFALD gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. ω -3 PUFA ile alınan alfa linolenik asit EPA ve DHA'nın prekürsürüdür. EPA'nın antiinflamatuvar ve antitrombojenik etkisi olduğuna inanılmaktadır. Balık yağı ω -3 PUFA'nın ana kaynağıdır. IFALD gelişen hastaların parenteral beslenmelerinde soya yağı kesilip, azaltılmış olarak balık yağı başlanmasıyla

kolestazda iyileşme ya da tamamen düzelme olduğu görülmüştür⁴⁰. Diamond ve ark.⁴⁰'nın Toronto'da yaptığı retrospektif çalışmada IFALD gelişen 12 çocuğa soya bazlı lipid (1g/kg) ve balık yağı içeren lipid (1g/kg) birlikte verilmiş. Karaciğer fonksiyonlarında beklenen iyileşme olmayanların soya bazlı lipidi daha da azaltılmış. 9 tane hastanın hiperbilirubinemisi tamamen düzelmiş, 5 vakada soya bazlı lipid tamamen kesilmiş. Bu çalışmalar gibi balık yağı içeren lipid preparatının kolestaz üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur^{39, 42}.

SMOF lipid %30 soya yağı, %30 MCT, %25 MUFA, %15 balık yağı içeren karışım lipid preparatıdır. Bu bileşimin oluşturulmasındaki temel mantık besinlerle alınan yağ karışımına benzer şekilde optimal yağ asidi dengesini oluşturacak lipid karışımı elde etmektir. İçerdiği balık yağı sayesinde ω -3'ten zengin, MCT sayesinde oksijen radikallerine daha dirençli, MUFA sayesinde immünmodülatör etkileri daha fazladır. Bu nedenle kolestaz üzerine olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunluğu standart lipid solüsyonu (soya bazlı lipid) ile SMOF lipid'in IFALD'a olan etkilerini karşılaştırmaktadır. Bu çalışmalarda da SMOF lipid'in iyi tolere edildiği, kullanımının güvenli ve kolestaz üzerine etkilerinin olumlu olduğu gösterilmiştir^{61,62,72}.

Biz çalışmamızda Clinoleic (zeytinyağlı lipid) ve SMOF lipid'in kolestaza olan etkilerini incelemeyi amaçladık. İki grup olarak ele aldığımız hastalar birbirleri ile benzer özellikler taşımaktaydı. İki gruptaki hastaların cinsiyetleri, gebelik yaşları, doğum ağırlıkları, TPB süreleri, lipid süreleri, tam oral beslenmeye geçiş süreleri ve yatış süreleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Sadece beslenme şekilleri arasında fark mevcuttu. SMOF lipid alan hastaların anne sütü ile beslenmesi daha fazla tespit edildi ($p=0,000$). Bunda anne sütünün önemini anlatan, anne sütü ile beslenmeye teşvik eden bilinçlendirme çalışmalarının son yıllarda daha da artmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Benzer özellikler taşıyan bu iki hasta grubunda SMOF lipid alan grupta kolestaz daha az izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,401$).

SMOF lipid alan hastalarda nekrotizan enterokolit görülme oranı daha az tespit edildi ($p=0,000$). Son yıllarda PDA'nın tedavisi için indometazin yerine ibuprofen kullanılmasının bu durumda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü indometazinin en önemli yan etkilerinden biri gastrointestinal perfüzyonu bozup nekrotizan enterokolite neden olmasıdır. Kesitsel retrospektif olarak taradığımız hastalarda SMOF lipid'in

kullanıldığı dönemde PDA medikal tedavisinde ağırlıklı olarak NEK riskinin daha az olduğu bildirilen ibuprofen kullanılmaktaydı.

Çalışmamızın önemli bir sonucu olarak; SMOF lipid alanlarda bronkopulmoner displazi'nin daha az geliştiği görüldü ($p=0,021$). Tüm çalışma süresini kapsayan 2009 ve 2014 yılları arasında mekanik ventilatör ayarlarında belirgin farklılık olmamasına rağmen BPD'nin SMOF lipid alanlarda daha az görülmesi, SMOF lipid'in BPD üzerine olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Skouroliakou ve ark.⁷³'larının <2500 g bebeklerde yaptıkları prospektif çalışmada da ÇDDA bebeklerde lipid türünün BPD sıklığını etkilediği görülmüş. SMOF lipid alan ÇDDA hastalarda soya bazlı lipid alanlara göre daha az BPD saptanmış. Kolestazda tartışıldığı gibi SMOF lipid içerdiği balık yağı sayesinde ω -3'ten zengin, MUFA sayesinde immünmodülatör etkisi daha fazla, MCT sayesinde oksijen radikallerine daha dirençlidir ve antiinflamatuvar etkisi daha fazladır. SMOF lipid bu antiinflamatuvar etkiler ile BPD gelişimini azaltmış olabilir. Fakat bunu söylebilmek için bu konuda yapılacak randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SMOF lipid'in karaciğer enzimleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir^{10,62,74,75}. Schlotzer ve ark.⁷⁵'lerinin 12 gönüllü sağlıklı erkek hastada yaptıkları çalışmalarında hastalara SMOF lipid ve soya yağı verilmiş. Her ikisinde de lipid infüzyonuyla birlikte trigliserid düzeyleri yükselmiş, fakat SMOF lipid alanlarda daha az yükselme görülmüş ve infüzyon kesildikten sonra SMOF lipid alanların trigliserid düzeylerinde daha hızlı bir düşüş olmuş. Antébi ve arkadaşlarının⁷⁴ büyük operasyona girecek 20 erişkin yoğun bakım hastası (10 hasta SMOF lipid, 10 hasta kontrol grubu) üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastalara postop 5 gün TPB verilmiş. SMOF lipid alan grupta AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük, alfa tokoferol düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Erişkin hastalar üzerinde yapılan bu çalışmalarda SMOF lipidin karaciğer enzimleri üzerine belirgin olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir. Dai ve ark.⁹'larının yaptığı karşılaştırmalı bir metaanalizde daha değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bu metaanalizde SMOF lipid alanlarda AST ve ALP düzeylerinin soya bazlı lipid alanlara göre düşük olduğu; total bilirubin, ALT ve GGT değerleri arasında fark olmadığı görülmüş. Goulet ve ark.¹¹'lerinin 5 ay-11 yaş arası çocuklar üzerinde yaptığı çalışmasında 28 TPB alan çocukta SMOF lipid alanların total bilirubin düzeylerinde intralipid (soya bazlı lipid) alanlara göre daha az yükselme olduğu görülmüş.

Biz çalışmamızda zeytinyağlı lipid ve SMOF lipid kullanan hastaların laboratuvar değerleri arasında belirgin bir fark saptamadık. SMOF lipid alanlarda 4. hafta median total bilirubin düzeyi (SMOF lipid: 1,40 mg/dl; zeytinyağlı lipid: 0,95 mg/dl), 8. hafta median ALT düzeyi (SMOF lipid: 17,0 U/L; zeytinyağlı lipid:12,0 U/L) ve TPB bitiminde bakılan median total bilirubin düzeyi (SMOF lipid:1,70 mg/dl; zeytinyağlı lipid: 1,01 mg/dl) daha yüksek; TBP bitiminde bakılan median GGT düzeyi (SMOF lipid: 72,0 U/L; zeytinyağlı lipid: 128,0 U/L) daha düşük bulundu. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde laboratuvar değerleri arasında belirgin fark saptamamızın nedeni zeytinyağlı lipid ile SMOF lipidi karşılaştırmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki çalışmaların hemen tümü soya bazlı lipid ile SMOF lipidi karşılaştırmaktadır. Sadece bir çalışmada Clinoleic ile SMOF lipidin karaciğer enzimleri üzerine olan etkisi incelenmiştir, fakat bu çalışma da erişkinler üzerinde yapılmıştır. Piper ve ark.⁷⁶'nın yaptığı prospektif bu çalışmada postoperatif erişkin hastalara Clinoleic ve SMOF lipid 5 gün süre ile verilmiş. Birinci günde bakılan AST, ALT ve alpha-glutathion S-transferase düzeyleri arasında fark yokken, 2. ve 5. günlerde bakılan AST, ALT ve alpha-glutathion S-transferase düzeyleri SMOF lipid alan grupta daha düşük bulunmuş.

Çalışmamızda kolestazı olanların ayrı olarak ele alınan laboratuvar değerlendirilmesinde SMOF lipid alan kolestazlılarda 4. hafta total bilirubin (SMOF lipid: 2,50 mg/dl; zeytinyağlı lipid: 1.71 mg/dl), 8. hafta total bilirubin (SMOF lipid: 2,65 mg/dl ; zeytinyağlı lipid: 1,39 mg/dl), TPB bitiminde bakılan total bilirubin (SMOF lipid: 4,20 mg/dl; zeytinyağlı lipid: 2,09 mg/dl) ve direkt bilirubin (SMOF lipid: 1,75 mg/dl; zeytinyağlı lipid: 1,19 mg/dl) median düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. Bu durum SMOF lipid alan kolestazlıların daha uzun süre (SMOF lipid: 42,1±11,5 gün; zeytinyağlı lipid: 32,8±13,1gün) ile lipid infüzyonu almalarından kaynaklanıyor olabilir (p=0,032).

Çalışmamızda SMOF lipid alanların kolestaz bitiş günleri daha yüksek olarak bulundu. Bu durum SMOF lipid alan kolestazlıların lipid sürelerinin daha uzun ve bilirubin değerlerinin daha yüksek olmasının yanı sıra, 2 hastanın taburculuk sonrası kontrole geç gelmesi nedeniyle geç dönemde laboratuvar kontrolü bakılması ve bir hastanın taburculuk sonrası takiplerinde hipotiroidi tanısı alıp, hipotiroidi tedavisine başladıktan sonra geç dönemde direkt bilirubinemininin düzelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak omega 3 içeren çoklu lipid preparatı olan SMOF lipid prematüre bebeklerde kullanımı güvenli, iyi tolere edilen, standart lipid solüsyonu ile

kıyaslandığında kolestaz üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olan bir lipid preparatıdır. Çalışmamızda SMOF lipidin kolestaz gelişimi üzerine olan etkisi açısından zeytinyağı lipide üstünlüğünü gösteremesek de çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu iki lipidin kolestaza olan etkilerini inceleyen bir çalışma olmamızla literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz. İkincil amaç doğrultusunda çalışmamızda SMOF lipid alanlarda BPD ve NEK'in daha az görüldüğünü saptadık. SMOF lipid ÇDDA bebeklerde kullanıldığında BPD ve NEK sıklığını azaltır diyebilmek için çok merkezli kontrollü randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇLAR

- Kolestazı olan hastaların daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu ($p=0,036$) ve hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu ($p=0,002$) görüldü.
- Kolestazı olan hastaların TPB süreleri, lipid süreleri ve tam oral beslenmeye geçiş süreleri daha uzun olarak tespit edildi (p değerleri= $0,000$).
- Kolestazı olan hastalarda NEK ve BPD sıklığı daha fazla izlendi (p değerleri= $0,000$ ve $0,037$).
- Zeytinyağlı lipid alan hastaların %20,8'inde ($n=22$), SMOF lipid alan hastaların %15,5'unda ($n=18$) kolestaz saptandı. İki grup arasında kolestaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,401$).
- SMOF lipid alan grupta anne sütü ile beslenme oranının daha fazla olduğu görüldü ($p=0,000$).
- SMOF lipid alan hastalarda BPD ve NEK'in daha az görüldüğü saptandı (p değerleri= $0,000$ ve $0,021$).
- Zeytinyağlı lipid ve SMOF lipid kullanan hastaların laboratuvar değerleri arasında belirgin bir farklılık saptanmadı.
- SMOF lipid alan kolestazlıların daha uzun süre lipid aldıkları tespit edildi ($p=0,032$).
- SMOF lipid alan kolestazlılarda anne sütü ile beslenme zeytinyağlı lipid alan kolestazlılara oranla daha fazla izlendi ($p=0,024$).
- SMOF lipid alanlarda kolestazın bitiş süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p=0,003$).

- SMOF lipid alan kolestazlılarda 4. ve 8. hafta total bilirubin, TPB bitiminde bakılan total ve direkt bilirubin düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. Bu durumun SMOF lipid alan kolestazlıların daha uzun süre ile lipid infüzyonu almalarından kaynaklandığı düşünöldü.



8. ÖZET

Giriş ve Amaç

Total parenteral beslenme (TPB) alan prematüre bebeklerde gelişen kolestaz, parenteral beslenmenin en önemli yan etkilerinden birisidir. TPB süresi, lipid süresi ve lipidin içeriği kolestazı etkileyen en önemli faktörlerdir.

Omega 3 içeren çoklu lipid preparatı (SMOF lipid); soya yağı, orta zincirli yağ asidi (MCT), zeytinyağı ve balık yağını fizyolojik oranda içeren yeni nesil lipid preparatıdır. İçerdiği balık yağı sayesinde ω -3'ten zengin, MCT sayesinde oksijen radikallerine daha dirençli, zeytinyağı (monoansature yağ asitlerinden zengin) sayesinde immünmodülatör etkileri daha fazladır. Bu nedenle kolestaz üzerine olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı omega 3 içeren çoklu lipid preparatı olan SMOF lipid'in çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kolestaz gelişimi üzerine olan etkilerini kesitsel retrospektif olarak incelemektir. Çalışmanın ikincil amacı SMOF lipid'in ÇDDA bebeklerde sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), intrakranial kanama (İKK), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriyozus (PDA) ve bronkopulmoner displazi (BPD) morbiditeleri üzerine olan etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan, doğum ağırlığı 1500 g olup en az 14 gün total parenteral beslenme alan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. 01/01/2009-01/02/2012 tarihleri arasında yatan ve TPB içerisinde zeytinyağı bazlı lipid (Clinoleic®) alan hastalar Grup 1; 02/02/2012-30/11/2014 tarihleri arasında yatan ve TPB içerisinde omega 3 içeren çoklu lipid (SMOFlipid®) preparatı alan hastalar Grup 2 olarak belirlendi.

Hastaların demografik bilgileri, beslenme bilgileri, prematüriteye eşlik eden sorunları (Sepsis, ROP, İKK, kolestaz, hipotiroidi, NEK, PDA, BPD) ve protokol gereği bakılmış olan laboratuvar değerleri dosyalardan kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 programı ile yapıldı.

Bulgular

Grup 1’de (zeytinyağlı lipid) 106, grup 2’de (SMOF lipid) 116 olmak üzere toplam 222 hasta çalışmaya alındı. Grup 1’deki hastaların 22’sinde (%20,8), grup 2’deki hastaların 18’inde (%15,5) kolestaz saptandı. İki grup arasında kolestaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup 1’deki hastaların 61’inde (%57,5), grup 2’deki hastaların 31’inde (%26,8) NEK izlendi. Grup 1’deki hastaların 63’ünde (%59,4); grup 2’deki hastaların 51’inde (%44) BPD izlendi. SMOF lipid alan hastalardaki NEK ve BPD gelişimi istatistiksel olarak anlamlı daha az saptandı.

Sonuç

Sonuç olarak SMOF lipid prematüre bebeklerde kullanımı güvenli, iyi tolere edilen bir lipid preparatıdır. Çalışmamızda, SMOF lipidin kolestaz gelişimine olan etkisinin zeytinyağlı lipid ile benzer olduğunu gördük. SMOF lipid alanlarda BPD ve NEK daha az saptandı. Çalışmamız prematüre bebeklerde bu iki lipidin kolestaza olan etkilerini inceleyen az sayıdaki çalışmadan biri olma özelliğine sahiptir.

Anahtar sözcükler: Total parenteral beslenme; zeytinyağı; SMOF lipid; omega 3; kolestaz; prematüre.

9. ABSTRACT

Introduction and Objectives

Cholestasis is one of the most important side effects of total parenteral nutrition (TPN) in premature infants. The most important factors affecting cholestasis are TPN duration, lipid duration and the contents of lipids.

The novel mixed lipid emulsion containing omega 3 (SMOF lipid) containing a physical mixture of soybean oil, medium chain triglyceride (MCT), olive oil and fish oil. Fish oil in its contents provides a high amount of ω -3, more resistant to oxygen radicals with MCT, olive oil (rich in monounsaturated fatty acids) in its contents enhances immunomodulator effect. For these reasons it is considered to have positive effects on cholestasis.

The aim of this study is to cross-sectional respectively examine the effects of SMOF lipid on cholestasis in very low birth weight infants. The second aim of this study is to examine the effects of SMOF lipid on sepsis, retinopathy of prematurity (ROP), intracranial hemorrhage (ICC), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very low birth weight infants.

Materials and Methods

Premature infants who were followed at Neonatology Clinic of Kocaeli University School of Medicine Hospital with a birth weight 1500 g and who received total parenteral nutrition at least 14 days were included in this study. Patient files scanned retrospectively. Patients with hospitalization date; between 01/01/2009-01/02/2012 with olive oil in TPN (Clinoleic®) were identified as group 1, between 02/02/2012-30/11/2014 with the mixed lipid emulsion containing omega 3 (SMOF lipid®) in TPN were identified as group 2.

Patient demographic information, nutritional information, problems associated with prematurity (sepsis, ROP, ICH, cholestasis, hypothyroidism, NEC, PDA, BPD), and laboratory values seen in protocol were recorded from the files. The data was recorded in IBM SPSS 20.0 program.

Results

Total 222 patients were included the study, 106 of them were group 1 (olive oil) and 116 of them were group 2 (SMOF lipid). Cholestasis was detected in 22 (%20,8) of the patients in Group 1 and 18 (%15,5) of the patients in Group 2. There was no statistically significant difference in cholestasis between the two groups. NEC was detected in 61 (%57,5) of the patients in Group 1 and 31 (%26,8) of the patients in Group 2. BPD was detected in 63 (%59,4) of the patients in Group 1 and 51 (%44) of the patients in Group 2. The development of NEC and BPD were significantly decreased in SMOF lipid patients.

Conclusion

In conclusion, SMOF lipid is a safe and well tolerated lipid preparation for use in premature infants. In our study, we found that the effect of SMOF lipid on cholestasis was similar to olive oil. BPD and NEC were detected less in the SMOF lipid group. Our study is one of the few studies that investigating the cholestasis effect of these two lipid use in premature infants.

Keywords: Total parenteral nutrition; olive oil; SMOF lipid; omega 3; cholestasis; premature.

10. KAYNAKLAR

- 1- Çelik HT, Yiğit Ş. Yenidoğan ve prematüre bebeklerde parenteral beslenmede yenilikler. Hacettepe Tıp Dergisi. 2009;40:176-189.
- 2- Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. Pharmacotherapy. 2002;22(2):188-211.
- 3- Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today?. Gastroenterology. 2006;130:70-77.
- 4- Hsieh MH, Pai W, Tseng HI ve ark. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: Risk factors and predictors. Pediatr Neonatol. 2009;50(5):202–207.
- 5- Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Blecher C, Wilker S, Schwemmler K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1994;18(5):417-421.
- 6- Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M ve ark. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: A meta-analysis. Critical Care. 2012;16:R184.
- 7- Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. Am J Clin Nutr. 2000;71:197-201.
- 8- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(4):351-367.
- 9- Dai YJ, Sun LL, Li MY at all. Comparison of Formulas Based on Lipid Emulsions of Olive Oil, Soybean Oil, or Several Oils for Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2016;7(2):279-286.
- 10- Grimm H. A balanced lipid emulsion—A new concept in parenteral nutrition. Clinical Nutrition Supplements. 2005;1:25–30.
- 11- Goulet O, Antébi H, Wolf C ve ark. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-

blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(5):485-495.

12- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA ve ark. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104:280-289.

13- 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(1):4–11.

14- Repa A, LochmannR, Unterasinger L, Weber M, Berger A, Haiden N. Aggressive nutrition in extremely low birth weight infants: impact on parenteral nutrition associated cholestasis and growth. *PeerJ.* 2016 Sep 20;4:e2483.

15- Chawla D, Thukral A, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Parenteral nutrition. *Indian J Pediatr.* 2008;75(4):377-383.

16- Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29 : 225-244.

17- Hulzebos CV, Sauer PJ. Energy requirements. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Feb;12(1):2-10.

18- Piedboeuf B, Chessex P, Hazan J, Pineault M, Lavoie JC. Total parenteral nutrition in the newborn infant: energy substrates and respiratory gas exchange. *J Pediatr.* 1991;118(1):97-102.

19- Chessex P, Bélanger S, Piedboeuf B, Pineault M. Influence of energy substrates on respiratory gas exchange during conventional mechanical ventilation of preterm infants. *J Pediatr.* 1995;126(4):619-624.

20- Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):126-131.

21- Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(1):2-7.

- 22- Hay Jr WW. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 94(4): 245–254.
- 23- Schanler RJ. Parenteral nutrition in premature infants. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
- 24- Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res*. 1993;33(2):106-111.
- 25- Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, Nicholson JF, Heird WC. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr*. 1979;94(6):947-951.
- 26- Burgess L, Morgan C, Mayes K, Tan M. Plasma arginine levels and blood glucose control in very preterm infants receiving 2 different parenteral nutrition regimens. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(2):243-253.
- 27- te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):457-461.
- 28- Gutcher GR, Farrell PM. Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6):1024-1028.
- 29- Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MIa. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:25-36.
- 30- Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics*. 2008;122(4):743-751.
- 31- Deshpande G, Simmer K. Lipids for parenteral nutrition in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(2):145-150.
- 32- Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, Carpentier YA. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight

- infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr.* 1989;115(5 Pt 1):787-793.
- 33- Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr.* 1984;104(3):429-435.
- 34- Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000950.
- 35- Helms RA, Mauer EC, Hay WW Jr, Christensen ML, Storm MC. Effect of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(5):448-453.
- 36- Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45(3):205-229.
- 37- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):87-138.
- 38- Kinsella JE, Broughton KS, Whelan JW. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem.* 1990;1(3):123-141.
- 39- Gura KM, Lee S, Valim C ve ark. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics.* 2008;121(3):678-686.
- 40- Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;48(2):209-215.
- 41- Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics.* 2006;118(1):197-201.

- 42- Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg.* 2009;250(3):395-402.
- 43- Hay WW Jr. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):47-56.
- 44- Chaudhari S, Kadam S. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr.* 2006;43(11):953-964.
- 45- Bell RL, Ferry GD, Smith EO ve ark. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. 1986;10:356-359.
- 46- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neoreviews.* 2013;14(2):10.1542/neo.14-2-e63
- 47- Gura KM, Elisofon SA. Intestinal failure-associated liver disease in infants. In: *UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.*
- 48- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114: 297-316.
- 49- Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol.* 2007;27(5):284-290.
- 50- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics.* 1979;64(3):342-347.
- 51- Diamanti A, Basso MS, Castro M ve ark. Irreversible intestinal failure: prevalence and prognostic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(4):450-457.
- 52- Van Aerde JE, Duerksen DR, Gramlich L ve ark. Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res.* 1999;45(2):202-208.

- 53- Alwayn IP, Gura K, Nosé V ve ark. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res.* 2005;57(3):445-452.
- 54- McMillan NB, Mulroy C, MacKay MW, McDonald CM, Jackson WD. Correlation of cholestasis with serum copper and whole-blood manganese levels in pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(2):161-165.
- 55- Yang CF, Lee M, Valim C ve ark. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1084-1087.
- 56- Perdakis DA, Basson MD. Basal nutrition promotes human intestinal epithelial (Caco-2) proliferation, brush border enzyme activity, and motility. *Crit Care Med.* 1997;25(1):159-165.
- 57- Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(1):3-14.
- 58- Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12(4):549-453.
- 59- Nandivada P, Baker MA, Mitchell PD ve ark. Predictors of failure of fish-oil therapy for intestinal failure-associated liver disease in children. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):663-670.
- 60- de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):541-547.
- 61- Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and Efficacy of a Lipid Emulsion Containing a Mixture of Soybean Oil, Medium-chain Triglycerides, Olive Oil, and Fish Oil: A Randomised, Double-blind Clinical Trial in Premature Infants Requiring Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):514-521.

- 62- Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):797-802.
- 63- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1): 21–47.
- 64- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
- 65- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H.J *Pediatr.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. 1978;92(4):529-534.
- 66- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD ve ark. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 67- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723-1729.
- 68- Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition.* 1998;14(1):153-157.
- 69- Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105(3):152-156.
- 70- Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics.* 1979;63(1):110-115.
- 71- Suita S, Ikeda K, Nagasaki A ve ark. Follow-up studies of children treated with a long-term intravenous nutrition (IVN) during the neonatal period. *J Pediatr Surg.* 1982;17(1):37-42.
- 72- Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-

chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:81-94.

73- Skouroliahou M, Konstantinou D, Agakidis C ve ark. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. Nutr Clin Pract. 2012;27(6):817-824.

74- Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, Alcindor LG. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(3):142-148.

75- Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)--a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. Ann Nutr Metab. 2004;48(4):263-268.

76- Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(12):1076-1082.