

## Balık Yağı İçeren Çok Bileşenli ile Standart Lipid Emülsiyonlarının Parenteral Beslenme İlişkili Kolestaz Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Effects of Fish Oil Containing Multicomponent And Standard Lipid Emulsion on Parenteral Nutrition Associated Cholestasis

Halil DEĞİRMENCİOĞLU \*, Mehmet Yekta ÖNCEL \*, Erhan ÇALIŞICI \*\*  
Yavuz YILMAZ \*\*\*, Şerife Suna OĞUZ \*, Uğur DİLMEN \*\*\*\*

(\*) Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye.

(\*\*) Yenimahalle Devlet Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye.

(\*\*\*) Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye.

(\*\*\*\*) Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

### ÖZET

**Amaç:** Yenidoğan döneminde özellikle cerrahi işlem ihtiyacı duyan, uzun süre parenteral beslenme (PB) kullanımına bağlı kolestaz gelişen olgularda standart tedaviye ek olarak verilen balık yağı içeren çok bileşenli ile standart lipid emülsiyonlarının (PLE) etkisini karşılaştırmak.

**Metod:** Bu retrospektif çalışmaya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) Ocak 2011 – Şubat 2012 döneminde yatan, cerrahi operasyon geçirip 2 haftada ve daha uzun süreli PB ihtiyacı olup PB ilişkili kolestaz gelişen hastalar çalışmaya alındı. Hastalar Grup 1, kolestazi olup standart kolestaz tedavisine ek olarak standart PLE (saf soya yağı içeren) verilen, Grup 2 ise ek olarak soya yağı, orta zincirli yağ asidi, zeytin ve balık yağı içeren çok bileşenli PLE verilen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların YYBÜ’de izleminde kolestaz süreleri ve prognozları ile ilgili verileri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya Grup 1 (n=11) ve Grup 2 (n=13)’de toplam 24 hasta dâhil edildi. Grup 1 ve 2 için ortalama gestasyonel yaşlar sırasıyla 36±4.3 ve 30.3±3.4 hafta, doğum ağırlıkları ortalama 2395±635 ve 1404 ±670 g idi. Doğum haftaları ve doğum ağırlığı arasında önemli istatistiksel farklılık vardı (sırasıyla p=0.047, p=0.03). Grupların gebelik haftası ve doğum ağırlıkları farklı olmasına rağmen, toplam beslenme süresi (Grup 1: 10±3.3 gün; Grup 2: 16.3±10.6 gün), total PB süreleri (Grup 1: 20±4.6 gün; Grup 2: 25.8±17 gün) ve mortalite oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli farklılık saptanmadı. Çok bileşenli PLE kullanımına bağlı kısa dönemde yan etki saptanmadı.

**Sonuç:** Yapılan retrospektif çalışmada değerlendirilmeye alınan hastaların demografik verileri arasında fark olmasına rağmen parenteral beslenme ilişkili kolestaz açısından daha riskli olan prematüre bebeklerin sonuçları term bebekler ile benzerdi. Bununla birlikte iki grup arasında balık yağı içeren çok bileşenli PLE’nin kolestaz ilaç tedavisine ek

olarak kullanılmasının, standart PLE kullanılmasına göre ek katkı sağlamadığı gösterildi. Gruplar arasındaki farkların bu sonucu etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Parenteral beslenme, kolestaz, cerrahi vaka, çok bileşenli lipid emülsiyonu.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the effect of a multicomponent parenteral lipid emulsion (PLE) with a standard PLE in case of cholestasis induced by long-term use of parenteral nutrition (PN) in infants who need surgical procedures.

**Material and Method:** We conducted a retrospective study in neonatal intensive care unit (NICU) between January 2011 and February 2012. The patients with surgical procedures and need for long-term PN (at least 2 weeks) at NICU were enrolled in the study. Group 1: given standard lipid emulsion, in addition to the standard treatment of cholestasis, Group 2: given multicomponent lipid emulsion (soybean oil, medium chain triglyceride, olive and lipid fish oil) in addition to the standard treatment of cholestasis. Period of cholestasis and prognosis data were compared during follow-up in NICU.

**Results:** A total of 24 patients (Group 1 (n = 11) and Group 2 (n = 13)) were included in the study. Period of cholestasis were similar between groups. Despite the inequality between gestational age and birthweight among groups (gestational age 36±4.3 and 30.3±3.4 weeks and p=0,047, birth weight mean 2395±635 and 1404 ±670 g, p=0.03 , respectively Group 1 and 2), total non-feeding time (Group 1: 10 ± 3.3 days; Group 2: 16.3 ± 10.6 days) and total duration of PN (group 1: 20 ± 4.6 days; Group 2: 25.8 ± 17 days) and mortality rates were compared between the groups and there was no statistically difference. There were no short-term adverse effects identified due to the use of multi-component PLE.

**Conclusion:** No additional contribution of multi-component PLE than standard PLE to the treatment of cholestasis could be shown at our study. We think that inequality among groups may effect these results.

**Key words:** Parenteral nutrition, cholestasis, surgical case, multi component lipid emulsion.

### İletişim Bilgileri:

**Yazışmadan Sorumlu Yazar:** Halil DEĞİRMENCİOĞLU

**Yazışma Adresi:** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğt. ve Araştırma Hast. Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye.

**E-mail:** hdegirmencioğlu@gmail.com

**Makalenin Geliş Tarihi:** 19.06.2014

**Makalenin Kabul Tarihi:** 28.11.2014

## GİRİŞ

Günümüzde riskli yenidoğanların enteral beslenme rehberlerinde yaşamın ilk 2 günü içinde parenteral beslenme (PB) başlanması önerilmektedir (1). En sık kullanılan parenteral lipid emülsiyonu (PLE), birkaç dekad önce geliştirilen ve artık dezavantajları iyi bilinen saf soya fasulyesi yağı içeren standart PLE'dir (2). Bu standart (saf soya fasulyesi yağı içeren) PLE'leri,  $\omega$ -6 zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) açısından zengin olmakla beraber uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) içermezler ve fitosterollerden zengindir. ÇDYA, hayatın devamlılığı için zorunlu besin öğeleridir ve temel yağ asitleri (YA) olarak adlandırılırlar. 6 zincirli ve 3 zincirli ÇDYA olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Yapılan çalışmalar, 6 zincirli ÇDYA'nın fazla alınması durumunda proinflatuar eikosanoidlerin sentezini ve ağır prematür bebeklerde oksidatif stresi artırdığını göstermektedir (3, 4). Bu durum olgunlaşmamış antioksidan sistemleri nedeniyle prematür bebeklerin oksidatif strese karşı duyarlı oldukları dönemde gelişirse doku hasarına yol açabileceği de bildirilmiştir (5). Yeni geliştirilen PLE'ler, sadece soya fasulyesi yağı değil aynı zamanda hindistan cevizi yağı (orta-zincirli YA (OZYA) ), zeytin yağı (tekli doymamış YA) ve/veya balık yağı (kısa zincirli YA) gibi diğer lipid kaynaklarını da içeren çok bileşenli emülsiyonlardır. OZYA'leri, uzun zincirli YA'larına (UZYA) göre daha hızlı hidrolize olurlar. Zeytinyağı ise tekli doymamış YA açısından zengindir ve oksidatif stress savunmasını arttırabilen antioksidan özelliği olan E vitamini de içerir. Balık yağı ile soya fasulyesi yağı karşılaştırıldığında, özellikle omega-3 ( $\omega$ -3) UZYA, dokozahegzenoik asit (DHA, 22:6  $\omega$ -3) ve eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5  $\omega$ -3) yüksek içeriği nedeniyle, balık yağı daha fazla  $\omega$ -3:  $\omega$ -6 oranına sahiptir. Balık yağında bulunan  $\omega$ -3 UZYA sadece nörolojik gelişim için önemli değil aynı zamanda doku mikropenfüzyonunu ve bağışıklık sistemini güçlendirmekte, inflammatuar ve trombotik cevapları azaltmaktadır (7).

PB'de verilen protein ile büyümeye katkı sağlayabiliriz. Bu da yeterli sunumu ile mümkündür. Lipidler en önemli enerji kaynağıdır. Ayrıca yenidoğan bebeğin büyümesi ve gelişmesi için gerekli en önemli besin unsuru olması dışında yağda eriyen vitaminler ve lipoproteinlerin oluşumunda da rol alırlar. Prematür doğum, PB süresi, PLE kullanımı, sepsis, parenteral beslenme ilişkili kolestaz (PBİK) ve parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalığı (PBİKH) gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (8, 9). Bu nedenle, balık yağı içeren PLE'le-

rin fitosterollerden fakir olmaları nedeniyle PBİKH önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan klinik çalışmalarda da balık yağı içeren PLE'lerin PBİKH sıklığını azalttığı, karaciğer fonksiyon testlerinin daha erken normale döndürdüğü gösterilmiştir (10-17).

Bu çalışma ile cerrahi tedavi gerektiren yenidoğan bebeklerde, standart kolestaz ilaç tedavisine ek olarak saf soya yağı içeren standart PLE veya balık yağın içeren çok bileşenli PLE (%30 soya fasulyesi yağı, %30 OZYA, %25 zeytin yağı ve %15 balık yağı içeren) kullanımının kolestazın düzelmesindeki etkisini karşılaştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2011 – Şubat 2012 döneminde yatarak tedavi gören bebekler değerlendirildi. Yattığı dönemde cerrahi operasyon geçiren ve 2 haftadan daha uzun süre PB tedavisi görüp kolestazı gelişen hastalar değerlendirmeye alındı. Çalışma için hastanemiz Eğitim Planlama Kurulu'ndan onay alındıktan sonra dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Kliniğimizde prematür bebeklere ve oral beslenmesi mümkün olmayan cerrahi tedavi uygulanan bebeklere ilk gün ya da tanı anından itibaren PB ile birlikte PLE infüzyonu başlanmaktadır. Kullandığımız rutin protokole göre; PB solüsyonları hastanemiz eczanesi PB ünitesinde günlük olarak "Exacta-Mix™ compounder sistemi" (Baxa Corporation®, Englewood, USA) ile temiz odada hazırlanmaktadır. Ünitimizde PB beslenme ile birlikte PLE 1 g/kg/gün olarak başlanmakta, günde 1 g/kg artırılarak toplam 3 gr/kg'a kadar çıkılmaktadır. Cerrahi sonrası bebeklere standart PLE (Intralipid 20%, saf soya yağı içeren, Baxter®, Fresenius Kabi) ya da çok bileşenli PLE (Smoflipid %20, (%30 soya fasulyesi yağı, %30 OZYA, %25 zeytin yağı ve %15 balık yağı içeren, Fresenius Kabi), PB solüsyonu ile karıştırılmadan ayrı damar yolundan 24 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir. Hastaların takibinde alınan karaciğer fonksiyon testleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında (Roche® Hitachi Moduler P800 Chemical Analyzer, Tokio, Japonya) analiz edilmiştir. Hastalara başlanılan PLE tipinde PB süresince değişiklik yapılmamaktadır. İzleminde PBİK saptanan hastalarda kolestaz yapan diğer nedenler dışlandı. Kolestaz, 2mg/dl ve üzerinde serum direkt bilirubin değeri ile tanımlandı. Haftalık serum bilirubin düzeyleri ve serum aspartat amino-transami-

naz (AST), alanin amino-transferaz (ALT), gama-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri değerlendirildi. Bütün hastaların ultrasonografi ile karaciğeri ve safra yolları incelendi. Tanı alan vakalara standart kolestaz ilaç tedavisi protokölüne göre yüksek doz ağızdan A, D, E vitaminleri ve haftalık 1mg/kg K vitamini intramusküler olarak uygulandı. Klinisyenin kararına göre Ursodeoksikolik asit (UDCA) (25 mg/kg/gün, 2x) verilen hastalar ayrıca kaydedildi. Standart PLE verilenler (Grup 1) ve çok bileşenli PLE verilenler (Grup 2) olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların verileri (demografik özellikleri, kolestaz varlığı ve tedavisi, sepsis sıklığı, laboratuvar değerleri, çeşitli morbiditeleri ve mortaliteleri) hastaların dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanıldı. Normal olarak dağılmış değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapmalar (SD), kategorik değişkenler yüzde olarak hesaplandı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi ve Fisher'in exact test

kullanıldı. Hasta grupları arasındaki normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.  $P<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma döneminde standart PLE tedavisi verilen (Grup 1; n= 11) ve çok bileşenli PLE tedavisi verilen (Grup 2; n= 13) toplam 24 hasta incelendi. Grup 1 ve 2 için ortalama gestasyonel yaşlar sırasıyla  $36\pm 4.3$  ve  $30.3\pm 3.4$  hafta iken doğum ağırlıkları ortalama  $2395\pm 635$  ve  $1404\pm 670$ g idi. Doğum haftaları ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel farklılık vardı (sırasıyla  $p=0.047$ ,  $p=0.03$ ). Her iki gruptaki vakaların diğer demografik özellikleri ve risk faktörleri ise benzer bulundu (Tablo 1). Kolestaz iyileşme süresi açısından gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 1). Karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin düzeyleri arasında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Çok bileşenli PLE grubunda (n=13) sepsis sıklığı Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksek idi ( $p=0,03$ ). Bebeklerin toplam beslenmeme süresi (Grup 1:  $10\pm 3.3$  gün; Grup 2:  $16.3\pm 10.6$  gün) ve total PB süreleri (Grup 1:  $20\pm 4.6$  gün;

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları.

	Grup 1 (Standart) (n=11)	Grup 2 (Çok bileşenli) (n=13)	p
Gestasyonel yaş, hafta (ort. $\pm$ SS)	36 $\pm$ 4,3	30,3 $\pm$ 3,4	*0,047
Doğum ağırlığı, gr (ort. $\pm$ SS)	2395 $\pm$ 635	1404 $\pm$ 670	*0,03
Erkek cinsiyet, n(%)	7 (63,6)	7 (53,8)	0,69
Sezeryan, n (%)	8 (72,7)	9 (69,2)	0,47
Total PB süre, gün (ort. $\pm$ SS)	20 $\pm$ 4,6	25,8 $\pm$ 17	0,26
Toplam beslenememe süre, gün (ort. $\pm$ SS)	10 $\pm$ 3,3	16,3 $\pm$ 10,6	0,08
Kolestaz süre, gün (ort. $\pm$ SS)	4,9 $\pm$ 13,3	11,7 $\pm$ 12,8	0,22
Sepsis sıklığı	Atak yok	3	*0.03
	1 atak	8	
	2 atak	0	
	3 atak	10	
Mortalite, n (%)	2 (18,2)	5 (38,5)	0,38
Laboratuvar (ort. $\pm$ SS)			
AST (U/L)	57,7 $\pm$ 48,7	105,7 $\pm$ 88,4	0,09
ALT (U/L)	39,7 $\pm$ 18,2	81,5 $\pm$ 52,4	0,08
GGT (U/L)	158,6 $\pm$ 66,7	419 $\pm$ 42,6	0,08
Total Bilirubin (mg/dl)	6,3 $\pm$ 6,1	8,4 $\pm$ 3,2	0,48
Direk Bilirubin (mg/dl)	2,6 $\pm$ 1,67	5,05 $\pm$ 2,57	0,11

Aspartat amino-transaminaz; ALT, Alanin amino-transferaz; GGT, Gama-glutamil transpeptidaz, PB: Parental Beslenme.

**Tablo 2.** Operasyonların gruplara göre dağılımı.

Operasyon	Grup 1	Grup 2
PDA ligasyonu	0	3
Perfore Nekrotizan enterokolit	1	2
Volvulus	0	1
Malrotasyon	0	1
Özefagus Atrezisi	3	2
İntestinal Atrezi	3	2
Mide perforasyonu	0	1
Omfalosele	1	0
Mekonyum tıkaçı	1	0
Diafragma hernisi	1	1
Anal Atrezi	1	0

Grup 2: 25.8±17 gün), Grup 2’de Grup 1’e göre daha uzun olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmaya alınan vakaların operasyon tipleri ve gruplara göre dağılımı tablo.2’de gösterilmiştir. Grup 1’de 11 hastanın 2’sine (%18) kolestaz tedavisi için UDCA verilirken, Grup 2’de 13 hastanın 5’ine (%46) verilmiştir (p=0.26). Mortalite oranı Grup 2’de daha fazla olup istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 1). Hastaların izleminde her iki grupta da temel YA eksikliğine ait herhangi bir klinik ya da laboratuvar bulgusuna rastlanmadı.

## TARTIŞMA

PB’nin hayat kurtarıcı özelliğinin yanında içerdiği fitosteroller nedeniyle uzun süreli kullanımında safra akımı azalması ile PBİKH ve PBİK gelişebilir. PBİK klinik tanısı, serum direk bilirubini 2 mg/dl veya daha yüksek olması, ve diğer bilinen direk hiperbilirubinemi nedenleri yokluğunda konmaktadır (18). Bu çalışmada serum direk bilirubin değerleri cerrahi tedavi uygulanan term bebeklerde ortalama 2.6±1,67 mg/dl, preterm bebeklerde ise 5.05±2,57 mg/dl olarak tespit edildi. Karaciğer fonksiyon testleri çok bileşenli PLE kullanılan preterm bebeklerde standart PLE kullanılan term bebeklere göre daha yüksek değerlere sahipti. İstatistiksel olarak fark saptanmamakla beraber bu bulgu preterm bebeklerin kolestaza daha yatkın olduğunu doğrulamaktadır. PB, yenidoğan döneminde optimal büyüme ve gelişme için yeterli enteral beslenemeyen ve beslenmesi sakıncalı olan durumlarda rutin olarak başlanmaktadır (19). Cerrahi vakalarında PB süreleri uzamakta ve bunun da nedeni yeterli enteral beslenememedir. Bizim çalışmamızda her iki grupta parenteral beslenme sürelerinin en az 2 hafta olduğu tespit edildi. PBİK, PB’nin uzun süreli uygulanması ile ilişkilidir ve yönetimi

en güç hastalık süreçlerinden birisidir. PBİK, PBİKH’ye ilerledikçe yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabileceği gösterilmiştir (20, 21). Bu yan etkiler genellikle soya yağı içeren lipid emülsiyonuna ara verildiğinde geri dönüşümlüdür. Buna rağmen kolestaz tedavisini PB’yi keserek yapmak zordur, çünkü enteral beslenmedeki yapısal ve fonksiyonel yetersizlikler malnutrisyona neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda PBİK olan hastalarda balık yağı içeren PLE’lerin kullanımının kolestazın düzeltilmesinde ve serum trigliserid düzeylerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (14, 22). Bu da balık yağının içerdiği yüksek düzeydeki ω-3 YA (EPA, DHA) ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda uzun süre PB uygulaması gereken ve PBİK saptanan cerrahi hastalarında kolestazı düzeltmek ve PBİKH’e ilerlemesini engellemek amacıyla çok bileşenli PLE kullanılan hastaları, standart PLE kullanan hastalar ile karşılaştırdık. Standart PLE kullanan hastaların gebelik haftaları daha büyüktü. Bu hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz ilişkili testleri (bilirubin ve GGT) diğer gruba göre anlamlı olmamakla birlikte daha düşük düzeyde idi. Çok bileşenli PLE kullanan bebekler ise gebelik haftaları daha küçük, karaciğer fonksiyon testleri anlamlı olmasa da daha yüksek idi. PBİKH açısından daha sık sepsis atağı saptanan, daha uzun süre enteral beslenemeyen ve daha uzun süre PB uygulanan hastaların yer aldığı Grup 2’de beklenen mortalite ve morbidite oranları Grup 1’e göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bu sonuç, farklı PLE’ye ilişkili olabileceği gibi çalışmanın istatistiksel kısıtlamalarından da kaynaklanabilir. Çalışmalarda PB’ye ek olarak zeytinyağı içeren PLE verilmesinin immün sistem üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir ve immün sistem yetersizliği olduğu düşünülen riskli bebeklerde PB ilişkili enfeksi-



yonlar üzerine de teorik olarak daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir (21). Soya yağı ve zeytinyağı içeren PLE'leri karşılaştıran bir çalışmada, soya yağı içeren PLE verilen grupta sepsis sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin serumdaki yüksek hekzonoil karnitin düzeylerine bağlı olabileceği, bozuk mitokondriyal hekzonoil transportunun immün sistemde baskılanmaya neden olabileceği tartışılmıştır (23). Çalışmamıza dâhil edilen hastaların 11'ine konjenital ya da akkiz nedenler ile intestinal cerrahi rezeksiyon uygulandı. Bu hastaların 3'ünde nekrotizan enterokolit (NEK) ilişkili intestinal perforasyon, 5'inde intestinal atrezi, ve birer bebekte ise malrotasyon, volvulus ve omfalosel tanısı mevcuttu. PBİK'nin en sık nedeni prematür bebeklerde NEK iken term bebeklerde yapısal anomalilerdi (omfalosel, ileal atrezi vb.). Bebeklerin 5'i standart PLE uygulanan grupta, 8'i ise grup 2'de yer alıyordu. Yapılan çalışmalarda PBİKH'nin intravenöz PLE'nin içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.  $\omega$ -6 ve fitosterol içerikli PLE'nin karaciğer hasarına yol açabileceği bilinmektedir. Soya yağı içeren PLE'nin aksine balık yağı içeren PLE'ler,  $\omega$ -3 YA'dan (DHA, EPA) daha zengindir. Yapılan küçük bir vaka serisinde, PBİK tedavisinde balık yağı içerikli PLE'lerin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (22). Esansiyel YA eksikliği özellikle hızlı büyüme ve gelişme dönemindeki santral sinir sistemi ve retina için ayrı bir öneme sahiptir. Bu nedenle ESPGHAN tarafından PLE'lerin en geç 3 gün içinde başlanması önerilmektedir (19).

Yeni PLE'lerin çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde kullanımına bağlı etkileri ve başlangıç zamanlarının değerlendirildiği bir metaanalize 14 çalışma dâhil edilmiştir. İlk 2 günde lipid başlanılan bu çalışmaların sonucunda farklı PLE'lerin büyüme ve morbidite üzerine etkisi gösterilememiştir. Sadece soya yağı içeren PLE'de sepsis sıklığı daha yüksek bulunmuştur (1). Ancak çalışmamızda standart ve çok bileşenli PLE kullanılan gruplar arasında sepsis sıklığı farklı bulundu. Bu farkın araştırmanın kısıtlayıcı noktalarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İlk olarak çok bileşenli PLE grubundaki bebeklerin PB ilişkili komplikasyonlar açısından daha riskli hastalardan oluşması, bu farkı ortaya çıkarmış olabilir. Beklendiği gibi bu bebeklerde enfeksiyon sıklığı da yüksektir. Çok bileşenli PLE'nin immünte üzerine olumlu etkilerinin gösterilmemiş olması örneklem sayısının yetersiz ve grupların birbirinden farklı özellikte (doğum haftası ve doğum ağırlığı) olmasından da kaynaklanabilir. Tek başına balık yağı içeren PLE'nin minimum linoleik asit gereksinimini karşılamaması temel

YA eksikliği riski taşımasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda kullanılan çok bileşenli PLE, linoleik asit içeriği nedeniyle temel YA eksikliği kliniği gelişimini önlemiş olabilir. Yapılan bu retrospektif çalışmada, balık yağı içeren çok bileşenli PLE'nin standart PLE'ye göre kolestaz ilaç tedavisine ek olarak kolestazın düzelmesine katkısını gösteremedik. Literatürde preterm bebeklerde farklı PLE kullanımının büyüme üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler bulunmaktadır. Ancak özellikle cerrahi tedavi uygulanan preterm bebeklerde PBİK ve PBİKH gelişimini önlemede PLE tiplerinin etkileri yeteri kadar incelenmemiştir. Sonuç olarak kolestaz riskleri yüksek olan özellikle cerrahi tedavi uygulanan preterm bebeklerde farklı tip PLE'nin etkinliği ve güvenilirliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 ;96(2):255-268.
2. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, Vaz FM, van den Akker CH, van Goudoever JB. Growth and Fatty Acid Profiles of VLBW Infants Receiving a Multicomponent Lipid Emulsion From Birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 ;58(4):417-27.
3. Wanten GJ. Parenteral lipids in nutritional support and immune modulation. *Clin Nutr Suppl* 2009;4:13-17.
4. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:319-323.
5. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn—a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005;88:228-236
6. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999;43:1-13.
7. Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006;45:55-60.
8. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal-failure associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:596-602.
9. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:345-50.

10. Le HD, de Meijer VE, Zurakowski D, et al. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34:477-484.
11. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(4):972-9.
12. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RA, Lopes S, Duggan C, Puder M. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):e678-86.
13. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Wales PW. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. *Pediatr Surg Int*. 2008 ;24(7):773-8.
14. 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.
15. Chang MI, Puder M, Gura KM. The use of fish oil lipid emulsion in the treatment of intestinal failure associated liver disease (IFALD). *Nutrients*. 2012;4(12):1828-50.
16. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytoosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition*. 1998 ;14(1):158-64.
17. Alwayn IP, Andersson C, Zauscher B, Gura K, Nosé V, Puder M. Omega-3 fatty acids improve hepatic steatosis in a murine model: potential implications for the marginal steatotic liver donor. *Transplantation*. 2005 15;79(5):606-8.
18. Klein CJ, Revenis M, Kusenda C, Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(11):1684-95.
19. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 2:S1-87.
20. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(1):32-7.
21. Teitelbaum DH, Drongowski R, Spivak D. Rapid development of hyperbilirubinemia in infants with the short bowel syndrome as correlate to mortality: possible indication for early small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1996;28(5):2699-700.
22. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrain 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:e197-201.
23. Demirel G, Oguz SS, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. The metabolic effects of two different lipid emulsions used in parenterally fed premature infants--a randomized comparative study. *Early Hum Dev*. 2012;88:499-501.