

## PREMATÜRE BEBEKLERDE ERKEN AGRESİF TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYONUN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

### *Effects of Early Aggressive Total Parenteral Nutrition on Biochemical Parameters Outcome in Preterm Infants*

Hilal Özkan<sup>1</sup>(0000-0001-5454-5119), Mehmet Fatih Başak<sup>2</sup>(0000-0002-3778-6567), Nilgün Köksal<sup>1</sup>(0000-0002-6067-3886), Bayram Dorum<sup>1</sup>(0000-0002-2823-8454), Salih Çağrı Çakır<sup>1</sup>(0000-0001-5761-4757)

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Prematüre bebeklerde yüksek miktarda proteinin ilk gün başlanması ile büyüme ve nöromotor gelişimin olumlu etkilendiği bildirilmiştir. Ancak yüksek protein miktarının biyokimyasal parametreler üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada prematüre bebeklerde düşük ve yüksek doz protein uygulamasının biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Bu retrospektif çalışmaya 34 hafta ve altında doğan prematüre bebekler dahil edildi. Olgular düşük (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) ve yüksek protein (YP; ilk gün 3 g/kg/gün, maksimum 3,5-4 g/kg/gün) alımlarına göre iki gruba ayrılarak antenatal ve postnatal özellikler, biyokimyasal sonuçlar ve büyüme gelişmeleri bakımından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** YP grubunda 264, DP grubunda 100 olmak üzere çalışmaya toplam 364 hasta alındı. Biyokimyasal belirteçler bakımından gruplar karşılaştırıldığında; YP grubundaki olgularda kan üre azotu değerlerinin, protein alımı ile korele olarak arttığı görüldü, ancak böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmadı. Her iki grupta elektrolit bozukluğu açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. YP grubu ile karşılaştırıldığında, DP grubunda ki olguların taburculuktaki ağırlık, boy ve baş çevresi persentillerinin daha fazla oranda 3 persentilin altında olduğu saptandı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bu çalışma ile yüksek protein uygulamasının güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Ayrıca postnatal büyüme üzerine olan olumlu etkileri dikkate alındığında, beslenmenin ana hedefinin sağlandığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Prematürite, total parenteral nütisyon, aminoasit, biyokimyasal parametreler

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı

2 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D

#### Sorumlu yazar yazışma adresi:

Hilal ÖZKAN. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı Bursa

E-mail: [hiozkan@hotmail.com](mailto:hiozkan@hotmail.com)

Geliş tarihi/Received: 01.09.2019

Kabul tarihi/Accepted: 09.09.2019

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2019;17(3):337-49

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Initiation of high protein, especially on the first day, was reported to positively affect growth and neuromotor development in premature infants. However the effect of high protein content on metabolic and biochemical parameters is unknown. The aim of this study was to investigate the effects of low and high dose protein administration on biochemical parameters in premature infants.

**METHODS:** Premature infants born  $\leq 34$  gestational weeks were included in this retrospective study. The infants were divided into two groups as low protein (LP; first day of 1 g/kg/day, daily 1g increments up to max. 3 g/kg/day) and high protein (HP; first day 3 g/kg/day, max. 3,5-4 g/kg/day) and both groups were compared in terms of antenatal and postnatal characteristics, biochemical results, and growth.

**RESULTS:** A total of 364 infants, 264 in HP and 100 in LP groups, were included in this study. When the groups were compared in terms of biochemical markers; blood urea nitrogen levels showed an increase in HP group in correlation with protein intake, however, no deterioration in renal functions occurred. No electrolyte impairment was observed between two groups. Compared with HP group, more number of infants in LP group had weight, height, and head circumference of  $<3$  percentile at the time of hospital discharge

**DISCUSSION and CONCLUSION:** This study showed that high dose protein administration is safe and effective. Furthermore, when considering the positive effects on postnatal growth, it was observed that the main goal of the feeding was achieved.

**Keywords:** Prematurity, total parenteral nutrition, amino acid, biochemical parameters

## GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde total parenteral nütrisyon (TPN) çeşitli endikasyonlar ile hayati bir tedavi olarak kullanılmaktadır. En sık kullanım alanını prematüre bebekler oluşturmaktadır ve bu bebeklerde genellikle iki hafta ve üzerinde kullanım gerekmektedir (1). Prematüre bebeklerde fetal hayattaki anneden olan protein, lipid ve enerji akışı göz önüne alınarak doğar doğmaz TPN başlanması son derece önemlidir. Özellikle yüksek miktarda proteinin ilk gün başlanmasının nöromotor gelişimi olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Prematüre bebeklerde doğumla birlikte plasental beslenmenin kesilmesi ile zaten düşük olan enerji depoları nedeniyle metabolik şok gelişir, eğer hemen yeterli enerji ve protein verilmeye başlanmazsa protein katabolizması ortaya çıkar (2). Bu nedenle proteine erken başlanması pozitif nitrojen dengesini elde etmek için çok önemlidir. Erken aminoasit infüzyonu protein yıkımının engellenmesini sağlar. Bu yönde yapılan çalışmalar aşırı preterm bebeğe doğum sonrası saatler içinde (2 saat) en az 1,5 g/kg/gün ancak tercihen 3 g/kg/gün parenteral protein başlanmasını ve 4 g/kg/gün miktarına artırılmasını önermektedir (3,4). Çalışmalar erken ve hızlı aminoasit uygulanmasının iyi tolere edildiğini, pozitif nitrojen balansının desteklendiğini ve metabolik asidoz, kan üre nitrojen (BUN), amonyak ve amino asit düzeylerinde klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadan glukoz toleransında iyileşme ve insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi sıklığında azalma sağladığını ve doğum ağırlığına erken ulaşmayı sağladığı göstermiştir (5,6).

Ancak TPN kullanımının başta kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K) olmak üzere serum elektrolitlerini içeren biyokimyasal parametreler üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Ünitemizde önceki yıllarda ilk gün düşük protein (DP) başlayıp, kademeli olarak arttırma şeklinde TPN uygulaması yapılmakta iken (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) 2011 yılından beri önerilen şekilde ilk gün yüksek protein (YP) başlanmaktadır.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde düşük ve yüksek protein içeren TPN kullanımının başta serum elektrolit değerleri olmak üzere biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

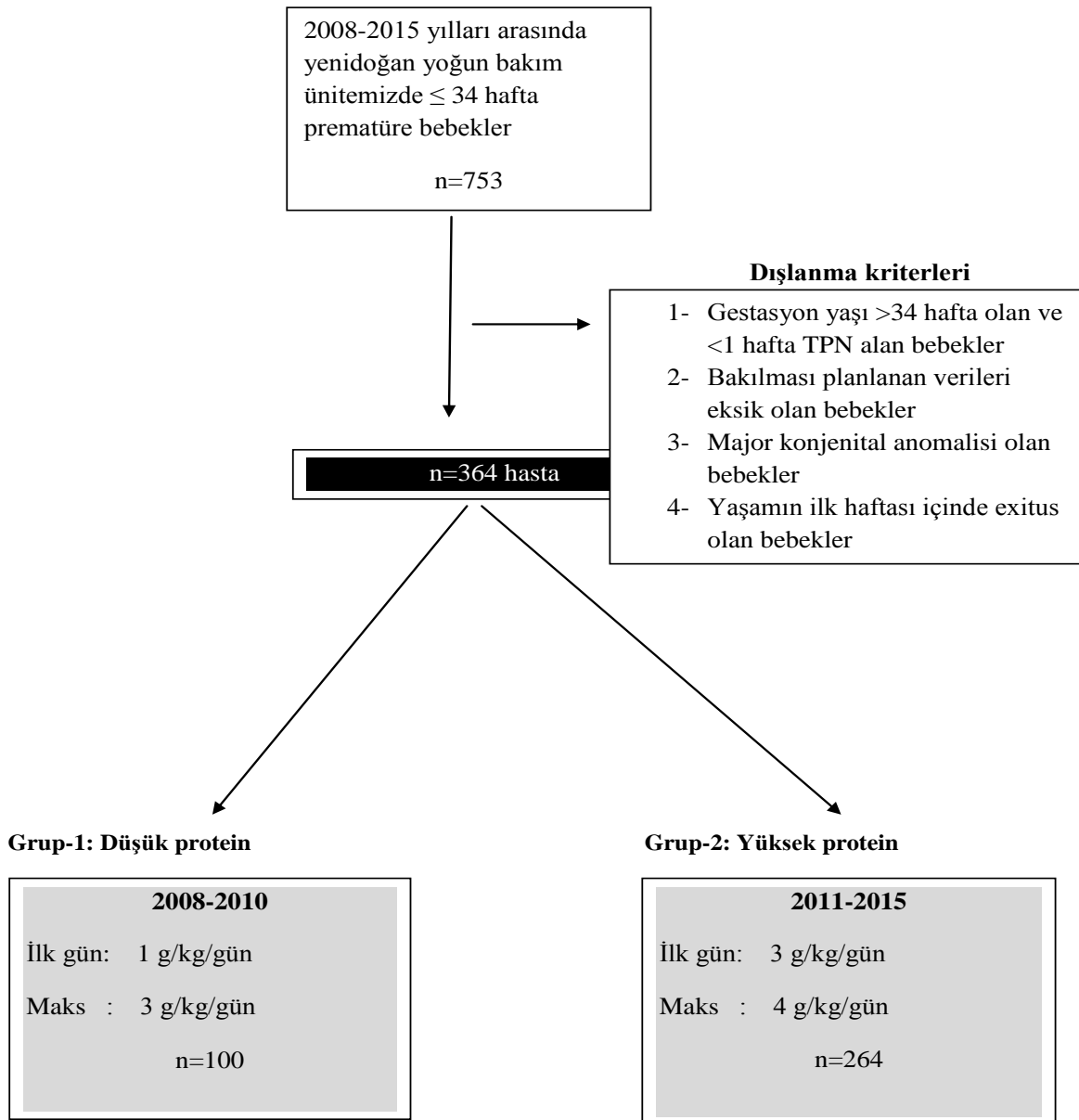
## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2008-31.12.2015 tarihleri arasında prematürite tanısıyla izlenen ve en az 7 gün TPN alan  $\leq 34$  gestasyon haftasına sahip olan bebekler dahil edildi. Dış merkezde doğmuş olup tarafımıza sevk edilen veya dış merkezde yatış öyküsü olan, 7 günden az TPN alan, major konjenital malformasyonu ve ek hastalığı olan ve dosyalarda verisi eksik olan bebekler dahil edilmedi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/03/2016 tarih ve 2016-5/26 sayılı başvuru ile onay alındı.

**Çalışma Grubu:** Çalışma periyodunda toplam 753 hastanın takip edildiği görüldü. Ancak çeşitli nedenlerle 389 olgu dışlandı ve nihai olarak 364 hasta çalışmaya dahil edildi.

TPN uygulaması yapılan 2008-2010 yılları arasında izlenen ilk gün DP başlanıp (1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) kademeli olarak arttırılan 1. grup ve 2011-2015 yılları arasında izlenip ilk gün YP başlayıp kademeli olarak arttırılan (ilk gün 3 g/kg/gün, başlanıp 4 g/kg/gün'e kadar arttırılan) grup 2. grup olmak üzere ikiye ayrıldı (Şekil 1).



Şekil-1: Total parenteral nütrisyon alan olguların dağılımı

**Klinik Özellikler:** Tüm olguların neonatal ve maternal demografik özellikleri, prematürite ile ilişkili morbiditeleri değerlendirildi. İzlemede enteral başlama zamanı (gün), tam enteral başlama zamanı (gün), anne sütü ve mama kullanma oranları, TPN alma süresi (gün), hastanede yatış süresi (gün), mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), non-invaziv ventilasyon alma süresi (gün) ve olguların yoğun bakıma yatış ve çıkış persentilleri kaydedildi.

**Laboratuvar Testleri:** Olguların yenidoğan yoğun bakımında ki izleminde postnatal 0-1-3-7-14. günlerde bakılan BUN, kreatin, sodyum (Na), Ca, K, P, magneziyum (Mg), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total ve direkt bilirubin, glukoz, total protein, albümin ve postnatal 3-7-14. günlerde bakılan D vitamini, parathormon (PTH), total kolesterol, trigliserid (TG), gama-glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP) ve kan gazı sonuçları kaydedildi.

**Referans Değerler:** Olguların biyokimyasal laboratuvar parametreleri Türk Neonatoloji Derneği ilgili rehberinde (7) belirtilen referans değerlere göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldı.

**İstatistiksel Yöntem:** Veri toplama formu aracılığıyla toplanan veriler SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programına girildi ve istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare ve Fischer'in kesin Ki-Kare testiyle incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01/01/2008-31/12/2015 tarihleri arasında  $\leq 34$  hafta doğup TPN alan, DP grubunda 100, YP grubunda 264 olmak üzere toplam 364 yenidoğan dahil edildi. Olguların gestasyonel haftaları ortalama  $30,03 \pm 2,2$ , doğum ağırlıkları  $1356 \pm 38,9$  gram olarak bulundu.

DP ve YP alan iki grup demografik özellikleri bakımından karşılaştırıldığında YP grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca DP grubunda annelerin anlamlı daha yüksek oranda preeklampatik oldukları görüldü. DP grubundaki olgularda respiratuvar distres sendromu (RDS) oranının daha yüksek olduğu ve benzer şekilde ilişkili morbiditeler olan intraventriküler hemoraji (İVH) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişiminin de bu gruptaki bebeklerde yüksek olduğu saptandı (Tablo 1). Ancak alt grup analizi yapıldığında NEK gelişen toplam 67 olgunun NEK olmayan olgulara oranla ve İVH gelişen 70 hastanın İVH gelişmeyen hastalara göre gestasyonel yaş ve doğum ağırlığının anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.

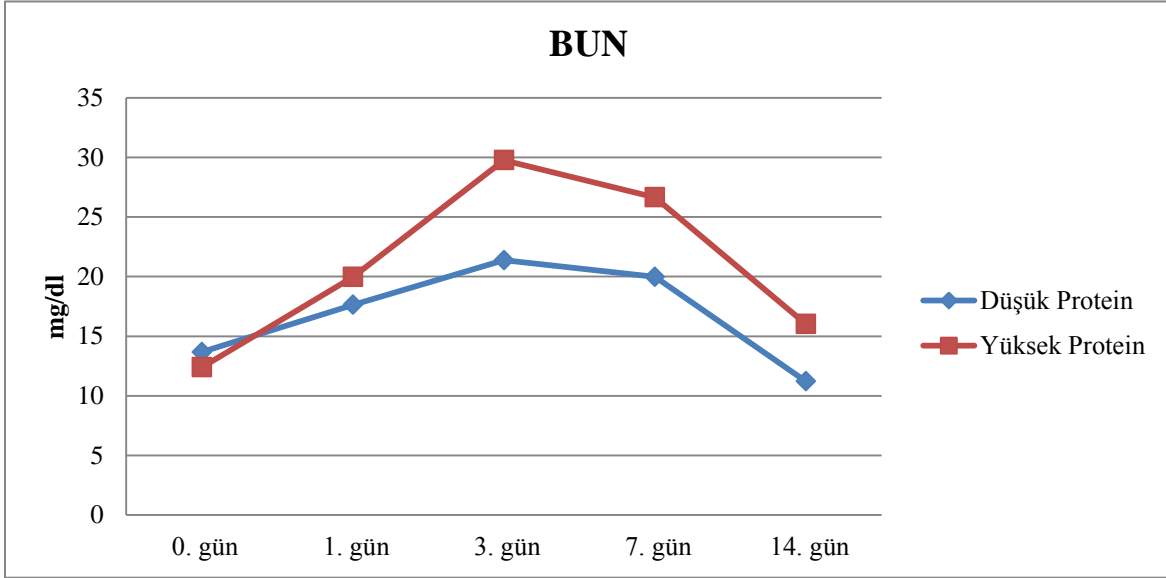
Her iki grupta benzer şekilde ortalama 3 günde ağırlıklı olarak anne sütü olmak üzere enteral beslenmeye başlandığı görüldü. Tam enteral beslenmeye geçiş zamanının ve TPN süresinin YP grubunda anlamlı olarak daha erken olduğu saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Maternal ve neonatal özellikler

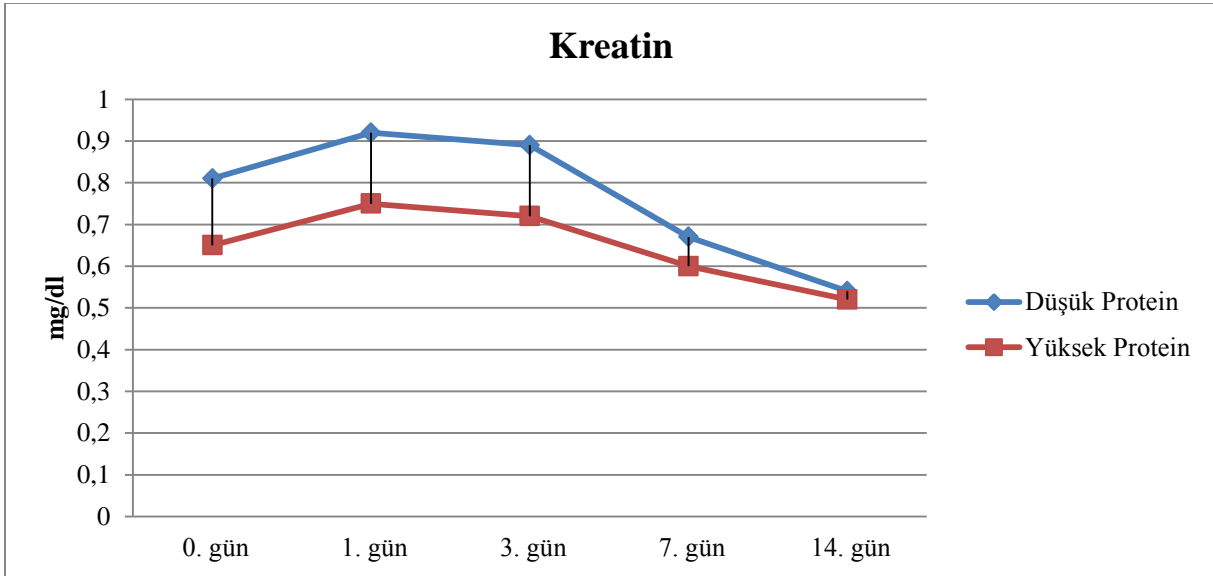
	<b>Grup 1 (DP) n=100</b>	<b>Grup 2 (YP) n=264</b>	<b>p</b>
<b>Maternal özellikler n (%)</b>			
Preeklampsi	55 (55)	99 (37,5)	<b>0,002</b>
Gestasyonel diyabet	12 (12)	22 (8,3)	0,190
Erken membran rüptürü	16 (16)	38 (14,4)	0,407
Koriyoamniyonit	8 (8)	9 (3,4)	0,620
Sezeryan	76 (76)	214 (81)	0,177
Antenatal steroid	52 (52)	113 (42,8)	0,073
<b>Neonatal özellikler</b>			
Gestasyonel hafta, ort±SD	30,44±2,2	29,88±2,2	<b>0,036</b>
Doğum ağırlığı (gr) ort±SE	1353,1±32,3	1357±52,2	0,957
APGAR <sup>1</sup> ort±SD	4,8±2,3	5,5±2,2	<b>0,008</b>
APGAR <sup>5</sup> , ort±SD	6,8±1,7	7,5±1,7	<b>0,001</b>
Erkek cinsiyet n (%)	51 (51)	135 (51,1)	0,537
Düşük doğum ağırlığı (<10 persentil), n (%)	13 (13)	37 (14)	0,475
Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr), n(%)	69 (69)	184 (69)	1.0
Aşırı düşük doğum ağırlığı (<1000 gr), n(%)	12 (12)	72 (27,3)	0,05
<b>Neonatal sonuçlar</b>			
Respiratuar distres sendromu, n (%)	80 (80)	146 (55,3)	<b>&lt;0,001</b>
Patent duktus arteriozus, n (%)	32 (32)	107 (40,5)	0,260
Bronkopulmoner dsiplazi, n (%)	46 (46)	121 (45,8)	0,555
Prematüre retinopatisi, n (%)	32 (32)	83 (31,4)	0,105
İntraventriküler hemoraji, n (%)	27 (27)	43 (16,2)	<b>0,003</b>
Nekrotizan enterokolit, n (%)	27 (27)	40 (15,1)	<b>&lt;0,001</b>
Mekanik ventilatör günü, ort±SE	15,41±2,6	11,95±1,5	0,253
Noninvaziv ventilasyon günü ort±SE	11,74±1,59	14,06±0,8	0,168
Enteral beslenme başlama günü ort±SD	3,1±2,8	3,03±3,3	0,784
Tam enteral beslenme günü ,ort±SE	29,92±2,3	23,31±1	<b>0,003</b>
Total parenteral nütrisyon günü, ort±SE	23,33±1,9	19,09±0,9	<b>0,030</b>
Yatış günü , ort±SD	42,69±3,4	43,47±2,1	0,849
Beslenme şekli, n(%)			
• Anne sütü	80 (80)	170 (64.4)	0,6
• Mama	10 (10)	50 (18.9)	0,7
• Anne sütü+mama	10 (10)	44 (16.7)	0,4

ort= Ortalama, SD= Standart deviasyon, SE=Standart error

Biyokimyasal sonuçlara bakıldığında BUN değerlerinin 1.günden itibaren YP gurubunda anlamlı yüksek olmasına rağmen kreatin değerlerinin YP grubunda daha düşük olduğu görüldü (Şekil 2,3).



Şekil 2. BUN değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Kreatin değerlerinin karşılaştırılması

Serum elektrolitleri bakımından ise gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 2). Kan gazı değerleri her iki grupta benzer bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri, kan şekerleri, total ve direkt bilirubin değerleri ve PTH ve D vitamini düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu.

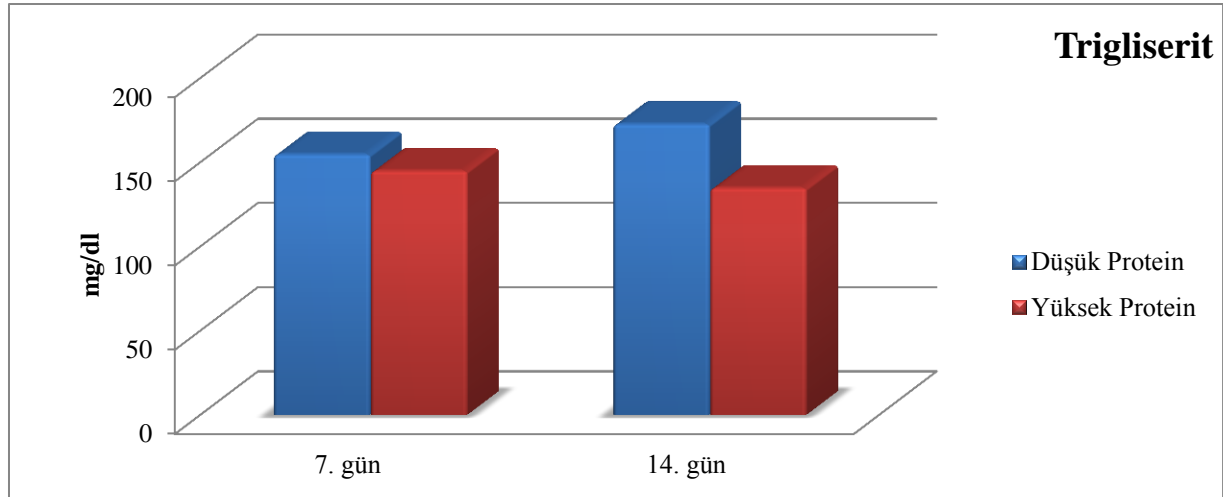
Tablo 2. Biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametreler ort±SD	Gün	Grup 1 (Düşük Protein)	Grup 2 (Yüksek Protein)	p
BUN (mg/dl)	0. gün	13,67±0,6	12,39±0,5	0,160
	1. gün	17,63±0,6	19,96± 0,5 (	<b>0,021</b>
	3. gün	21,37±1	29,76± 0,8	<b>&lt;0,001</b>
	7. gün	19,97± 1,3	26,65±1	<b>&lt;0,001</b>
	14. gün	11,21±1,1	16,02± 0,9	<b>0,006</b>
Kreatin (mg/dl)	0. gün	0,81± 0,3	0,65±0,3	<b>&lt;0,001</b>
	1. gün	0,92±0,2	0,75±0,2	<b>&lt;0,001</b>
	3. gün	0,89±2	0,72±2	<b>&lt;0,001</b>
	7. gün	0,67±0,6	0,60±0,6	0,107
	14. gün	0,54±0,5	0,52±0,5	0,618
Na (mmol/l)	0. gün	133,46±1,2	132,99±0,5	0,703
	1. gün	132,89±1,2	133,38±0,7	0,730
	3. gün	135,09±0,5	135,61±0,7	0,692
	7. gün	135,64±1,3	136,78±0,3	0,05
	14. gün	136,53±1,4	136,75±0,3	0,690
Ca (mg/dl)	0. gün	8,62±1,1	8,80±4,3	0,689
	1. gün	7,95±0,8	7,89±0,8	0,526
	3. gün	8,37±0,8	8,26±1	0,352
	7. gün	9,39±1	9,15±1	0,055
	14. gün	9,45±0,9	9,36±1,2	0,538
K (mmol/l)	0. gün	4,40±0,7	4,66±0,7	0,051
	1. gün	4,43±0,9	4,55±0,8	0,237
	3. gün	3,91±0,6	3,90±0,7	0,914
	7. gün	4,29±4	3,82±2,4	0,179
	14. gün	4,81±4,4	4,33±0,8	0,095
P (mg/dl)	0. gün	5,53±1,6	5,34±1,3	0,258
	1. gün	5,02±1,5	4,92±1,4	0,569
	3. gün	4,91±1,5	4,93±1,5	0,908
	7. gün	4,36±1,3	4,42±3	0,41
	14. gün	4,46±1,3	5,08±1,7	0,06
Mg (mg/dl)	0. gün	2,95±1,4	2,82±1,4	0,451
	1. gün	2,85±1,1	2,73±1,1	0,400
	3. gün	3,17±1	2,93±1	0,056
	7. gün	2,81±0,8	2,65±0,7	0,082
	14. gün	2,34±0,7	2,35±0,8	0,892

BUN=Kan üre azaotu, Na=Sodyum, Ca=Kalsiyum, K=Potasyum, P=Fosfor, Mg=Magnezyum, ort=Ortalama, SD=Standart deviasyon, SE=Standart error,

Lipid profili değerlendirildiğinde DP grubunda 7. ve 14. günlerde TG düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. YP grubunda 7.günde %16,7 ve 14.günde %15,8 oranında hipertrigliseridemi görülürken bu oranlar DP grubunda sırayla %32,5 ve %16,4 idi (Şekil 4).





Şekil 4. Trigliserid değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunu oluşturan olgular gestasyonel yaşlarına göre <28 hafta, 28-32 hafta ve >32 hafta, doğum ağırlıklarına göre <1000 gr, 1000-1500 gr ve >1500 gr olarak sınıflandırılarak mevcut biyokimyasal tüm parametreler açısından ayrıca değerlendirildiğinde BUN değerlerinin gestasyon haftası ve doğum ağırlığından bağımsız olarak YP grubunda 1. günden itibaren anlamlı yüksek olduğu görüldü. Diğer biyokimyasal testler bakımından farklılık saptanmadı. İki grup arasında yatış kilo persentilleri ve taburculuk kilo, boy, baş çevresi persentilleri karşılaştırıldığında; yatış persentilleri bakımından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çıkış persentillerinde ise DP grubunda olguların %45'inin, YP grubunda %25,5'inin ağırlıklarının <3 p olduğu görüldü ve farklılık anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde çıkış boy persentilerinde DP grubunda daha yüksek oranda <3 p olduğu görüldü. Baş çevresi persentillerinde ise <3 p ve <10 p olma oranı anlamlı olmamakla beraber DP grupta yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Yatış ve çıkış persentillerine göre büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi

		Grup 1 (Düşük Protein) n=100	Grup 2 (Yüksek Protein) n=264	P
Yatış kilo persentili n (%)	<3	9(9)	15(5.7)	>0.05
	3-10	10(10)	28(10.6)	
	10-50	64(64)	158(59.8)	
	50-90	17(17)	60(22.7)	
Çıkış kilo persentili n (%)	<3	38(45,2)	67(25,5)	0.004*
	3-10	28(33,3)	100(38,8)	
	10-50	17(20,2)	84(31,9)	
	50-90	1(1,2)	12(4,6)	
Çıkış boy persentili n (%)	<3	33(39,3)	66(25)	0.04*
	3-10	20(23,8)	79(29,9)	
	10-50	29(34,5)	101(38,3)	
	50-90	2(2,4)	18(6,8)	
Çıkış baş çevresi persentili n (%)	<3	20(23,8)	60(22,7)	>0.05
	3-10	32(38,1)	74(28)	
	10-50	28(33,3)	106(40,2)	
	50-90	4(4,8)	21(8)	

## TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımındaki güncel gelişmeler sonrasında küçük prematüre bebeklerin yaşam oranları artmıştır. Ancak bu durum prematüre ile ilişkili sorunları da beraberinde getirmiştir. Bu bebeklerde optimum beslenmenin sağlanması ile pek çok morbiditenin önlenebileceği bilinmekte ve enteral beslemenin erken dönemde mümkün olmaması nedeniyle de parenteral beslenme daha büyük önem kazanmaktadır.

Prematüre bebeklerde fetal hayattaki anneden olan protein, lipid ve enerji akışı göz önüne alınarak doğar doğmaz TPN başlanması son derece önemlidir.

Ünitemizde önceki yıllarda ilk gün DP (1 gr/kg/gün) başlayıp, kademeli olarak arttırma şeklinde TPN uygulaması yapılmakta iken 2011 yılından itibaren ilk gün YP (3 gr/kg/gün) başlanmaktadır.

Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada yüksek protein kullanımının iyi tolere edildiği ve ciddi metabolik sorunlara yol açmadığı gösterilmiştir (5-6). Ancak başta kalsiyum, fosfor, potasyum olmak üzere serum elektrolitlerini içeren biyokimyasal parametreler üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada prematüre bebeklerde ilk günlerden itibaren YP içeren TPN kullanımının biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda her iki grup demografik özellikleri bakımından değerlendirildiğinde RDS, İVH ve NEK oranlarının DP grubunda daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ancak alt grup analizlerinde bu morbiditelere sahip olan olguların gestasyon yaşı ve doğum ağırlıklarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca yıllar içerisindeki yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemelerin de etkili olabileceği düşünüldü. Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve patent duktus arteriozus (PDA) açısından ise fark yoktu. Literatüre bakıldığında ülkemizden yapılan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde erken düşük ve yüksek protein uygulamasının etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmada NEK, PDA, BPD ve ROP açısından gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (5).

Farklı çalışmalarda erken ve agresif TPN uygulanan bebeklerin tam enteral beslenmeye geçme zamanlarının daha kısa olduğu bildirilmiştir (5,8,9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her iki grupta enteral beslenmeye başlangıç zamanı ve anne sütü ile beslenme oranları benzer iken DP alan bebeklerin daha uzun süre TPN aldıkları ve daha geç tam enteral beslenmeye geçtikleri görüldü.

Erken ve yüksek protein verilmesindeki en büyük endişe böbrek yükünün artması ve buna bağlı ortaya çıkabilecek olumsuz metabolik etkilerdir.

Genel protein ve enerji durumunun değerlendirilmesinde biyokimyasal parametre olarak sıklıkla kan şekeri, BUN ve bazı plazma proteinlerinin ölçümü kullanılmaktadır. Üre ve amino asitler ve proteinlerin oksidasyonunun nihai son ürünüdür ve vücudun geri dönüşü olmayan azot kaybını temsil eder. Yenidoğanlarda BUN değerlerini yorumlamak zordur. BUN değerinin yükselmesi uygun amino asit alımı, kullanımını ve ardından uygun oksidasyonu temsil edebileceği gibi veya amino asit

intoleransını da temsil edebilir (10). Bu nedenle yükselen BUN değerleri bebeğin yüksek aminoasit verilmesini tolere etmediği şeklinde yorumlanmaması gerektiği bildirilmiştir (11). Ayrıca parenteral amino asit alımı ile BUN düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (12). BUN; aynı zamanda, hidrasyonun ve böbrek fonksiyonlarının da bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda YP grubunda BUN değerlerinin 1. günden başlayarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Ancak yüksek BUN değerlerine rağmen serum kreatin değerlerinde artış olmadığı görüldü.

Agresif parenteral beslenmenin kan şekeri ve serum elektrolit değerleri üzerine etkilerine bakıldığında, ülkemizden bildirilen bir çalışmada elektrolit düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı, 5 hastada hiperglisemi saptandığı ancak hiçbir hastada insülin ihtiyacı olmadığı belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da kan her iki grupta da ciddi kan şekeri bozukluğu saptanmamıştır.

Son dönemdeki çalışmalar erken dönemde amino asit ve lipid uygulamalarının hipofosfatemi ve hipokalemi insidansını artırdığını göstermiştir. Yüksek aminoasit konsantrasyonu protein sentezini artırarak fosfat ve potasyum düşüklüklerine neden olabilmektedir (11). Francesco Bonsante ve arkadaşları (13), yüksek amino asit verilmesinin hipofosfatemi insidansını arttırdığını bulmuşlardır.

Law ve arkadaşlarının prematüre bebeklerde erken agresif besleme üzerine yaptığı çalışmada hipofosfateminin, verilen aminoasit miktarı ile korele olduğu ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (11). Hipofosfatemi, AAP ve ESPGHAN tarafından tavsiye edilen dozla yeterince takviyeli olmasına rağmen de ortaya çıktığı saptanmıştır (14,15).

Çalışmamızda serum elektrolitlerinin ortalama değerleri ve düşük ve yüksek olma durumları bakımından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Prematüre bebeklerde TPN kullanımıyla ilgili en sık görülen sorunun TPN ilişkili kolestaz olduğu bilinmektedir. Kolestaz gelişimi daha çok kullanılan lipid solüsyonuna bağlı olarak gelişmekte ve TPN süresi ile korele olarak artmaktadır. Literatürde düşük ve yüksek protein uygulamalarının kolestaz üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir (11,16). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Lipid profili açısından gruplar karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri bakımından farklılık saptanmazken, TG düzeylerinin 7. ve 14. günlerde DP grubunda yüksek olduğu tespit edildi. Ünitimizde 2008-2011 yılları arasında zeytinyağı bazlı lipid solüsyonu kullanılırken, öneriler doğrultusunda 2012 yılından itibaren balık yağı orjinli lipid solüsyonları kullanılmaya başlanmıştır. DP grubunda ki artmış TG düzeylerinin değerlendirilen dönemlerde kullanılan lipid solüsyonunun farklı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Erken yüksek protein alımının ÇDDA bebeklerde büyümeyi artırabileceği bilinmektedir. Bülbül ve arkadaşlarının (5) agresif parenteral beslenmenin etkilerini araştırdıkları çalışmasında; erken agresif parenteral beslenmenin boy ve baş çevresi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, kilo artışı üzerine herhangi bir anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

ÇDDA'lı bebeklerde en önemli sorunlardan biri ekstrauterin büyüme geriliğidir ve sıklıkla görülmektedir. Thureen ve arkadaşlarının (17) yaşamın ilk gününde ÇDDA bebeklerde yüksek doz amino asit alımının (günde 3 g/ kg) iyi tolere edildiği ve bu bebeklerde postnatal büyüme geriliğinin daha az görüldüğü öne sürülmüştür.

Dinerstein ve arkadaşlarının (18) erken/agresif TPN'nin ve enteral beslemenin kilo, boy ve baş çevresi artışını ve gebeliğin 40. haftasında beslenme açıklarının azalmasını sağladığını bildirmiştir. Bu bulguların aksine, Kelleher ve arkadaşları (19) YP rejiminin postnatal büyümeyi etkilemediği sonucuna varmıştır.

Çalışmamızda taburculuk persentillerine bakıldığında DP grubunda olguların %45'inin, YP grubunda %25,5'inin ağırlıklarının <3 p olduğu görüldü ve farklılık anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde çıkış boy persentillerinde DP grubunda daha yüksek oranda <3 p olduğu görüldü. Baş çevresi persentillerine bakıldığında <3 p ve <10 p olma oranı anlamlı olmamakla beraber DP grubunda yüksek bulundu. Son çalışmalar ile uyumlu olarak YP uygulamasının büyüme gelişme üzerine olumlu etkisinin olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma ile literatüre göre kıyaslandığında iyi serideki hastada YP uygulamasının güvenli ve etkin olduğu, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve biyokimyasal parametreler üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı gösterildi. Ayrıca postnatal büyüme üzerine olan olumlu etkileri dikkate alındığında, beslenmenin ana hedefinin sağlandığı gözlemlendi.

YP uygulamasının çalışmamızda olduğu gibi kısa dönem etkileri yanında geniş serideki hastalarda uzun dönem büyüme gelişme ve nörolojik sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hay WW, Jr. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* 2013;21:32-5.
2. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clinics in Perinatology* 2001;29:225-44.
3. Denne SC, Poindexter BB. Evidence Supporting Early Nutritional Support with Parenteral Amino Acid Infusion. *Seminars in Perinatology* 2007;31:56-60.
4. Uhing MR, Das UG. Optimizing Growth in the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology* 2009;36:165-76.
5. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:770-6.
6. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract* 2012;27:399-405.

7. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. (TND), 2014; 5-24.
8. Hana AM, Atef GH, Shehata AE. Amino acid supplementation in preterm infants on the first day of life: Effect on plasma amino acid profiles. JMRI J. Med. Res. Inst. 1998; 19: 70–8.
9. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: What is the evidence? Semin. Perinatol. 2007; 31: 48–55.
10. Bhatia J, Mena P, Denne S, et al. Evaluation of Adequacy of Protein and Energy; J Pediatr 2013;162:6-31.
11. Law KS, Chan LG. Early aggressive total parenteral nutrition to premature infants in neonatal intensive care unit (NICU); Journal of Pediatric Sciences 2015;7:242-4.
12. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, et al. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250g. J Perinatol; 2005;25:130–3.
13. Francesco B, Silvia I, Giuseppe L, Jacques Rigo, Claudio DF, Pierre YR, Jean BG. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. Plos One; 2013;8.
14. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) and the european society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN), Supported by the european society of paediatric research (ESPR). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; 2005; 41:1-87.
15. Kleinman RE. AAP. Pediatric Nutrition Handbook. 2009; 6th Ed.
16. William W, Hay Jr. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant; Curr Pediatr Rep 2013; 1:229–39.
17. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. Pediatr. Res. 2003;53:24–32.
18. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. J. Perinatol. 2006; 2: 436–42.
19. Schanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. J. Pediatr. 1994;125:961–8.