

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI PARENTERAL NÜTRİSYON SOLÜSYONLARININ
MAKRO BESİN ÖGESİ VE
ALÜMİNYUM İÇERİĞİNİN BELİRLENMESİ**

Dyt. Elif ÖZTÜRK

**Beslenme Bilimleri Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2019**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI PARENTERAL NÜTRİSYON SOLÜSYONLARININ
MAKRO BESİN ÖGESİ VE
ALÜMİNYUM İÇERİĞİNİN BELİRLENMESİ**

Dyt. Elif ÖZTÜRK

**Beslenme Bilimleri Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU**

**ANKARA
2019**

ONAY SAYFASI

BAZI PARENTERAL NÜTRİSYON SOLÜSYONLARININ MAKRO BESİN ÖGESİ VE ALÜMİNYUM İÇERİĞİNİN BELİRLENMESİ

Öğrenci: Elif ÖZTÜRK

Danışman: Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU

Bu tez çalışması 03.01.2019 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme Bilimleri Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Mendane SAKA
Başkent Üniversitesi



Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU
Hacettepe Üniversitesi



Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU
Hacettepe Üniversitesi



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

04 Ocak 2019



Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾



03/01/2019

Elif ÖZTÜRK

i

¹ “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

* *Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığımı beyan ederim.



Dyt. Elif ÖZTÜRK

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince çalışmanın belirlenmesi, yürütülmesi ve sonuçlanmasında engin bilgisi ve naif kişiliğiyle yolumu aydınlatan Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU' ya,

Eğitim hayatım ve özel hayatımda ömür boyu danışmanlığımlı üstlenen canımdan çok sevdiğim babam Prof. Dr. Nurettin YAYLI 'ya,

Laboratuvar çalışmaları sırasında bana sabırla yardımcı olan Arş. Gör. Sercan YILDIRIM' a ve istatistik analizlerimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Aydın KAHRİMAN' a,

Bu zorlu süreç boyunca her anlamda yanımda olan biricik annem Nuray YAYLI' ya, ablam Büşra KORKMAZ ve abim Fatih KORKMAZ' a, kardeşim Sevede Seher YAYLI' ya, çok sevdiğim ailemizin miniği Metehan KORKMAZ'a ve sevgili eşim Süleyman ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

ÖZTÜRK, E. , Bazı Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Makro Besin Ögesi Ve Alüminyum İçeriğinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme Bilimleri Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Parenteral nutrisyon (PN) solüsyonlarının alüminyum (Al) kontaminasyonu 30 yılı aşkın zamandır bilinmektedir. Al'nin özellikle damar yoluyla alımı dokularda birikime yol açmaktadır. Ayrıca sinir sistemi, kas ve iskelet sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, hepatobilyer sistem, endokrin sistem ve üreme sistemi gibi sistemlere etki edebilmektedir. Bu çalışmanın amacı Türkiye'de kullanılan PN solüsyonlarının Al konsantrasyonlarının yanısıra makro besin ögesi ve enerji değerlerinin belirlenmesidir. Çalışmada 8 adet PN1, PN2, PN3, PN4, PN5, PN6, PN7 ve PN8 isimleriyle kodlanan üç odalı PN solüsyonu incelenmiştir. Alüminyum konsantrasyonu, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) yöntemi ile analiz edilmiştir. Solüsyonların protein miktarı Kjehldahl yöntemi, yağ miktarı Soxhelet yöntemi ve sulu ekstraksiyon yöntemi ile yapılmıştır. Ayrıca solüsyonların nem ve kül tayini yapılmıştır. Karbonhidrat kompozisyonu yüzde (%) olarak belirlenmiştir. Enerji değeri bomba kalorimetre ile ölçülmüştür. PN solüsyonlarındaki glukoz solüsyonlarının ortalama Al konsantrasyonu $16,36 \pm 8,31 \mu\text{g/L}$, amino asit solüsyonlarının ortalama Al konsantrasyonu $4,96 \pm 3,73 \mu\text{g/L}$, lipid solüsyonunun ortalama Al konsantrasyonu $9,09 \pm 11,23 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur. PN5 glukoz solüsyonunun ve PN2 lipid solüsyonunun Al konsantrasyonu Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından limit olarak kabul edilen $25 \mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde tespit edilmiştir. Makro besin ögeleri incelendiğinde solüsyonların etiket bilgisi ile analizle belirlenen miktarlar arasında protein miktarları için PN1-7 solüsyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yokken ($p > 0,05$) PN8 solüsyonunda anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p < 0,05$). Yağ miktarı için Soxhelet yöntemine göre PN1-8 solüsyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Yağ miktarı için sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemine göre PN2 ve PN5-8 solüsyonlarında anlamlı fark varken PN1, PN3 ve PN4 solüsyonlarında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Enerji değerleri PN1-8 solüsyonları için etiket bilgisiyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark belirlenmiştir ($p < 0,05$). Sonuç olarak, literatürde üç odalı kullanıma hazır PN solüsyonlarının Al konsantrasyonlarının YPSK ile incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. İncelenen solüsyonlardan ikisinde FDA'nın limit olarak kabul ettiği değerden daha yüksek miktarda Al konsantrasyonu belirlenmiştir. Ayrıca PN solüsyonlarının makro besin ögeleri incelendiğinde enerji değerinin etiket bilgisine göre %30,04, yağ miktarının %50,98, protein miktarının %5,23 daha düşük olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: parenteral nutrisyon, alüminyum, alüminyum konsantrasyonu, besin ögesi

ABSTRACT

ÖZTÜRK, E., Determination Of Macronutrient Content And Aluminium Content of Some Parenteral Nutrition Solutions, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Master of Sciences Thesis in Nutritional Sciences Program, Ankara, 2019. Aluminium (Al) contamination of parenteral nutrition (PN) solutions has been known for over 30 years. Especially vascular intake of Al leads to accumulation in tissues. In addition, the nervous system, musculoskeletal, respiratory system, cardiovascular system, hepatobiliary system, endocrine system, reproductive system can affect these systems. The purpose of this study was to determine the Al concentration and macronutrient and energy content of PN solution used in Turkey. In this study, 8 all-in-one PN solutions which named PN1, PN2, PN3, PN4, PN5, PN6, PN7 and PN8 were examined. Aluminium concentration was analysed by high performance liquid chromatography. The protein content of solutions was measured by Kjehldahl method, oil content was analysed by Soxhelet method and oil content was measured by aqueous extraction method. Moisture and ash determined. Carbohydrate composition is determined as the percentage (%) remaining from protein, oil, moisture and ash compositions. Energy value was measured with a bomb calorimeter. It has been found that mean Al concentration of glucose solutions of PN solutions was 16.36 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$, the mean Al concentration of amino acid solutions was 4.96 ± 3.73 $\mu\text{g/L}$, the mean Al concentration of the lipid solution was 9.09 ± 11.23 $\mu\text{g/L}$. The Al concentration of a PN5 glucose and PN2 lipid solution is above 25 $\mu\text{g/L}$, which the Food and Drug Administration (FDA) considers to be a limit. When the macronutrients were analysed, there was no significant difference in the PN1-7 solutions for protein amounts between the label information and the amounts determined by the analysis ($p > 0.05$), whereas there was a significant difference in the PN8 solution ($p < 0.05$). For the amount of fat, there was a significant difference in the PN1-8 solution according to the Soxhelet method ($p < 0.05$). According to the method of aqueous hexan extraction, there was a significant difference in PN2 and PN5-8 solutions ($p < 0.05$), but there was no significant difference in PN1, PN3 and PN4 solutions ($p > 0.05$). There is a significant difference in energy values for PN1-8 solutions compared to label information ($p < 0.05$). In conclusion, it was not found any studies to examine Al concentrations of all-in-one solutions with HPLC in the literature. In two of the analysed solutions, a higher concentration of Al was observed than the value accepted by the FDA. In addition, nutrients compared to the label information were 30.04% lower in energy, 50.98% lower in fat and 5.3% lower in protein.

Key words: parenteral nutrition, aluminium, aluminium concentration, nutrient

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşım	1
1.2. Amaç ve Varsayım	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parenteral Nutrisyon	3
2.1.1. Parenteral Nutrisyonun Tarihçesi	4
2.1.2. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarında Enerji	5
2.1.3. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarında Karbonhidrat	6
2.1.4. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarında Protein	7
2.1.5. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarında Lipit	8
2.2. Alüminyum ve Kimyasal Özellikleri	9
2.3. Alüminyum Metabolizması	9
2.3.1. Alüminyumun Emilimi	9
2.3.2. Alüminyumun Doku Dağılımı	11
2.3.3. Alüminyumun Vücuttan Atılımı	11
2.4. Alüminyumun Vücut Sistemleri ve Sağlık Üzerine Etkileri	12
2.4.1. Alüminyumun Kas-İskelet Sistemine Etkisi	12
2.4.2. Alüminyumun Solunum Sistemine Etkisi	13
2.4.3. Alüminyumun Kardiovasküler Sisteme Etkisi	13
2.4.4. Alüminyumun Hepatobiliar Sisteme Etkisi	14
2.4.5. Alüminyumun Endokrin Sisteme Etkisi	15

2.4.6. Alüminyumun Kan ve Hematopoetik Sisteme Etkisi	15
2.4.7. Alüminyumun Üreme Sistemine Etkisi	15
2.4.8. Alüminyumun Sinir Sistemine Etkisi	16
2.4.9. Alüminyum ve Kanser	19
2.4.10. Alüminyumun ve Genotoksisite	20
2.5. Çevresel Alüminyum Maruziyeti	19
2.6. Oral Alüminyum Maruziyeti	20
2.6.1. Besinler ve İçecekler ile Alüminyum Maruziyeti	20
2.6.2. Besin Eklentileri ile Alüminyum Maruziyeti	25
2.6.3. Paketleme ve Kullanılan Malzeme ile Alüminyum Maruziyeti	29
2.6.4. Su ile Alüminyum Maruziyeti	28
2.6.5. Anne Sütü ve Formül Mamalar ile Alüminyum Maruziyeti	30
2.7. Parenteral Ürünlerle Alüminyum Maruziyeti	31
2.8. Alüminyum Tayininde Kullanılan Yöntemler	33
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	34
3.1. Materyal	34
3.2. Metot	39
3.2.1. Alüminyum Tayini	39
3.2.2. Yağ Tayini	49
3.2.3. Protein Tayini	48
3.2.4. Nem Tayini	50
3.2.5. Kül Tayini	50
3.2.6. Karbonhidrat Tayini	50
3.2.7. Enerji Tayini	50
3.3. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi	50
4. BULGULAR	52
4.1. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Alüminyum Değerleri	52
4.2. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Yağ Miktarları	54
4.3. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Protein Miktarları	57
4.4. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Enerji Değerleri	58
4.5. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Kompozisyonu	59
5. TARTIŞMA	60
5.1. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Alüminyum İçerikleri	60
5.2. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarının Makro Besin Öğeleri	66

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	68
6.1. Sonuç	68
6.2. Öneriler	74
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	
Ek-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
Ek-2: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

Al	Alüminyum
AlCl₃	Alüminyum Triklorür
Al(H₂O)₆⁺³	Alüminyumtriklorür Hekzahidrat (AlCl ₃ .6H ₂ O)
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
AH	Alzheimer Hastalığı
ASCN	Amerikan Klinik Beslenme Derneği
ASPEN	Amerikan Enteral Parenteral Beslenme Derneği
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
Cu₂SO₄	Bakır Sülfat
cm³	Santimetreküp
DE	Diyaliz Ensefalopatisi
dk	Dakika
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FD	Floresan Dedektör
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	Demir
Fe⁺²	+2 Değerlikli Demir, Ferroz
GIS	Gastrointestinal Sistem
HCl	Hidroklorik Asit
H₃BO₃	Borik Asit
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ICP-MS	İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma Kütle Spektrometre
ICP-AES	İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma Atomik Emisyon Spektrometre
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Birleşmiş Milletler FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi
KC	Karaciğer
KCl	Potasyum Klorür
kcal	Kilokalori

kg	Kilogram
KSS	Körfez Savaşı Sendromu
K₂SO₄	Potasyum Sülfat
L	Litre
mg	Miligram
mOsmol	Mili Osmol
MS	Multiple Skleroz
NaCl	Sodyum Klorür
NaOH	Sodyum Hidroksit
ND	Nutrisyon Desteği
OSB	Otizm Sepktrum Bozukluğu
PTH	Paratiroit Hormon
pH	Hidrojenin gücü, asidite
PH	Parkinson Hastalığı
PN	Parenteral Nutrisyon
PPN	Periferik Parenteral Nutrisyon
RNA	Ribo Nükleik Asit
SPN	Santral Parenteral Nutrisyon
TA	Taze Ağırlık
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
µg	Mikrogram
°C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonu	4
3.1. YBSK Kalibrasyon eğrisi	40
3.2. PN1 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	41
3.3. PN1 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	41
3.4. PN1 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	41
3.5. PN2 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	42
3.6. PN2 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	42
3.7. PN2 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	42
3.8. PN3 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	43
3.9. PN3 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	43
3.10. PN3 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	43
3.11. PN4 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	44
3.12. PN4 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	44
3.13. PN4 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	44
3.14. PN5 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	45
3.15. PN5 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	45
3.16. PN5 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	45
3.17. PN6 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	46
3.18. PN6 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	46
3.19. PN6 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	46
3.20. PN7 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	47
3.21. PN7 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	47
3.22. PN7 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	47
3.23. PN8 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	48
3.24. PN8 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	48
3.25. PN8 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı	48
4.1. PN1-2 solüsyonlarının Al konsantrasyonları	53
4.2. PN1-PN8 solüsyonlarının farklı yöntemlere göre yağ miktarları ve etiket bilgileri	55
4.3. PN1-PN8 solüsyonlarının protein miktarları ve etiket bilgisi	57
4.4. PN1-PN8 solüsyonlarının enerji değerleri	58

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Besin gruplarının Al konsantrasyonu	22
2.2. Besin gruplarındaki Al konsantrasyonu	23
2.3. Besin maddelerinin Al konsantrasyonları	24
2.4. Alüminyum içeren gıda katkı maddeleri	27
2.5. Al için ASPEN/ASCN ve FDA tarafından kabul edilen limitler	31
2.6. Farklı çalışmalardaki PNsolüsyonlarının Al konsantrasyonları	33
3.1. Üçü bir arada PN solüsyonlarının içerikleri	35
3.2. YPSK-FD yöntem şartları	40
4.1. PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları	53
4.2. ÜBA solüsyonlarının bölmelerinin ve toplam paketin Al konsantrasyonları	54
4.3. Soxhelet yöntemi ve sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemi ile PN1-PN8 solüsyonlarının yağ miktarları	55
4.4. Yağ analizi sonuçları ve etiket bilgisi değerlerinin ikili karşılaştırılması	56
4.5. PN1-PN8 solüsyonlarının protein miktarları	57
4.6. PN1-PN8 solüsyonlarının enerji değerleri	58
4.7. PN1-PN8 solüsyonların kompozisyonu	59

1.GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Parenteral nütrisyon (PN) 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanan ve enteral beslenmenin uygun olmadığı travma, elektif cerrahi ya da bağırsağın dinlendirilmesi gibi durumlarda hastaya gerekli enerji, makro ve mikro besin öğelerini sağlayan tedavi yöntemidir (1, 2). PN'de kullanılan elementel besin öğeleri; dekstroz, amino asitler, elektrolitler, vitaminler ve genellikle emülsifiye yağ solüsyonları içeren hipertonic solüsyonlardır (2). PN, hastanın yağsız vücut kütlelerinin korunmasını, immün sistemin korunmasını, metabolik komplikasyonların ve oksidatif stresin azalmasını destekleyen önemli bir tıbbi beslenme tedavisidir (2).

Alüminyum (Al) hafif ve yumuşak bir metal olup yer kabuğunun ağırlıkça %8'ini oluşturur (3). İnsan vücudundaki rolü tam olarak bilinmese de biyomoleküler reaksiyonlarda önemli rol aldığı düşünülmektedir (3). İnsanların her gün 3 ila 20 mg kadar Al aldığı tahmin edilmektedir. Bu miktarın yaklaşık 0,2-0,4 mg'si sudan, 2,5-13 mg'si yiyecek ve içeceklerden gelmektedir (4). Ayrıca uygulanan tedaviler, kozmetik malzemeler, toz gibi etmenlerde Al maruziyetine neden olur (4, 5). Al, gün içinde belirli miktarlarda alınmasına rağmen vücutta birikmemekte ve çeşitli mekanizmalarla da vücuttan atılımı sağlanmaktadır (4, 6). Sağlıklı bireylerde akciğerler, cilt, gastrointestinal sistem (GİS), Al'nin %1'inden azının emilimini sağlamakta ve emilen Al'nin ise %99'u idrar ve az bir miktarı safrayla atılmaktadır (7, 8). GİS koruyucu rol üstlenir fakat böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının yeterli olgunluğa ulaşmadığı yeni doğan dönemi gibi dönemlerde ve komplikasyonlarda bu koruyucu bariyer görevini üstlenen GİS görevini yapamadığı ya da uzun süreli parenteral beslenme desteği gibi uygulamalarla bu sistemler fonksiyon gösteremediği zaman Al vücutta karaciğerde, kemikte, dalakta, böbrekte ve diğer dokularda birikmeye başlar. Ayrıca dokularda biriken Al kas ve iskelet sistemi, solunum sistemi, kardiovasküler sistem, hepatobilyer sistem, endokrin sistem, üreme sistemi gibi sistemlere etki edebilmektedir (9-11). Özellikle sinir sistemine etki ederek Alzheimer hastalığına, Parkinson hastalığına, diyaliz ensefalopatisine, multiple skleroza, otizm spektrum bozukluğuna neden olabilmekte ve toksisiteye yol açabilmektedir (4, 11, 12).

PN solüsyonlarının Al toksisitesine yol açtığı 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. İlk olarak 1986'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından PN solüsyonlarından Al'nin elimine edilmesi gerekliliğine değinilmiştir ve 1991'de Amerikan Klinik Beslenme Derneği (ASCN) ve Amerikan Enteral Parenteral Beslenme Derneği (ASPEN) tarafından alt sınır değerleri belirlenmiştir (13). 2004'de FDA tarafından PN solüsyonlarının ve genel ilave maddeleri olan vitaminlerin, minerallerin ve eser elementlerin Al içeriğinin etiketlerde belirtilmesi zorunlu kılınmıştır. Bu kararlar amino asitler, dekstrozlar, yağ emülsiyonları, steril su, tuz ve elektrolit solüsyonları gibi geniş volümlü parenteral solüsyonların Al içeriği 25µg/L'den az olması gerektiği ve kalsiyum tuzları, potasyum tuzları, sodyum tuzları, magnezyum tuzları, çoklu elektrolit solüsyonları, parenteral multivitaminler ve iz elementler gibi küçük hacimli parenteral solüsyonların içindeki maksimum Al içeriğinin etiketinde belirtilmesi gerekliliği de zorunlu kılınmıştır (8).

1.2. Amaç ve Varsayım

Bu çalışmada Türkiye'de kullanılan sekiz adet üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonlarının alüminyum konsantrasyonlarının ve makro besin ögesi bileşenlerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Varsayımlar;

1. İncelenen parenteral nütrisyon solüsyonlarının glukoz solüsyonlarının alüminyum içeriği 25 µg/L'den farklıdır.
2. İncelenen parenteral nütrisyon solüsyonlarının aminoasit solüsyonlarının alüminyum içeriği 25 µg/L'den farklıdır.
3. İncelenen parenteral nütrisyon solüsyonlarının lipit solüsyonlarının alüminyum içeriği 25 µg/L'den farklıdır.
4. İncelenen parenteral nütrisyon solüsyonlarının makro besin ögesi etiket bilgisi değerleri ve besin ögesi analiz sonucu arasında anlamlı bir fark yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parenteral Nütrisyon

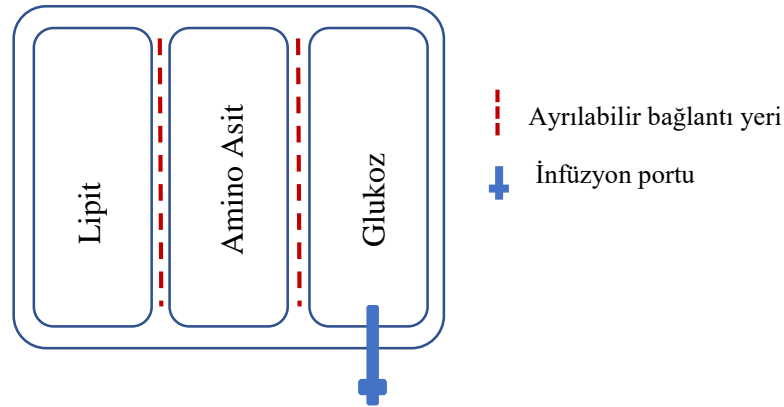
Nütrisyonel gereksinimlerin alınımının en güvenli yolu GİS'dir. Fakat GİS'in kullanılmadığı, enteral beslenmenin uygun olmadığı travma, elektif cerrahi ya da bağırsağın dinlendirilmesi gibi durumlarda hastaya gerekli enerji, makro ve mikro besin öğeleri intravenöz yolla verilebilmektedir. Bu terapötik yöntem daha önceleri hiperalimentasyon olarak isimlendiriliyor iken günümüzde PN olarak isimlendirilmektedir.

Parenteral nütrisyonunda yapılan uygulamalar PN solüsyonlarının uygulandığı damar yolunun ismini alarak iki farklı şekilde isimlendirilmektedir. Periferik parenteral nütrisyon (PPN), yedi günden az nütrisyon desteği (ND) alacak hastalarda osmolaritesi (<900 mOsmol/L) düşük olacak şekilde hazırlanan solüsyonların periferik yoldan hastaya verilmesidir (14, 15). PPN'de solüsyonun ozmolaritesi, pH'sı, infüzyon hızı, katater yapısı ve çapı büyük önem arz etmektedir (14). Hiperozmolar solüsyonlar tromboflebite neden olabilmektedir ve bu sebeple yedi günden fazla ND alacak hastalarda santral venöz yol tercih edilir. Santral venöz yolun tercih edildiği parenteral nütrisyon santral parenteral nütrisyon (SPN) denir. SPN'de vena cava superior ya da sağ atrium damar yolu olarak tercih edilmektedir (14-16).

PPN perifer damar yolu uygulaması için deneyimli personel gerektirmeyen kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Giriş yerinde flebit olması durumunda kolay tespit edilip önlem alınabilmesi avantaj iken solüsyonların ozmolaritesi, infüzyon hızı gibi etmenlere dikkat edilmesi dezavantaj sayılabilmektedir. SPN'de kateterizasyon deneyimli tıbbi personel gerektiren bir girişimdir. SPN uygulamalarında kateterizasyon kaynaklı oluşan septik komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Ancak SPN'da yüksek ozmolaritede ve daha yüksek infüzyon hızında hastaya PN solüsyonu verilebilmektedir (17, 18).

Nütrisyon desteği alacak olan hastalara hazır olarak ticari ürünler kullanılabilirken, dolum odalarında dolum cihazı ile hastaya özel PN solüsyonları hazırlanabilmektedir. Ancak hastane koşulları yeterli olmayan, deneyimli ve eğitilmiş

personeli olmayan ve aseptik dolum odaları olmayan hastanelerde üçü bir arada (ÜBA) solüsyonlar sıklıkla tercih edilmektedir (Şekil 2.1). ÜBA solüsyonlar aseptik koşullarda, steril solüsyonlardan oluşan, uzun raf ömürlü ticari formülalardır. ÜBA'da solüsyonların ayrı bölmelerde bulunması oda ısısında uzun süre depolanmasına olanak sağlamaktadır. ÜBA solüsyonlar kullanımdan hemen önce her bir bölümü patlatılarak karıştırılır ve en geç 24 saat içinde hastaya verilmelidir. ÜBA solüsyonlar terapötik ve farmasotik olarak hastaya uygun olmalı, mikrobiyal saflığı bozan kontaminantlar ve pirojenler içermemeli, doğru oran ve dozda bileşen içermeli ve bu bileşenlerin geçimliliği kanıtlanmış olmalıdır (19, 20). Ayrıca solüsyonların içeriği ile etiket bilgisi benzer ve eksiksiz olmalı, uygun şartlarda depolanmalı ve uygulanmalıdır (19, 20). ÜBA sistemin kullanılmasıyla solüsyonun hazırlanması ve hastaya verilmesi gibi aşamalarda maliyet daha azdır. Çoklu şişe uygulamalarına göre ÜBA sistemler kolay uygulanabilir olmasının yanı sıra %12-40 oranında tasarruf sağlamakta ve en önemlisi kontaminasyonun azalmasını sağlamaktadır (19, 21). Evde ND alan hastalar için de kolaylık teşkil etmektedir. Hiperglisemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi metabolik komplikasyonlarda azalmaya yol açarak monitorizasyon maliyetinde azalma sağlamaktadır (19).



Şekil 2.1. Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonu

2.1.1. Parenteral Nütrisyonun Tarihçesi

Parenteral nütrisyon uygulamaları günümüzden yaklaşık 350 yıl öncesine dayanmaktadır. Modern anlamda etkinliği kanıtlanmış ilk PN uygulamaları ise 1900'lü yıllardan beri kabul görmektedir. Damar yolu ile besin bileşeninin verildiği

ilk çalışmalardan birinde Sir Cristopher Wren 1668’de köpekler üzerinde alkolün oral yolla alımı ile damar yoluyla verilmesi kıyaslandığında benzer etkiler görüldüğünü belirtmiştir (22). Dr. Friedrich 1904’te bir erkek hastaya ilk kez yağ, glukoz elektrolit ve pepton infüzyonlarını subkutan olarak uygulamıştır ve bu tedavi Dr. Friedrich tarafından hasta için zor ve acı verici bir süreç olarak belirtilmiştir (1). Uygulamanın yapıldığı dönemde farmasötik ve mikrobiyolojik bilgi yetersizliği, sterilizasyonun sağlanamaması, ND’yi olumsuz etkileyen faktörlerdendir. (23). İlerleyen zamanlarda ise subklavian venin kanüle edilebileceği gösterilmiştir (24). Dilüe ve geniş hacimli solüsyonlar periferik yolla veriliyorken, daha konsantre ve düşük hacimli solüsyonların santral yolla verilebilmesi sağlanmış ve bu gelişmeyle beraber konsantre solüsyonlar üzerine yoğunlaşmıştır. İlk başarılı modern klinik beslenme uygulaması 1968’de Dubrick ve arkadaşları tarafından yavru köpekler ve gastrointestinal hastalıklara sahip insanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Damar yolu ile yapılan bu uygulamalarda gelişmenin ve pozitif azot dengesinin sağlandığı rapor edilmiştir (22). Uygulamalar sırasında çeşitli formülasyonlar denenmiştir. 1983’de çeşitli lipid, dekstroz ve aminoasitlerin karışımları FDA tarafından onaylanmıştır (25).

PN solüsyonlar, elementel besin öğeleri, dekstroz, amino asitler, elektrolitler, vitaminler ve emülsifiye yağ solüsyonları içeren hipertonic solüsyonlardır. PN, hastanın yağsız vücut kütlelerinin ve immün sistemin korunmasını, metabolik komplikasyonların ve oksidatif stresin azalmasını destekleyen önemli bir tıbbi beslenme tedavisi olup multidisipliner ekipler tarafından etkin bir şekilde uygulanmaktadır. PN solüsyonları, erişim yolları ve uygulama metodları günümüzde hala geliştirilmektedir.

2.1.2. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarında Enerji

Var olan komplikasyonlar, sepsis ve cerrahi girişimler gibi durumların oluşturduğu stres ile beraber sitokinler, lenfokinler gibi endokrin sistem hormonları etkilenmekte, lipoliz ve glukoneogenezin artmasıyla insülin direnci ve hiperglisemi görülebilmektedir. Bu mekanizmaya ek olarak protein sentezi ve proteoliz de etkilenmektedir. Bu durum katabolizma, hiper-metabolizmaya neden olabilmekte ve vücudun substrat kullanımında değişikliklere yol açabilmektedir. Özellikle glukoz bağımlı hayati organların karbonhidrat depolarının devamlılığının sağlanması

gerekmektedir. Hastanın gereksinimleri için metabolizmadaki değişiklikler ve var olan komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Enerji alımında amaç negatif enerji dengesinin önüne geçmek, doku kayıplarını azaltmak ve/veya önlemek, iyileşme döneminde olan hastanın kas kütlesini korumak ve/veya yerine koymak, çocuklarda büyüme gelişmeyi sağlamaktır. Hastanın vücut kompozisyonu, malnütrisyon, kritik hastalık, stres gibi faktörler göz önünde bulundurularak enerji gereksinimi hesaplanmalıdır (19).

Enerji harcaması; yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu, bazal metabolizma hızı (BMH), besinlerin termik etkisi dikkate alınarak hesaplanır. Bu hesaplama için altın standart indirekt kalorimetre olsa da pratikte daha basit hesaplama yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem ise 25 – 30 kcal/kg/gün'dür (26). Ayrıca enerji harcaması hesaplamasında BMH için tercih edilen formül Harris-Benedict ve Shofield'in yanı sıra en doğru kestirimde bulunan formül Mifflin-St Jeor denklemi olarak kabul görmektedir (26-28).

2.1.3. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarında Karbonhidrat

Nütrisyon desteğinde, PN için karbonhidratlar protein dışı toplam enerjinin %50-60'ını oluşturmaktadır. Enteral nütrisyonunda polisakkaritler, oligosakkaritler, sükroz, glukoz gibi çeşitli karbonhidrat kaynakları kullanılabilirken, PN'de sadece glukoz kullanılabilir. Önceleri özellikle diyabetik hastalar için fruktoz ve sorbitol, ksilitol gibi polioller PN solüsyonlarında kullanılıyordu. Ayrıca amino asitlerin amino grupları ile fruktoz ve poliollerin reaksiyona girmemesi yani maillard reaksiyonu göstermemesi nedeniyle PN solüsyonlarında karbonhidrat kaynağı olarak yer veriliyordu. Fakat yapılan çalışmalarda bazı hastalarda laktik asidoza, ürik asit üretiminde artışa, karaciğer yetmezliğine ve ozmotik diürece yol açtığı ve fruktoz ve poliollerin glukozla kıyasla bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Bu nedenle günümüzde PN solüsyonlarında karbonhidrat kaynağı olarak sadece glukoz kullanılmaktadır (29-31).

Glukoz vücutta bütün hücreler tarafında kullanılabilen PN solüsyonlarının ana karbonhidrat kaynağıdır. Fakat PN solüsyonlarındaki glukoz miktarına ve hastanın enerji gereksinimine göre solüsyondaki glukozun oranı glukoz metabolizmasını ve

oksidasyon hızını etkilemektedir. Glukoz metabolizması stres durumundan etkilenmekte ve glukoz döngüsü 2-3 kat artabilmektedir. Glukoz döngüsünün artmasıyla glukoz aerobik glikoliz sonrası laktata dönüşmekte ve laktat, hepatik glikoneogenezde kullanılmaktadır. Bu durum sonucunda glukozun oksidasyonu glukoz döngüsüyle beraber artmakta, glukoz üretiminde farklı yollar üzerinden artış görülmekte ve glukoz yüklerindeki artışla ilave bir stres oluşmaktadır (32).

Glukoz 3,4 kcal/g enerji verir. Glukoz oksidasyon hızını dengede tutmak için günlük alım 7 g/kg'ı geçmeyecek şekilde ve önerilen doz 3,0-3,5 g/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bunun haricinde sürekli infüzyonla PN alan hastaların 4-5 mg/kg/dk (0,25-0,30 g/kg/saat), aralıklı infüzyonla PN alan hastalarda ise 8-10 mg/kg/dk'yı (0,5-0,6 g/kg/saat) aşmayacak şekilde infüzyon hızı ayarlanmalıdır. Belirtilen hızların üzerine çıkıldığında glukoz oksidasyon hızı artmaktadır (19).

2.1.4. Parenteral Nutrisyon Solüsyonlarında Protein

Cerrahi ameliyatlara, travmalar, ateş, yanık, enfeksiyon gibi komplikasyonlar negatif azot dengesine neden olabilmektedir. Negatif azot dengesi ve katabolizma albümin, prealbumin gibi viseral proteinlerin azalmasına, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin artmasına yara iyileşmelerinde gecikmeye, kas dokusu kayıplarına ve kas işlevi bozukluklarına neden olur. PN'de proteinin birincil amacı bu negatif azot dengesini önlemektir. Katabolizmanın, negatif azot dengesinin önüne geçebilmek için yeterli protein alımı, protein gereksiniminin arttığı durumlarda yüksek protein alımı sağlanmalıdır (33). Proteinler 4 kcal/g enerji verir ve protein gereksinimi yeni doğanlarda 2,4 g/kg/gün, ilk 6 ayda 1,85 g/kg/gün, sağlıklı genç bireyde 0,8 g/kg/gün, hafif katabolizmada 0,6 -1,0 g/kg/gün, orta katabolizmada 1-1,5 g/kg/gün'dür. Hiperkatabolizma varlığında ise 1,5 – 2,0 g/kg/gün olacak şekilde verilir. Bu miktar toplam enerjinin %15-20'sini oluşturmalıdır. Protein gereksinimi dengesi sağlanırken aynı zamanda nitrojen dengesi de sağlanmalıdır ve protein dışı enerjinin azota oranı 130:1 – 170:1 olmalıdır (19, 33).

PN'de kristalize amino asit solüsyonları kullanılır ve amino asit dengesi Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün

önerilerine göre ayarlanmaktadır. Bu önerilerde esansiyel aminoasitler yönünden ve enerji alımı yönünden yeterli olması ön koşul olarak kabul görmektedir (33).

İzolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan, valin esansiyel amino asitlerdir ancak anabolik amino asitler de özel durumlarda esansiyel amino asit olarak rol oynar. Glutamin yanık, kemik iliği transplantasyonu gibi ciddi katabolik hastalıklarda, intestinal sistem bozukluklarında, immün yetmezlikte, ileri derece malignansili hastalarda elzem amino asittir (34, 35). Arjinin travma ve travma sonrası immün yanıtı iyileştirmede, yara iyileşmesinde görev alan anabolik amino asittir (36). Ayrıca dallı zincirli amino asitler olan valin, lösin, izolösin karaciğer hastalıkları, sepsis, travmada (37); histidin ve kolin uzun süreli PN'de azot dengesini korumada ve protein sentezini iyileştirmede (16); serin böbrek hastalıklarında anabolik amino asit olarak rol alan diğer amino asitlerdir (38). Var olan komplikasyona ya da hastalık durumuna göre ilgili amino asit solüsyonların içeriği değiştirilebilmekte ve önerilen doz miktarında artırılmaya gidilebilmektedir.

2.1.5. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarında Lipit

Lipitler hücre zarlarının yapısında yer almaktadırlar. Ayrıca inflamatuvar mediyatörlerin düzenlenmesi, gen ekspresyonu üzerine etki ederek immün süreçlerde rol oynamaktadır ve önemli bir enerji kaynağıdır (15). Özellikle glukoz intoleransı gelişen durumlarda glukozdan gelen enerji yerine kullanılır. PN'de travma ve stres durumunda lipit oksidasyonunun %25'e kadar arttığı bilinmektedir ve ekzojen yağ emülsiyonları, endojen yağ ve şilomikronlar gibi vücutta kullanılmaktadır (39). PN'da lipit uygulaması, serbest yağ asitlerinin kullanımını önlemeleri ve yetersiz glukoz yanıtına sahip hastalarda enerji kaynağı olmaları adına önem arz etmektedir. Özellikle malnütrisyonlu ve cerrahi işlem geçirmiş hastalarda lipit emülsiyonları protein koruyucu etki göstermektedir (40).

Lipit emülsiyonları PN'de toplam enerjinin %20-40'ını sağlamalıdır. Glukozdan sağlanan enerjinin lipitten sağlanan enerjiye oranı 3/1 olacak şekilde ayarlanmalıdır. Ayrıca çıkılabilecek maksimum doz 1,0-1,2 g/kg/gün'dür. İnfüzyon hızı < 23 mg/kg/dk olacak şekilde ayarlanmalıdır. Verilen enerjinin % 2-4'ü esansiyel yağ asitlerinden gelen enerji olmalı ve toplam yağ kompozisyonunun %8-10'unu

oluşturmalıdır. Protein dışı enerjinin ise % 40-70'i yağlardan karşılanacak şekilde ayarlanmalıdır (15).

2.2. Alüminyum ve Kimyasal Özellikleri

Al gümüşü-beyaz renkte yumuşak ve şekillendirilebilen bir metaldir. Periyodik tabloda 3A grubunun ikinci sırasında bulunur. 13. element olan Al'nin atom numarası 13, moleküler ağırlığı 26.98 g/mol'dür. Yoğunluğu 2,7 g/cm³'tür. Erime noktası 660°C ve kaynama noktası 2467°C'dir. Alev almaz ve manyetik özellik göstermez karakterdedir. Genellikle iki oksidasyon durumunda bulunur: Al⁽⁰⁾ ve Al⁽⁺³⁾ (41, 42).

Al oksijen ve silisyumdan sonra yer kabuğunda en çok bulunan üçüncü elementtir ve yer kabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturur. Çok reaktif bir element olduğu için doğada serbest metal olarak bulunmaz. Oksijen, silisyum, flor gibi diğer elementlerle bileşik oluşturmuş halde, doğal olarak bazı minerallerin, madenlerin, toprakların, kaya ve killerin yapısında bulunur (43, 44).

Al'nin en önemli kaynağı %40-60 alümina (alüminyum oksit) içeren boksittir. Diğer kaynakları ise kriyolit, alüminyum florür, fluorspar, korindom ve kaloin mineralleridir (45). Çeşitli alüminyum bileşikleri besin eklentileri, ambalajlama, renklendiriciler, ilaçlar, arıtma sistemleri, kâğıt yapımı, ateş söndürücüleri, dolgular gibi çeşitli ürünlerde farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Ayrıca alüminyum alaşımları otomobil, uçak, makine, pişirme kapları, saklama kapları, cam malzeme, seramik, lastik, su geçirmez tekstil üretiminde de kullanılmaktadır.

2.3. Alüminyum Metabolizması

2.3.1. Alüminyumun Emilimi

Al emilimi GİS'in sıvı koşullarından özellikle pH'dan ve var olan kompleks ligandlardan etkilenmektedir. Mide pH'sı yaklaşık olarak ikidir. Bu koşullarda Al⁺³ olarak kısaltılan Al⁺³.6(H₂O), monomoleküler heksahidrat olarak bulunur ve serbest Al olarak adlandırılır (46).

Gastrointestinal sistemden Al'nin emilimi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte ana mekanizmasının hem paraselüler yolla pasif olarak, hem de enterositler

boyunca transelüler yolla pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transportla gerçekleştiği belirtilmektedir. Al'nin emiliminin %1'den düşük olduğu bilinmektedir. Emilen Al kanda çeşitli ligandlara bağlanmaktadır. Al vücutta serbest iyon olarak ($Al^{3+}.6(H_2O)$) çok az bulunmaktadır ve genellikle organik asitler, amino asitler, nükleotitler, fosfatlar, karbonhidratlar ve makro moleküller gibi birçok molekülle kompleks oluşturmaktadır (10, 47).

Al emildikten sonra plazmada taşınımı transferrin ile olmaktadır ve dokulara girişi transferrin aracılı yollarla gerçekleştirilmektedir. Fe^{+2} iyonik formunun varlığı, daha emilebilir olmasından kaynaklı olarak Al'nin intestinal emilimini ve mukozal hücrelerden kana geçişini azaltmaktadır (48, 49). Demir (Fe) yetersizliğinde transferrinin doygunluğu azaltmakta ve daha fazla Al emilmektedir. Ayrıca Fe yetersizliğinde Al'nin dokulardaki yarılanma ömrünün daha uzun olduğu bulunmuştur (50, 51).

Al'nin aktif transportunun bir kısmı kalsiyumun aktif transportu aracılığıyla gerçekleşmektedir ve D vitamini metabolitleri Al emilimini arttırmaktadır. D vitamini yetersizliğinde Al emiliminin anlamlı derecede az olduğu görülmüştür (52, 53).

Emilim sürecini ayrıca bağırsağın bölümleri, GİS ve kandaki Al konsantrasyonu, GİS pH'sı ve diyet faktörleri etkilemektedir (47, 54). Asidik pH'larda Al'nin çözünürlüğü daha fazladır ve pH 4'te, pH 7'ye göre daha fazla emilim olduğu görülmüştür (54). Proksimal duodenum daha yüksek pH'ya sahip olduğundan bağırsakların diğer bölümlerine göre daha yüksek emilime sahip olabileceği düşünülmektedir (54). Ayrıca diyetteki Al miktarının artmasıyla Al'nin emiliminde artış olmaktadır (55).

Birçok meyve ve sebze doğal olarak bulunan ya da farmasötik ilaçlarda bulunan sitrik asit varlığı da Al emilimini artıran faktörlerdendir. Asidik yapısından dolayı Al'nin çözünürlüğünü artırarak ve Al ile bağlanıp vücutta taşınabilirliğini sağlayıp emilimini artırarak etki ettiği düşünülmektedir (56).

Oral yolla alınan Al büyük oranda fosfor emilimini azaltmaktadır. Bu sebeple hiperfosfatemi hastalarında Al içeren preparatlar ve tedaviler kullanılmaktadır. Benzer

şekilde Al florür emilimini de azaltmaktadır. Buna bağlı olarak fosfor ve florürün fazla alımı Al emilimini azaltmaktadır. Ayrıca diyetle var olan silikatlar pH 6,6'dan daha alkali olan ortamlarda Al'nin başlıca kompleks oluşturduğu fosfatın yerini alır ve alüminyumun emilimini azaltır (47).

2.3.2. Alüminyumun Doku Dağılımı

Al sağlıklı bireylerin dokularında normal olarak 30-50 mg kadar bulunmaktadır (57). Akciğer 20 mg/kg, kemik 1 mg/kg, karaciğer ve dalak 1 mg/kg, böbrek 0,5 mg/kg, kalp 0,45 mg/kg, kas 0,4 mg/kg, beyin 0,35 mg/kg ve kan 0,02 mg/kg Al içerir (kemik dokusu kuru ağırlıkta, diğer dokular yaş ağırlıkta ölçülmüştür) (58). Vücut Al yükünün kemik %60, akciğer %25, kas %10, karaciğer %3, beyin %1, kalp %0,3, böbrek %0,25 ve dalak %0,2'sini oluşturmaktadır (59). Vücut Al yükünün yaklaşık yarısı kemiklerde bulunmaktadır. Al ilk önce ve en yüksek miktarda kemiklerde birikmekte ve demineralizasyonla kemik dokusundaki Al diğer doku ve organlara dağılmaktadır. Kemiklerden sonra en çok Al içeren doku ise akciğerlerdir. Solunum yoluyla Al maruz kalmak akciğerde Al birikiminin en önemli etmenlerindedir. Ayrıca ciltte, gastrointestinal sistemde, lenf düğümlerinde, böbreküstü ve paratiroid bezlerinde de Al bulunmaktadır (60). Diğer dokulardaki Al'nin başlıca kaynağı ise besinlerle, suyla, ilaç ve kozmetik malzeme kullanımıyla alımdır. Yaşla birlikte uzun süre maruziyet ve birikim olması ve ayrıca Al maruziyetinin artması dokulardaki Al konsantrasyonunu artırmaktadır (60, 61).

2.3.3. Alüminyumun Vücuttan Atılımı

Doku ve organlardaki emilen Al'nin atılımı için primer organ böbrektir ve Al'nin yaklaşık %95'i üreyle atılmaktadır (10). Safrayla atım yaklaşık %1 kadardır (62). Emilmeyen Al ise feçesle atılmaktadır. Ayrıca ter, cilt, saç ve tırnaklarla da az bir miktar atılmaktadır (63). Normal böbrek fonksiyonu olan ve medikal tedavi almayan bireylerde idrarla Al atılımı ~50 µg/gün'dür ve yapılan çalışmalarda oral Al alımıyla idrarla atılım arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir (57). Fakat parenteral nütrisyon gibi medikal tedavi alan bireylerde daha fazla Al konsaminasyonu olduğu için günlük idrarla atılım 0,1-3,8 mg'ı bulabilmektedir (64). Maruziyet arttıkça Al atılımının da arttığı görülmüştür (64). Ayrıca böbreklerden Al atılımı miktarı

günlük oral alımla ilişkilendirilmektedir. Besinlerle ve suyla Al alımı arttıkça gastro intestinal sistemin koruyucu bariyer etkisi sayesinde feçesle ve böbreklerden idrarla Al atılımının arttığı görülmüştür (57).

2.4. Alüminyumun Vücut Sistemleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

2.4.1. Alüminyumun Kas-İskelet Sistemine Etkisi

Al ilk önce ve en yüksek miktarda kemiklerde birikmektedir. Bu birikim sonucunda kemiklerde oluşan deminerilizasyonla beraber Al'nin diğer organlara özellikle de beyine transferi söz konusudur. Al'nin kemikler üzerine toksik etkisi epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Başlıca paratiroid hormon (PTH) aktivitesinin azalmasını sağlayarak ve minerilizasyon sürecine etki ederek, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı lezyonlarının oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca kemik ağrısı, patolojik kırıklar, proksimal miyopati, D vitamini tedavisine yanıt vermeme Al kaynaklı kas-iskelet hastalıklarının ortak belirtileridir (65).

İskelet sistemi üzerine Al'nin direkt etkisi yeni kemik oluşumu hızının azalmasını sağlayarak gerçekleşmektedir. Kemik oluşum hızında PTH'nin etkisini göz ardı etmek zor olsa da deneysel çalışmalar, PTH'den bağımsız olarak kemik hücreleri üzerine direkt etkisinin olduğunu göstermektedir. Al osteoblastların sayısını ve aktivitesini azaltarak etki etmektedir. Bu da Al kaynaklı osteomalazi ve adinamik kemik hastalıklarına yol açmaktadır (65, 66).

Al'nin iskelet sistemine indirekt etkisini PTH konsantrasyonunu azaltarak göstermektedir. Al paratiroid bezlerinde birikerek serum PTH seviyesini düşürmekte ve düşük PTH yanıtına yol açmaktadır (65, 67). Al maruziyetiyle dokularda özellikle kemiklerde birikimi artar. Dokularda konsantrasyonu artan Al, kalsiyumun osteoid içine girmesini engeller ve osteoide giremeyen kalsiyumun serumda artışına neden olup dolaşıma geri döner. Bu mekanizma sonucu PTH sentezi ve salınımını engellenir ve PTH konsantrasyonu azalır. Klinik çalışmalarda serum Al artışından sonra serum kalsiyumda da artışın olduğunun tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (68, 69)

PN'nin de Al konsatrasyonuna bağlı olarak kemikler üzerine mineral metabolizması ile ilişkili olarak etki ettiği dūřunılmektedir. D vitamini tedavisiyle dūzelmeyen, normalin altında kemik formasyon oranı ve osteomalazi ile karakterize kemik hastalıklarının, son dōnem bōbrek hastalığına sahip olan bireyleri etkilediği PN ile ilişkili kemik hastalıklarını inceleyen gruplarca tespit edilmiştir. Bu durum histolojik olarak diyaliz-osteomalazi ile benzerlik gōstermektedir ve PN ilişkili kemik hastalıkları olarak adlandırılmaktadır (70, 71). Ayrıca PN solūsyonlarının Al iēeriklerinin belirgin olarak azaltılmasıyla idrarla kalsiyum atılımının da azaldığı gōr÷lmüşt÷r (71, 72).

2.4.2. Alūminyumun Solunum Sistemine Etkisi

Solunumla maruziyet genellikle respiratuvar sistemi etkilemektedir. Sadece Al maruziyeti kaynaklı olamamakla birlikte Al'nin respiratuvar sisteme etkileri hırıltı, nefes darlığı, öksürük, astım ve bozulmuş akciğer fonksiyonuyla karakterize komplikasyonlarla seyretmektedir (10). Yapılan hayvan ēalıřmalarında Al'nin bronko-alveolar lavaj sıvısında makrojav proliferasyonuna ve gran÷lomatoz reaksiyonlarına neden olduğu tespit edilmiştir. Gran÷lomatoz reaksiyonlar ise bazı ēalıřmalarda pnōmoni ile ilişkilendirilmektedir (11). Yapılan ēalıřmalarda Al toz ve dumanına maruz kalanlarda kalmayanlara gōre daha y÷ksek serum ve ūriner Al konsantrasyonu sōz konusudur (73). Őzellikle Al endüstrisinde ēalıřanlarda Al iēerikli toz dumanını daha sık solumalarından kaynaklı olarak astım benzeri semptomlar gōr÷lmektedir (10).

2.4.3. Alūminyumun Kardiovask÷ler Sisteme Etkisi

Epidemiyolojik ēalıřmalarla Al'ye maruz kalan sanayi ēalıřanlarında kardiovask÷ler hastalıklarla ilişkili bir artış tespit edilmemiştir (11, 74). Deney hayvanları üzerinde yapılan ēalıřmalarda da Al'ye maruz kalmaları sonucu kalp dokularında histolojik bir değişiklik gōr÷lmemiştir (75). Fakat kalp dokusunda Őzellikle miyokardiyal h÷crelerin lizozomlarında Al biriktiği tespit edilmiş olup bununla beraber miyokardiyumda Al birikimi gōr÷lmüşt÷r. Ayrıca diyaliz hastalarında rastlanan kardiyak hipertrofinin Al maruziyetinden kaynaklandığı dūřunılmektedir.

Kardiyomiyopati, hemodiyaliz hastalarında aritmi ve ani ölüm prevelanslarının yüksekliği ile ilişkilendirilmektedir (11).

Alüminyum ve İskemik Kalp Hastalığı

İskemik kalp hastalıklarında bireysel faktörler etkili olmasının yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktör olarak Al'nin etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada işçiler beyaz yakalılar, mavi yakalılar olarak gruplandırılarak kıyaslandığında mavi yakalıların Al'ye maruziyetinin daha fazla olmasıyla iskemik kalp hastalığı riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu etkinin inflamatuvar yanıt sonucu geliştiği düşünülmektedir (76).

2.4.4. Alüminyumun Hepatobiliyer Sisteme Etkisi

Vücutta kemik sonra en ve akciğerden sonra çok Al birikimi olan organ karaciğer (KC)'dir. Al'nin KC üzerine hepatoksik etkisi olduğu bilinmektedir ve hepatositler üzerinde yapısal değişikliklere yol açmaktadır (77, 78). Al KC'de daha çok kupfer hücreleri ve makrofajların lizozomlarında birikmekle beraber mitokondriyal bölge toksik etkinin temel bölgesidir. Al toksisitesi trikarboksilik asit döngüsündeki ve elektron transfer sistemindeki enzimlere etki ederek mitokondriyal fonksiyonun azalmasına ve dolayısıyla ATP üretiminin azalmasına neden olmaktadır (78).

Al hepatobiliyer sistem üzerine etkisini Fe homeostazını bozarak, biyolojik membranları etkileyerek, reaktif oksidatif stres oluşumunu artırarak etki göstermektedir. Al, DNA ve RNA'ya bağlanarak enzim aktivitelerini inhibe etmektedir. Bahsedilen bu durumlar hepatik hastalıkların temel etki mekanizması olarak düşünülmektedir (79).

Al toksisitesi D vitamini metabolizmasına da etki etmektedir. D vitamini molekülünün 25. konumunun hidroksilasyonu sitokrom p450'ye bağımlıdır ve Al maruziyeti sitokrom p450 izoenzim aktivitesini azaltarak D vitamini hidroksilasyonunda azalmasına neden olur (80). Fakat buna rağmen TPN alan

hastalarda D vitamini düşüklüğüne rastlanmamıştır. Bu durum PN solüsyonlara D vitamini ilavesi ile ilişkilendirilmektedir (71).

2.4.5. Alüminyumun Endokrin Sisteme Etkisi

Al toksisitesinin PTH'nin baskılanmasına neden olduğu bilinmektedir. PTH reseptörleri kemiklerde ve böbreklerde yoğun olarak bulunmaktadır ve Al maruziyeti PTH'nin baskılanmasını tetikleyerek hem serum PTH konsantrasyonunda hem de kalsiyum homeostazında değişikliklere yol açmaktadır (11, 69). Ayrıca Al toksisitesinin tiroit uyarıcı hormon ve prolaktin seviyelerini düşürücü etkisi olduğu görülmüştür (81).

2.4.6. Alüminyumun Kan ve Hematopoetik Sisteme Etkisi

Al toksisitesi, maruziyet olan hastadaki Fe depolarına etki etmektedir. Fe eksikliği anemisi Al'nin transferrine, transferrin reseptörlerine ve ferritine etki etmesiyle ilişkilendirilebilmektedir. Al transferine bağlanarak transferrinin affinitesini azaltmaktadır. Transferrinin bağlanmasıyla eritropoetine karşı dirençli periferik kanda normalden küçük ve hemoglobin içeriği azalmış eritrositlerin varlığı olarak tanımlanan mikrositik hipokromik anemi gelişebilmektedir (11, 82).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmada Al maruziyetinin hemoglobin ve hematokrik seviyelerinde düşüşle beraber kanda ve eritrositlerde Fe konsantrasyonunda da düşüşe yol açtığı görülmüştür (83). Özellikle düzenli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, Fe tedavisi almalarına rağmen, kronik Al maruziyeti ile ilişkili olarak mikrositik hipokromik anemi görülebilmektedir (84). Bu duruma neden olan metabolizma tam olarak aydınlatılamasa da hematopoetik sistemde azalan kırmızı kan hücreleri, Al toksisitesinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (84, 85).

2.4.7. Alüminyumun Üreme Sistemine Etkisi

Al toksisitesinin üreme sistemi üzerine etkisini incelemek için yapılan çalışmalarda yaşlı deney hayvanlarının testislerinde daha fazla Al birikimi olduğu görülmüştür (11). Alüminyum triklorür ($AlCl_3$) enjeksiyonuyla testis ağırlığında ve seminal kesecik ağırlığında azalma ve cinsel hareketlilikte de azalma görülmüştür (86,

87). Ayrıca dişi deney hayvanlarında farklı dozlarda, farklı maternal dönemlerde intraperitoneal $AlCl_3$ enjeksiyonu uygulanmıştır. Yüksek doz Al enjeksiyonu maternal ölümlerle ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber yüksek doz Al enjeksiyonuna maruz kalan deney hayvanlarından doğan yavrularda anlamlı derecede büyüme geriliği olduğu görölmüştür (88).

2.4.8. Alüminyumun Sinir Sistemine Etkisi

Al'nin kan beyin bariyerini geçerek beyin dokusunda biriktiği ve sinir sistemi üzerinde toksik etkisi olduğu bilinmektedir (89). Al, asetilkolin öncülerinin azalmasına neden olarak; glukoz 6-fosfat dehidrojenaz, heksokinaz veya glutamat dehidrojenaz gibi enzimlerin aktivitelere müdahale ederek; presinaptik nöral membranda nörotransmitterlerin salınımı ve geri alınımına etki ederek; yarışmalı inhibitör olarak hareket edip kalmodulin, protein kinaz C gibi kalsiyumun spesifik bağlanma bölgelerine bağlanarak ve hücre içi kalsiyum homeostazı mekanizmasına etki ederek; cAMP'nin artmasına neden olarak; DNA'ya bağlanarak yapısını değiştirip genomik yapıyı etkileyerek; lipit peroksidasyonu yoluyla oksidatif hasara neden olarak beyin ve sinir sistemi üzerinde toksik etki göstermektedir (11, 90-93).

Alüminyum ve Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) beyin hücrelerinin planlanandan önce ölmesiyle beraber günlük aktivitelerin bozulması, hafıza ve konuşma kaybı, muhakeme ve algılama kabiliyetinin bozulmasıyla karakterize geri dönüşümsüz nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, demansın en sık görülen tiplerinden biridir ve toplumun 65 yaş ve üzeri popülasyonunun %6'sını etkilerken 95 yaş ve üzeri toplumun %40-70'ini etkilemektedir (94). Yapılan epidemiyolojik, patolojik ve biyokimyasal çalışmalarda Al nörotoksitesitesi ile Alzheimer hastalığı arasında olası ilişki olduğunu göstermektedir (11). Bu ilişki Al'nin farklı proteinlerle etkileşime girip, yanlış katlanma, agregasyon ve oligomerizasyon geliştirmesiyle ve bunun sonucu olarak değişmiş protein döngüsünü gerçekleştirmesiyle açıklanmıştır (95). Protein agregasyonu ve yanlış katlanması AH'nin temel anahtar mekanizması olarak düşünölmektedir.

AH'ye sahip bireylerde yapılan araştırmada daha yüksek serum ve idrar Al konsantrasyonu görülmüştür (96). Bunun haricinde ailesel AH olan bireylerde beyin dokularında Al konsantrasyonu daha yüksek olduğu bulunmuştur (97). AH'nin sonucu olarak beyin dokusunda Al'nin yükseldiğine ya da Al toksisitesinin AH'ye yol açtığına yönelik mekanizmayla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Wang ve ark. (98) tarafından takip süresi 8 - 48 yılları arasında olan toplamda yaklaşık 10 bin kişinin dahil edildiği meta-analizde içme suları ve çevresel maruziyet göz önünde bulundurulularak değerlendirme yapılmıştır. Bu meta-analizde Al ve AH arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Yapılan başka çalışmalarda ise içme sularında artan Al konsantrasyonu ile yüksek AH gelişme riski arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve oral yolla Al maruziyetinin artmasının AH gelişmesine yönelik mekanizmaları tetikleyeceği sonucuna varılmıştır (99, 100).

Alüminyum ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), AH'den sonra ikinci olarak en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Orta beynin alt bölümlerinden olan substantia nigradaki nöronların ölümüyle gelişen bir tablodur. Titrek fel olarak da adlandırılan PH tremor, akinezi, bradikinezi, rijidite ile karakterizedir. Hastaların %90'ında demans görülmektedir ve insan ömrü uzadıkça PH prevalansının da artacağı düşünülmektedir (101). Genetik geçiş vakaların %5-10'una etki etmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli ağır metal maruziyeti ile PH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (102-104). Al toksisitesinin neden olduğu oksidatif zarar substantia nigrada hücre ölümlerine neden olmakla beraber beynin diğer bölümlerine de etki etmektedir (105). PH hastalarının beyin dokularının bazı bölgelerinde daha yüksek Al konsantrasyonuna rastlanmış ve bazal ganglia ve gri maddede istatikselsel olarak anlamlı derece daha yüksek konsantrasyonlarda Al olduğu görülmüştür (100, 106).

Alüminyum ve Diyaliz Ensefalopatisi

İlk kez Alfrey ve ark. (107) tarafından 1976'da beynin gri maddesinde yüksek Al konsantrasyonuna rastlanmış ve sonrasında Ledermen ve ark. (108) tarafından 1978'da tanımlanmış ve diyaliz tedavisi gören hastalarda demans, konuşma

bozukluğu, mental ve davranışsal bozukluklar, diskinezi gibi nörolojik komplikasyonlarla karakterize seyreden tablo diyaliz ensefalopatisi (DE) olarak isimlendirilmiştir. Böbrek hastaları hem böbrek fonksiyonlarının yetersiz olması hem de diyaliz tedavileri ve beraberinde uygulanan tıbbi tedaviler sırasında kullanılan aşı, ilaç gibi etmenlerle Al'ye maruz kalmaktadırlar. Al maruz kalmaları nedeniyle risk altında olan böbrek hastalarının beyin biyopsisi sonuçları değerlendirildiğinde ve yapılan diğer çalışmalara göre DE'nin Al toksisitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (107, 109). Sağlıklı bireylerde serum Al konsantrasyonu 9-39 µg/L bulunurken, diyaliz hastalarında hem böbreklerden yeterli atılım olamaması hem de tedaviyle maruziyet olması kaynaklı serum Al konsantrasyonu 68-718 µg/L aralığında bulunmuştur. Kan Al konsantrasyonu 50 µg/L'den yüksek olan hastalar DE için riskli grupta sayılmaktadır (110-112).

Alüminyum ve Multiple Skleroz

İlk kez Charcot (113) tarafından tanımlanan ve yüz elli yıllık bir geçmişi olan multiple skleroz (MS) immün aracılı demiyelinizan merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülse de etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Al'nin MS gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir ve MS hastalarının idrarla fazla miktarda Al atıkları belirlenmiştir (114). Mold ve ark. (115) tarafından yapılan bir çalışmada beyin dokusundaki Al miktarı araştırılmış ve yükselmiş Al konsantrasyonu tespit edilmiş olup bu durum nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalara göre Al içerikli adjuvanların aşılarda kullanımıyla MS'in görülme sıklığı arasında kolerasyon olduğu düşünülmektedir (116).

Alüminyum ve Körfez Savaşı Sendromu

Adjuvanlar tarafından indüklenen otoimmün/otoinflamatuvar sendrom olan Körfez Savaşı Sendromu (KSS) 2011'de tanımlanmıştır (116). 1991 yılında Basra Körfezi Savaşı'ndaki askerlerde görülen, baş ağrısı, hafıza kaybı, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları, kas gücü kaybı, uykusuzluk, duygusal bozukluk gibi semptomlarla karakterize bir hastalıktır (117). Bu tarz sendromlar için Al içerikli adjuvanların aşılarda varlığı majör neden olarak gösterilmektedir (116, 117).

Amyotrofik lateral sklerozun (ALS) KSS'nin bir semptomu olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar KSS hastalarında ALS görülme sıklığının normal bireylere göre üç kat yüksek olması görüşünü desteklemektedir (118).

Alüminyum ve Otizm Spektrum Bozukluğu

İlk kez 1943 yılında çocuk psikiyatristi olan Leo Kanner (119) tarafından tanımlanan otizm spektrum bozukluğu (OSB) en sık rastlanan hastalıklardan biridir. Genç yaş gruplarında daha fazla görülmekle birlikte OSB'nin prevalansı zamanla artmaktadır. Prevelanstaki artışın OSB tanı kriterlerinin belirginleşmesi ve farkındalığın artmasıyla da ilişkilendirilmektedir (120).

Etiyolojisinde genetik geçişle beraber çevresel faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir ve Al maruziyetinin ve toksisitesinin OSB'nun etiyolojisinde rol alan etmenlerden olabileceği görüşü söz konusudur. Otistik çocukların kan, saç, idrar Al seviyelerinin daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir (121). Diyetle maruziyetin yanı sıra Al adjuvanlı aşılarda risk etmenlerindedir. Diyetle alınan Al'nin emilimi çok düşükken, enjeksiyonla alınan Al'nin emilimle kaybı yok denecek kadar az olacaktır. OSB ile Al adjuvanlı aşılarda korelasyon olduğu görülmüştür. Bu durumu vücut ağırlıklarına göre çocukların yetişkinlere kıyasla daha yüksek dozda Al'ye maruz kalabilmeleri etkilemektedir (122).

2.4.9. Alüminyum ve Kanser

'Al üretimi' Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) tarafından karsinogenik olarak sınıflandırılmıştır (123). Sanayi endüstrisinde çalışan bireylerde yapılan çalışmalarda beklenenden daha yüksek kansere bağlı ölümler söz konusudur (124). Sanayi çalışanlarının Al 'ye yoğun maruziyetinin yanı sıra polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruziyetin olması da kansere sebebiyet veren önemli sebeplerden biridir (124).

Al'nin indirgendiği fabrikalarda çalışan işçilerde yapılan vaka kontrollü bir çalışmada mesane kanseri riskinin yaşa ve çalışma süresine de bağlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (124). Yapılan bir başka çalışmada ise işçilerin standardize mortalite oranları en yüksek lenfatik ve hematopoetik kanserlerde, daha

sonra pankreas kanserlerinde görülmektedir. Akciğer kanseri için de standardize mortalite oranının yüksek olduğu görülmüştür (74). Ayrıca mesane kanserinden ölümlerin de arttığı rapor edilmiştir (74).

2.4.10. Alüminyum ve Genotoksisite

Al'nin genotoksik etkisi üzerine birkaç çalışma söz konusudur ve Al'nin kromozom anomalilerine ve DNA zararına yol açtığı belirtilmektedir (13, 125).

2.5. Çevresel Alüminyum Maruziyeti

İnsanlar günlük yaşantılarında yemeklerden, sudan, havadan, aldıkları medikal tedavilerden kaynaklı Al'ye maruz kalmaktadır. Bu maruziyet doğal olarak toprakta, havada ve suda Al bulunmasından ve çevresel etmenlerin Al bileşikleri içermesinden kaynaklanmaktadır. Atmosferde çoğunlukla alüminosilikat olarak ve 0,005-0,8 mg/m³ aralığında bulunmaktadır (10, 47). Doğal sularda Al konsantrasyonu düşüktür fakat şehirdeki şebeke sularında Al konsantrasyonu daha yüksektir (10). Asit yağmurları Al'nin su kaynaklarına geçişini artıran en önemli nedenlerdendir. Al'nin doğal ya da insan kaynaklı etkenlerle doğada taşınması ve dönüşümü söz konusudur. Doğal olarak toprak yapısında da Al mevcuttur ve yağmur sularıyla yıkanması sonucu toprak ve havadan Al göl ve nehirlere taşınmaktadır. Dahası asidik sularda Al çözünürlüğü daha fazladır ve asit yağmurları göllere, nehirlere daha fazla Al geçişine neden olmaktadır. Ayrıca sanayileşmeyle beraber madencilikle Al metal, alaşım ve bileşikleri doğaya salınır. Çöp yakma işlemleri ve kömürle çalışan elektrik santralleri de doğaya salınımın nedenlerindendir (5, 10, 11, 47).

2.6. Oral Alüminyum Maruziyeti

2.6.1. Besinler ve İçeceklerle Alüminyum Maruziyeti

Al alımına neden olan en önemli etken besinler ve içeceklerdir. İnsanların her gün 3 ila 20 mg kadar Al aldığı ve bu miktarın yaklaşık 0,2-0,4 mg'ı sudan, 2,5-13 mg'ı yiyecek ve içeceklerden geldiği tahmin edilmektedir (4, 126). Bireylerin diyetle Al maruziyeti, yaşanan bölgeye, toprak kompozisyonuna, bireysel diyet alışkanlıklarına ve Al eklentili katkı maddeleri içeren besinleri tüketip

tüketmediklerine göre değişiklik göstermektedir. Hem besin ve içeceklerin doğal yapısında Al bulunmasıyla hem de Al ve Al bileşiklerinin besin işleme, paketlenme, saklama aşamalarında kullanılmasıyla Al kontaminasyonu söz konusudur. Besinin bileşimi, kompozisyonu ve pH değeri, ısıtma sıcaklığı, organik asit tuzları gibi maddelerin varlığı da başlıca Al konsantrasyonunu etkileyen etmenlerdendir (127).

FDA tarafından 1987'den beri farklı metotlar kullanılarak yapılan diyet incelemeleri sonucu Al tüketimi belirlenmiştir. Bu çalışmalar Kuzey Amerika (Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri), Avrupa (İngiltere, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Hollanda, Portekiz, İspanya, Kanarya Adaları, İsveç ve Slovenya), Asya (Çin, Hindistan, Tayvan ve Japonya), Avustralya ve Brezilya gibi çok sayıda ülkede yürütülmüştür. Günlük Al alımı ortalama bebekler için 0,7 mg, çocuklar için 6 mg, adölesanlar için 8,6 mg ve yetişkinler için 4,8 mg olduğu belirlenmiştir (128).

Müller ve ark. (129) tarafından 1998 yılında Almanya'da yapılan çalışmada farklı besin gruplarının Al içerikleri sonuçları özeti düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona göre sıralanarak Tablo 2.1.'de verilmiştir. Ekmek, kek ve hamur işlerinde taze ağırlıkta (TA) Al içeriği 3,4 – 22 µg/g arasında değişmektedir. İncelenen ürünler arasında çavdar ekmeği en düşük konsantrasyona (3,4 µg/g-TA) sahipken bisküviler (22 µg/g-TA) en yüksek konsantrasyonuna sahiptir. Sebzeler, bitkiler ve bakliyatlar arasında Al içeriği en düşük kültür mantarındayken (0,7 µg/g-TA), en yüksek marulda (33 µg/g-TA) saptanmıştır. Sebzelerin çoğunda 10 µg/g-TA'nın altında Al konsantrasyonu söz konusudur. Meyvelerde incelenen ürünler arasında kivi en yüksek konsantrasyona sahipken (7,9 µg/g-TA), muz en düşük konsantrasyona (0,7 µg/g-TA) sahiptir. Meyvelerin yaklaşık olarak Al konsantrasyonu 2 µg/g-TA'dır. İncelenen kakao ve kakaolu ürünlerde Al konsantrasyonu en yüksek toz kakaoda (103 µg/g) bulunurken en düşük sütlü çikolatada (9,4 µg/g) bulunmuştur. İncelenen süt ve süt ürünlerinde ortalama 3,8 µg/g Al konsantrasyonu vardır. Et ve sakatatlarda Al konsantrasyonu 10 µg/g-TA'nın altında en yüksek böbrekte (10 µg/g-TA) en düşük koyun etinde (2,5 µg/g-TA) bulunmuştur. Balık ve konserve balıkta Al konsantrasyonu en düşük okyanus levreğinde (1,2 µg/g-TA) en yüksek sardalyada (5,5 µg/g-TA) bulunmuştur.

Genel olarak besin grupları arasında değerlendirme yapılacak olursa en yüksek kuru ağırlık üzerinden analiz yapıldığı için baharatlarda Al konsantrasyonu söz konusudur. Taze ağırlığa göre bakılacak olursa en yüksek Al konsantrasyonu içeren besin grupları kakao ve kakolu ürünler, bitkiler ve nişastalı ürünlerdir. En düşük Al konsantrasyonu içeren besin grupları ise meyveler ve içeceklerdir.

Tablo 2.1. Besin gruplarının Al konsantrasyonu ($\mu\text{g/g}$ (katı), $\mu\text{g/ml}$ (sıvı)) (129)

Besinler	Ort. Al Kons.	Min.-Mak.
İçecekler	1,5	0,4-2,6
Meyveler	2,7	0,7-7,9
Balık, konserve balık	3,2	1,2-5,5
Süt, süt ürünleri	4,5	1,2-1,6
Et, sakatat	5,4	2,5-10
Sofra tuzu	5,6	0,5-15
Sebzeler	5,7	0,7-33
Şeker, şekerli ürünler	6,7	3,4-12
Ekmek, kek, hamur işleri	7,4	3,4-22
Bakliyat	9,3	3,2-16
Niştastalı ve unlu ürünler	9,5	3,8-34
Bitkiler	19	8,2-26
Kakao, kakaolu ürünler	33	9,4-103
Baharatlar (kuru ağırlık)	145	6,5-695

Ort. Al Kons.: Ortalama Alüminyum Konsantrasyonu

Min-Mak.: Minimum-Maksimum

Ysart ve ark. (130) tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada besin gruplarının Al konsantrasyonları düşükten yükseğe sıralanacak şekilde Tablo 2.2.'de gösterilmiştir. Besin grupları arasında Al konsantrasyonu en yüksek ekmekte (6,6 mg/kg-TA), balıkta (6,1 mg/kg-TA) ve karışık tahıllarda (5,2 mg/kg-TA) tespit

edilirken ve en düşük süt (0,07 mg/kg-TA), kümes hayvanları (0,3 mg/kg-TA) ve karkas ette (0,4 mg/kg-TA) saptanmıştır.

Bu çalışmaya göre diyetle alınan Al'nin içecekler %35'ini, ekmek %21'ini, tahıllar %16'sını oluşturmaktadır (130).

Tablo 2.2. Besin gruplarındaki Al konsantrasyonu (mg/kg-TA) (130)

Besinler	Ort. Al Kons.	Besinler	Ort. Al Kons.
Süt	0,07	Yağlar	1,10
Yumurta	0,14	İçecekler	1,30
Taze meyve	0,29	Et ürünleri	1,90
Kümes hayvanları	0,30	Şeker ve reçel	2,70
Karkas et	0,40	Yeşil sebzeler	3,10
Un	0,43	Diğer sebzeler	3,10
Süt ürünleri	0,50	Yağlı tohumlar	4,00
Meyve ürünleri	0,82	Karışık tahıllar	5,20
Patates	0,90	Balık	6,10
Konserve sebzeler	0,97	Ekmek	6,60

Ort. Al Kons.: Ortalama Alüminyum Konsantrasyon

Stahl ve ark (59) tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada Tablo 2.3.'de düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona göre sıralanacak şekilde gösterilmiştir. Yaklaşık 1400 besin numunesi incelenmiştir. Numunelerin yaklaşık %77,8'inde Al konsantrasyonu 10 mg/kg'dan az, %17,5'unda 10-100 mg/kg arasında, %4,6'sında 100 mg/kg'dan fazla Al konsantrasyonu bulunmuştur. Tahıl ürünlerinin %82'si 10 mg/kg'ın altında %20'si 10-100 mg/kg arasında, %2 sinde 100 mg/kg'ın üzerinde ortalama 6 mg/kg (1-737 mg/kg) Al konsantrasyonu bulunmuştur. Bitki çaylarında ortalama 40 mg/kg (14-67 mg/kg) Al konsantrasyonu bulunmuştur. Şekerli besinlerin üçte birinden fazlası 50 mg/kg'dan fazla Al konsantrasyonuna sahiptir. Bira ve bira içeren içeceklerde ortalama 0,5 mg/L (0,4 - 4,2 mg/ml) Al konsantrasyonu varken meyve suyu, meyveli şarap ve şaraplarda 5 mg/ml'nin altında ortalama 2 mg/ml ve içme sularında 0,2 mg/ml'dir.

İncelenen besin grupları arasında en yüksek kakaoda Al konsantrasyonu bulunurken, en düşük maden suyu, kaynak suyu, içme suyunda Al konsantrasyonu bulunmuştur (59).

Tablo 2.3. Besin maddelerinin Al konsantrasyonları (mg/kg (katı) , mg/ml(sıvı)) (59)

Besinler	Ort. Al Kons.	Min.-Mak.
Maden suyu, kaynak suyu, içme suyu	0,01	0,1-0,07
Bira, biralı içecek	0,50	0,4-4,2
Şarap	2,00	0,4-15
Ekmek	3,00	1-14
Al kapta hazır yemek	3,00	1-13
Meyve suyu	3,00	0,4-47
Un	4,00	1-19
Çorbalar	5,00	1-15
Malt	7,00	1-12
Makarna	10,00	1-76
Mayalı meyveli kek	10,00	3-22
Tuzlu kraker ve tuzlu bisküvi	13,00	2-218
Şekerleme	17,00	1-184
Al kapta fırın ürünleri	19,00	1-537
Bitki çayı	40,00	14-67
Çikolata	48,00	6-150
Pişirme ön karışımı	51,00	1-737
Kakao tozu	165,00	80-312

Ort. Al Kons.: Ortalama Alüminyum Konsantrasyon, **Min-Mak.:**Minimum-Maksimum

Besinin doğal yapısında Al bulunması, Al içeren katkı maddelerinin eklenmesiyle ve/veya üretim ve saklama aşamalarında Al geçişi olmasıyla besinler Al içerebilmektedir. Bu etkenler çok değişkenli olduğu için diyet içerisindeki Al konsantrasyonu farklılık göstermektedir. Besinin bulunduğu bölgeler arası farklılık söz konusuysen aynı ürünün üretildiği dönem, rafta bekleme süresince dahi farklı Al konsantrasyonları söz konusu olabilmektedir (59).

Yapılan çalışmalar işlenmemiş besinlerde 5 mg/kg 'ın altında düşük Al konsantrasyonu olduğunu göstermektedir. Ekmek, kek gibi bazı hamur işlerinde, mantar, ıspanak, turp, marul gibi bazı sebzelerde, şekerle kaplı meyve ve şekerli besinlerde, peynir gibi süt ürünlerinde, sosis, salam gibi sakatatlarda, kabuklu deniz ürünlerinde ortalama 5-10 mg/kg yüksek Al konsantrasyonu söz konusudur. Çay, baharatlar, kakao ve kakaolu ürünler ise çok yüksek Al konsantrasyonlarına sahiptir (59, 127, 129-131).

2.6.2. Besin Eklentileri ile Alüminyum Maruziyeti

Alüminyum sıkılaştırıcı, taşıyıcı, topaklanmayı önleyici, nötralize edici, emülsifiye edici, kalınlaştırıcı, kabartıcı ajan özellikleri gösterdiğinden gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (128).

Alüminyum E 173 koduyla renklendirici özellik gösteren sadece pasta ve keklerin süslenmesinde, şekerlemelerin dış kaplamalarında kullanılır. Süslemede kullanılan dekoratif parçalara gümüş grisi renk veren renklendirici gıda katkı maddesidir. Pastacılıkta sadece süsleme amaçlı şekerlerin dış kaplaması olarak E 173'ün kullanımına izin verilmektedir. Bunun haricinde Tablo 2.4'te belirtildiği gibi alüminyum sülfat (E 520), alüminyum sodyum sülfat (E 521), alüminyum potasyum sülfat (E 522), alüminyum amonyum sülfat (E 523), sodyum alüminyum fosfat (E 541), sodyum alüminyum silikat (E 554), potasyum alüminyum silikat (E 555), kalsiyum alüminyum silikat (E 556), bentonite (E 558) gibi bazı alüminyum bileşikleri renklendirici ve tatlandırıcı dışındaki katkı maddeleridir (132-134).

Yumurta akında ve şekerlenmiş, kristalize edilmiş ve parlatılmış meyve ve sebzelerde nötralize edici, renk sabitleştirici olarak kullanılan gıda katkı maddeleri E 520 koduyla alüminyum sülfat, E 521 koduyla alüminyum sodyum sülfat, E 522 koduyla alüminyum potasyum sülfat, E 523 koduyla alüminyum amonyum sülfattır. Yüksek sıcaklıkta yumurta akı denatürasyonu önlemek ve kurutulmuş yumurta akının çirpılma özelliğini korumak için kullanılmaktadır (132-134).

E 541 koduyla sodyum alüminyum fosfat beyaz ve kokusuz yapıdadır. Karbondioksitin yavaş salınımını sağlar. Unlu gıdalarda kabartıcı olarak kullanılır. Sanayide, toplu üretimde yapılan hamurlarda kullanılır (132-134).

Kahve beyazlatıcısı ve hazır kahveler gibi toz halinde paketli gıdalarda topaklanmayı önleyici olarak ve peynir, çeşni vericiler, salam sosis ve şekerlerin dış kısımlarında yapılan uygulamalarda kullanılan gıda katkı maddeleri E 554 sodyum alüminyum silikat, E 555 potasyum alüminyum silikat, E 556 kalsiyum alüminyum silikat E 559 alüminyum silikattır (132, 133).

E 1452 nişasta alüminyum oktenil süksinat kapsül haldeki vitamin ilaçlarda ve kozmetik ürünlerde topaklanmayı önleyici olarak kullanılır (132-134).

Gıda Katkı Maddeleri Birleşmiş Milletler FAO/WHO ortak Uzmanlar Komitesi (JECFA) tarafında kabul edilebilir günlük alımı ve geçici tolere edilebilir haftalık alımı 1989 yılında 7 mg/kg olarak belirlenmiştir. 2006 yılında bu değeri 1 mg/kg'a düşürülmüştür. Katkı maddeleri dahil olmak üzere tüm Al bileşiklerinde bu değer kabul edilmiştir. Fakat 1 mg/kg alım uygulanabilirliğinin zor olacağı görüşüyle 2011'de düzenlenen toplantıda 2 mg/kg olacak şekilde revize edilmiştir (135).

Tablo 2.4. Alüminyum içeren gıda katkı maddeleri (134)

E kodu	İsim	Besin	Mak. Seviye (mg/l-mg/kg)
E 173	Alüminyum	Sadece pasta ve keklerin süslenmesinde kullanılan şekerlemelerin dış kaplamaları	Belirlenmemiş miktar
E 520	Alüminyum sülfat	Sadece yumurta beyazı	30
E 521	Alüminyum sodyum sülfat		
E 522	Alüminyum potasyum sülfat	Şekerlenmiş, şekerle kaplı meyve ve sebze	200
E 523	Alüminyum amonyum sülfat		
E 541	Sodyum alüminyum fosfat, asidik	Sadece küçük çörekler ve mayalı ürünler	1000
		Sadece reçel veya sürülebilir jöle ile bir arada tutulmuş kontrast renklerdeki dilimlerden üretilmiş ve aromalandırılmış şeker hamuru ile kaplanmış pandispanya keki	400

Tablo 2.4.Devam Alüminyum içeren gıda katkı maddeleri (134)

E kodu	İsim	Besin	Mak. Seviye (mg/l-mg/kg)
E 554	Sodyum alüminyum silikat	Yağda çözünen vitamin preparatları	1500
E 555	Potasyum alüminyum silikat	Tablet ve kaplanmış tablet formundaki gıda maddeleri	Belirlenmemiş miktar
E 556	Kalsiyum alüminyum silikat	Pirinç	Belirlenmemiş miktar
E559	Alüminyum silikat	Sosis	Belirlenmemiş miktar
		Şekerlemeler	Belirlenmemiş miktar
		Baharatlar	30000
		Kalay yağlama ürünleri	30000
		Kurutulmuş toz haldeki besinler	10000
		Tuz	10000
		İşlenmiş peynir	10000
E 1452	Nişasta alüminyum oktenil süksinat	Sadece vitamin preparatı olarak kullanılan takviye edici gıdaların kapsüllemesi amacıyla	35000

2.6.3. Paketleme ve Kullanılan Malzeme ile Alüminyum Maruziyeti

Al sadece gıda katkı maddesi olarak kullanılmamakta ayrıca endüstriyel alanda da tercih edilmektedir. Al düşük yoğunluğa sahiptir ve termal ve elektriksel iletkenliği çok iyidir. Ayrıca gazlara, yağa, ışığa, neme, aşınmaya karşı, düşük ve yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklıdır. Plastik ve kâğıt gibi malzemelerle kolay kombine olarak kullanılabilir. Geri dönüşüm için uygun bir materyaldir. Bu özelliklerinden dolayı Al ambalaj endüstrisinde besin maddelerinin depolanması ve ambalajlanması için Al folyo ve kaplar olarak ve günlük hayatta çeşitli alanlarda yaygın olarak tercih edilmekte ve kullanılmaktadır. İçecek, konserve kutularında ve kolay açılabilir kapaklar da Al'den üretilmektedir. Ambalajların laminasyon malzemeleri de Al içerebilmektedir (59, 128, 136). Ayrıca Türk Gıda Kodeksi, Gıda İle Temas Eden Madde ve Malzemeler Yönetmeliğinde kullanılan madde ve malzemelerin insan sağlığını tehlikeye sokacak, besinin fiziksel ve kimyasal bileşiminde istenmeyen değişimlere yol açacak miktarda geçiş olmaması gerektiği belirtilmiştir (137).

2.6.4. Su ile Alüminyum Maruziyeti

Gerek günlük tüketimiyle gerek besin hazırlama, pişirme gibi alanlarda kullanımıyla yaygın olarak tüketilen su Al taşıma potansiyeli en yüksek olan bileşendir. Doğadan suya Al geçişi söz konusudur ve işlem yapılmamış sularda pH 7 civarında Al konsantrasyonu 1-50 µg/L'dir. Ortamda asitlik arttıkça bu konsantrasyon 1000 µg/L'ye kadar çıkabilmektedir (138). Ayrıca içme sularına katılan alüminyum sülfat gibi yumuşatıcı ajan olarak kullanılan katkı maddelerinin ilavesiyle de sudaki Al miktarının artışı söz konusudur (138). Suda var olan alüminyum miktarı birçok fizikokimyasal ve minerolojik faktörlere bağlı olarak geniş bir aralığa sahiptir. Bu gibi durumlar göz önünde bulundurulduğunda, Al'nin içme suyunda izin verilen maksimum seviyesi WHO tarafından sınırlandırıldığı gibi ülkemizde de 'İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik' ile 200 µg/L olarak sınırlandırılmıştır (139, 140)

Lopez ve ark. (44) tarafından yapılan çalışmalarda içme suyunda yaklaşık 4,2 µg/L, Mesquita ve ark. (141) tarafından yapılan çalışmada musluk suyunda yaklaşık 62 µg/L olacak şekilde 200 µg/L altında Al içeriği olduğu bulunmuştur. Khanhuathon ve ark. (142) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Al konsantrasyonu içme sularında (5 – 32 µg/L) 200 µg/L altında iken musluk sularında (153 – 583 µg/L) 200 µg/L'nin üstünde olduğu görülmüştür. İçme sularında Al konsantrasyonu kontrol altında tutulabilirken musluk sularında bulaşan olması nedeniyle Al konsantrasyonu daha yüksek olabilmektedir. Bu nedenle sudan Al geçişini minimum seviyede tutmak için su tüketimi, gıda ve ilaç üretimi gibi aşamalarda Al konsantrasyonu kontrolü mümkün olan su ve su kaynakları tercih edilmelidir.

2.6.5. Anne Sütü ve Formül Mamalar ile Alüminyum Maruziyeti

Anne sütü ve/veya formül mama özellikle 0-6 aylık dönemde bebeklerin tükettiği tek besindir. 0-6 ay sonrası ek besinle beraber anne sütü ve/veya formül mamanın tüketimi devam etmektedir. Al sağlık üzerine etkileri araştırılmaya devam etmekle beraber özellikle erken doğan bebeklerde GİS tam olarak gelişmediği için Al maruziyetleri toksisite riskine yol açabilmektedir. Bebekler için Al maruziyeti kaynakları olarak ise gelişimleri boyunca tükettikleri anne sütü ve/veya formül mamaların olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Chao ve ark. (143) tarafından yapılan çalışmada Al konsantrasyonu kolostrumda 56,45 µg/L, geçiş sütünde 36,57 µg/L, olgun sütte ise 13,44 µg/L olduğu belirlenmiştir. Bir başka çalışmada ise anne sütü 4-65 µg/L aralığında Al konsantrasyonuna sahipken formül mamalar 100-900 µg/L konsantrasyona sahip olduğu bulunmuştur (144).

Anne sütü haricinde formül mamalarda ise Al kontaminasyonu 25 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (145). Anne sütüne kıyasla formül mamalarda Al konsantrasyonu 1-40 kat daha fazla olabilmektedir (145). Formül mamalarda çeşitli konsantrasyonlarda Al vardır. Yapılan çalışmalarda formül mamaların ortalama Al konsantrasyonu içeriği Türkiye'de ki ithal edilen mamalarda 10,925-1211 µg/L (146), Nijerya'da 58 µg/L, İngiltere'de süt bazlı formül mamada 92 µg/L, soya bazlı formül mamada 101 µg/L, Amerika'da süt bazlı formül mamada 150 µg/L, soya bazlı formül

mamada 460 µg/L'dir (147). Burrell ve ark. (148) tarafından yapılan çalışmada formül mamalarda Al konsantrasyonu 176-700 µg/L aralığında bulunurken soya bazlı mamalarda daha yüksek bulunmuştur. Soya bazlı mamalarda süt bazlı mamalara göre Al konsantrasyonu soyanın toprakta üretiminden kaynaklandığı düşünülerek daha da yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu görülmüştür. Bu konsantrasyonlarda formül mama tüketen bebekler inek sütü bazlı formül mamalar için yaklaşık 27 mg/gün, soya bazlı formül mamalar için yaklaşık 106 mg/gün Al'ye maruz kalabilmektedir (145).

Yeni doğanlar anne sütü ve formül mama tüketimiyle yaşamlarının ilk zamanlarından itibaren Al'ye maruz kalmaktadır. Bu durum da çocukluk, yetişkinlik, yaşlılık dönemlerinde görülebilecek olan sağlık sorunlarıyla Al maruziyetinin ilişkisinin değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Al kontaminasyonu farkındalığı geçmiş yıllara dayansa da günümüzde hala formül mamaların Al konsantrasyonları yüksek seviyelerde olabilmektedir (149).

2.7. Parenteral Ürünler ile Alüminyum Maruziyeti

PN solüsyonlarında Al varlığı ilk kez 1980'li yıllarda tespit edilmiştir ve günümüzde hala tam olarak bu soruna çözüm bulunamamıştır (150, 151). FDA PN solüsyonlarından Al'nin elimine edilmesi gerektiğini belirtmiştir ve 1991'de ASCN ve ASPEN tarafından alt sınır değerleri kabul edilmiştir (152).

Tablo 2.5. Al için ASPEN/ASCN ve FDA tarafından kabul edilen limitler

	Güvenli doz (µg /kg/gün)	Güvenli olmayan doz (µg /kg/gün)	Toksik doz µg /kg/gün	GHPS (µg/L)	KHPS (µg/L)
ASCN/ ASPEN	~2	~15-30	~ 60	-	-
FDA	≤5	> 5	-	≤25	-

GHPS: Geniş hacimli parenteral solüsyon

KHPS: Küçük hacimli parenteral solüsyon

Koo ve ark. (151) tarafından yapılan çalışmada PN solüsyonlarında Al konsantrasyonu en yüksek kalsiyum ve potasyum içeren tuzlar, multivitaminler, folik asit, askorbik asit ve konsantre albüminde tespit edilirken (500 µg/L<), en düşük amino asit solüsyonları, steril su, dekstroze, sodyum, potasyum, kalsiyum, bakır ve krom tuzlarında (<50 µg/L) tespit edilmiştir.

Recknagel ve ark. (153) tarafından yapılan bir çalışmada kalsiyum ve fosfat solüsyonları (29-12000 µg/L), C vitamini (700-1200 µg/L), iz elementler (67-12000 µg/L) gibi küçük volümlü PN solüsyonlarında yüksek konsantrasyonlarda Al görülmüştür. Lipit emülsiyonları ve amino asit solüsyonlarında (25-55 µg/L) düşük Al konsantrasyonuna rastlanmıştır.

Türkiye’de bu konu ile ilgili ilk yapılan çalışmalardan biri olan Baydar ve ark. (154) tarafından yapılan analizlerde PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları 58,4-1232,0 µg/L olarak belirlenmiştir.

Popinska ve ark. (155) tarafından yapılan bir çalışmada Al içeriği belirlenen solüsyonlardan iki farklı PN solüsyonu hazırlanmıştır. PN solüsyon 1 (S1)’in Al konsantrasyonu 55 µg/L, PN solüsyonu 2 (S2)’nin Al konsantrasyonu 90 µg/L olarak hesaplanmıştır. S1 ve S2 alan bebek ve çocuklara verilen bu solüsyonların Al konsantrasyonları 6,6-10,8 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Solüsyonların ASPEN ve ASCN’nin güvenli sınır olarak kabul ettiği 2 µg/kg/gün’ü aştığı görülmüştür.

Bohrer ve ark. (156) tarafından yapılan çalışmada amino asit solüsyonları, elektrolitler, lipit emülsiyonları, vitaminler, iz elementler ve albümin gibi 35 farklı PN solüsyonu Al kontaminasyonunun saptanması için analiz edilmiştir. En yüksek konsantrasyonlar sistein, NaOH, C vitamini, biyotin, glukonat, Fe ve krom tuzlarında saptanırken, en düşük lipit emülsiyonları, amino asitler, glukoz, HCl, asetik asit, KCl, NaCl ve heparinde tespit edilmiştir. Ayrıca aynı firmaya ait olsa da üretilen partiler arasında bile Al konsantrasyonları arası farklılık görülebilmektedir. Farklı üretim süreçlerinden kaynaklı kontaminasyon olabileceği gibi ürünün muhafaza edildiği kabın malzemesi ve raf ömrüyle de ilişkili olabilmektedir.

Poole ve ark. (157) tarafından yapılan bir çalışmada PN’de kullanılan solüsyonlar üretici firmalardan temin edilerek her üründen üç parti analiz edilmiş. Ürünlerin üzerinde Al miktarları belirtilmiş olup analiz sonucu bütün ürünlerin etikette belirtilen miktarlardan daha az Al konsantrasyona sahip olduğu görülmüştür. Geniş hacimli solüsyonlar 25 µg /L’nin altında (<5-20 µg /L) değerlere sahipken en yüksek Al konsantrasyonu %70’lik dekstroz solüsyonunda tespit edilmiştir. Küçük hacimli solüsyonlarda ise etikette belirtilen Al değerlerinin altında (1-9972 µg /L) miktarlar

tespit edilmiştir. En yüksek Al konsantrasyonu potasyum fosfat, sodyum fosfat ve kalsiyum glukonatta tespit edilmiştir (157).

PN solüsyonlarının Al kontaminasyonu sonucu yetişkin ya da bebeklerin Al'ye maruziyeti kısa ve uzun dönem etkileri ve kullanılan solüsyonlardaki Al konsantrasyonları çalışmalarla ortaya konmuştur (82, 156, 158-170). Literatürdeki PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları ile ilgili çalışmalarda bulunan glukoz, amino asit, lipit solüsyonlarının miktarları Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. Farklı çalışmalardaki PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$)

	Glukoz solüsyonu	Amino asit solüsyonu	Lipit solüsyonu
Bishop ve ark 1997 (158)	<1	1,5	0,1 – 0,3
Popinksa ve ark 1999 (155)	16	30 - 121	30 - 180
Bohrer ve ark 2002 (156)	9 - 17	21 - 737	28 - 41
Brown ve ark 2008 (171)	12,5	3,1 - 5,9	13
Oliveira ve ark 2010 (162)	4,6 - 19,2	90,1 - 124	19,7 - 112,6
Poole ve ark 2010 (168)	7	<5	15
Fewtrell ve ark 2011 (172)	-	30	2
Poole ve ark 2011 (157)	11 – 219	<5 - 11	<5 - 17
Migaki ve ark 2012 (173)	25	25	-

2.8. Alüminyum Tayininde Kullanılan Yöntemler

Literatürde Al analizinin yapılmasıyla ilgili farklı yöntemler söz konusudur. Sıvı kromatografisi (174), spektrofotometre (175), flüorimetri (176) ve atomik spektroskopisi (177) bu yöntemlerdendir. Bu yöntemlerin hepsi çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. En güçlü yöntemlerden olan indüktif olarak eşleştirilmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) ve indüktif olarak eşleştirilmiş plazma- atomik emisyon spektrometresi (ICP-AES) bile çeşitli dezavantajlara sahiptir ve bu cihazlarla analiz oldukça maliyetlidir (178). Ancak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) tekrarlanabilirliği, geniş lineer aralığa sahip olması, diğer yöntemlere göre daha ucuz olması gibi avantajlarından dolayı Al tayininde tercih edilen yöntemlerdendir ve son yıllarda Al analizleri için popülerlik kazanmaktadır (178-180).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Yetişkin ve yeni doğan kullanımına uygun sekiz farklı parenteral nütrisyon solüsyonu temin edilmiştir. İncelenen PN solüsyonlarının yedisi (PN1, PN2, PN4, PN5, PN6, PN7 ve PN8) yetişkin, biri yeni doğan (PN3) kullanımına uygundur. Analiz edilen PN solüsyonları üç bölmeli kullanıma hazır üçü bir arada olarak adlandırılan solüsyonlardır. Üçü bir arada torbaların bir bölmesinde glukoz çözeltisi, bir bölmesinde amino asit çözeltisi, bir bölmesinde lipit emülsiyonu bulunmaktadır (Bkz. Şekil 2.1). PN solüsyonlarının etiket bilgilerine göre içerikleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Ürünler 2017 kasım-aralık aylarında Trabzon’daki hastanelerin eczanelerinden temin edilmiştir. PN1-8 solüsyonlarının son kullanma tarihleri sırasıyla 12.2018 (Belçika), 07.2019 (Belçika), 08.2018 (Belçika), 05.2019 (İsveç), 12.2017 (İsveç), 01.2019 (İsveç), 03.2019 (İsveç), 09.2018 (İsveç)’dir. Al analizi, yağ tayini, nem tayini Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Enerji tayini ve kül tayini Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü’nde gerçekleştirilmiştir. Protein tayini Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi’nde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1. Üçü bir arada PN solüsyonlarının içerikleri

Örnek Adı	Glukoz Solüsyonu	Amino Asit Solüsyonu	Lipit Solüsyonu
PN1	Anhidroz glukoz, Kalsiyum klorür Hidroklorik asit Enjeksiyonluk su	L-Lösin, L-Fenilalanin, L-Metiyonin, L-Lizin, L-İzolösin, L-Valin, L-Treonin, L-Triptofan, L-Alanin, L-Arginin, Glisin, L-Histidin, L-Prolin, L-Serin, L-Tirozin Sodyum asetat Sodyum gliserofosfat 5H ₂ O Potasyum Klorür Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Klorür, Asetik Asit, Enjeksiyonluk su	Rafine soya yağı Rafine zeytinyağı Saflaştırılmış yumurta fosfatidi Gliserol Sodyum oleat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su
PN2	Anhidroz glukoz, Kalsiyum klorür Hidroklorik asit Enjeksiyonluk su	L-Lösin, L-Fenilalanin, L-Metiyonin, L-Lizin, L-İzolösin, L-Valin, L-Treonin, L-Triptofan, L-Alanin, L-Arginin, Glisin, L-Histidin, L-Prolin, L-Serin, L-Tirozin) Sodyum asetat Sodyum gliserofosfat 5H ₂ O Potasyum Klorür Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Klorür, Asetik Asit, Enjeksiyonluk su	Rafine soya yağı Rafine zeytinyağı Saflaştırılmış yumurta fosfatidi Gliserol Sodyum oleat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su

Tablo 3.1. Devam Üçü bir arada PN solüsyonlarının içerikleri

Örnek Adı	Glukoz Solüsyonu	Amino Asit Solüsyonu	Lipit Solüsyonu
PN3	Glukoz	Alanin, Arjinin, Aspartik asit, Sistein, Glutamik asit, Glisin, Histidin, İzolösin, Lösin, Lizin, Metionin, Ornitin hidroklorür, Fenilalanin, Prolin, Serin, Taurin, Treonin, Triptofan, Tirozin, Valin, Sodyum klorür, Potasyum asetat, Kalsiyum klorür, Magnezyum asetat, Sodyum gliserofosfat, Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Malat, Klorür	Rafine zeytinyağı Rafine soya fasülyesi yağı
PN4	Anhidroz glukoz Enjeksiyonluk su	Alanin, Aspartik asit, Glisin, İzolösin, Lizin, Fenilalanin, Serin, Triptofan, Valin, Arjinin, Glutamik asit, Histidin, Lösin, Metiyonin, Prolin, Treonin, Tirozin, Sodyum gliserofosfat (anhidro), Potasyum klorür, Kalsiyum klorür, Magnezyum sülfat, Sodyum asetat, Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Glasiyal asetik asit, Enjeksiyonluk su	Saflaştırılmış soya fasülyesi yağı Saflaştırılmış yumurta fosfalipidi Gliserol Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su

Tablo 3.1.Devam Üçü bir arada PN solüsyonlarının içerikleri

Örnek Adı	Glukoz Solüsyonu	Amino Asit Solüsyonu	Lipit Solüsyonu
PN5	Anhidroz glukoz Enjeksiyonluk su	Alanin, Aspartik asit, Glisin, İzolösin, Lizin, Fenilalanin, Serin, Triptofan, Valin, Arjinin, Glutamik asit, Histidin, Lösin, Metiyonin, Prolin, Treonin, Tirozin Sodyum gliserofosfat (anhidrozo) Potasyum klorür Kalsiyum klorür, Magnezyum sülfat Sodyum asetat Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat Glasiyal asetik asit, Enjeksiyonluk su	Saflaştırılmış soya fasülyesi yağı Saflaştırılmış yumurta fosfalipidi Gliserol Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su
PN6	Glukoz	Alanin, Arjinin, Glisin, Histidin, İzolösin, Lösin, Lizin, Metiyonin, Fenilalanin, Prolin, Serin, Taurin, Treonin, Triptofan, Tirozin, Valin, Kalsiyum Klorür, Sodyum gliserofosfat, Magnezyum sülfat, Potasyum klorür, Sodyum asetat, Çinko sülfat Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Glasiyal asetik asit	Soya fasülyesi yağı, Orta zincirli trigliseridler, Zeytin yağı, Balık yağı (Omega 3 yağ asitlerinden zengin) Gliserol Saflaştırılmış yumurta fosfolipidleri Sodyum oleat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su

Tablo 3.1.Devam Üçü bir arada PN solüsyonlarının içerikleri

Örnek Adı	Glukoz Solüsyonu	Amino Asit Solüsyonu	Lipit Solüsyonu
PN7	Glukoz	Alanin, Arjinin, Glisin, Histidin, İzolösin, Lösin, Lizin, Metiyonin, Fenilalanin, Prolin, Serin, Taurin, Treonin, Triptofan, Tirozin, Valin, Kalsiyum Klorür, Sodyum gliserofosfat, Magnezyum sülfat, Potasyum klorür, Sodyum asetat, Çinko sülfat Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Glasiyal asetik asit	Soya fasülyesi yağı, Orta zincirli trigliseridler, Zeytin yağı, Balık yağı (Omega 3 yağ asitlerinden zengin) Gliserol Saflaştırılmış yumurta fosfolipidleri Sodyum oleat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su
PN8	Glukoz	Alanin, Arjinin, Glisin, Histidin, İzolösin, Lösin, Lizin, Metiyonin, Fenilalanin, Prolin, Serin, Taurin, Treonin, Triptofan, Tirozin, Valin, Kalsiyum Klorür, Sodyum gliserofosfat, Magnezyum sülfat, Potasyum klorür, Sodyum asetat, Çinko sülfat Na ⁺ , K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Fosfat, Asetat, Glasiyal asetik asit	Soya fasülyesi yağı, Orta zincirli trigliseridler, Zeytin yağı, Balık yağı (Omega 3 yağ asitlerinden zengin) Gliserol Saflaştırılmış yumurta fosfolipidleri Sodyum oleat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su

3.2. Metot

3.2.1. Alüminyum Tayini

Al analizi sırasında kullanılan bütün kimyasallar ve çözeltiler YPSK analitik saflıktadır. Kullanılan bütün çözeltiler 0.45 μ 'luk filtreden geçirildikten sonra kullanılmıştır. Al analizi sırasında kullanılan kimyasal malzemeler; hidroklorik asit (HCl), 5-sulfokinolin-8-ol (HQS), bis(2-hidroksimetil)iminotris(hidroksimetil) metan (Bis-Tris), tetrabutilamonyum bromür (TBABr), sodyum klorür (NaCl), asetonitril (CH₃CN), nitrik asit (HNO₃) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, Amerika) temin edilmiştir.

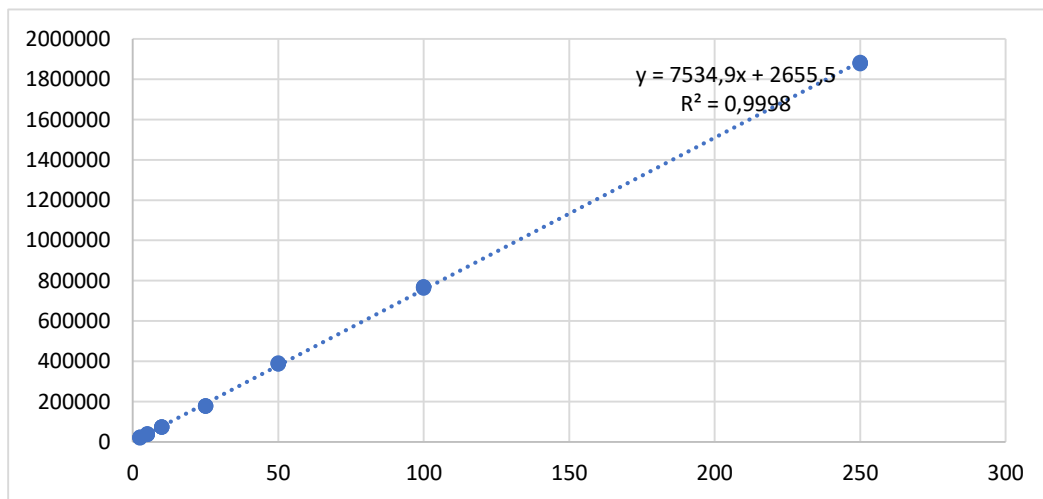
Kromatografik ölçümler; LC-20AT pompa, DGU-20a5 gaz giderici, SIL-20A oto örnekleyici, CTO-10ASVP kolon fırını ve RF-20A floresans detektörden oluşan Shimadzu marka prominence serisi YPSK cihazı (Kyoto, Japonya) kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Analizlerde analitik kolon olarak Gl Sciences İner Sustain C18 (5 μ m, 4.6 x 250 mm) (Japonya) kullanılmıştır. Ayrıca çalışmada otomatik pipet (10 - 100 μ L, 20 - 200 μ L, 100 - 1000 μ L ve 1000 - 5000 μ L) (İso Lab, Almanya), pH metre (HI 221-Hanna, Amerika), hassas terazi (PA214C, Amerika), vorteks (Heidolph, Almanya), ultrasonik banyo (3300MH Sonica, Milano, İtalya) kullanılmıştır.

Solüsyonların YPSK analizi floresans dedektör (YPSK-FD) kullanılarak Shibukawa ve ark. (181) tarafından kullanılan yöntem ile gerçekleştirilmiştir. 10 mM Bis-Tris, 0,3 mM HQS, 7,0 mM TBABr, 70 mM NaCl, %18 asetonitril ile hareketli faz çözeltisi elde edilmiştir. Ayrıca hareketli fazı oluşturan çözeltilerin iki katı miktarları kullanılarak örnek hazırlama çözeltisi hazırlanmıştır. Nitrik asitte beklettiğimiz plastik tüplere PN solüsyonlarını (3 ml) konulmuştur ve üzerine örnek hazırlama çözeltisi (3 ml) ilave edilmiştir. PN solüsyonu ve örnek hazırlama solüsyonu ile hazırlanan bütün çözeltiler süzöldükten (0,45 μ m) sonra viallere konulmuştur. YPSK-FD yöntem şartları Tablo 3.2'de belirtilen şekilde Al yürütülmüştür. Hareketli faz (10 mM Bis-Tris, 0,3 mM HQS, 7,0 mM TBABr, 70 mM NaCl, %18 asetonitril) 1 ml/dk akış hızında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.2. YPSK-FD yöntem şartları

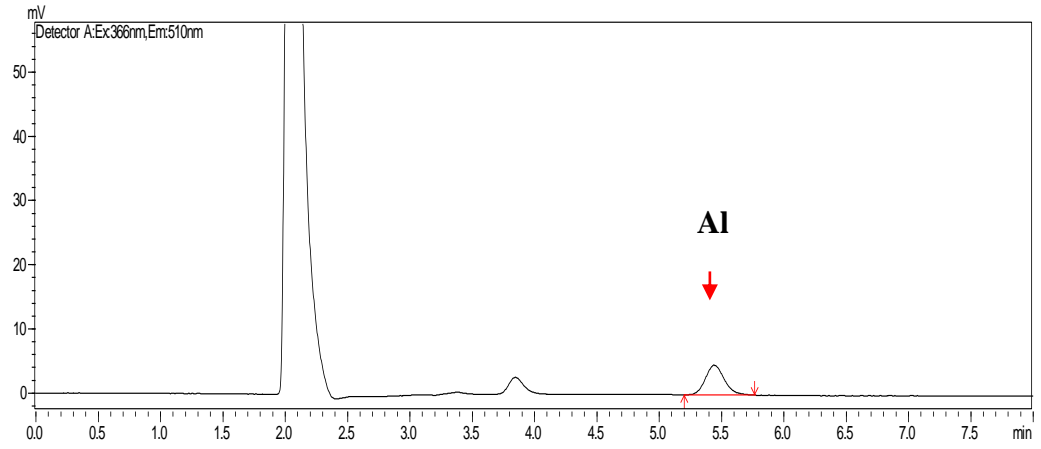
Yöntem Şartları	
Kolon	C ₁₈ (5µm, 4.6 x 250 mm)
Dedektör	Floresans Dedektör
Eksitasyon dalga boyu	366 nm
Emisyon dalga boyu	510 nm
Hareketli faz	10 mM Bis-Tris, 0,3 mM HQS, 7,0 mM TBABr, 70 mM NaCl, %18 Asetonitril
Kolon sıcaklığı	25 °C
Kolon akış hızı	1 mL/dk
Enjeksiyon hacmi	20 µL

Standart çözeltiler 5 µg/L, 10 µg/L, 25 µg/L, 50 µg/L, 100 µg/L ve 250 µg/L olacak şekilde hazırlanmıştır. Standart çözeltilerin analiz edilmesi ile elde edilen pik alanları lineer regresyon analizine tabi tutulmuş ve elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 3.1.'de verilmiştir. Yöntemin doğruluğunu kanıtlamak için standart ekleme metodu kullanılmıştır. Bu metotla ekstraksiyon öncesinde bilinen örneğe stok çözelti (25 µg/L) ilave edilmiştir. Bulunan değer gerçek değer ile karşılaştırılmış ve yöntem doğruluğu % doğruluk olarak ifade edilmiştir. Yöntem doğruluğu %96,20026'dır ve bağıl standart sapma (RSD) 2,57'dir.

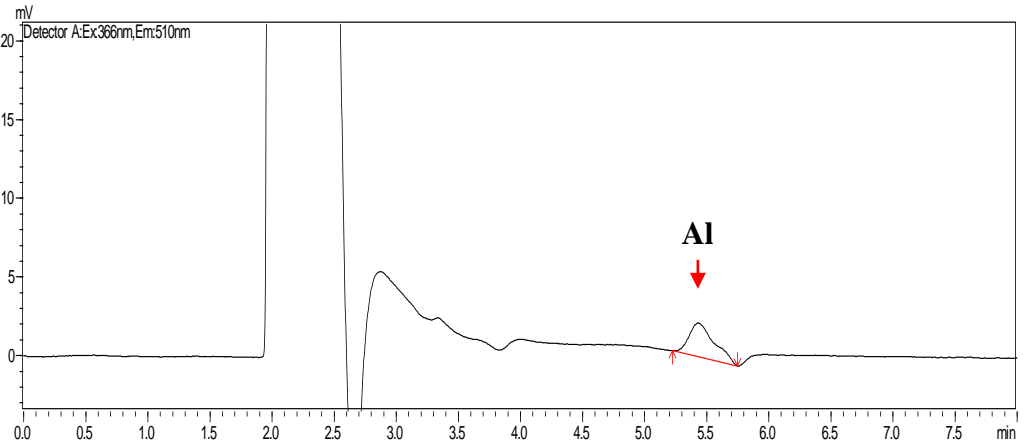
Şekil 3.1. YBSK kalibrasyon eğrisi

PN solüsyonlarının YPSK kromatogramları Şekil 3.2.-3.25'deki gibidir.

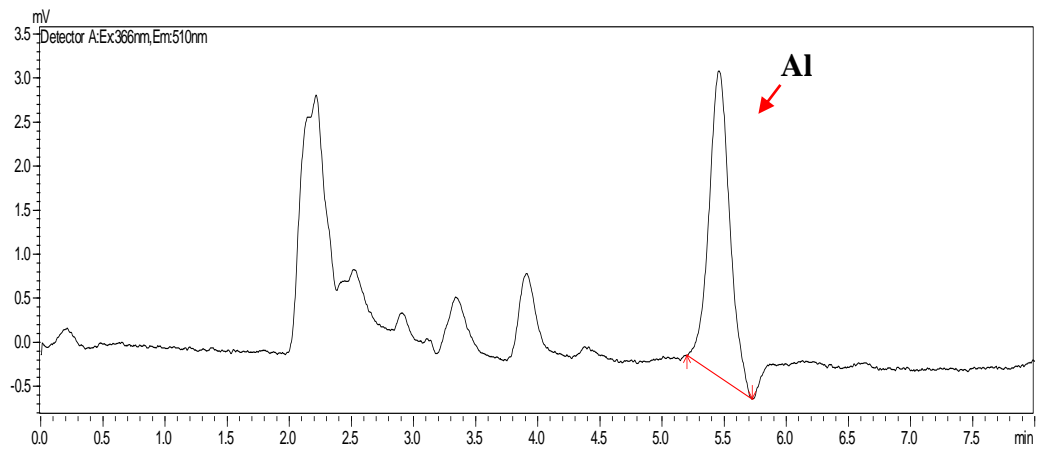
Şekil 3.2. PN1 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



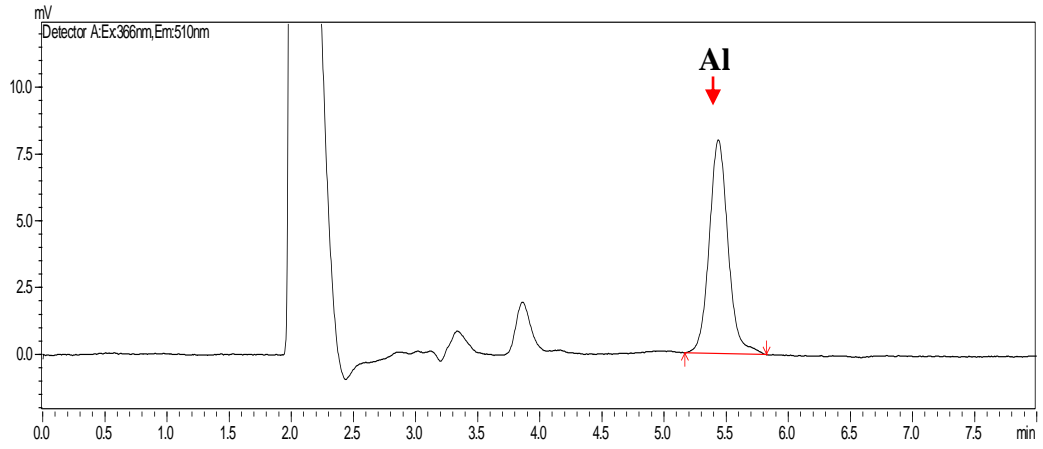
Şekil 3.3. PN1 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



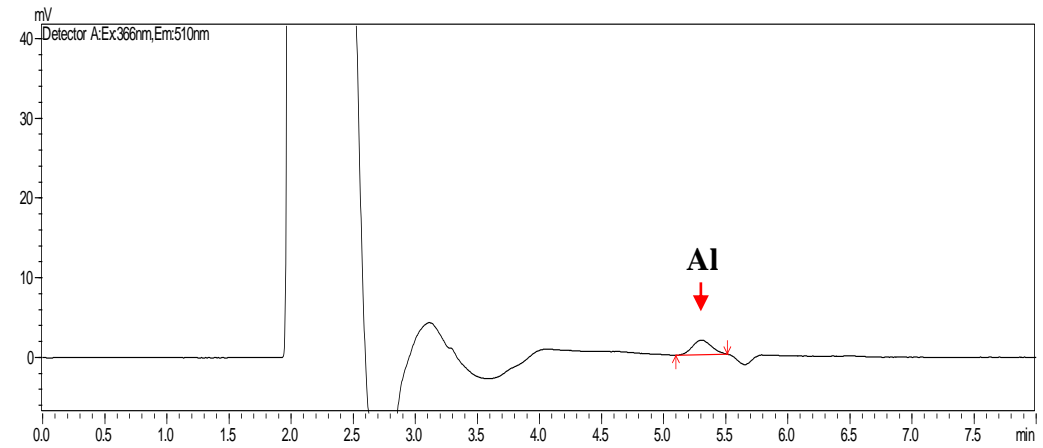
Şekil 3.4. PN1 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



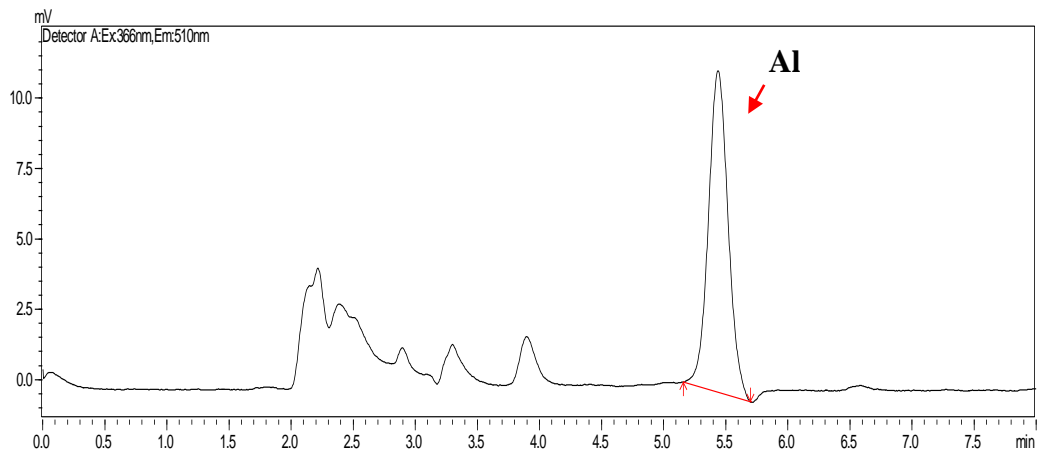
Şekil 3.5. PN2 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



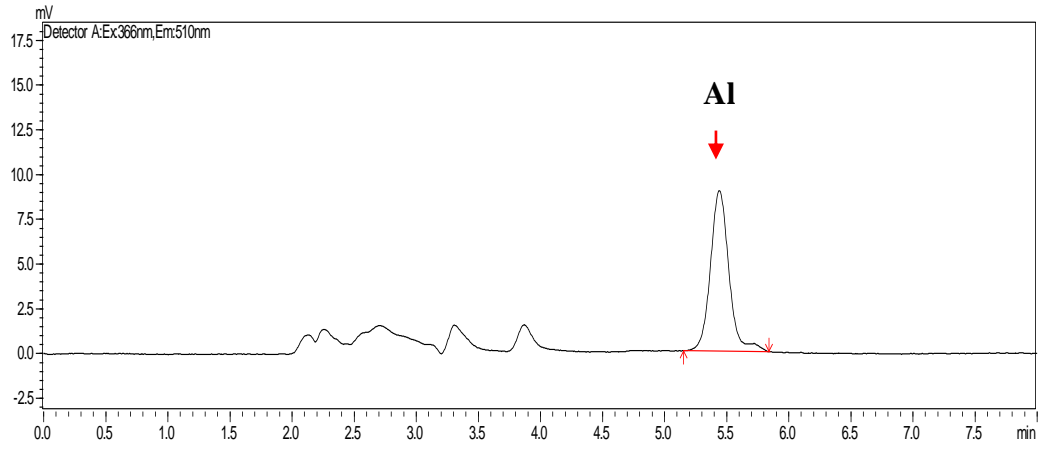
Şekil 3.6. PN2 amino asit solüsyonu AL konsantrasyonu kromatogramı



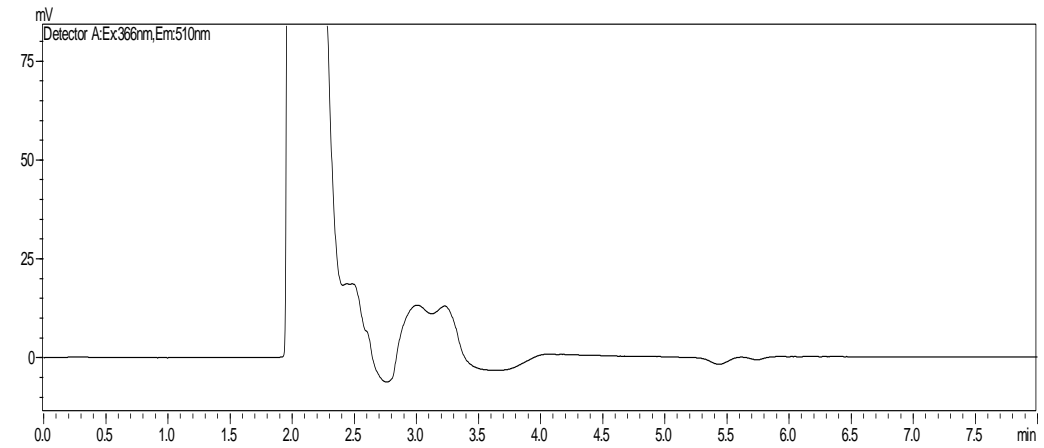
Şekil 3.7. PN2 lipit solüsyonu AL konsantrasyonu kromatogramı



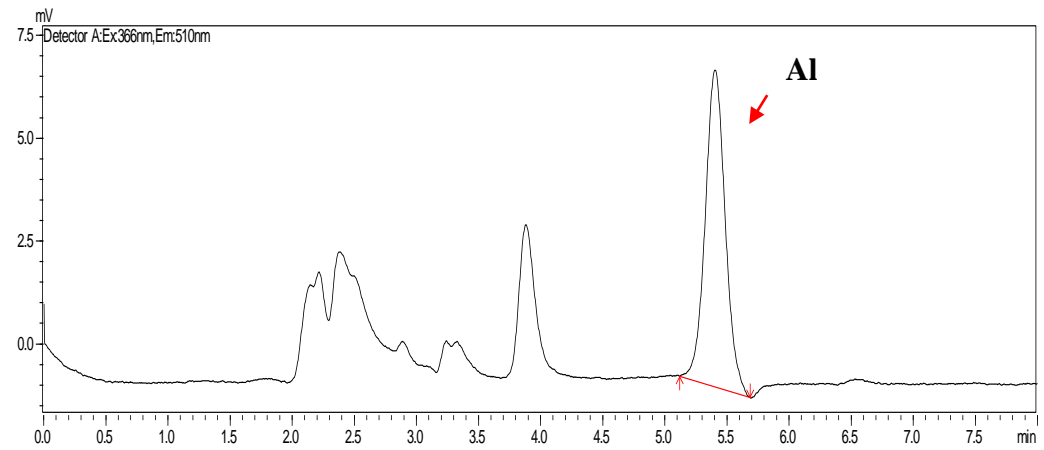
Şekil 3.8. PN3 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



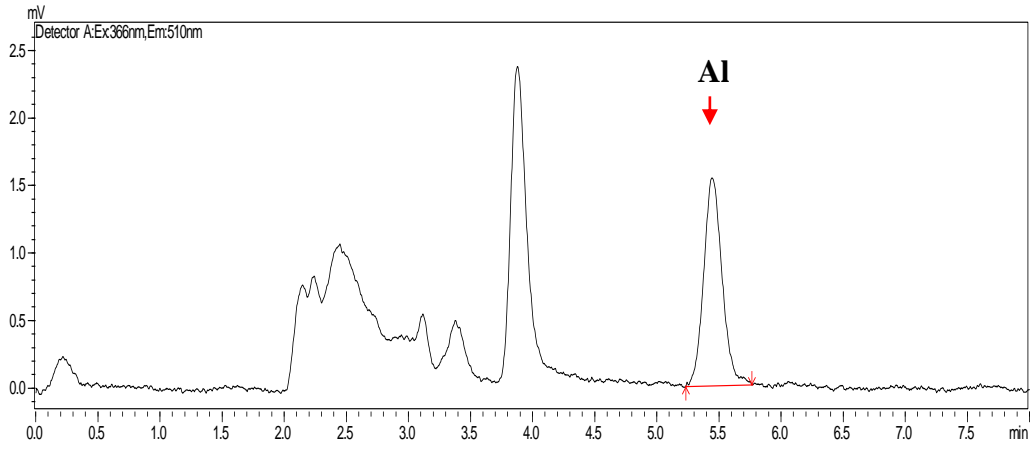
Şekil 3.9. PN3 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



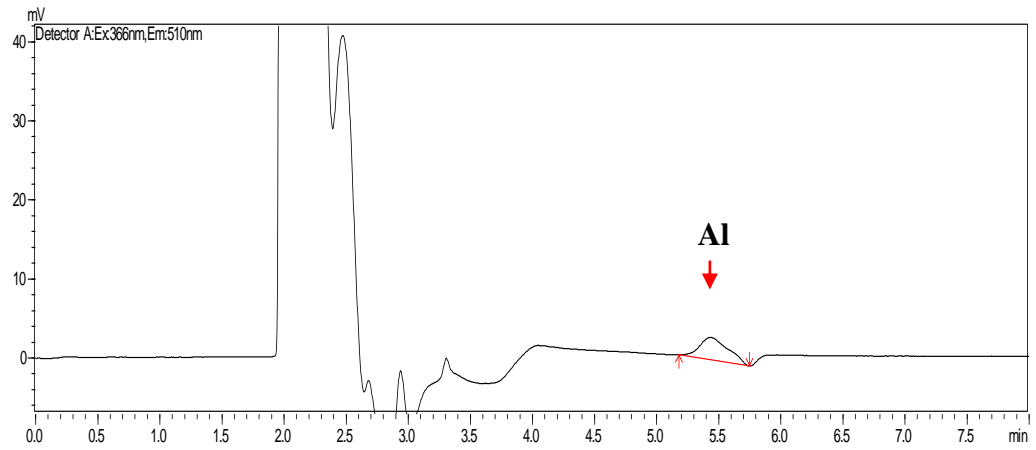
Şekil 3.10. PN3 lipid solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



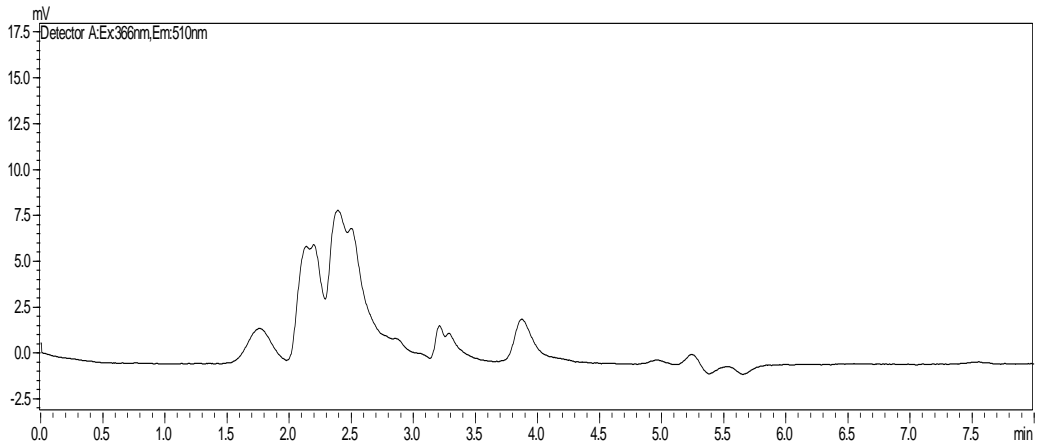
Şekil 3.11. PN4 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



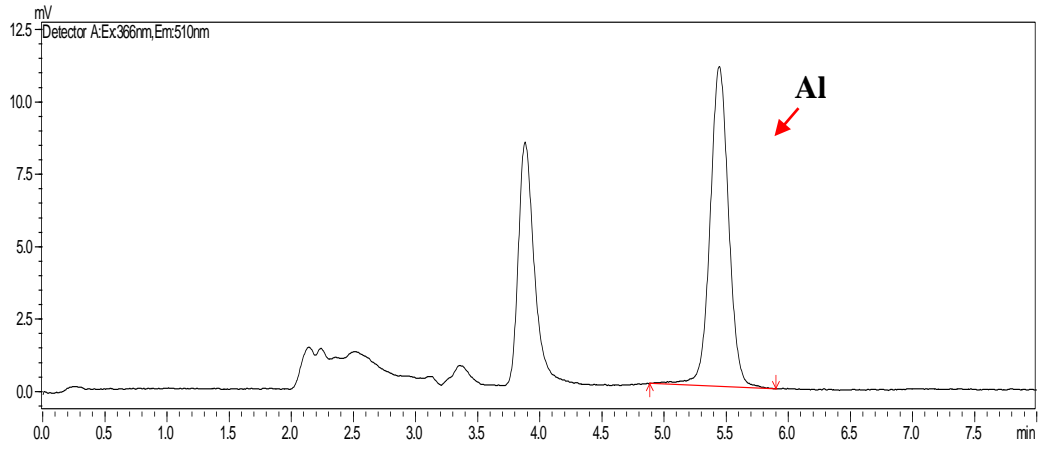
Şekil 3.12. PN4 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



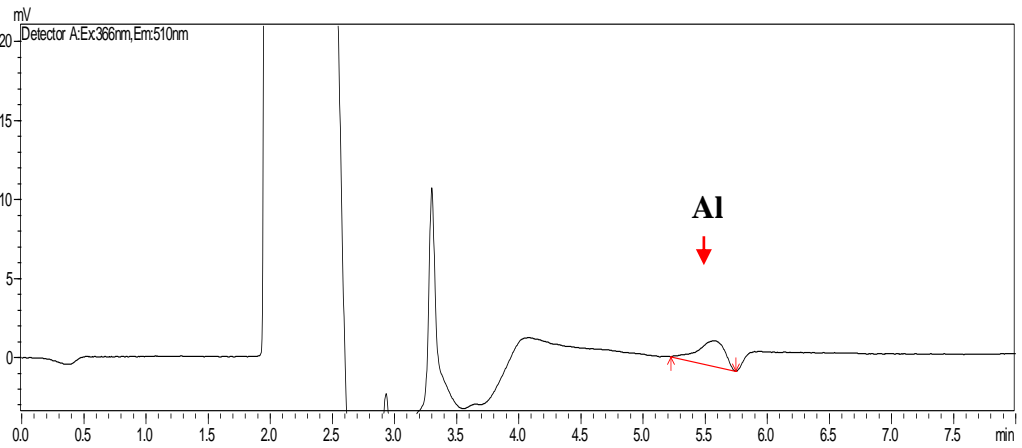
Şekil 3.13. PN4 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



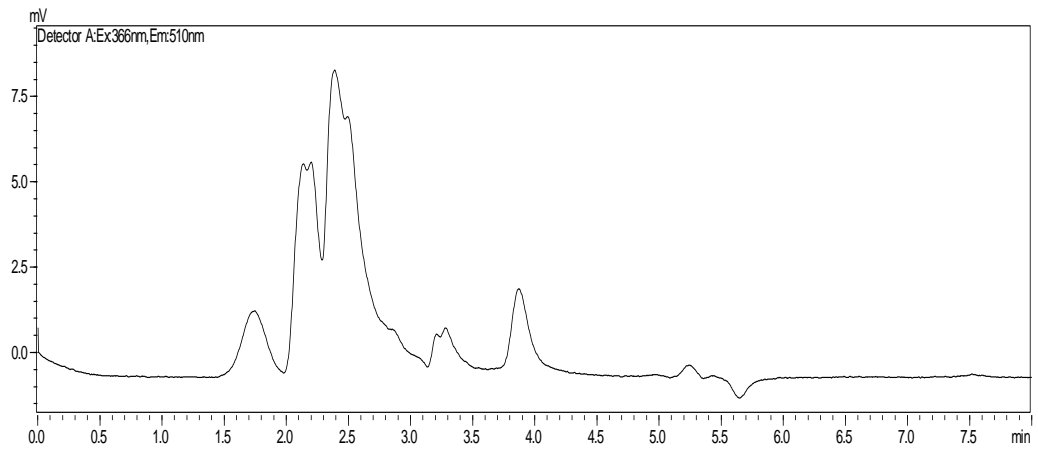
Şekil 3.14. PN5 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



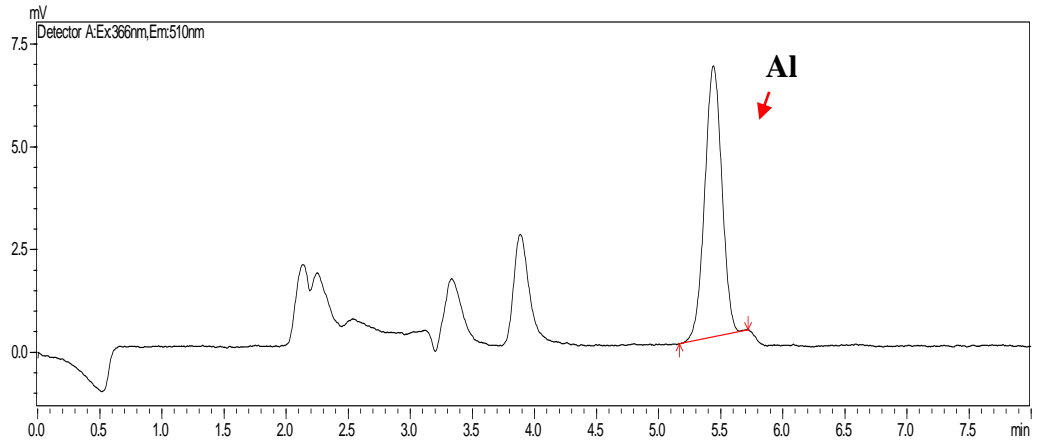
Şekil 3.15. PN5 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



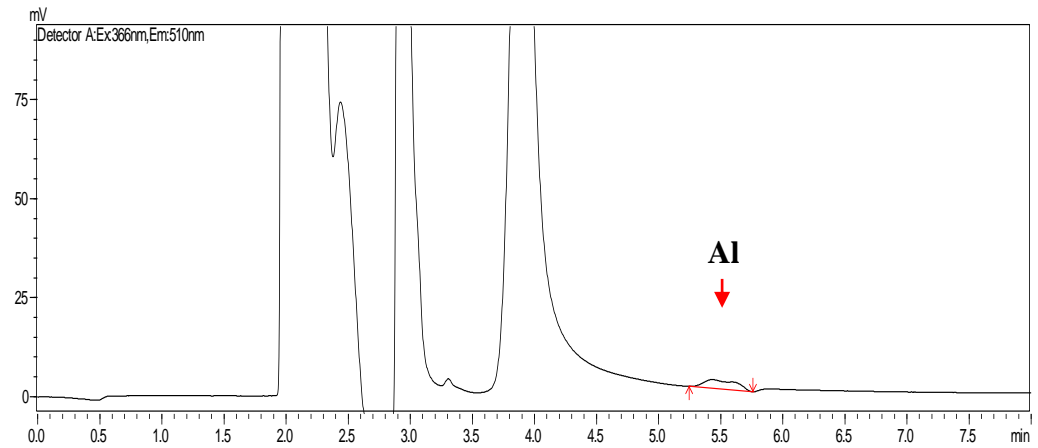
Şekil 3.16. PN5 lipid solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



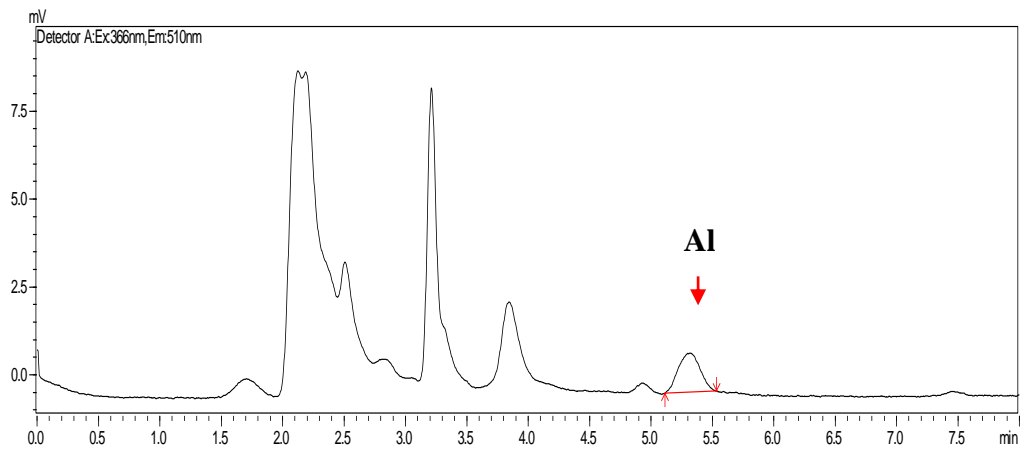
Şekil 3.17. PN6 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



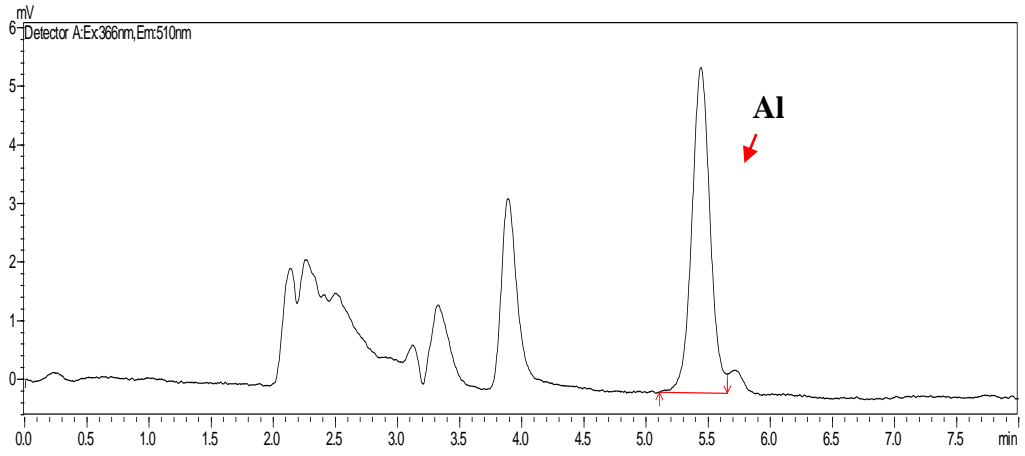
Şekil 3.18. PN6 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



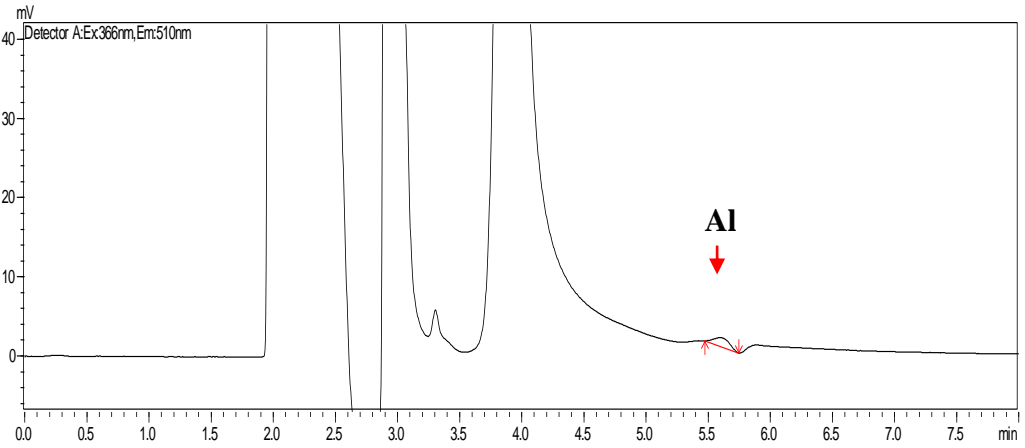
Şekil 3.19. PN6 lipid solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



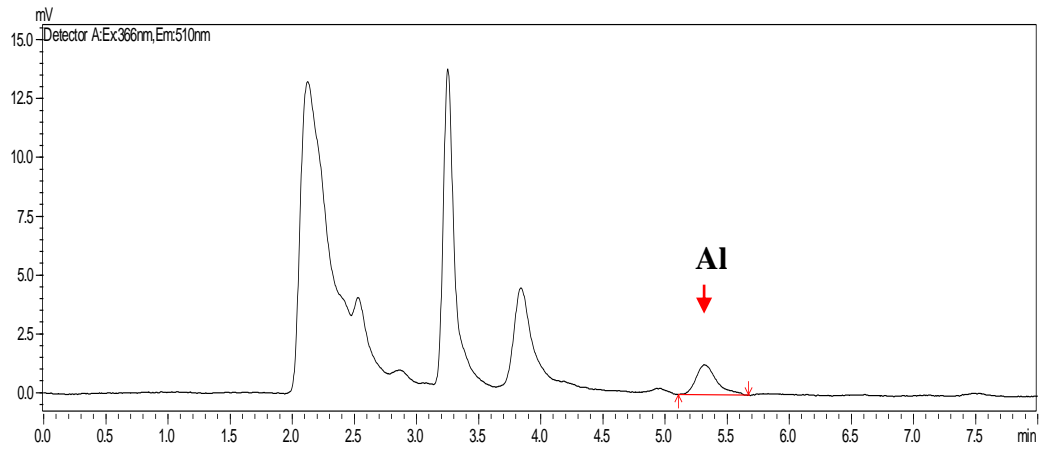
Şekil 3.20. PN7 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



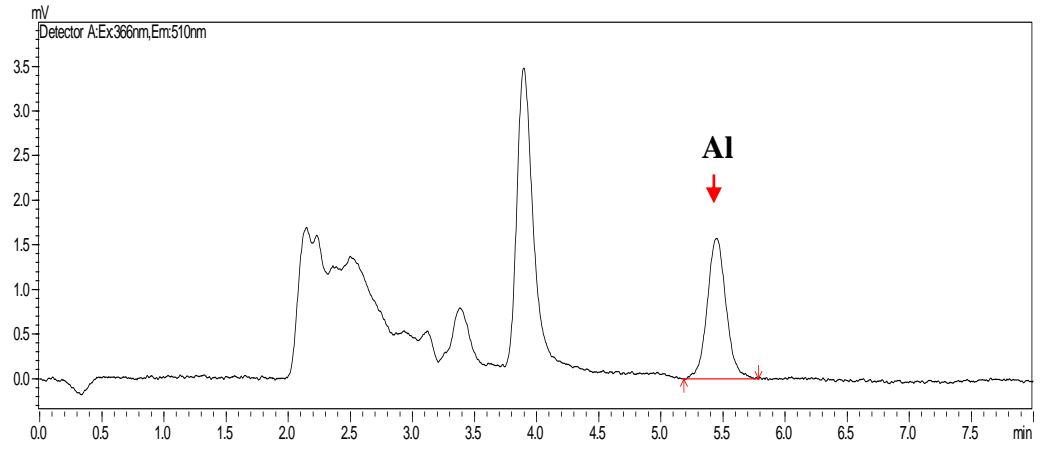
Şekil 3.21. PN7 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



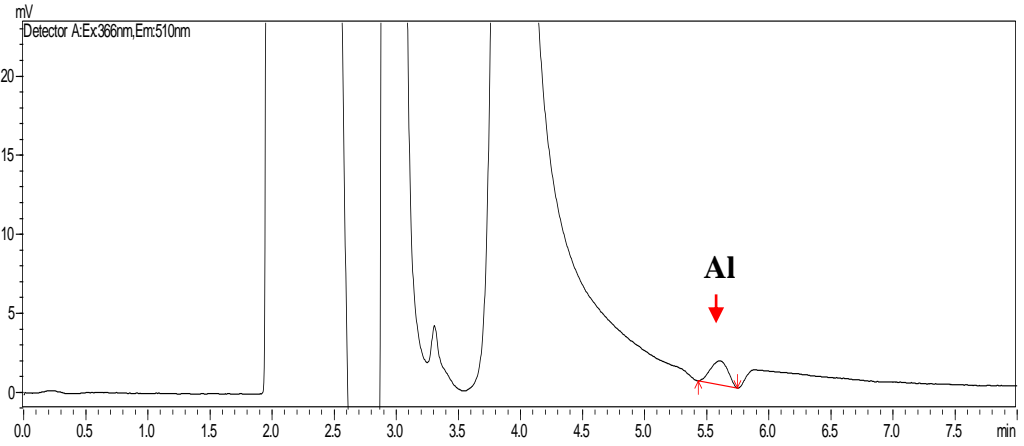
Şekil 3.22. PN7 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



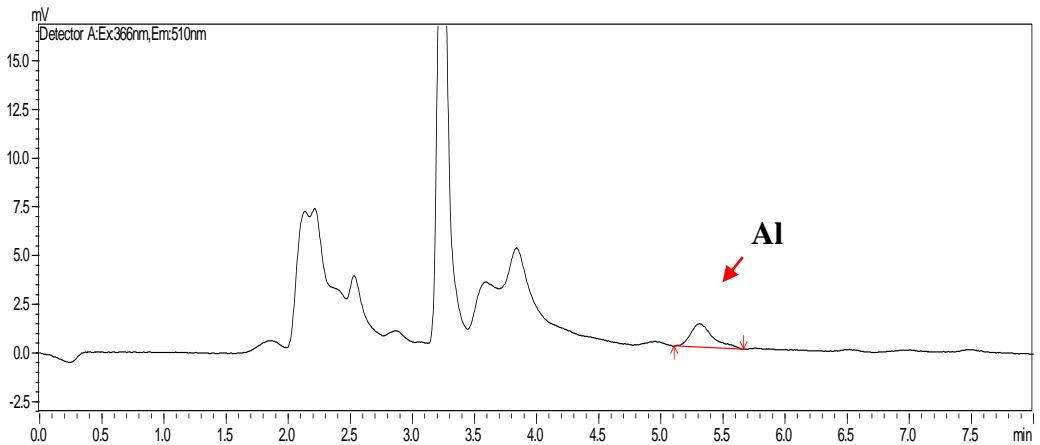
Şekil 3.23. PN8 glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



Şekil 3.24. PN8 amino asit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



Şekil 3.25. PN8 lipit solüsyonu Al konsantrasyonu kromatogramı



3.2.2 Yağ Tayini

PN Solüsyonlarında Soxhelet Ekstraksiyonu ile Yağ Tayini

Karışım olarak hazırlanmış numuneler (PN1-8) 5 g tartılarak kartuşlara konulmuştur. Soxhelet düzeneğine yerleştirilen kartuşlar 8 saat *n*-hekzan ile ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Ekstraksiyon sonrasında toplanan *n*-hekzan alçak basınç altında uzaklaştırılmıştır. Darası alınan balonlar, *n*-hekzan uçurulduktan sonrada tartılmıştır. Aradaki fark ile yağ miktarı hesaplanmıştır (182).

PN Solüsyonlarında *n*-Hekzan Ekstraksiyonu ile Yağ Tayini

Karışım olarak hazırlanmış PN solüsyonlardan 10 ml alınarak *n*-hekzan (10 ml x 3) ile sulu ekstraksiyon yöntemine göre yağ tayini yapılmıştır. *n*-hekzan ile muamele edilen solüsyonlar iyice çalkalandıktan sonra *n*-hekzan solüsyondan ayrılarak balonlara konulmuştur. Balondaki *n*-hekzan alçak basınç altında uzaklaştırılmıştır. Balon cidarında kalan yağ hassas terazi ile tartılarak hesaplanmıştır (182).

3.2.3 Protein Tayini

Ham protein tayini Kjeldahl yöntemi ile Behrotest (Behr Distillation Units S5, Almanya) distilasyon ünitesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karışım olarak hazırlanmış ve liyafilizatöre kurutulmuş numunelerden 1 g tartılarak Kjeldahl tüplerine konmuş ve tüplerin içerisine katalizör tablet (potasyum sülfat (K₂SO₄) ve bakır sülfat (Cu₂SO₄)) eklendikten sonra 25 ml derişik sülfürik asit (H₂SO₄) eklenmiştir. Yakma ünitesine yerleştirilen tüplere 420 °C’de yaklaşık 5 saat yakma işlemi yapılmıştır. Soğuyan tüpler saf su ve sodyum hidroksit (NaOH) ile distilasyon işlemi yapılmıştır. Ünitenin çıkışına yerleştirilen erlene borik asit (H₃BO₃) ilave edilip bu erlende damıtma sıvısı toplanmıştır. Distilasyon işlemiyle elde edilen damıtma sıvısı 0,1 N sülfürik asit ile titre edilmiştir. % Ham protein miktarını hesaplamak için titrasyonda kullanılan sülfürik asit miktarı aşağıdaki formülde yerine konulmuştur (182).

$$\text{Ham protein \%} = \frac{\text{Harcanan Sülfürik asit (ml)} \times N \times 14 \times 6,25}{\text{Örnek miktarı (g)}}$$

3.2.4. Nem Tayini

Nem tayini liyofilizatör cihazı (Christ, Alpha 1-4 LO plus, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Cam şişelere konulan numuneler dondurulduktan sonra cihaza konulmuş ve 18 saat boyunca suyun uzaklaştırılması işlemine tabi tutulmuştur. Hassas terazi ile yapılan ölçümlerle, suyu uzaklaştırılan numune ile ilk numune arasındaki farka göre nem miktarı hesaplanmıştır (182).

3.2.5. Kül Tayini

PN solüsyonları kurutulduktan sonra krozelere 1g tartılarak konulmuştur. İçerisinde numune olan kroze kül fırınına (Nabertherm, Almanya) konulmuştur. 550°C'de yaklaşık 6 saat yakma işlemi yapılmıştır. Yakma işlemi sonrası kroze desikatörde soğutulup hassas terazi ile tartılarak kül miktarı bulunmuştur (182).

3.2.6. Karbonhidrat Tayini

PN solüsyonlarının karbonhidrat hesabı % olarak yapılmıştır. Ham yağ, ham protein, ham kül ve nem miktarlarının %'leri belirlendikten sonra 100'den çıkarılmıştır. Bulunan değer % karbonhidrat olarak kabul edilmiştir.

3.2.7. Enerji Tayini

PN solüsyonlarının kalori değerleri kalorimetre (İKA, C-200, Almanya) ile ölçülmüştür. Karışım olarak hazırlanmış liyofilizatörde kurutulmuş numuneler 1 g tartılarak, kalorimetre kabı içinde pamuk ip numuneye degecek şekilde konulmuştur. Kalorimetre kabının kapağı kapatıldıktan sonra saf oksijen (%99,95) ile basıncı 30 bar'a ayarlanmıştır. Kalorimetre kabı içerisine 2 L su bulunan dış hazneye yerleştirilip cihazın kapağı kapatılmıştır. Yanma reaksiyonu ile oluşan ısıya göre numunelerin kalori değeri hesaplanmıştır (182).

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları, solüsyonların yağ içeriği, protein miktarları ve enerji değerleri Tek Örneklem T Testi (One-Sample T Test) kullanılarak yorumlanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Al konsantrasyonu değerleri için

25µg/L limit kabul edilmiştir. Protein ve yağ miktarları ve enerji değerleri için ürünlerin etiket bilgileri limit kabul edilmiştir. Soxhelet, sulu hekzan ve etiket bilgi değerleri karşılaştırılırken Tekrarlı Ölçümlerde Anova Testi (Repeated Measures Anova Test) kullanılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Analizler % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Veriler IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc.,Chicago,USA) paket programı kullanılarak elde edilmiştir.

BULGULAR

4.1. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Alüminyum Miktarları

PN solüsyonlarının Al konsantrasyonu ‘Gereç ve Yöntemler’ bölümünde verilen şekilde belirlenmiştir. Şekil 4.1. ve Tablo 4.1.’ de PN solüsyonlarının her bir bölmesindeki solüsyonların analiz sonuçları verilmiştir.

Üç bölmeli torbalardaki glukoz solüsyonlarının Al konsantrasyonları 6,19 – 28,37 $\mu\text{g/L}$ aralığındadır. PN1, PN4, PN6, PN7 ve PN8’in glukoz solüsyonlarının Al konsantrasyonları 25 $\mu\text{g/L}$ ’nin altındadır. PN2 ve PN3’ün glukoz solüsyonlarının Al konsantrasyonları 25 $\mu\text{g/L}$ ’nin altında fakat limite yakın değerlerdir. PN5’in glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu limit değer (25 $\mu\text{g/L}$) üzerindedir. PN1, PN3, PN4, PN6, PN7 ve PN8 glukoz solüsyonları ile limit değer arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$). PN2 ve PN5 glukoz solüsyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Üç bölmeli torbalardaki amino asit solüsyonlarının Al konsantrasyonu 1,69 – 10,23 $\mu\text{g/L}$ aralığındadır. İncelenen PN1, PN2, PN4, PN5, PN6, PN7 ve PN8’in amino asit solüsyonlarının hepsi limit değer altında konsantrasyona sahiptir. PN3’ün amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu teşhis edilememiştir. PN3 hariç diğer solüsyonların (PN1, PN2, PN4, PN5, PN6, PN7 ve PN8) Al konsantrasyonları ile limit değer arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

Üç bölmeli torbalardaki lipit solüsyonlarının Al konsantrasyonu 2,97-32,59 $\mu\text{g/L}$ aralığında değişmektedir. PN2’nin lipit solüsyonunda 32,59 $\mu\text{g/L}$ olarak limit değer üzerinde teşhis edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı derece fark belirlenmiştir ($p<0,05$). PN1, PN3, PN6, PN7 ve PN8’in amino asit solüsyonların limit değer altında konsantrasyonlara sahiptir. PN3 solüsyonundaki Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$), diğer solüsyonların (PN1, PN2, PN6, PN7 ve PN8) Al konsantrasyonları ile limit değer arasında anlamlı derecede fark vardır ($p<0,05$). PN4 ve PN5’in lipit solüsyonlarında Al konsantrasyonları teşhis edilememiştir.

Tablo 4.1. PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları

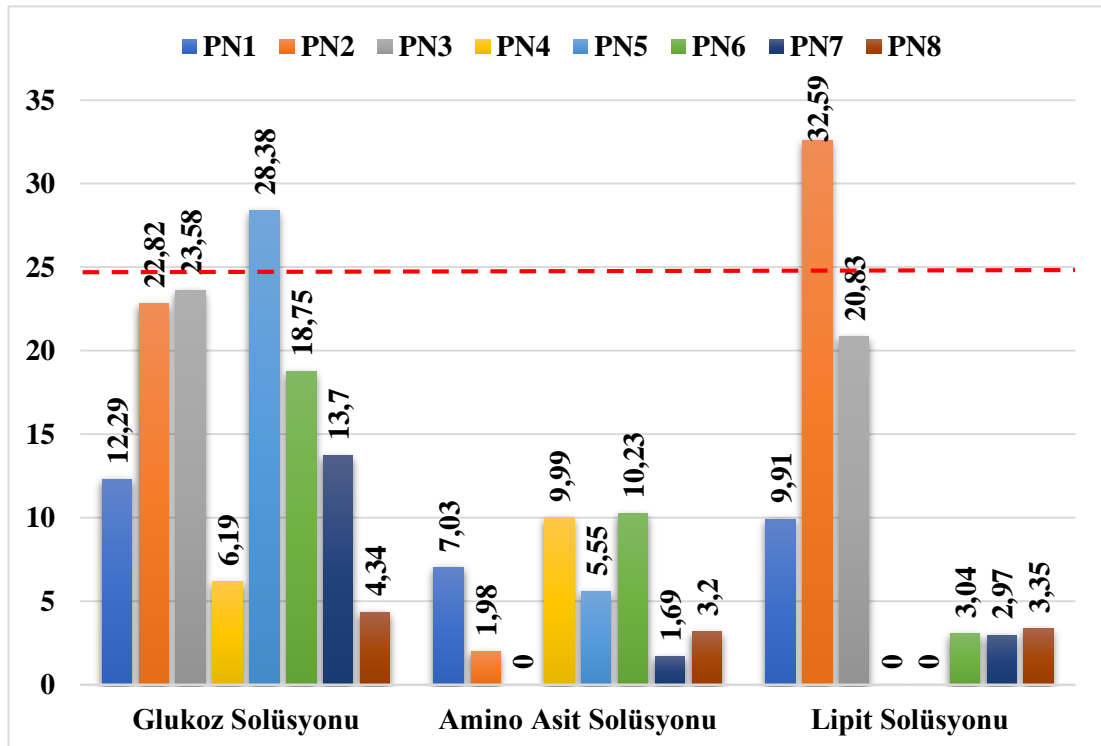
	Glukoz Solüsyonu		Amino Asit Solüsyonu		Lipit Solüsyonu	
	Al ($\mu\text{g/L}$)	p	Al ($\mu\text{g/L}$)	p	Al ($\mu\text{g/L}$)	p
PN1	12,29 \pm 0,36	0,001*	7,03 \pm 0,63	0,001*	9,91 \pm 0,38	0,001*
PN2	22,82 \pm 1,99	0,200	1,98 \pm 0,18	0,001*	32,59 \pm 0,89	0,005*
PN3	23,58 \pm 0,39	0,024*	te	-	20,83 \pm 2,50	0,102
PN4	6,19 \pm 2,38	0,005*	9,99 \pm 1,32	0,003*	te	-
PN5	28,38 \pm 2,47	0,142	5,55 \pm 0,44	0,001*	te	-
PN6	18,75 \pm 0,65	0,004*	10,23 \pm 0,16	0,001*	3,04 \pm 0,22	0,001*
PN7	13,70 \pm 2,18	0,012*	1,69 \pm 0,29	0,001*	2,97 \pm 0,19	0,001*
PN8	4,34 \pm 0,57	0,001*	3,20 \pm 0,11	0,001*	3,35 \pm 0,04	0,001*
Ort.	16,36 \pm 8,31		4,96 \pm 3,73		9,09 \pm 11,23	

Al konsantrasyonları ile limit değeri (25 $\mu\text{g/L}$) ile karşılaştırılmıştır.

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Tek Örneklem T Testi, $p < 0,05$ *

te: teşhis edilememiştir. Ort.: ortalama

Şekil 4.1. PN1-8 solüsyonlarının Al konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$)

Parenteral nütisyon solüsyonlarının her bir bölmesindeki solüsyonun hacmine göre Al konsantrasyonlarının ortalama Al miktarına göre hesaplanarak elde edilen PN1-8 solüsyonlarının toplam Al konsantrasyonları Tablo 4.2.'de ki gibidir.

Tablo 4.2. ÜBA solüsyonlarının bölmelerinin ve toplam paketin Al konsantrasyonları

	Al Miktarı (µg/L)			
	Glukoz Bölmesi	Amino Asit Bölmesi	Lipit Bölmesi	ÜBA Toplam
PN1	7,37	4,42	1,33	13,13
PN2	13,69	8,22	2,46	24,37
PN3	3,65	0,81	0,10	4,56
PN4	5,48	1,64	0,42	7,54
PN5	14,93	4,48	0,90	20,30
PN6	5,59	2,79	0,53	8,91
PN7	4,08	2,04	0,38	6,51
PN8	3,84	1,15	0,29	5,29

4.2. Parenteral Nütisyon Solüsyonlarının Yağ Miktarları

PN1 - PN8 solüsyonlarının yağ miktarları 'Gereç ve Yöntemler' bölümünde belirtilen şekilde Soxhelet ve sulu hekzan yöntemi olmak üzere iki farklı yöntemle incelenmiştir.

Soxhelet yöntemi ile yapılan incelemelerde PN1, PN4 ve PN5 solüsyonlarının yağ değerleri diğer solüsyonların yağ değerlerine göre etiket bilgisine yakın değerlerde bulunmuştur ve aradaki fark yaklaşık 1 gr kadardır. PN2, PN3, PN6, PN7 ve PN8 solüsyonlarının yağ miktarları ile etiket miktarları arasındaki fark daha fazla olup 2 gr kadardır. İncelenen bütün solüsyonların (PN1-8) yağ miktarları ve ürün etiket bilgileri kıyaslandığında anlamlı derece fark belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3.).

Sulu hekzan yöntemi ile yapılan incelemelerde PN1, PN3 ve PN4 solüsyonlarının yağ miktarları ürün etiket bilgisine oldukça yakın değerlerde bulunmuştur. PN1, PN3 ve PN4 solüsyonlarının bulunan yağ miktarları ile etiket

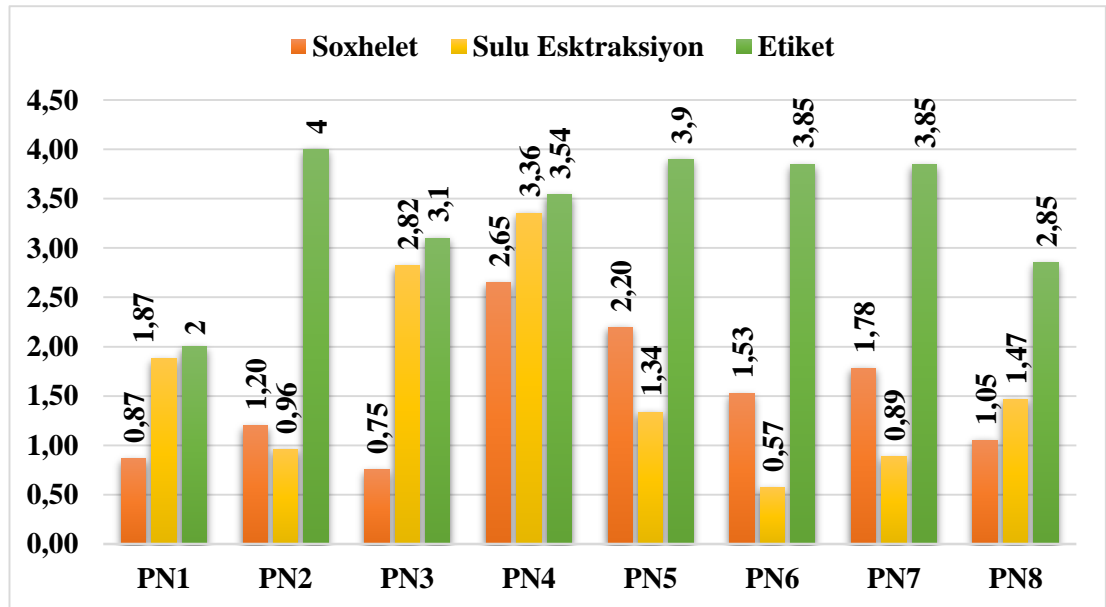
bilgisi kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). PN2, PN5, PN6, PN7 ve PN8 solüsyonlarında bulunan yağ miktarları ile etiket bilgisi karşılaştırıldığında anlamlı derecede fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Soxhelet yöntemi ve sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemi ile PN1-PN8 solüsyonlarının yağ miktarları (g/100 ml)

Örnek Adı	Soxhelet Yöntemi	p	Sulu Ekstraksiyon Yöntemi	p	Ürünün Etiket Bilgisi
PN1	0,87±0,02	0,001*	1,87 ± 0,09	0,125	2,00
PN2	1,20±0,08	0,001*	0,96 ± 0,05	0,001*	4,00
PN3	0,75±0,10	0,001*	2,82 ± 0,21	0,147	3,10
PN4	2,65±0,30	0,035*	3,36 ± 0,34	0,447	3,54
PN5	2,20±0,32	0,019*	1,34 ± 0,33	0,006*	3,90
PN6	1,53±0,23	0,003*	0,57 ± 0,07	0,001*	3,85
PN7	1,78±0,05	0,001*	0,89 ± 0,03	0,001*	3,85
PN8	1,05±0,12	0,001*	1,47 ± 0,06	0,001*	2,85

Tek Örneklem T Testi, $p < 0,05$ *.Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Şekil 4.2. PN1- PN8 solüsyonlarının farklı yöntemlere göre yağ miktarları ve etiket bilgileri (g/100 ml)



Soxhelet ve sulu hekzan yöntemlerini etiket bilgileri ile karşılaştırdığımızda, PN1, PN2, PN3, PN7 ve PN8 solüsyonlarının soxhelet yöntemi ile bulunan yağ miktarı ile etiket bilgisi arasında istatistiksel olarak anlamlı derece fark belirlenirken ($p < 0,05$), soxhelet- sulu hekzan ve sulu hekzan etiket değerleri arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). PN4 solüsyonunun soxhelet-sulu hekzan, soxhelet-etiket ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). PN5 solüsyonunun soxhelet-sulu hekzan, soxhelet-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,05$), sulu hekzan-etiket değerleri arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). PN6 solüsyonunun soxhelet-sulu hekzan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,05$), soxhelet-etiket, sulu hekzan-etiket değerleri arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Yağ analizi sonuçları ve etiket bilgisi değerlerinin ikili karşılaştırılması

Solüsyon	Değişken	Değişken	p
PN1	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	0,580
	Soxhelet	Etiket	0,001*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	1,000
PN2	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	1,000
	Soxhelet	Etiket	0,001*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,348
PN3	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	0,593
	Soxhelet	Etiket	0,002*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,099
PN4	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	1,000
	Soxhelet	Etiket	0,106
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,494
PN5	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	0,285
	Soxhelet	Etiket	0,056
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,049*
PN6	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	1,000
	Soxhelet	Etiket	0,010*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,027*
PN7	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	1,000
	Soxhelet	Etiket	0,001*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,740
PN8	Soxhelet	Sulu Ekstraksiyon	1,000
	Soxhelet	Etiket	0,004*
	Sulu Ekstraksiyon	Etiket	0,069

Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA Testi, $p < 0,05$ *

Kullanılan iki farklı yöntem ve etiket bilgisi yağ miktarları ikili olarak karşılaştırılmıştır.

4.3. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Protein Miktarları

PN1-PN8 solüsyonlarının protein içerikleri 'Gereç ve Yöntemler' bölümünde verilen şekilde belirlenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.5. ve Şekil 4.3.'de verilmiştir.

PN solüsyonlarının protein miktarları ile etiket bilgileri karşılaştırıldığında PN1, PN2, PN4, PN5, PN6 ve PN7 solüsyonlarının protein miktarlarının etiket bilgisindeki değerlere çok yakın olduğu ve istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise anlamlı fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). PN3 ve PN8 solüsyonlarında ise protein miktarları ve etiket bilgileri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

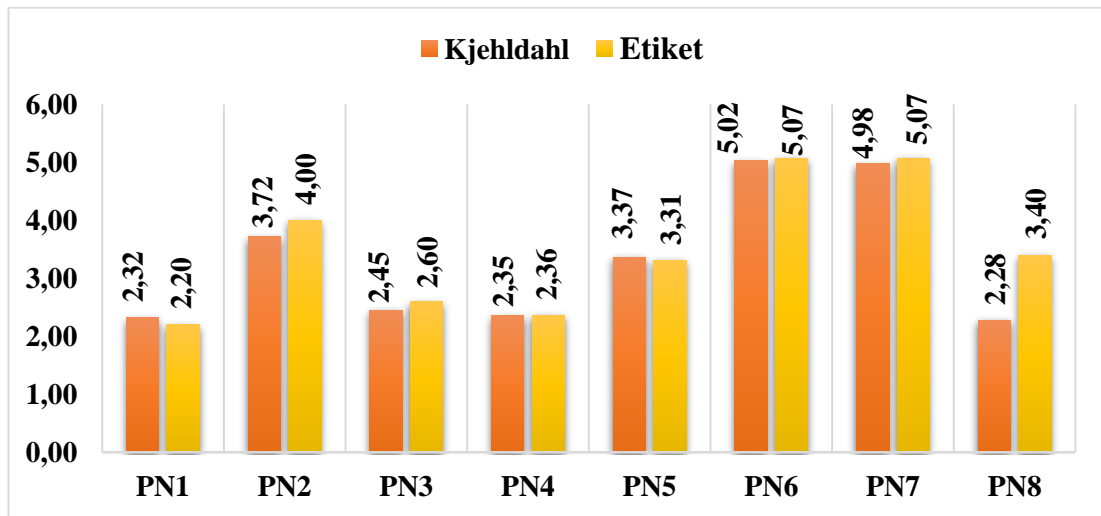
Tablo 4.5. PN1-PN8 solüsyonlarının protein miktarları (g/100 ml)

Örnek Adı	Protein	Ürünün Etiket Bilgisi	p
PN1	2,32 ± 0,10	2,2	0,163
PN2	3,72 ± 0,29	4	0,227
PN3	2,45 ± 0,06	2,6	0,045*
PN4	2,35 ± 0,04	2,36	0,845
PN5	3,37 ± 0,21	3,31	0,682
PN6	5,02 ± 0,17	5,07	0,680
PN7	4,98 ± 0,49	5,07	0,768
PN8	2,28 ± 0,13	3,40	0,004*

Tek Örneklem T Testi, $p < 0,05$ *

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Şekil 4.3. PN1-PN8 solüsyonlarının protein miktarları ve etiket bilgisi



4.4. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Enerji Değerleri

PN1-PN8 solüsyonlarının enerji değerleri 'Gereç ve Yöntemler' bölümünde verilen şekilde belirlenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.6. ve Şekil 4.4.'de verilmiştir. İncelenen bütün solüsyonlar için (PN1-PN8) enerji değerleri ile etiket bilgisi değerleri karşılaştırıldığında iki değer arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

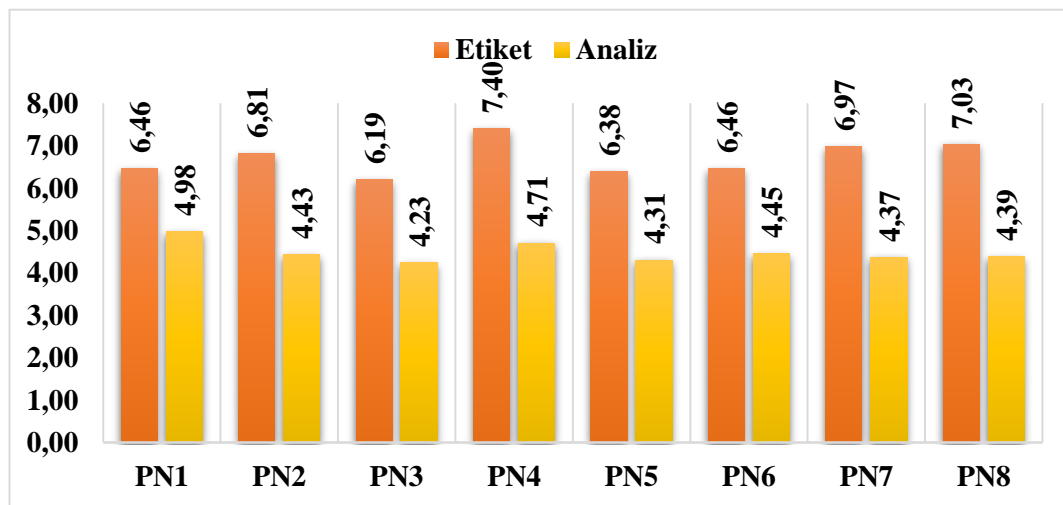
Tablo 4.6. PN1-PN8 solüsyonlarının enerji değerleri

Örnek Adı	Enerji miktarı (kcal/g)	Etiket Bilgisi (kcal/g)	p
PN1	4,98 ± 0,12	6,46	0,001*
PN2	4,43 ± 0,04	6,81	0,001*
PN3	4,23 ± 0,13	6,19	0,001*
PN4	4,71 ± 0,01	7,40	0,001*
PN5	4,31 ± 0,09	6,38	0,001*
PN6	4,45 ± 0,05	6,46	0,001*
PN7	4,37 ± 0,01	6,97	0,001*
PN8	4,39 ± 0,26	7,03	0,003*

Tek Örneklem T Testi, $p < 0,05$ *

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Şekil 4.4. PN1-PN8 solüsyonlarının enerji değerleri



4.5. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Kompozisyonu

PN1-PN8 solüsyonlarının nem, yağ, protein, karbonhidrat ve kül değerleri ‘Gereç ve Yöntemler’ bölümünde verilen şekilde belirlenmiştir (Tablo 4.7.). PN solüsyonlarının sırasıyla ortalama nem %74,70, yağ %1,78, protein %3,97, karbonhidrat %9,28 ve kül %10,28’dir.

Tablo 4.7. PN1-PN8 solüsyonların kompozisyonu

Örnek Adı	%				
	Nem	Yağ	Protein	Karbonhidrat	Kül
PN1	83,69±0,37	0,98±0,01	2,62±0,07	5,59±0,20	7,13±0,09
PN2	64,50±0,47	1,52 ±1,10	4,73±0,39	23,46±0,55	5,79±0,16
PN3	69,74±0,23	0,91±0,12	2,98±0,09	6,16±0,68	20,21±0,53
PN4	83,87±0,28	2,97±0,35	2,64±0,06	3,62±0,81	6,90±0,78
PN5	75,37±2,08	2,62±0,38	4,02±0,24	12,05±1,45	5,94±0,04
PN6	68,96±0,54	1,86±0,28	6,11±0,20	10,14±0,13	12,93±0,10
PN7	69,01±0,52	2,15±0,06	6,01±0,59	5,87±0,63	16,96±0,14
PN8	82,45±0,32	1,20±0,14	2,61±0,14	7,36±0,30	6,37±0,03
Ort.	74,70	1,78	3,97	9,28	10,28

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Ort. : Ortalama

5. TARTIŞMA

5.1. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Al İçerikleri

PN solüsyonlarının Al maruziyeti kaynağı olduğu 30 yılı aşkın zamandır bilinmektedir (150, 183). İlk olarak 1986'da FDA tarafından parenteral beslenme solüsyonlarından Al'nin elimine edilmesi gerektiği belirtilmiştir ve 1991'de ASCN ve ASPEN tarafından alt sınır değerler kabul edilmiştir (184). ASPEN ve ASCN tarafından PN kaynaklı Al alımını 2 µg/kg/gün olarak güvenli doz, 15-30 µg/kg/gün güvenli olmayan doz olarak belirtilmiştir. Ayrıca 60 µg/kg/gün alımı toksik olarak kabul edilmektedir (8, 13, 184). FDA tarafından "Parenteral Nütrisyon Kullanılan Geniş ve Küçük Hacimli Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarında Alüminyum Düzenlemesi" 2000'de yürürlüğe girmiş ve 2004'de modifiye edilmiştir (185). Bu düzenlemede PN solüsyonlarının ve genel ilave maddeleri olan vitaminler, mineraller, eser elementlerin Al içeriğinin etiketlerde belirtilmesi zorunlu kılınmıştır (8). Bu kararlar amino asitler, dekstrozlar, yağ emülsiyonları, steril su, tuz ve elektrolit solüsyonları gibi geniş hacimli PN solüsyonlarının Al içeriği 25 µg/L'den az olması gerektiği ve kalsiyum tuzları, potasyum tuzları, sodyum tuzları, magnezyum tuzları, çoklu elektrolit solüsyonları, parenteral multivitaminler, iz elementler gibi küçük volümlü parenteral solüsyonların içindeki maksimum Al içeriğinin etiketinde belirtilmesi gerektiği zorunlu kılınmıştır (8). Ayrıca FDA Al maruziyeti limitini 5µg/kg/gün olarak belirtmiştir (8). Bu çalışmada incelenen PN solüsyonlarında ise (PN1-8) Al konsantrasyonu ortalama olarak en düşük amino asit solüsyonlarında (4,96±3,73 µg/L) bulunmuştur. Al konsantrasyonu lipit solüsyonlarında ortalama 9,09±11,23 µg/L iken glukoz solüsyonlarında 16,26±8,31 µg/L'dir. PN5 glukoz solüsyonu (28,38±2,47 µg/L) ile PN2 (32,59±0,89 µg/L) lipit solüsyonlarının Al konsantrasyonları 25 µg/L'den yüksek değerlerde bulunmuştur. PN3 amino asit solüsyonu ve PN4, PN5 lipit solüsyonlarında ise teşhis edilemeyecek kadar az Al konsantrasyonları söz konusudur (Bkz 4.1.).

PN solüsyonlarının Al kontaminasyonunun en önemli sebeplerinden biri cam malzemelerdir. Camlar silis camı, kurşun camı, sodakalsik camı, borasilikat camı, alümina silikat camı gibi farklı bileşenlerden oluşabilmektedir. Alümina silikat camı özellikle yanma tüpleri, alevle temas eden cam malzemeler, termometre gibi camların

yapımında kullanılmaktadır. Üretim esnasında ve depolamada kullanılan cam malzemelerden solüsyonlara Al geçişi olabilmektedir (156, 161). Bohrer ve ark. (161) tarafından yapılan bir çalışmada cam malzemede saklanan PN ürünlerin Al konsantrasyonları ve zamanla geçiş olup olmadığı incelenmiştir. Cam malzemelerin %0,61-3,01 oranında Al içerdiği tespit edilmiştir. Ayrıca 30 ve 60 gün boyunca cam ve polietilen malzemede saklanan solüsyonlarda Al konsantrasyonlarına bakılmış. Raf ömrü arttıkça cam kaplarda saklanan ürünlerde Al konsantrasyonunun arttığı, polietilen kaplarda saklanan ürünlerin Al konsantrasyonlarının aynı kaldığı görülmüştür. İncelenen solüsyonlardan biri olan glukoz solüsyonu plastik üründe saklandığında 12 µg/L Al konsantrasyonuna sahipken, cam kaptaki üründe 1000 µg/L konsantrasyona ulaştığı bulunmuştur. Ürünün cam kaptaki bekleme süresinin arttıkça Al geçişinin de arttığı görülmüştür (160, 161, 186). İncelenen PN1-8 solüsyonları polietilen malzeme ile ambalajlanmıştır ve depolama aşamasında cam malzemeden geçecek olan kontaminasyonun önüne geçilmiştir. Cam dışında ayrıca plastik ve kauçuk malzemelerde de Al tespit edilmiştir. Plastik malzemede çok az iken kauçukta yüksek miktarda olduğu görülmüştür. Üstelik ürünlerin raf ömrüyle Al geçişi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (156, 160, 161). Al geçişine yol açan faktörlerinden bir diğeri ise PN solüsyonu üretimi sırasında sterilizasyon işlemidir. Sterilizasyon aşamasında yapılan işlemler de özellikle cam şişelerde bulunan ürünlere Al geçişine sebebiyet vermektedir (160). Ayrıca Al kontaminasyonunun %56'sının hastane ortamında hiçbir manipülasyon olmaksızın üründe var olduğu tespit edilmiştir (162). PN1-8 solüsyonlarının analizi sırasında laboratuvarında kullanılan malzemelerden kaynaklı Al geçişini önlemek için kullanılacak olan özellikle cam malzemeler asit çözeltisinde bekletilmiş ve Al yüzeyden olabildiğince uzaklaştırılmıştır. Analiz için hazırlanan solüsyonlar polietilen tüplerde muhafaza edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda en fazla kalsiyum glukonat, sodyum asetat, kalsiyum ve fosfat tuzları, sistein, çoklu elementler, vitaminler ve albümin en çok Al içeren bileşiklerdendir. PN solüsyonlarının Al kontaminasyonunun %90'ından kalsiyum glukonat, potasyum fosfat ve sodyum asetatın sorumlu olduğu görülmüştür. En düşük Al konsantrasyonu ise amino asit ve glukoz çözeltisinde olduğu görülmüştür (156, 161). Çalışmada incelenen solüsyonlarda (PN1-PN8) literatürle benzer şekilde amino

asit solüsyonlarında düşük konsantrasyonlara rastlanmıştır (ort. 4.96 ± 3.73 $\mu\text{g/L}$). Ancak literatürün aksine PN1-8 solüsyonlarının glukoz solüsyonları (ort. 16.26 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$) amino asit ve lipit solüsyonlarına (ort. 9.09 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$) göre daha yüksek Al konsantrasyonlarına sahiptir.

Yeterince olgunlaşmamış böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda prematüre bebekler, intravenöz beslendiklerinde en önemli risk altında olan gruptur. Plasental geçiş ve anne sütüyle geçiş söz konusu olduğu için fetüs ve yeni doğanlar Al kontaminasyonuna maruz kalabilmektedirler. İntravenöz tedavi alan yetişkinler ve gastrointestinal bariyeri zayıflamış geriatric hastalarda Al kontaminasyonuna maruz kalan ve risk altında olan gruplar arasında yer almaktadır. Ayrıca fazla miktarda albumin alan plazmaferez hastaları ve özellikle böbrek yetmezliği olan yetişkinler Al kontaminasyonuna maruz kalan diğer gruplardır (13, 82).

Parenteral nütrisyon solüsyonlarıyla ND alan yetişkinler ve prematüre bebekler üzerinde Al maruziyetinin vücut sistemleri üzerine zararlı etkileri yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır (150, 164-166, 169, 170, 183). Klein ve ark. (150) tarafından yapılan çalışmada PN alan hastalarda kemik, üre ve plazma Al seviyeleri yüksek bulunmuştur. Al kaynağı olarak görülen kazein yerine ikame bir amino asit kaynağı tercih edilmesiyle idrar ve plazma Al konsantrasyonlarının düştüğü görülmüştür. Sedman ve ark. (170) tarafından yapılan çalışmada da intravenöz tedavi alan bebeklerin almayanlara göre plazma Al seviyeleri ve üre Al/kreatin oranı yüksek bulunmuştur. Üç haftadan fazla intravenöz tedavi alan bebeklerde üç haftadan az alanlara göre kemik Al içeriği anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca kalsiyum, fosfat tuzları, heparin ve albuminin Al kontaminasyonu kaynağı oldukları belirtilmiştir. Robinson ve ark. (169) tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmaya dâhil edilen prematüre bebekler PN alan grup ve inek sütü bazlı formül mama alan grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İki grubun doğumda tam kan Al seviyelerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Altı hafta boyunca bebekler takip edilip ve inek sütü bazlı formül mama alan grupta kan Al seviyeleri düşüş gösterirken, PN alan grupta arttığı görülmüştür. İki grup arasındaki anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Monero ve ark. (165) tarafından yapılan bir çalışmada ise PN solüsyonların Al kontaminasyonunun

yaklaşık %89'una yol açarken bu oranın yaklaşık %80'ininden ise kalsiyum glukonatın sorumlu olduğu belirtilmiştir. PN alan bebeklerin serum Al seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve üre Al/kreatinin oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca İntravenöz tedavi alan bebekler yüksek kemik, üre ve plazma Al konsantrasyonlarına sahip olmalarının en önemli kaynağı, ticari satılan ve parenteral solüsyonlara katılan albümin olarak düşünülmektedir (164, 170). Serum Al konsantrasyonu $<10 \mu\text{g/L}$ iken Al kontaminasyonuna sebebiyet veren albümin kullanıldığında bu değer 30 kat artabilmektedir (183). Ayrıca yeterince olgunlaşmamış böbrek fonksiyonu olan bebekler haricinde normal böbrek fonksiyonu olan fakat uzun süreli PN tedavisi alan bebeklerde de Al yükü görülmektedir (166). İncelenen PN1-8 solüsyonlarında, özellikle PN5 glukoz ve PN2 lipit solüsyonlarının ND sırasında hastaya uzun süre uygulanması hastanın Al yükünü artıracaktır ve vücut sistemleri üzerine potansiyel zararlı etki oluşturacak mekanizmaları tetikleyebilecektir.

Parenteral nütrisyon ile tedavi edilen hastalarda metabolik kemik hastalıkları gelişimi söz konusu olabilmektedir (163, 164, 166). PN desteği alan hastaların osteodistrofisinde Al'nin önemli bir patojen faktör olduğu düşünülmektedir (163). Ott ve ark. (166) tarafından yapılan çalışmada PN alan grupların yeni kemik oluşumlarında Al birikimi olduğu ve paratiroid hormon seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Koo ve ark. (164) tarafından yapılan çalışmada preterm bebeklerin osteopeni, kırık, rikets gibi hastalıklar yönünden risk altında olan gruplar olduğu gerekçesiyle ve Al'nin direk olarak osteoblastlar ve dolaylı olarak kemik mineral metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklere yüksek ($306 \mu\text{g/L}$) ve düşük ($144 \mu\text{g/L}$) kabul edilen Al konsantrasyonlarında PN solüsyonları verilmiş, serum Al konsantrasyonları, üre Al atılımı incelenmiştir. Çalışma bitiminden yaklaşık bir ay sonra ise ölen prematüre bebeğin kemik dokusu incelenmiştir. Çalışma sonunda yüksek Al konsantrasyonu alan gruptaki bebeklerde daha yüksek üre Al/kreatin oranına rastlanmıştır. Serum Al miktarı anlamlı derecede farklı bulunmuş ve kemik histolojisi incelendiğinde büyüme plağının bütün bölümlerinde trabekül formasyonunda azalma ya da bozulma ve anormal kalın periosteal kemik oluşumu görülmüştür. Koo ve ark. (164) tarafından yapılan bu çalışmada düşük ($144 \mu\text{g/L}$) kabul edilen değere sahip olan solüsyon FDA, ASPEN ve ASCN gibi otoritelerce limit

kabul edilen 25 µg/L değerinin yaklaşık 5 katıyken yüksek (306 µg/L) kabul edilen değer yaklaşık 12 katı konsantrasyona sahiptir. Bu çalışmada incelenen PN3 olarak isimlendirilen ve yenidoğan kullanımına uygun olan solüsyonla kıyasladığımızda ise 15,55 kat ile 31,35 kat daha düşük konsantrasyonda Al içermektedir. Al konsantrasyonunun daha az olması olası metabolik kemik hastalıkları gelişiminin önüne geçebilecektir.

Bishop ve ark. (159) tarafından bir vaka raporunda PN tedavisi alan ve aniden ölen prematüre bebeğin beyin dokusunun Al konsantrasyonu ile Al toksisitesinden ölen yetişkin bireyin beyin dokusunun Al konsantrasyonu ile benzer olduğu belirtilmiştir. Bishop ve ark. (158) tarafından prematüre bebekler üzerinden yapılan, intravenöz beslenmeyi araştıran randomize kör çalışmada bebeklere standart solüsyon ve Al azaltılmış solüsyon olmak üzere 2 farklı PN solüsyonları verilmiştir. PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları belirlenmiş ve standart solüsyonlar 45 µg/kg/gün Al içerirken, Al azaltılmış solüsyonlar 4,0-5,0 µg/kg/gün Al içermektedir. PN solüsyonlarının Al içeriğini azaltılması işlemi kalsiyum glukonat kalsiyum klorüre göre daha fazla Al içerdiği için yerine kalsiyum klorürün kullanılması ile gerçekleştirilmiştir. İki grup arasında kan bulguları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat iki gruptaki prematüre bebekler arasında nörogelişimsel değerlendirilme yapıldığında on günden fazla süren ND'de standart solüsyon alanların, Al içeriği azaltılmış solüsyon alanlara göre on sekizinci aylarında değerlendirmede kullanılan indeks için daha düşük skorlara sahip oldukları görülmüştür. Preterm bebeklerin ND sırasında maruz kalabilecekleri Al kontaminasyonunun bebeklerin mental başarıları arasında ilişki olduğu saptanmıştır. (158). Bishop ve ark. (158) tarafından analiz edilen glukoz solüsyonu Al konsantrasyonu <1 µg/L'dir. Amino asit solüsyonu 1,5 µg/L'dir. Lipit solüsyonu 0,1–0,3 µg/L'dir. İncelenen PN1-8 solüsyonlarındaki glukoz solüsyonları çalışmada kullanılan glukoz solüsyonlarında 4-28 kat (4-28 µg/L), amino asit solüsyonlarından 4,6-6,6 kat (7-10 µg/L), lipit solüsyonları 29,7-108,6 kat (2,97-32,59 µg/L) daha fazla Al konsantrasyonuna sahiptir. Prematüre bebekler üzerinde yapılan ve özellikle 10 günden fazla kullanımlarda Al maruziyeti ve mental sağlıkla arasında ilişki söz konusudur. İncelenen ürünler (PN1-PN8) Bishop ve ark. (158) tarafından çalışmada

kullanılan solüsyonlardan daha fazla Al konsantrasyonuna sahip olduğu için olası etkinin bu ürünlerin de kullanılmasıyla görülebilmek ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Poole ve ark. (167) tarafından yapılan çalışmada en düşük Al konsantrasyonuna sahip ürünlerle hazırlanan PN solüsyonu alan 3 kg altındaki bebeklerde 30-60 µg/kg/gün Al maruziyeti söz konusudur. Bu maruziyet FDA'nın önerdiği limitin 6-12 katı daha yüksektir. Yapılan hesaplamayla incelenen PN solüsyonları alan her 50 kg altındaki birey FDA'nın güvenli kabul ettiği sınırları aşmış olacaktır (167). Poole ve ark. (168) tarafından yapılan çalışmada prematüre bebekler için üzerinde Al içerikleri yazan PN solüsyonlarından oluşan ürünlerin Al konsantrasyonları analiz edilmiş ve analiz sonrasında prematüre bebeklere verilen solüsyonlarda analiz edilen Al konsantrasyonu miktarı etiket bilgilerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Poole ve ark. (168) tarafından yapılan çalışmada kullanılan glukoz solüsyonu 7 µg/L, amino asit solüsyonu <5 µg/L, lipit solüsyonu 15 µg/L Al konsantrasyonlarına sahiptir. İncelenen PN1-8 glukoz ve amino asit solüsyonlarının Al konsantrasyonları Poole ve ark. (168) tarafından incelenen solüsyonlardan daha fazla Al konsantrasyonuna sahiptir. PN1-8 lipit solüsyonlarında ise daha düşük Al konsantrasyonu bulunmuştur.

Popinska ve ark (155) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 16 µg/L, amino asit solüsyonunda 30-121 µg/L, lipit solüsyonunda 30-80 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. Bohrer ve ark (156) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 9-17 µg/L, amino asit solüsyonunda 21-737 µg/L, lipit solüsyonunda 28-41 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. Brown ve ark (171) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 12,5 µg/L, amino asit solüsyonunda 3,1-5,9 µg/L, lipit solüsyonunda 13 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur (171). Oliveira ve ark. (162) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 4,6-19,2 µg/L, amino asit solüsyonunda 90,1-124 µg/L, lipit solüsyonunda 19,7 - 112,6 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. Fewtrell ve ark. (172) tarafından yapılan çalışmada amino asit solüsyonunda 30 µg/L, lipit solüsyonunda 2 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. Poole ve ark (157) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 11-219 µg/L, amino asit solüsyonunda <5-11 µg/L, lipit solüsyonunda <5-17 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. Migaki ve ark (173) tarafından yapılan çalışmada glukoz solüsyonunda 25 µg/L, amino asit

solüsyonunda 25 µg/L Al konsantrasyonları bulunmuştur. İncelenen PN1-8 solüsyonlarında ise glukoz solüsyonlarının Al konsantrasyonu 4-28 µg/L, amino asit solüsyonların Al konsantrasyonu 7-10 µg/L, lipid solüsyonlarında ise 2,97-32,59 µg/L'dir. Literatüre bakıldığında farklı konsantrasyonla Al içeriği olan solüsyonlar mevcuttur. Aynı firmaya ait aynı solüsyonlarda dahi gerek raf ömrü gerekse üretim esnasında yapılan uygulamadaki farklılıklardan kaynaklı değişik Al konsantrasyonları olabilmektedir (156, 160, 161). İncelenen PN1-8 solüsyonlarından PN1, PN2 ve PN3 solüsyonları aynı firmaya ait ürünlerken, PN4, PN5, PN6, PN7 ve PN8 solüsyonları ise bir başka aynı firmaya ait ürünlerdir ve aynı firmaya ait ürünlerde farklı Al konsantrasyonları bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). Aynı firmaya ait benzer içerikli PN6 ve PN7 solüsyonlarına bakılacak olursa glukoz solüsyonunda yaklaşık 5 µg/L, amino asit solüsyonunda yaklaşık 9 µg/L fark görülürken lipid solüsyonlarında Al konsantrasyonları benzer bulunmuştur.

Çalışmada analiz edilen sekiz farklı üçü bir arada PN solüsyonlarından birinin lipid solüsyonu (PN2, 32,59±0,89 µg/L), bir diğeri de glukoz solüsyonu (PN5, 28,38±2,47 µg/L) FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği 25 µg/L'nin üzerinde değerlere sahipken, diğer PN solüsyonları bu limitin altında Al konsantrasyonuna sahiptir. Fakat yapılan çalışmalarda FDA'nın limitinin altında değerlere sahip olan solüsyonlara maruz kalan yetişkin ya da infantlar incelendiğinde gerek mental gelişim, gerek kan üre/kreatinin oranında artış gerekse plazma, saç ya da idrar Al konsantrasyonlarında artış görülebilmektedir ve kısa ya da uzun vade de komplikasyonlara zemin hazırlayabilmektedir (150, 158, 165, 170). Ayrıca çalışmada incelenen PN solüsyonlarının (PN1-8) hepsi polietilen torbalarda muhafaza edilmektedir. Cam saklama kaplarında muhafaza edilmeyip polietilen torba tercih edilmesiyle aslında solüsyonlara Al geçişinin büyük miktarda önüne geçilmiştir. Fakat Al konsantrasyonu 25 µg/L'den yüksek olan solüsyonlara Al geçişi üretim aşamasında gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir.

5.2. Parenteral Nütrisyon Solüsyonlarının Makro Besin Öğeleri

Besin etiketi tüketiciyi sağlıklı ve doğru besin seçimine yönlendirmek için geliştirilmiştir ve tüketiciyi besin hakkında bilgilendirmek için büyük önem arz etmektedir (187). Yapılan bazı çalışmalarda besin etiketiyle besin içeriği arasında

yaklaşık %25'lik bir fark olabiliyorken bazı çalışmalarda ise etiket ve besin içeriği arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (188-190). Çalışmada incelenen solüsyonların yağ miktarları analiz edildiğinde etiket bilgilerine kıyasla ortalama % 50,98 düşük bulunmuştur. Protein miktarlarına bakıldığında solüsyonların altısının (PN2, PN3, PN4, PN6, PN7 ve PN8) analiz miktarları etiket bilgisinden ortalama %8,15 düşükken, solüsyonların ikisinin (PN1 ve PN5) analiz sonuçları etiket bilgisinden ortalama %2,73 yüksek bulunmuştur. Ayrıca enerji değerlerine bakılacak olursa incelenen bütün solüsyonların analiz sonuçları etiket bilgilerinden ortalama %30,04 düşük bulunmuştur. PN solüsyonları da makro ve mikro besin öğelerini gösteren ayrıntılı etiketlere sahiptir ve PN ile ND alan hasta gruplarının kritik gereksinimlerinden ötürü hayati önem arz etmektedir. ND alan hasta için mutlidisipliner ekipler tarafından seçilen PN solüsyonlarının içeriklerini gösteren etiketlerden faydalanılmaktadır. Hasta için PN ürünü tercih edilirken bu ürünün etiketindeki makro ve mikro besin öğelerine ve diğer içerik bilgilerine bakılarak karar verilmektedir. Solüsyonlarının içeriklerinin etiket bilgileri ile benzerlik göstermesi özellikle kritik hasta grubu için çok önemlidir. Aksi takdirde hastaya gereksiniminden fazla ya da az besin ögesi verilmiş olunacaktır.

ASPEN'nin klinik rehberlerine göre PN solüsyonlarının son konsantrasyonlarında amino asitin %4, glukozun %10, yağ emülsiyonunun %2'den fazla olması önerilmektedir (191). Bu konsantrasyonlar PN solüsyonunun oda ısısında (25 °C) 30 saat kadar ya da buzdolabında (5 °C) 9 gün kadar stabil kalması için önem arz etmektedir. İncelenen PN solüsyonlarından PN2 (% 4,67), PN6 (% 6,02) ve PN7 (%6,05) amino asit içerikleri yüzdeleri %4'den fazla iken PN1 (% 2,48), PN3 (%3,04), PN4 (%2,65), PN5 (%3,80) ve PN1 (%2,56) solüsyonlarının amino asit yüzdeleri %4'den küçük bulunmuştur. Glukoz içeriği PN1(%5,59), PN3(%6,16), PN4(%3,62), PN7 (%5,87) ve PN8 (%7,36) solüsyonlarında %10'dan düşükken, PN2 (%23,46), PN5 (%12,05), PN6 (%10,14) solüsyonlarının %10'dan yüksektir. Yağ içeriklerini yüzdelerini değerlendirecek olursak PN4 (%2,89), PN5 (%2,51) ve PN7 (%2,07) solüsyonları %2 den fazla, PN1 (%0,99) PN2 (%1,50) PN3 (%0,92) PN6 (%1,83) PN8 (%1,22) solüsyonlarının ise %2 den az yağ içerikleri söz konusudur (Bkz. Tablo 4.7)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonlarının her bölümündeki solüsyonların Al konsantrasyonları ile ilgili sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir;

1. PN1 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $12,29 \pm 0,36 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

2. PN1 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $7,03 \pm 0,63 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

3. PN1 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $9,91 \pm 0,38 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

4. PN2 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $22,82 \pm 1,99 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,200$).

5. PN2 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $1,98 \pm 0,18 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

6. PN2 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $32,59 \pm 0,89 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ 'nin üstündedir. Al konsantrasyonu ile limit değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

7. PN3 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $23,58 \pm 0,39 \mu\text{g/L}$ 'dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği 25

$\mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

8. PN3 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu teşhis edilememiştir.

9. PN3 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $20,83 \pm 2,50 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,102$).

10. PN4 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $6,19 \pm 2,38 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

11. PN4 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $9,99 \pm 1,32 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

12. PN4 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu teşhis edilememiştir.

13. PN5 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $28,38 \pm 2,47 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin üstündedir. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p < 0,05$). ($p = 0,142$)

14. PN5 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $5,55 \pm 0,44 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

15. PN5 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu teşhis edilememiştir.

16. PN6 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $18,75 \pm 0,65 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

17. PN6 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $10,23 \pm 0,16 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği 25

$\mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

18. PN6 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $3,04 \pm 0,22 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

19. PN7 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $13,70 \pm 2,18 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

20. PN7 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $1,69 \pm 0,29 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

21. PN7 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $2,97 \pm 0,19 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

22. PN8 glukoz solüsyonunun Al konsantrasyonu $4,34 \pm 0,57 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

23. PN8 amino asit solüsyonunun Al konsantrasyonu $3,20 \pm 0,11 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

24. PN8 lipit solüsyonunun Al konsantrasyonu $3,35 \pm 0,04 \mu\text{g/L}$ ' dir. FDA'nın geniş hacimli parenteral nütrisyon solüsyonları için limit kabul ettiği $25 \mu\text{g/L}$ ' nin altındadır. Al konsantrasyonu ile limit değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonlarının yağ tayini ile ilgili sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir;

25. PN1 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 2 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $0,87 \pm 0,02$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $1,87 \pm 0,09$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,125$). PN1 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

26. PN2 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 4 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $1,20 \pm 0,08$ g/100 ml ($p < 0,05$), sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $0,96 \pm 0,05$ g/100 ml ($p < 0,05$) bulunmuştur. Her iki analiz sonucu ile etiket değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PN2 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

27. PN3 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 3,1 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $0,75 \pm 0,10$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $2,82 \pm 0,21$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,147$). PN3 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

28. PN4 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 3,54 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $3,36 \pm 0,34$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $3,42 \pm 0,44$ g/100 ml bulunmuştur ve iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,447$). PN4 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan, soxhelet-etiket ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

29. PN5 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 3,9 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $2,20 \pm 0,32$ g/100 ml ($p < 0,05$), sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $1,34 \pm 0,33$ g/100 ml ($p < 0,05$) bulunmuştur. Her iki analiz sonucu ile etiket bilgisi karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

PN5 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve soxhelet-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

30. PN6 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 3,85 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $1,53\pm 0,23$ g/100 ml ($p<0,05$), sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $0,57\pm 0,07$ g/100 ml ($p<0,05$) bulunmuştur. Her iki analiz sonucu ile etiket bilgisi karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PN6 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve sulu hekzan-etiket ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

31. PN7 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 3,85 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $1,78 \pm 0,05$ g/100 ml ($p<0,05$), sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $0,89 \pm 0,03$ g/100 ml ($p < 0,05$) bulunmuştur. Her iki analiz sonucu ile etiket bilgisi karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PN7 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

32. PN8 solüsyonunun etiket bilgisine göre yağ miktarı 2,85 g/100 ml'dir. Yağ miktarı soxhelet yöntemiyle $1,05\pm 0,12$ g/100 ml ($p<0,05$), sulu hekzan ekstraksiyonu yöntemiyle $1,47\pm 0,06$ g/100 ml ($p < 0,05$) bulunmuştur. Her iki analiz sonucu ile etiket bilgisi karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. PN8 solüsyonunda soxhelet-sulu hekzan ve sulu hekzan-etiket değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) ve soxhelet-etiket değerleri arasında anlamlı derecede fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonlarının protein tayini ile ilgili sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir;

33. PN1 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 2,20 g/100 ml'dir. Kjeldahl yöntemi ile $2,32\pm 0,10$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0163$).

34. PN2 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 4,00 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $3,72 \pm 0,29$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,227$).

35. PN3 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 2,60 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $2,45 \pm 0,06$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,045$).

36. PN4 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 2,36 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $2,35 \pm 0,04$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 845$).

37. PN5 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 3,31 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $3,37 \pm 0,21$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,682$).

38. PN6 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 5,07 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $5,02 \pm 0,17$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,680$).

39. PN7 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 5,07 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $4,98 \pm 0,49$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0,768$).

40. PN8 solüsyonunun etiket bilgisine göre protein miktarı 3,40 g/100 ml dır. Kjeldahl yöntemi ile $2,28 \pm 0,13$ g/100 ml bulunmuştur. Analiz sonucu ve etiket değeri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

Üçü bir arada parenteral nütrisyon solüsyonlarının enerji değerleri ile ilgili sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir;

41. PN1 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,46 kcal/g iken, analiz sonucu $4,98 \pm 0,12$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

42. PN2 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,81 kcal/g iken, analiz sonucu $4,43 \pm 0,04$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

43. PN3 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,19 kcal/g iken, analiz sonucu $4,23 \pm 0,13$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

44. PN4 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 7,40 kcal/g iken, analiz sonucu $4,71 \pm 0,01$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

45. PN5 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,38 kcal/g iken, analiz sonucu $4,31 \pm 0,09$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

46. PN6 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,46 kcal/g iken, analiz sonucu $4,45 \pm 0,05$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

47. PN7 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 6,97 kcal/g iken, analiz sonucu $4,37 \pm 0,01$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

48. PN8 solüsyonunun etiket bilgisine göre enerji değeri 7,03 kcal/g iken, analiz sonucu $4,39 \pm 0,26$ kcal/g bulunmuştur. İki değer arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,05$).

6.2. Öneriler

1. Üçü bir arada PN solüsyonlarının üretim aşamasında Al konsantrasyonları belirlenip ürünlerin üzerine yazılmalıdır.

2. Her PN solüsyonunun ayrı ayrı Al içerikleri analiz edilmeli ve üzerlerine yazılmalıdır.

3. Bu çalışmada incelenen ürünlerde Al içerikleri ürün üzerlerinde belirtilmemiştir. Ancak üzerinde Al içeriği belirtiliyorsa Al konsantrasyonları değerlendirilmeli ve en düşük konsantrasyona sahip olan ürünler tercih edilmelidir.

4. PN solüsyonları polietilen malzemelerde depolanmalıdır.

5. PN solüsyonları tercih edileceği zaman üretim tarihi en yeni olan solüsyon tercih edilmelidir.

6. PN solüsyonları stoklanmamalı ve uzun süre rafta bekletilmemelidir.

7. PN solüsyonları üretiminde cam malzeme kullanımı minimuma indirilmeli, kullanılması gerekiyorsa cam bileşeninde Al içermeyen cam malzemeler tercih edilmelidir.

8. PN solüsyonu hazırlanması ya da hastaya verilmesi aşamalarında solüsyona temas edecek materyal ya da malzemeler asidik çözeltide bekletilmiş ve var olan Al mümkün olduğunca arındırılıp uzaklaştırılmış olmalıdır.

9. PN solüsyonları Al kontaminasyonunu minimuma indirmek için eğitilmiş kişiler tarafından hastaya verilmelidir.

10. Al'nin GIS'i aşır direkt damar yolundan vücuda girmesinin önüne geçmek için, hasta klinik seyri ve tolerasyonuna göre değişiklik göstermekle beraber en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmelidir.

11. PN solüsyonlarının Al konsantrasyonları hem üretici firma tarafından hem de otoriteler tarafından rutin kontrollerle denetlenmelidir.

12. PN solüsyonlarının makro besin ögesi ve ürün içeriğindeki konsantrasyonlarda fark olabileceği göz önünde bulundurularak hastanın gereksinimlerinin karşılanıp karşılanmadığının takibi yapılmalıdır.

13. PN solüsyonlarının makro besin öğelerinin içeriğinin tam olarak bilinmesi için mümkünse dolum odalarında kişiye özel dolular olacak şekilde hazırlanmalıdır.

14. Üç odacıklı PN solüsyonlarının makro besin öğeleri hem üretici firma tarafından hem de otoriteler tarafından rutin kontrollerle denetlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Vinnars E, Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003;27(3):225-31.
2. Kızılelma YİĞİT A OŞS, Dilmen U. . Parenteral Beslenen Prematüre Bebeklerde Alüminyum Düzeyleri Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015;11(3):126-9.
3. Lukiw WJ. Evidence supporting a biological role for aluminum in brain chromatin compaction and epigenetics. J Inorg Biochem. 2010.
4. Gura KM. Aluminum contamination in products used in parenteral nutrition: has anything changed? Nutrition. 2010;26(6):585-94.
5. Advenier E, Landry C, Colomb V, Cognon C, Pradeau D, Florent M, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition and aluminum loading in children on long-term parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(4):448-53.
6. Edwardson JA, Moore PB, Ferrier IN, Lilley JS, Newton GW, Barker J, et al. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. Lancet. 1993;342(8865):211-2.
7. Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: the role of aluminum. Nutr Rev. 2003;61(9):306-10.
8. Charney PJ, American Society for P, Enteral Nutrition Aluminum Task F. A.s.p.e.N. Statement on aluminum in parenteral nutrition solutions. Nutr Clin Pract. 2004;19(4):416-7.
9. Gonzalez-Agosti C, Wiederhold T, Herndon ME, Gusella J, Ramesh V. Interdomain interaction of merlin isoforms and its influence on intermolecular binding to NHE-RF. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(48):34438-42.
10. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. J Toxicol Env Heal B. 2007;10:1-269.
11. Nayak P. Aluminum: Impacts and disease. Environ Res. 2002;89(2):101-15.
12. Klein GL. Aluminum contamination of parenteral nutrition solutions and its impact on the pediatric patient. Nutr Clin Pract. 2003;18(4):302-7.
13. Hernandez-Sanchez A, Tejada-Gonzalez P, Arteta-Jimenez M. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2013;67(3):230-8.
14. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clinical Nutrition. 2009;28(4):365-77.

15. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
16. Total Parenteral Nütrisyon İçin Güvenli Uygulamalar Rehberi (2010/44) [Internet] 2010 [Erişim Tarihi 20 Aralık 2017]. [Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11020/total-parenteral-nutrisyon-icin-guvenli-uygulamalar-rehberi-201044.html>].
17. Gura KM. Is There Still a Role for Peripheral Parenteral Nutrition? *Nutrition in Clinical Practice.* 2009;24(6):709-17.
18. Payne-James JJ, Khawaja HT. First choice for total parenteral nutrition: the peripheral route. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17(5):468-78.
19. Sobotka L, Camilo ME. Basics in clinical nutrition: Metabolic complications of parenteral nutrition. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2009;4(3):e120-e2.
20. Muhlebach S, Franken C, Stanga Z, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional M. Practical handling of AIO admixtures - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc18.
21. Pichard C, Schwarz G, Frei A, Kyle U, Jolliet P, Morel P, et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. *Clinical Nutrition.* 2000;19(4):245-51.
22. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery.* 1968;64(1):134-42.
23. Bistran BR. Brief history of parenteral and enteral nutrition in the hospital in the USA. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2009;12:127-36.
24. Mogil RA, DeLaurentis DA, Rosemond GP. The infraclavicular venipuncture. Value in various clinical situations including central venous pressure monitoring. *Arch Surg.* 1967;95(2):320-4.
25. Driscoll DF, Baptista RJ, Bistran BR, Blackburn GL. Practical considerations regarding the use of total nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43(2):416-9.
26. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C, et al. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1552-61.
27. Frankenfield DC, Muth ER, Rowe WA. The Harris-Benedict studies of human basal metabolism: history and limitations. *J Am Diet Assoc.* 1998;98(4):439-45.

28. Pellett PL. Food-Energy Requirements in Humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51(5):711-22.
29. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):105-12.
30. Druml W, Kleinberger G, Lenz K, Laggner A, Schneeweiss B. Fructose-induced hyperlactemia in hyperosmolar syndromes. *Klin Wochenschr*. 1986;64(13):615-8.
31. Valero MA, Leon-Sanz M, Escobar I, Gomis P, de la Camara A, Moreno JM. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(12):1111-6.
32. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(3):296-333.
33. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1985;724:1-206.
34. Heberer M, Babst R, Juretic A, Gross T, Horig H, Harder F, et al. Role of glutamine in the immune response in critical illness. *Nutrition*. 1996;12(11-12 Suppl):S71-2.
35. Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine: a necessary nutrient for the intensive care patient. *Int J Colorectal Dis*. 1999;14(3):137-42.
36. Nieves C, Jr., Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(10):471-82.
37. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):436-44.
38. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37(1):1-17.
39. Nordenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J, Robin AP, Elwyn DH, Hensle TW, et al. Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1982;196(2):221-31.
40. Elwyn DH, Kinney JM, Gump FE, Askanazi J, Rosenbaum SH, Carpentier YA. Some Metabolic Effects of Fat Infusions in Depleted Patients. *Metabolism*. 1980;29(2):125-32.
41. Alfrey AC. Aluminum. *Adv Clin Chem*. 1983;23:69-91.
42. King SW, Savory J, Wills MR. The clinical biochemistry of aluminum. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1981;14(1):1-20.

43. Williams RJ. The natural selection of the chemical elements. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53(10):816-29.
44. Lopez FF, Cabrera C, Lorenzo ML, Lopez MC. Aluminium content of drinking waters, fruit juices and soft drinks: contribution to dietary intake. *Sci Total Environ.* 2002;292(3):205-13.
45. Browne RC. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety Vol. II/L-Z.* *British Journal of Industrial Medicine.* 1974;31(1):75-.
46. Reiber S, Kukull W, Standishlee P. Drinking-Water Aluminum and Bioavailability. *J Am Water Works Ass.* 1995;87(5):86-100.
47. Greger JL, Sutherland JE. Aluminum exposure and metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997;34(5):439-74.
48. Van der Voet GB, De Wolff FA. The effect of di- and trivalent iron on the intestinal absorption of aluminum in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987;90(2):190-7.
49. Trapp GA. Interactions of aluminum with cofactors, enzymes, and other proteins. *Kidney Int Suppl.* 1986;18:S12-6.
50. Fernandez Menendez MJ, Fell GS, Brock JH, Cannata JB. Aluminium uptake by intestinal cells: effect of iron status and precomplexation. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(9):672-4.
51. Greger JL, Chang MM, MacNeil GG. Tissue turnover of aluminum and Ga-67: effect of iron status. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;207(1):89-96.
52. Ittel TH, Koppe BK, Sieberth HG. Differential Effect of Steroids and Chloroquine on the Intestinal-Absorption of Aluminum and Calcium. *Nephrol Dial Transpl.* 1990;5(10):860-7.
53. Adler AJ, Berlyne GM. Duodenal Aluminum Absorption in the Rat - Effect of Vitamin-D. *Am J Physiol.* 1985;249(2):G209-G13.
54. Van der Voet GB. Intestinal absorption of aluminium. *Ciba Found Symp.* 1992;169:109-17; discussion 17-22.
55. Han J, Han J, Dunn MA. Effect of dietary aluminum on tissue nonheme iron and ferritin levels in the chick. *Toxicology.* 2000;142(2):97-109.
56. Vandervoet GB, Vanginkel MF, Dewolff FA. Intestinal-Absorption of Aluminum in Rats - Stimulation by Citric-Acid and Inhibition by Dinitrophenol. *Toxicol Appl Pharm.* 1989;99(1):90-7.
57. Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environ Health Perspect.* 1986;65:363-441.

58. Priest ND. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monitor*. 2004;6(5):375-403.
59. Stahl T, Taschan H, Brunn H. Aluminium content of selected foods and food products. *Environmental Sciences Europe*. 2011;23(1):37.
60. Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. II. Adult subjects from the United States. *Health Phys*. 1963;9:103-45.
61. Alfrey AC. Aluminum Metabolism in Uremia. *Neurotoxicology*. 1980;1(4):43-53.
62. Xu ZX, Pai SM, Melethil S. Kinetics of aluminum in rats. II: Dose-dependent urinary and biliary excretion. *J Pharm Sci*. 1991;80(10):946-51.
63. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts*. 2013;15(10):1807-16.
64. Klein GL, Alfrey AC, Miller NL, Sherrard DJ, Hazlet TK, Ament ME, et al. Aluminum loading during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(6):1425-9.
65. Gomez-Alonso C, Menendez-Rodriguez P, Virgos-Soriano MJ, Fernandez-Martin JL, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Aluminum-induced osteogenesis in osteopenic rats with normal renal function. *Calcif Tissue Int*. 1999;64(6):534-41.
66. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Aluminum administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization. *J Bone Miner Res*. 1990;5(1):59-67.
67. Cann CE, Prussin SG, Gordan GS. Aluminum uptake by the parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(4):543-5.
68. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJ, Fell GS, Beastall G. Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet*. 1983;1(8323):501-3.
69. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJ, Beastall G, Fell GS. The influence of aluminium on parathyroid hormone levels in haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;19:244-7.
70. Hodsmann AB, Sherrard DJ, Wong EGC, Brickman AS, Lee DBN, Alfrey AC, et al. Vitamin-D-Resistant Osteomalacia in Hemodialysis-Patients Lacking Secondary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1981;94(5):629-37.
71. Klein GL, Coburn JW. Total Parenteral-Nutrition and Its Effects on Bone Metabolism. *Crit Rev Cl Lab Sci*. 1994;31(2):135-67.

72. Vargas JH, Klein GL, Ament ME, Ott SM, Sherrard DJ, Horst RL, et al. Metabolic Bone-Disease of Total Parenteral-Nutrition - Course after Changing from Casein to Amino-Acids in Parenteral Solutions with Reduced Aluminum Content. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;48(4):1070-8.
73. Gitelman HJ, Alderman FR, Kurs-Lasky M, Rockette HE. Serum and urinary aluminium levels of workers in the aluminium industry. *Ann Occup Hyg*. 1995;39(2):181-91.
74. Milham S, Jr. Mortality in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med*. 1979;21(7):475-80.
75. Steinhagen WH, Cavender FL, Cockrell BY. Six month inhalation exposures of rats and guinea pigs to aluminum chlorhydrate. *J Environ Pathol Toxicol*. 1978;1(3):267-77.
76. Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Risk of Ischemic Heart-Disease among Primary Aluminum Production Workers. *Am J Ind Med*. 1988;13(6):659-66.
77. Chinoy NJ, Patel TN. Reversible toxicity of fluoride and aluminium in liver and gastrocnemius muscle of female mice. *Fluoride*. 1999;32(4):215-29.
78. Hall AR, Le H, Arnold C, Brunton J, Bertolo R, Miller GG, et al. Aluminum Exposure from Parenteral Nutrition: Early Bile Canaliculus Changes of the Hepatocyte. *Nutrients*. 2018;10(6).
79. Mailloux RJ, Lemire J, Appanna VD. Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Exp Cell Res*. 2011;317(16):2231-8.
80. Bidlack WR, Brown RC, Meskin MS, Lee TC, Klein GL. Effect of Aluminum on the Hepatic Mixed-Function Oxidase and Drug-Metabolism. *Drug Nutr Interact*. 1987;5(1):33-42.
81. Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, Di Sipio I, Mussi I, Rigosa C, et al. Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine tests in aluminium workers. *Med Lav*. 1989;80(4):290-300.
82. Gura KM. Aluminum contamination in parenteral products. *Curr Opin Clin Nutr*. 2014;17(6):551-7.
83. Chmielnicka J, Nasiadek M, Lewandowska-Zyndul E, Pinkowski R. Effect of aluminum on hematopoiesis after intraperitoneal exposure in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1996;33(3):201-6.
84. McGonigle RJ, Parsons V. Aluminium-induced anaemia in haemodialysis patients. *Nephron*. 1985;39(1):1-9.
85. O'Hare JA, Murnaghan DJ. Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by a low-aluminum dialysate. *N Engl J Med*. 1982;306(11):654-6.

86. Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha AM. Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts. *Hum Exp Toxicol.* 1998;17(10):570-6.
87. Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM, Corbella J, Domingo JL. The effect of age on aluminum retention in rats. *Toxicology.* 1997;116(1-3):1-8.
88. Benett RW, Persaud TV, Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat Anz.* 1975;138(5):365-78.
89. Suwalsky M, Ungerer B, Villena F, Norris B, Cardenas H, Zatta P. Interactions of Al(acac)₃ with cell membranes and model phospholipid bilayers. *J Inorg Biochem.* 1999;75(4):263-8.
90. Dua R, Kumar V, Sunkaria A, Gill KD. Altered glucose homeostasis in response to aluminium phosphide induced cellular oxygen deficit in rat. *Indian J Exp Biol.* 2010;48(7):722-30.
91. Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ, Taylor A. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Res Bull.* 2003;62(1):15-28.
92. Champion CS, Kumar D, Rajan MT, Rao KSJ, Viswamitra MA. Interaction of Co, Mn, Mg and Al with d(GCCCATGGC) and d(CCGGGCCCCGG): a spectroscopic study. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 1998;54(5):488-96.
93. Ramesh J, Madhav TR, Vatsala S, Ramakrishna T, Easwaran KRK, Guillard O, et al. Interaction of A beta peptide (1-40) with amino acid aluminium complexes: relevance to Alzheimer's disease. *Alzheimers Rep.* 1999;2(1):31-5.
94. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(4):380-5.
95. Colomina MT, Peris-Sampedro F. Aluminum and Alzheimer's Disease. *Adv Neurobiol.* 2017;18:183-97.
96. Gupta VB, Anitha S, Hegde ML, Zecca L, Garruto RM, Ravid R, et al. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(2):143-58.
97. Mirza A, King A, Troakes C, Exley C. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Bio.* 2017;40:30-6.
98. Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, et al. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2016;610:200-6.
99. McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in

municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology*. 1996;46(2):401-5.

100. Inan-Eroglu E, Ayaz A. Is aluminum exposure a risk factor for neurological disorders? *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2018;23.

101. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-5.

102. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, et al. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(3):650-8.

103. Bjorklund G, Stejskal V, Urbina MA, Dadar M, Chirumbolo S, Mutter J. Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. *Curr Med Chem*. 2018;25(19):2198-214.

104. Ngim CH, Devathanan G. Epidemiologic-Study on the Association between Body Burden Mercury Level and Idiopathic Parkinsons-Disease. *Neuroepidemiology*. 1989;8(3):128-41.

105. Hirsch EC, Brandel JP, Galle P, Javoy-Agid F, Agid Y. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis. *J Neurochem*. 1991;56(2):446-51.

106. Yasui M, Kihira T, Ota K. Calcium, magnesium and aluminum concentrations in Parkinson's disease 1992. 593-600 p.

107. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med*. 1976;294(4):184-8.

108. Lederman RJ, Henry CE. Progressive dialysis encephalopathy. *Ann Neurol*. 1978;4(3):199-204.

109. Rozas VV, Port FK, Easterling RE. An outbreak of dialysis dementia due to aluminum in the dialysate. *J Dial*. 1978;2(5-6):459-70.

110. Ladurner G, Wawschinek O, Pogglitsch H, Petek W, Urlesberger H, Holzer H. Neurophysiological findings and serum aluminium in dialysis encephalopathy. *Eur Neurol*. 1982;21(5):335-9.

111. Luda E. The EEG in progressive dialysis encephalopathy: the EEG in diagnosing and screening for PDE. (Part. I). *Ital J Neurol Sci*. 1984;5(4):369-73.

112. Chen Y, Tian X, Wang X. Advances in dialysis encephalopathy research: a review. *Neurol Sci*. 2018;39(7):1151-9.

113. Exley C, Mamutse G, Korchazhkina O, Pye E, Strekopytov S, Polwart A, et al. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(5):533-40.
114. Exley C, Mamutse G, Korchozhkina O, Pye E, Strekopytov S, Polwart A, et al. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2006;12(5):533-40.
115. Mold M, Chmielecka A, Rodriguez MRR, Thom F, Linhart C, King A, et al. Aluminium in Brain Tissue in Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8).
116. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4-8.
117. Haley RW, Kurt TL, Hom J. Is there a gulf war syndrome? Searching for syndromes by factor analysis of symptoms. *Jama-J Am Med Assoc*. 1997;277(3):215-22.
118. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):304-16.
119. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
120. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:235-58.
121. Lopes M, Caldas L. Young children with autism spectrum disorders: Can aluminium bodyburden cause metabolism disruption? *Toxicology Letters*. 2011(205):S92.
122. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
123. Blair A, Casanova M, Comba P, Demers P, Goldstein BD, Grafstrom RC, et al. IARC Monographs programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 62*. 1995;62:9-30.
124. Theriault G, Tremblay C, Cordier S, Gingras S. Bladder-Cancer in the Aluminum-Industry. *Lancet*. 1984;1(8383):947-50.
125. Lima PD, Vasconcellos MC, Montenegro RC, Bahia MO, Costa ET, Antunes LM, et al. Genotoxic effects of aluminum, iron and manganese in human cells and experimental systems: a review of the literature. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(10):1435-44.

126. Evaluation of Certain Food-Additives and Contaminants. Who Tech Rep Ser. 1989(776):7-64.
127. EFSA. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). EFSA Journal. 2008;6(7):754.
128. Yokel RA. Aluminum in food—the nature and contribution of food additives. 2012.
129. Muller M, Anke M, Illing-Gunther H. Aluminium in foodstuffs. Food Chem. 1998;61(4):419-28.
130. Ysart G, Miller P, Croasdale M, Crews H, Robb P, Baxter M, et al. 1997 UK Total Diet Study--dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. Food Addit Contam. 2000;17(9):775-86.
131. Lopez FF, Cabrera C, Lorenzo ML, Lopez MC. Aluminum content in foods and beverages consumed in the Spanish diet. J Food Sci. 2000;65(2):206-10.
132. Gültekin F. A'dan Z'ye Gıda Katkı Maddeleri (Ansiklopedik Sözlük). 1 ed2014.
133. Ekşi AT, M.; Ercan, A.; Bosi Bağcı, T.,A.; Kıvanç, P.; Soylu, P.; Berat Özdemir, M.; Şişik, N. A'dan Z'ye Gıda Katkı Maddeleri2017.
134. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı,Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği 30 Haziran 2013[Internet] [Erişim Tarihi 19 Mart 2018]. [Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm>].
135. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organ Tech Rep Ser. 2007(940):1-92.
136. Ranau R, Oehlenschlager J, Steinhart H. Aluminium levels of fish fillets baked and grilled in aluminium foil. Food Chem. 2001;73(1):1-6.
137. Gıda, Tarım Ve Hayvancılık Bakanlığı,Türk Gıda Kodeksi Gıda İle Temas Eden Madde Ve Malzemelere Dair Yönetmelik [Internet] 2018 [Erişim Tarihi 5 Nisan 2018]. [Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/04/20180405-2.htm>].
138. Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M. Elements and their compounds in the environment: occurrence, analysis and biological relevance. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA; 2004. 1773 pp. p.
139. WHO. Guidelines for Drinking-Water Quality: Fourth Edition Incorporating the First Addendum. Geneva2017.

140. Sağlık Bakanlığı, İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik . [Internet]. 2005 [Erişim Tarihi 20 Mart 2018]. Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/02/20050217-3.htm>.
141. Mesquita RBR, Rangel AOSS. Development of sequential injection methodologies for the spectrophotometric direct and kinetic determination of aluminium in natural and waste waters. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2008;19:1171-9.
142. Khanhuathon Y, Siriangkawut W, Chantiratikul P, Grudpan K. Spectrophotometric method for determination of aluminium content in water and beverage samples employing flow-batch sequential injection system. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2015;41:45-53.
143. Chao HH, Guo CH, Huang CB, Chen PC, Li HC, Hsiung DY, et al. Arsenic, cadmium, lead, and aluminium concentrations in human milk at early stages of lactation. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(2):127-34.
144. Aluminum Toxicity in Infants and Children. *Pediatrics*. 1996;97(3):413-6.
145. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Iacovidou N, Van Eyken P, et al. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods. *World J Pediatr*. 2014;10(2):101-7.
146. Şahin G, Aydın A, İşimer A, Özalp I, Duru S. Aluminum content of infant formulas used in Turkey. *Biological trace element research*. 1995;50(1):87-96.
147. Ikem A, Nwankwoala A, Oduyungbo S, Nyavor K, Egiebor N. Levels of 26 elements in infant formula from USA, UK, and Nigeria by microwave digestion and ICP-OES. *Food Chem*. 2002;77(4):439-47.
148. Burrell SAM, Exley C. There is (still) too much aluminium in infant formulas. *Bmc Pediatr*. 2010;10.
149. Navarro-Blasco I, Alvarez-Galindo J. Aluminium content of Spanish infant formula. *Food Additives & Contaminants*. 2003;20(5):470-81.
150. Klein GL, Alfrey AC, Miller NL, Sherrard DJ, Hazlet TK, Ament ME, et al. Aluminum Loading During Total Parenteral-Nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1982;35(6):1425-9.
151. Koo WW, Kaplan LA, Horn J, Tsang RC, Steichen JJ. Aluminum in parenteral nutrition solution--sources and possible alternatives. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(6):591-5.
152. Koo WW, Chesney RW. ASCN/ASPEN Working Group on Standards for Aluminum Content of Parenteral Nutrition Solutions report. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):612-3.

153. Recknagel S, Bratter P, Chrissafidou A, Gramm HJ, Kotwas J, Rosick U. Parenteral aluminum loading in critical care medicine. Part I: Aluminum content of infusion solutions and solutions for parenteral nutrition. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994;21(4):266-73.
154. Baydar T, Aydin A, Duru S, Isimer A, Sahin G. Aluminum in enteral nutrition formulas and parenteral solutions. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(3):277-81.
155. Popinska K, Kierkus J, Lyszkowska M, Socha J, Pietraszek E, Kmiotek W, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. *Nutrition.* 1999;15(9):683-6.
156. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Becker E, Pomblum S. Contribution of the raw material to the aluminum contamination in parenterals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(6):382-8.
157. Poole RL, Pieroni KP, Gaskari S, Dixon TK, Park K, Kerner JA, Jr. Aluminum in pediatric parenteral nutrition products: measured versus labeled content. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011;16(2):92-7.
158. Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* 1997;336(22):1557-61.
159. Bishop NJ, Robinson MJ, Lendon M, Hewitt CD, Day JP, O'Hara M. Increased concentration of aluminium in the brain of a parenterally fed preterm infant. *Arch Dis Child.* 1989;64(9):1316-7.
160. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Becker E. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III: Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation. *J Trace Elem Med Biol.* 2003;17(2):107-15.
161. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Pomblum SC. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part I: salts, glucose, heparin and albumin. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15(2-3):95-101.
162. de Oliveira SR, Bohrer D, Garcia SC, do Nascimento PC, NoreMBERG S. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(3):322-8.
163. Klein GL, Ament ME, Bluestone R, Norman AW, Targoff CM, Sherrard DJ, et al. Bone-Disease Associated with Total Parenteral-Nutrition. *Lancet.* 1980;2(8203):1041-4.
164. Koo WW, Kaplan LA, Krug-Wispe SK, Succop P, Bendon R. Response of preterm infants to aluminum in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(5):516-9.

165. Moreno A, Dominguez C, Ballabriga A. Aluminum in the Neonate Related to Parenteral-Nutrition. *Acta Paediatrica*. 1994;83(1):25-9.
166. Ott SM, Maloney NA, Klein GL, Alfrey AC, Ament ME, Coburn JW, et al. Aluminum Is Associated with Low Bone-Formation in Patients Receiving Chronic Parenteral-Nutrition. *Ann Intern Med*. 1983;98(6):910-4.
167. Poole RL, Hintz SR, Mackenzie NI, Kerner JA. Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition: Meeting the new FDA regulation. *Jpen-Parenter Enter*. 2008;32(3):242-6.
168. Poole RL, Schiff L, Hintz SR, Wong A, Mackenzie N, Kerner JA, Jr. Aluminum content of parenteral nutrition in neonates: measured versus calculated levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):208-11.
169. Robinson MJ, Ryan SW, Newton CJ, Day JP, Hewitt CD, O'Hara M. Blood aluminium levels in preterm infants fed parenterally or with cows' milk formulae. *Lancet*. 1987;2(8569):1206.
170. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, Miller NL, Weber KO, Gill WL, et al. Evidence of Aluminum Loading in Infants Receiving Intravenous Therapy. *New Engl J Med*. 1985;312(21):1337-43.
171. Brown RO, Morgan LM, Bhattacharya SK, Johnson PL, Minard G, Dickerson RN. Potential aluminum exposure from parenteral nutrition in patients with acute kidney injury. *Ann Pharmacother*. 2008;42(10):1410-5.
172. Fewtrell MS, Edmonds CJ, Isaacs E, Bishop NJ, Lucas A. Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(3):299-304.
173. Migaki EA, Melhart BJ, Dewar CJ, Huston RK. Calcium chloride and sodium phosphate in neonatal parenteral nutrition containing TrophAmine: precipitation studies and aluminum content. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):470-5.
174. Brach-Papa C, Coulomb B, Branger C, Margailan A, Theraulaz F, Van Loot P, et al. Fluorimetric determination of aluminium in water by sequential injection through column extraction. *Anal Bioanal Chem*. 2004;378(6):1652-8.
175. Ren JL, Zhang J, Luo JQ, Pei XK, Jiang ZX. Improved fluorimetric determination of dissolved aluminium by micelle-enhanced lumogallion complex in natural waters. *Analyst*. 2001;126(5):698-702.
176. Ghavami R, Najafi A, Hemmateenejad B. Chemometrics-assisted spectrophotometric methods for simultaneous determination and complexation study of Fe(III), Al(III) and V(V) with morin in micellar media. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2008;70(4):824-34.

177. Memon N, Bhangar MI. Micellar liquid chromatographic determination of aluminum as its complex with 8-hydroxyquinoline-5-sulfonic acid. *Acta Chromatogr.* 2004;14:172-9.
178. Sato M, Yoshimura H, Shimmura T, Obi H, Hatakeyama S, Kaneko E, et al. Fluorometric determination of serum and urinary aluminium with 8-quinolinol by kinetic-differentiation-mode micellar chromatography. *Journal of Chromatography A.* 1997;789(1-2):361-7.
179. Heena, Kumar R, Rani S, Malik AK. Development of a rapid and sensitive method for the determination of aluminum by reverse-phase high-performance liquid chromatography using a fluorescence detector. *J Chromatogr Sci.* 2015;53(5):800-6.
180. Fujita N, Kobayashi H, Enami T, Nagae N, Charleston N. Sensitive determination of aluminum in parenteral solutions and injections by HPLC with fluorescence detection using lumogallion. *Bunseki Kagaku.* 2004;53(1):17-23.
181. Shibukawa M, Nobushima D, Sakuma S, Sasaki M, Nakamura K, Matsutani Y, et al. Selective Spectrophotometric Determination of Trace Amounts of Cadmium in Soil and Sediment Samples Using a Green Aqueous Biphasic Extraction. *Anal Sci.* 2016;32(10):1095-100.
182. AOAC. Official methods of analysis, 13th ed.; Association of Official Analytical Chemists. Washington, DC1980.
183. Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited--again. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3):449-56.
184. Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant: response to Food and Drug Administration notice of intent and request for information. ASCN/A.S.P.E.N. Working Group on Standards for Aluminum Content of Parenteral Nutrition Solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(2):194-8.
185. FDA. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. [Internet] 2000 [Erişim Tarihi 8 Mayıs 2018]. [Erişim adresi: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2018-title21-vol4/xml/CFR-2018-title21-vol4-sec201-323.xml>].
186. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Carlesso R. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part II: amino acids for parenteral nutrition. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15(2-3):103-8.
187. Taylor C, Wilkening VL. How the nutrition food label was developed, Part 1: The nutrition facts panel. *Journal of the American Dietetic Association.* 2008;108(3):437-42.
188. Allison DB, Heshka S, Sepulveda D, Heymsfield SB. Counting Calories - Caveat-Emptor. *Jama-J Am Med Assoc.* 1993;270(12):1454-6.

189. Jumpertz R, Venti CA, Le DS, Michaels J, Parrington S, Krakoff J, et al. Food Label Accuracy of Common Snack Foods. *Obesity*. 2013;21(1):164-9.
190. Pantazopoulos P, Kwong K, Lillycrop W, Wong L, Gao Y, Chalouh S, et al. Trans and Saturated Fat on Food Labels in Canada: Fact or Fiction? *Can J Public Health*. 2011;102(4):313-6.
191. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(3):334-77.

8. EKLER

Ek-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

BAZI PARENTERAL NÜTRİSYON SOLÜSYONLARININ MAKRO BESİN ÖGESİ VE ALÜMİNYUM İÇERİĞİNİN BELİRLENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%10	%9	%4	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	%2
2	www.sporbilimleri.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
4	tubav.yt.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1
6	osmaniyeeczaciodasi.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	<%1
8	auachsr.com İnternet Kaynağı	<%1

Ek-2: Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Elif Öztürk
Ödev başlığı: Elif Öztürk
Gönderi Başlığı: BAZI PARENTERAL NÜTRİSYON S...
Dosya adı: Elif_zt_rk-Tez-D_zeltme_4.docx
Dosya boyutu: 1.05M
Sayfa sayısı: 94
Kelime sayısı: 18,832
Karakter sayısı: 130,700
Gönderim Tarihi: 04-Oca-2019 01:19PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1061451801



9.ÖZGEÇMİŞ

- 1. Adı Soyadı** : Elif ÖZTÜRK
2. Doğum Tarihi : 03.01.1991
3. Unvanı : Arş. Gör. KTÜ, SBF, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
4. Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Beslenme Bilimleri	Hacettepe Üniversitesi, Ankara	2016-
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun	2010-2014

5. Yayınlar

5.1. Elif Yaylı, Aliye Özenoğlu, Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Alınan Baharat Örneklerinde Fenilalanin Miktarlarının Belirlenmesi, Beslenme ve Diyet Dergisi 2014:42(2):132-139.

6. Ulusal ve Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

6.1. Elif Öztürk, Aslı Akyol Mutlu, "Türkiye'de Markette Satılan Süt Tozlarının Alüminyum Konsantrasyonları" (Sözel Sunum), 3. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2018.ss 324-327.

6.2. Elif Yaylı, Sercan Yıldırım, Aslı Akyol Mutlu, 'Yeni Doğan Döneminde Kullanılan Parenteral Nutrisyon Solüsyonunun Alüminyum Konsantrasyonunun Belirlenmesi (Sözel Sunum)', İlk 1000 Gün Anne Çocuk Beslenmesi Kongresi, 14-18 Mart 2018, ss. 144.

6.3. Elif Yaylı, Melda Kangalgil, Bahittin Kahveci, '0-6 Aylık İnfant Formül Mamalarının Besin Ögelerinin Değerlendirilmesi (Poster Sunum)', İlk 1000 Gün Anne Çocuk Beslenmesi Kongresi, 14-18 Mart 2018, ss. 212-213.

6.4. Elif Yaylı, 'Fetus ve Anne Mikrobiyotası (Poster Sunum)', İlk 1000 Gün Anne Çocuk Beslenmesi Kongresi, 14-18 Mart 2018, ss. 205.

6.5. Melda Kangalgil, Elif Yaylı, Özlem Tok, Ülkü Ünsal, Bahittin Kahveci, '0-6 Aylık İnfant Formül Mamalarının Aminoasit Kompozisyonlarının Değerlendirilmesi (Sözel Sunum)', İlk 1000 Gün Anne Çocuk Beslenmesi Kongresi, 14-18 Mart 2018, ss. 167.

6.6. Elif Yaylı, Aliye Özenoğlu, 'Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Alınan Baharat Örneklerinde Fenilalanin Miktarlarının Belirlenmesi' IX. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi (Poster Sunum), Ankara 2-5 Nisan 2014, ss. 210-211.

7. Katıldığı Toplantılar, Kongreler, Eğitimler

7.1. 29 Kasım-1 Aralık 2018, '3. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi' katılım belgesi.

7.2. 14-18 Mart 2018, '6. Uluslararası Fetal Hayattan Çocukluğa "ilk 1000 gün" Gebe -Çocuk - Beslenme Kongresi' katılım belgesi.

7.3. 13-14 Ekim 2017 tarihleri arasında KEPAN Derneği tarafından düzenlenen II. Klinik Nutrisyon Öğrenci Kongresi katılım belgesi.

7.4. Mart 2017 Hacettepe Üniversitesi tarafından düzenlenen Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası.

7.5. 25-26 Şubat 2017 tarihlerinde Türkiye Diyetisyenler Derneği tarafından düzenlenen Besin İlaç Etkileşimi eğitimi katılım belgesi.

7.6. 2 Haziran 2014, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından düzenlenen Samsun II. Beslenme ve Diyetetik Günleri katılım belgesi.

7.7. 2-5 Nisan 2014, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından düzenlenen IX. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi katılım belgesi.

7.8. 15 Mart 2014 tarihinde, Türkiye Diyetisyenler Derneği tarafından, Karadeniz Teknik Üniversitesinde düzenlenen Her Yönüyle Obezite eğitim programına katılım sertifikası.

7.9. 20-23 Şubat 2014 tarihlerinde düzenlenen Acıbadem Sağlıklı Yaşam Günleri kapsamında yer alan Acıbadem Sağlıklı Yaşam Günleri katılım sertifikası ve Spor Diyetisyeni Kursu katılım sertifikası.

7.10. 1 Kasım 2013 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde düzenlenen Yoğun Bakım Beslenmesi Güncel Yaklaşımlar Sempozyumu katılım belgesi.

7.11. 28-30 Mart 2013, Başkent Üniversitesi, III. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Eğitim kursu katılım belgesi.

7.12. 4 Haziran 2012 Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi 1. Beslenme ve Diyetetik Güleri ne katılım belgesi.

7.13. 16-19 Şubat 2012, Başkent Üniversitesi II. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Beslenme Eğitim kursu katılım belgesi.

7.14. 21-23 Ekim 2011 Türkiye Diyetisyenler Derneği Eğitim Dizisi Her Yönüyle Obezite; Önleme ve Tedavi Yöntemleri toplantısına katılım belgesi.

7.15. 22-25 Haziran 2011 Hacettepe Beslenme ve Diyetetik Günleri 3. Mezuniyet Sonrası Eğitim kursu katılım belgesi.