

Balık Yağı İçeren veya Zeytinyağından Zengin Parenteral Lipid Emülsiyonu Alan Prematüre Yenidoğanların Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Liver Function Tests in Preterm Infants Receiving Parenteral Lipid Emulsions Based on Fish Oil or Olive Oil

Sezin ÜNAL, Dilek ULUBAŞ IŞIK, İter ARİFOĞLU, Sara EROL, Nihal DEMİREL, Ahmet Yağmur BAŞ

Ankara Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Çalışmada balık yağı içeren veya zeytinyağından zengin lipid parenteral emülsiyonu alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanların karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma Ankara Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapıldı. 01.01.2015 – 31.12.2015 tarihleri arasında hastanemizde doğan, gestasyon haftası 25 – 32 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gr'dan küçük olan prematüre yenidoğanların dosyaları incelendi. On gün ve daha fazla parenteral nütrisyon alan ve postnatal 28. gününde yaşayan olgular çalışmaya alındı. Olgular almış oldukları parenteral lipid emülsiyonuna göre (balık yağı içeren; SMOFlipid®, zeytinyağından zengin; ClinOleic®) iki gruba ayrıldı. Üçüncü hafta içerisindeki alanın aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total ve direkt bilirubin, protein, albümin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, kolesterol ve trigliserit düzeyleri kaydedildi ve lipid emülsiyonu türüne göre karşılaştırıldı. Sonuçlar n (%) ve ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu.

Bulgular: Çalışma grubunu 76 prematüre yenidoğan oluşturdu (SMOFlipid grubu: 37 olgu ve ClinOleic grubu: 39 olgu). İki gruptaki olguların gestasyon haftası [hafta; SMOFlipid grubu: 28 (27 – 30), ClinOleic grubu: 28 (27 – 29); p=0.477] ve doğum ağırlığı [gram; SMOFlipid grubu: 1080 (840 – 1290), ClinOleic grubu: 850 (1000 – 1230); p=0.454] benzer idi. Parenteral nütrisyon tedavisi süresi iki grupta farklı saptanmadı [gün; SMOFlipid grubu: 11 (10 – 14), ClinOleic grubu: 12 (10 – 19); p=0.217]. Serum alanin aminotransferaz [U/L; SMOFlipid grubu: 9 (7 – 11), ClinOleic grubu: 10 (7 – 12); p=0.742] ve aspartat aminotransferaz [U/L; SMOFlipid grubu: 24 (18 – 28), ClinOleic grubu: 25 (20 – 31); p=0.365] dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol ve trigliserit düzeyleri iki grupta benzer bulundu. Kolestaz SMOFlipid grubunda bir olguda (%3) ve ClinOleic grubunda üç olguda (%8) gelişti, p: 0.330.

Sonuç: Bu çalışmada prematüre yenidoğanların parenteral nütrisyon tedavisinde balık yağı içeren veya zeytinyağından zengin lipid emülsiyonların kullanılmasının karaciğer fonksiyon testlerini farklı etkilemedikleri saptandı.

Anahtar Sözcükler: İntavenöz lipid emülsiyonu, Karaciğer fonksiyon testi, Omega-3 yağ asiti, Parenteral beslenme, Prematüre yenidoğan

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the serum liver function tests, cholesterol and triglyceride levels in preterm infants receiving parenteral lipid emulsions based on fish oil or olive oil.

Material and Methods: This retrospective study was performed at Etilik Zübeyde Hanım Women's Health Training Hospital, Ankara. We reviewed charts of inborn infants, with a gestational age between 25 and 32 weeks and birth weight <1500 grams, who were admitted to the neonatal intensive care unit between 01.01.2015 and 31.12.2015. Infants who received parenteral nutrition \geq 10 days and were alive on the 28th day were included and grouped regarding the type of lipid emulsion (fish-oil; SMOFlipid®, olive oil; ClinOleic®). The levels of serum alanine transaminase, aspartate transaminase, total and direct bilirubin, protein, albumin, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, cholesterol, and triglyceride at the third postnatal week were recorded and compared between the groups. Results are presented as n (%) and median (interquartile range) where appropriate.

Results: 76 preterm neonates (SMOFlipid group: n=37 and ClinOleic group: n=39) were included. The gestational age [weeks; SMOFlipid group: 28 (27–30), ClinOleic group: 28 (27–29); p=0.477] and birth weight [gram; SMOFlipid

group: 1080 (840–1290), ClinOleic group: 850 (1000–1230); $p=0.454$] were similar in the groups. The duration of parenteral nutrition was comparable [days; SMOFlipid group: 11 (10–14), ClinOleic group: 12 (10–19); $p=0.217$]. The serum alanine transaminase [U/L; SMOFlipid group: 9 (7–11), ClinOleic group: 10 (7–12); $p=0.742$] and aspartate transaminase [U/L; SMOFlipid group: 24 (18–28), ClinOleic group: 25 (20–31); $p=0.365$] as well as other biochemical tests were similar between two groups. Cholestasis occurred in four infants [ClinOleic group: 3 (8%), SMOFlipid group: 1 (3%), $p=0.330$].

Conclusion: It was demonstrated that liver function tests and levels of cholesterol and triglyceride were not affected in infants who had received parenteral lipid emulsions based on fish oil or olive oil.

Key Words: Intravenous fat emulsion, Liver Function Tests, Omega-3 fatty acids, Parenteral nutrition, Premature infants

GİRİŞ

Prematüre yenidoğanların doğdukları andan itibaren enteral ve/veya parenteral olarak beslenmeleri gerekir. Enteral beslenmenin kontrollü bir şekilde artırılması gereken bu dönemde parenteral nütrisyon (PN) tedavisi prematüre yenidoğanlar için zorunludur. Ancak, PN tedavisinin hepatobiliyer komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık kolestaz (parenteral nütrisyon ilişkili karaciğer hastalığı) olmak üzere safra çamuru, kolelitiazis, fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinom bulunmaktadır (1). Parenteral nütrisyon ilişkili karaciğer hastalığının insidansı oldukça geniş bir aralıkta tanımlanmış olup, PN tedavisi süresi 10 günden uzun olanlarda %10 iken PN tedavisi süresi 100 günden uzun olanlarda %85 saptanmıştır (2,3). Bu durumun patogenezinde PN içeriğinde bulunan aminoasitler nedeniyle kanaliküler zarın hasarlanması ve lipid emülsiyonlarının yüksek omega-6:omega-3 oranı ve fitosterol düzeyinin neden olduğu oksidatif stres sorumlu tutulmakta olup, risk faktörleri olarak uzamış PN tedavisi süresi, prematürte, enteral beslenmenin olmaması, intestinal hasar, sepsis/inflamasyon ve antibiyotik tedavisi süresi olarak tanımlanmıştır (4,5).

Yenidoğanlarda standart (zeytinyağından zengin, soya yağından zengin), balık yağı içeren (karışım lipid emülsiyonu; soya yağı, orta zincirli yağ asitleri, zeytinyağı ve balık yağı) veya saf omega-3 lipid emülsiyonları kullanılır (6,7). Her parenteral lipid emülsiyonunun içerdiği yağ asitlerinin türleri ve miktarları farklıdır (Tablo I). Balık yağı içeren lipid emülsiyonunun içeriğindeki yüksek omega-3, alfa-tokoferol ve orta-zincirli yağ asiti düzeyleri sayesinde antioksidan-oksidan dengesi antioksidan taraf lehine değiştirilerek oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (6,8).

Oksidatif stres ve hepatoselüler hasar arasındaki ilişki Weinberger ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada gündeme gelmiştir. Yazarlar çalışmalarında PN tedavisi alan prematüre yenidoğanlarda kolestaz gelişiminden bağımsız olarak hepatoselüler hasarın göstergesi olarak serum transaminaz düzeylerinde artış olduğunu ve transaminaz düzeylerinin oksidan hasar belirteçleri ile doğru orantılı olarak yükseldiğini göstermişlerdir (9). Köşger ve ark. (10) PN tedavisi alan prematüre yenidoğanların %6'sında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğunu saptamışlardır. Çeşitli çalışmalarda balık yağı içeren lipid emülsiyonu alan prematüre yenidoğanların karaciğer fonksiyon testleri soya yağından zengin emülsiyon içeren PN tedavisi alan prematüre yenidoğanlar ile karşılaştırılmış ve benzer bulunmuştur (11,12).

Ancak, İngilizce ve yerli literatürde, balık yağı içeren ve zeytinyağından zengin parenteral lipid emülsiyonu alan prematüre yenidoğanların karaciğer fonksiyonları açısından karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz çalışmamızda, balık yağı içeren ve zeytinyağından zengin parenteral lipid emülsiyonu alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanların karaciğer fonksiyon testlerini, kolesterol ve trigliserit düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapıldı. Kurum Etik Kurul onayı alındı. 01.01.2015 – 31.12.2015 tarihleri arasında hastanemizde doğan, gestasyon haftası 25 – 32 hafta arasında ve doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük olan çok düşük ağırlıklı yenidoğanların dosya verileri geriye dönük olarak incelendi. On gün ve daha fazla PN alan ve 28. gününde yaşayan olgular çalışmaya dahil edildi. Konjenital anomalisi olan ve her iki parenteral lipid emülsiyonunu alan olgular dışlandı. Çalışmaya dahil edilen olgular PN tedavisi sırasında almış oldukları lipid emülsiyonu türüne göre [zeytinyağından zengin lipid emülsiyonu (ClinOleic®; 20%; Baxter, S.A. Belçika) veya karışım lipid emülsiyonu (SMOFlipid®; 20%; Fresenius-Kabi, Avustralya)] iki gruba ayrıldı.

Primer sonuç olarak; olguların üçüncü hafta içerisinde alınmış olan karaciğer alanın aminotransferaz (ALT; U/L), aspartat aminotransferaz (AST; U/L), total ve direkt bilirubin (mg/dL), protein (g/dL), albumin (g/dL), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL), alkalin fosfat (U/L), kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL) düzeyleri ve kolestaz varlığı (direkt bilirubin ≥ 2.0 mg/dl) olarak belirlendi (13,14). Bununla birlikte olguların antenatal-natal özellikleri [doğum gestasyon haftası, doğum ağırlığı, SNAPPE-II skoru, doğum şekli, cinsiyet, çoğul gebelik varlığı, gebelik haftasına göre gestasyon ağırlığı, antenatal steroid uygulaması (2 doz intramusküler 12 mg betametazon uygulaması tam kür olarak kabul edildi), uzamış preterm erken membran rüptürü (> 18 saat), klinik koryoamniyonit, maternal preeklampsi-eklampsi, entübasyon gerektiren resüsitasyon ihtiyacı ve beşinci dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması] ve postnatal klinik özellikleri [respiratuvar distres sendromu (klinik ve laboratuvar bulguları ile doğrulanmış ve surfaktan tedavisi verilmiş), tedavi gerektiren

Tablo I: SMOFlipid ve ClinOleic yağ emülsiyonlarının içerikleri.

	SMOFlipid®	ClinOleic®
Yağ kaynağı (%)		
Soya yağı	30	20
Hindistan cevizi yağı	30	-
Zeytinyağı	25	80
Balk yağı	15	-
Yağ asidi kompozisyonu (ağırlık %)		
Doymuş yağ asitleri		
Orta zincirli triacilgliseroller		
Kaproik asit (6:0)	-	-
Kaprilik asit (8:0)	17	-
Kaprik asit (10:0)	12	-
Laurik asit (12:0)	0.2	-
Doymuş yağ asitleri		
Uzun zincirli triacilgliseroller		
Miristik asit (14:0)	1	0.2
Palmitik asit (16:0)	9	12
Stearik asit (18:0)	3	2
Tekli doymamış yağ asitleri		
Palmitoleik asit (16:1n-7)	2	1.5
Oleik asit (18:1n-9)	29	62
Omega-6 doymamış yağ asitleri		
Linoleik asit (18:2n-6)	19	19
Araşidonik asit (20:4n-6)	0.5	0.5
Omega-3 doymamış yağ asitleri		
Alfa-Linolenik asit (18:3n-3)	2	2
Eikosapentaenoik asit (20:5n-3)	3	-
Dokozehegzanoik asit (22:6n-3)	2	0.5
Omega-6:Omega-3 oranı	2.5:1	9:1
Alfa-tokoferol (E vitamini; micromol/L)	500	75
6 ve 8 numaralı referanslardan uyarlanmıştır		

hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus, mekanik ventilasyon tedavisi varlığı ve süresi, oksijen tedavisi süresi, kronik akciğer hastalığı (postmenstrüel 36 haftası dolduğunda oksijen tedavisinin devam etmesi), prematüre retinopatisi (\geq evre 2) ve tedavisi, anormal santral sinir sistemi bulgusu (intraventriküler kanama \geq evre 2 veya ventriküler dilatasyon veya periventriküler lökomalazi), inotrop tedavisi, nekrotizan enterokolit (evre 2 ve 3), sepsis [erken neonatal sepsis (kanıtlanmış veya olası sepsis; $<$ 72 saat) ve geç neonatal sepsis (kanıtlanmış veya olası sepsis; $>$ 72 saat)], antibiyotik kullanım günü, tam enteral beslenme süresi (140 ml/kg/gün), PN tedavisi süresi, geç ölüm ($>$ 28 gün) ve hastanede yatış günü] kayıt edildi.

Ünitemizde uygulanan nütrisyon protokolü: Olgulara ilk gününde PN tedavisi [aminoasit (2 gr/kg; Primene-%10; Baxter, S.A. Belçika), lipid emülsiyonu (1 gr/kg), ve glukoz (6 – 8 mg/kg/dk)] başlanmaktadır. Aminoasit ve lipid emülsiyonları her gün 1 gr/kg artırılarak aminoasit dozu 4 gr/kg'a ve lipid dozu

3 gr/kg'a çıkmaktadır. Eser elementler (Addaven®; 0.25 – 0.5 ml) ve yağ-suda eriyen vitaminler (Cernevit®; 2 ml/kg) enteral beslenmenin yapılamadığı veya PN tedavisi süresinin 7 günü geçtiği durumlarda eklenmektedir. Enteral beslenme ilk 24 saat içerisinde anne sütü ile 10 ml/kg olarak başlanmakta, formula verilmesi gerekiyorsa enteral beslenme 24 – 48 saat içerisinde başlanmaktadır. Enteral beslenme klinik kontraendikasyon yok ise günlük 20 – 30 ml/kg olacak şekilde artırılmaktadır. Enteral beslenme miktarı günlük ihtiyacın %75'ini geçtiğinde PN tedavisi kesilmektedir.

İstatistiksel analizler SPSS V15.0 - Windows (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler SMOFlipid ve ClinOleic alan olgular arasında karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler n (%) olarak sunulurken uygun olan Ki-kare veya Fisher kesinlik testi ile değerlendirildi. Numerik değişkenlerin normal dağılımı görsel ve analitik yöntemler ile değerlendirildikten sonra, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi ve ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak

sunuldu. P değeri 0.05'den küçük ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tanımlanan çalışma periyodunda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 245 olgudan (25 – 32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gr) 169 olgu çalışmaya alınmadı [PN tedavisi süresi < 10 gün (n: 138), konjenital anomali (n:8), anomali olmayıp 28 günden önce eksitus (n:21), iki lipid emülsiyonun kullanımı (n:2)].

Çalışma grubunu 76 prematüre yenidoğan oluşturdu (SMOFlipid grubu: 37 olgu ve ClinOleic grubu: 39 olgu). Olguların tetkiklerinin alınma zamanı iki grupta benzerdi [gün; SMOFlipid grubu: 18 (17 – 19), ClinOleic grubu: 18 (18 – 19); p=0.531]. Tetkik zamanında SMOFlipid grubunda 8 (%22) olgunun, ClinOleic grubunda ise 12 (%31) olgunun PN tedavisi devam etmekteydi, p=0.365. İki gruptaki olguların gestasyon haftası [hafta; SMOFlipid grubu: 28 (27 – 30), ClinOleic grubu: 28 (27 – 29); p=0.477] ve doğum ağırlığı [gram; SMOFlipid grubu: 1080 (840 – 1290), ClinOleic grubu: 850 (1000 – 1230); p=0.454] dahil olmak üzere antenatal-natal ve postnatal klinik özellikleri benzerdi. Parenteral nütrisyon tedavisi süresi iki grupta da benzer bulundu [gün; SMOFlipid grubu: 11 (10 – 14), ClinOleic grubu: 12 (10 – 19); p=0.217]. Olguların antenatal-natal ve postnatal klinik özellikleri Tablo II'de sunulmuştur.

SMOFlipid ve ClinOleic gruplarındaki olguların serum ALT [U/L; SMOFlipid grubu: 9 (7 – 11), ClinOleic grubu: 10 (7 – 12); p:0.742] ve AST [U/L; SMOFlipid grubu: 24 (18 – 28), ClinOleic grubu: 25 (20 – 31); p=0.365] düzeyleri dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri ve kolesterol – trigliserit düzeyleri benzer saptandı (Tablo III). İki grupta serum total bilirubin [mg/dL; SMOFlipid grubu: 2.3 (1.3 – 4.0), ClinOleic grubu: 1.9 (1.2 – 4.5); p=0.897] ve direkt bilirubin [mg/dL; SMOFlipid grubu: 0.5 (0.4 – 0.7), ClinOleic grubu: 0.5 (0.3 – 0.7); p=0.983] değerleri benzerdi. Kolestaz dört olguda (%5.3) gelişti [ClinOleic grubu; üç olgu (%8) ve SMOFlipid grubu; bir olgu (%3), p=0.330]. Kolestaz gelişen olguların total/direkt bilirubin düzeyleri ClinOleic grubunda (n:3) 3.8/2.4 mg/dl, 3.6/2.7 mg/dl ve 4.7/2.8 mg/dl ve SMOFlipid grubunda (n:1) 3.2/2.1 mg/dl'di. Bu olguların PN süresinin 15 – 32 gün arasında olduğu ve tam enteral beslenme zamanının 16 – 33 gün arasında olduğu saptandı. Ayrıca, dört olgunun ikisinin gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında olduğu ve üç olguda sepsis gelişmesine bağlı 10 – 14 gün arasında antibiyotik tedavisi aldığı görüldü. Kolestaz olan olgularda nekrotizan enterokolit saptanmadı.

TARTIŞMA

Prematüre yenidoğanlarda PN ilişkili karaciğer problemlerinden birisi hepatoselüler hasardır. Weinberger ve ark.(9) prematüre yenidoğanlarda serum ALT ve AST düzeylerinin oksidatif stres

belirteçleri ile doğru orantılı olduğunu göstererek oksidatif stresin PN ilişkili hepatoselüler hasar ile ilişkisini vurgulamışlardır. Zeytinyağından zengin lipid emülsiyonu olan ClinOleic® ve balık yağı içeren karışım parenteral lipid emülsiyonu olan SMOFlipid® oksidatif sisteme etkileri açısından araştırılmaya devam edilmektedir (6,15). Çalışmamızda SMOFlipid veya ClinOleic içeren PN tedavisi alan prematüre yenidoğanların karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol ve trigliserit düzeyleri benzer bulunmuştur.

Literatürde balık yağı içeren ve soya yağından zengin lipid emülsiyonlarının karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisi prematüre yenidoğanları içeren çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmış ve PN tedavisinin ikinci haftasında değerlendirilen serum ALT, AST ve bilirubin düzeylerinin benzer olduğu belirtilmiştir. (8,11,12,16). Bunun yanısıra, üç ay PN tedavisi alan vekolestazi olmayan çocuk hastalarda balık yağı içeren lipid emülsiyonu alan hastaların serum transaminaz düzeyleri soya yağından zengin lipid emülsiyonu alanlara göre daha düşük bulunmuştur (17). Ancak, yerli ve İngilizce literatürde balık yağı içeren veya zeytinyağından zengin lipid emülsiyonu alan yenidoğanların serum karaciğer fonksiyon testlerinin düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmemiş olması çalışmamızın sonuçlarını önemli kılmaktadır. Çalışmamızda SMOFlipid veya ClinOleic alan prematüre yenidoğanların üçüncü haftadaki ALT, AST, alkalin fosfataz, total ve direkt bilirubin, protein ve albümin değerleri benzer saptanmıştır. Gruplar arasında kalsiyum ve fosfor değerlerinin farklı saptanmamış olması alkalin fosfataz düzeylerinin karaciğer fonksiyonunun göstergesi olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

İntravenöz lipid emülsiyonlarının PN ilişkili karaciğer hastalığının patogenezindeki rolleri bozulmuş inflamatuvar düzenlenme, azalmış lipid klirensive artmış oksidatif stres olarak sayılabilir (18,19). Her parenteral lipid emülsiyonu içerdiği farklı yağ asitlerinin türleri ve oranlarına bağlı olarak antioksidan-oksidan dengeyi farklı şekilde değiştirebilir. Balık yağı içeren karışım lipid emülsiyonunun içeriğindeki yüksek omega-3, alfa-tokoferol ve orta-zincirli yağ asiti düzeyleri sayesinde daha iyi antioksidan kapasite sağlarken ve lipid peroksidasyonun azalmasına neden olmaktadır (6,8). Buna karşın, zeytinyağından zengin lipid emülsiyonları ise oksidatif strese daha dirençli olan tekli doymamış yağ asitlerinden yüksek miktarda içerir (20). Daha önce yaptığımız bir çalışmada prematüre yenidoğanlarda karışım lipid emülsiyonunun antioksidan etkisinin infüzyon süresince sınırlı kaldığı ancak PN tedavisi kesildikten sonra devam etmediği gösterilmiştir (15). Çalışmamızdaki olguların tümünün tetkik sırasında PN almıyor olması, lipid emülsiyonlarının oksidatif strese olan dinamik etkilerinin değişmesine yol açarak, karaciğer fonksiyon testleri ve oksidatif stres ilişkisini yorumlamamızı zorlaştırmıştır. Ancak, PN tedavisinde SMOFlipid ve ClinOleic alan olguların ALT, AST, alkalin fosfataz, direkt ve total bilirubin, protein ve albümin düzeylerinin benzer olması her iki lipid emülsiyonunun belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu yapmadığını göstermektedir.

Tablo II: SMOFlipid ve ClinOleic gruplarındaki olguların demografik ve klinik özellikleri.

	SMOFlipid n = 37	ClinOleic n = 39	p
Gestasyon haftası (hafta)	28 (27 – 30)	28 (27 – 29)	0.477
Doğum ağırlığı (gram)	1080 (840 – 1290)	1000 (850 – 1230)	0.454
SNAPPE-II skoru	23 (10 – 39)	22 (15 – 39)	0.892
Sezaryen doğum; n (%)	30 (81)	29 (74)	0.586
Erkek cinsiyet; n (%)	21 (57)	23 (59)	0.845
Çoğul gebelik; n (%)	7 (19)	19 (26)	0.586
Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı; n (%)	6 (16)	8 (21)	0.770
Antenatal steroid uygulaması; n (%)	25 (68)	28 (72)	0.804
Uzamış preterm erken membran rüptürü; n (%)	7 (19)	6 (15)	0.766
Koryoamniyonit; n (%)	3 (8)	1 (3)	0.279
Preeklampsi-eklampsi; n (%)	13 (35)	11 (28)	0.516
Doğum odasında entübasyon; n (%)	8 (21)	11 (29)	0.439
Beşinci dakika Apgar skoru < 7; n (%)	5 (14)	7 (18)	0.756
Respiratuvar distres sendromu- surfaktan tedavisi uygulanan; n (%)	14 (38)	17 (44)	0.610
Patent duktusarteriozus – tedavi edilen; n (%)	7 (19)	12 (31)	0.233
İlk günde mekanik ventilasyon tedavisi; n (%)	12 (32)	17 (44)	0.353
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	3 (1 – 6)	3 (1 – 5)	0.713
Oksijen tedavisi süresi (gün)	11 (5 – 32)	15 (5 – 46)	0.487
Kronik akciğer hastalığı; n (%)	4 (11)	6 (16)	0.736
Prematüre retinopatisi (>= evre 3); n (%)	7 (19)	11 (29)	0.309
Prematüre retinopati tedavisi; n (%)	1 (3)	1 (3)	1.000
Anormal santral sinir sistemi bulgusu; n (%)	4 (11)	4 (10)	0.937
İnotroptedavisi; n (%)	4 (11)	7 (17)	0.377
Nekrotizan enterokolit; n (%)	2 (5)	2 (5)	0.978
Sepsis; n (%)	10 (27)	16 (41)	0.199
Antibiyotik günü (gün)	4 (4 – 7)	3 (3 – 12)	0.577
Tam enteral beslenme zamanı (gün)	12 (11 – 14)	13 (10 – 20)	0.210
Parenteral nütrisyon süresi (gün)	11 (10 – 14)	12 (10 – 19)	0.217
Geç ölüm; n (%)	0 (0)	2 (5)	0.264
Yatış günü (gün)	56 (40 – 70)	65 (53 – 77)	0.052

SNAPPE; Scorefor Neonatal AcutePhysiologyPerinatalExtension

Kategorik değişkenler n (%) olarak ve numerik değişkenler ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmaktadır.

Yapılan çalışmalarda çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda PN ilişkili kolestaz gelişimi için risk faktörleri; uzun PN süresi, sepsis varlığı, uzun antibiyotik süresi, açlık süresi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, nekrotizan enterokolit (\geq evre 2) gelişmesi, gastrointestinal sistem cerrahisi geçirmek olarak bulunmuştur (5). Kolestaz gelişen dört olguda uzun PN süresi, sepsis, uzun antibiyotik süresi, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında olunması gibi risk faktörleri bulunmaktadır. Ancak, balık yağı içeren lipid emülsiyonlarının kolestaz gelişmesini önlediğini destekleyen kanıtlar henüz yeterli değildir (21). Çalışmamızın sonucunda toplam dört olguda (%5)

kolestaz gelişmiş ve SMOFlipid ve ClinOleic alan olgularda farklı saptanması olması literatürü desteklemektedir.

Lipid emülsiyonlarının toleransı infüzyon aldığı zamanda lipid infüzyonuna iki saat ara verildikten sonra bakılan kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda balık yağı içeren lipid emülsiyonu alan prematüre yenidoğanların kolesterol ve trigliserit düzeyleri soya yağından zengin lipid emülsiyonu alan bebekler ile benzer olduğu saptanmıştır(11,16). Çalışmamızdaki biyokimyasal değerlendirmenin üçüncü haftada yapılmış olması ve bu esnada her olgunun PN almıyor olması lipid toleransının net olarak değerlendirilmesini sağlayamamış

Tablo III: SMOFlipid ve ClinOleic gruplarındaki olguların biyokimyasal testleri.

	SMOFlipid n = 37	ClinOleic n = 39	p
Alanin aminotransferaz (U/L)	9 (7 – 11)	10 (7 – 12)	0.742
Aspartat aminotransferaz (U/L)	24 (18 – 28)	25 (20 – 31)	0.365
Total bilirubin (mg/dL)	2.3 (1.3 – 4.0)	1.9 (1.2 – 4.5)	0.897
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.4 – 0.7)	0.5 (0.3 – 0.7)	0.983
Alkale fosfataz (U/L)	503 (391 – 665)	511 (402 – 635)	0.868
Kalsiyum (mg/dL)	9.8 (9.5 – 10.5)	9.7 (9.4 – 10.0)	0.161
Fosfor (mg/dL)	4.3 (3.6 – 5.1)	4.3 (3.2 – 5.3)	0.787
Protein (g/dL)	5.1 (4.4 – 5.5)	4.8 (4.2 – 5.2)	0.112
Albumin (g/dL)	3.3 (3.0 – 3.5)	3.1 (2.8 – 3.4)	0.183
Kolesterol (mg/dL)	124 (106 – 145)	122 (103 – 152)	0.503
Trigliserit (mg/dL)	125 (89 – 166)	130 (91 – 198)	0.363

Sonuçlar ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmaktadır.

olmasına rağmen, sonuçlar SMOFlipid ve ClinOleic alan olguların kolesterol ve trigliserit düzeylerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar çalışmamızın primer amacı olmasa da prematüre morbiditeleri; patent duktus arteriosus, prematüre retinopatisi, oksijen tedavisi süresi ve kronik akciğer hastalığı; önceki çalışmamızın bulguları ile paralel olarak SMOFlipid ve ClinOleic alan olgularda benzer saptanmıştır (15).

Çalışmamızın retrospektif olması, gamma glutamil transferaz düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, PN tedavisi başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin bulunmaması ve karaciğer görüntüleme tetkiklerine ait verilerin kullanılmaması bulguların kısıtlamasına yol açmasına rağmen 10 gün ve üzerinde PN tedavisi alan olguların dahil edildiği çalışmamızda SMOFlipid ve ClinOleic kullanımının karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, 10 gün ve daha fazla PN tedavisi alan olgularda SMOFlipid veya ClinOleic kullanan prematüre yenidoğanlarda karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz gelişim oranı benzer bulunmuş ve kolesterol – trigliserit düzeylerinde fark saptanmamıştır. Saptadığımız bulguların desteklenmesi için daha uzun süreli PN olan seçilmiş olguların dahil edildiği benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Satrom K, Gourley G. Cholestasis in preterm Infants. Clin Perinatol 2016;43:355-73.
- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatrics 1979;64:342-7.
- 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;27:284-90.
- Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2012;11:586-93.
- Kim AY, Lim RK, Han YM, Park KH, Byun SY. Parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants: A single center experience. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2016;19:61-70.
- Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:177-82.
- Deshpande GC, Simmer K, Mori T, Croft K. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm (<28 weeks' gestation) neonates: A randomised controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:619-25.
- 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;58:417-27.
- Weinberger B, Watorek K, Strauss R, Witz G, Hiatt M, Hegyi T. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants. Crit Care 2002;6:521-5.
- Köşger P, Özer E, Helvacı M. Preterm bebeklerde total parenteral beslenme ile ilişkili komplikasyonların sıklığı ve risk faktörleri. J Pediatr Res 2016;3:149-53.
- Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar 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;51:514-21.
- D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, Bellagamba MP, Marchionni P, Pompilio A, et al. Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: A randomized clinical trial. Clin Nutr 2014;33:1002-9.

13. Krawinkel MB. Parenteral nutrition-associated cholestasis-what do we know, what can we do? *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:230-4.
14. Albers MJ, de Gast-Bakker DA, van Dam NA, Madern GC, Tibboel D. Male sex predisposes the newborn surgical patient to parenteral nutrition-associated cholestasis and to sepsis. *Arch Surg* 2002;137:789-93.
15. Unal S, Demirel N, Erol S, Isik DU, Kulali F, Iyigun F, et al. Effects of two different lipid emulsions on morbidities and oxidant stress statuses in preterm infants: An observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;1-7.
16. 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;36:81s-94s.
17. Goulet O, Antebi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor LG, Corriol O, et al. 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;34:485-95.
18. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, et al. Intestinal failure-associated liver disease: A position paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:272-83.
19. Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil-based lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:90-114.
20. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:351-67.
21. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2015;145:277-83.