

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN CERRAHİSİ SERVİSİNDE KARŞILAŞILAN
PARENTERAL BESLENME İLE İLİŞKİLİ
KARACİĞER ZARARLANMASI**

**Dr. Burak ARDIÇLI
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2012**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN CERRAHİSİ SERVİSİNDE KARŞILAŞILAN
PARENTERAL BESLENME İLE İLİŞKİLİ
KARACİĞER ZARARLANMASI**

**Dr. Burak ARDIÇLI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARNAK**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesine katkıda bulunan Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e ve istatistiksel analizlerdeki yardımları için Uzm. Dr. Asiye UĞRAŐ DİK MEN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Burak, A. Yenidoğan Cerrahisi servisinde karşılaşılan parenteral beslenme ile ilişkili karaciğer hasarı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012. Parenteral beslenme ile ilişkili karaciğer hastalığı (PBİK) çocuk cerrahisi hastalarını yakından ilgilendiren bir sorundur. Bu çalışmanın amacı Yenidoğan Cerrahisi servisinde parenteral beslenme (PB) yapılan hastalarda karaciğer hasarı gelişme sıklığını, PBİK gelişimine yol açan etmenleri ve farklı PB sıvısı hazırlama protokollerinin PBİK gelişimine etkilerini belirlemektir. Ocak 2000 - Mayıs 2012 yılları arasında PB desteği verilen olguların hastane dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Serum konjuge bilirubin düzeyinin 2,0mg/dl ve üzeri olması PBİK olarak kabul edildi. Olguların tanısı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, gebelik yaşı, PB başladığındaki yaşı, PB süresi, kolestazın ortaya çıkış zamanı, kolestaz süreci, kolestaz sağaltımı için yapılanlar, verilen PB karışımındaki lipid, dekstroz ve protein dozları, PB karışımının kalorisi, santral kateter bulunup bulunmadığı, sepsis ve eksitus durumu not edildi. Olgular PB karışımlarının hazırlanma protokolüne göre iki ana gruba ayrılıp, kolestaz gelişen gruplar birbiriyle ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Yüz altmış altı olgudan, Ocak 2000 - Mayıs 2008 tarihleri arasında kolestaz olanlar Grup 1a'ya, Haziran 2008 - Mayıs 2012 tarihleri arasında kolestaz olanlar Grup 2a'ya dahil edildi. Grup 1a'nın kontrol grubu Grup 1b, Grup 2a'nın ise Grup 2b olarak adlandırılıp, kontrol gruplarına olgular rastgele yöntemle seçildi. Uzun süreli PB uygulanması ($42 \pm 24,6$ gün, $p=0,02$), sepsis ($p=0,04$) ve PB karışımı içerisinde yüksek dozda lipid ($3,5 \pm 0,7$ g/kg, $p=0,01$) bulunmasının PBİK sıklığını arttırdığı saptandı. İki farklı PB karışımı hazırlama protokolü karşılaştırıldığında özellikle düşük lipid dozu içeren PB karışımlarının daha güvenli olduğu, PBİK'in daha geç ($42 \pm 24,6$ gün, $p=0,02$) ortaya çıktığı görüldü. Kolestazın sağaltımında en etkili yöntemin enteral beslenmeye geçmek olduğu sonucuna varıldı. Parenteral beslenme desteği verilen her olgu PBİK açısından yakından izlenmeli ve erken tanı konulup gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Parenteral beslenme, yenidoğan cerrahisi, kolestaz.

ABSTRACT

Burak, A. Parenteral nutrition associated liver injury in the neonatal surgery unit. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Surgery, Ankara, 2012. Parenteral nutrition associated liver disease (PNALD) is an important issue concerns closely patients of pediatric surgery. The aim of this study is to determine the incidence of liver damage in parenteral nutrition (PN) receiving patients, precipitating factors for the development of PNALD and the effects of different PN preparations on the development of PNALD. The records of patients who received PN between Jan 2000 and May 2012 were evaluated retrospectively. PNALD was defined as plasma conjugated bilirubin levels greater than 2.0mg/dl. Surgical diagnosis, gender, body weight, gestational age, age at onset of PN, duration of PN, onset and duration of cholestasis, treatment of cholestasis, contents (lipid, protein and dextrose) and calory of PN, central catheter, sepsis and mortality of cases were noted. Patients were divided into two groups with respect to the preparation protocol of PN and the patients who developed cholestasis were compared with each other and control groups. A total of 166 patients who developed cholestasis in the period of January 2000 - May 2008 comprised Group 1a, and those in June 2008 - May 2012 comprised Group 2a. Control groups' (Group 1b and Group 2b) patients were selected randomly. Longterm PN administration (42 ± 24.6 day, $p=0.02$), presence of sepsis ($p=0.04$) and high dose lipid component in PN ($3,5\pm 0,7$ g/kg, $p=0,01$) were associated increased incidence of PNALD. When two different PN protocols were compared, especially low dose lipid containing preparations were found safe and PNALD was occurred later (42 ± 24.6 day, $p=0.02$). Commencement of enteral feeding was found to be the most effective treatment of cholestasis in our patients according to our results. In order to provide early diagnosis and prevention of PNALD, each patient receiving PN must be followed up closely.

Key words: Parenteral nutrition, neonatal surgery, cholestasis.

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parenteral Beslenme ile İlişkili Kolestaz	2
2.2. Patogenez	2
2.3. Sağaltım	5
3. GEREÇ VE YÖNTEM	7
4. BULGULAR.....	9
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇLAR.....	25
KAYNAKLAR	26

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin amino transferaz
AST	:	Aspartat amino transferaz
C	:	Cinsiyet
DA	:	Duodenal atrezi
dl	:	Desilitre
DP	:	Duodenal perde
DPB	:	Döngüsel parenteral beslenme
E	:	Erkek
EK	:	Ekstrofiya kloaka
EV	:	Ekstrofiya vezika
F	:	Fenobarbital
g	:	Gram
G	:	Gastroşizis
GGT	:	Gama glutamil transferaz
İA	:	İntestinal atrezi
İÖA	:	İzole özofagus atrezisi
İP	:	İntestinal perforasyon
K	:	Kız
KAM	:	Konjenital aganglionik megakolon
KBS	:	Kısa bağırsak sendromu
kg	:	Kilogram
MD	:	Meckel divertikülü
Mİ	:	Mekonyum ileus
ml	:	Mililitre
MP	:	Mide perforasyonu
NEK	:	Nekrotizan enterokolit
ÖA	:	Özofagus atrezisi
PB	:	Parenteral beslenme
PBİK	:	Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz
SKT	:	Sakrokoksigeal teratom
SVK	:	Santral venöz kateter
TÖF	:	Trakeoözofageal fistül
UDA	:	Ursodeoksikolik asit
UKH	:	Umbilikal kord hernisi
V	:	Volvulus
VA	:	Vücut ağırlığı
VACTERL	:	VACTERL birlikteliği
γ	:	Gama

TABLULAR

4.1.	2000-2012 yılları arasında PB desteği verilen hastaların tanı dağılımı.	9
4.2.	Ocak 2000 - Mayıs 2008 döneminde PBİK gelişen olguların (Grup 1a) klinik özellikleri ve PB verileri.	10
4.3.	Haziran 2008- Mayıs 2012 döneminde PBİK gelişen olguların (Grup 2a) klinik özellikleri ve PB verileri.	11
4.4.	Grup 1a ve Grup 2a’da kullanılan PB içeriği.	12
4.5.	Grup 1a ve Grup 2a olgularında kolestaz süreci.	13
4.6.	Grup 1a ve Grup 2a olgularında kolestazla sepsis birlikteliği.	13
4.7.	Ocak 2000 - Mayıs 2008 dönemi PB verilen kontrol grubu (Grup 1b) olgularının klinik özellikleri ve PB verileri.	14
4.8.	Haziran 2008 - Mayıs 2012 dönemi PB verilen kontrol grubu (Grup 2b) olgularının klinik özellikleri ve PB verileri.	15
4.9.	Grup 1a ve Grup 1b olgularının PB süresi, PB içeriği ve sepsis varlığı.	16
4.10.	Grup 2a ve Grup 2b’deki olguların PB süresi, PB içeriği ve sepsis varlığı.	17
4.11.	Tüm grupların demografik ve klinik özellikleri ve PB verileri.	19
4.12.	Grup 1a ve Grup 2a’da PBİK sağaltımı.	20

1. GİRİŞ

Beslenme desteği son 350 yıl içerisinde ŐekillenmiŐtir. İlk kez, Sir Christopher Wren 1658 yılında damardan beslenme giriŐiminde bulunmuştur. On dokuzuncu yüzyılda fizyolog Claude Bernard hayvanlara damardan Őeker vermiŐ ve mide suyuyla iŐlenmiŐ olan Őekerin metabolize edilebildiğini fark etmiŐ, böylece karbohidratların sindirimi ile ilgili ilk bilgiler ortaya çıkmıştır. 1930’larda Elman kazein hidrolizatlarını damar yoluyla hastalarına vermiştir. 1949’da Rhoads ve arkadaŐları (1) sürekli infüzyon gereçlerini kullanarak besin maddelerini yavru köpeklere damardan vermiŐler ve yavruların kilo aldıklarını göstermiŐlerdir. 1960’larda Dudrick ve Wilmore (2) vena cava superior içerisine yerleŐtirilen kateterle hipertonic parenteral beslenme (PB) sıvılarını uzun sürelerle hastalarına vermiŐler, onların malnutrisyonlarının belirgin olarak düzeldiğini ve sağkalım oranlarının arttığını gözlemiŐlerdir.

Enteral ve PB son 50 yıl içerisinde oldukça gelişme göstermiŐtir. Bununla birlikte PB’nin yaygın kullanımı birçok karmaŐayı da beraberinde getirmiŐtir. Bu karmaŐalardan biri olan parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz (PBİK) pediatrik cerrahi hastalarını yakından ilgilendiren bir sorun olmaya devam etmektedir.

Yenidoğanlarda PBİK gelişebileceği ilk kez 1979 yılında bildirilmiştir (3). Bebeklerde uzun süreli PB sıvılarının kullanımı %18-67 oranında karaciğer zararlanmasına neden olmaktadır (4).

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı ocuk Hastanesi Yenidoğan Cerrahisi servisinde, 2000-2012 yılları arasında PB verilen hastalarda karaciğer zararlanması gelişme sıklığını, PBİK gelişimine yol açan etmenleri ve farklı PB sıvısı hazırlama protokollerinin PBİK gelişimine etkilerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parenteral Beslenme ile İlişkili Kolestaz

Parenteral beslenme karaciğer yağlanması, safra kesesi ve safra kanalı zararlanması, safra taşı ve kolestaz gibi çeşitli hepatobiliyer sistem karmaşalarına neden olabilmektedir. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz bu karmaşalar arasında en önemlisidir (1, 5). Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz uzun süreli PB verilen yetişkinlerde %15-40, çocuklarda ise %40-60 oranında görülmektedir. İlerleyici PBİK kısa bağırsak sendromlu yenidoğan ve bebeklerde sıklıkla görülebilmektedir (6).

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz, uzun süreli PB sırasında serum konjuge bilirubin düzeyinin 2,0mg/dl'nin üzerinde olması ile tanımlanmaktadır (1, 7). Serum konjuge bilirubin düzeyine ek olarak serum γ -glutamil transferaz (GGT), serum alanin amino transferaz (ALT), serum aspartat amino transferaz (AST) ve serum alkalin fosfat (ALP) düzeyleri de yükselmektedir (8).

2.2. Patogenez

Safra, safra asitleri, organik anyonlar, fosfolipitler, kolesterol ve iyonlardan oluşur. Safra oluşumunun ya da akımının azalması durumuna kolestaz denir (9). Mekanik tıkanıklık sonucu gelişen kolestazın tipik örneği biliyer atrezidir.

Parenteral beslenme ile ilişkili karaciğer zararlanmasının erken histolojik bulguları; makroveziküler steatoz, kanaliküler kolestaz ve periportal enflamasyondur. Bu değişiklikler PB kesildikten sonra gerilemektedir. Uzamış PB olgularında safra kanalı proliferasyonu, portal fibrozis ve bunun portal üçgene doğru genişlemesiyle siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gelişebilmektedir (5).

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestazın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve büyük olasılıkla çok etmenlidir. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz sıklığının doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (7, 10, 11). Bu durum karaciğerin yetersiz gelişimiyle ilişkili olabilir. Doğum ağırlığı 1000 g altında olan bebeklerde PBİK görülme sıklığı yaklaşık %50, doğum ağırlığı

1500 g ve üzeri olan bebeklerde ise bu sıklığın yaklaşık %10 olduğu rapor edilmiştir (12).

Kolestazlı 79 olgunun incelendiği bir olgu-kontrol çalışmasında, gebelik haftası küçük bebeklerde kolestaz sıklığında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (13). Parenteral beslenen 267 olgunun incelendiği bir çalışmada, gebelik haftası 32'den düşük ve 36'dan büyük olan olgular karşılaştırıldığında, PBİK sıklığı sırasıyla %13,7 ve %1,4 olarak bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada da kısa gebelik süresinin kolestazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

Uzun süren PB, parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz olasılığını arttırmaktadır (16-18). Sekiz hafta boyunca PB verilen hastaların incelendiği bir çalışmada olguların hepsinde PBİK geliştiği görülmüştür (19). 1366 bebeğin incelendiği başka bir çalışmada ise 14 günden fazla PB verilen olgularda daha yüksek oranda direkt hiperbilirubinemi geliştiği gösterilmiştir (20).

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz için diğer bir risk etmenide sepsistir (14). Cerrahi geçirmiş olan yenidoğanlarda PBİK ve sepsis birlikteliği %32 olarak bildirilmiştir (15). PB uygulanan, kolestazlı olan ve olmayan olguların incelendiği başka bir çalışmada kolestatik bebeklerdeki sepsis sıklığı %80, kolestazlı olmayan olgularda ise %34 olarak bulunmuştur (13). Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz olgularında önde gelen bir ölüm nedeni olan sepsis, aynı zamanda karaciğerde var olan enflamatuvar yanıtı daha da arttırmaktadır (21). Bu nedenle sepsis kolestaz oluşumunu kolaylaştırıcı ve var olan kolestazı ağırlaştırıcı bir faktör gibi davranmaktadır.

Kısa bağırsak sendromu olan yenidoğanlarda ve bebeklerde uzun süreli PB, enteral beslenmenin yetersiz olması, intestinal staz nedeniyle bakteriyel çoğalma, bakteriyel translokasyon, abartılı proenflamatuvar sitokin yanıtı, esansiyel yağ asitleri, karnitin, taurin, E vitamini ve selenyum gibi beslenme öğelerinin eksikliği nedenleriyle sepsis ve PBİK riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (21-25).

Uzun süreli, kesintisiz PB tedavisi, yüksek parenteral yağ ve/veya yağ emülsiyonları içerisindeki fitosteroller, aşırı kalori alımı, fazla ya da yetersiz aminoasit çözeltileri, mangan, alüminyum ve bakır gibi elementlerle ilgili toksisiteler, gecikmiş veya sınırlı enteral beslenme PB ile ilişkili karaciğer hastalığına uygun ortam hazırlamaktadır. Parenteral beslenme için kullanılan lipid

emülsiyonlarından en yaygın kullanılanı soya bazlı lipid emülsiyonlarıdır. Bu solüsyonlar omega 6 yağ asitleri bakımından zengindirler, ancak omega 3 yağ asitlerinden zengin balık yağı bazlı bir lipid emülsiyonuyla karşılaştırıldığında, soya bazlı lipid emülsiyonlarının karaciğer zararlanması ile ilişkili olduğu deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26, 27). Yetişkin hastalarda soya bazlı lipid emülsiyonlarının 1g/kg'dan yüksek dozda kullanılması da karaciğer hastalığı gelişimi için kolaylaştırıcı bir etmen olarak gösterilmiştir (28). Soya bazlı lipid emülsiyonlarının karaciğer zararı oluşturmasında öne sürülen mekanizma, omega 6 yağ asitlerinin proenflamatuvar etkisidir (29).

Aminoasit infüzyonunun hem safra salgısını, hem de içeriğini bozduğuna ilişkin deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Glisin ve metionin gibi aminoasitlerin hepatotoksik etkisi olduğu saptanmıştır (30, 31). Glisinle konjuge edilmiş safra asitleri hepatotoksik etki göstermektedir. Taurinle konjugasyonu arttırmak için taurin içeren aminoasit ürünlerini kullanmak karaciğerin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle yenidoğanlarda taurin sentezi, enzim aktivitesindeki düşüklük nedeniyle yeterli değildir. Bu nedenle yetişkinler için üretilmiş, taurinsiz aminoasit solüsyonları yenidoğanlarda PBİK'a neden olabilir (32, 33).

Dekstroz hepatotoksik olmamasına karşın, aşırı miktardaki karbohidrat karaciğerde yağ asidi sentezinde görev alan enzimlerin uyarılmasına yol açan insülinin salınımını arttırmaktadır. Sonuçta karaciğer yağlanması gelişmekte ve bu da oksidatif stres gelişmesine neden olarak karaciğer zararlanmasına neden olmaktadır (34, 35).

Uzamış açlık bağırsak mukoza bütünlüğünü bozmakta ve bakteriyel translokasyonu arttırmaktadır. Açlık aynı zamanda kolesistokinin salınımını azaltmakta ve safra akışında yavaşlamaya neden olarak kolestaz, safra çamuru ve safra taşı oluşumuna yol açmaktadır (5). Bazı cerrahi hastalıklarda uzun süreli PB kullanılması nedeniyle parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz görülme sıklığının daha da arttığı bildirilmiştir. Bu hastalıklar nekrotizan enterokolit, gastroşizis, intestinal atrezi ve omfaloseldir (20,36).

2.3. Sağaltım

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestazın sağaltımında en önemli adım PB'ye olan bağımlılığı azaltmak ve enteral beslenmeye geçmektir. Enteral beslenme çok az miktarda olsa bile bağırsak epitel hücrelerinin büyümesinde, enzim aktivitesinde ve motilitede artışla birlikte safra stazını azaltarak olumlu yönde etki göstermektedir (37, 38). Bu nedenle, ameliyat sonrası dönemde enteral beslenmenin erken başlatılması önerilmektedir (23).

Döngüsel parenteral beslenme uygulaması ile PBİK sıklığının azaltılması mümkün olabilmektedir. Döngüsel ve kesintisiz PB verilen 65 erişkin olgu karşılaştırılmış, döngüsel PB verilen olgularda PBİK gelişiminin daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır (39). Bir başka çalışmada 107 gastroşizisli olgu incelenmiş; 71 olguya kesintisiz, 36 olguya profilaktik döngüsel PB verilmiş. Kesintisiz PB verilen 22 olguda, döngüsel PB verilen 5 olguda PBİK geliştiği saptanmıştır. Hiperbilirubinemi gelişme süresi döngüsel PB verilen olgularda anlamlı olarak uzun bulunmuş, hiperbilirubinemi gelişme sıklığının kesintisiz PB alan grupta 4,76 kat fazla olduğu, ancak diğer kolestaz nedenleri dışlandığında bu oranın 2,86'ya gerilediği ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (23). Profilaktik döngüsel PB verilmesinin PBİK sıklığını azalttığı yönünde çalışmalar bulunsa da henüz bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle prematüre ve zamanında doğanlarda glikojen depolarının yetersiz olması ve hipoglisemi olasılığı nedeniyle döngüsel PB her zaman mümkün olamamaktadır (23).

Primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer siroz ile ilişkili kolestazın sağaltımında hidrofilik safra tuzlarının ağızdan verilmesinin etkili olduğu bilinmektedir. Hidrofilik safra asitleri safra akımını doğrudan uyararak ve sitotoksiteyi azaltarak etki etmektedirler. Erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada ağızdan ursodeoksikolik asit (UDA) verilmesi ile serum transaminazları, GGT ve ALP düzeylerinde belirgin düzelme olduğu görülmüş, benzer biçimde uzun dönem PB verilen 7 çocukta UDA verilmesiyle aynı biyokimyasal değişkenlerde düzelme saptanmıştır (40, 41). Parenteral beslenme ile ilişkili kolestazın sağaltımında UDA kullanımının ideal zamanlaması ve kullanım süresi hakkında ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. Çocuklarda 10-30mg/kg/gün, erişkinlerde 10-15mg/kg/gün

dozlarında verilmesinin PBİK belirti ve bulgularında iyileşme sağladığı bildirilmektedir (42).

Parenteral beslenme karışımlarında omega-3 içeren lipid emülsiyonlarının kullanılması, PB karışımı içerisindeki lipid miktarının haftada 2-3 kez 1g/kg/gün dozuna kısıtlanması gibi önlemler alınarak PBİK sıklığının azaltılabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır (23).

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz için kolaylaştırıcı bir etmen olan sepsisin önlenmesi önemlidir. Damar yoluyla beslenen olgularda kateter ile ilişkili ya da intestinal staz nedeniyle bakteri translokasyonu sonucu sepsis oluşabilmektedir. Kolestazi olan ve sepsis gelişen olgularda karaciğer işlevleri kötü yönde etkilenerek kolestaz derinleşebilmektedir. Bu nedenle sepsisin önlenmesi veya sağaltımı PBİK yönetiminde önemlidir. PB verilen erişkin Crohn hastalarında intestinal staz sonucu bakteriyel aşırı çoğalmayı önlemek için ağızdan metronidazol uygulamasının serum ALP, GGT ve ALT düzeylerinde anlamlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (43). Parenteral beslenen yenidoğanlarla yapılan bir çalışmada, 3 hafta süreyle metronidazol verilmesinin serum transaminaz düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (44). Başka bir çalışmada da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ağızdan gentamisin verilmesinin nekrotizan enterokolit ve PBİK gelişme sıklığını azalttığı bulunmuştur (45). Çalışmaların sayısı ve kapsamı yeterli olmamakla birlikte, bakteriyel aşırı çoğalmanın önlenmesinde koruyucu antibiyotik kullanımının PBİK gelişimini azaltabileceği izlenimi edinilmektedir.

Eritromisinin motilin üzerindeki agonistik etkisiyle gastroduodenal motiliteyi arttırdığı bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak PB uygulanan çok düşük doğum ağırlıklı 182 bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada, ağızdan yüksek doz eritromisin verilen olgularda PBİK sıklığının azaldığı saptanmıştır (46).

Çok merkezli bir çalışmada PBİK olasılığı bulunan yenidoğanlara kolesistokininin analogu (Sincalide) verilerek kolestaz gelişiminde azalma olup olmadığı incelenmiş ve kolestaz sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (47, 48). Yeterli veri bulunmaması nedeniyle, bu noktada yorumda bulunmak şu an için olanaksızdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Etik Komisyonununun 12 Temmuz 2012 tarihli ve 431.10-2779 sayılı onayı alınmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Cerrahisi Servisinde 2000-2012 yılları arasında parenteral beslenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Birincil karaciğer ve safra yolu hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

Servisimizde PB uygulamaları önceleri servis hemşireleri tarafından hazırlanan karışımlarla yapılırken, Mayıs 2008 tarihinden sonra PB ünitesince otomatik sistemle hazırlanan çözeltilerin kullanımına geçilmiştir. Parenteral beslenme karışımları çocuk cerrahisi hekimleri tarafından belirlenenler Grup 1, PB ünitesi tarafından belirlenenler Grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1’de PBİK gelişen olgular Grup 1a, Grup 2’de PBİK gelişen olgular Grup 2a olarak adlandırıldı. Kontrol grubu olgular (Grup 1b, Grup 2b) PB alan hastalar içinden rastgele yöntemle seçildi.

Grup 1 olgularına verilen PB karışımları bebeklerin günlük sıvı gereksiniminin %20 fazlası olarak belirlendi. Her 500ml PB karışımına 50ml %3’lük NaCl, 10mEq kalsiyum glukonat, 6mEq magnezyum sülfat, 2ml/kg/gün N(2)-L-alanil L-glutamin (Dipeptiven®), 500IU heparin (Liquemine®, Nevparin®), 1-3mEq/kg/gün postasyum ve eser elementleri içeren hazır karışımlardan (Tracutil®) 0,5ml/kg/gün dozunda eklendi. İlk gün verilen PB karışımı içerisindeki lipid (Lipofundin® %10 veya %20’lik) miktarı 1g/kg dozda hesaplandı, doz izleyen günlerde sırasıyla 2g/kg, 3g/kg ve 4g/kg olacak şekilde arttırıldı. Lipid eklendikten sonra kalan hacmi tamamlayacak şekilde %20 derişimli dekstroz ve %6 (TrophAmine®) veya %10 derişimli aminoasit çözeltisi (Primene®) eşit hacimlerde eklendi. Olgulara her gün PB’den ayrı olarak damardan B, C ve K vitamini verildi. Parenteral beslenme karışımı içerisindeki elektrolit miktarları aralıklı olarak bakılan serum elektrolit değerlerine göre düzenlendi.

Grup 2 olgularına verilen PB karışımları da hastaların günlük gereksinimi olan sıvı toplamının %20 fazlası olacak biçimde hazırlandı. 2-5mEq/kg/gün dozunda sodyum, 1-3mEq/kg/gün dozunda kalsiyum, 1,3mmol/kg/gün dozunda fosfor, 1-

3mEq/kg/gün dozunda potasyum, magnezyum ve eser elementler (Tracutil®) ve vitamin karışımları (Cernevit®) eklendi. Parenteral beslenme karışımına ilk gün için 0,5-1g/kg/gün dozunda lipid (Lipofundin® %10 veya %20'lik) eklenip, takip eden günlerde bu doz kademeli olarak en yüksek 3g/kg/gün olacak şekilde arttırıldı. Aminoasit karışımları da (Primene® veya TrophAmine®) kademeli olarak en yüksek 2,5-3,5g/kg/gün dozunda olacak şekilde eklendi. Olguların santral venöz kateterleri varsa PB karışımındaki dekstroz konsantrasyonu 25g/dl, santral venöz kateterleri yoksa 12,5g/dl olacak şekilde verildi. Parenteral beslenme karışımı içerisindeki elektrolit miktarları aralıklı olarak bakılan serum değerlerine göre düzenlendi.

Parenteral olarak beslenen tüm olgulara haftada bir kez 20ml/kg dozunda taze donmuş plazma verildi ve hastalar haftalık tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimya testleri ve spot idrarda glukoz testiyle izlendi.

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz gelişen olgularda; enteral beslenmeye geçiş, ursodeoksikolik asit (UDA) ve fenobarbital başlanması, döngüsel PB, PB karışımı içerisindeki lipid miktarının azaltılması, dallı zincirli aminoasit içeriği daha yüksek, metiyonin ve aromatik aminoasit içeriği daha düşük olan aminoasit karışımına (Hepatamine®) geçilmesi gibi sağaltım yaklaşımları uygulandı.

Parenteral beslenen olgularda serum konjuge bilirubin düzeyinin 2,0mg/dl ve üzeri olması PBİK olarak kabul edildi. Olguların tanısı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, gebelik yaşı, PB başlandığındaki yaşı, PB süresi, kolestazın ortaya çıkış zamanı, kolestaz süreci, kolestaz sağaltımı için yapılanlar, verilen PB karışımındaki lipid, dekstroz ve protein dozları, PB karışımının kalorisi, santral kateter bulunup bulunmadığı, sepsis ve eksitus verileri not edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, minimum-maksimum değerler verilmiş, Mann-Whitney-U ve Ki-Kare testleri uygulanmış, “p” değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Cerrahisi servisinde 2000-2012 yılları arasında 166 olgu PB ile izlenmiştir. Olguların tanı dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bunların 120’sine eski, 46’sına yeni yöntemle hazırlanan PB karışımları verilmiştir. Yirmi iki (%13,25) olguda kolestaz gelişmiştir. Parenteral beslenme karışımları eski yöntemle hazırlanan olguların 16’sında (%13,3), yeni yöntemle hazırlananların ise 6’sında (%13,0) PBİK gelişmiştir. Parenteral beslenme karışımı hazırlama yöntemleri arasında kolestaz gelişme sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,98$). Kolestaz gelişen olgulardan hastane dosyasına ulaşılabilen 19’u çalışmaya alınmıştır. Grup 1a’da 13, Grup 2a’da 6 hasta yer almıştır. Kontrol olarak Grup 1b için 32, Grup 2b için 8 olgu seçilmiştir.

Tablo 4.1. 2000-2012 yılları arasında PB desteği verilen hastaların tanı dağılımı.

Tanılar	Olgu sayısı n (%)
Trakeoözofageal fistül ve özofagus atrezisi	26 (15)
İntestinal atrezi	18 (11)
Gastroşizis	18 (11)
Konjenital aganglionik megakolon	15 (9)
Biliyer atrezi	11 (7)
Nekrotizan enterokolite ikincil intestinal perforasyon	8 (5)
Duodenal tıkanıklık	8 (5)
Omfalosel	6 (4)
Bochdalek hernisi	5 (3)
Diğer	51 (30)
Toplam	166 (100)

Grup 1a ve Grup 2a olgularının tanı, cinsiyet, vücut ağırlığı, gebelik haftası, PB başlama yaşı, PB süresi, kolestazın ortaya çıktığı gün, PBİK süreci, PBİK gelişen olgularda sağaltım yaklaşımı, PB karışımındaki içerik dozları ve total kalori miktarları, santral venöz kateter olup olmaması, sepsis ve eksitus verileri sırasıyla Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ocak 2000 - Mayıs 2008 döneminde PBİK gelişen olguların (Grup 1a) klinik özellikleri ve PB verileri.

Olgu No	Tanı	C	VA(g)	Gebelik haftası	PB başlama yaşı (gün)	PB süresi (gün)	PBİK ortaya çıktığı gün	PBİK süreci (gün)	PBİK sağaltımı	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	SVK	Sepsis	Eksitus
1	G	K	2700	38	1	15	8	7		3,7	4,8	14,4	110,1	+	+	+
2	DA	K	2630	36	1	8	4	23	PB kesildi	4,0	2,4	8,0	77,6			
3	EV	E	2700	37	7	5	4	2		4,0	2,3	8,1	77,6		+	+
4	İA	K	1500	32	20	57	21	68	PB kesildi	4,0	2,4	8,0	77,6	+	+	
5	DP	K	3100	39	5	7	7	8	UDA, F, DPB	4,0	2,3	8,0	77,2	+	+	
6	DA	E	3600	37	4	30	4	46	UDA	2,7	1,6	5,5	52,7	+	+	+
7	İA	K	2300	37	4	143	31	2	Lipid kesildi	4,3	2,6	8,6	83,5	+		
8	UKH	E	2500	35	3	60	1	10	PB kesildi	3,2	2,0	6,8	64		+	+
9	İÖA	K	2300	34	36	15	7	3	Enteral beslenme	2,0	2,7	13,6	83,2	+	+	
10	Mİ	E	4000	37	5	15	5	15	Enteral beslenme	2,7	1,6	5,5	52,7			
11	İÖA	E	2750	35	155	25	7	2		4,0	2,4	8,0	77,6		+	+
12	G	K	2500	35	1	35	5	13	Enteral beslenme	3,2	2,0	6,8	64			
13	İA	E	2800	37	15	28	13	10	Enteral beslenme	4,0	2,4	8,0	77,6	+	+	

Kısaltmalar: C: Cinsiyet, VA: Vücut ağırlığı, SVK: Santral venöz kateter, G: Gastroşizis, DA: Duodenal atrezi, EV: Ekstrofiya vezika, İA: İntestinal atrezi, DP: Duodenal perde, UKH: Umbilikal kord hernisi, İÖA: İzole özofagus atrezisi, Mİ : Mekonyum ileus, K: Kız, E: Erkek, UDA: Ursodeoksikolik asit, F: Fenobarbital, DPB: Döngüsel parenteral beslenme.

Tablo 4.3. Haziran 2008- Mayıs 2012 döneminde PBİK gelişen olguların (Grup 2a) klinik özellikleri ve PB verileri.

Olgu No	Tanı	C	VA (g)	Gebelik haftası	PB başlama yaşı (gün)	PB süresi (gün)	PBİK ortaya çıktığı gün	PBİK süreci (gün)	PBİK sağaltımı	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	SVK	Sepsis	Eksitus
1	V	E	3000	38	7	400	40	6	UDA DPB	2,0	2,9	12,0	77,6	+	+	+
2	MP	K	2060	32	56	245	45	6	UDA	2,0	2,0	6,2	50,7	+	+	+
3	Mİ	E	7000	35	100	31	21	8		3,1	1,8	16,0	99,1	+	+	
4	KBS	K	2300	36	18	58	58	55	UDA PB kesildi	2,3	3,1	9,0	69,1	+	+	
5	G	E	3000	38	5	119	79	7	UDA F	2,0	2,9	12,0	77,6	+	+	
6	G	E	2400	36	3	27	11	63	UDA	2,3	3,1	9,0	70,8	+	+	

Kısaltmalar: C: Cinsiyet, VA: Vücut ağırlığı, SVK: Santral venöz kateter, V: Volvulus, MP: Mide perforasyonu, Mİ: Mekonyum ileus, KBS: Kısa barsak sendromu, G: Gastroşizis, E: Erkek, K: Kız, UDA: Ursodeoksikolik asit, DPB: Döngüsel parenteral beslenme, F: Fenobarbital.

Grup 1a'da gebelik haftası $36 \pm 1,8$ (32-39), Grup 2a'da gebelik haftası $35 \pm 2,2$ (32-38) olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,24$).

Grup 1a'da olguların 6'sı erkek (%46), 7'si kız (%54), Grup 2a'da 2'si erkek (%33), 4'ü kız (%67) olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,63$).

Grup 1a'da olgulara PB başlandığında vücut ağırlıkları 2720 ± 613 g (1500-4000), Grup 2a'da ise 3290 ± 185 g (2000-7000) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,0$).

Grup 1a'da PB başlandığında olgular $19,7 \pm 41,8$ günlük (1-155), Grup 2a'da ise $31,5 \pm 38,9$ günlüktür (3-100). Parenteral beslenmenin başlandığı yaş açısından gruplar arasında fark bulunmuştur ($p=0,03$). Grup 1a'da PB başlama yaşı daha küçüktür.

Grup 1a'da olgulara verilen PB süresi 34 ± 37 gün (5-143), Grup 2a'da ise 146 ± 148 gün (27-400)'dür. Parenteral beslenme süresi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,02$). Grup 2a'da PB verilme süresinin Grup 1a'ya göre anlamlı olarak uzun olduğu saptanmıştır.

Grup 1a'da olgulara PB karışımları içerisinde verilen lipid, protein ve dekstroz dozları sırasıyla $3,5 \pm 0,7$ g/kg (2-4,3), $2,4 \pm 0,7$ g/kg (1,6-4,8), $8,4 \pm 2,6$ g/kg (5,5-14,4), Grup 2a'da ise $2,2 \pm 0,4$ g/kg (2-3,1), $2,6 \pm 0,5$ g/kg (1,8-3,1), $10,7 \pm 3,3$ g/kg (6,2-16)'dir. Grup 2a'da verilen lipid dozu düşükken ($p=0,01$), protein ($p=0,01$) ve dekstroz dozu yüksek ($p=0,01$) bulunmuştur (Tablo 4.4). Grup 1a'da olgulara verilen enerji miktarı 75 ± 14 kkal/kg (53,7-110,1), Grup 2a'da ise $74,15 \pm 15,7$ kkal/kg (50,7-99,1) olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,83$).

Tablo 4.4. Grup 1a ve Grup 2a'da kullanılan PB içeriği.

	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)
Grup 1a	$3,5 \pm 0,7$ (2-4,3)	$2,4 \pm 0,7$ (1,6-4,8)	$8,4 \pm 2,6$ (5,5-14,4)	75 ± 14 (53,7-110,1)
Grup 2a	$2,2 \pm 0,4$ (2-3,1)	$2,6 \pm 0,5$ (1,8-3,1)	$10,7 \pm 3,3$ (6,2-16)	$74,15 \pm 15,7$ (50,7-99,1)
	$p= 0,01$	$p= 0,01$	$p= 0,01$	$p= 0,83$

Kolestaz Grup 1a'da PB başladıktan $9 \pm 8,3$ gün (1-31) sonra, Grup 2a'da ise $42 \pm 24,6$ gün (11-79) sonra ortaya çıkmıştır. Kolestaz gelişme zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, Grup 2a'da PBİK gelişiminin daha geç ortaya çıktığı görülmüştür ($p=0,02$).

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz süreci, kaybedilen hastalar dışlandığında, Grup 1a'da $17,7 \pm 21,3$ gün (2-68), Grup 2a'da ise $33,2 \pm 29,9$ gün (7-63) olup gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,27$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grup 1a ve Grup 2a olgularında kolestaz süreci.

Gruplar	Kolestaz süreci
Grup 1a	$17,7 \pm 21,3$ gün (2-68)
Grup 2a	$33,2 \pm 29,9$ gün (7-63)
	$p=0,27$

Grup 1a'da 9 olguda kolestaza sepsis eşlik etmekteydi ve bunların 5'inde sepsis kaynağının santral venöz kateter olduğu saptandı. Grup 2a'da ise tüm olgularda kolestaza eşlik eden sepsis kateter kaynaklıydı. Kolestaz gelişimi açısından, sepsis bulunan ve bulunmayan olgular karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı ($p=0,94$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grup 1a ve Grup 2a olgularında PBİK ve sepsis birlikteliği.

Sepsis	Grup 1a	Grup 2a
Var	9	6
Yok	5	-
	$p=0,94$	

Grup 1a'da 7 nolu olgu kolestaz geliştikten sonra başka bir nedenle yine ameliyat edildiğinde alınan karaciğer biyopsisinde intersellüler ve kanaliküler kolestaz saptanmıştır.

Grup 1b ve Grup 2b olgularının tanı, cinsiyet, vücut ağırlığı, gebelik haftası, PB başlama yaşı, PB süresi, PB karışımındaki içerik dozları ve total kalori miktarları, santral venöz kateter olup olmaması, sepsis ve eksitus verileri sırasıyla Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Ocak 2000 - Mayıs 2008 dönemi PB verilen kontrol grubu (Grup 1b) olgularının klinik özellikleri ve PB verileri.

Olgu No	Tanı	C	VA (kg)	Gebelik haftası	PB başlama yaşı (gün)	PB süresi (gün)	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	SVK	Sepsis	Eksitus
1	V	E	3500	38	17	3	3,4	2,5	8,5	74,6			
2	V	K	2300	38	4	16	3	1,8	6	58,2		+	+
3	V	E	2500	38	6	9	3,4	2	6,8	65,8			
4	TÖF, ÖA	E	1500	29	5	15	3,3	2	6,6	64,1			+
5	EK	E	3000	37	3	15	3,1	1,9	6,3	60,7		+	
6	V	E	2000	30	7	4	3,5	2,1	7	67,9			
7	MP	K	2000	38	3	22	3,5	2,1	7	67,9			
8	TÖF, ÖA	E	3300	38	2	5	3,3	2,1	7	66,1			
9	İÖA	E	4000	38	150	5	4	2,4	8,1	78			
10	TÖF, ÖA, İA	K	4000	38	135	27	3	2,7	9	73,8	+	+	
11	DA	E	2000	36	4	5	4	2,4	8	77,6			
12	MP	E	2800	38	2	7	3,5	2,1	7,1	68,3			
13	V	E	2800	37	8	17	2,8	1,8	6	56,4			
14	MP	K	2300	38	6	11	4	3	15	108	+		
15	MP	E	2000	33	3	47	3,5	2,2	7,5	151,5			
16	İA	E	5000	38	102	15	4	2,4	8	77,6			
17	TÖF, ÖA	E	3800	38	24	24	3,9	2,3	11	172,3	+	+	
18	TÖF, ÖA	K	3000	38	210	12	3	2,7	9	73,8	+		
19	TÖF, ÖA	K	2300	36	28	28	2,1	3,2	16	95,7			
20	İÖA	K	3300	38	18	6	2	3,4	11	75,6			+
21	MP	E	3900	38	40	15	4	2,4	8,2	78,4			
22	V	E	3000	36	6	14	4	2,4	8	77,6			
23	V	E	2650	40	7	12	3,3	2	6,7	64,5			
24	V	E	3100	38	75	14	4	2,4	8,3	78,8			
25	KBS	E	2500	38	39	5	4	2,4	8	77,6			
26	MD	E	5300	38	125	3	3,9	2,2	8,3	77,1			
27	VACTERL	K	5700	40	160	10	3,3	2	6,6	64,1			
28	EK	K	2000	35	2	38	3	1,8	6	58,2	+		
29	DA	E	4000	39	3	6	3	2,1	7	63,4			
30	İÖA	E	3400	38	19	5	4,1	2,4	8,2	79,3			
31	TÖF, ÖA, İA	K	2000	33	4	19	4	2,2	12,7	95,6	+	+	
32	İA	K	2000	33	11	3	3,5	2,7	13,5	96,3	+	+	

Kısaltmalar: C: Cinsiyet, VA: Vücut ağırlığı, SVK: Santral venöz kateter, V: Volvulus, TÖF: Trakeoözofageal fistül, ÖA: Özofagus atrezisi, EK: Ekstrofiya kloaka, İÖA: İzole özofagus atrezisi, İA: İntestinal atrezi, DA: Duodenal atrezi, MP: Mide perforasyonu, KBS: Kısa bağırsak sendromu, MD: Meckel divertikülü, VACTERL: VACTERL birlikteliği, K: Kız, E: Erkek.

Tablo 4.8. Haziran 2008 - Mayıs 2012 dönemi PB verilen kontrol grubu (Grup 2b) olgularının klinik özellikleri ve PB verileri.

Olgu No	Tanı	C	VA (g)	Gebelik haftası	PB başlama yaşı (gün)	PB süresi (gün)	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	SVK	Sepsis	Eksitus
1	DA	E	2600	35	2	14	1,9	3,3	10,8	73,5			
2	NEK,İP	E	2100	33	11	11	2	2	8,3	59,2		+	
3	NEK,İP	E	3700	36	2	10	2	2,9	9,3	66,8			
4	İA	K	4400	36	90	13	1	1	8,6	47,4			
5	TÖF,ÖA	E	2500	36	26	16	1,8	3,2	8	61	+	+	
6	SKT	E	4000	39	55	15	0,5	1	7,6	38,9	+		
7	TÖF,ÖA	E	2200	34	2	27	0,8	2,6	10	57,6	+	+	+
8	KAM	E	3300	40	5	7	1	3	8,6	55,4			

Kısaltmalar: C: Cinsiyet, VA: Vücut ağırlığı, SVK: Santral venöz kateter, DA: Duodenal atrezi, NEK: Nekrotizan enterokolit, İP: İntestinal perforasyon, İA: İntestinal atrezi, TÖF: Trakeoözofageal fistül, ÖA: Özofagus atrezisi, SKT: Sakrokoksigeal teratom, KAM: Konjenital aganglionik megakolon, E: Erkek, K: Kız.

Gebelik haftası Grup 1a olgularında $36 \pm 1,8$ (32-39), Grup 1b olgularında $36 \pm 2,5$ hafta (29-40) olup, Grup 1b’de gebelik yaşı anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p=0,04$).

Grup 1a’ da olguların 6’sı erkek (%46), 7’si kız (%54), Grup 1b’ de 21’i erkek (%65), 11’i kız (%34) olup, cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,31$).

Grup 1a’da olgulara PB başlandığında vücut ağırlıkları 2720 ± 613 g (1500-4000), Grup 1b’de ise 3029 ± 1032 g (1500-5700) olup, vücut ağırlığı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,55$).

Grup 1a ve Grup 1b’deki olguların PB süresi, PB karışımı içerisindeki lipid, protein, dekstroz dozları, PB karışımının kalorisi ve sepsis birlikteliği Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Grup 1a ve Grup 1b olgularının PB süresi, PB içeriği ve sepsis varlığı.

Gruplar	PB süresi (gün)	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	Sepsis
Grup 1a	34±37 (5-143)	3,5±0,7 (2-4,3)	2,4±0,7 (1,6-4,8)	8,4 ± 2,6 (5,5-14,4)	75±14 (53,7-110,1)	8/13
Grup 1b	13±10 (3-47)	3,45±0,54 (2-4,1)	2,3 ± 0,3 (1,8-3,4)	8,5 ± 2,5 (6-16)	79,5±24,7 (56,4-172)	6/32
	p=0,01	p=0,001	p=0,05	p=0,001	p=0,98	p=0,27

Grup 1a'da PB başlandığında olgular $19,7 \pm 41,8$ günlük (1-155), Grup 1b'de ise $38,3 \pm 57,05$ günlüktür (2-210). Parenteral beslenmenin başlandığı yaş açısından gruplar arasında fark yoktur ($p=0,14$).

Parenteral beslenme süresi Grup 1a olgularında 34 ± 37 gün (5-143), Grup 1b'de ise 13 ± 10 gün (3-47)'dür. Parenteral beslenme süresi Grup 1a'da anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0,01$).

Grup 1a'da olgulara PB karışımları içerisinde verilen ortalama lipid, protein ve dekstroz dozları sırasıyla $3,5 \pm 0,7$ g/kg (2-4,3), $2,4 \pm 0,7$ g/kg (1,6-4,8), $8,4 \pm 2,6$ g/kg (5,5-14,4), Grup 1b'de ise $3,45 \pm 0,54$ g/kg (2-4,1), $2,3 \pm 0,3$ g/kg (1,8-3,4), $8,5 \pm 2,5$ g/kg (6-16)'dir. Grup 1a'da lipid dozu ($p=0,001$), Grup 1b'de dekstroz dozu ($p=0,001$) yüksek bulunurken, protein dozu yönünden gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,05$).

Grup 1a'da olgulara 75 ± 14 kkal/kg (53,7-110,1), Grup 1b'de ise $79,5 \pm 24,7$ kkal/kg (56,4-172) içeren PB karışımı verilmiştir. Parenteral beslenme karışımı total kalori içeriği yönünden gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,98$).

Grup 1a'da 8 olguda PBİK'e sepsis eşlik etmekteydi. Sepsis bulunan olguların 5'inde kaynak santral venöz kateterdi. Grup 1b'de ise 6 olguda sepsisin 4'ünde kaynak santral venöz kateterdi. Gruplar sepsisin kolestaz gelişimine katkısı yönünden istatistiksel olarak incelendiğinde aralarında önemli bir fark saptanmadı ($p=0,27$).

Parenteral beslenme Grup 1a'da 7 (%53), Grup 1b'de 7 (%21) olguda santral venöz kateter kullanılarak verilmiştir. Sepsis ve SVK kullanımı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0,24$).

Grup 2a'da gebelik haftası $35 \pm 2,2$ (32-38), Grup 2b'de gebelik haftası $36 \pm 2,3$ (33-40) olup, gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,94$).

Grup 2a'da olguların 2'si erkek (%33), 4'ü kız (%67), Grup 2b'de 7'si erkek (%87,5), 1'i kız (%12,5) olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,54$).

Grup 2a'da PB başlandığında olguların vücut ağırlıkları $3290 \pm 185g$ (2000-7000), Grup 2b'de ise $3100 \pm 871g$ (2100-4400) olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,60$).

Grup 2a ve grup 2b'deki olguların gebelik yaşı PB verilen gün sayısı, PB karışımı içerisindeki lipid, protein, dekstroz miktarları, PB karışımının total kalorisi ve sepsis birlikteliği Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Grup 2a ve Grup 2b'deki olguların PB süresi, PB içeriği ve sepsis varlığı.

Gruplar	PB süresi (gün)	Lipid (g/kg)	Protein (g/kg)	Dekstroz (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	Sepsis
Grup 2a	146 ± 148 (27-400)	$2,2 \pm 0,4$ (2-3,1)	$2,6 \pm 0,5$ (1,8-3,1)	$10,7 \pm 3,3$ (6,2-16)	$74,15 \pm 15,7$ (50,7-99,1)	6/6
Grup 2b	$14 \pm 5,9$ (7-27)	$1,3 \pm 0,5$ (0,5-2,0)	$2,3 \pm 0,9$ (1-3,3)	$8,9 \pm 1$ (7,6-10,8)	$57 \pm 10,8$ (38-73)	3/7
	$p=0,002$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p=0,01$	$p=0,04$	$p=0,04$

Grup 2a'da PB başlandığında olgular $31,5 \pm 38,9$ (3-100), Grup 2b'de ise $24,1 \pm 32,3$ günlüktür (2-90). Parenteral beslenmenin başlandığı yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p=0,01$). Grup 2b olgularına daha küçük yaşta PB başlanmıştır.

Grup 2a'da olgulara 146 ± 148 (27-400), Grup 2b'de ise $14 \pm 5,9$ gün (7-27) PB verilmiştir. Grup 2a'da PB süresi anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($p=0,002$).

Grup 2a'da olgulara PB karışımları içerisinde verilen lipid, protein ve dekstroz dozları sırasıyla $2,2 \pm 0,4\text{g/kg}$ (2-3,1), $2,6 \pm 0,5\text{g/kg}$ (1,8-3,1), $10,7 \pm 3,3\text{g/kg}$ (6,2-16), Grup 2b'de ise $1,3 \pm 0,5\text{g/kg}$ (0,5-2,0), $2,3 \pm 0,9\text{g/kg}$ (1-3,3), $8,9 \pm 1\text{g/kg}$ (7,6-10,8)'dir. Grup 2a'da lipid, protein ve dekstroz oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,01$).

Parenteral beslenme ile verilen enerji miktarı Grup 2a'da $74,1 \pm 15,7$ kkal/kg (50,7-99,1), Grup 2b'de $57 \pm 10,8$ kkal/kg (38-73) olup, Grup 2b'de verilen enerji miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,04$).

Grup 2a'da ki tüm olgularda kolestazla birlikte sepsis saptanırken. Grup 2b'de 3 olguda sepsis belirlendi. Grup 2a'da olguların tümünde sepsis varlığı anlamlı bulundu ($p=0,04$).

Tüm gruplardaki olgu sayıları, kolestaz sıklığı, cinsiyet, vücut ağırlığı, gebelik haftası, PB süresi, PBİK'in ortaya çıktığı gün, PBİK süreci, PB karışımındaki lipid, protein ve dekstroz dozları, PB karışımının total kalorisi, olguların SVK bulunup bulunmaması ve sepsis varlığı Tablo 4.11'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Tüm grupların demografik ve klinik özellikleri ve PB verileri.

	Ocak 2000 - Mayıs 2008		Haziran 2008 - Mayıs 2012	
	Grup 1a	Grup 1b	Grup 2a	Grup 2b
Olgu sayısı	13	32	6	8
Kolestaz sıklığı	% 13,3		% 13	
Cinsiyet (E/K)	6/7	21/11	2/4	7/1
Vücut ağırlığı (g)	2720 ± 613	3029 ± 1032	3290 ± 185	3100 ± 871
Gebelik haftası	36 ± 1,8 ^a	36 ± 2,5	35 ± 2,2	36 ± 2,3
PB başlama yaşı (gün)	19,7 ± 41,8 ^b	38,3 ± 57,05	31,5 ± 38,9	24,1 ± 32,3 ^c
PBİK ortaya çıkış günü	9 ± 8,3		42 ± 24,6 ^d	
PB süresi (gün)	34 ± 37 ^e	13 ± 10	146 ± 148 ^f	14 ± 5,9
PBİK süreci (gün)	17,7 ± 21,3		33,2 ± 29,9	
Lipid (g/kg)	3,5 ± 0,7 ^g	3,45 ± 0,54	2,2 ± 0,4	1,3 ± 0,5
Protein (g/kg)	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,3	2,6 ± 0,5 ^h	2,3 ± 0,9
Dekstroz (g/kg)	8,4 ± 2,6	8,5 ± 2,5	10,7 ± 3,3 ⁱ	8,9 ± 1
Kalori (g/kg)	75 ± 14	79,5 ± 24,7	74,15 ± 15,7	57 ± 10,8 ^j
SVK	7/13	7/32	6/6	3/8
Sepsis	9/13	6/32	6/6	3/8

Kısaltmalar: E: Erkek, K: Kız, PB: Parenteral beslenme, PBİK: Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz, SVK: Santral venöz kateter.

^a: Gebelik haftası Grup 1b'de Grup 1a'ya göre anlamlı küçüktür (p=0,04).

^b: Parenteral beslenme başlama yaşı Grup 1a'da Grup 2a'ya göre daha küçüktür (p=0,03).

^c: Parenteral beslenme başlama yaşı Grup 2a'da Grup 2b'ye göre daha büyüktür (p=0,01).

^d: Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz Grup 2a'da Grup 1a'ya göre daha geç ortaya çıkmıştır (p=0,02).

^e: Parenteral beslenme süresi Grup 1a'da 1b'ye göre daha uzundur (p=0,01).

^f: Parenteral beslenme süresi Grup 2a'da PB süresi Grup 1a'ya ve Grup 2b'ye göre daha uzundur (p=0,02, p=0,002).

^g: Parenteral beslenme karışımındaki lipid dozu Grup 1a'da Grup 1b'ye (p=0,001) ve Grup 2a'ya (p=0,01) göre daha yüksektir.

^h: Parenteral beslenme karışımındaki protein dozu Grup 2a'da Grup 1a'ya (p=0,01) ve Grup 2b'ye (p=0,001) göre daha yüksektir.

ⁱ: Parenteral beslenme karışımındaki dekstroz dozu Grup 2a'da Grup 1a ve Grup 2b'dekinden daha yüksektir (p=0,001, p=0,001).

^j: Parenteral beslenme karışımındaki kalori miktarı Grup 2b'de Grup 2a'ya göre daha düşüktür (p=0,04).

Grup 1a ve Grup 2a'daki kolestazlı 15 olguya uygulanan sağaltım yaklaşımları Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Bunlardan PB'nin kesilmesi ve olası ise enteral beslenmeye geçilmesi yararlı sonuçlar vermiştir. Parenteral beslenmenin sonlandırılmadığı olgularda kolestaz sürmüştür. Ursodeoksikolik asit ve fenobarbital verilen olgularla birlikte, benzer şekilde döngüsel PB'ye geçilen olgularda enteral beslenmeye geçilemedikçe tam düzelme sağlanamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grup 1a ve Grup 2a'da PBİK sağaltımı.

Grup	PB kesilen	Döngüsel PB	UDA	Fenobarbital	Enteral beslenme	Lipid kesilen	
1a	3	1	2	1	4	1	10 olgu
2a	1	1	5	1			5 olgu

Kısaltmalar: PB: Parenteral beslenme, UDA: Ursodeoksikolik asit

Kolestaz gelişen üç olguya hepatobiliyer ultrasonografi yapılmıştır. Bir olguda safra kesesinde çamur, iki olguda hepatomegali ve bunlardan birinde de karaciğer parankiminde kalsifikasyon saptanmıştır.

Hasta sayısı az olduğu için olguların tanılarına ve vücut ağırlıklarına göre PBİK'in ortaya çıkış zamanı ve süreci istatistiksel olarak karşılaştırılmadı.

5. TARTIŞMA

Parenteral beslenme karaciğer yağlanması, safra kesesi ve safra kanalı zararlanması, safra taşı ve kolestaz gibi çeşitli hepatobiliyer sistem karmaşalarına neden olabilmektedir. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz bunlar arasında en önemli olanıdır. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve büyük bir olasılıkla çok etmenlidir (1, 5).

Çalışmamızda son 12 yılda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Cerrahisi servisinde PB desteği alan hastalar, aldıkları iki farklı PB karışımı göz önüne alınarak incelenmiştir.

Yenidoğanlarda PBİK %14-60 sıklıkta ortaya çıkmaktadır (6, 12, 20, 57). Bu oran çalışmamızda %13,25 olup literatüre göre daha düşüktür. Merkezimizde kullanılan eski ve yeni PB karışımı hazırlama sistemlerinin PBİK sıklığı üzerine bir etkisi bulunmamaktadır. Her iki uygulama biçiminde de PBİK sıklığı aynı olarak saptanmıştır.

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz genellikle gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük olan olgularda daha sık görülmektedir. Cinsiyetle PBİK arasında ise herhangi bir ilişki yoktur (15, 49, 50). Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre olguların incelendiği bir çalışmada vücut ağırlığı 1000g'nin altında olan bebeklerde PBİK görülme sıklığı yaklaşık %50, vücut ağırlığı 1500g ve üzerinde olan olgularda %10 bulunmuştur. Verilerimize göre PBİK gelişen olguların gebelik yaşları ortalama 35 hafta ve doğum ağırlıkları da ortalama 3000 g'dır. Bunun nedeninin hastanemizde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olguların genellikle yenidoğan yoğun bakım servislerinde izlenmesi, yenidoğan cerrahisi servisinde ise daha çok zamanında ve zamanına yakın doğmuş olguların gözlenmekte olduğu düşünülmüştür. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet açısından fark saptanmamıştır. Olgular PB başlanma yaşına göre incelendiğinde ise Grup 2a'ya göre daha erken PBİK gelişen Grup 1a olgularına daha küçük yaşlarda PB verilmeye başlandığı görülmüştür(p=0,03).

Uzun süreli (>60 gün) PB alan olgularda PBİK gelişebileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (12, 16-18, 49-51). Serimizde de uzun süre (42±24,6 gün) PB alan olgularda PBİK gelişmiştir. Kısa süre PB verilen olgularda kolestaz

gelişmesi enderdir. Yüksek dozda lipid içeren PB karışımı verilen olgularda PBİK sıklığının arttığı hayvan deneylerinde ve klinik araştırmalarda gösterilmiştir (26-28,52). 176 olgunun incelendiği bir çalışmada PBİK benzer olarak 23 günde ortaya çıkmıştır (4). Bunun yanında literatürde 61 olgunun incelendiği bir çalışmada olgular 2 gruba ayrılmış ve bir gruba 1g/kg/gün dozunda soya bazlı lipid diğerine ise 2-3 g/kg/gün dozunda soya bazlı lipid verilmiş ve iki grup arasında PBİK gelişimi açısından fark saptanmamıştır (53). Literatürden farklı olarak; çalışmamızda 3,5 g/kg/gün dozunda lipid verilen Grup 1a olgularında daha kısa sürede ($9 \pm 8,3$ gün) kolestaz gelişebildiği saptanmıştır. Bunun nedeni olarak, kolestaz gelişen gruplar karşılaştırıldığında yüksek dozda lipid verilen olgularda erken PBİK geliştiği görülmektedir. Düşük miktarda lipid içeren PB karışımı verilen Grup 2a olgularında ortalama 42 günde kolestaz gelişmiştir. Literatürde çelişkili veriler bulunmakla birlikte lipid dozu yüksek PB uygulamasında PBİK ortaya çıkış zamanı daha erken olmaktadır.

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz sürecinin uzunluğu değişkendir. Olguların enteral beslenmeye geçebilme zamanı ile PBİK süreci yakından ilişkilidir (20, 36). Yirmi yedi olgunun incelendiği bir çalışmada ortalama PBİK süreci 29 gün saptanmıştır (54). Çalışmamızda ise Grup 1a olgularında $17,7 \pm 21,3$ gün, Grup 2a'da ise $33,2 \pm 29,9$ gün olup, iki farklı PB karışımı verilen olgularda PBİK'in ortaya çıktığı süreler arasında fark varken, PBİK süreçlerinin uzunluğu arasında fark bulunamamıştır. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz süreçlerinde fark bulunamaması sağaltımının gecikmeden ve çok yönlü uygulamalar ile gerçekleştirilmiş olmasına bağlanmıştır.

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre 50 olgunun incelendiği bir çalışmada, PBİK bulunan ve bulunmayan olgulara verilen PB karışımları içerisindeki protein miktarları karşılaştırılmış ve PBİK gelişimi olasılığı açısından protein miktarları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (55). Farklı bir çalışmada 43 olgu ileriye dönük olarak incelenmiş, yüksek ve düşük dozda protein verilen PBİK gelişen olgular karşılaştırıldığında, yüksek dozda protein verilen olgularda PBİK'in daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır (56). Çalışmamızda yüksek dozda protein verilen Grup 2a'da Grup 1a'ya göre daha geç kolestaz gelişmiştir. Bu durum literatür verileriyle çelişir gibi görünmesine karşın Grup 1a'ya uygulanan PB karışımının içindeki lipid

dozu yüksek, Grup 2a'daki ise düşük olduğundan protein dozuyla PBİK arasındaki ilişkiye yönelik elimizdeki verilere bakılarak sağlıklı bir yorum yapılamamaktadır.

Dekstroz hepatotoksik olmamasına karşın, aşırı miktardaki karbohidrat karaciğerde yağ asidi sentezinde görev alan enzimlerin uyarılmasına yol açan insülinin salınımını arttırmaktadır. Sonuçta karaciğer yağlanması gelişmekte ve bu da oksidatif stres gelişmesine neden olarak karaciğer zararlanmasına neden olmaktadır (34, 35). Kolestatik gelişen ve gelişmeyen gruplar PB karışımı içerisinde ki dekstroz dozlarına göre incelendiğinde Grup 1a'ya göre yüksek doz dekstroz verilen Grup 2a'daki olguların kolestatik gelişimi daha geç ortaya çıkmıştır. Bu sonuç, dekstroz miktarının PBİK gelişiminde kolaylaştırıcı ve/veya belirleyici bir etmen olmadığını düşündürmektedir.

Parenteral beslenme karışımı içerisinde yüksek lipid ve karbohidrat miktarı sonucu oluşan yüksek kalori miktarı karaciğerde yağlanmaya sebep olup oksidatif stres gelişmesine ve sonuçta karaciğer zararlanmasına neden olmaktadır (16, 34, 35, 50). Serimizde de PBİK gelişen Grup 2a olgularının Grup 2b olgularına göre daha yüksek miktarda kalori içeren PB karışımları aldıkları saptanmıştır. Düşük kalori miktarı içeren PB karışımlarında lipid ve karbohidrat içeriğinin de düşük olmasının olguları karaciğer zararlanmasından koruduğu düşünülebilir.

Sepsis varlığı PBİK gelişiminde önemli kolaylaştırıcı etmenler arasındadır. 244 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada kısa süreli (7 gün) PB verilen olgularda kolestatik gelişiminde ana neden olarak bakteriyel enfeksiyon gösterilmiştir (57). Cerrahi geçirmiş yenidoğanlarda sepsis ve PBİK birlikteliği, bir çalışmada %32 olarak bulunmuştur (15). Başka bir çalışmada kolestatik bebeklerdeki sepsis sıklığı %80, kolestatik olmayan olgularda ise %34 olarak bulunmuştur (13). Parenteral beslenme ile ilişkili kolestatik olgularında önde gelen bir ölüm nedeni olan sepsis aynı zamanda karaciğerdeki enflamatuvar yanıtı daha da arttırmaktadır (21). Bu nedenle sepsis kolestatik oluşumunu kolaylaştırıcı ve bulunan kolestatik da ağırlaştırıcı bir etmen gibi davranmaktadır. Çalışmamızda Grup 1a ve Grup 1b karşılaştırıldığında sepsis birlikteliği açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamış, Grup 2a ve Grup 2b karşılaştırıldığında sepsis eşlik eden olgularda PBİK gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum sepsis varlığının kolestatik gelişiminde kolaylaştırıcı

bir etmen olduğunu ve kolestazın daha erken dönemde ortaya çıkmasında da önemli bir etken olabileceğini kanıtlar niteliktedir.

Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz sağaltımında en önemli adım PB'ye olan bağımlılığı azaltmak ve enteral beslenmeye geçmektir. Enteral beslenmeye geçilemeyen olgularda döngüsel PB uygulaması, UDA, fenobarbital, PB karışımı içerisindeki lipidin çıkartılması yada azaltılması, omega 3'den zengin balık yağı kökenli lipid karışımlarının kullanılması gibi sağaltım yöntemleri uygulanmaktadır. Son dönemde kolesistokininin analogu olan sincalide'de kolestaz olasılığı bulunan olgulara PBİK gelişmeden önce verilmeye başlanmış ancak kolestaz sıklığında azalma saptanmamıştır (47, 48). Çalışmamızda yeterli sayıda olgu olmadığı için sağaltım uygulamaları açısından güvenilir bir karşılaştırma yapılamamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Ocak 2000 - Mayıs 2008, Haziran 2008 - Mayıs 2012 dönemlerinde kullanılan farklı PB hazırlama yöntemlerinde PBİK sıklığı (%13) aynıdır. Yöntemlerin farklı oluşu PBİK oranını etkilememiştir.
2. Parenteral beslenmeye başlama yaşı küçüldükçe PBİK olasılığı artmaktadır.
3. Parenteral beslenme süresinin uzaması PBİK görülme oranını arttırmaktadır.
4. Parenteral beslenme karışımı içerisinde bulunan lipid, karbohidrat ve protein miktarları PBİK'in ortaya çıkış süresini etkilerken, PBİK sürecinin uzunluğu etkilememektedir.
5. Yüksek dozda lipid içeren PB karışımları PBİK olasılığını arttırmaktadır.
6. Parenteral beslenme karışımı içerisindeki yüksek protein miktarı da PBİK gelişiminde rol oynamaktadır.
7. Parenteral beslenme karışımı içerisindeki yüksek kalori miktarı dolaylı yoldan PBİK gelişimine neden olmaktadır.
8. Sepsis, parenteral beslenen olgularda PBİK gelişmesini kolaylaştırmakta, ve olan PBİK'in etkilerini de ağırlaştırmaktadır.
9. İki farklı PB karışımı hazırlama protokolü karşılaştırıldığında özellikle düşük lipid dozu içeren PB karışımlarının daha güvenli olduğu ve PBİK'in daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır.
10. Parenteral beslenme ile ilişkili kolestaz tedavisinde en etkili sağıltım yöntemi enteral beslenmeye geçilmesidir.
11. Parenteral beslenme desteğı verilen her olgu PBİK açısından yakından izlenmeli ve erken tanı konulup gerekli önlemler alınmalıdır.
12. Çocuk Cerrahisi Servislerinde uzun süreli PB uygulaması oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Parenteral beslenme ile ilgili karmaşalar açısından Çocuk Cerrahisi Hekimlerinin farkındalığı arttırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Grosfeld, J.L. (2006). Pediatric surgery (6th bs., c. 1). Philadelphia: Mosby/Elsevier.
2. Guandalini, S. (2004) Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 555-578.
3. Manginello, F.P., Javitt, N.B. (1979) Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *J Pediatr*, 94 (2), 296-298.
4. Javid, P.J., Malone, F.R., Dick, A.A., Hsu, E., Sunseri, M., Healey, P. ve diğeri. (2011) A contemporary analysis of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr Surg*, 46 (10), 1913-1917.
5. Kliegman, R., Nelson, W.E. (2011). Nelson textbook of pediatrics (19th bs.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
6. Kelly, D.A. (2006) Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*, 130 (2 Suppl 1), S70-77.
7. Teitelbaum, D.H. (1997) Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Pediatr*, 9 (3), 270-275.
8. Guglielmi, F.W., Boggio-Bertinet, D., Federico, A., Forte, G.B., Guglielmi, A., Loguercio, C. ve diğeri. (2006) Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications. *Dig Liver Dis*, 38 (9), 623-642.
9. Yamada, T., Alpers, D.H. (2003). Textbook of gastroenterology (4th ed. bs.). Philadelphia ; London: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Merritt, R.J. (1986) Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 5 (1), 9-22.
11. Sax, H.C., Bower, R.H. (1988) Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 12 (6), 615-618.

12. Beale, E.F., Nelson, R.M., Bucciarelli, R.L., Donnelly, W.H., Eitzman, D.V. (1979) Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*, 64 (3), 342-347.
13. Robinson, D.T., Ehrenkranz, R.A. (2008) Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr*, 152 (1), 59-62.
14. Pereira, G.R., Sherman, M.S., DiGiacomo, J., Ziegler, M., Roth, K., Jacobowski, D. (1981) Hyperalimentation-induced cholestasis. Increased incidence and severity in premature infants. *Am J Dis Child*, 135 (9), 842-845.
15. Beath, S.V., Davies, P., Papadopoulou, A., Khan, A.R., Buick, R.G., Corkery, J.J. ve diğ erleri. (1996) Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*, 31 (4), 604-606.
16. Kelly, D.A. (1998) Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition*, 14 (1), 153-157.
17. Kumpf, V.J. (2006) Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract*, 21 (3), 279-290.
18. Quigley, E.M., Marsh, M.N., Shaffer, J.L., Markin, R.S. (1993) Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 104 (1), 286-301.
19. Drongowski, R.A., Coran, A.G. (1989) An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 13 (6), 586-589.
20. Christensen, R.D., Henry, E., Wiedmeier, S.E., Burnett, J., Lambert, D.K. (2007) Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol*, 27 (5), 284-290.
21. O'Brien, D.P., Nelson, L.A., Kemp, C.J., Williams, J.L., Wang, Q., Erwin, C.R. ve diğ erleri. (2002) Intestinal permeability and bacterial translocation are uncoupled after small bowel resection. *J Pediatr Surg*, 37 (3), 390-394.
22. Coran, A.G., Adzick, N.S. (2012). *Pediatric surgery (7th bs.)*. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby.

23. Rangel, S.J., Calkins, C.M., Cowles, R.A., Barnhart, D.C., Huang, E.Y., Abdullah, F. ve diğerleri. (2012) Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*, 47 (1), 225-240.
24. Guandalini, S. (2004). Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition. London ; New York: Taylor & Francis.
25. Slicker, J., Vermilyea, S. (2009) Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract*, 24 (4), 481-486.
26. Alwayn, I.P., Gura, K., Nose, V., Zausche, B., Javid, P., Garza, J. ve diğerleri. (2005) Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*, 57 (3), 445-452.
27. Van Aerde, J.E., Duerksen, D.R., Gramlich, L., Meddings, J.B., Chan, G., Thomson, A.B. ve diğerleri. (1999) Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res*, 45 (2), 202-208.
28. Cavicchi, M., Beau, P., Crenn, P., Degott, C., Messing, B. (2000) Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*, 132 (7), 525-532.
29. Gawecka, A., Michalkiewicz, J., Kornacka, M.K., Luckiewicz, B., Kubiszewska, I. (2008) Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 32 (4), 448-453.
30. Shattuck, K.E., Grinnell, C.D., Rassin, D.K. (1993) Amino acid infusions induce reversible, dose-related decreases in bile flow in the isolated rat liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 17 (2), 171-176.
31. Moss, R.L., Haynes, A.L., Pastuszyn, A., Glew, R.H. (1999) Methionine infusion reproduces liver injury of parenteral nutrition cholestasis. *Pediatr Res*, 45 (5 Pt 1), 664-668.

32. Zaman, N., Tam, Y.K., Jewell, L.D., Coutts, R.T. (1996) Effects of taurine supplementation in parenteral nutrition-associated hepatosteatorrhoea and lidocaine metabolism. A study using isolated rat liver perfusion. *Drug Metab Dispos*, 24 (5), 534-541.
33. Guertin, F., Roy, C.C., Lepage, G., Perea, A., Giguere, R., Yousef, I. ve diğeri. (1991) Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 15 (3), 247-251.
34. Mehta, K., Van Thiel, D.H., Shah, N., Mobarhan, S. (2002) Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev*, 60 (9), 289-293.
35. Li, S., Nussbaum, M.S., Teague, D., Gapen, C.L., Dayal, R., Fischer, J.E. (1988) Increasing dextrose concentrations in total parenteral nutrition (TPN) causes alterations in hepatic morphology and plasma levels of insulin and glucagon in rats. *J Surg Res*, 44 (6), 639-648.
36. Spencer, A.U., Yu, S., Tracy, T.F., Aouthmany, M.M., Llanos, A., Brown, M.B. ve diğeri. (2005) Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 29 (5), 337-343; discussion 343-334.
37. Perdakis, D.A., Basson, M.D. (1997) Basal nutrition promotes human intestinal epithelial (Caco-2) proliferation, brush border enzyme activity, and motility. *Crit Care Med*, 25 (1), 159-165.
38. Jeejeebhoy, K.N. (2006) Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 130 (2 Suppl 1), S60-66.
39. Matuchansky, C., Morichau-Beauchant, M., Druart, F., Tapin, J. (1981) Cyclic (nocturnal) total parenteral nutrition in hospitalized adult patients with severe digestive diseases. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 81 (3), 433-437.
40. Beau, P., Labat-Labourdette, J., Ingrand, P., Beauchant, M. (1994) Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease? *J Hepatol*, 20 (2), 240-244.

41. Spagnuolo, M.I., Iorio, R., Vegnente, A., Guarino, A. (1996) Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology*, 111 (3), 716-719.
42. San Luis, V.A., Btaiche, I.F. (2007) Ursodiol in patients with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Ann Pharmacother*, 41 (11), 1867-1872.
43. Capron, J.P., Gineston, J.L., Herve, M.A., Braillon, A. (1983) Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet*, 1 (8322), 446-447.
44. Kubota, A., Okada, A., Imura, K., Kawahara, H., Nezu, R., Kamata, S. ve diğeri. (1990) The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Pediatr Surg*, 25 (6), 618-621.
45. Spurr, S.G., Grylack, L.J., Mehta, N.R. (1989) Hyperalimentation-associated neonatal cholestasis: effect of oral gentamicin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 13 (6), 633-636.
46. Ng, P.C., Lee, C.H., Wong, S.P., Lam, H.S., Liu, F.Y., So, K.W. ve diğeri. (2007) High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology*, 132 (5), 1726-1739.
47. Tsai, S., Strouse, P.J., Drongowski, R.A., Islam, S., Teitelbaum, D.H. (2005) Failure of cholecystokinin-octapeptide to prevent TPN-associated gallstone disease. *J Pediatr Surg*, 40 (1), 263-267.
48. Teitelbaum, D.H., Tracy, T.F., Jr., Aouthmany, M.M., Llanos, A., Brown, M.B., Yu, S. ve diğeri. (2005) Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics*, 115 (5), 1332-1340.
49. Hsieh, M.H., Pai, W., Tseng, H.I., Yang, S.N., Lu, C.C., Chen, H.L. (2009) Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol*, 50 (5), 202-207.

50. Koseesirikul, P., Chotinaruemol, S., Ukarapol, N. (2012) Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int*, 54 (3), 434-436.
51. Sondheimer, J.M., Asturias, E., Cadnapaphornchai, M. (1998) Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 27 (2), 131-137.
52. Messing, B., Colombel, J.F., Heresbach, D., Chazouilleres, O., Galian, A. (1992) Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition*, 8 (1), 30-36.
53. Nehra, D., Fallon, E.M., Carlson, S.J., Potemkin, A.K., Hevelone, N.D., Mitchell, P.D. ve diğeri. (2012) Provision of a Soy-Based Intravenous Lipid Emulsion at 1 g/kg/d Does Not Prevent Cholestasis in Neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.
54. Tufano, M., Nicastro, E., Giliberti, P., Vegnente, A., Raimondi, F., Iorio, R. (2009) Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr*, 98 (11), 1756-1761.
55. Blau, J., Sridhar, S., Mathieson, S., Chawla, A. (2007) Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 31 (6), 487-490.
56. Vileisis, R.A., Inwood, R.J., Hunt, C.E. (1980) Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr*, 96 (5), 893-897.
57. Wolf, A., Pohlandt, F. (1989) Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 8 (3), 297-303.