



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON ALAN
ÇOCUKLARDA, ÜÇ FARKLI LİPİD EMÜLSİYONUNUN
KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE İMMUNOLOJİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Salih Çağrı ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2005



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON ALAN
ÇOCUKLARDA, ÜÇ FARKLI LİPİD EMÜLSİYONUNUN
KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE İMMUNOLOJİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Salih Çağrı ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN : Doç. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

BURSA 2005

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15-18
BULGULAR.....	19-32
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33- 40
KAYNAKLAR.....	41-45
TEŞEKKÜR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	47

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, total parenteral nütrisyon uygulanan çocuklarda, zeytin yağı, soya yağı ve omega-3 yağ asidinin, klinik, biyokimyasal ve immunolojik etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya 30 çocuk alındı. Her grupta 10 çocuk olacak şekilde, randomize olarak 3 gruba ayrıldı. A grubu zeytin yağı esaslı lipid emülsiyonu, B grubu soya yağı esaslı lipid emülsiyonu, C grubu soya yağı esaslı lipid emülsiyonu ve omega-3 yağ asidi solüsyonu aldı. Başlangıç ve 7. günde değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm hastaların 17'si erkek (%56,7), 13'ü kız (%43,3) ve yaş ortalamaları $36,31 \pm 8,3$ ay (yaş aralığı 2-144 ay) idi. Hastaların 24'ü (%80) sepsis, 3'ü (%10) koma, 3'ü (%10) malabsorbsiyon sendromu tanısıyla izleniyordu. Klinik açıdan, üç grupta istatistiksel olarak anlamlı ağırlık artışı saptanırken orta kol çevresinde değişim olmadı. Üç grupta da prealbumin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı. A grubunda, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, B grubunda ise trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. C grubunda ise kan lipid seviyelerinde anlamlı değişim saptanmadı. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, sitokin seviyeleri, lenfosit alt grup dağılımı, immunglobulin düzeyleri ve total antioksidan kapasitesi ölçümlerinde etkilenme olmadı.

Sonuç: Sonuç olarak yoğun bakım hastalarına uygulanan TPN tedavisinde, üç lipid emülsiyonu da kısa süreli kullanımda, klinik ve biyokimyasal açıdan yararlıdır. Kısa süreli de olsa, lipid emülsiyonu kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları ve kan lipid seviyeleri yakın takip edilmelidir. Lipid emülsiyonlarının, sitokin üretimi ve antioksidan koruma

üzerine etkileri, daha fazla hasta sayısı üzerinde ve farklı yöntemler kullanılarak araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İntravenöz lipid emülsiyonları, parenteral nütrisyon, zeytin yağı, soya yağı, omega-3 yağ asidi.

SUMMARY

THE COMPARISON OF THE CLINICAL, BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF THREE LIPID EMULSIONS IN CHILDREN RECEIVING TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Objective: The aim of this study was to compare clinical, biochemical and immunological effects of olive oil, soybean oil and omega-3 fatty acid in children receiving total parenteral nutrition.

Materials and methods: Thirty children were included to the study. They were randomly assigned to three groups, each containing 10 children. Group A received olive oil lipid emulsion, group B received soybean oil lipid emulsion, group C received soybean oil and omega-3 fatty acid solution. Assessment were performed in the beginning and in 7th day of the treatment.

Results: Of all the patients included to the study 17 were boy (56,7%), 13 were girl (43,3%) and mean age were 36.31 ± 8.3 months (ranged between 2-144 months). 24 (80%) of the patients were followed with the diagnosis of sepsis, 3 (10%) of coma and another 3 (10%) of malabsorption syndrome. While the weight gain were statistically significant in three of the groups clinically, the mid arm circumference were not changed. Prealbumin level were increased in a statistically significant manner in all three groups. In group A, total cholesterol and triglyceride levels, in group B, triglyceride levels were demonstrated a significant increasement, statistically. The serum lipid levels showed insignificant change in group C. The hemogram, liver function tests, cytokine levels, lymphocyte subset distribution, immunglobulin levels and the measurement of total antioxidant capacity were not influenced.

Conclusions: As a result, in total parenteral nutrition applied to the intensive care patients, all three lipid emulsions are clinically and biochemically useful in short term application. Even its short-term application, the liver function tests and serum lipid levels should be closely followed up. The effects of lipid emulsions on cytokine production and antioxidant protection should be further investigated with more patient and different methods.

Key words: Intravenous lipid emulsions, parenteral nutrition, olive oil, soybean oil, omega-3 fatty acid.

GİRİŞ

Total parenteral nütrisyon (TPN); ocuğun, normal büyüme ve gelişiminin sağlanması, metabolik stres sürecinde oluşabilecek kas kaybının engellenmesi ve malnütre durumun düzeltilmesi için, ihtiyaı olan, protein, kalori, esansiyel yağ asidi, eser element, mineral, elektrolit gereksinimlerinin, santral veya periferik damar yolu ile sağlanmasıdır (1).

Enteral beslenmenin uygulanamadığı; düşük doğum ağırlığı, majör cerrahi girişim, kısa barsak sendromu, malabsorbsiyon, mekanik barsak obstrüksiyonları, paralitik ileus, peritonit, akut pankreatit, enflamatuvar barsak hastalıkları, sepsis, travma, yanık, solunumsal bozukluklar gibi durumlarda total parenteral nütrisyon uygulanması gerekmektedir (1, 2).

Enerji kaynağı olarak glikoz, lipid ve aminoasitler kullanılmaktadır (3). Glikoz, yenidoğan ve çocuklarda esas enerji kaynağıdır (4). Glikoz ihtiyaı yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (3). Hipoglisemiden korunmak için gerekli olan en az glikoz miktarı; yenidoğanda 8 mg/kg/dk (11,5 gr/kg/gün), 1 yaşında 7 mg/kg/dk (10,1 g/kg/gün), 5 yaşında 4,7 mg/kg/dk (6,8 g/kg/gün), adölesanda 1,9 mg/kg/dk (2,7 g/kg/gün), erişkinde 1 mg/kg/dk (1,4 g/kg/gün) olarak hesaplanmıştır (3). Glikoz oksidasyon kapasitesi hastanın klinik durumuna göre önemli ölçüde değişmektedir (3). Glikoz oksidasyon kapasitesi, kritik hastalığı olan çocuklarda maksimum olarak 5 mg/kg/dk'dır (3). Kritik hastalığı olanlara maksimum glikoz oksidasyon kapasitesini aşan oranda glikoz verilmesi oksidatif olmayan yağ üretimi ile sonuçlanmaktadır (3). Yüksek miktarda glikoz alan hastalarda, oksidasyon ve glikozun yağa dönüşmesi sonucu aşırı karbondioksit üretimi nedeniyle, akciğer fonksiyonlarında hasarlanma, respiratuvar yetmezlik, karaciğerde yağlanma, karaciğerde kolestaz gelişimi, hiperglisemi, bazal enerji tüketimi ve enfeksiyon riskinde artış ile sonuçlanmaktadır (3).

Klinik pratikte, yüksek enerji alımı esas olarak lipidlerden sağlanır (5). İntravenöz lipid emülsiyonları (ILE), büyüme için gerekli olan yüksek enerji ihtiyacından dolayı, çocuk hastalarda parenteral nütrisyonun temel parçalarıdır (5). Lipidler, hem esas enerji kaynağı hem de esansiyel yağ asidi kaynağı olarak kullanılmaktadır (3, 4, 6, 7, 8). Parenteral beslenmede enerjinin %30-50'si lipidlerden sağlanmalıdır (6).

Çocuklarda ILE kullanımı, yararlı ve güvenli olarak bulunmuştur (1). Yoğun bakım ünitelerinde, endike olduğu durumlarda, lipid içeren total parenteral nütrisyon uygulaması, komplikasyon ve mortalitede artışa neden olmamaktadır (9, 10).

Beslenmeyen hastalarda, gerekli yağ asitleri, endojen yağ dokuları ve karaciğerden sağlanmaktadır (3). Metabolizma ve büyüme için, eksilen yağ asitleri yerine konmalıdır. ILE'lerin kullanılmasıyla, bebek ve çocukların doku gelişimi için gerekli olan esansiyel poliansatüre yağ asidi (PUFA) ihtiyaçları karşılanır (5). TPN'de ILE kullanımı; yüksek miktarda glikoz alımına bağlı potansiyel yan etkilerden korunmayı, esansiyel yağ asidi gereksiniminin karşılanmasını ve pozitif nitrojen dengesi oluşumunu sağlar (4). Ayrıca uzun zincirli PUFA'lar, özellikle araşidonik asit (AA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA), bebeklerin gelişimi ve büyümesiyle ilgilidir (5). PUFA'lar membran lipidlerinin gerekli komponentleri ve eikosanoidlerin prekürsörü olarak görev yaparlar ve ilk aylarda AA ve DHA'nın önemli kısmı beyin ve retina gibi membrandan zengin dokuların hızlı olarak büyümesinde kullanılır (5, 11). Hayatın bu kritik periyodunda, uzun zincirli PUFA'lar; büyüme, görme ve beyin gelişimi ile ilişkilidir (5).

PUFA'ların, n-6 (omega-6) ve n-3 (omega-3) ailesi olmak üzere iki ana ailesi vardır (10). Esansiyel bir yağ asidi olan linoleik asit (LA) (C18:2, n-6) n-6 PUFA'dır. Diğer esansiyel yağ asidi olan alfa linolenik asit de (ALA) (C18:3, n-3), n-3 PUFA'dır (12). Omega-6 grup, cis-linoleik asitten (C18:2) derive olurken, omega-3, ALA (C18:3)'dan derive olur (13). LA ve ALA aynı

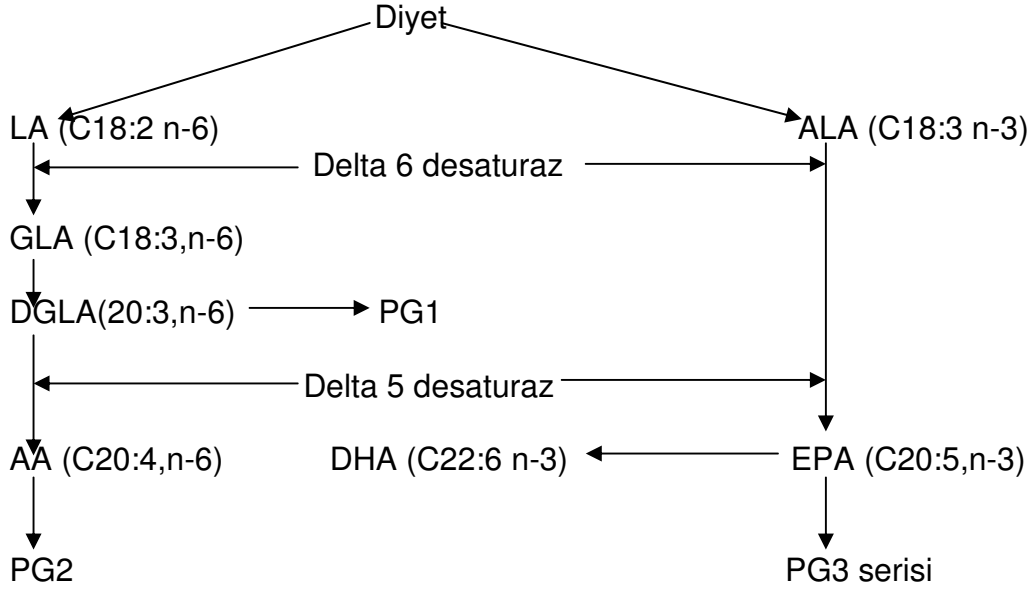
enzimlerle desatüre ve elonge olurlar (13). N-6 veya n-3 pozisyona çift bağlanma için gerekli olan ve çoğu bitkide bulunan, D12 ve D15 desaturaz enzimleri, memeli hücrelerinde bulunmadığından, memeliler n-6 ve n-3 PUFA'ları de novo sentez edemezler (10). LA ve ALA memelilerde sentezlenemediği için esansiyel yağ asididirler (14).

Lipid emülsiyonları iki partikül tipinden oluşmaktadır (15). Birincisi trigliseridden (TG) zengin partiküllerden oluşan tiptir ve endojen şilomikron ile modellenir; trigliseridden oluşan bir çekirdek ve fosfolipidlerden (PL) oluşmuş bir yüzey tabakası şeklindedir (15). İkinci tip emülsiyon partikülü, lipozom benzeri, fosfolipitten zengin partiküllerdir (15). Fazla miktarda bulunduğu bu lipozomal lipidler, lipid ve lipoprotein metabolizmasını engelleyebilir ve hücre membranlarının lipid içeriğini değiştirebilir (15). Kullanılan ILE'lerin %10'luk preparatlarında, fosfolipid içeriği fazladır. Bundan dolayı, PL/TG oranı daha sınırlı olan, %20'lik veya %30'luk preparatların kullanılması tavsiye edilmektedir (15). Fazla miktardaki lipozomal PL'nin, daha yavaş emülsiyon klirensine ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin plazmasında PL birikiminin artmasına sebep olduğunun anlaşılmasının ardından, %10'luk emülsiyonlar %20'likli emülsiyonlarla değiştirilmiştir (11). TG'ler, geleneksel olarak, farklı TG'leri karıştırabilme olanağı nedeniyle, bitkisel yağlardan elde edilmektedir (15). Bunlara ek olarak, balık yağı preparatları ve ayrıca uzun ve orta zincirli yağ asitlerini içeren, yapısal TG moleküllerinden oluşmuş olan emülsiyonlar da vardır (15).

Soya fasulyesi yağı bazlı ve zeytin yağı bazlı ILE'ler TPN'de kullanılmaktadır (4). %20'lik soya yağı (SY) bazlı preparatlar, %62 PUFA içerir. Orta zincirli (MCT) ve uzun zincirli yağ asidini (LCT) eşit oranda (%50), içeren soya yağı bazlı preparatlar, %30 PUFA içerir. %80 zeytin yağı ve %20 soya yağından oluşan, %20'lik zeytin yağı (ZY) bazlı preparat ise, %20 PUFA, %60 monoansatüre yağ asidi (MUFA) içermektedir (4). Soya yağı, %52 LA ve %7 ALA olarak esansiyel yağ asidi içermektedir. Zeytin yağı bazlı ILE ise %65 oleik asit, %17 LA, %2,5 ALA içerir (6, 7).

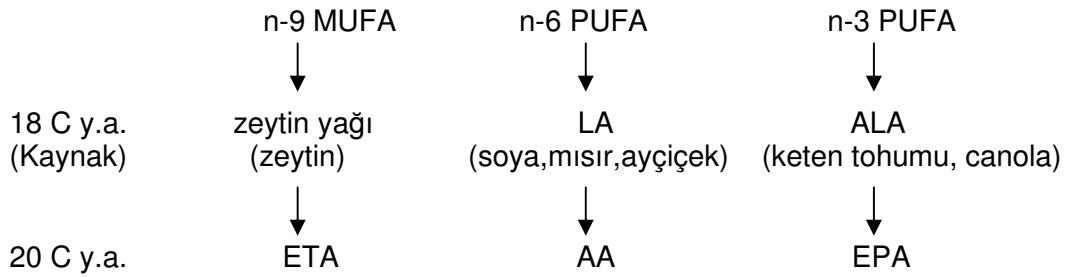
Esansiyel yağ asidi (EYA) gereksinimini karşılamak için, toplam enerji alımının %3-10'u LA, %0,5-1'i ALA olacak şekilde verilmelidir (12). Esansiyel yağ asidi eksikliğinden korunmak için, yaklaşık %50 oranında esansiyel yağ asidi içeren lipid solüsyonlarının, 0,5 g/kg/gün olarak verilmesi gerekmektedir (3). Soya yağı bazlı lipid emülsiyonlarında olduğu gibi, zeytin yağı bazlı intravenöz lipid emülsiyonları da, hem EYA ihtiyacını karşılamada hem de EYA eksikliğinin tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuştur (5,12).

Yaygın olarak tüketilen PUFA'lar, linoleik asit ve alfa linolenik asitlerdir (10). Geleneksel olarak kullanılan İLE'ler, n-6 PUFA içerirken, balık yağı kökenli İLE, n-3 PUFA içermektedir (16). Linoleik asit; soya yağı, mısır yağı ve ay çiçek yağında yüksek miktarda bulunur (14). Linoleik asidin n-3 homoloğu olan alfa linolenik asit ise; yeşil yapraklı bitkilerde, keten tohumu yağında bulunmaktadır (14). Yağ asidi metabolizması, çift bağların (desatürasyon) ve 2 C (karbon) ünitesinin eklenerek (elongasyon), uzun zincirli metabolitlerinin oluşumuyla olur (12). Alınan 18 karbonlu yağ asitleri, vücutta 20 karbonlu yağ asitlerine uzar ve desatüre olurlar (14). Bu yağ asitleri tüketildiği zaman, uzun zincirli ve çoklu doymamış derivatlarına dönüşebilmektedir (10). Böylece, LA; AA'ya (C20:4, n-6) dönüşürken, ALA; EPA (C20:5, n-3) ve dokozapentaenoik aside (C22:5, n-3) dönüşür (10, 14). Diyetle alınan ALA, öncelikle DHA'ya (C22:6, n-3) metabolize olur (17). Balık yağı 20 n-3 yağ asidi EPA ve 22 karbonlu DHA içerir (14). Zeytin yağı, oleik asit (C18:1, n-9) içerir ve 20 karbonlu eikozatrienoik aside (ETA) (C20:3, n-9) dönüşür ve ETA hücre membranında çok az miktarda bulunmaktadır (14). Diyetle alınan yağ asitlerinin metabolizması şekil-1, şekil-2 ve şekil-3'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Esansiyel yağ asitlerinin metabolizması (13).

PG (prostoglandin), DGLA (dihomogamma linolenik asit), GLA (gammalinolenik asit)



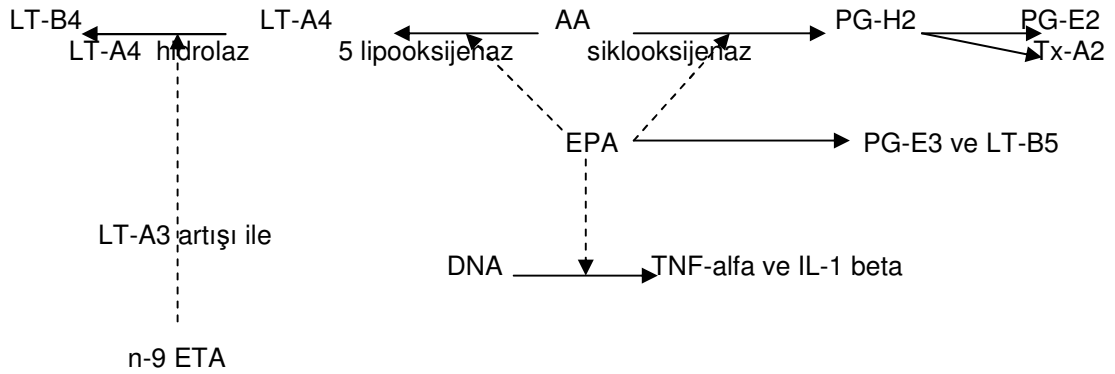
Şekil-2: Yağ asitlerinin diyetSEL kaynağı ve dönüşümü (14).

18 C y.a.: 18 karbonlu yağ asidi, 20 C y.a. : 20 karbonlu yağ asidi

Eikozanoidlerin, immünolojik ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve gelişmesine katıldığı bilinmektedir (13). Eikozanoidlerin mediatör olarak çeşitli etkileri vardır; trombosit agregasyonu, kan pıhtılaşması, düz kas kontraksiyonu, lökosit kemotaksisi, enflamatuvar sitokin üretimi ve immun fonksiyon gibi olayları düzenler (10). PG-E2; TNF- α ve IL-1'in üretimini baskılar, böylece antienflamatuvar etkilidir (10). PG-E2, immun supresif etkisini, lenfosit proliferasyonunu ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini baskılayarak ve IL-2 ile interferon (IFN)-gamma üretimini inhibe ederek göstermektedir (10). PG-E2, 5-lipooksijenazı inhibe ederek, enflamatuvar 5 seri LT'lerin üretimini engeller (10). Ayrıca PG-E2, enflamasyonda sonlandırıcı sinyal olarak bilinen, 15-lipooksijenaz ürünü olan, lipoksin A4 üretimini arttırmaktadır (10). PG-E2, enflamasyonun gerilemesine aracılık eder (10). PG-E4, proenflamatuvar etkilere sahip olup; ateşi indükler, damar geçirgenliğini artırır, vazodilatasyon yapar, bradikinin ve histamin gibi ajanlarla olan ödem ve ağrıyı artırır (10). LT-B4; damar geçirgenliğini artırır, lokal kan akımını artırır, lizozomal enzimlerin salınmasını indükler, reaktif oksijen türlerinin ve TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın üretimini artırır ve aynı zamanda lökositler için de güçlü bir kemotaktik ajandır. LT-B4'ün bu etkilerinin hepsi proenflamatuvardır. Enflamatuvar durumlarda AA'dan oluşan eikozanoidlerin üretim hızı artar (10).

Lipidlerin etkisi enflamasyon üzerinden olmaktadır (16). AA ve EPA gibi iki farklı yağ asidinden, aynı enzim sistemleri tarafından farklı eikozanoidler üretilir (15). Hücre membranındaki AA en çok fosfolipaz A2 ile olmak üzere çeşitli fosfolipaz enzimleriyle mobilize olabilir ve bu serbest AA, sonradan eikozanoidlerin sentezindeki enzimler için substrat olarak rol oynar (10). Omega-6 PUFA'lar, eikozanoid prekürsörü olan AA içerirken, balık yağı EPA ve DHA içermektedir (16). Omega-6 yağ asidinden derive olan AA'den proenflamatuvar eikozanoidler üretilir (14). Hücre membran fosfolipidlerindeki AA'den fosfolipaz A2 ile serbest AA oluşur ve bundan da siklooksijenaz (COX) enzimi ile 2 seri PG'ler ve Tx oluşur, 5-lipooksijenaz (LOX) ile 4 seri LT'ler oluşur (10). COX'un yapısal olan COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki

izoformu vardır, uyarılmaya bağlı olarak enflamatuvar hücrelere ve PG'lerin belirgin olarak artmasına sebep olur (10). AA'nın 5 lipooksijenaz ile metabolizması sonucu hidroksil ve hidroperoksi derivatları ve 4 seri LT'ler, LTA4, B4, C4, D4 ve E4 oluşur (10). Hücre membran fosfolipidlerindeki EPA'dan, fosfolipaz A2 ile serbest EPA oluşur ve AA için fosfolipaz A2 inhibe olur (10). Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yoluyla, EPA ve DHA'dan AA'den derive olan lipid mediatörlerine göre daha az enflamatuvar ve vazomotor etkisi olan 5 seri lökotrienler ve 3 seri prostoglandinler oluşmaktadır (16, 18, 10). Farklı 20C PUFA'lar, eikozanoidlerin prekürsörü olabilme yeteneğine sahiptir. Ama, hücrelerin çoğunun membran yapısında AA'nın EPA'ya göre daha çok miktarda bulunmasından dolayı, eikozanoidlerin sentezindeki en önemli substrat AA'dır (10). Yağ asitlerinden eikozanoid sentezi şekil-4'de gösterilmektedir.



Şekil 4: AA, EPA ve ETA'nın eikozanoid sentezine etkisi (14).
AA: araşidonik asit, EPA: eikozapentaenoik asit, ETA: eikozatrienoikasit

Omega-6 PUFA'ların kullanımıyla, proenflamatuvar sitokinlerin sentezi artmaktadır (16,19). LA'nın AA'ya fazla miktarda dönüşmesi, proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine yol açabilir (11). LA, ALA'dan EPA ve DHA üretiminde gerekli olan elongasyon ve desaturasyon basamakları ile yarışabilir ve sentezlerini inhibe edebilir (11). PUFA alımı, EYA eksikliğinden korunmak için zorunludur ama aşırı alımı da zararlı etkileri tetikler (7, 11). Aşırı EYA alımı, eikozanoidlerin sentezinde dengesizliğe neden olur, uzun

zincirli PUFA'ların desaturasyon ve elongasyonlarının inhibisyonu ile sentezin zedelenmesine neden olur (6, 7).

Balık yağı verildiği zaman hücre membran fosfolipidleri içindeki bileşim EPA olur ve böylece eikozanoidlerin sentezi için uygun AA azalır (10). EPA, AA'nın, PG-E2 ve LT-B4'e dönüşümünde yarışmalı inhibitördür (14). Ek olarak EPA, AA'nın COX ile oksidasyonunu inhibe eder (10). Balık yağı veya keten tohumu alımıyla bu eikozanoidlerin bir veya ikisinin sentezinin azaldığı görülmüştür (14). Balık yağı, PG'lerden PG-E2'nin, Tx'lerden Tx-A2'nin, LT'lerden LT-B4'ün üretimini azaltır (10). Böylece n3-PUFA'lar, potansiyel olarak, trombosit agregasyonunu, düz kas kontraksiyonunu ve lökosit kemotaksisini azaltabilir ve enflamatuvar sitokin üretimi ile immün fonksiyonları düzenleyebilir (10). EPA, COX ve 5-LOX'un her ikisi içinde substrat olma yeteneğine sahiptir ve burada oluşan ürünler AA'dan oluşanlardan farklı yapısal özelliklere sahiptir (10). EPA, daha az enflamatuvar özelliği olan PG'leri ve LT'leri üretmek üzere AA ile aynı enzimatik yollarla yarışır (15). Böylece EPA, AA'dan derive eikozanoidlerin üretimini baskımlarken aynı zamanda EPA'dan derive eikozanoid ürünlerini artırır. EPA'dan derive eikozanoidlerin AA'dan derivelere göre daha düşük biyolojik aktivitesi vardır (10). Balık yağı ile beslenmeyle, LA beslenmeye göre, LT-E5 düzeyleri artar (17). Balık yağı kullanılmasıyla, trombositlerde; Tx-B2 üretimi düşer, Tx-A3 üretimi artar, lökositlerde; LT-B4 üretimi düşer, LT-B5 ve LT-C4 üretimi artar (20, 10). Balık yağı yani n-3 PUFA ile, trombosit agregasyonunun azaldığını, proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, TNF alfa) baskımlandığını, mononükleer hücre proliferasyonunun inhibe olduğunu ve monosit sitokin üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, proenflamatuvar sitokinlerin etkilenmediğini gösteren çalışmalar da vardır (4). Omega-3 yağ asitlerinin sitokinler üzerine etkileri araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiş (4, 10, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Bu farklılıklar n-3 PUFA'nın kullanım dozuna bağlanmaktadır (25).

Omega-3 yağ asidi emülsiyonlarının, enflamasyon gen aktivasyonunu düzenleyici NfKB'yi azalttığı, NfKB regülatör proteinlerin inhibisyonu ile TNF-alfa gen transkripsiyonunu azaltarak makrofajlarda TNF-alfa üretimini azalttığı gösterilmiştir (21).

Omega-6 yağ asitleri proenflamatuvar, omega-3 yağ asitleri antienflamatuvar etkilidirler (26, 11). Bu etkilerin ortaya çıkması için, omega-3 ve omega-6 PUFA'nın kısa süreli infüzyonu bile yeterlidir (16, 27).

PUFA alımı EYA eksikliğinden korunmak için zorunludur, ama soya yağı bazlı ILE'de olduğu gibi aşırı alımı da zararlı etkileri tetikler (7). Soya yağında linoleik asit fazladır ve aşırı alımı, $\Delta 6$ desaturaz enzim aktivitesini düşürebilir, peroksidasyon etkisini artırır, esansiyel yağ asidi (EYA) metabolizmasını değiştirir (4, 6). Yüksek oranda PUFA alımına bağlı olarak, lipid peroksidasyonunda artış, esansiyel yağ asidi homoloğu sentezi inhibisyonu, membran yapı değişiklikleri ve immün fonksiyonda zedelenme gibi yan etkiler mevcuttur (4). İmmün sistem üzerine PUFA'ların etkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Tüm PUFA'ların immün supresif etkisinin olduğunu (13, 7, 12, 28), orta miktarda n-6 PUFA'nın immün sistemini baskılamadığını (29) ve omega-3 yağ asidinin immün sistemi baskılamadığını (22) bildiren çalışmalar mevcuttur.

LA'nın etkilerinden korunmak için daha az LA miktarı içeren ILE kullanımı ilgi çekmektedir (11). ILE olarak, %20 zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonunun kullanılmasının avantajlı olabileceği düşünülmüştür. Bu, %20'lik zeytin yağı bazlı ILE, yüksek oranda oleik asit (18:1n-9) içerir. MUFA olan oleik asidin alımıyla, aşırı PUFA alımından kaçınılmış olunur (4). %20'lik zeytin yağı bazlı ILE ile yapılan çalışmalarda, lenfosit proliferasyonunu inhibe etmediği (7, 30, 28), soya yağı ile karşılaştırıldığında, lenfosit proliferasyonu ve lenfosit alt grup dağılımına etkilerinin farklılık taşımadığı (7, 8) bildirilmiştir. Hem soya yağı hem de zeytin yağı ile TNF-alfa ve IL-1 beta üretimi azaldığı

bildirilmekte (7, 8, 30, 31). TNF-alfa üretimindeki azalma, zeytin yağı, soya yağı ve balık yağında aynı orandadır (30).

Bakteriyel endotoksinlere yanıt olarak makrofaj ve monositlerin proenflamatuvar sitokinleri aşırı veya uygunsuz üretimi ile ilişkili septik komplikasyonlar ortaya çıkar (30). Yoğun bakım ünitelerinde en sık mortalite sebebi olan sepsis ve septik şokta, proenflamatuvar ve ototoksik mediatörlerin aşırı üretiminin mortaliteye katkısı olduğu bildirilmiş (18). Sepsis durumunda AA da artış ve DHA da azalma vardır (18). Omega-3 PUFA'nın mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (16). Diyetle sağlanan ALA desteği, potansiyel zararlı mediatörlerin sentezini düşürerek, endotoksine yanıtı modifiye edebilir (32). Balık yağı kullanılan sepsisli hastalarda, EPA ve DHA hızla artar ve sitokinlerin üretimi azalır (18).

Emülsiyon partikülleri, endojen şilomikronların tersine apoprotein içermezler. ILE'nin, dolaşıma verilmesinden sonra, TG'den zengin partiküller, hızlıca, seçilmiş apoproteinleri (apo C-1, 2, 3, apo E ve apo A-4) edinirler (10, 15). Bu değiştirilebilir apoproteinler için kaynak görevi gören büyük ölçüde yüksek dansiteli lipoproteindir (HDL) (10, 15). Apo C-2 ve C-3, lipoprotein lipazın reseptör bölgesine partikül bağlanmasının düzenlenmesinde ve enzimle TG lipolizinin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (15). Daha ileri bir evrede apo E ve apo C-3 partiküllerin hücre alımını belirgin etkilemektedir (15). Emülsiyon partiküllerinin lipoprotein lipaza bağlanmasından sonra, TG moleküllerinin büyük kısmı hidrolize olur ve salınan yağ asitleri, ya komşu dokularca alınır yada dolaşıma katılır (15). Bu süreç TG den zengin partiküllerin boyutunu oldukça azaltır (15). Bu çeşitli süreçler emülsiyon partiküllerinin boyutunu küçültmekte ve TG'den fakir, kolesterol esterinden zengin kalıntıların oluşumuna yol açmaktadır (15). Bu kalıntılar büyük oranda endotelial sistem tarafından alınır (15). Ekzojen partikül kalıntılarının temizlenmesi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü, LDL reseptörü ilişkili protein ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) reseptörü gibi hücre reseptörleri aracılığıyla veya yüzey heparan

sülfat proteoglikanları ve diğer ligandların dahil olduğu reseptör aracılıklı olmayan yollarla ilerleyebilir (15). Bu metabolik süreçlerin bir sonucu olarak ekzojen yağ asitleri, TG'ler (veya PL'ler) olarak birçok dokuya girebilir (15). Verilen lipidler dolaşımdan %47 kas, %25 dalak, %14 miyokard, %13 subkutan yağ ve kapiller sistemleri tarafından temizlenir (3). Normal koşullarda infüzyonla verilen lipidin karaciğerden temizlenmesi %1'in altındadır (3).

Malnütre çocuklarda lipoprotein lipaz seviyesi düşüktür, bu da intravenöz olarak verilen lipidin klirensini azaltır (3). Sepsis ve travma gibi metabolik stresi veya karaciğer, böbrek gibi organ disfonksiyonu olan hastalarda lipolize neden olan kortizol, katekolamin ve sitokin üretimi artmıştır ve intravenöz lipid uygulaması süresince hipertrigliseridemi riski artar (3). Kritik hastalığı olanlarda, ağır strese metabolik yanıtı bağlı olarak, adipoz dokudaki triaçilgliserol deposunun mobilizasyonundaki artış karakteristiktir (10). Hepatik triaçilgliserol üretimi kritik hastalıkta artar ve bu durum karaciğerde lipid depolanmasına yol açar (10). Bununla birlikte kritik hastalıkta VLDL gibi hepatik triaçilgliserol üretimi artmaktadır (10). Sepsis gibi bazı durumlarda yağ dokusundaki lipoprotein lipaz aktivitesi, TNF-alfa ve IL-1 gibi enflamuar sitokinlerle ve insülin rezistansı ile baskılanabilir ve böylece triaçilgliseroller dolaşımdan etkili biçimde temizlenemez (10). Böylece bu gibi hastalarda triaçilgliserolemi ortaya çıkabilir (10). VLDL'ler karaciğerde degradasyon için, endotoksin ve hedefe bağlanarak koruyucu bir mekanizma rolü oynarlar (10). Yüksek trigliserid ile ilişkili olarak, emülsiyondaki poliansatüre yağ asitlerinin prostoglandinlere dönüşümü ile akciğerde vazodilatasyon veya vazokonstrüksiyona neden olarak, akciğer fonksiyonlarının kötü etkilemektedir (3). İdeal olan trigliseridi 150 mg/dl ve altında tutmaktır (3). Trigliserid 400 mg/dl ve üzerinde ise intravenöz lipid verilmesi önerilmez (3). Stres durumunda hepatik kolesterol üretimindeki artışa rağmen, plazma kolesterol konsantrasyonu, HDL ve LDL'nin ikisiyle beraber azalır (10). HDL konsantrasyonundaki düşüş, katabolizma artışı

sonucu olarak ortaya çıkarken, LDL'de ki düşüş alımdaki artış ve subendotelial boşluktaki birikme nedeniyle olmaktadır (10).

Lipid emülsiyonları, E vitamini gibi yağda eriyen antioksidanları taşır (5). Özellikle yoğun bakım hastaları ve bebeklerde, antioksidan koruma önemlidir (5). Alfa tokoferol, bir serbest radikal toplayıcısı olarak iş görür (15). Alfa tokoferolün, endotel ve immün hücreler üzerinde koruyucu etkisi vardır (15). Molekül, hücre membranlarındaki ve lipoprotein yüzeylerindeki PL'lerin arasına girer ve fenolik fonksiyon yoluyla antioksidan rolünü sergiler (15). Emülsiyondaki alfa tokoferol, endojen lipoproteinlere transfer edilerek veya lipoprotein lipaz hidrolizi ile salınarak büyük oranda (>%80) karaciğere ulaşır veya muhtemelen kalıntı alımıyla diğer dokulara da ulaşır ve yeni sekrete edilen endojen lipoproteinlerin içine paketlenir (15). Emülsiyonda, alfa tokoferol içeriğinin artırılması, PUFA'dan zengin emülsiyonların kullanımı ile ilişkili peroksidatif hasar riskine karşı etki göstermekte ve aynı zamanda üretim ve saklama sırasındaki peroksidasyona karşı koruma sağlamaktadır (15). Monoansatüre yağ asidinde, serbest radikal oluşumu ve peroksidasyon daha azdır (5, 6, 12, 33). %20 zeytin yağı bazlı ILE kullanımı ile peroksidasyon riski azalır, serbest radikal oluşumu azalır ve hücre membran toksisitesinden korunulur (4). Soya yağında bulunan düşük alfa tokoferol düzeyi ve aşırı PUFA içeriği, hem hastalarda hem de kullanılan preparatın içinde, lipid peroksidasyon ve serbest radikal üretimini arttırmaktadır (5).

Soya yağında bulunan fazla miktarda n-6 PUFA içeriği, immün fonksiyonları ve antioksidan durumu kötü etkileyebilir. Omega-3 yağ asitlerinin kullanılmasıyla, çeşitli uyaranlara karşı ortaya çıkan enflamatuvar ve trombotik yanıtlar azaltılabilir. Bunların sonucunda, lipid emülsiyonları, sadece enerji kaynağı olarak değil, aynı zamanda, çeşitli kronik ve akut hastalıklarda anahtar metabolik fonksiyonları düzenleyici olarak ta düşünülmektedir (15).

Parenteral olarak uygulanan farklı lipid emülsiyonlarının, insanlar üzerinde farklı immunolojik, biyokimyasal ve klinik etkileri olabilmektedir. Halen, hangi lipid emülsiyonunun parenteral beslenmede kullanılmasının daha uygun olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Biz, bu çalışmada; soya esaslı, omega-3 yağ asidi ilaveli soya esaslı ve zeytinyağı esaslı lipid solüsyonları kullanarak, kısa süreli parenteral beslenme uygulanan hastalarda, biyokimyasal, immünolojik ve klinik verileri karşılaştırmayı ve bu lipid emülsiyonlarının çocuklar üzerindeki farklı etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği yoğun bakım ünitesine, Eylül 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında yatan ve total parenteral nütrisyon uygulanan, yaşları 2 ay ve 12 yaş arasında olan, 30 olgu alındı. Çalışmaya genel durumu bozuk olup enteral beslenemeyen, lokal ve sistemik enfeksiyon hastalığı, bilinç kapallığı, kronik diyare hastalığı olan çocuklar alındı. Diabetik ketoasidozu ve asit baz dengesizliği olan ve antikoagülan veya immunsupresif ajan alan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komiteden onay alındı. Çalışmaya alınan hastalar, her biri on hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı. A grubundaki hastalara %20 zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu (ClinOleic), B grubundaki hastalara %20 soya yağı bazlı lipid emülsiyonu (Ivelip) ve C grubundaki hastalara %20 soya yağı bazlı lipid emülsiyonu (Ivelip) ile %10'luk omega-3 yağ asidi solüsyonu (Omegaven) verildi. Lipid emülsiyonları, hastalara protein dışı olarak verilen enerjinin %20'sinden fazlasını oluşturacak ve %50'sini aşmayacak şekilde verildi. Omega-3 yağ asidi solüsyonu 1 ml/kg/gün dozunda verildi. TPN solüsyonları UÜTF beslenme ünitesinde Compounder cihazında hazırlandı. Çalışmaya alınan hastalar, randomize olarak gruplara dağıtıldı. Tüm hastalara gerekli sıvı, elektrolit, eser element, protein ve kalori desteği TPN ile sağlandı. Hastaların hepsine antibiyotik tedavisi başlanmıştı.

Hastalar, TPN başlanmadan hemen önce (0.gün, bazal değer) ve 7. günde klinik, biyokimyasal ve immunolojik olarak değerlendirildi. Yedinci gündeki kan örnekleri TPN kesildikten 6 saat sonra alındı. Klinik değerlendirmede; vücut ağırlığı, boy, orta kol çevresi kullanıldı. Ölçümler aynı kişi tarafından ve aynı aletle yapıldı. Hastaların ağırlık ve boy persentillerine bakıldı. Boya göre rölatif ağırlıkları hesaplandı. Biyokimyasal değerlendirmede; serum üre, kreatinin, glikoz, plazma elektrolit, total ve direkt bilirubin, serum safra asitleri, total protein, albumin ve prealbumin,

serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT), PT, APTT, INR, plazma total kolesterol, LDL kolesterol, TG, HDL, total antioksidan kapasite ve hemogram değerlerine bakıldı. Sepsisin durumunu değerlendirmek için, 0 ve 7 günde, C-reaktif protein (CRP) çalışıldı. Hastaların kültür üremeleri takip edildi. İmmunolojik değerlendirmede; immunglobulinlere (IgA, IgG, IgM), lenfosit alt gruplarına ve sitokin düzeylerine (IL-2, IL-1 beta, TNF-alfa ve IL-12) bakıldı. Sitokin, serum safra asidi ve total antioksidan kapasite düzeyi ölçümü için, hastalardan TPN öncesi ve 7. günde kan örneği alınarak, 3000 devir/dk hızında, 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar, -20 °C'deki derin dondurucuya konuldu. Örnekler çalışmanın yapacağı gün derin dondurucudan çıkarılarak çalışıldı. Saklanan serumlar, saklanma süresinde ve çalışma yapıldıktan sonra, çözülüp tekrar dondurulmadı.

Üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), glukoz (mg/dl), Na (meq/l), K (meq/l), Ca (mg/dl), total ve direkt bilirubin (mg/dl), total protein (g/dl), albumin (g/dl), prealbumin (g/dl), AST (UI/L), ALT (UI/L), ALP (UI/L), GGT (UI/L), total kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), HDL (mg/dl), serum safra asidi (umol/L), total antioksidan kapasite (mmol/L) seviyeleri Abbott Aeroset cihazında kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Hemogram (lökosit: K/uL, Hb: gr/dl, trombosit: K/uL), Abbott Cell-dyn 3700 cihazında, optik yöntemle çalışıldı. PT (sn), APTT (sn) ve INR (inr), Dade Behring cihazında koagülometrik yöntemle çalışıldı. İmmunglobulinler (mg/dl) ve CRP (mg/dl), Dade Behring BN II cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Lenfosit alt grupları, Beckman Coulter cihazında flow sitometri yöntemi ile çalışıldı. Sitokinler ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Sitokin çalışmasında, Biosource international insan interlökin-1 beta Elisa kiti, Biosource international insan interlökin-12 Elisa kiti, Biosource international insan interlökin-2 Elisa kiti, Biosource international insan TNF-alfa Elisa kiti kullanıldı. Tecan marka, 450 nm dalga boyu optik dansite okuyucuda elde

edilen değerler, standart solüsyonların optik dansite değerlerine göre çizilen grafikte değerlendirilerek sitokin seviyeleri (pg/ml) bulundu.

Hastalara kullanılan lipid emülsiyonlarının özellikleri ve içeriği tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Kullanılan lipid emülsiyonlarının içerikleri

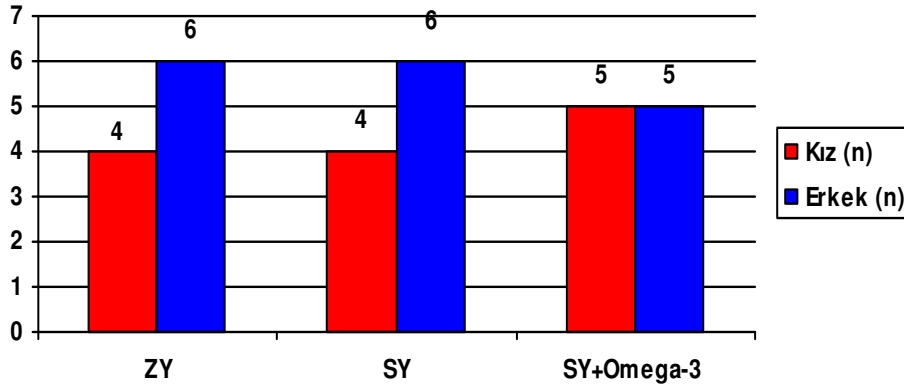
İçerikler	Kullanılan preparatlar		
	Omega-3 (%10)	SY (%20)	ZY (%20)
Soya yağı (g/100 ml)		20	4
Zeytin yağı (g/100 ml)		-	16
Yumurta fosfolipidi (g/100 ml)	1,2	1,2	1,2
Gliserol (g/L)	2,5	2,5	2,25
Sodyum oleat (g/100 ml)		0,03	0,03
Enjeksiyonluk su (ml)	100	1000	1000
Osmolarite (mOsm/L)	273	270	270
pH	7,5-8,7	8	7
Enerji (kcal/L)	1120	2000	2000
Yağ asitleri			
MUFA (%)		22,3	65
Esansiyel PUFA (%)		60,5	20
Satüre yağ asidi (%)		18,1	15
LA (%)	1-7	52	18,5
ALA (%)	<2	8,5	2
n-6 PUFA/n-3 PUFA		6,1	9,2
Palmitik asit (%)	0,25-1	11	14,5
Steraik asit (%)	0,05-0,2	4,5	3,5
Oleik asit (%)	0,6-1,3	20	60
EPA (%)	1,25-2,82		
DHA (%)	1,44-3,09	0,34	0,23
Dokosapentaenoik asit (%)	0,15-0,45		
AA (%)	0,1-0,4	0,16	0,24
Alfatokoferol mg/L	15-29,6	14	30
Alfa tokoferol/PUFA mg/g		0,1-0,2	0,8-0,9

İstatiksel değerlendirme, SPSS-13,0 (Statistical Package for Social Science) bilgisayar yazılım programı kullanılarak yapıldı. A grubu, B grubu ve C grubundaki hastaların, 0.gün ve 7.günde bakılan değerlerinin ortalamaları alındı. Her grubun kendi içindeki hastaların 0 ve 7. gün değerleri, Wilcoxon Signed Ranks testi ile kıyaslandı. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık olup olmadığı, Chi-Square testi ile değerlendirildi. A, B ve C grubundaki hastaların, bazal değerleri arasında, gruplar arasında farklılık

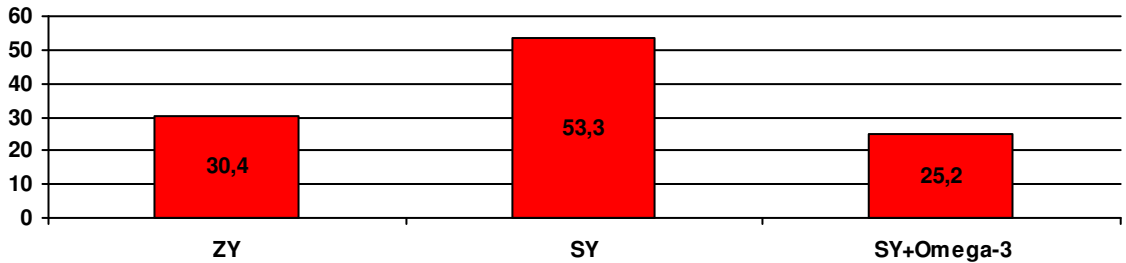
olup olmadığına Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan bazal değerler için, gruplar, ikili, ikili olacak şekilde, Mann Whitney testi ile karşılaştırıldı. Her grup içindeki hastaların 0. ve 7. gün değerleri arasındaki yüzde değişim miktarı hesaplandı. Gruplar arasında, her bir parametredeki yüzde değişim açısından farklılık olup olmadığına, Kruskal-Wallis testi ile bakıldı. Yüzde değişim açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan değişkenler için gruplar ikili, ikili olacak şekilde, Mann-Whitney testi ile değerlendirildi. Testler sonucunda elde edilen p değeri $<0,05$ olan karşılaştırmalar, istatistiksel açıdan anlamlı fark olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya TPN alan 30 hasta alındı. A grubuna (zeytinyağı bazlı ILE alan), B grubuna (soya fasulyesi yağı bazlı ILE alanlar) ve C grubuna (SY+omega-3 yağ asidi alanlar) 10'ar hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların 17'si erkek (%56,7), 13'ü kız (%43,3) ve yaş ortalamaları $36,31 \pm 8,3$ ay (yaş sınırları 2-144 ay). A grubundaki hastaların 6'sı erkek (%60), 4'ü kız (%40), yaş ortalamaları $30,4 \pm 15,2$ ay (yaş sınırları 2,5-132 ay), B grubundaki hastaların 6'sı erkek (%60), 4'ü kız (%40), yaş ortalamaları $53,3 \pm 16,64$ ay (yaş sınırları 2-144 ay), C grubundaki hastaların 5'i erkek (%50), 5'i kız (%50), yaş ortalamaları $25,25 \pm 10,44$ ay (yaş sınırları 2,5-96 ay) olarak dağılım gösterdi. Hastaların gruplardaki cinsiyet ve yaş dağılım özellikleri şekil-5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil-5: Hasta gruplarındaki cinsiyete göre dağılım



Şekil-6: Hasta gruplarının yaş dağılımı (ay)

Hasta gruplarının ilk değerlendirmesi, yaş, cinsiyet ve tanı bakımından yapıldı. Gruplar arasında, çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir farklılık saptanmadı. Hastaların gruplara dağılımının dengeli olup olmamasına bazal ölçümler karşılaştırılarak bakıldı. A, B ve C grubundaki hastaların bazal değerleri karşılaştırıldı.

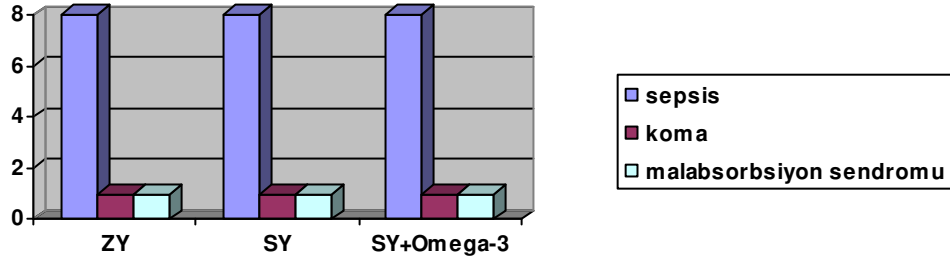
Gruplar arasındaki, yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-2'de, grupların, yaş ve cinsiyet dağılımı ve p değeri gösterilmiştir.

Tablo-2: Grupların, cinsiyet ve yaş dağılımı ve istatistiksel analizi

	A grubu (ZY) (n=10)	B grubu (SY) (n=10)	C grubu (SY+Omega-3) (n=10)	p değeri
Cinsiyet (Erkek/Kız) (n)	6/4	6/4	5/5	1
Yaş (ay)	30,4±15,2	53,3±16,6	25,25±10,4	0,492

P değeri, Chi-Square testi ile elde edilmiştir. n= hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastaların, 24'ü (%80) sepsis, 3'ü (%10) intrakranial kitle nedeniyle koma, 3'ü (%10) malabsorbsiyon sendromu tanısıyla izleniyordu. A, B ve C grubundaki hasta dağılımları aynıydı. Her bir grup içindeki hastaların, 8'i (%80) sepsis, 1'i (%10) koma, 1'i (%10) malabsorbsiyon sendromu tanılıydı. Sepsis tanısı, "American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine" (ACCP/SCCM) konsensus tanımlarına göre, enfeksiyonu olan ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu kriterlerini tamamlayan hastalara konuldu (34). Aynı konsensus tanımlarına göre organ disfonksiyonu olan hastalarda ağır sepsis mevcuttu (34, 35). Şekil-7 ve tablo-3'de, gruplar arasındaki tanı dağılımı gösterilmektedir. Tanı bakımından hastalar gruplara eşit sayıda dağıldığı için istatistiksel analiz uygulanmadı.



Şekil-7: Üç grubun hastalarının tanı dağılımı

Tablo-3: Gruplardaki hastaların tanı dağılımı

	A grubu (ZY) (n=10)	B grubu (SY) (n=10)	C grubu (SY+Omega-3) (n=10)
Tanı			
Sepsis (%)	8 (80)	8 (80)	8 (80)
Koma (%)	1 (10)	1(10)	1 (10)
Malabsorbsiyon sendromu (%)	1 (10)	1 (10)	1 (10)

n=hasta sayısı

Ağır sepsisi olan hasta sayısı; A grubunda 7, B grubunda 6, C grubunda 6 idi. Ağır sepsisi olan hasta sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yedi günlük TPN uygulamasının değerlendirilmesi süresince, A grubundaki hastaların 7'si, B grubundaki hastaların 8'i, C grubundaki hastaların 7'si enteral beslenmeyi tolere etmedi. Enteral beslenmeyi tolere eden hastaların enteral kalori alımı total kalori alımının %10'unu aşamadı.

Hastaların değerlendirildiği dönemden sonraki, aynı yatış sırasında olan mortalite oranlarına bakıldı. Mortalite oranları; A grubunda %40, B grubunda %50 ve C grubunda %40 olarak saptandı. Gruplar arasında mortalite açısından farklılık yoktu. Mortalite gelişen hastalar ağır sepsisi olan hastalardı.

Her grubun kendi içindeki hastaların 0. ve 7. gün değerleri arasındaki değişimleri karşılaştırıldı ve anlamlı değişim olup olmadığına bakıldı. Klinik değerlendirme için boy, kilo ve kol çevresi ölçümleri karşılaştırıldı. Boy ortalamaları, hiçbir grupta, 0. ve 7. gün ölçümleri arasında değişim göstermedi. A, B ve C grubunda, 7. gün kilo ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Hastaların 7.gün kol çevresi ölçümü istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermedi. Grupların 0. ve 7. günde, ortalama boy, kilo ve kol çevresi ölçümleri ve bu ölçümlerdeki değişimin p değerleri tablo-4'de gösterilmektedir.

Tablo-4: Hastaların, 0. ve 7. gün kol çevresi, boy ve kilo ölçümleri ve p değerleri

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	P _a	0. gün	7. gün	P _b	0. gün	7. gün	P _c
Ağırlık (kg)	11,1±4	11,2±4	0,027	16,1±3,9	16,3±3,9	0,018	7,8±1,5	8±1,5	0,012
Boy(cm)	78,4±11	78,4±11	1	82±13,4	82±13,4	1	69,2±6	69,2±6	1
KÇ (cm)	15±1,6	15,1±1,5	0,102	19,3±1,9	19,3±1,9	0,059	14,82±1	14,82±1	0,052

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

KÇ: kol çevresi.

Koyu gösterilen p değerleri Wilcoxon istatistiksel test ile anlamlı bulunan <0,05 değerleridir.

Hastaların ortalama değerleri ve ± şeklinde standart hata belirtilmiştir.

Boya göre rölatif ağırlığı %90'nın altında olan hasta sayısı; A grubunda 6, B grubunda 5, C grubunda 5 idi. Boy ve ağırlığı 5 persentilin altında olan hasta sayısı ise; A grubunda 7, B grubunda 7, C grubunda 8 idi. Gruplar arasında hastaların persentil değerleri ve boya göre rölatif ağırlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla: p=0,487, p=0,414).

Her grubun 0. ve 7. gün ölçülen biyokimyasal değerleri kendi içinde değerlendirildi. A, B ve C grubunun üçünde de, 7. gün prealbumin değerinde anlamlı bir artış saptandı. A grubunun 7. gün, ALP, TG, total kolesterol ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. B grubundaki 7. gün TG ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Ayrıca B grubunda, 7. günde APTT ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Glikoz, üre, kreatinin, Na, K, AST, ALT, GGT, serum safra asitleri, PT, INR, HDL, LDL, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin, total antioksidan kapasite ölçümlerinde, hiçbir grubun, 0. ve 7. gün değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Aynı gruptaki hastaların, 0. ve 7. gün hemogram değerleri arasında anlamlı değişim saptanmadı. Bazal ve 7. gün, hemoglobin değerleri (g/dl) sırasıyla, A grubunda: 10,5-10,2; B grubunda: 11-10,5; C grubunda: 10,1-10,2 g/dl idi. Bazal ve 7. gün trombosit değerleri (K/uL) sırasıyla, A grubunda: 253150-268900; B grubunda: 247360-251000; C grubunda: 375300-375900 idi. Bazal ve 7. gün lökosit değerleri (K/uL) sırasıyla, A grubunda: 14550-13890, B grubunda: 9280-10550, C grubunda: 12380-13070 idi.

Hastaların hiç birinde, TPN aldığı dönem içerisinde kültür üremesi olmadı. Sepsisin kontrolü açısından bakılan CRP değerleri, her üç grupta 7. günde anlamlı olarak düştü. CRP değerinin 7. gündeki düşüşün p değeri; A grubunda; 0,046, B grubunda; 0,036, C grubunda; 0,033 olarak hesaplandı. Başlangıç ve 7. gün CRP değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla: p=0,477, p=0,176). Başlangıç ve 7. gündeki ortalama \pm standart hata CRP değerleri sırasıyla; A grubunda, $3,82 \pm 0,93$ ve $1,51 \pm 0,684$; B grubunda, $7,2 \pm 2,18$ ve $4,6 \pm 1,67$; C grubunda, $3,77 \pm 1,68$ ve $2,08 \pm 1,21$ olarak saptandı. Başlangıç CRP değerine göre 7. gündeki CRP değerinin değişimi gruplar arasında farklılık göstermedi (p=0,193).

Grupların 0. ve 7. gündeki ortalama biyokimyasal ölçümleri ve ölçümlerin gösterdiği değişimin p değeri tablo-5, 6, 7 ve 8'de gösterilmektedir.

Tablo-5: Bazal ve 7. gün, glikoz, üre, Cr, Na, K, Ca ölçümleri ve p değerleri

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	P _a	0. gün	7. gün	P _b	0. gün	7. gün	P _c
Glikoz (mg/dl)	86,4±5,7	86,2±4,8	0,959	92,5±5,6	87±4,2	0,721	85,4±5,1	93,4±5,3	0,153
Üre (mg/dl)	25,5±4,1	31,9±5,1	0,286	16,2±3,8	21±2,8	0,213	17,4±2,9	25,2±5,2	0,261
Cr (mg/dl)	0,38	0,52±0,1	0,299	0,39	0,64±0,2	0,38	0,42	0,44	1
Na (meq/l)	138,6±1,3	136,5±0,9	0,171	137,6±1,3	137,1±1,3	0,527	139,1±2,2	136,4±1,2	0,441
K (meq/l)	4,1±0,2	4,3±0,1	0,759	4±0,17	4,4±0,1	0,172	4,2±0,14	4,3±0,2	0,959
Ca (mg/dl)	8,8±0,1	8,8±0,1	0,767	9,3±0,2	9,1±0,1	0,092	8,5±0,1	8,5±0,2	0,959

Cr: kreatinin.

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

Wilcoxon istatistiksel test ile anlamlı bulunan p değeri, <0,05 dir.

Hastaların ortalama değerleri ve ± şeklinde standart hata belirtilmiştir.

Gruplar arasında, başlangıç değerleri açısından anlamlı fark olup olmadığına Kruskal Wallis ve Mann Whitney testi ile bakıldı. B grubunda, bazal Ca değeri (ortalama= 9,3±0,2 mg/dl), C grubundaki (ortalama=8,5±0,1 mg/dl) bazal Ca değerine göre anlamlı (p=0,02) olarak yüksek bulundu. Her üç grupta da başlangıç Ca değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo-6: Bazal ve 7. gündeki karaciğer fonksiyon testi ölçümleri

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	P _a	0. gün	7. gün	P _b	0. gün	7. gün	P _c
AST (UI/L)	73±22	82±28	0,386	195±122	195±109	0,594	114±52	73±20	0,646
ALT (UI/L)	39±13	57±33	0,953	86±29	42±10	0,169	58±35	59±23	0,202
ALP (UI/L)	211±85	248±92	0,005	194±33	203±30	0,799	268±66	289±61	0,475
GGT (UI/L)	72,5±18	68±14	0,959	127±53	113±31	0,508	80±24	83±27	0,859
T.bil (mg/dl)	3,3±1,7	3,4±1,8	0,44	4,5±2,7	3,9±2,2	0,065	2,3±1,8	2,3±1,8	0,344
D.bil (mg/dl)	1,7±0,9	1,6±0,8	0,752	2,4±1,3	2,3±1,3	0,063	1,4±1,1	1,4±1,1	0,197
S.S.asit (umol/L)	21,3±10,4	8,2±2,7	0,575	30±13	35±19	0,878	6,7±2,1	6±2	0,878
PT (sn)	25,7±8,6	19,1±3,5	0,767	20,7±6,2	20±5,7	0,610	17,7±2,8	16,5±2,5	0,074
APTT (sn)	40,3±8,3	34,2±3,9	0,359	27±3,5	30±3,3	0,018	39,2±3,5	35±2,4	0,114
INR (inr)	2,4±0,9	1,7±0,34	0,602	1,7±0,5	1,7±0,49	0,957	1,5±0,2	1,3±0,19	0,071

T.bil: total bilirubin, D.bil: direkt bilirubin, S.S.asit: serum safra asitleri.

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

Koyu gösterilen p değerleri Wilcoxon istatistiksel test ile anlamlı bulunan <0,05 değerlerdir.

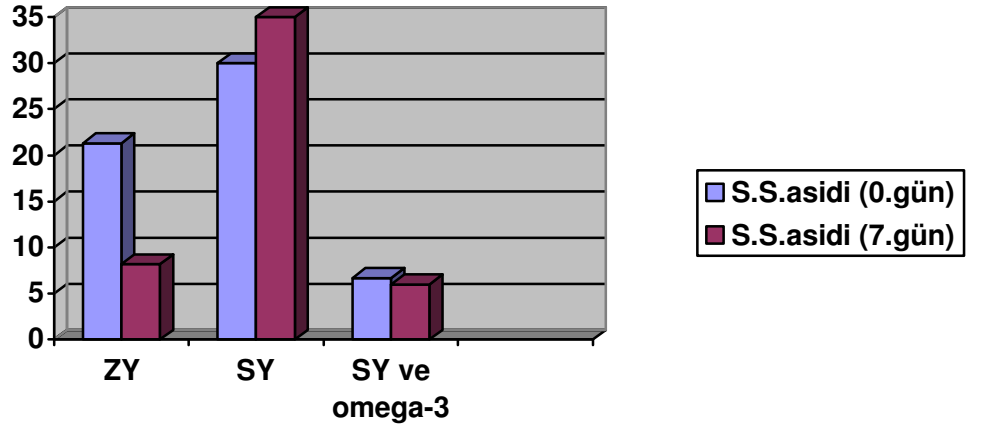
Hastaların ortalama değerleri ve ± şeklinde standart hata belirtilmiştir.

B grubundaki ortalama AST ve ALT değerlerinde görülen yükseklik, aynı grup içindeki çoklu organ yetmezliği olan bir hastanın AST ve ALT değerindeki yüksekliğe bağlıydı. AST ve ALT seviyelerinin ortanca değerleri tablo-7’de gösterilmiştir.

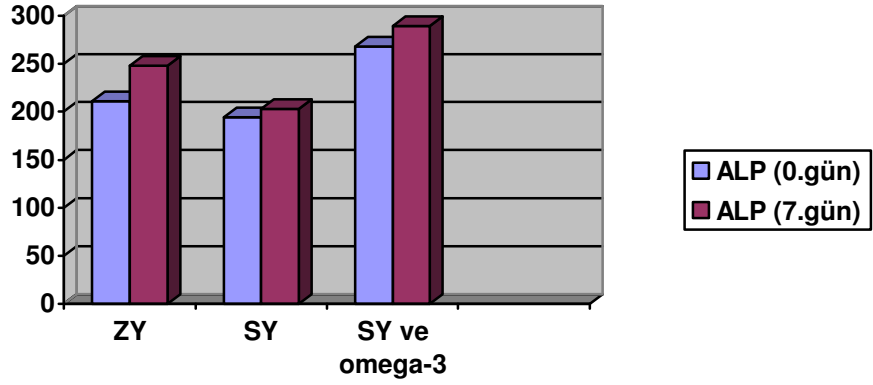
Tablo-7: AST ve ALT seviyelerinin ortanca değerleri.

	A grubu		B grubu		C grubu	
	0. gün	7. gün	0. gün	7. gün	0. gün	7. gün
AST (UI/L)	41,0	40,0	54,0	56,0	68	53,5
ALT (UI/L)	23,5	20,5	31,5	29,0	19,5	23,5

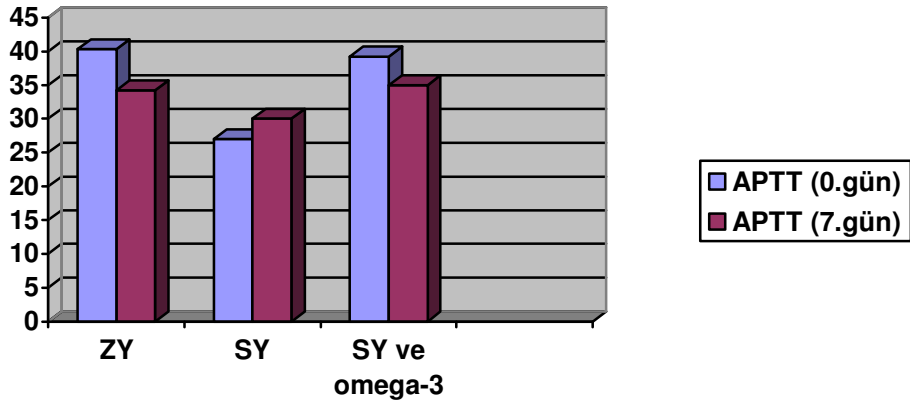
Serum safra asitleri, ALP ve APTT değişimleri Şekil olarak, Şekil-8, 9 ve 10' da gösterilmiştir.



Şekil-8: Hasta gruplarının baŐlangıŐ ve 7. gün serum safra asitleri.
S.S.asidi: serum safra asitleri.



Şekil-9: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün alkalin fosfataz değerleri
ALP: alkalin fosfataz.



Şekil-10: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün APTT değerleri
APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

B grubundaki bazal APTT değeri (ortalama \pm standart hata = $27 \pm 3,5$), C grubundaki bazal APTT değerinden (ortalama \pm standart hata = $39,2 \pm 3,5$) anlamlı olarak ($P=0,023$) daha düşük bulundu. Her üç gruptaki başlangıç APTT değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo-8: Bazal ve 7. gün, protein, lipid ve antioksidan kapasite ölçümleri

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	P _a	0. gün	7. gün	P _b	0. gün	7. gün	P _c
T.prt (g/dl)	5,4±0,23	5,7±0,3	0,066	6,1±0,43	6,2±0,3	0,371	5,8±0,36	6,2±0,28	0,413
Albumin (g/dl)	3,3±0,12	3,5±0,11	0,073	3,8±0,25	3,8±0,18	0,765	3,5±0,22	3,7±0,21	0,258
Prealb. (g/dl)	0,17	0,22	0,005	0,15	0,18	0,008	0,129	0,18	0,005
T.kol (mg/dl)	133±9	152±11	0,025	164±17	160±18	0,386	131±15	136±12	0,445
TG (mg/dl)	147±28	180±20	0,037	103±12	155±11	0,005	129±18	152±27	0,575
HDL (mg/dl)	29±4,7	32±3,2	0,281	31±4,8	29±3,6	0,444	26±3,4	29±2,6	0,259
LDL (mg/dl)	73±9	81±12	0,286	111±16	99±18	0,059	79±11	76±10	0,878
AOK (mmol/L)	1,2	1,14	0,721	1,14	1,08±0,15	0,262	1,04	1,15	0,203

AOK: total antioksidan kapasite, T.prt: total protein, prealb: prealbumin, T.kol: total kolesterol.

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

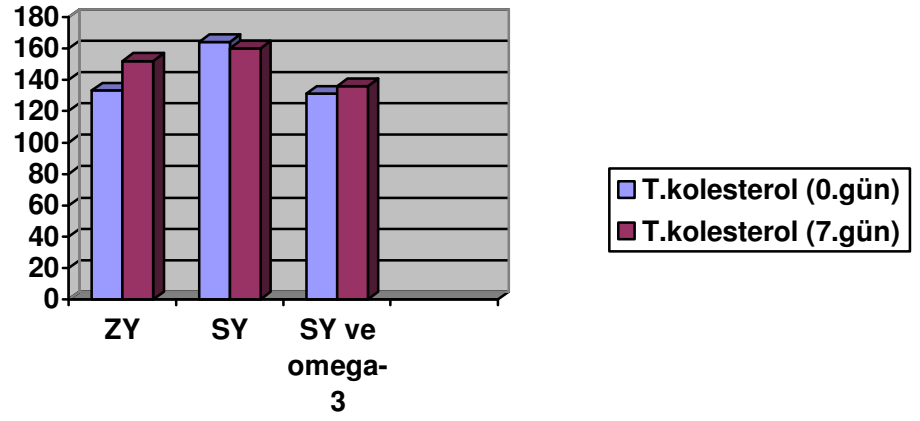
P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

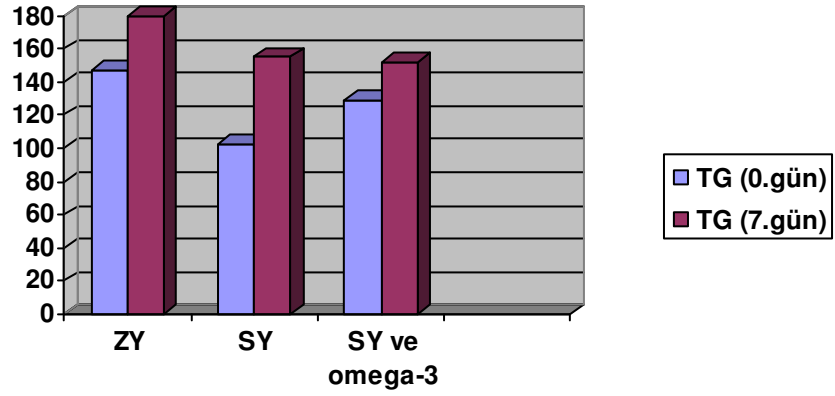
Koyu gösterilen p değerleri Wilcoxon istatistiksel test ile anlamlı bulunan <0,05 değerlerdir.

Hastaların ortalama değerleri ve ± şeklinde standart hata belirtilmiştir.

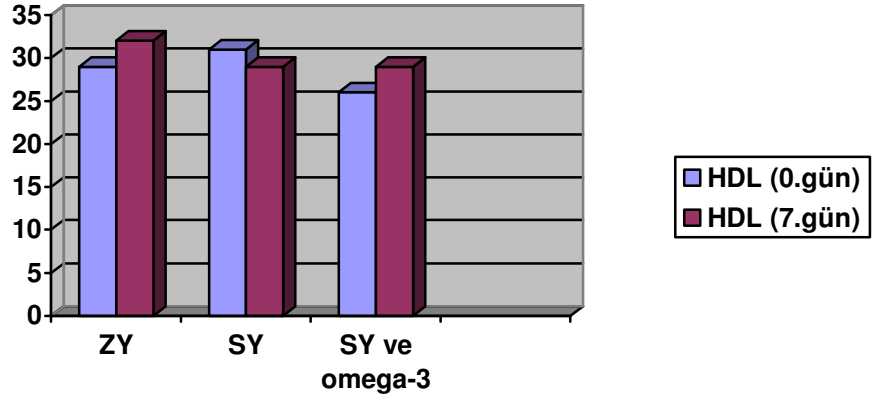
Hastaların, total kolesterol, trigliserid, HDL ve total antioksidan kapasite düzeyleri ayrıca şekil-11, 12, 13, 14'de gösterilmiştir.



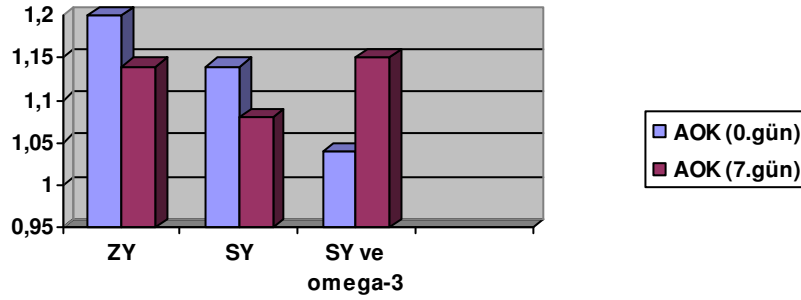
Şekil-11: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün total kolesterol değerleri
T.kolesterol: total kolesterol



Şekil-12: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün trigliserid değerleri
TG: trigliserid.



Şekil-13: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün HDL değerleri
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein.



Şekil-14: Hasta gruplarının başlangıç ve 7. gün total antioksidan kapasite düzeyleri
AOK: Total antioksidan kapasite.

Her gruptaki boya göre rölatif ağırlığı %90'nın altında olan hastalar, aynı gruptaki diğer hastalar ile karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Hastaların, 7. günde bakılan immunglobulin seviyeleri (IgG, IgM, IgA), lenfosit alt grup dağılımı (CD4, CD8, CD19), sitokin düzeyleri (IL-1 beta, IL-12, IL-2, TNF-alfa), hiçbir grupta bazal seviyelerine göre anlamlı farklılık göstermedi. Tablo-9 ve 10'da 0. ve 7. gün bakılan immunolojik göstergeler ve

değişimin p değeri gösterilmektedir. Sitokin seviyeleri, her grubun içindeki hastalarda çok farklılık gösterdiği için, tabloda ortanca değer gösterildi.

Tablo-9: Hastaların 0. ve 7. gün immunolojik değerlendirmeleri

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	p _a	0. gün	7. gün	p _b	0. gün	7. gün	p _c
IgG (mg/dl)	856±114	900±136	0,333	1074±190	1057±170	0,508	837±120	834±112	0,721
IgA (mg/dl)	92±33	81±19	0,799	91±39	87±29	0,333	65±13	61±10	0,285
IgM (mg/dl)	115±19	117±21	0,76	142±24	141±26	0,767	113±19	110±17	0,721
CD4	39±2,6	38±2,9	0,203	27±2,6	37,7±2	0,959	41,5±1,6	40±1,7	0,505
CD8	26±1,8	23±1,2	0,074	20,9±1,5	21±1,5	0,721	26±1,3	25±1,4	0,504
CD19	21±2	22±2,7	0,241	26±3,6	24±2,6	0,093	22±1,6	22,5±1,2	0,609

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P değerleri Wilcoxon istatistiksel test ile bulundu, p <0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Hastaların ortalama değerleri ve ± şeklinde standart hata belirtilmiştir.

Tablo-10: Hastaların 0. ve 7. gün sitokin seviyeleri ve değerlendirmesi

	A grubu			B grubu			C grubu		
	0. gün	7. gün	p _a	0. gün	7. gün	p _b	0. gün	7. gün	p _c
IL-1beta (pg/ml)	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,317	0,00	0,00	0,414
IL-2 (pg/ml)	0,0 6	0,00	0,18	0,00	0,00	0,317	0,0	0,00	0,5
IL-12 (pg/ml)	51,00	54,00	0,721	44,0	67,0	0,678	135,0	94,00	0,508
TNF-α (pg/ml)	0,00	3,80	0,735	0,0	7,5	0,249	14,5	1,40	0,093

P_a: A grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_b: B grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P_c: C grubunun 0. ve 7. gün ölçümlerinin değişiminin istatistiksel analizi.

P değerleri Wilcoxon istatistiksel test ile bulundu, p <0,05 anlamlı olarak değerlendirildi. Ortanca değerleri belirtilmiştir.

Her 3 gruptaki hastaların 7. gün ölçümlerinin 0. gün ölçümlerine göre yüzde değişimi, $\{ (7. \text{ gün değeri} - 0. \text{ gün değeri}) / 0. \text{ gün değeri} \}$ formülüyle hesaplandı. Her parametredeki 0. güne göre 7. gün değerindeki değişim açısından gruplar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. B grubunda 7. gün APTT değerindeki %0,13 artış, A grubundaki 7. gün APTT değerindeki %4,6 düşüşe ve C grubundaki 7. gün APTT değerindeki %7,75 düşüşe göre anlamlı olarak saptandı (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,006$). Yedinci gün bakılan total bilirubin seviyesinin B grubundaki %0,2 düşüşü, A grubundaki %0,24 artışa ve C grubundaki %0,15 artışa göre anlamlı değişim olarak saptandı (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,01$). Hastaların 7. günde bakılan, boy, kilo, kol çevresi, glikoz, üre, Cr, Na, K, Ca, AST, ALT, ALP, GGT, PT, APTT, INR, total bilirubin, direkt bilirubin, total kolesterol, TG, HDL, LDL, total protein, albumin, prealbumin, serum safra asitleri, total antioksidan kapasite, immunglobulin, CD4 lenfosit, CD8 lenfosit, CD19 lenfosit, IL-1 beta, IL-2, IL-12, TNF-alfa ölçümlerinin, 0. günde bakılan ölçümlere göre değişimi, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışma, 1 yıllık, prospektif ve randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, üç farklı lipid emülsiyonunun, 7. günde, hastalarda meydana getirdiği, klinik, biyokimyasal ve immunolojik değişimler incelendi ve gruplar arasındaki farklılıklar ortaya konmaya çalışıldı. Burada kullanılan lipid emülsiyonları pratikte sıkça kullanılan; %20'lik zeytin yağı bazlı, %20'lik soya yağı bazlı ve %10'luk omega-3 yağ asidi solüsyonlarıdır.

Kısa dönem TPN uygulamasında, SY ve ZY bazlı ILE kullanımını karşılaştıran bir çalışmada, her iki grupta da benzer olarak, kol çevresi ve kilo ölçümleri değişmemiş (36). Bahsedilen çalışmadaki hasta grubu kronik hastalığı olan hastalardan oluşmaktadır ve bu durum daha fazla artmış katabolizma ile ilişkilidir. Benner ve ark. 5-74 gün TPN alan ve kritik hastalığı olan çocuklarda yaptıkları çalışmada, yeterli kalori desteğinin sağlanmasıyla ağırlık kazanımının ve normal büyümenin sağlanabileceğini bildirmişlerdir (37). Nehra ve ark. erişkinlerde yaptıkları çalışmada, TPN için en önemli endikasyonun, yetersiz beslenme ve bunun süresi olduğunu belirtmişlerdir (38). Ezgü ve ark. hastanede yatan çocuklarda yaptıkları çalışmada, enteral beslenme, parenteral beslenmeye göre, anlamlı derecede daha fazla boy ve kilo artışı sağlamıştır (39). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak anlamlı ağırlık kazanımı saptandı. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda uygulanan TPN, çocuğun büyümesine olumlu katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda, kilo alımı açısından, üç lipid emülsiyonu da etkili bulunurken birbirleri arasında farklılık saptanmadı.

Krohn ve ark. yaşları 3 ay-18 yaş arasında olan ve TPN uygulanan 46 çocukta yaptıkları çalışmada, elektrolit bozukluğu olarak en sık hiponatremi saptamışlardır (40). Ancak onlar 180 günlük TPN uygulamışlardır. Çalışmamızdaki hastalarda ise elektrolit bozukluğu gözlenmedi. Elektrolit bozukluğu gözlememiş olmamızın sebebi, uygulamamızın kısa süreli olmasıdır. Hiç bir hastada hiperglisemi veya hipoglisemi saptanmadı. Bu da,

lipid emülsiyonunun hiperglisemiden koruyucu etkisine bağlıdır (4). Bizim çalışmamızda, üç grupta da kullanılan ILE'lerle bu etki gözlenmiştir.

Dahlstrom ve ark. uzun süreli lipid uygulanan çocuklarda trombositopeni gelişmediğini bildirmişlerdir (41). Goulet ve ark. uzun süreli soya yağı ve zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonu uygulanan çocuklarda, lökosit, trombosit ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir (4). Nadir de olsa lipid emülsiyonu ile ilişkili trombositopeni gelişebileceği bildirilmektedir (3). Çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer olarak, ZY, SY ve omega-3 yağ asidi kullanımının, hemogram sonuçlarına etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Bower ve ark. TPN'ye bağlı hepatik komplikasyonlar içinde, AST, ALT ve ALP'deki artışın karaciğerde yağ infiltrasyonunun göstergesi, direkt bilirubindeki artışın ise intrahepatik kolestazın göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (42). La Scala ve ark. sıçanlarda yaptıkları çalışmada, TPN'ye lipid emülsiyonu eklenmesiyle AST'de artış, safra akımında düşme ve GGT'de değişim olmadığını göstermişlerdir (43). Oshita ve ark. yavru sıçanlara 4 gün TPN uygulanmasıyla, lipidsiz TPN alanlarda, lipidli TPN alanlara göre; AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin seviyesinde artış olduğunu saptamışlardır (44). TPN'ye lipid eklenmesi aşırı glikoz alımına bağlı olarak oluşan hiperinsülinizm ve karaciğer yağlanmasıyla korumaktadır (44). Goulet ve ark. uzun süreli, soya yağı veya zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonu alan çocuklarda, AST, ALT, ALP, GGT seviyelerinde anlamlı bir değişim saptamamışlardır (4). Bouletreau ve ark. yaptıkları çalışmada, hem soya yağı bazlı ILE hem de zeytin yağı bazlı ILE'nin, uzun süreli kullanımına bağlı olarak, AST, ALT, ALP, GGT seviyelerinde artış saptamışlardır (33). Araştırmacılar, karaciğer enzimlerindeki bu artışın nedeninin multifaktöriyel olup TPN ile ilişkisinin açık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, 7. günde bakılan AST, ALT, GGT, direkt bilirubin düzeyleri hiçbir grupta, anlamlı değişim göstermedi. Zeytin yağı bazlı lipid emülsiyonu alanlarda ALP düzeyinde normal sınırlar içerisinde

kalan bir artış gözlemlendi. Bu artış diğer gruplarla arasında farklılık oluşturmuyordu. Karaciğer enzimlerinde bozulma görülmemesinin sebebi, aşırı glikoz alımına bağlı oluşabilecek hepatik hasardan korunmaya bağlı olabilir.

Fazla PUFA içerikli ILE kullanımıyla safra akımında azalma olduğunu bildiren çalışmalar vardır (45, 46). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, fazla PUFA içeriği olan soya esaslı ILE kullanan grupta, 7. günde serum safra asitlerinde artış görülürken, zeytin yağı esaslı lipid emülsiyonu kullanan grupta düşüş gözlemlendi. Fakat bu değişimler anlamlı olarak saptanmadı. Anlamlı değişim saptanamamasının sebebi, hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Soya yağı bazlı lipid emülsiyonu kullanımı ile PT ve APTT uzaması bildiren çalışmalar vardır (41). Çalışmamızda, soya yağı bazlı lipid emülsiyonu kullanan grupta, diğer gruplara göre 7. gündeki APTT ölçümünde, normal sınırlar içerisinde kalan, anlamlı bir artış gözlemlendi. SY esaslı ILE alan hastalar APTT açısından yakın takip edilmelidir. ILE kullanımıyla karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma bildiren çalışmalar olmasına rağmen, bizim çalışmamızda, soya yağı bazlı ILE, zeytin yağı bazlı ILE ve omega-3 yağ asidi solüsyonlarının, kısa süreli kullanımında, karaciğer fonksiyonlarında anlamlı bir bozulma saptanmadı.

Malnütre çocuklarda lipoprotein lipaz seviyesinin düşmesine ve sepsiste lipolizin artmasına bağlı olarak intravenöz verilen lipidin dolaşımdan temizlenmesi azalır ve intravenöz lipid uygulaması süresince hipertrigliseridemi riski artar (3). Stres durumunda hepatik kolesterol üretimindeki artışa rağmen, plazma kolesterol konsantrasyonu, HDL ve LDL'nin ikisiyle beraber azalır (10). HDL konsantrasyonundaki düşüş katabolizma artışı sonucu ortaya çıkarken, LDL'de ki düşüş hücre içi alımdaki artış ve subendotelial boşluktaki birikme nedeniyle olmaktadır (10). Eric ve ark. iki hafta süresince soya yağı veya zeytin yağı bazlı ILE

uygulanmasıyla, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde anlamlı bir değişim saptamamışlardır (6). Bu durum, onların hasta gruplarının, lipid toleransı iyi olan, ağır sepsisi olmayan hastalardan oluşmuş olmasına bağlı olabilir. Beaufreere yapmış olduğu çalışmada, kısa dönem TPN uygulamasında zeytin yağı bazlı ILE kullananlarda, soya yağı bazlı ILE kullananlara göre trigliserid seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir (36). Çalışmamızdaki hastaların, boya göre rölatif ağırlıkları, Waterlow'un belirttiği sınıflamaya göre değerlendirildiğinde, rölatif ağırlığı %90'ın altında olan 16 (%53) çocuk malnütreydi (47). Çalışmamızda, SY ve ZY alanlarda trigliserid seviyelerindeki anlamlı artış, malnütrisyonla bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir. Bu artış normal sınırlar içerisinde kalmaktaydı. Çalışmamızda, trigliserid ve kolesterol düzeylerinin başlangıca göre 7. gündeki % değişimleri açısından, gruplar arasında farklılık saptanmadı. Goulet ve ark. yaptıkları çalışmada, soya yağı bazlı ILE alan hastalarda, zeytin yağı bazlı ILE alanlara göre total kolesterol seviyesini anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (4). Brouwer ve ark. yaptıkları çalışmada, hepatik lipaz aktivitesinin, intravenöz olarak verilen ZY bazlı lipid emülsiyonunun dolaşımdan temizlenmesinde, SY bazlı lipid emülsiyonunun dolaşımdan temizlenmesine göre çok daha önemli role sahip olduğunu ve zeytin yağının soya yağına göre daha yavaş dolaşımdan temizlendiğini bildirmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda bahsedilen çalışmayla uyumlu olarak ZY alanlarda total kolesterol seviyesinde anlamlı bir artış görüldü. Total kolesterol seviyesi normal sınırlar içerisinde kaldı. Goulet ve ark. SY ve ZY kullanımı arasında, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri arasında farklılık saptamamışlar (4). HDL seviyesi, katabolizma artışıyla düşüş gösterir (10). Çalışmamızdaki HDL düzeyleri, zeytin yağı ve omega-3 yağ asidi alanlarda artmış, soya yağı alanlarda ise çok az düşme eğilimine girmiştir. Hasta sayısının arttırılmasıyla anlamlı düzeyde değişim saptanabilir. HDL düzeylerindeki korunma, lipid emülsiyonlarıyla katabolizmanın engellendiğinin göstergesi olabilir. Goren ve ark. çocuklarda omega-3 yağ asidi kullanılmasıyla TG ve total kolesterol seviyelerinde düşme, HDL kolesterolde ise artış bildirmişlerdir (49). Park ve ark. omega-3 yağ asidi

kullanılmasıyla lipoprotein lipaz aktivitesinde artış ve TG seviyesinde düşüş bildirmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda bahsedilen çalışmalara benzer olarak, omega-3 yağ asidi ilave edilen grupta, TG ve total kolesterol seviyeleri anlamlı artış göstermedi, HDL kolesterol seviyesi anlamlı olmayan artış gösterdi. Bu durum omega-3 yağ asidinin kan lipid profilini düzenleyici etkisine bağlı olabilir. Kısa veya uzun dönem ILE uygulanan yoğun bakımdaki çocuk hastaların, kan lipid seviyelerinin yakın izlenmesi önerilir.

Goulet ve ark. yaptıkları çalışmada da soya yağı ve zeytin yağı alanlarda albumin seviyelerinde anlamlı farklılık ve değişim gözlenmemiş (4). Leite ve ark. kritik hastalığı olan çocuklarda beslenme desteği ile 72 saat sonra prealbumin seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (51). Çalışmamızda, 7. günde bakılan total protein ve albumin düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Prealbumin seviyeleri tüm gruplarda, 7. günde anlamlı olarak arttı. Prealbumindeki bu artış gruplar arasında farklılık göstermedi. Prealbumin kan protein seviyesini daha erken gösteren bir parametredir. Albumin seviyesinde 1 haftalık süreçte değişim olmamasına rağmen prealbumin seviyesindeki anlamlı artış, prealbuminin son dönemdeki beslenme durumunu değerlendirmede kısa zaman aralıkları için daha hassas bir parametre olduğunu göstermektedir.

Zeytin yağının, soya yağına göre, daha fazla alfatokoferol içerdiği ve daha fazla antioksidan etkisi olduğu bildirilmektedir (5, 11, 52, 53). Soya yağında bulunan düşük alfa tokoferol düzeyi ve aşırı PUFA içeriği, hem hastalarda hem de kullanılan preparatın içinde, lipid peroksidasyon ve serbest radikal üretimini arttırmaktadır (5). Ok ve ark. sıçanlarda yaptıkları çalışmada, SY alanlarda ZY alanlara göre daha fazla lipid peroksidasyonu saptamışlar (52). Koletzko ve ark. lipid peroksidasyonunu, SY kullanımının arttırdığını, ZY kullanımının ise düşürdüğünü bildirmişlerdir (5). Pironi ve ark. yaptıkları çalışmada, ZY alanlarda SY alanlara göre, lipid peroksidasyonunu daha düşük saptamışlar (53). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, diyete omega-3 yağ asidi ilavesiyle, antioksidan savunmanın arttığı ve lipid

peroksidasyonu oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (54, 55, 56). Omega-3 yağ asidi kullanılmasıyla antioksidan koruma elde edilebileceği bildirilmekte (57, 58). Antebi ve ark. yaptıkları çalışmada, TPN'ye omega-3 yağ asidi eklenmesiyle, sadece soya yağı kullanılmasına göre daha yüksek antioksidan seviyesi oluştuğunu bildirmişler (59). Goulet ve ark. yaptıkları çalışmada, SY ve ZY bazlı lipid emülsiyonu kullanan hastalar arasında, alfatokoferol düzeyinde farklılık saptamamışlar (4). Çalışmamızda, antioksidan kapasite seviyeleri, ZY alanlarda korunurken, SY alanlarda düştü ve omega-3 yağ asidi eklenen grupta ise arttı. Fakat bu değişimler anlamlı olarak saptanmadı. Bu durum diğer çalışmalarda kullanılan farklı yöntem kullanılmış olmasına bağlı olabilir. Diğer çalışmalarda bildirilen lipid peroksidasyon düzeyine bizim çalışmamızda bakılmadı. Alfatokoferol düzeyi ve total antioksidan kapasite seviyesinden ziyade, lipid peroksidasyonu daha doğru bir gösterge olabilir.

TPN'de kullanılan lipid emülsiyonlarının, immun sistemi etkileyebildiği bildirilmekte. Dahlstrom ve ark. SY bazlı lipid emülsiyonu alan çocuklarda yaptıkları çalışmada, immunglobulin seviyelerinde değişim olmadığını bildirmişler (41). Çalışmamızdaki hastaların humoral ve hücrel immun yetmezliği yoktu. TPN öncesi bakılan Ig G, Ig A, Ig M düzeyleri, hiçbir grupta, TPN uygulamasının 7. gününde anlamlı bir değişim göstermedi.

Omega-6 PUFA'dan zengin SY ve omega-3 yağ asidinin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, n-3 PUFA'ların proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı, SY bazlı ILE kullanımının ise bu sitokinlerin üretimini arttırdığı bildirilmiştir (16, 18, 19, 20, 21, 23, 60, 61). Bir çalışmada, balık yağının 0,2 gr/kg/gün dozunda intravenöz olarak kullanıldığında, TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2 üretimini arttırdığı bildirilmekte (22). Omega-3 yağ asidinin kullanım dozuna bağlı olarak sitokinlere etkisi farklı yönde olabilmektedir. Mayer ve ark. omega-3 yağ asidi ve SY bazlı lipid emülsiyonun, 48 saatlik infüzyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmada, omega-3 PUFA kullananlarda, anlamlı olarak IL-6, IL-8 ve TNF-alfa üretiminin azaldığını, IL-1

üretimini düşme eğilimi gösterdiğini, omega-6 PUFA alanlarda ise IL-6 ve IL-8 üretiminin anlamlı olmasa da arttığını bildirmişlerdir (16). Mayer ve ark. başka bir çalışmada, omega-3 yağ asidi alanlarda, lökositlerin, IL-1beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa üretiminin azaldığını ve SY alanlarda bu sitokinlerin üretiminin arttığını bildirmişlerdir (18). Aynı çalışmada bakılan serum sitokin seviyelerinde ise anlamlı bir değişim saptanmamış. Bizim, sitokin seviyelerinde anlamlı bir değişim saptamamış olmamızın sebebi, serum sitokin seviyelerinin, bahsedilen çalışmada olduğu gibi, birçok faktör tarafından etkileniyor olması olabilir. Ayrıca, hem soya yağı hem de zeytin yağı ile TNF-alfa ve IL-1 beta üretiminin azaldığı bildirilmekte (7, 8). Granato ve ark. ZY ve SY bazlı lipid emülsiyonunun her ikisiyle de IL-1beta ve TNF-alfanın düşme eğilimine girdiğini bildirmişlerdir (8). İntra lipid emülsiyonların proenflamatuvar sitokinler üzerine etkilerini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Farelerde yapılmış olan farklı çalışmalarda, 4 hafta omega-3 yağ asidi kullanılmasıyla, *Listeria monocytogenes* verildikten sonra bakılan IL-12 kan seviyesinin, ZY ve n6-PUFA alanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (62, 63, 64). Bu durum, immun sistemin kötü etkilenmesini göstermektedir. Çalışmamızda, ZY, SY ve omega-3 yağ asitlerinin kullanılmasıyla, IL-12 serum seviyelerinde değişiklik olmadığını saptadık. IL-12 kan seviyesinin değişkenlik göstermesi ve bir çok faktör tarafından etkilenebilmesi sonucumuzu etkilemiş olabilir.

Tüm PUFA'ların lenfosit proliferasyonunu baskılayabildiği bildirilmiştir (7, 12, 13, 28). Bunlar içinde de lenfosit proliferasyonunun güçlü inhibitörü olarak DHA ve EPA saptanmıştır (13). SY ile baskılanan lenfosit proliferasyonunun, ZY bazlı lipid emülsiyonuyla etkilenmediği bildirilmektedir (7, 8, 28). Lenfosit alt grup dağılımı ise SY ve ZY bazlı lipid emülsiyonu kullanılmasıyla benzer olarak bildirilmiştir (7, 8). Soya yağı bazlı ILE ile CD4 ve CD8 T hücrede aktivasyon markeri olan CD25 düşerken zeytin yağı ile arttığı gösterilmiştir (7). Balık yağı kullanımıyla ilişkili bir çalışmada, balık yağının, lenfosit alt grup dağılımı ve lenfosit proliferasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (22). Omega-3 PUFA'ların, T hücrelerinin oranını azaltabileceği

bildirilmektedir (24). Omega-3 yağ asitleri için bildirilen bu farklı sonuçların, kullanım dozuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızdaki hasta gruplarının lenfosit alt grup dağılımı TPN ile anlamlı değişim göstermedi. ZY ve SY bazlı lipid emülsiyonu ve omega-3 yağ asidi solüsyonu kısa süreli kullanımda lenfosit alt grup dağılımını etkilememektedir.

Sonuç olarak, enteral olarak beslenmeyen yoğun bakım hastalarına uygulanan TPN tedavisinde, üç lipid emülsiyonu da kısa süreli kullanımda, klinik ve biyokimyasal açıdan yararlıdır. ZY alanlarda görülen kolesterol, trigliserid ve ALP artışı, SY alanlarda görülen trigliserid ve APTT artışı normal sınırlar içerisindedir. Omega-3 yağ asidi eklenmesiyle trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde değişim olmadığı görüldü. Omega-3 yağ asidi sepsisli ve malnütre hastalarda lipid profilini düzenleyici etki gösterdi. Kısa süreli de olsa, lipid emülsiyonu kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları ve kan lipid seviyeleri yakın takip edilmelidir. Lipid emülsiyonlarının, immunglobulin ve lenfosit alt grup dağılımına etkisi olmamaktadır. Lenfositler üzerine etki bakımından, lenfosit proliferasyonu incelenebilir. Antioksidan kapasite üç lipid emülsiyonunda da benzer düzeyde bulunmuştur. Antioksidan kapasitedeki, omega-3 eklenen gruptaki artış ve SY alanlardaki düşüş göz ardı edilmemelidir. Antioksidan korumayı değerlendirmek için ek olarak lipid peroksidasyonuna da bakılabilir. Kan sitokin seviyelerinde etkilenme saptanmamış olması, kan sitokin seviyelerinin bir çok faktör tarafından etkilenebilmesine bağlı olabilir. Lipid emülsiyonlarının immunolojik etkilerinin anlaşılması için, başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Baker SS, Baker RD, Parenteral Nutrition. in: Walker W.A. (eds) Pediatric Gastrointestinal Disease. 4nd ed. Ontario: B.C. Decker Inc; 2004: 1958-81.
- 2- Doğruyol H, Çocuklarda Parenteral Beslenme. Nobel Tıp Kitabevi, 1994.
- 3- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral Nutrition in Infants and Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;36:587-607.
- 4- Goulet O, Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. Am J Clin Nutr 1999; 70: 338-345.
- 5- Koletzko B, Göbel Y. The Use Of An Olive Oil Based Fat Emulsion in Paediatric Patients. Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN 1998:15-20.
- 6- Lerebours E, Lescut D, Guedon C, et al. Use of ClinOleic in gastrointestinal disorders. Nutr Clin Metabol 1996; 10:25-27.
- 7- Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, et al. In vivo effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. Clin Nutr 2000; 19: 49-54.
- 8- Granato D, Blum S, Rossle C, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. J Parenter Enteral Nutr 2000; 24(2):113-8.
- 9- Heyland DK, MacDonald S, Keefe L et al. Total Parenteral Nutrition in the Critically Ill Patient: A Meta-analysis. JAMA 1998; 280: 2013 - 2019.
- 10- Calder PC, Lipids and the Critically Ill Patient. Nestle Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program, 2003; 18:75-98.
- 11- Deckelbaum RJ. Intravenous Lipid Emulsions in Pediatrics: Time for a Change? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003; 37:112-114.
- 12- Dutot G. Olive Oil: a New Lipid Source For Parenteral Nutrition. Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN 1998:1-8.
- 13- Kumar GS, Kumar KV, Madhavi N, et al. Effect of n-6 and n-3 fatty acids on the proliferation of human lymphocytes and their secretion of TNF- alfa and IL-2 in vitro. Nutrition Research 1992;12: 815-823.
- 14- James MJ, Gibson RA and Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl):343S–348S.
- 15- Carpentier YA and Dupont IE. Advances in Intravenous Lipid Emulsions. World J Surg 2000; 24: 1493-1497.
- 16- Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. J Immunol 2003; 171: 4837-43.

- 17- Whelan J, Broughton KS and Kinsella JE. The comparative effects of dietary alpha-linolenic acid and fish oil on 4- and 5-series leukotriene formation in vivo. *Lipids* 1991 ;26:119-26.
- 18- Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral Nutrition with Fish Oil Modulates Cytokine Response in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321-1328.
- 19- Watanabe S, Hayashi H, Onozaki K, et al. Effect of dietary alpha-linolenate/linoleate balance on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in mouse macrophages. *Life Sci* 1991; 48: 2013-20.
- 20- Wachtler P, Konig W, Senkal M, et al. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997;42:191-198.
- 21- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, et al. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: 84-89.
- 22- Schauder P, Rohn U, Schafer G, et al. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor expression by lymphocytes in the postoperative period. *Br J Nutr* 2002; 87 : S103-110.
- 23- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63: 116-22.
- 24- Wu D, Meydani SN, Meydani M, et al. Immunologic effects of marine- and plant-derived n-3 polyunsaturated fatty acids in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63: 273-280.
- 25- Vega-Lopez S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, et al. Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism* 2004 ; 53: 236-40.
- 26- Grimble RF, Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005 ; 21: 216-222.
- 27- Linz DN, Garcia VF, Arya G, et al. Prostaglandin and tumor necrosis factor levels in early wound inflammatory fluid: effects of parenteral omega-3 and omega-6 fatty acid administration. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1065-1070.
- 28- Calder PC, Newsholme EA. Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Clin Sci* 1992 ; 82: 695-700.
- 29- Kelley DS, Dougherty RM, Branch LB, et al. Concentration of dietary N-6 polyunsaturated fatty acids and the human immune status. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 ; 62: 240-4.
- 30- Calder PC. Parenteral Lipid Emulsions and Immune Function Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN 1998:21-29.

- 31- Rasmussen LB, Kiens B, Pedersen BK, Richter EA. Effect of diet and plasma fatty acid composition on immune status in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 1994 ; 59: 572-7.
- 32- Henry MM, Moore JN, Feldman EB, Fischer JK, Russell B. Effect of dietary alpha-linolenic acid on equine monocyte procoagulant activity and eicosanoid synthesis. *Circ Shock.* 1990; 32: 173-88.
- 33- Bouletreau P, Berrada K, Chambrier C. Hepatic tolerability of ClinOleic lipid emulsion. *Nutr Clin Metabol* 1996; 10: 33 s-36 s.
- 34- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
- 35- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients With severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
- 36- Beaufriere B. Nutritional and metabolic efficacy of ClinOleic 20%. *Nutr Clin Metabol* 1996; 10: 29 S-31 S.
- 37- Benner JW, Coran AG, Weintraub WH, Wesley JR. The importance of different calorie sources in the intravenous nutrition of infants and children. *Surgery* 1979; 86: 429-433.
- 38- Nehra V, Swails W, Duerksen D, et al. Indications for total parenteral nutrition in the hospitalized patient: A prospective review of evolving practice. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 2-7.
- 39- Ezgu FS, Tumer L, Cinasal G, et al. Effect of enteral and parenteral nutrition on growth parameters of hospitalized Turkish children. *Indian Pediatr* 2005; 42: 469-72.
- 40- Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 274–280.
- 41- Dahlstrom KA, Goulet OJ, Roberts RL, et al. Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: a biochemical and immunologic study. *J Pediatr* 1988 ;113: 985-90.
- 42- Bower RH. Hepatic complications of parenteral nutrition. *Semin Liver Dis* 1983; 3: 216-224.
- 43- La Scala GC, Le Coultre C, Roche BG, et al. The addition of lipids increases the total parenteral nutrition-associated cholestasis in the rat. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 224-227.
- 44- Oshita M, Takehara H, Yamaguchi M, et al. Significance of administration of fat emulsion: hepatic changes in infant rats receiving total parenteral nutrition with and without fat. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1060–1068.
- 45- Garnier-Chevereau F, Ythier-Moury P, Dutot G, Melin C. Hepatobiliary modifications associated with TPN in rats: influence of different components of lipid emulsions. *Clin Nutr* 1991; 10(suppl): 47 (abstr).
- 46- Ythier-Moury P, Dutot G, Melin C. Modifications of biliary secretion associated with parenteral nutrition in the rat: influence of fat emulsion composition. *Clin Nutr* 1990; 9 (suppl): 26.

- 47- Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3:566.
- 48- Brouwer CB, de Bruin TW, Jansen H, Erkelens DW. Different clearance of intravenously administered olive oil and soybean-oil emulsions: role of hepatic lipase. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:477-83.
- 49- Goren A, Stankiewicz H, Goldstein R, Drukker A. Fish oil treatment of hyperlipidemia in children and adolescents receiving renal replacement therapy. *Pediatrics* 1991; 88: 265-268.
- 50- Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003; 44:455-63.
- 51- Nutritional and metabolic assessment of critically ill children. Leite HP, de Carvalho WB, Fisberg M. *Sao Paulo Med J* 1996; 114:1156-61.
- 52- Ok E, Yilmaz Z, Karakucuk I, et al. Use of olive oil based emulsions as an alternative to soybean oil based emulsions in total parenteral nutrition and their effects on liver regeneration following hepatic resection in rats. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 221-227.
- 53- Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, et al. Peroxidation Potential of Lipid Emulsions After Compounding in All-in-One Solutions. *Nutrition* 2003; 19: 784-788.
- 54- Iraz M, Erdogan H, Ozyurt B, et al. Brief communication: omega-3 essential fatty acid supplementation and erythrocyte oxidant/antioxidant status in rats. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 169-73.
- 55- Kukoba TV, Shysh AM, Moibenko OO, et al. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid peroxidation. *Fiziol Zh* 2005;51: 26-32.
- 56- Erdogan H, Fadillioglu E, Ozgocmen E, et al. Effect of fish oil supplementation on plasma oxidant/antioxidant status in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 149-152.
- 57- Leifert WR, Jahangiri A, McMurchie EJ. Antiarrhythmic fatty acids and antioxidants in animal and cell studies. *J Nutr Biochem* 1999;10:252-67.
- 58- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res* 2004; 37: 263-277.
- 59- Antebi H, Mansoor O, Ferrier C. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:142-8.
- 60- Sasaki T, Kanke Y, Kudoh K. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid and status of immunocompetent cells involved in innate immunity in female rats. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 38-42.
- 61- Foitzik T, Eibl G, Schneider P, et al. Omega-3 fatty acid supplementation increases anti-inflammatory cytokines and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 351-356.
- 62- Fritsche KL, Anderson M, Feng C. Consumption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid impair murine interleukin-12 and interferon-gamma production in vivo. *J Infect Dis* 2000; 182: S54-61.

- 63- Puertollano MA, Puertollano E, Ruiz-Bravo A, et al. Changes in the immune functions and susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection in mice fed dietary lipids. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 370-6.
- 64- Puertollano MA, Cruz-Chamorro L, Puertollano E, et al. Assessment of interleukin-12, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha secretion in sera from mice fed with dietary lipids during different stages of *Listeria monocytogenes* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1098-103.

TEŞEKKÜRLER

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, Prof. Dr. Mehmet S. Okan ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, rotasyonlarım sırasında ilgilerini eksik etmeyen öğretim üyelerine, tezimin planlanma, yürütülme, yazılma ve sunuş aşamalarında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Tanju Başarır Özkan'a, tezle ilgili biyokimyasal verilerin elde edilmesinde yakın ilgi gösteren Doç. Dr. Yeşim Özarda İlçöl'e, sitokin çalışması sırasında destek gösteren Prof. Dr. Güher Göral, Doç. Dr. Barbaros Oral ve teknisyen Raziye Ülker'e, tezde sitokin çalışmasına katkıda bulunan Eczacıbaşı-Baxter ilaç firmasına, asistanlığım süresince her konudaki desteklerini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Merih Çetinkaya, Dr. Cenk Göker, Dr. Fatih Kılıçbay, Dr. A. Vedat Kavurt'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve son olarak sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

11/04/1978 Tefenni/Burdur doğumluyum. İlk ve orta okul öğrenimimi İzmir'in Cumaovası ilçesinde tamamladım. 1994 yılında İzmir Atatürk Lisesi'ni bitirdim. 1994-2000 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 27/11/2000 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.