

# Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enteral L-arjinin eklenmesinin morbidite, mortalite ve büyüme üzerindeki etkileri

Aslı Çınar Memişoğlu<sup>1</sup>, Şule Yiğit<sup>2</sup>, Gülsevin Tekinalp<sup>2</sup>

Murat Yurdakök<sup>2</sup>, Ayşe Korkmaz<sup>3</sup>

Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Neonatoloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti

**SUMMARY:** Çınar Memişoğlu A, Yiğit Ş, Tekinalp G, Yurdakök M, Korkmaz A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Long-term enteral arginine supplementation in very low birth weight infants: effects on growth parameters, morbidity and mortality. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 9-19.

Arginine is an essential amino acid in the fetus and neonate and is a conditionally essential nutrient for adults. As a precursor for the synthesis of nitric oxide (NO) and other molecules that have enormous biologic importance and as a stimulant to the production of growth hormone, L-arginine plays versatile key roles in nutrition, immunodefense and metabolism. The objectives of this study were to investigate whether there is a relationship between morbidity, mortality, and plasma arginine levels, and to determine whether long-term arginine-supplemented enteral nutrition affects morbidity, mortality, hospital stay, and growth parameters in premature infants with birth weight  $\leq 1500$  g and gestational age  $\leq 34$  weeks. In this placebo-controlled study, 53 preterm infants with a birth weight of  $\leq 1500$  g and gestational age  $\leq 34$  weeks were prospectively, randomly assigned to receive enterally supplemental L-arginine (250 mg/kg per day, study group; n=27) or sterile water (placebo) (control group; n=26). Nine infants from the study group and nine infants from the control group were lost to follow-up; 18 infants from the study group and 17 infants from the control group completed the study. Blood samples for plasma arginine levels on the 1<sup>st</sup> and 15<sup>th</sup> days of life and at the postconceptional 40<sup>th</sup> week were collected. Growth parameters (weight, length, head circumference, right upper arm mid-circumference and right thigh mid-circumference) were measured on the 1<sup>st</sup> and 15<sup>th</sup> days of life and at the postconceptional 40<sup>th</sup> week. Arginine supplementation was discontinued at the end of the postconceptional 40<sup>th</sup> week. There were no significant differences in growth parameters on the 15<sup>th</sup> day and at the postconceptional 40<sup>th</sup> week between the study and control groups. There was no relationship between plasma arginine levels on the 1<sup>st</sup> day, 15<sup>th</sup> day, and at the postconceptional 40<sup>th</sup> week and either synchronized growth parameters or morbidity and mortality in all infants. There was also no difference between the supplemented group and control group in terms of incidence of morbidity and mortality. We concluded that arginine supplementation by enteral route alone in premature infants does not affect the growth parameters, morbidity or mortality.

**Key words:** arginine supplementation, necrotizing enterocolitis, premature infant, enteral nutrition, growth.

**ÖZET:** Yetişkinler için belirli koşullarda yarı-esansiyel olan arjinin, fetus ve yenidoğan için esansiyel bir amino asittir. Nitrik oksit (NO), kreatin, poliaminler, üre, ornitin, glutamat ve biyolojik önemi olan diğer moleküllerin prekürsörü ve büyüme hormonu stimulanı olduğu için L-arjininin beslenme, immün sistem ve metabolizmada çok yönlü rolü vardır. Bu çalışmanın amacı,

vücut ağırlığı  $\leq 1500$  gr, gebelik haftası  $\leq 34$  hafta olan prematüre bebeklerde uzun dönem enteral arjinin desteğinin morbidite, mortalite ve büyüme parametrelerini etkileyip etkilemediğini belirlemek ve plazma arjinin düzeyleri ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu plasebo kontrollü çalışmaya 53 prematüre bebek alındı ve randomize olarak 27 tanesine enteral olarak arjinin (250 mg/kg/gün), 26 tanesine ise plasebo (steril su) verildi. Çalışma grubundan 18, kontrol grubundan 17 bebek postkonsepsiyonel 40. haftaya dek izlendi. Bu bebeklerden yaşamın ilk gününde, 15. günde ve postkonsepsiyonel 40. haftalarında plazma arjinin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Birinci gün, 15. günde ve postkonsepsiyonel 40. haftada büyüme parametreleri (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, sağ kol ve sağ uyluk çevreleri) kaydedildi. Arjinin desteği postkonsepsiyonel 40. haftada kesildi. Her iki grup arasında yaşamın 15. günlerinde ve postkonsepsiyonel 40. haftada ölçülen büyüme parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca yaşamın ilk gününün sonunda ve 15. günlerinde ve postkonsepsiyonel 40. haftasında alınan plazma arjinin düzeyleri ile eř zamanlı büyüme parametreleri arasında bir ilişki bulunmadı. Tüm bebeklerde, ilk alınan plazma arjinin düzeylerinin hastaların morbidite oranlarına etkisi saptanmadı. Sonuç olarak prematüre bebeklerde sadece enteral yolla arjinin desteğinin büyüme parametreleri, morbidite ve mortalite üzerine etkisi olmadığı görüldü.

*Anahtar kelimeler: arjinin desteği, nekrotizan enterokolit, prematüre bebek, enteral beslenme, büyüme.*

Son yirmi yılda, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (VLBW) sağ kalım oranlarının artmasıyla nekrotizan enterokolit (NEK) başta olmak üzere sepsis, pnömoni, intrakranial kanama (İKK), periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (ROP) ve kronik akciğer hastalığı (KAH) gibi önemli morbidite ve mortalite nedenlerini önleyebilmek, yenidoğan hekimlerinin temel hedefleri haline gelmiştir. Asıl hastalıkları ne olursa olsun, prematüre bebeklere yeterli beslenme desteği verilebilmesi gerekir. Çünkü prematüre bebeklerin bağırsakları fonksiyonel olarak immatürdür; besin emilimi ve kullanımı oldukça sınırlıdır. Ayrıca NEK gelişme riski altında olduklarından immünolojik özellikleri nedeniyle anne sütü en iyi enteral besin kaynağıdır. Ancak küçük prematüre bebeklerde protein ve enerji açısından anne sütü tek başına uygun büyümeyi sağlamaya yetmemektedir<sup>1,2</sup>. Bu nedenle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde büyüme ve gelişmeyi desteklemek, NEK gelişimini önlemek, bağırsak immünitesini desteklemek için anne sütü güçlendiricileri yanında enteral immünonütrisyön üzerinde durulmaktadır<sup>3</sup>.

Kritik hastaların beslenmesinde bazı amino asitlerin rolünü araştıran çalışmalar son on yılda artmıştır. Özellikle de tek nitrik oksit (NO) öncülü olduğu için "immün nütrient" olarak bilinen arjinine daha özel bir ilgi vardır.

Önceleri endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen NO, bir nörotransmitter, bir immün yanıt mediyatörü ve bir sinyal iletim molekülüdür. Son kanıtlar fetus ve yenidoğanın homeostazisinin düzenlenmesinde NO'nun önemli rol üstlendiğini göstermiştir<sup>4,5</sup>.

L-arjinin beslenme ve metabolizmanın çok yönlü ve kritik bir ögesidir<sup>6</sup>. Yeterli arjinin konsantrasyonu sadece doku büyümesi için değil normal fizyolojik fonksiyön için de gereklidir. Deneysel bir çalışmada arjininin sıçanlardaki maternal hipoksinin tetiklediği fetal büyüme geriliğini düzelttiği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Ayrıca, NO üretimi için substrat olduğundan NEK'in önlenmesinde arjinin kullanılabilereği düşünölmüştür. Deneysel modellerde L-arjininin devamlı infüzyonu ile intestinal zedelenmenin belirgin azaltıldığının gösterilmesi üzerine, plazma arjinin düzeyinin düşük olmasının NEK için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur<sup>8,9</sup>. Bunun dışında, arjinin düşüklüğünün respiratuar distress sendromu (RDS) ve yüksek oksijenasyon indeksi (OI) ile ilişkili olduğunu gösteren iki rapor yayınlanmıştır<sup>9,10</sup>.

Prematüre bebeklerde arjinin gereksinimi daha fazladır. Bu durum kısmen arjininin doku proteinlerinde bol bulunmasından ve arjinin kullanımı için birçok yol olmasına bağlıdır<sup>6</sup>. Ancak arjinin pediatrik amino asit çözeltilerinde ve anne sütünde yetersizdir ve total parenteral beslenme

(TPN) çözeltileri sitrülün yoluyla arjininin endojen sentezinde ana öncül olan glutamini içermez. Doku proteinlerinin yapı taşı olmasının yanında arjinin amonyak detoksifikasyonunda da kritik role sahiptir. Arjinin eksikliği özellikle prematüre bebeklerde kardiyovasküler, pulmoner, intestinal, immünolojik ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna yol açar<sup>12,14</sup>. Bu nedenlerden dolayı arjinin fetus ve yenidoğanda, özellikle de prematüre doğum ve enfeksiyon gibi stres koşulları altında olduklarında beslenme açısından esansiyel kabul edilir. Erişkinlerde arjinin belli koşullar altında esansiyel olduğu için, yüksek arjinin içerikli ticari mamaların kullanıldığı çalışmalar diğer immüniteyi arttırıcı diyetlerle beslenenlerle kıyaslandığında enfeksiyöz komplikasyonlarda ve mortalitede anlamlı azalma kaydedilmiştir<sup>11</sup>.

Sunduğumuz makalede VLBW bebeklerin özellikle büyüme parametreleri üzerinde uzun dönem arjinin desteğinin etkilerini çalışmayı hedefledik. Ayrıca ilk gün plasma arjinin düzeyleri ile erken ve uzun dönem morbidite ve mortalite arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

## Materyal ve Metot

### Çalışma grupları

Bu randomize prospektif vaka-kontrol çalışmasına 1 Nisan 2004-1 Nisan 2005 tarihleri arasında doğan ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) izlenen doğum ağırlığı 1500 gr ve altında, gebelik haftaları 34 hafta (annenin son adet tarihine, antenatal ultrasonografik ölçümlere veya Ballard skorlamasına göre belirlenmiş) ve altında olan toplam 53 prematüre bebek YYBÜ'ne kabul sıralarına göre alındı.

Ağır dismorfik bulguları, konjenital kalp hastalığı, kalıtsal metabolik hastalığı, beslenme intoleransı, anoksik doğum öyküsü olan ve ilk yedi gün içerisinde Grade 3 ve 4 İKK saptanan bebekler çalışmaya alınmadı.

Çalışmanın yapılabilmesi için fakültemizin Tıbbi Araştırmalar Etik Komitesi'nden onay alındı ve bebeklerin ailelerine bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı.

### Çalışmanın kurgusu

Çalışmaya uygun olan bebekler yaşamın ilk 24 saatinin sonunda randomize olarak çalışma veya kontrol gruplarına alındı ve ilk kan örnekleri toplandı. Yaşamın ikinci gününden itibaren çalışma grubundaki bebeklere günde bir kez

250 mg/kg (1.44 mmol/kg) enteral arjinin (L-Arginine 500 mg kapsül, GNC-General Nutrition Center, Pittsburgh, USA) başlandı. Kontrol grubundaki bebeklere ise oral plasebo olarak günde bir kez 2.5 mL/kg (arjinin çözeltisine eşdeğer hacimde) steril su verildi. Arjinin tozu steril su içinde çözülürülerek gerekli olan miktar YYBÜ hemşireleri tarafından hazırlandı. Arjinin çözeltisi beslenmeden ayrı olarak verildi. Hastanede yatış süresince verilecek arjinin dozları haftalık vücut ağırlığı ölçümlerine göre yeniden ayarlandı. Çalışma boyunca sağ kalan bebeklere postkonsepsiyonel 40. haftaya dek arjinin verildi.

Çalışmadaki bebeklerin beslenmeleri ünite protokolüne göre düzenlendi. Enteral alımı yetersiz bebeklere ilk 24 saat içinde parenteral beslenme başlandı ve kademeli olarak artırıldı. Amino asit çözeltisi (Trophamine 6%, Eczacıbaşı/Baxter, İstanbul, Turkey) 1 gr/kg/gün dozunda başlandı ve yaklaşık bir hafta içerisinde artırılarak 3-3.5 gr/kg/gün dozuna dek çıkıldı. Lipid çözeltisi (Lipofundin MCT/LCT 20%, B. Braun Melsungen AG, Germany) yaşamın üçüncü günü 0.5 g/kg/gün dozunda başlandı ve bir hafta içinde 2.5 g/kg/gün dozuna dek çıkıldı. Parenteral glukoz ise ilk günden itibaren 6-8 mg/kg/dakika başlandı ve 12 mg/kg/dakikaya dek çıkıldı. İlk 24 saatin sonunda anne sütü veya 1:1 sulandırılmış prematüre maması ile 10 ml/kg/gün dozunda minimal enteral beslenme başlandı ve giderek artırıldı. Enteral beslenme 100 ml/kg/gün (105-110 kcal/kg/gün) olduğunda TPN sonlandırıldı. Tam enteral beslenme 150 ml/kg/gün olarak kabul edildi. Çalışmadaki bebekler tek başına zenginleştirilmiş anne sütü, anne sütü ve prematüre maması ya da tek başına prematüre maması aldılar. Mama ile beslenen bebeklere Prematil-LCP® (Milupa, GmbH, Friedrichsdorf, Germany) maması verildi.

Kan örnekleri çalışmanın başlangıcında, postnatal 15. günde ve postkonsepsiyonel 40. haftada toplandı. Bu örnekler olabildiğince çabuk bir şekilde taşınarak beş dakika 4000 devirde santrifüj edildi. Ayırıştırılan plazmalar amino asit analizi yapılana dek -80°C'de saklandı ve buz torbaları içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Arjinin konsantrasyonları daha önce Huk ve arkadaşlarının<sup>12</sup> tanımladığı yöntemden yararlanılarak yapıldı.

### Klinik ve antropometrik veriler

Her iki gruptaki bebeklerin anne yaşları, gebelik yaşları, beşinci dakika Apgar skorları,

doğum şekilleri (normal spontan vajinal yol veya sezaryen), prenatal dönemde steroid (betametazon alıp almadıkları, preeklampsi varlığı, erken membran rüptürü olup olmadığı, cinsiyetleri, doğumda vücut ağırlıkları, boyları, baş çevreleri (BÇ), sağ üst kol ortası çevreleri (ÜKOÇ), sağ uyluk ortası çevreleri (UOÇ) kaydedildi. Doğumdan en az 24 saat önce anneye betametazon verilmiş olan bebekler antenatal steroid uygulanmış olarak kabul edildi. Bebeklerin gebelik haftaları; annelerinin son adet tarihine, prenatal ultrasonografi bulgularına ve postnatal Ballard skorlama sistemine göre değerlendirilerek belirlendi<sup>13</sup>. Lubchenco eğrileri kullanılarak intrauterin büyümeleri değerlendirildi<sup>14</sup>.

Yaşamın 15. gününde ve postkonsepsiyonel 40. haftada büyüme parametreleri (vücut ağırlığı, boy, BÇ, ÜKOÇ ve UOÇ) ölçüldü ve çalışma grubunun arjinin dozu o andaki vücut ağırlığına göre ayarlandı. Boy, BÇ, ÜKOÇ, UOÇ'leri esnemeyen kâğıt bir mezür ile aynı kişi tarafından ölçüldü. Aldıkları günlük parenteral veya enteral sıvı miktarları (ml/kg) ve enerji miktarları (kcal/kg) kaydedildi.

Bebeklerin hastanede yattıkları sürece, NEK, sepsis veya şüpheli sepsis, RDS, hipotansiyon, pnömoni, patent duktus arteriosus (PDA), pulmoner hipertansiyon (PH), İKK gibi morbiditeleri ile pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) süreleri, TPN uygulama süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş zamanları ve hastanede yatış süreleri kaydedildi. Sağ kalan bebeklerde ROP ve KAH olup olmadığı belirlendi.

Nekrotizan enterokolit tanısı Bell ve arkadaşlarının<sup>15</sup> sınıflamasına göre kondu. Çalışmadaki bebeklerin 19'una RDS tanısı kondu. RDS tanısı; yaşamın ilk saati içinde ortaya çıkıp en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, nazal CPAP veya entübe pozitif basınçlı mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, akciğer grafisinde tipik RDS bulguları (hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm, komplians ve havalanma azlığı) olması ve arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesiyle kondu<sup>16</sup>. Hastalara toplam kaç doz surfaktan uygulandığı kaydedildi.

Kan basıncı ölçümleri genel durumları stabil olmayan bebeklerde saatlik olarak, stabil olanların ise günde 2-6 kez yapıldı. İKK tespiti ve izlemi için kranial ultrasonografi her hafta ve klinik olarak gerekli olur olmaz yapıldı.

### Taburculuk sonrası izlem

Taburculuk sonrası hayatta kalan bebekler hastanemizin Prematüre İzlem Polikliniği'nde izlendi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kaldıkları sürece, çalışma grubundaki bebeklerin aileleri evde arjinin çözeltilisinin nasıl hazırlanacağı konusunda eğitildi. Her ayın sonunda bebekler izlem amacıyla polikliniğe çağrıldı.ve buradaki muayenelerinde bebeklerin vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, sağ ÜKOÇ ve sağ UOÇ'leri ölçüldü. Vücut ağırlıklarına göre çalışma grubundaki bebeklerin arjinin dozları ayarlandı. Arjinin desteği postkonsepsiyonel 40. haftada sonlandırıldı.

### İstatistiksel değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi için "SPSS for Windows© 11.5" programı kullanıldı. Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma, yüzde, ortanca, en düşük ve en yüksek değerler olarak verildi. İlk olarak verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenlerin dağılımları Mann-Whitney U testi ile dağılımı normal olan değişkenlerin dağılımları ise "Independent t-test" ile karşılaştırıldı, p değerlerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. İki farklı değişken arasında korelasyon (r) olup olmadığına "Pearson correlation coefficient" testi ve "Spearman's Rho" testi ile bakıldı. Tekrarlı ölçümlerde zaman içindeki değişimin test edilmesinde varyans analizi uygulandı.

### Bulgular

Çalışma süresi içinde doğan 53 prematüre bebekten randomize olarak 27'sine enteral arjinin, 26'sına plasebo olarak verildi. Arjinin verilen bebeklerin hiçbirinde kusma, bulantı veya ishal gibi herhangi bir yan etki gözlenmedi. Çalışma grubundan dokuz bebek (%33.3) aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW;  $\leq 1000$  gr) ve 18'i (%66.7) VLBW iken; kontrol grubundan 11'i (%42.3) ELBW ve 15'i (%57.7) VLBW idi.

Arjinin verilen bebeklerin ikisi (%7.4) postkonsepsiyonel 40. haftaya gelmeden eksitus oldu. Bunlardan biri postnatal 11. günde korioamnionite ikincil sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) nedeniyle, biri 60. gününde evde mama aspirasyonu nedeniyle kaybedildi. Kontrol grubunda ise beş

(%19.2) bebek postkonsepsiyonel 40. haftaya erişmeden eksitus oldu. Bunlardan biri ikinci gününde Evre I NEK ve sepsis nedeniyle, biri 11. günde Evre I NEK, pnömoni, sepsis ve DİK nedeniyle, biri yedinci gününde RDS, pnömoni ve pnömotoraks nedeniyle, biri 42. günde Evre IV İKK ve sepsis nedeniyle, biri de 10. günde Evre I NEK, sepsis, DİK ve Evre IV İKK nedeniyle kaybedildi. Kontrol grubunda eksitus oranı daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında eksitus oranları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Arjinin ve kontrol grubundaki bebeklerle ilgili bilgiler Tablo I'de ve morbiditesi Tablo II'de verilmiştir. Bebeklerin demografik özellikleri ve annelerin hastalıkları yönünden gruplar arasında fark yoktu.

Arjinin verilen grupta NEK geliştiren bebeklerde ( $n=7$ ) NEK ortaya çıkma zamanı ortalama  $8.3\pm 4.7$  gün (1-15 gün), kontrol grubunda

ise  $5.0\pm 3.1$  (2-10 gün) idi. NEK görülme zamanları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hastaneden sağ olarak taburcu edilen bebeklerden arjinin alanlar ( $n=26$ ) ve almayanlar ( $n=21$ ) arasında toplam TPN alma süresi, postnatal vücut ağırlığı kaybı sonrası doğum ağırlığına ulaşma süresi ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo III).

Büyüme parametrelerinin izlemi açısından; arjinin grubunda eksitus olan iki hasta ve taburculuk sonrası düzenli kontrole gelmeyen ve çalışma ilacı düzenli verilmeyen yedi bebek izlem dışı kabul edildi. Kontrol grubunda eksitus olan beş bebek dışında dört hasta büyüme izlemi yönünden düzenli kontrole gelmedi. Büyüme parametreleri yönünden arjinin çalışma grubunda kalan 18 hasta, kontrol grubunda kalan 17 hasta arasında karşılaştırma yapıldı. Her iki grubun doğum

**Tablo I.** Çalışma ve kontrol gruplarının özellikleri.

	Çalışma grubu (n=27)	Kontrol grubu (n=25)	P değeri
Cinsiyet (E/K), n	14/13	11/14	>0.05
Gebelik yaşı (hafta)*	30.0±2.0 (25.6-33.7)	29.3±2.2 (25.4-34.9)	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)*	1087±244 (570-1500)	1056±193 (750-1500)	>0.05
Doğum şekli (normal/sezaryen), n	7/20	6/19	>0.05
Beşinci dakikadaki Apgar skoru, ortanca	9	7	>0.05
SGA, n (%)	8 (%29.6)	7 (%28)	>0.05
Preeklampsi, n (%)	13 (%48.1)	7 (%28)	>0.05
Erken membran rüptürü varlığı, n (%)	8 (%26.9)	7 (%28)	>0.05
Maternal prenatal steroid alımı, n (%)	19 (%70.4)	17 (%68)	>0.05

\* ortalama ± standart sapma (dağılım).

SGA: Gebelik yaşına göre küçük (small for gestational age).

**Tablo II.** Çalışma ve kontrol gruplarının klinik özellikleri.

	Çalışma grubu (n=27)	Kontrol grubu (n=25)	P değeri
Respiratuar distres sendromu, n (%)	7 (%25.9)	12 (%48)	>0.05
Sepsis, n (%)	13 (%48.1)	11 (%44)	>0.05
İlk 24 saatte hipotansiyon, n (%)	5 (%18.5)	9 (%36)	>0.05
İlk 24 saatten sonra hipotansiyon, n (%)	4 (%14.8)	5 (%20)	>0.05
İndirekt hiperbilirubinemi, n (%)	24 (%88.9)	25 (%100)	>0.05
Pnömoni, n (%)	12 (%44.4)	15 (%60)	>0.05
Patent duktus arteriosus, n (%)	11 (%40.7)	15 (%60)	>0.05
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	5 (%18.5)	8 (%32)	>0.05
Nekrotizan enterokolit, n (%)	7 (%25.9)	7 (%28)	>0.05
Apne, n (%)	12 (%44.4)	15 (%60)	>0.05
İntrakranial kanama, n (%)	6 (%22.2)	11 (%44)	>0.05
Eksitus, n (%)	2 (%7.4)	4 (%16)	>0.05

**Tablo III.** Arjinin ve kontrol grubunun doğum ağırlığına ulaşma, total parenteral beslenme ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması (p>0.05).

	Çalışma grubu (n=26)	Kontrol grubu (n=21)
Total parenteral beslenme süresi (gün)*	12.6±9.3 (2-38)	14.9±14.1 (0-64)
Doğum ağırlığına ulaşma süresi (gün)*	8.7±6.3 (1-27)	10.7±4.4 (5-19)
Hastanede kalış süresi (gün)*	34.0±22.2 (7-105)	42.8±26.8 (13-103)

\* ortalama ± standart sapma (dağılım).

sonrası, postnatal birinci hafta, postnatal ikinci hafta ve postkonsepsiyonel 40. haftada yapılan vücut ağırlığı, boy, baş çevreleri, kol çevreleri ve uyluk çevreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo IV).

Postnatal ikinci. gün, 15. gün ve postkonsepsiyonel 40. haftadaki enerji ve sıvı alımları arasında iki grup arasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo V).

Çalışmamızın başlangıcında postnatal birinci günde hem kontrol hem de çalışma grubundaki 53 bebekten ilk alınan plazma arjinin düzeylerinin ortalaması 36.82±4.98 µmol/L (20.80-49.60 µmol/L) idi. Başlangıçtaki 53 hastanın gebelik haftaları ile ilk alınan arjinin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (r=-0.070, p=0.621). İlk alınan ve 15. günde alınan arjinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark

**Tablo IV.** Çalışma grubu ve kontrol grubunun büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=18)	Kontrol grubu (n=17)	p değeri
Vücut Ağırlığı (gr)			
Doğumda	1124±272	1006±160	>0.05
1. haftada	1100±298	962±153	>0.05
2. haftada	1218±314	1057±179	>0.05
Postkonsepsiyonel 40. haftada	3133±710	2926±423	>0.05
Boy (cm)			
Doğumda	37.4±3.1	36.9±2.0	>0.05
1. haftada	38.3±2.8	37.3±2.0	>0.05
2. haftada	39.3±2.7	37.8±2.1	>0.05
Postkonsepsiyonel 40. haftada	48.7±3.1	46.5±4.3	>0.05
Baş çevresi (cm)			
Doğumda	26.3±2.0	25.9±1.3	>0.05
1. haftada	26.4±1.9	26.0±1.4	>0.05
2. haftada	27.3±2.0	26.6±1.4	>0.05
Postkonsepsiyonel 40. haftada	34.6±1.8	34.7±3.6	>0.05
Kol çevresi (cm)			
Doğumda	6.4±0.7	6.3±0.6	>0.05
1. haftada	6.3±0.7	6.2±0.5	>0.05
2. haftada	6.6±0.9	6.5±0.6	>0.05
Postkonsepsiyonel 40. haftada	10.2±1.2	10.2±0.8	>0.05
Uyluk çevresi (cm)			
Doğumda	9.0±1.2	8.7±1.0	>0.05
1. haftada	9.0±1.2	8.7±0.9	>0.05
2. haftada	9.4±1.3	9.0±1.0	>0.05
Postkonsepsiyonel 40. haftada	15.5±2.4	15.2±1.5	>0.05

**Tablo V.** Çalışma ve kontrol grubunda enerji ve sıvı alımları.

		Çalışma grubu (n=18)	Kontrol grubu (n=17)
Yaşamın 2. günü	Toplam sıvı alımı (ml/kg)	101±18	100±15
	Protein dışı enerji alımı (kcal/kg)	38±8	34±14
Yaşamın 15. günü	Toplam sıvı alımı (ml/kg)	191±28	181±37
	Protein dışı enerji alımı (kcal/kg)	135±39	118±40
Postkonsepsiyonel 40. hafta	Toplam sıvı alımı (ml/kg)	181±28	183±26
	Protein dışı enerji alımı (kcal/kg)	144±19	148±23

ortalama ± standart sapma.

bulunmadı. Postkonsepsiyonel 40. haftadaki arjinin düzeyleri çalışma grubunda daha yüksek bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo VI).

Başlangıçtaki 53 hastanın 1. gün arjinin düzeyleri ile çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlığı, baş çevresi, kol çevresi ve uyluk çevreleri arasında bir ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Sadece doğum boyları ile birinci gün arjinin düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon ( $r=0.272$ ,  $p=0.048$ ) vardı.

Çalışma grubunun birinci gün ve ikinci hafta arjinin düzeyleri arasındaki değişim  $7.54\pm 7.89$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunun ise  $4.92\pm 6.55$   $\mu\text{mol/L}$  idi. Bu değişimler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $>0.05$ ). Postkonsepsiyonel 40. hafta ve postnatal birinci gün alınan arjinin düzeyleri arasındaki fark arjinin grubunda  $26.54\pm 9.50$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda ise  $15.05\pm 10.05$   $\mu\text{mol/L}$  idi. İki grup arasında ilk ölçümler ile son ölçümler arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.001$ ). Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların 15. gün arjinin düzeyleri ile 15. günde ölçülen vücut ağırlığı, boy, BÇ, ÜKOÇ ve UOÇ ölçümleri arasında bir korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde postkonsepsiyonel 40. hafta arjinin düzeyleri ile postkonsepsiyonel 40.

haftada ölçülen vücut ağırlığı, boy, BÇ, ÜKOÇ ve UOÇ ölçümleri arasında bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmanın başlangıcındaki kontrol grubunda postnatal ikinci gün ölen hasta dışındaki 52 hastanın ilk alınan arjinin düzeyleri ile erken dönemdeki morbidite arasında ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo VII).

RDS olan 19 hastanın oksijenizasyon indeksi değer-leriyle ilk alınan arjinin düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde bu hastaların aldıkları surfaktan sayısı, ventilatörde kalış süreleri, TPN uygulama süreleri, doğum ağırlığına ulaşma süreleri, hastanede kalış süreleri, beşinci dakika Apgar skorları ve SGA olmaları ile ilk alınan arjinin düzeyleri arasında bir ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

Prematürelikten kaynaklanan sorunların çözümünü için immün nütrientlerin eklenmesi son dönemde tartışılan konulardan biridir. Biz de bu nedenle gebelik yaşları 34 hafta ve altındaki VLBW bebeklerde doğumdan 24-36 saat arasında alınan arjinin düzeyleri ile gelişen hastalıklar arasında

**Tablo VI.** Çalışma sırasında her iki grubun arjinin düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

	Çalışma grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=17)
İlk alınan	36.22±6.12 (20.80-46.6)	36.71±3.18 (32.30-45.30)
15. günde	43.76±8.15 (33.10-59.70)	41.62±5.80 (30.80-52.10)
Postkonsepsiyonel 40. haftada	62.77±10.05 (43.40-81.00)	51.75±8.47 (43.20-68.60)

ortalama ± standart sapma (dağılım).

**Tablo VII.** İlk alınan plazma arjinin düzeyleri ve morbidite nedenleri arasındaki ilişki.

Tanılar	Arjinin düzeyi ( $\mu\text{mol/L}$ )		p değeri
	Var	Yok	
Respiratuvar distres sendromu	35.98±4.08 (n=19)	37.41±5.4 (n=33)	>0.05
Pulmoner hipertansiyon	37.29±37.29 (n=13)	36.75±4.95 (n=40)	>0.05
Nekrotizan enterokolit	37.66±3.28 (n=14)	36.60±5.52 (n=38)	>0.05
İntrakranial kanama	36.97±4.81 (n=17)	36.85±5.16 (n=35)	>0.05
Sepsis (şüpheli ve kesinleşmiş)	37.85±5.67 (n=24)	36.06±4.29 (n=28)	>0.05
Pnömoni	37.54±4.29 (n=27)	36.18±5.68 (n=25)	>0.05
Patent duktus arteriosus	37.06±4.43 (n=26)	36.72±5.60 (n=26)	>0.05
İlk 24 saatte hipotansiyon	36.03±2.74 (n=14)	37.20±5.61 (n=38)	>0.05
İlk 24 saat sonrası hipotansiyon	35.82±1.92 (n=9)	37.11±5.42 (n=43)	>0.05
Apne	36.49±5.77 (n=23)	37.20±4.39 (n=29)	>0.05

Kantitatif arjinin düzeyleri, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Araştırma Laboratuvarı'nda Prof. Dr. H. Tanju Besler tarafından çalışılmıştır.

bir ilişki olup olmadığını ve enteral arjinin desteğinin ortaya çıkması beklenen prematüre hastalıkları için önleyici olup olmadığını araştırdık. Ayrıca daha önce çalışılmamış olan enteral arjinin desteği verilmesinin büyüme parametreleri üzerinde etkisini ölçtük.

Zamora ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yaptığı bir çalışmada RDS'nin şiddeti ve yüksek oksijenasyon indeksinin hipoarjininemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Arjininin az ya da yetersiz olduğu durumlarda NO üretimi de etkilenecek şekilde azalacağından, akciğer damar direncinde artışa yol açabileceği ve böylece RDS'nin şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında RDS'de azalmış pulmoner kompliyans ve buna bağlı artmış pulmoner damar direncinin yol açacağı nispi pulmoner hipertansiyon nedeniyle NO tüketiminin artabileceği, sonuçta ise NO öncülü olan arjininin tüketiminin artabileceği düşünülebilir. Canpolat ve arkadaşlarının<sup>10</sup> RDS'li ve RDS'li olmayan bebeklerde yaptığı çalışmada da RDS'li bebeklerde arjinin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmada RDS geliştiren bebeklerin Apgar skorları da belirgin olarak daha düşük olduğundan sadece RDS'nin kendisi değil RDS'ye zemin hazırlayan perinatal stres faktörleri de arjinin düzeyinin düşmesine yol açmış olabileceği düşünülebilir. Bizim yaptığımız çalışmada ise RDS olan bebeklerin arjinin düzeyleri  $35.98 \pm 4.08$   $\mu\text{mol/L}$ , olmayan bebeklerin ise  $37.29 \pm 5.42$   $\mu\text{mol/L}$  bulundu; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca RDS geliştirenlerle geliştirmeyenler arasında, RDS'nin şiddeti ile yakından ilişkili olan oksijenizasyon indeksi ve aldıkları surfaktan sayısı ile plazma arjinin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bunun bir nedeni de bu çalışmada kan örneklerinin yaşamın ilk altı saatinde değil ilk 24 saatin sonunda alınması olabilir.

Antenatal ve erken postnatal dönemde gelişen olaylardan plazma arjinin düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve bunun morbidite ve mortalite ile olan ilişkisini en doğru şekilde tespit etmenin yolu günlük olarak arjinin düzeyinin ölçülmesidir. Esasen plazma arjinin düzeylerinin anlık gelişen olaylardan da nasıl etkilendiğini bilinmemektedir. Fakat kalitatif olarak arjinin tespiti için kullanılan ardışık kütle spektrometrisi (tandem mass spectrometry) yöntemine göre daha güvenilir olan kantitatif yöntemle günlük ölçümler yapabilmek için hergün bebekten önemli miktarda kan alınması gerekmektedir.

Ayrıca bebeklerin plazma arjinin düzeylerinin (dolayısıyla NO düzeylerinin) doğumdan hemen sonraki resüsitasyon, transport işlemleri sırasında karşılaşmış olabileceği akut hipoksi ve hipotermiden nasıl etkilendiğini ayırt edebilmek için bebeğin stabilize edilmesinden sonra ilk alınan plazma arjinin düzeyi kord kanından bakılan arjinin düzeyi ile karşılaştırılabilir. Böylece doğum sırasında ve sonrasında stres yaratan olayların arjininin akut tüketimine nasıl katkıda bulunduğu gösterilebilir.

Yapılan çalışmalarda zamanında veya zamanına yakın (gebelik yaşı >35 hafta) persistan pulmoner hipertansiyonlu bebeklerde arjinin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>17,18</sup>. Bizim çalışmamızda radyolojik, klinik ve ekokardiyografi bulguları ile pulmoner hipertansiyon tanısı alan ve almayan hastalar arasında arjinin düzeyleri arasında bir farklılık da tespit edemedik. Ancak çalışmamızdaki bebekler gebelik yaşları 34 hafta ve altında, primer patolojik bulguları persistan pulmoner hipertansiyondan çok RDS, veya pnömoni gibi parankim hastalığı olan vakalardı. Bu nedenle pulmoner hipertansiyona neden olan temel patofizyoloji farklı olduğunda farklı sonuç bulunmuş olabilir.

Gebelik yaşı 34 hafta ve altındaki prematüre bebekler RDS, enfeksiyona yatkınlık, NEK, PDA ve İKK gibi birçok potansiyel sorunla karşı karşıya oldukları için arjinin metabolizmaları birçok farklı faktörden etkilenebilir. Çalışmamızda prematürelere görülen hastalıkların (NEK, RDS, PDA, İKK, pulmoner hipertansiyon, sepsis, pnömoni, apne) hiçbiri ile başlangıçtaki arjinin düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Ayrıca hastalarımızın ventilatörde kalış süresi, hastanede yatış süresi ile başlangıçta alınan arjinin düzeyleri arasında bir bağlantı bulamadık. Aynı şekilde bu hastaların aldıkları Apgar skorları ve SGA olmaları ile başlangıçtaki arjinin düzeyleri arasında bir ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). Eksitus olan bebeklerin ilk alınan arjinin düzeyleri hafif düşük olmakla birlikte fark belirgin değildi. Arjinin verilen bebeklerde %7.4 olan mortalite kontrol grubunda %19.2 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu fark; kontrol grubundaki bebeklerde oransal olarak daha fazla RDS, hipotansiyon, pnömoni, PDA, pulmoner hipertansiyon, NEK, İKK ve KAH olması, ventilatörde kalış ve hastanede kalış sürelerinin biraz daha fazla olması ile açıklanabilir.



Literatürde prematürelde 28 gün boyunca arjinin desteği ile ilgili tek çalışma olan Amin ve arkadaşlarının<sup>19</sup> çalışmasında da apne, sepsis, PDA, hipotansiyon ve İKK sıklığı, ventilatörde kalış süreleri açısından kontrol grubu ve çalışma grupları arasında fark bulunmamıştır. Sözkonusu çalışmada arjinin verilen grupta mortalite oranı %4 (RDS ve perikardiyal tamponad nedeniyle), kontrol grubunda ise %0 bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonucuna bakarak da arjinin desteğinin mortaliteyi düşürdüğü yorumunu yapmak mümkün değildir. Bunu söyleyebilmek için çok daha büyük hasta gruplarında, morbidite ve perinatal karakteristikler açısından daha homojen gruplarda çalışmalara gereksinim vardır. Çünkü erişkin yoğun bakım ünitelerinde bile arjinin desteğinin morbiditeyi azalttığı konusunda çelişkili yayınlar vardır. İmmün nütrient olarak arjininle zenginleştirilmiş mama verilen hastalarda prognozun düzeldiğini bildiren<sup>20,21</sup> yayınların yanında özellikle ciddi sepsisli kritik hastalarda diyetle arjinin eklenmesini önermeyenler de vardır<sup>22</sup>. Bazı çalışmalarda da enfeksiyöz komplikasyonlar, mortalite, ventilatörde kalış süresi<sup>21</sup> ve hastanede kalış süresinin<sup>23</sup> etkilenmediği gösterilmiştir.

Arjininin immün sistem üzerindeki yararlı etkilerinin yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) aracılığıyla oluşan NO üretimiyle olduğu düşünülmektedir<sup>24</sup>. Arjinin monosit ve lenfosit proliferasyonuna neden olduğu; natural killer hücreleri, makrofaj ve nötrofillerin aktivitesini arttırdığı için erişkin kritik hastalarda kullanılan enteral mamalara immün zenginleştirici olarak eklenmektedir. Arjinin desteğinin, NO öncülü olduğu için NO üretimini arttırarak etkili olduğu düşünülmesine karşın bir yayında arjinin verilen grupta verilmeyenler arasında NO üretimleri açısından farklılık bulunmamış ve arjininin yararlı etkileri anabolik etkilerine bağlanmıştır<sup>25</sup>. Ancak özellikle ciddi sepsisli vakalarda arjinin desteğiyle artan NO'ın olumsuz etkilerinin olabileceğini düşünmek gerekir. Sepsiste NO toksisitesinin hemodinamik instabilitiyi arttırabileceği ve septik şokta refrakter hipotansiyonu derinleştirebileceği düşünülmektedir. Ciddi sepsiste oluşan sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SEYS) patogenezinde sitokinler ve endotoksinler yoluyla indüklenen tip 2 NOS (iNOS) aracılığıyla arjininden büyük miktarlarda NO oluşumu söz konusudur. Aşırı NO üretimiyle karakterize olan SEYS'de; NO aracılığı ile

arjinin hipotansiyona, sistemik ve pulmoner vasküler direncin azalmasına yol açabilir. NO aynı zamanda hücre solunum regülasyonunda da rol oynadığından, sepsiste oksijen kullanımının bozulmasından sorumlu olabilir. Tüm bunlar, NO'nun SEYS'de santral rol oynaması nedeniyle arjininin potansiyel zararlı etkileri olabilir<sup>24</sup>. Bizim çalışmamızda arjinin alan ve almayanlar arasında sepsis ve pnömoni oranları, ventilatörde kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri açısından da fark bulunamadı.

Çalışmamızda arjinin verilen grupta plasebo verilen gruba göre 15. gün plazma arjinin düzeylerinde belirgin artış elde edilememiştir. Bunun nedeni, parenteral arjinin preparatı bulamadığımız için başlangıçtan itibaren oral arjinin vermemiz olabilir. Çünkü her ne kadar yenidoğanlarda enteral arjinaz aktivitesi düşük olsa da, oral alınan arjinin bu az miktardaki arjinaz aktivitesi nedeniyle parenteral verilene göre plazma arjinin düzeylerini yeterince arttıramayabilir. Ayrıca prematüre bebeklerin büyük çoğunluğunun henüz tam enteral beslenmeye geçmediği veya daha yeni geçtiği postnatal ilk 15. günde verilen oral arjinin desteğinin büyük olasılıkla emilimi yeterli olmadığından veya verilen miktar belirli bir kan düzeyi sağlamakta yeterli olmadığından kan düzeylerini yükseltmemiş olabiliriz. Emilimin iyi olmamasının bir nedeni de prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin immatür olması ve bağırsakların emilim kapasitesinin yaşamın erken döneminde yeterli olmaması olabilir. Ayrıca TPN ile veya enteral mamayla beslenen domuz yavrularının karbonhidrat ve protein enteral emilim kapasitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada arjinin, lizin, izolösin ve treoninin portal kana geçiş oranları TPN grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur<sup>26</sup>. Ek olarak sepsis gibi enteral beslenmenin sekteye uğrayabildiği kritik hastalık durumlarında enteral arjininin intestinal emiliminin bozulduğuna ilişkin yayınlar vardır<sup>27,28</sup>. Bu durumda yaşamın ilk kritik günlerinde oral arjinin preparatı yerine yeterli oral alıma geçilene dek intravenöz arjinin vermek, daha sonra oral arjinine geçmek daha yararlı olabilir.

Amin ve arkadaşlarının<sup>19</sup> çalışmasının sonucunda arjinin verilen 75 bebekte NEK sıklığı %6,7, kontrol grubunda (n=77) ise %27.3 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubundaki 25 bebekte NEK sıklığı %28 (7/25),

diyete arjinin eklenen gruptaki 27 bebekte ise %25.9 (7/27) idi. Kontrol grubunda bir bebek Evre III NEK iken yedi bebek Evre I NEK idi. Arjinin grubunda ise bir bebek Evre II NEK, altı bebek Evre I NEK tablosundaydı. Arjinin desteği verilen grupta sıklık daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmadaki kontrol grubundaki NEK sıklığı, Amin ve arkadaşlarının<sup>19</sup> kontrol grubunda bulunan NEK sıklığına benzer olmasına karşın; arjinin desteği verdiğimiz gruptaki NEK sıklığının (%25.9) Amin ve arkadaşlarının<sup>19</sup> çalışmasındakinden fazla olması; bizim başlangıçtan itibaren oral arjinin preparatı, onların ise başlangıçtan yeterli oral alıma geçilene dek intravenöz arjinin, daha sonra oral arjinin vermeleriyle açıklanabilir. Çünkü oral verilen arjininle etkin kan düzeyinin sağlanamamış olması nedeniyle arjinin NEK görülme riskini azaltmamış olabilir.

Başka bir açıdan baktığımızda literatürde VLBW bebeklerde %27'lere dek varan NEK sıklığı, Evre II NEK için bile %3.9-22.4 arasında verilmektedir<sup>29</sup>. Bizim çalışmamızda her iki grupta da NEK sıklığı bir miktar yüksek gözükmeyle birlikte, NEK'te asıl morbiditeyi oluşturan Evre II ve III NEK olan hasta sayısı oldukça düşüktür. Nitekim Evre I NEK için objektif kriterlerin olmadığı göz önüne alınırsa Amin ve arkadaşlarının<sup>19</sup> arjinin verdiği gruptaki NEK'lerin hepsi Evre II NEK ve oranı %6.7 iken bizim arjinin verdiğimiz grupta sadece bir hastada Evre II NEK vardı ve oranı %3.7 idi. Aynı şekilde kontrol grubumuzdaki sadece bir Evre III NEK'li bebek vardı ve oranı %4 idi. Bu açıdan bakıldığında her iki grupta da Evre II ve III NEK sıklığı yüksek değildir ve arjinin desteğinin etkisi hakkında kesin bir yorum yapmak güçtür.

Çalışmanın sonuna dek (postkonsepsiyonel 40. haftaya dek) izlemleri tamamlanabilen arjinin verilen 18, kontrol grubundaki 17 bebeğin postnatal 15. günde alınan plazma arjinin düzeyleri arjinin verilen grupta bir miktar yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna paralel olarak da postnatal 15. gündeki doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, kol çevresi ve uyluk çevresi değişimleri daha fazla gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha sonra postkonsepsiyonel 40. haftada alınan plazma arjinin düzeyleri arjinin alan grupta belirgin olarak daha yüksekti. Buna karşılık gruplar

arasında postkonsepsiyonel 40. haftalarına geldiklerinde de büyüme parametreleri ve günlük aldıkları kalori-sıvı miktarları arasında belirgin fark yoktu. Sonuç olarak arjinin desteğinin bebeklerin büyüme parametreleri üzerinde etkili olmadığı ve erken dönemde yeterli arjinin desteği ya uygun yolla verilemediği için ya da daha fazla olan gereksinim karşılanmadığı için kan düzeylerinin geç dönemde yükseldiği görülmektedir.

Literatürde diyetine arjinin eklenen hayvan deneylerinde büyümenin daha iyi olduğu bildirilmişse de bu konuda insan çalışması yoktur. Deneysel çalışmalarda diyete arjinin eklenmesinin sütle beslenen hayvanlarda büyümeye şu mekanizmalarla etkisi olduğu savunulmaktadır: (1) doku protein sentezi için daha fazla arjinin sağlanması, (2) tüm hücre tiplerinde arjinin bağımlı NO üretiminin stimule edilmesi, (3) büyüme hormonu ve insülin gibi anabolizan hormonların sekresyonunun artırılması, (4) doku insülin sensitivitesinin artırılması, (5) çeşitli dokularda poliamin sentezinin artırılması<sup>29</sup>.

Çalışmamızda diyete arjinin eklenmesi sonrasında, arjinin verilenlerle verilmeyenler arasında belirgin fark bulamamamıza karşın; doğum boyları ile doğum sonrası arjinin düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon saptadık. Arjininin büyüme hormonu üzerindeki olumlu etkisi bilinmektedir. Bu nedenle intrauterin dönemde plasental arjinin desteği fazla olan veya arjinin gereksinimi karşılanabilen bebeklerin boylarının daha uzun olduğu söylenebilir.

Sadece arjininin değil diğer immünonütrientlerin yararlı mı zararlı mı olduğuna ilişkin en fazla şüphenin olduğu hasta grubu yoğun bakımda yatmakta olan hastalardır. Çünkü bu hasta popülasyonu oldukça heterojendir. Bu nedenle birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmesi şaşırtıcı değildir. Aynı şekilde VLBW olan prematüre bebekler de aslında potansiyel olarak heterojen hasta bir grubudur. Bu bebeklerde tek başına izole bir hastalık veya prematürelige bağlı sorun gözlenmesi oldukça nadirdir. Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi küçük hasta grupları ile enteral arjinin desteğinin yararlı mı, zararlı mı veya etkisiz mi olduğunu kanıtlayabilmek oldukça güçtür. Doğum sonrası alınan arjinin düzeylerinin incelediğimiz hiçbir morbidite ve mortalite faktörü ile ilişkili bulunmaması preeklampsi

varlığı, doğum öncesi biyofizik skoru, antenatal steroid kullanımı, koriyoamniyonit varlığı, gebelik yaşı, doğum tipi, cinsiyet, Apgar skoru, intrauterin büyüme geriliği gibi birçok perinatal faktörden etkilenmesi nedeniyle olabilir. Bu nedenle ister doğar doğmaz alınsın ister bizim çalışmamızdaki gibi ilk 24 saatten sonra alınsın, bebeklerin arjinin kullanım kapasiteleri çok farklı olabileceği için doğumdan sonra ilk günlerde alınan arjinin düzeylerinin değişken olması bu açıdan şaşırtıcı değildir.

Sonuç olarak bu çalışmada VLBW bebeklerde tek başına enteral yolla arjinin desteği verilmesinin büyüme parametrelerini, morbidite ve mortaliteyi etkilediğini gösterilmiştir. Arjininin prematüre bebeklerde mortalite ve morbidite üzerinde immün nütrient etkilerini göstermek için daha geniş çaplı klinik araştırmalara gerek vardır.

#### KAYNAKLAR

- Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 207-219.
- Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000343.
- Huang Y, Shao XM, Neu J. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 122-128.
- Fakler CR, Kaftan HA, Nelin LD. Two cases suggesting a role for the L-arginine nitric oxide pathway in neonatal blood pressure regulation. *Acta Paediatr* 1995; 84: 460-462.
- Fan WQ, Smolich JJ, Wild J, Yu VY, Walker AM. Nitric oxide modulates regional blood flow differences in the fetal gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1996; 271: G598-604.
- Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 59-66.
- Vosatka RJ, Hassoun PM, Harvey-Wilkes KB. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 242-246.
- Becker RM, Wu G, Galanko JA, et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2000; 137: 785-793.
- Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997; 131: 226-232.
- Canpolat FE, Yurdakok M, Yigit S, Korkmaz A, Tekinalp G. Blood L-arginine levels in early respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 511-514.
- Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-953.
- Huk I, Nanobashvili J, Neumayer C, et al. L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation* 1997; 96: 667-675.
- Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95: 769-774.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-163.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
- Rodrigues RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant* (7th ed). St Louis: Mosby, 2002: 1001-1011.
- Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1994; 66: 65-70.
- Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. L-Arginine, a cursor of EDRF in vitro, produces pulmonary vasodilation in lambs. *Am J Physiol* 1991; 261: H1563-H1569.
- Amin HJ, Amora SA, McMillan DD, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140: 425-431.
- Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care patients: result of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 436-449.
- Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, double blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critical ill. *Crit Care Med* 1998; 26: 1164-1172.
- Heyland DR, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 355-373.
- Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 299-308; discussion 308-309.
- Alvarez W, Mobarhan S. Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003; 61: 214-218.
- Preiser JC, Bere J, Gossum AV, et al. Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 182-187.
- Burrin DG, Stoll B, Chang X, et al. Parenteral nutrition results in impaired lactose digestion and hexose absorption when enteral feeding is initiated in infant pigs. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 461-470.
- Gardiner KR, Gardiner RE, Barbul A. Reduced intestinal absorption of arginine during sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1227-1232.
- Sodeyama M, Gardiner KR, Regan MC, et al. Sepsis impairs gut amino acid absorption. *Am J Surg* 1993; 165: 150-154.
- Uauy R, Fanaroff AA, Korones S, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991; 119: 630-638.