

**T.C.**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE TOTAL PARENTERAL  
BESLENMEDEN TAM ENTERAL BESLENMEYE  
FARKLI GEÇİŞ YÖNTEMLERİNİN KLİNİK  
SONUÇLARA ETKİLERİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. MELTEM KOYUNCU ARSLAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. NURAY DUMAN**

**İzmir 2013**

## TEŞEKKÜR

Neonatoloji yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan Özman ve Prof. Dr. Abdullah Kumral'a, eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında her türlü destek ve katkıları hiçbirzaman esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nuray Duman'a, bu süreçte birlikte yol aldığım yan dal asistan arkadaşlarım Dr. Funda Tüzün, Dr. Mustafa Dilek, Dr. Ali Haydar Sever ve özellikle son dönemde bana çok destek veren sevgili arkadaşım Dr. Burçin İőcan'a, bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan sevgili pediatri asistanlarına, özellikle hazırladığım bilgisayar programı ile bana büyük kolaylık sağlayan Dr. Serdar Kılıçarslan'a, desteklerini hissederek birlikte çalıştığım başta yenidoğan ünitesi sorumlu hemőiresi Selvinaz Utkutan olmak üzere tüm yenidoğan hemőire ve personeline, istatiksel çalışmaların gerçekleşmesini sağlayan sevgili hocam Doç. Dr. Pembe Keskinoğlu'na, bu günlere gelmemi sağlayan sevgili annem ve babama, sevgilerini ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim canım eşim ve oğluma sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Meltem Koyuncu Arslan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yenidoğan Bilim Dalı

Yandal Uzmanlık Öğrencisi

İzmir, 2013

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>V</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>VI</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>5</b>
2.1. Prematürite.....	5
2.2. Fetüs ve preterm bebekte beslenme.....	5
2.3. Parenteral beslenmeden enteral beslenmeye geçiş.....	11
2.4. Büyümenin değerlendirilmesi ve ekstrauterin büyüme geriliği.....	14
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
3.1. Amaç.....	16
3.2. Yöntem .....	16
3.2.1. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	18
3.2.2. Verilerin kaydedilmesi .....	20
3.2.2.1. Klinik ve laboratuvar veriler .....	20
3.2.2.2. Beslenme özellikleri .....	21
3.2.3. Araştırmanın değişkenleri .....	21
3.2.3.1 Değişkenlerle ilgili tanımlamalar .....	23

3.3. Analiz ve değerlendirme.....	28
3.3.1. Tanımlayıcı analizler.....	28
3.3.2. Analitik değerlendirmeler.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>

**TABLO LİSTESİ****SAYFA**

<b>Tablo 1.</b> Fetus ve preterm bebeğin beslenmesi arasındaki farklılıklar	10
<b>Tablo 2.</b> Doğum ağırlıklarına göre önerilen enerji ve protein oranları	10
<b>Tablo 3.</b> Preterm bebeklerin erken postnatal besin gereksinimleri için genel prensipler	11
<b>Tablo 4.</b> DEÜ YYBÜ’de uygulanmakta olan TPN’den ayırma protokolü	16
<b>Tablo 5.</b> DEÜ YYBÜ’de uygulanması planlanan yeni TPN’den ayırma protokolü	17
<b>Tablo 6.</b> DEÜ YYBÜ’de VLBW bebeklerde enteral beslenme protokolü	17
<b>Tablo 7.</b> Enteral beslenme ürün içerikleri	18
<b>Tablo 8.</b> Her iki grubun maternal ve perinatal özelliklere göre dağılımı	30
<b>Tablo 9.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik özelliklerinin dağılımı	31
<b>Tablo 10.</b> Hasta gruplarının ölçümle elde edilen klinik özelliklerinin karşılaştırılması	32
<b>Tablo 11.</b> Doğumda kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	33
<b>Tablo 12.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların ölçümle elde edilen nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması İzlemde kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	34
<b>Tablo 13.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların TPN’den ayırma döneminin 2. haftasında ölçümle elde edilen nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması	35
<b>Tablo 14.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların TPN’den ayırma döneminin 3. haftasında ölçümle elde edilen nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması	35
<b>Tablo 15.</b> Kontrol ve çalışma gruplarının postkonsepsiyonel 36. GH’da ölçümle elde edilen kümülatif nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması	36
<b>Tablo 16.</b> İzlemde kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	37
<b>Tablo 17.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların postnatal 1. hafta laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	39
<b>Tablo 18.</b> Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların postnatal 4. hafta laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	40

**SEKİL LİSTESİ****SAYFA**

Şekil 1. Çalışma profili

19

Şekil 2. Taburculuk döneminde vücut ağırlığı z skoru değişimleri

38

Şekil 3. Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların haftalık vücut ağırlığı izlemi

38

## **KISALTMALAR**

<b>AGA</b>	Gestasyon yaşına uygun
<b>ALT</b>	Alanin Transferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ASZ</b>	Anne sütü zenginleştiricisi
<b>BH</b>	Büyüme hızı
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner Displazi
<b>DA</b>	Doğum Ağırlığı
<b>DB</b>	Doğum Boyu
<b>DBç</b>	Doğum Başçevresi
<b>DEÜ</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi
<b>DTU</b>	Doğum Tartısına Ulaşma
<b>ELBW</b>	Aşırı düşük doğum ağırlığı
<b>EMR</b>	Erken membran rüptürü
<b>EUBG</b>	Ekstrauterin büyüme geriliği
<b>EYA</b>	Esansiyel Yağ Asidi
<b>IVH</b>	İntraventriküler hemoraji
<b>LBW</b>	Düşük doğum ağırlığı
<b>MEB</b>	Minimal enteral beslenme
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>PDA</b>	Patent duktus arteriozus
<b>PE</b>	Parenteral
<b>PK</b>	Postkonsepsiyonel
<b>PVL</b>	Periventriküler Lökomalazi
<b>PUFA</b>	Çoklu doymamış yağ asidi
<b>RDS</b>	Respiratuar Distres Sendromu
<b>SGA</b>	Gestasyonel yaşına göre küçük
<b>TPN</b>	Total parenteral nütrisyon
<b>VA</b>	Vücut Ağırlığı
<b>VLBW</b>	Çok düşük doğum ağırlığı
<b>YYBÜ</b>	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

## ÖZET

### PREMATÜRE BEBEKLERDE TOTAL PARENTERAL BESLENMEDEN TAM ENTERAL BESLENMEYE FARKLI GEÇİŞ YÖNTEMLERİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİLERİ

**GİRİŞ:** Prematüre bebeklerin, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) infantların hayatın erken dönemlerinde beslenmeleri total parenteral nutrisyon (TPN) desteğine bağımlıdır. TPN'nin ne zaman, nasıl başlanacağı ve nasıl arttırılacağı ile ilgili son yıllarda çok fazla sayıda çalışma yapılmış ve bu çalışmaların sonucunda yaygın kabul görmüş öneriler oluşturulmuştur. Ancak gerek çalışmalarda gerekse otorite önerilerinde TPN'nin nasıl kesileceği ve tam enteral beslenmeye nasıl geçileceği yeterince açık değildir.

**AMAÇ:** Bu çalışma ile gestasyon yaşı 32 haftanın altında doğan prematüre infantlarda TPN desteğinden ayrılma aşamasında gereksinimleri olan düzeyde protein, yağ ve enerji oranlarının tümüyle sağlanmasına yönelik uygulanan yeni TPN'den ayırma protokolünün önceki uygulamaya göre biyokimyasal parametreler, büyüme ölçümleri, prematürite sorunları, hastanede yatış süreleri ve ekstraenterin büyüme geriliği (EUBG) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ünitimizde Mayıs 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında yatarak takip edilen  $\leq 32$ . gestasyonel haftada doğan 50 prematüre infant çalışmaya dahil edildi. İlk 6 ay uygulanan mevcut protokolün ardından ikinci 6 ayda yeni protokol uygulanarak çalışma tamamlandı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, majör morbiditeleri, uygulanan tedavi ve laboratuvar verileri ile ayrıntılı antropometrik özellikleri ve uygulanan beslenme protokolüne ait veriler kaydedildi. Taburculuk ve doğum ağırlığı z-skoru farkı ve taburculukta belirlenen büyüme hızları hesaplandı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 50 infantın ilk antropometrik değerlendirmesinde SGA oranı kontrol grubunda %12 (n=3), çalışma grubunda % 8 (n=2) olarak bulundu. Maternal, perinatal ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı. Hastaların ortalama doğum ağırlığı (DA), DA persentili ve DA z skoru, doğum boyu (DB), DB persentili ve DB z skoru, doğum başçevresi (DBç), DBç persentili ve DBç z skoru benzer olarak saptanırken, taburculuk sırasında yapılan antropometrik değerlendirmelerde ulaşılan VA z skoru ve VA persentili ölçümlerinin çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu bulundu (sırasıyla p=0,03, p=0,02). Doğum tartısına ulaşma zamanı benzer olan iki grupta postkonsepsiyonel 36. hafta ve taburculuk



sırasında bakılan büyüme hızları ve z skoru değişimleri arasında fark olmadığı görülürken, EUBG gelişme oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,009).

Ölçümle elde edilen nutrisyonel özellikler değerlendirildiğinde enteral beslenmeye başlanma günü, total enteral beslenmeye geçiş günü ve parenteral beslenme gün sayısı açısından her iki grup arasında fark yoktu. Postnatal birinci haftada sağlanan total protein, lipid ve kalori miktarları için her iki grup arasında fark bulunmaz iken, enteral beslenmenin artışıyla başlayan TPN'den ayrılma döneminin ilk haftasında, çalışma grubunda bu oranların anlamlı olarak daha yüksek olarak sağlandığı saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Bu dönemde sağlanan total protein, lipid ve kalori alımları günlük olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001) TPN'den ayrılma döneminin 2 haftasında da benzer şekilde haftalık ve günlük olarak protein ve enerji alımlarının çalışma grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Protein alımı kontrol grubunda ortalama 2,5 gr/kg/gün iken, çalışma grubunda bu oran 3,6 gr/kg/gün olarak bulundu. TPN'den ayrılma döneminde 3. haftaya gelindiğinde günlük ve haftalık protein alımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,00). Hastaların izlemleri sırasında değerlendirilen hemogram ve biyokimyasal parametreleri postnatal 1.haftada her iki grup arasında benzer iken, postnatal 4.haftada değerlendirilen laboratuvar testlerinden BUN ve total protein düzeylerinin çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

**SONUÇ:** Benzer maternal ve perinatal özelliklere sahip  $\leq 32$ . gestasyonel haftada doğan infantlara uygulanan iki farklı TPN'dan ayrılma protokolünden; belli bir oranda sabit protein, lipid ve dolayısıyla enerji alımlarını hedefleyen uygulama ile, bu bebeklerde taburculukta daha iyi VA persentili ve z skoru değerlerine ulaşılmış ve EUBG oranları anlamlı derecede azaltılmıştır. Ek morbiditelerde bir artışa neden olmadan, antropometrik ölçümlerde iyileşmeye ek olarak daha iyi biyokimyasal veriler sağlayan bu yeni uygulama çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda daha iyi bir nörogelişimi destekleyebilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Preterm bebek, nutrisyon

## **CLINICAL ENDPOINTS IN PREMATURE INFANTS WITH DIFFERENT REGIMENS OF WEANING TOTAL PARENTERAL NUTRITION**

### **SUMMARY**

**BACKGROUND:** Nutrition of premature newborns, especially very low birth weight (VLBW) infants in early periods of life is provided by total parenteral nutrition (TPN) support. There have been an increasing number of studies in recent years about the starting time, how to begin and how to increase TPN dose and, commonly accepted recommendations were generated. There is no clear study data or author recommendations concerning any regimen about weaning TPN and passing to full enteral nutrition.

**OBJECTIVE:** A new weaning regimen from TPN was compared with the older one in premature infants of lower than 32 weeks gestational age. The nutrition protocols were prepared to fully provide the necessary levels of protein, lipid and energy needs in those infants in the stage of weaning TPN. Biochemical parameters, growth measurements, prematurity disorders, hospitalization durations and extrauterine growth retardation were compared between groups clinical endpoints.

**MATERIAL AND METHODS:** 50 premature newborn born at  $\leq 32$  weeks gestational age and followed in our neonatal intensive care unit between May 2012 and May 2013 were included. The older protocol was given to the newborns for first 6 months and the newer protocol was given in the 2nd 6 month period of time. Data of demographics, major morbidities, treatments given, laboratory results, detailed anthropometric measurements and nutrition protocol given were recorded. Substraction of z-scores at the date of hospital discharge and delivery, and growth velocities determined at hospital discharge were calculated.

**RESULTS:** Initial anthropometric evaluation of the 50 premature newborns showed SGA rates were 12% (n=3) and 8% (n=2) in control and study groups, respectively. There were no difference between maternal, perinatal and clinical features among groups. Mean birth weight (BW), BW percentile and BW z-score, birth length (BL), BL percentile and BL z-score, head circumference (HC), HC percentile and HC z-score were similar among groups. But reached body weight (BW) z score and BW percentile found at antropometric measurements performed at hospital discharge were statistically different in study group (p<sub>0,03</sub> and p=0,02, respectively). Time period of reaching birth weight, growth velocities calculated at 36th week

and hospital discharge and changes in z-scores were similar in both groups. EUGR was found higher in control group at a statistical significant level ( $p=0.009$ ).

Nutritional features found with measurement as starting day of enteral nutrition, beginning day of full enteral nutrition and number of days of enteral nutrition were not different among groups. There were no differences between total protein, lipid and caloric amounts provided at postnatal first week among both group. But those amounts were found higher in study group at the first week of increasing enteral nutrition and weaning TPN at statistically significant levels ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). These statistically significant differences in daily total protein, lipid and caloric intake amounts were found to be continued at this period of time ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). Daily and weekly calculated protein and caloric intakes were similarly higher in study group in the first 2 weeks time of weaning TPN. Mean protein intake was found as 2.5 g/kg/day in control and 3.6 g/kg/day in study groups. Differences between daily and weekly protein intakes were statistically significant at the 3rd week of weaning TPN ( $p=0.00$ ). Routine biochemistry results and complete blood count levels were similar at the first postnatal week. But BUN and total protein levels were higher in study group at 4th postnatal week at statistically significant levels.

**CONCLUSIONS:** Two different weaning TPN regimens were given to newborns with  $\leq 32$  weeks of gestational age with similar maternal and perinatal fetatures. The new regimen which is targeting a fixed rate of stable intake of protein, lipid and calorie provided a higher BW percentile and z-score and, EUGR rates were significantly decreased. This new regimen did not increase the morbidities, caused a better profile of anthropometric measurements and biochemical results, and might support a better neurodevelopment in VLBW infants.

**KEYWORDS:** Preterm infant; nutrition

## 1. GİRİŞ:

Prematüre infantların, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerin hayatın erken dönemlerinde beslenmeleri parenteral nutrisyon desteğine bağımlıdır. Bu bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ağır medikal problemleri nedeniyle sıklıkla gecikir. Bu nedenle VLBW bebeklerin ilk 2 haftada nutrisyonel ihtiyaçları nadiren enteral beslenme ile karşılanabilir. Beslenmede, birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hedef gestasyon yaşına uygun inutero büyüme oranlarının sağlanmasıdır. Prematüre infantların beslenmesi kısa ve uzun dönemde oluşacak olumsuz sonuçlardan kaçınarak büyüme ve nörogelişimi en üst düzeye getirecek şekilde olmalıdır (1). Literatürde çok düşük doğum ağırlıklı infantlar için optimal nutrisyonel desteğin sağlanarak total parenteral nutrisyonun nasıl azaltılıp kesileceğine dair net bir protokol bulunmamaktadır.

Doğumdan önce fetus plasentadan umbilikal ven aracılığı ile intravenöz olarak beslenmektedir. Doğum eylemi ile bu beslenme kesintiye uğradığında, fizyolojiye uygun olan yaklaşım intravenöz beslenmeye doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır (2). Total parenteral nutrisyon (TPN) bazal metabolizma ve büyüme için gerekli olan sıvı, enerji, makro (protein, karbonhidrat, yağ) ve mikro (elektrolit, mineral, eser elementler, vitamin) besin öğelerini sağlamaktadır. En son yayınlanan beslenme önerilerinde hayatın ilk günlerinde minimum 40 kcal/kg/gün enerji ve 2.5gr/kg/gün protein alımı önerilirken, ilk haftanın sonunda 120-130kcal/kg/gün ve 3.8-4.4 gr/kg/gün'e ulaşılması hedeflenmektedir (3). Protein ihtiyacı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (4). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça büyüme hızı ve protein kaybı artar. Prematüre bebekler her gün protein depolarının %1'ini kaybederler (5). Proteine erken başlanması pozitif nitrojen dengesini elde etmek için çok önemlidir. Son yıllarda postnatal büyüme geriliğini önlemek için daha erken ve agresif besin desteği gündeme gelmiştir ve günümüzde uygulanan parenteral beslenme şekli olarak benimsenmiştir. Bu yaklaşım ile sıklıkla postnatal ağırlık kaybı azalır ve doğum ağırlığına ulaşma süresi kısalır (6). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler ilk gün 2 gr/kg/gün amino asit solüsyonunu tolere edebilirler (7). VLBW bebeklerde erken, agresif TPN'in erken enteral beslenme ile birlikte uygulanmasının olumsuz klinik sonuçlar ve metabolik bozukluklar olmaksızın büyüme geriliğini azaltacağı gösterilmiştir (8). İntrauterin dönemdeki nitrojen dengesinin elde edilebilmesi için en az 70 kcal/kg/gün protein dışı enerji ile birlikte 2.7-3.5 gr/kg/gün protein verilmesi gerekir (9). Bu dengenin ve devamlılığının sağlanması istenilen büyüme ve gelişme oranları için önemlidir.

Prematüre infantlarda lipid solüsyonları karbonhidrat yükü olmadan yüksek enerji ihtiyacını ve esansiyel yağ asitlerini sağlar. Esansiyel yağ asiti eksikliğinin biyokimyasal kanıtı 72 saat içinde ortaya çıkarken, bu durum 0,5-1 gr/kg/gün intravenöz lipid desteği ile önenebilir. Yüksek oranda karbonhidrat içeren parenteral nutrisyonla karşılaştırıldığında lipid solüsyonlarının eklenmesi ile karbondioksit üretiminin azaldığı bildirilmiştir (10-12). Ayrıca net nitrojen balansını iyileştirdiği gösterilmiştir (13,14). İnfantlarda 3gr/kg/gün lipid uygulanmasının trigliserit, kolesterol, serbest yağ asidi/albumin molar oranlarına bakılarak iyi tolere edildiği belirtilmiştir (15-17). Özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda lipid uygulanması sırasında trigliserit düzeyi takip edilmeli ve 250 mg/dl'yi aştığında doz azaltılması uygulanmalıdır. İntravenöz lipid tedavisi kronik akciğer hastalığı gelişiminde suçlanmışsa da doğrudan ilişki saptanmamıştır. Beraberinde sepsis veya asidoz varlığının kronik akciğer gelişmesinde daha fazla etkisi vardır (18). Yaşarken intravenöz lipid tedavisi uygulanan bazı bebeklerin postmortem incelemelerinde saptanan pulmoner lipid embolilerinin intra-venöz lipid tedavisi ile ilişkisinin olmadığı, bu hastalarda sıklıkla görülen asidoz veya sepsis nedeniyle bozulan lipid metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (18). Çünkü yaşarken hiç intravenöz lipid almamış hastalarda bile benzer bulgular saptanmıştır.

Gebelik yaşı ile değişmekle birlikte intrauterin büyüme hızı vücut ağırlığı için ortalama 10-20 gr/kg/gün, boy için 0.9-1.1 cm/hafta ve baş çevresi için 0.7-0.9 cm/haftadır (19). Günlük vücut ağırlığı ile haftalık boy ve baş çevresi ölçümü bebeklerin değerlendirilmesi için önemlidir. Yaşa göre vücut ağırlığının <10 persentilin altında olması olarak tanımlanan ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) VLBW infantlarda sıklıkla gözlenen önemli morbiditelerden biridir (20,21). Bu bebeklerde mekanik ventilasyon gün sayısı ve oksijen gereksinimi daha fazladır (22). VLBW bebeklerin %22'si doğumda gestasyon yaşına göre düşük ağırlıkta (SGA) iken postmenstrüel yaş 36. haftaya varıldığında %97'si ağırlığa göre 10. persentilin altında kalmaktadır (23). Baş büyümesinin yetersiz oluşu özellikle kaygı verici olup kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (24). Büyüme geriliği sıklıkla protein ve enerji eksikliği ile birlikte dir. Hastanede yatış süresi boyunca kazanılmış büyüme geriliği oluşmasına engel olarak yeterli postnatal büyümeyi sağlayacak optimal beslenme sağlanmalıdır. Parenteral beslenme sağlanırken, enteral beslenme desteği artırıldıkça parenteral nutrisyon bebeğin ihtiyaçları göz önünde bulundurularak azaltılarak kesilmelidir. Prematüre bebeklere erken parenteral aminoasit verilmesinin etkinliği çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir (25,26). Çalışmaların tümünde düşük kalori alımına rağmen

(50 kcal/kg/gün) erken parenteral aminoasit verilen bebeklerde pozitif nitrojen dengesi gösterilmiştir. ESPGHAN 2010 önerilerine göre enteral beslenme desteği; doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan prematüre infantlarda protein ihtiyacı 4-4.5 gr/kg/gün, 1000-1800 gr olan infantlarda ise 3.5-4 gr/kg/gün olarak belirtilmektedir ve lipide yönelik önerilerde ise 4.8-6.6 gr/kg/gün yağ alımı birçok prematüre infantta kabul edilebilir aralık olarak verilmektedir (27).

Pretermilerin kronik olarak hedeflenen düzeyin altında beslendiği birçok çalışmada görülmektedir (22). Yapılan bir çalışmada özellikle 30. gestasyonel haftadan önce doğan prematürelere hem protein hem de enerjinin taburculukta kümülatif eksikliği gösterilmiştir (28). Senterrre ve arkadaşları gestasyon yaşı 28 haftanın altında ve 28-30 hafta arasında olan infantlarda oluşan kümülatif nutrisyonel eksikliğin ilk haftadaki nutrisyonel politikanın optimize edilmesi ile postnatal büyüme geriliğinin önlenebileceğini göstermişlerdir (3). Ziegler ve arkadaşları ticari mamalar ve zenginleştirilmiş anne sütü ile sağlanan sabit protein alımlarının prematüre infantın yeterli büyümesi için gereken miktarı karşılamadığını göstermişlerdir (29). Protein alımının artırılması pretermilerin büyümesine daha fazla katkı sağlayabilir. Yeterli beslenmenin sağlanması ile prematüre bebeğin büyümesini olumsuz etkileyen geç sepsis ve bronkopulmoner displazi gibi morbiditelerin iyileştirilebileceği öne sürülmüştür. Total parenteral beslenmenin uygun şartlarda kullanılması bu bebeklerde enfeksiyonu azaltır, hastanede kalış süresini kısaltır ve uzun dönemde büyüme geriliği insidansını azaltıp, nörogelişimsel morbidite dahil tüm morbiditeleri düzeltebilir (30,31). VLBW infantların gelişen yoğun bakım koşulları ve erken agresif nutrisyona rağmen NIHCD (Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü) Neonatal Network sonuçları ekstraenterin büyüme geriliğinde (EUBG) belirgin düzelme olmadığını göstermektedir (23).

EUBG gelişimine TPN'den ayırma döneminin katkısı bilinmemektedir. Erken dönemde yeterli enerji, protein ve yağ sağlanmasının öneminin belirtildiği çalışmalarda ve önemli beslenme komitelerinin önerilerinde başlanan TPN desteğinin nasıl azaltılacağı ve tam enteral beslenmeye nasıl geçileceğine yönelik ayrıntılı bir bilgi ya da öneri bulunmamaktadır. Bu nedenle birçok ünite de TPN'den tam enteral beslenmeye geçiş klinik deneyimlere dayanmakta ve uygulamalar arasında bebeğe sağlanan nutrisyonel destek miktarları açısından önemli farklılıklar olabilmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalında hayatın erken döneminde daha yüksek makronütrient desteğinin sağlandığı güncel protokol başarıyla uygulanmaktadır. TPN'den ayırma işlemi ise uzun yıllardır benzer şekilde yapılmakta ve alınan her enteral volüm miktarının protein, yağ ve glukoz içeren parenteral

sıvıdan orantılı şekilde düşülmesi temeline dayanmaktadır. Ancak uygulanan bu birebir enteral-parenteral sıvı değişimi sırasında preterm bebeklerin protein ve yağ miktarlarının kısa süreli de olsa istenilen miktarların aşığısında kalması söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle geliştirilen bir bilgisayar programı yardımı ile hedef nütrient değerleri baz alınarak yeni bir TPN'den ayırma protokolü hazırlanmıştır. Bu araştırma ile eski TPN'den ayırma protokolü ile yeni TPN'den ayırma protokolü uygulanan bebekler arasında protein, yağ ve enerji alımları karşılaştırılması ve bu iki yöntemin, büyüme ve diğer klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Böylece ilk kez literatürde farklı TPN'den ayırma yöntemleri bilimsel olarak karşılaştırılmış olacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER:**

Neonatoloji bilim alanındaki gelişmeler ve tedavi politikalarındaki değişikliklere bağlı olarak perinatal mortalite özellikle gelişmiş ülkelerde dramatik olarak azalmış, VLBW bebeklerin yaşam oranları %50'den %85'e yükselmiştir (32,33). Bununla birlikte preterm doğum oranı da özellikle gelişmiş batı toplumlarında giderek artmakta ve daha çok sayıda çok düşük gestasyonel yaşta bebek dünyaya gelmektedir. Amerika'da preterm doğumlar tüm doğumların %12-13'üne ulaşmıştır (34,35). Preterm bebeklerde azalan mortaliteyle birlikte pulmoner ve nörogelişimsel morbiditeler giderek artmaktadır (1,22). Nutrisyonel koşulların iyileştirilmesine yönelik önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen ekstrauterin büyüme geriliği önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir.

### **2.1.Prematürite**

1948'de Dünya Sağlık Örgütü prematüre ya da immatüritenin tanımını, 2500 g'ın altında ya da 38 gebelik haftası dolmadan doğan bebekler için kullanmıştır. Lubchenco ve Battaglia yenidoğanlarda ilk kez gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre sınıflayabildikleri bir sistem geliştirmişlerdir. Dokuz farklı kategori (prematüre, zamanında doğmuş ve postmatüre gruplarının her birini gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) diye üç alt gruba ayırarak) tanımlayarak alt gruplardaki mortalite risklerini belirlemişlerdir (36,37). Otuz yedinci gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebekler prematür olarak kabul edilir.

Perinatal bakım alanındaki gelişmeler VLBW ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) preterm infantlarda sağkalım oranlarını arttırmıştır. Günümüzde artık yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin temel sorunu bu bebekleri yaşatmak değil, morbiditeyi azaltmak haline gelmiştir. NIHCD'nin, doğum ağırlığı 501-1500 gr arasında olan prematürelerin 1995-1996 yılları ile 1997-2002 yıllarındaki mortalite ve morbiditesini karşılaştırdığı çalışmasında sağkalımın 1 puan artarak %84'den %85'e çıktığı, önemli neonatal morbiditeler (BPD, İVH, NEK gibi) olmaksızın sağkalım oranının değişmeyerek %70 olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde sağkalım oranları 501-750 gr için %55, 751-1000 gr için %88, 1001-1250 gr için %94, 1251-1500 gr için %96 olarak bulunmuştur (38).

### **2.2.Fetüs ve preterm bebekte beslenme**

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel amaç inutero büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdürecektir şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır. Amerikan Pediatri Akademisi önerileri bu standarda nasıl ulaşılacağına dair bir protokol içermemektedir. Literatürde bu önerileri destekleyen veya reddeden kanıta dair veri



bulunmamaktadır. Bu nedenle fetal beslenme göz önüne alınarak preterm bebeklerde optimal beslenme belirlenmeye çalışılmaktadır.

Aminoasitler plasentadan aktif transportla fetusa geçer. Protein sentezi ve net protein deposu için gerekenden daha fazla aminoasit fetusa pompalanır, fazla olan aminoasitler enerji için okside edilir. Bu dönemde bebeğin aldığı aminoasitlerin yaklaşık % 50'si enerji kaynağı olarak kullanılır. Prematüre bebeklerde protein ihtiyacı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (4). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça büyüme hızı ve protein kaybı artar. Yaşamın ilk günlerinde yalnızca intravenöz glukoz alan prematüreler günde protein rezervlerinin % 1'ini kaybeder (5). Bu süre ne kadar uzarsa sonradan kapatılması o kadar zor olan protein açığı oluşacaktır. Oysa bu dönem normalde vücutta en fazla protein birikiminin olduğu dönemdir.

Prematüre bebeklerde doğumla birlikte plasental beslenmenin kesilmesi ile zaten düşük olan enerji depoları nedeniyle metabolik şok gelişir, eğer hemen yeterli enerji ve protein verilmeye başlanmazsa protein katabolizması ortaya çıkar [4,39]. Bu nedenle proteine erken başlanması pozitif nitrojen dengesini elde etmek için çok önemlidir. Erken aminoasit infüzyonu protein yıkımının engellenmesini sağlar. Bu yönde yapılan çalışmalar aşırı preterm bebeğe doğum sonrası saatler içinde (2 saat) en az 1,5 gr/kg/gün ancak tercihen 3 gr/kg/gün parenteral protein başlanmasını ve 4 gr/kg/gün miktarına arttırılmasını önermektedir (6,28,40,41). Çalışmalar erken agresif aminoasit uygulanmasının iyi tolere edildiğini, pozitif nitrojen balansının desteklendiğini ve metabolik asidoz, plazma BUN, amonyak ve aminoasit düzeylerinde klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadan glukoz toleransında iyileşme ve insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi sıklığında azalma sağladığını göstermektedir (42-44). Uzun dönem nörolojik gelişimin üzerine olan olumlu etkileri bilinmektedir. Genellikle yaşamın ilk günlerindeki sıvı kısıtlamaları nedeniyle istenilen düzeyde protein verilemeyebilir ancak mümkün olan en yüksek düzeyde verilmeye çalışılmalıdır.

Bununla birlikte bu öneri konusunda dikkatli olunması gerektiğini vurgulayan yakın zamanda yayınlanmış iki çalışma vardır (45,46). İlk çalışmada (45) gestasyon yaşı 30 haftanın altındaki hastalar, maksimum 2,5 gr/kg/gün (n:58) ve maksimum 3.5 gr/kg/gün (n:64) miktarında aminoasit uygulanarak randomize edilmiş ve birinci haftada kan aminoasitleri düzeyleri değerlendirildiğinde ikinci grupta birinci gruba göre kan aminoasit düzeylerinin daha yüksek olduğu, postnatal 28. günde büyüme hızlarında fark olmadığı gösterilmiştir. Blanco ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (46) erken ve daha yüksek parenteral aminoasit stratejisinin (doğumdan kısa bir süre sonra 2 gr/kg/gün olarak başlanarak 1 gr/kg/gün artışlar ile 4 gr/kg/gün miktarına ulaşılmış) çalışma hastalarının %20'sinde (6/30

hasta) tepe plazma BUN düzeyinin >60 mg/dl olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda (postnatal 24-36. saat arasında 0.5 gr/kg/gün aminoasit başlanmış ve 0.5 gr/kg/gün miktarında artışlar ile 3 gr/kg/gün miktarına ulaşılmış) hiçbir hastada bu düzeyde yükseklikler gözlenmediği rapor edilmiştir.

Protein dışı kaynaklardan gelen enerji yeterli olmazsa aminoasitler enerji elde etmek için yıkılır. Bu nedenle nitrojen ile protein dışı enerji kaynakları arasındaki dengenin uygun (protein/enerji oranı: 3-4 g/100 kcal) olması önerilmektedir (39). Proteine bağlı büyüme için 1-1,5 gr/kg/gün ve üzeri protein alımı olmalıdır. Artan protein alımı, beraberinde yaklaşık 30-50 kcal/kg/gün üzeri miktarlarındaki enerji alımı ile protein birikiminde yani büyümede artış ile sonuçlanır (47). ELBW bebeklerde 2-2.5gr/kg/gün protein ile ve 35-50kcal/kg/gün enerji ile pozitif nitrojen dengesi sağlandığı gösterilmiştir. Vücut düşük enerji alımında da proteinleri kullanabilmektedir, ancak 30-60 kcal/kg/gün nonprotein enerji sağlandığında proteinin kullanımı ve vücutta birikimi daha iyi olmaktadır. Aşırı yağ depolanmasını ve aşırı CO<sub>2</sub> üretimini önlemek için karbonhidratlar ile yağlar arasında da bir denge olmalıdır. Kalorinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %30-35'inin de yağlardan gelmesi idealdir (48).

Protein alımıyla birlikte kan üre (BUN) düzeylerinin yükselmesi bu solüsyonların erken dönemde ve yüksek miktarlarda kullanımını engelleyebilmektedir. Ancak bu bebeklerin fetal hayatta proteinleri enerji kaynağı olarak da kullandıkları düşünülecek olursa yükselen üre düzeylerinin buna bağlı olduğu anlaşılabilir. Ayrıca BUN enteral beslenen stabil preterm bebeklerde yeterli protein desteğininin bir göstergesi olarak belirtilmiştir (49). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip ve hidrasyonu yeterli olan pretermde 5 mg/dl'nin altında BUN düzeyleri yetersiz intravenöz protein alımını gösterir (5). BUN düzeyi için normal aralık net olarak belirlenmemiştir. Arslanoğlu ve ark. ideal aralığı 9-14 mg/dl olarak, 20 mg/dl üzeri değerleri yüksek olarak belirtmişlerdir (49). Enteral beslenmenin aksine BUN ile parenteral protein alımı arasında herhangi bir ilişki ortaya konamamıştır (38,43,45,50-55). Postnatal dönemde aminoasit infüzyonunun başlanması ayrıca endojen insülin salınımını uyararak VLBW bebeklerde sık görülen glukoz intoleransını da azaltmakta ve uygulanan glukoz infüzyon hızının artırılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Glukoz anneden bebeğe fetal enerji tüketimine uygun bir hızda transfer edilir. Glukoz yenidoğanın ana enerji kaynağıdır. Glikojen olarak depolanır; ancak glikojen esas olarak üçüncü trimesterde depolandığı için prematüre bebeklerde miktarı çok sınırlıdır. Doğum ağırlığı < 1000 gr olan bebekler yaklaşık 4-5 gün yetecek enerji rezervleriyle doğarlar. Diğer enerji kaynaklarından ketonlar yağ depolarının yetersizliği nedeni ile az miktarda bulunur. Bu

nedenle prematüre bebekler enerji metabolizması için yüksek oranda ve devamlı glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar (56). Yaşamın ilk gününden itibaren prematüre bebeklere 6 mg/kg/dakika olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanmalıdır. Glukoz intoleransı bazı yazarlara göre 6, bazı yazarlara göre de 4-5 mg/kg/dakika glukoz giderken kan şekerinin 150 mg/dl'yi aşması olarak tanımlanır. Doğum, ortam sıcaklığının değişmesi, hipovolemi, kan basıncı düşüklüğü, sepsis gibi durumlarda salgılanan adrenalin, noradrenalin gibi stres hormonları (ve sıklıkla kullanılan dopamin, dobutamin) insülinin salınımını ve doku düzeyindeki etkisini azaltıp glikojen yıkımını artırarak hiperglisemiye neden olur (57). Diğer stres hormonlarından glukagon glikojen yıkımını artırır, kortizol protein yıkımını ve glukoneogenezi artırır. IV lipid infüzyonu glukozun oksidasyonunu azaltıp, glukoneogenezi artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur (14). Bu durumda glukoz infüzyon hızı düşürülmek zorunda kalabilir. Glukoz infüzyon hızının azaltılması öte yandan metabolik gereksinimin karşılanamaması anlamına gelecektir. Bu nedenle glukoz infüzyonunu 4-6 mg/kg/dakika'nın altına düşmeyi gerektiren hiperglisemi durumlarında insülin 0.05-0.1 ü/kg/saat dozunda uygulanabilir. Aminoasitler insülin yapımını uyarır, glukoz kullanımını artırır, karaciğerde glukoz yapımını azaltarak, sonuçta plazma glukoz konsantrasyonunu azaltır (57). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glukozun maksimal oksidatif kapasitesini aşmayan glukoz infüzyon hızı 11-12 mg/kg/dakika'dır (58,59). Aşırı glukoz verildiğinde enerji ve glikojen depolanması için gerekli miktar aşılır, bunun sonucunda bazal metabolik hız artar, yağ depolanması ve kolestaz gelişir (60,61).

Preterm bebek kısıtlı endojen lipid depolarına sahiptir (62). Son trimestera kadar fetal yağ alımı minimaldir ve fetal enerji metabolizması yağlara değil glukoz ve aminoasitlere bağlıdır. Lipidler ise ancak gebeliğin son dönemlerinde enerji kaynağı olarak ağırlıklı rol oynamaya başlarlar. Postnatal dönemde fetal dönemden farklı olarak ağırlıklı enerji kaynağının lipidlerden oluşması bu bebeklerin fizyolojik gereksinimlerine uymamaktadır. Prematüre bebekte yaşamın ilk günlerinde lipid verilmesi esansiyel yağ asidi (eya) eksikliğinin önlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle postnatal beyin gelişiminde önemli olan linoleik ve linolenik asidin eksikliği önlenmelidir. Hem linoleik (omega-6 serisi) hem de linolenik (omega-3 serisi) asit eksikliği 0.5-1 g/kg/gün kadar lipid verilmesiyle önlenir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle düşük enerji alımı durumlarında yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, eğer dışarıdan yeterli yağ verilmezse 72 saat içinde esansiyel yağ asidi eksikliği gelişebilir (63). Prematüre bir bebekte IV lipid solüsyonunun yaşamın ilk gününde 0.5-1 gr/kg/gün olacak şekilde başlanması, aşamalı olarak artırılarak 3

gr/kg/gün düzeyine kadar çıkılması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 150 mg/dL ile 200mg/dL aralığında tutulması önerilir (15,64,65).

Esansiyel yağ asitleri postnatal beyin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. Trolli ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada erken lipid desteğinin VLBW bebeklerde birinci yaşta nörolojik gelişim düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Bu sonuç erken başlanan lipid ve poliansatüre yağ asitlerinin nörogelişimsel sonuçlara olumlu etkisini vurgulamaktadır. Başka bir çalışma nöronal gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından omega-3 esansiyel yağ asitlerinin omega-6 esansiyel yağ asitlerinden daha önemli olduğunu göstermiştir (67). Gelişmekte olan beyinde bu yağ asitleri, özellikle dokozahekzaenoik asit ve araşidonik asit, önemli miktarda birikir (68,69). Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz ile erken başlangıçlı (postnatal ilk 2 gün) parenteral lipid uygulamasının VLBW pretermelerde güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği ancak büyüme üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir (70).

Mevcut olan lipid solüsyonlarından % 20'lik olanların metabolize edilmesi daha kolay olduğundan % 10'luk solüsyonlara göre daha fazla tercih edilirler. Hiperbilirubinemiye lipid solüsyonundaki yağ asitleri albüminle bilirubin bağlanması yönünden yarışacaklarından verilen lipid dozu eya eksikliği gelişimini engelleyecek düzeye çekilebilir. Ciddi asidoz, orta-yüksek bilirubin düzeyi, düşük serum albumin konsantrasyonu olan VLBW bebeklerde lipid infüzyon hızı dikkatli artırılmalıdır (2). Lipidler pulmoner disfonksiyona neden olabilir. Ancak beraberinde sepsis veya asidoz varlığının kronik akciğer gelişmesinde daha fazla etkisi bulunmaktadır (18). Yaşarken intravenöz lipid tedavisi uygulanan bazı bebeklerin postmortem incelemelerinde saptanan pulmoner lipid embolilerinin intravenöz lipid tedavisi ile ilişkisinin olmadığı, bu hastalarda sıklıkla görülen asidoz veya sepsis nedeniyle bozulan lipid metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (18). Çünkü yaşarken hiç intravenöz lipid almamış hastalarda bile benzer bulgular saptanmıştır. Linoleik asit ve  $\alpha$ -linoleik asidin uzun, doymamış türevleri çeşitli eikozanoid serilerinin öncülleridir, çalışmalarda vazoaktif prostanoit sistem öncüllerinin yapımındaki artışın pulmoner vasküler tonus ve kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (71-74). Bu etkiler bugün kullanılmayan çok yüksek lipid infüzyon hızlarında (>5-6 g/kg/gün) belirgin olsa da lipidlerin pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde dikkatli kullanılması önerilmektedir (2). Tablo 1'de normal fetal beslenme ve preterm bebeğin güncel beslenmesi özetlenmiştir.

**Tablo 1. Fetüs ve preterm bebeğin beslenmesi arasındaki farklılıklar**

Normal Fetal Beslenme
<ul style="list-style-type: none"><li>Aminoasitler net protein birikimi için fetusun kullanımından daha fazla miktarda plasentadan aktif olarak aktarılır.</li><li>Aminoasit desteğinin fazlası enerji için okside edilir.</li><li>Glukoz ve lipidler fetusun enerji ihtiyacını karşılayacak hızda sağlanır.</li></ul>
VLBW bebeğin ‘geleneksel’ beslenmesi
<ul style="list-style-type: none"><li>Glukoz intravenöz olarak bebeğin oksidatif metabolizması için gerekenden daha fazla hızda infüze edilir.</li><li>Aşırı glukoz infüzyonu hiperglisemiye yol açar.</li><li>Aminoasitler normal protein birikimi ve büyüme için gereken hızdan daha düşük hızda infüze edilir.</li></ul>

Tablo 2’de farklı kaynaklarda doğum ağırlıklarına göre beslenme hedefleri sunulmuştur (75-77).

**Tablo 2. Doğum ağırlıklarına göre önerilen enerji ve protein oranları**

	AAP 2009	Tsang 2005	ESPGHAN 2010
Enerji (kcal/kg)	105-130	110-130(VLBW) 130-150(ELBW)	110-135
Protein (g/kg)	3,5-4	3,4-4,2(VLBW) 3,8-4,4 (ELBW)	3,5-4 (1-1,8kg) 4-4,5 (<1kg)

ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

APA: American Academy of Pediatrics.

Nütrisyonel pratikler oldukça farklı olup prematüre bebeğin uygun büyüme ve gelişmesini güvenle sağlayacak, kesin olarak kabul görmüş bir beslenme rejimi henüz sağlanamamıştır. Ancak birçok merkezde yapılan çalışmaların ortak özelliği erken postnatal dönemde daha yüksek miktarda protein ve enerji sağlamanın nörogelişimi iyileştirme üzerine etkisinin ortaya konmasıdır (78). Tablo 3’de preterm bebeğin besin gereksinimi özetlenmiştir (79).

### **Tablo 3. Preterm bebeklerin erken postnatal besin gereksinimleri için genel prensipler**

Metabolik ve besinsel gereksinimler doğum ile birlikte azalmamaktadır ve fetüsün ihtiyacına eşit veya daha fazladır.

İntravenöz beslenme doğumda metabolik ve besinsel ihtiyacın enteral yoldan karşılanamadığı durumlarda saatler içinde sağlanmalıdır.

Glukoz: Doğumda 5-7 mg/kg/dak miktarında başlanarak, tam intravenöz beslenme için aralıklı kontrollerle plazma glukoz düzeyini >60 ve <120 mg/dl arasında tutacak şekilde 10-11 mg/kg/dak (38-42 kcal/kg/gün) miktarına artırılmalıdır.

Lipid: Ek enerji ihtiyaçlarının (ve esansiyel yağ asitlerinin) karşılanması için; 2-3 gr/kg/gün=18-27 kcal/kg/gün

Aminoasitler: Bebeğin kullanabileceğinden biraz daha yüksek hızda, ancak protein turnover'ının gelişimsel dönemine ve büyümeye uygun hızda infüze edilmelidir: 23-30. GH'da 3-4 gr/kg/gün, 30-36. GH'da 2,5-3 gr/kg/gün, 36-40. GH'da 2-3 gr/kg/gün.

Oksijen: Kan oksijen içeriğinin direk olarak büyümeyi etkilediği unutulmamalıdır (PaO<sub>2</sub> den bağımsız olarak)

Minimal enteral beslenme: Genellikle anne sütü ve/veya formülanın 5-25 ml/kg/gün miktarında alınması stabil preterm bebekte postnatal birinci günde başlanması için güvenlidir, NEK riskinde artışa neden olmaz, ve intravenöz beslenmenin aksine GİS büyüme ve gelişimini destekler

### **2.3.Parenteral beslenmeden enteral beslenmeye geçiş**

Hastanede yatış süresi boyunca kazanılmış büyüme geriliği oluşmasına engel olarak yeterli postnatal büyümeyi sağlayacak optimal beslenme sağlanmalıdır. Beş on yıl öncesine kadar enteral beslemenin geç başlaması özellikle ELBW bebeklerde uygulanan sık bir uygulamaydı. Perfüzyonu yeterli olmayan gastrointestinal sistemi nekrotizan enterokolitten (NEK) korumak için iyi bir yöntem olduğu düşünülüyordu. Ancak enteral beslemenin geciktirilmesi ince bağırsak mukozasında atrofiye ve barsak motor aktivitesinin matürasyonunu sağlayan gastrointestinal enzim konsantrasyonlarında azalmaya yol açar (80). Parenteral beslenme sağlanırken immatür gastrointestinal sistemin matürasyonunu hızlandırmak amacıyla "trofik beslenme" hayatın ilk günlerinden itibaren 5-25 ml/kg/gün olacak şekilde başlanır (5). Çalışmalar erken trofik beslemenin tam beslemeye geçiş zamanını azalttığını, beslenme toleransını artırdığını, gastroösefageal reflü insidansını artırmadığını, hastanede yatış süresini kısalttığını ve büyümenin daha hızlı olduğunu göstermiştir (81,82). Umbilikal arter kateteri olan hastalarda bile trofik beslenmenin NEK insidansını artırmadığı gösterilmiştir (83).

Gastrointestinal maturasyon sağlandığı ve enteral alım artmaya başladığında parenteral beslenme azaltılmalıdır, ancak parenteral beslenme en azından enteral alım %90'a ulaşana

kadar sürdürülmelidir (84). ESPGHAN 2010 önerilerine göre enteral beslenme desteği; doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan prematüre infantlarda protein ihtiyacı 4-4.5 gr/kg/gün, 1000-1800 gr olan infantlarda ise 3.5-4 gr/kg/gün olarak belirtilmektedir ve lipide yönelik önerilerde ise 4.8-6.6 gr/kg/gün yağ alımı birçok prematüre infantta kabul edilebilir aralık olarak verilmektedir (27).

Pretermilerin kronik olarak hedeflenen düzeyin altında beslendiği birçok çalışmada görülmektedir (22). Yapılan bir çalışmada özellikle 30. gestasyonel haftadan önce doğan prematürelere hem protein hem de enerjinin taburculukta kümülatif eksikliği gösterilmiştir (28). Senterrre ve arkadaşları gestasyon yaşı 28 haftanın altında ve 28-30 hafta arasında olan infantlarda oluşan kümülatif nutrisyonel eksikliğin ilk haftadaki nutrisyonel politikanın optimize edilmesi ile postnatal büyüme geriliğinin önlenebileceğini göstermişlerdir (3). Ziegler ve arkadaşları ticari mamalar ve zenginleştirilmiş anne sütü ile sağlanan sabit protein alımlarının prematüre infantın yeterli büyümesi için gereken miktarı karşılamadığını göstermişlerdir (29). Protein alımının artırılması pretermilerin büyümesine daha fazla katkı sağlayabilir. Yeterli beslenmenin sağlanması ile prematüre bebeğin büyümesini olumsuz etkileyen geç sepsis ve bronkopulmoner displazi gibi morbiditelerin iyileştirilebileceği öne sürülmüştür. Total parenteral beslenmenin uygun şartlarda kullanılması bu bebeklerde enfeksiyonu azaltır, hastanede kalış süresini kısaltır ve uzun dönemde büyüme geriliği insidansını azaltıp, nörogelişimsel morbidite dahil tüm morbiditeyi düzeltir (30,31). VLBW infantların gelişen yoğun bakım koşulları ve erken agresif nutrisyona rağmen NIHCD (Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü) Neonatal Network sonuçları ektrauterin büyüme geriliğinde (EUBG) belirgin düzelme olmadığını göstermektedir (23).

Anne sütünün birçok faydalı etkisine (85) rağmen daha fazla besin ihtiyacı olan prematüre bebeğin yeterli büyüebilmesini sağlayamaz. Bu nedenle belirli bir zamanda anne sütü zenginleştiricilerinin (ASZ) kullanılması gerekir. Yaygın olarak kabul gören pratik 100 ml/kg/gün enteral beslenme hacmine ulaşıldıktan sonra ASZ'nin başlanmasıdır (84). Preterm bebek anne sütü zenginleştirilmeden beslenirse daha yavaş büyür ve bu yavaş büyüme ile nörogelişimsel bozukluk riski artar. Ayrıca kalsiyum-fosfor eksikliği (osteopeni) ve çinko eksikliği gibi spesifik besin eksikliği hastalıkları gelişebilir. Anne sütü zenginleştiricileri 1.0-1.1 gr/(100 ml anne sütü) miktarında inek sütünden elde edilen protein sağlarlar. Maalesef bu miktar protein içeriğinin yüksek olduğu laktasyonun ilk 1-2 haftası hariç preterm bebeğin ihtiyacını karşılamakta yetersiz kalır. Anne sütü protein içeriği laktasyon süresince azaldığından, zenginleştirilmiş anne sütünden protein alımı progresif olarak azalacaktır.

ASZ'den düşük protein alımı ekstrauterin büyüme geriliğinin nedenlerinden biridir. Donör süt, anne sütüne göre daha az miktarda (0.8-0.9 gr/dl) protein içeriğine sahiptir. Yeterli protein alımı anne sütünün protein içeriğinin ölçülüp yeterli oranda protein eklenmesi ile sağlanabilir. "Hedeflenmiş (targeted) zenginleştirme" denen bu uygulamanın yeterli miktarda protein sağlamada efektif olduğu gösterilmiştir (86). Ancak bu uygulamanın spesifik ekipman gerektirmesi kullanımının kısıtlanmasına neden olmaktadır. Yeterli protein alımını sağlamak için bir diğer yöntem "ayarlanabilir (adjustable) zenginleştirme"dir (49,87). Bu yöntemde standart zenginleştirmeye ek olarak anne sütüne kademeli olarak (aşırı protein vermemek için plazma BUN düzeylerinin takibi ile) fazladan protein eklenir. Arslanoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile ayarlanabilir (adjustable) zenginleştirmenin daha yüksek protein alımının sağlanmasında ve büyümenin iyileştirilmesinde efektif olduğunu göstermişlerdir (49,87). Ancak bu yöntemlerin etkinliği ve güvenilirliğini destekleyen yeterli yayın mevcut değildir.

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 büyüme sağlamaya yetmemektedir (88,89). Bu nedenle düşük doğum ağırlıklı bebeklere büyüme ve gelişmeyi optimal oranlarda sağlamak için yeterli besin desteği verilmelidir.

EUBG gelişimine TPN'den ayırma döneminin katkısı bilinmemektedir. Erken dönemde yeterli enerji, protein ve yağ sağlanmasının öneminin belirtildiği çalışmalarda ve önemli beslenme komitelerinin önerilerinde başlanan total parenteral nutrisyon desteğinin nasıl azaltılacağı ve tam enteral beslenmeye nasıl geçileceğine yönelik ayrıntılı bir bilgi ya da öneri bulunmamaktadır. Bu nedenle birçok ünite TPN'den tam enteral beslenmeye geçiş klinik deneyimlere dayanmakta ve uygulamalar arasında bebeğe sağlanan nütrisyonel destek miktarları açısından önemli farklılıklar olabilmektedir.



## 2.4. Büyümenin değerlendirilmesi ve EUBG

Preterm bebeğin büyüme grafiğini değerlendirmek için en sık kullanılan Fenton büyüme eğrisidir. İntrauterin büyüme eğrilerinden 1960'larda geliştirilen eğriler (ör. Lubchenco, Usher, Babson ve Benda eğrileri) 1990'lardan sonra Babson ve Benda eğrileri baz alınarak güncellenmiş (90) ve bugün en sık kullanılan Fenton eğrileri oluşturulmuştur (91). İntrauterin ve postterm büyüme ile ilgili 1980 ile 2002 arasında yayınlanmış verilerle güncellenen ve 2003 yılında yayınlanan yeni şeklinde bu eğriler 22. gestasyon haftasından başlamakta ve 50. haftaya kadar devam etmektedir. Bu yeni büyüme eğrisinin avantajları gestasyon yaşının 22-50 hafta gibi geniş bir aralıkta olmasının yanında büyük örneklem sayısının varlığı ve herbir eğrinin daha küçük (100 gr) artışlarla çizilmesidir (91). Bu egride 10 persentilin altı değerler büyüme geriliğine işaret eder. Bir meta-analiz olmasının getirdiği sınırlamalara karşın Fenton eğrileri preterm bebeklerin terme ulaşana kadar büyümelerinin izlenmesinde yararlı görünmektedir.

Gebelik yaşı ile değişmekle birlikte intrauterin büyüme hızı vücut ağırlığı için ortalama 10-20 gr/kg/gün, boy için 0.9-1.1 cm/hafta ve baş çevresi için 0.7-0.9 cm/haftadır (92). Günlük vücut ağırlığı ile haftalık boy ve baş çevresi ölçümü bebeklerin değerlendirilmesi için önemlidir. Yaşa göre vücut ağırlığının <10 persentilin altında olması olarak tanımlanan ekstrauterin büyüme geriliği çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda sıklıkla gözlenen önemli morbiditelerden biridir (64,93). VLBW preterm yenidoğanlarda suboptimal beslenme nedeniyle gelişen ekstrauterin büyüme geriliğinin görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Özellikle aşırı prematüre ve aşırı düşük doğum ağırlığına sahip prematürelerin büyük çoğunluğu taburculukta fetal büyüme eğrilerinin altında kalarak büyüme geriliği göstermektedir (94).

Ehrenkranz ve ark. (20) 24-29 gebelik haftasında, doğan pretermilerin hastanedeki izlemleri boyunca postnatal büyüme eğrilerini belirlemek için 1994-1995 yılları arasında yaptıkları geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmada bu bebeklerin postnatal 2-3. haftalarda doğum ağırlığına ulaştıktan sonra fetal büyüme hızına yakın (14-16 gr/kg/gr) günlük kilo artışına ulaştıklarını, ancak taburculukta (postnatal 36. haftaya veya 2000 gr'a ulaştıklarında) çoğunun vücut ağırlığının % 10 persentilin altında olduğunu belirlemiştir. EUBG insidansı NIHCD verilerine göre %91 olarak belirlenmiştir (23). Pediatrix Medical Group'un gerçekleştirdiği 24371 LBW pretermde yer aldığı çalışmada EUBG insidansı ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri için sırasıyla %28, %34 ve %16 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada gestasyon yaşı  $\leq 32$  GH olan 12323 pretermde EUBG insidansı ağırlık, boy ve baş çevresi için sırasıyla %34, %43 ve %19 olarak rapor edilmiştir (95). Doğum ağırlığı 600 gram altında olan

pretermilerin alındığı kohortta, hastaların %94'ünün taburculukta ve 2 yaşında ağırlık, boy ve baş çevresi persentillerinin 10'un altında olduğu saptanmıştır. Anormal nörogelişim %90'ında tespit edilmiştir (96). Sakurai ve arkadaşlarının gestasyon yaşı  $\leq 32$  GH olan 416 hastayı içeren çalışmasında insidans %57 olarak bulunmuştur (97). VLBW bebeklerin %22'si doğumda gestasyon yaşına göre düşük ağırlıkta (SGA) iken postmenstrüel yaş 36. haftaya varıldığında %97'si ağırlığa göre 10. persentilin altında kalmaktadır (39). Bu bebeklerde mekanik ventilasyon gün sayısı ve oksijen gereksinimi daha fazladır (30). Baş büyümesinin yetersiz oluşu özellikle kaygı verici olup kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (98). Bu durumun ortaya çıkışının en önemli nedenlerinden biri bu bebeklerin suboptimal beslenmesidir (3,99,100).

Postnatal büyüme dinamik bir süreç olduğu için postnatal büyümeyi tek başına değerlendirmeye imkan tanıyan z-skoru değişiklikleri preterm bebeğin büyümesinin değerlendirilmesinde avantajlı gibi görünmektedir. Ayrıca z-skoru, elde edilen ölçüm değerinin en düşük (3 p) persentil değerinin ne kadar altında olduğu bilgisini vererek büyümenin daha net değerlendirilmesine imkan sağlar (101).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM:

#### 3.1. Amaç:

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Mayıs 2012-1 Mayıs 2013 tarihleri arasında yatarak izlenen  $\leq 32$ . GH'da doğmuş VLBW infantlarda TPN desteğinden enteral beslenmeye geçiş sürecinde uygulanan iki farklı protokolün bu bebekler üzerindeki büyüme, EUBG gelişimi ve diğer morbiditeler üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

#### 3.2. Yöntem:

Amacına uygun olarak prospektif kohort bir araştırma planlanmıştır. Ünitimize 1 Mayıs 2012- 31 Ekim 2012 tarihleri arasında kabul edilen  $\leq 32$ . GH'daki infantlara servisimizde uygulanmakta olan TPN'den ayırma protokolü, 1 Kasım 2012-1 Mayıs 2013 tarihleri arasında kabul edilen  $\leq 32$ . GH'daki infantlara da yeni TPN'den ayırma protokolünün uygulanması planlanmıştır. DEÜTF Yerel Etik Kurul Onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

**Tablo 4. DEÜ YYBÜ'de uygulanmakta olan TPN'den ayırma protokolü**

1- TPN; DEÜ YYBÜ protokolüne uygun olarak başlanacaktır.

Protein, lipid ve glukoz oranları;

Protein; Primene %10	1.gün 1,5gr/kg/gün,	Lipid;	1.gün 1gr/kg/gün
	2.gün 2.5gr/kg/gün,		2.gün 2gr/kg/gün
	3.gün 3.5gr/kg/gün		3.gün *3gr/kg/gün
			*(<1000gr 2.5gr/kg/gün)

Lipid solüsyonu olarak Clinoleic %20/Omegaven %10 2/1 oranında verilecektir.

Glukoz infüzyonu 4-6 mg/kg/dk olarak başlanacaktır. Periferik venöz yoldan maksimum %12,5, santral kataterden maksimum %30 konsantrasyonda dextroz verilebilir. Kan şekeri takibinde normoglisemi sağlanarak glukoz infüzyon hızı arttırılmalıdır. Maksimum 12 mg/kg/dk'ya kadar glukoz infüzyon hızı arttırılabilir.

2- Postnatal 3.günde parenteral alım maksimumuna ulaştıktan sonra enteral beslenme artışı ile her 8x1cc enteral beslenmeye karşılık primene %10'luk solüsyondan 1,5 cc, clinoleic %20'lik solüsyondan 1 cc, omegaven %10'luk solüsyondan 1 cc azaltılacaktır.

**Tablo 5. DEÜ YYBÜ’de uygulanması planlanan yeni TPN’den ayrılma protokolü**

- 
- 1- TPN; DEÜ YYBÜ protokolüne uygun olarak başlanacaktır.
  - 2- Postnatal 3.günde parenteral alım maksimuma ulaştıktan sonra enteral beslenme artışı ile neoorder Excel programı kullanılarak hastalar TPN’den ayrılacaktır. Bu program yardımıyla bebeklere günlük olarak sağlanan protein ve lipid miktarları hesaplanacaktır. Protein ve lipid solüsyonları, günlük parenteral ve enteral toplam protein alımı 4 gr/kg/gün, lipid alımı 5,5 gr/kg/güne ulaşana dek azaltılmayacaktır. Enteral alımın karşılığında azaltılması gereken sıvı miktarı dextroz konsantrasyonları arttırılarak dextrozlu sıvıdan düşülecektir. Toplam enteral ve parenteral protein alımı 4 gr/kg/güne, lipid alımı 5,5gr/kg/güne ulaştığında, protein ve lipid solüsyonları bu alım miktarlarını koruyacak şekilde azaltılarak kesilecektir.
- 

**Tablo 6. DEÜ YYBÜ’de VLBW bebeklerde enteral beslenme protokolü**

**Minimal enteral beslenme;**

1000 gramın altındaki tüm bebekler enteral beslenmeye, minimal enteral beslenme ile başlanmalıdır. 1000 gramın üstünde olup; 5. dk Apgar skoru < 6 olan, volüm genişleticilerle tedavi edilmekte olan hipotansiyonu bulunan, şüpheli intrakraniyal kanaması olan, tekrarlayan konvülziyonları bulunan, tedavi edilmekte olan PDA'sı bulunan, uzun süreli oksijen ve mekanik ventilasyon desteği alacak olan ve arteriyel umlikal kateteri bulunan bebeklere klinik yönden stabil hale geldiklerinde (vital bulguları ve kan gazları normal sınırlar içinde olduğunda) minimal enteral beslenme başlanabilir. Minimal enteral beslenme hızı infantın gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve klinik durumlarına bağlı olarak ilk 5 günde 5-20 mL/kg/gün olacak şekilde başlanır.

**< 1000 gr küçük prematürel;**

Minimal enteral beslenmeyi tolere eden infantlarda 1-2 mL/kg öğün başına olacak şekilde beslenme arttırılır, 3 saat aralar ile 8 öğün olacak şekilde tercihen anne sütü ile beslenir. Günlük 1 mL artışlar yapılarak 3. günün sonunda maksimum 5 mL kadar arttırılır. Daha sonra günlük 10-15 mL artışlar ile 150 mL/kg ulaşılincaya kadar arttırılır. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi 10-14 gündür.

### **1000-1500 gram ağırlığındaki bebekler;**

İlk gün 1-3 mL/kg olacak şekilde başlanır, önerilen öğün aralığı 3 saattir. 1 mL artışlar yapılarak 3. günün sonunda maksimum 20 mL kadar arttırılır. İzlemede günlük 20-28 mL/gün arttırılarak 150 mL/kg/güne ulaşılır. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi 7-10 gündür.

### **1500-2000 gram ağırlığındaki bebekler;**

3-4 mL/kg olacak şekilde 3 saat aralar ile başlanır, öğün başına 2 mL artış yapılarak 3. günün sonunda maksimum 20 mL çıkarılır. Daha sonra günlük 28-37 mL artış yapılarak total enteral beslenmeye kadar arttırılır. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi 5-7 gündür.

### **Anne sütünün güçlendirilmesi;**

34 haftadan küçük veya 1800 g' ın altında doğan bebeklere enteral beslenmesi totalin % 75' ine ulaştıktan sonra, 30 cc sağılmış anne sütüne 1 ölçek (1g) anne sütü zenginleştiricisi(ASZ) (Eoprotin®; Milupa, Friedrichsdorf, Germany) olacak şekilde ilave edilir. Bebeğin kilosu 2500 g' a ulaşana kadar devam etmesi önerilir. Enteral beslenmenin yarısından fazlası preterm formulasından karşılanıyor ise anne sütü güçlendirmesi kesilir. TPN'den ayırma protokolünde çalışma grubunda yer alan hastalarda enteral beslenme %50' ye ulaştığında ASZ ilave edilir.

**Tablo 7. Enteral beslenme ürün içerikleri**

<b>İçerik</b>	<b>Preterm AS</b>	<b>Zenginleştirilmiş AS</b>	<b>Preterm Formüle</b>
Kalori (kcal/dl)	67	86	80
Protein (gr/dl)	1.4	1.9	2.5
Yağ (gr/dl)	3.9	4.5	4.4
Karbonhidrat (gr/dl)	6.6	10	7.6
Kalsiyum (mg)	25	99	120
Fosfor (mg)	13	59	66

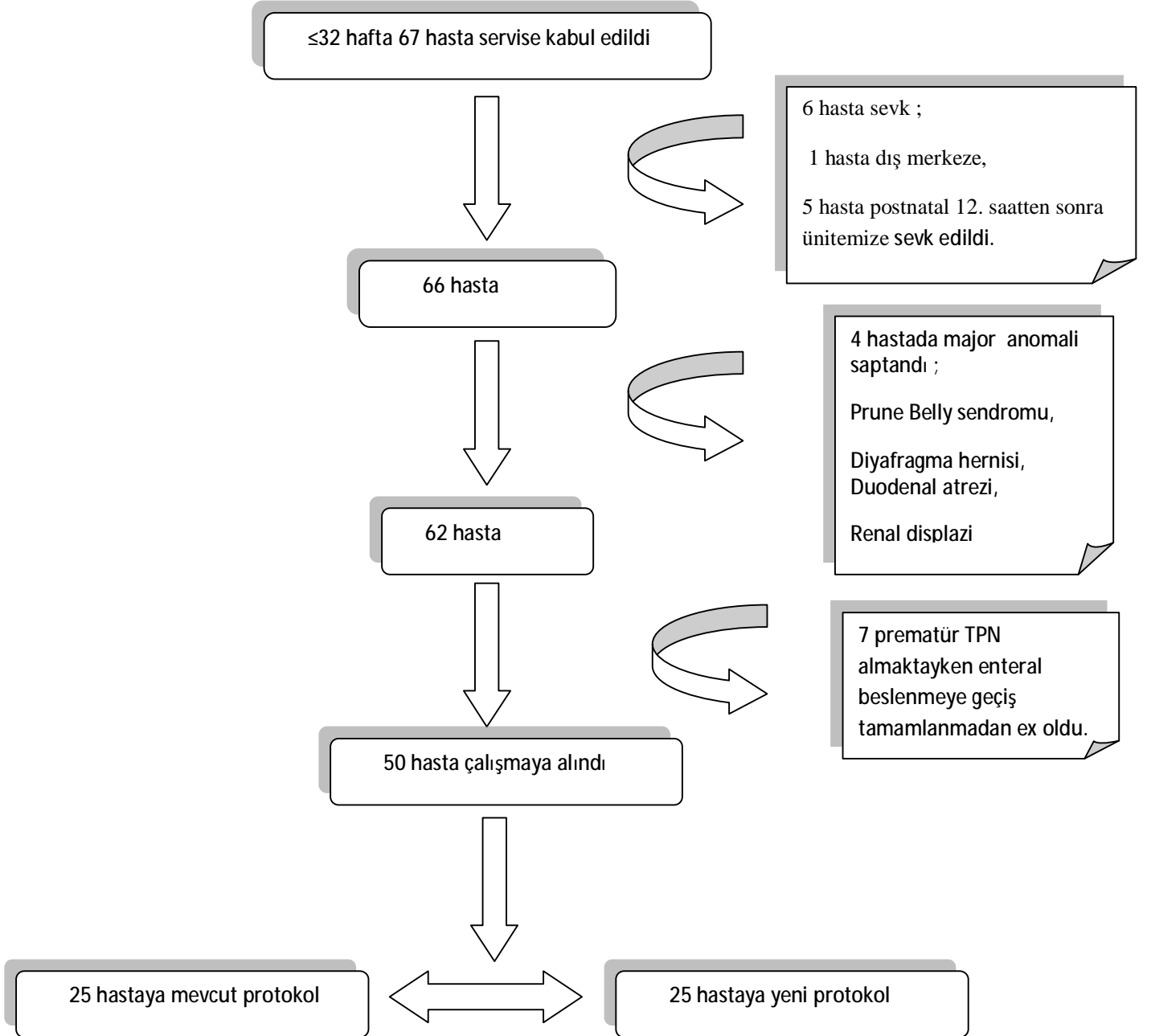
### **3.2.1. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Mayıs 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında, postnatal ilk gününden itibaren kabul edilen tüm  $\leq 32$ . GH'da doğan infantların çalışmaya alınması planlanmıştır. Yaşamla bağdaşmayan major konjenital anomali veya doğuştan metabolik hastalığı olan, başka bir hastaneye sevk edilen,

total parenteral nutrisyondan tam enteral nutrisyona geçişini tamamlamadan yoğun bakım izlemi mortalite ile sonuçlanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### Şekil 1. Araştırma Özeti

*Mayıs 2012-Mayıs 2013 DEÜ YYBÜ*



### 3.2.2. Verilerin kaydedilmesi

#### 3.2.2.1 Klinik ve laboratuvar veriler

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (anneye ait; çoğul gebelik varlığı, koryoamnionit, erken membran rüptürü, preeklampsi, gestasyonel diyabet, antenatal steroid uygulanımı ve bebeğe ait; cinsiyet, gebelik haftası, doğum şekli, doğumda ağırlık, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, doğum sonrası resüsitasyon gereksinimi), majör morbiditeler (RDS, sepsis, NEK, intrakranial kanama, periventriküler lökomalazi, semptomatik PDA, pulmoner hipertansiyon, BPD, ROP, konvülsiyon, hiperglisemi, hipoglisemi, kolestaz, hipertrigliseridemi), uygulanan bazı tedaviler (postnatal steroid tedavisi, kan transfüzyonu sayısı, taburculukta oksijen ve ilaç kullanımı varlığı), laboratuvar kayıtlarına ait tam kan sayımı ve kan biyokimyası özellikleri (postnatal 1. ve 4. haftada) kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, total protein, albümin, alkalen fosfat (ALP), serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, total ve direkt bilirubin, GGT, albumin), total kolesterol ve trigliserit düzeyleri kaydedilmiştir.

Tüm hastaların ağırlık ölçümleri hasta inkübatörüne (Dräger Inc, Lubeck, Germany) adapte elektronik tartı kullanılarak bakım hemşireleri tarafından günlük olarak yapılmıştır. Doğum ağırlığı persantili 10 ve 90 arasında olanlar AGA, 10 persentil altı olanlar SGA ve 90 persantilin üzerinde olanlar LGA olarak belirlendi. Büyüme izlemi doğumdan taburculuğa kadar olan haftalık vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümlerinden oluşturuldu. Doğum tartısına ulaşma zamanı, postkonsepsiyonel 36. GH ve taburculuk vücut ağırlıkları kaydedildi. Postkonsepsiyonel 36. GH'da ve/veya taburculukta vücut ağırlığı persantili ve z-skoru değerlendirilerek ekstrauterin büyüme geriliği olan hastalar belirlendi. Büyüme hızları (gr/kg/gün), doğum ağırlığına ulaşma günü ile taburculuk günü (BH Tab) ve postkonsepsiyonel 36. gestasyonel hafta (BH 36) arasındaki süre olmak üzere iki farklı zaman dilimi arasında aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

$$\text{BH Tab} = 1000 \times ([\text{TA} - \text{DA}] / \text{DA}) / [\text{tT} - \text{tDTU}]$$

$$\text{BH 36} = 1000 \times ([\text{36A} - \text{DA}] / \text{DA}) / [\text{t36} - \text{tDTU}].$$

Bu formüllerde TA: taburculuk sırasında vücut ağırlığı, DA: doğum ağırlığı, 36A: Postkonsepsiyonel 36. GH'daki ağırlık, tT: taburculuk günü, tDTU: doğum tartısına ulaşılan gün olarak tanımlandı (102-104).

### 3.2.2.2 Beslenme özellikleri

Çalışmada postnatal 1. haftada ve TPN'den ayırma dönemi boyunca haftalık olarak, postkonsepsiyonel 36. GH ve/veya taburculuk esnasında (36. GH öncesi taburcu olanlarda) beslenme özellikleri değerlendirilmiştir. Beslenmenin bağımsız değişkenleri olarak enteral beslenme başlangıç zamanı (gün), parenteral beslenme gün sayısı, total enteral beslenmeye geçiş günü, postnatal 1. hafta için ve TPN'den ayırma dönemi boyunca haftalık olarak; kümülatif protein alımı (gr/kg), kümülatif lipid alımı (gr/kg), kümülatif kalori alımı (gr/kg), ortalama protein alımı (gr/kg/gün), ortalama lipid alımı (gr/kg/gün) ve ortalama kalori alımı (kcal/kg/gün), postkonsepsiyonel 36. GH'da ve (veya daha önce taburcu olanlar için) taburculuk esnasında; kümülatif protein alımı (gr/kg), kümülatif lipid alımı (gr/kg), kümülatif (parenteral ve enteral) kalori alımı (gr/kg) günlük kayıtlar incelenerek hesaplanmıştır.

### 3.2.3. Araştırmanın Değişkenleri

#### **Bağımlı Değişkenler:**

§ Ekstrauterin büyüme geriliği

#### **Bağımsız Değişkenler:**

- § Cinsiyet
- § Çoğul gebelik varlığı
- § Gestasyon haftası
- § Koryoamnionit
- § Erken membran rüptürü
- § Preeklampsi
- § Gestasyonel diyabet
- § Antenatal steroid
- § Doğum şekli
- § Doğum ağırlığı
- § Doğum ağırlığı persentili
- § Doğum ağırlığı z-skoru
- § Doğum boyu
- § Doğum boyu persentili
- § Doğum boyu z-skoru



- § Doğum başçevresi
- § Doğum başçevresi persentili
- § Doğum başçevresi z-skoru
- § Apgar skoru (1. ve 5. dak)
- § Doğum odası resüsitasyon gereksinimi
- § Enteral beslenme başlangıç zamanı
- § Parenteral beslenme gün sayısı
- § Doğum tartısına ulaşma zamanı
- § 1. hafta kümülatif protein alımı (gr/kg)
- § 1. hafta kümülatif lipid alımı (gr/kg)
- § 1. hafta kümülatif kalori alımı (kcal/kg)
- § 1. hafta ortalama protein alımı (gr/kg/gün)
- § 1. hafta ortalama lipid alımı (gr/kg/gün)
- § 1. hafta ortalama kalori alımı (kcal/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif protein alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif lipid alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif kalori alımı (kcal/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama protein alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama lipid alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama kalori alımı (kcal/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta kümülatif protein alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta kümülatif lipid alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta kümülatif kalori alımı (kcal/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta ortalama protein alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta ortalama lipid alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 2. hafta ortalama kalori alımı (kcal/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta kümülatif protein alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta kümülatif lipid alımı (gr/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta kümülatif kalori alımı (kcal/kg)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta ortalama protein alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta ortalama lipid alımı (gr/kg/gün)
- § TPN'den ayırma döneminde (Wean) 3. hafta ortalama kalori alımı (kcal/kg/gün)
- § Postkonsepsiyonel 36. GH kümülatif protein alımı (gr/kg)
- § Postkonsepsiyonel 36. GH kümülatif lipid alımı (gr/kg)

- § Postkonsepsiyonel 36. GH kümülatif kalori alımı (kcal/kg)
- § Postkonsepsiyonel 36. GH vücut ağırlığı
- § Postkonsepsiyonel 36. GH vücut ağırlığı persantili
- § Postkonsepsiyonel 36. GH vücut ağırlığı z-skoru
- § Total enteral beslenmeye geçiş günü
- § Enteral beslenme içeriği (Anne sütü, formül mama, karışık)
- § Taburculukta vücut ağırlığı (gr)
- § Taburculukta vücut ağırlığı persantili
- § Taburculukta vücut ağırlığı z-skoru
- § Taburculukta boy (cm)
- § Taburculukta boy persantili
- § Taburculuk boy z-skoru
- § Taburculuk başçevresi (cm)
- § Taburculuk başçevresi persantili
- § Taburculuk başçevresi z-skoru
- § Taburculukta postkonsepsiyonel hafta
- § Taburculukta oksijen gereksinimi
- § Postnatal 1. hafta ve 4.hafta beyaz kan hücresi (WBC), hematokrit, hemoglobin, platelet, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transferaz (ALT), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, trigliserit, sodyum, kalsiyum, fosfor düzeyi.

### **3.2.3.1. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar:**

Ağırlık, boy ve başçevresi persantili ve z-skoru: Ağırlık, boy ve başçevresi persantili ve ağırlık z skoru hesaplanmasında Fenton büyüme eğrisi ve Fenton ağırlık z skoru ölçümüne olanak sağlayan hesap programı kullanılmıştır (91,101). Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Taburculuk z-skoru değişimi: Taburculuk sırasında saptanan vücut ağırlığı z-skoru değeri ile doğum ağırlığı z-skoru arasındaki fark ifade edilmektedir. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Ekstrauterin büyüme geriliği: Fenton eğrisine göre ağırlığın postkonsepsiyonel 36. GH'da ve taburculukta 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmıştır (91). Taburculuk sırasında belirlenen EUBG, var/yok olarak kategorize edilmiştir.

AGA: Fenton eğrisine göre ağırlığın doğumda 10 ile 90 persentil arasında olması olarak tanımlanmıştır (91).

SGA: Fenton eğrisine göre ağırlığın doğumda 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmıştır (91).

Doğum Tartısına Ulaşma Zamanı: Hasta vücut ağırlığının doğum tartısına ulaştığı gün olarak kaydedilmiştir. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Gestasyonel Hafta: Son adet tarihi esas alınarak belirlenen veya son adet tarihi öyküsü alınamayanlarda yeni Ballard skorlaması aracılığı ile saptanan kayıtlar ile belirlenmiştir (105). Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Preeklampsi: 20. gestasyonel hafta sonrası kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg olmasına albüminürinin ( $>300$  mg/gün) eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (106). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Gestasyonel Diyabet: Obstetrik kayıtlar ile tanımlanmıştır. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Antenal Steroid Tedavisi: Preterm doğum riski olan 34. GH altı gebelere prematürelğe ait morbidite ve mortaliteyi önleme amacıyla, Betametazon, 12 mg intramüsküler, 24 saat arayla 2 doz uygulanması olarak tanımlanır (107). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Koryoamnionit: Koryonik plate, koryoamniyotik membranlar, umbilikal kor ve amniyotik sıvının görülen inflamatuvar değişiklikler olarak tanımlandı (108). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Erken membran rüptürü: Plasental membranların rüptüründen doğuma kadar geçen sürenin 18 saatten fazla olması olarak tanımlanmıştır (109). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Doğum Ağırlığı: Gram cinsinden ifade edilmektedir. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Apgar Skoru: Doğum sonrası birinci ve beşinci dakikada tekrarlanan cilt rengi, kalp hızı, refleks irritabilite, solunum paterni, kas tonusu bulgularının değerlendirilerek her birinin 0, 1 veya 2 puan ile derecelendirilmesi sonucu elde edilen toplam skoru ifade etmektedir. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Doğum odası resüsitasyon gereksinimi: Doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon gereksiniminin varlığı belirtilmiştir. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Respiratuar Distres Sendromu: Klinik, laboratuvar ve radyografik bulgular ile tanımlanmıştır (110). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Kültür Kanıtlı Neonatal Sepsis: Sepsis ile uyumlu klinik bulgulara ek olarak pozitif kan kültürü ve en az iki laboratuvar verinin pozitif (CRP düzeyi >10 mg/l, lökositöz, >%10 band oranı, İmmatür /Total nötrofil >0.2) olması olarak tanımlanmıştır (111). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Bronkopulmoner Displazi: Postkonsepsiyonel 36. GH'nda oksijen gereksiniminin varlığı olarak tanımlanmıştır (112). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Patent Duktus Arteriyozus: Semptomatik PDA, ekokardiyografi ile doğrulanmış PDA'ya (transduktal çap >1,5 mm ve düşük hızlı pulsatil sol-sağ şant akım paterni (restriktif olmayan PDA)) klinik bulguların eşlik etmesi (sistolik ve diyastolik hipotansiyon, oksijenizasyonun bozulması, ventilasyon ihtiyaçlarının artması ve metabolik asidoz varlığı) olarak tanımlandı (113). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Pulmoner Hipertansiyon: Tanı, klinik ve ekokardiyografi bulguları ile belirlenmiştir. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Hipoglisemi: Herhangi bir zamanda kan glukoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olmasıdır. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Hiperglisemi: Kan glukoz düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır (114). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Nekrotizan Enterokolit: Modifiye Bell skorlamasına göre tanımlanmıştır (115). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Ciddi İntrakranial kanama: Papile sınıflamasına göre belirlenen Grade 3 ve üstü intrakranial kanamaların varlığı olarak tanımlandı (116). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Periventriküler Lökomalazi: Transfontanel USG ve hastanın term sonrası çekilen beyin MR görüntüleme bulgularının varlığı ile tanımlanmıştır. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Prematüre Retinopatisi: Başlıca VLBW bebekleri etkileyen multifaktöriyel vazoproliferatif retinal hastalık olarak tanımlanmıştır. Evre 3 ve üzeri hastalık ciddi ROP olarak değerlendirilmiştir (117). Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Kolestaz: Serum direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dl veya total bilirubin düzeyinin %20'sini aşmasıdır. Veriler var/yok şeklinde kategorik olarak değerlendirilmiştir.

Hipertrigliseridemi: Serum trigliserit düzeyinin 200mg/dL'nin üstünde olması olarak tanımlanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Enteral Beslenme Başlangıç Zamanı: Hastanın trofik beslenmeye başladığı gün olarak tanımlanmaktadır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Parenteral Beslenme Gün Sayısı: Hastaya parenteral beslenme uygulanan toplam gün sayısıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postkonsepsiyonel 36. gestasyon haftası: Son adet tarihine göre veya son adet tarihi öyküsü alınamayanlarda yeni Ballard skorlaması aracılığı ile belirlenen 36. gestasyon haftasıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postnatal (PN) 1. hafta kümülatif protein alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş post natal yedinci güne kadar uygulanan proteinin gram cinsinden miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postnatal 1. hafta kümülatif lipid alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş post natal yedinci güne kadar uygulanan lipidin gram cinsinden miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postnatal 1. hafta kümülatif kalori alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş postnatal yedinci güne kadar uygulanan enteral ve parenteral ürünler ile sağlanan kalorinin toplam miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

PN 1. hafta ortalama protein alımı: Postnatal birinci hafta kümülatif protein alımının yedi günlük ortalamasıdır (gr/kg/gün). Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

PN 1. hafta ortalama lipid alımı: Postnatal birinci hafta kümülatif lipid alımının yedi günlük ortalamasıdır (gr/kg/gün). Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

PN 1. hafta ortalama kalori alımı: Postnatal birinci hafta kümülatif kalori alımının yedi günlük ortalamasıdır (kcal/kg/gün). Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif protein alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş wean döneminin ilk haftasında uygulanan proteinin gram cinsinden miktarıdır. Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif lipid alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş wean döneminin ilk haftasında uygulanan lipidin gram cinsinden miktarıdır. Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta kümülatif kalori alımı: Hastanın doğum ağırlığına endekslenmiş wean döneminin ilk haftasında uygulanan enteral ve parenteral ürünler ile sağlanan kalorinin toplam miktarıdır. Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama protein alımı: Wean döneminin ilk haftasında kümülatif protein alımının yedi günlük ortalamasıdır (gr/kg/gün). Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama lipid alımı: Wean döneminin ilk haftasında kümülatif lipid alımının yedi günlük ortalamasıdır (gr/kg/gün). Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

TPN'den ayırma döneminde (Wean) 1. hafta ortalama kalori alımı: Wean döneminin ilk haftasında kümülatif kalori alımının yedi günlük ortalamasıdır (kcal/kg/gün). Wean dönemi boyunca haftalık olarak hesaplanmıştır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postkonsepsiyonel (PK) 36. GH kümülatif protein alımı: Postkonsepsiyonel 36. GH'ya kadar uygulanan (enteral ve parenteral) gram cinsinden toplam protein miktarının o andaki vücut

ağırlığına endekslenmesi ile elde edilen “gr/kg” cinsinden protein alım miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postkonsepsiyonel 36. GH kümülatif lipid alımı: Postkonsepsiyonel 36. GH’ya kadar uygulanan gram cinsinden toplam lipid miktarının o andaki vücut ağırlığına endekslenmesi ile elde edilen “gr/kg” cinsinden lipid alım miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Postkonsepsiyonel 36. GH kümülatif kalori alımı: Postkonsepsiyonel 36. GH’ya kadar uygulanan kalori cinsinden toplam enerji miktarının o andaki vücut ağırlığı endekslenmesi ile elde edilen “kcal/kg” cinsinden kalori alım miktarıdır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

Total enteral beslenmeye geçiş günü: Hastanın enteral yoldan beslenmesinin 140-150 ml/kg/gün miktarına ulaştığı gün olarak tanımlanmaktadır. Veriler sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

### **3.3. Analiz ve değerlendirme:**

İstatiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı.

#### **3.3.1. Tanımlayıcı analizler:**

Ölçümle belirlenen tüm değişkenlerin, tanımlayıcı olarak dağılım ve yaygınlık ölçütleri (ortalama±SD, minimum-maksimum, medyan) gözden geçirilerek sunulmuştur. Kategorik ve ordinal olarak tanımlanan değişkenlerin kategorilere göre % (yüzde) dağılımları değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri incelenmiştir.

#### **3.3.2. Analitik değerlendirmeler:**

##### **Tek değişkenli analizler;**

Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerine etkisi değişkenin tipine göre testler seçilerek yapılmıştır. Sürekli veriler (ölçümle belirlenen) değişkenlerde, grup ortalamaları t-testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler için analitik değerlendirmeler öncesinde parametrik koşullar (grupların kendi içinde normal dağılıma uygunluğu ve gruplar arası varyansların eşitliği) kontrol edilmiştir, parametrik koşullar sağlanıyorsa t-testi ile değerlendirme yapılmıştır. Sürekli verilerde de normal dağılıma uygunluk bozulmuşsa t-

testinin nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi ile bağımsız iki grubun dağılımları karşılaştırılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde, kategorik olan bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkene etkisi Ki-kare analizi ile kontrol edilmiştir.

Tüm analitik sonuçlarda  $p < 0.05$  anlamlılık sınır değeri olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Mayıs 2012- Mayıs 2013 tarihleri arasında yatan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 50 hasta çalışmaya alındı.

İlk 6 ayda eski TPN'den ayırma protokolü uygulanan kontrol grubunda olarak tanımlanan grupta yer alan 25 hastanın %52'si (n=13) kız, %48'i (n=12) erkekti. İkinci 6 ayda yeni uygulamaya geçilen ve çalışma grubun olarak tanımlanan grupta yer alan 25 hastanın %56'sı (n=14), %44'ü (n=11) erkekti. Yapılan ilk antropometrik değerlendirmede kontrol grubunda SGA oranı %12 (n=3) iken çalışma grubunda bu oran % 8 (n=2) olarak saptandı. Her iki grubun maternal ve perinatal değişkenleri tanımlayıcı bulgu olarak gruplara göre sunulmuştur.

Maternal ve perinatal özellikler her iki grup için benzer olarak bulundu (Tablo 8).

**Tablo 8. Her iki grubun maternal ve perinatal özelliklere göre dağılımı**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		p <sub>c2</sub>
	N	%	N	%	
Çoğul gebelik	4	16	4	16	1,000
Gestasyonel diyabet	4	16	4	16	1,000
Preeklampsi	8	32	6	24	0,529
Antenatal steroid	14	56	11	44	0,396
EMR (>18 saat)	5	20	8	32	0,333
Korioamnionit	6	24	6	24	1,000
C/S ile doğum	18	72	18	72	1,000
Doğumdaresusitasyon	6	24	9	36	0,355
Doğumda SGA	3	12	2	8	1,000

Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9. Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik özelliklerinin dağılımı**

<b>Total (n:50)</b> <b>Değişkenler</b>	<b>Kontrol (n:25)</b>		<b>Çalışma (n:25)</b>		<b>p<sub>c2</sub></b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
RDS	24	96	20	80	0,189
Sürfaktan uygulanması	12	48	16	64	0,254
Kültür (+) sepsis	8	32	11	44	0,382
Katater kullanımı	15	60	13	52	0,569
NEK(Evre I)	11	44	10	40	0,774
İVK	5	20	5	20	1,00
Ciddi İVK (stage ≥3)	1	4	1	4	1,00
PDA (semptomatik)	8	32	10	40	0,556
PDA ligasyonu	2	8	3	12	1,00
Pulmoner HT	2	8	4	16	0,667
BPD	7	28	8	32	0,758
BPD (orta ve ağır)	2	8	5	20	0,417
Postnatal steroid	5	20	4	16	1,00
ROP	4	44,4	5	55,6	1,00
Ciddi ROP (Evre ≥3)	3	12	0	0	0,235
Konvülsiyon	4	16	4	16	1,00
Hiperglisemi	2	8	1	4	1,00
Hipoglisemi	2	8	2	8	1,00
Kolestaz	2	8	4	16	0,667
Hipertrigliseridemi	1	4	1	4	1,00
Taburculukta O <sub>2</sub> gereksinimi	1	4	2	8,7	0,601
Taburculukta ilaç kullanımı	5	20	5	20	1,00
Yalnızca AS. ile beslenme	13	52	10	40	0,395
Yalnızca FM. ile beslenme	0	0	4	16	0,110
Ağırlıklı AS. ile beslenme	20	80	15	60	0,123
Ağırlıklı FM. ile beslenme	5	20	10	40	0,123
Karışık beslenme	12	48	11	44	0,777

Hastaların ölçümle elde edilen klinik özellikleri değerlendirildi (Tablo 10). Her iki grup için benzer sonuçlar elde edildi.

**Tablo 10. Hasta gruplarının ölçümle elde edilen klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		P <sub>mwu</sub>
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
Gestasyon haftası	29,5	30 (25-32)	29,8	30 (26-32)	0,898
Apgar skoru 1. Dak	6,3	7,0 (3-8)	6,1	7,0 (3-8)	0,790
Apgar skoru 5. Dak	8,0	8,0 (7-9)	8,2	8,0 (7-10)	0,395
İnvaziv MV (gün)	7,0	0,0 (0-49)	6,1	1,0 (0-52)	0,634
Noninvaziv MV(gün)	12,0	3,0 (1-59)	11,4	4,0 (0-44)	0,800
Postnatalsteroid (gün)	1,7	0,0 (0-12)	1,5	0,0 (0-12)	0,728
Kan transfüzyonu (sayı)	1,96	1,0 (0-10)	2,16	0,0 (0-12)	0,538
Tab. Postkonseps. Hafta	36,4	35(33,0-43,0)	36,7	36 (33,0-51,0)	0,624
Yatış süresi (gün)	61,0	51,0 (34-122)	73,5	72,5 (28-146)	0,516
Katater süresi	18,5	16,0 (0-65)	14,9	13,0 (0-41)	0,402*
Enteral beslenmeye başlanma günü	3,2	3 (1-15)	2,7	2(1-11)	0,635
Tam enteral beslenmeye geçiş günü	22,0	19 (4-45)	26	24 (8-67)	0,522
Parenteral beslenme Günü	22,8	18 (3-60)	28,6	23 (7-87)	0,372

\*t-test (ort± SD, minimum-maksimum)

Her iki grup için antropometrik özellikler değerlendirildiğinde; ortalama doğum ağırlığı (DA), DA persentili ve DA z skoru, doğum boyu (DB), DB persentili ve DB z skoru, doğum başçevresi (DBç), DBç persentili ve DBç z skoru benzer olarak saptandı(Tablo 11).

**Tablo 11. Doğumda kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		p
	Ort.	± SD (min-maks)	Ort.	± SD (min-maks)	
Doğum ağırlığı (gr)	1277	±378 (697-2079)	1410	±399 (689-2167)	0,233
DA persantili (%)	37,3	±22,5(3-72)	46,9	±24,2 (2-93)	0,154
DA z-skoru	-0,40	±0,69(-1,84 / 0,60)	-0,09	±0,77(-2,00 / 1,47)	0,150
DTU zamanı (gün)	8,6	±3,08 (3-14)	8,1	±3,16(3-17)	0,590
DB (cm)	38,9	±3,28 (33-45)	39,7	±4,03 (28-45)	0,446
DB persantili (%)	40,8	±24,75(2-83)	48,8	±27,67 (0-91)	0,289
DB z-skoru	-0,25	-0,3(-2,1 / 1)	-0,12	-0,1(-2,9 / 1,4)	0,341*
DBç (cm)	27,3	±2,04 (24-32)	28,06	±2,47 (23-32)	0,281
DBç persentili(%)	46,8	±26,01 (4-92)	55,4	±25,33 (1-92)	0,244
DBç z-skoru	-0,11	±0,80(-1,8/1,4)	-0,12	±0,88(-2,6/1,4)	0,321

\*Mann Whitney U test , Ort, Medyan, minimum-maksimum)

Ölçümle elde edilen nütrisyonel özellikler değerlendirildiğinde enteral beslenmeye başlanma günü, total enteral beslenmeye geçiş günü ve parenteral beslenme gün sayısının her iki grup için benzer olduğu görüldü. Postnatal birinci haftada sağlanan total protein, lipid ve kalori miktarları için her iki grup arasında fark yok iken enteral beslenmenin artışıyla başlayan TPN'den ayrılma döneminin ilk haftasında, çalışma grubunda bu oranların anlamlı olarak daha yüksek olarak sağlandığı saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Bu dönemde sağlanan total protein, lipid ve kalori alımları günlük olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü(sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p<0.001, Tablo 12).

**Tablo 12. Kontrol ve çalışma gruplarının ölçümle elde edilen nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol(n:25)		Çalışma(n:25)		P <sub>mwu</sub>
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
Enteral beslenme başlangıç zamanı (gün)	3,2	3,0 (1-15)	2,7	2 (1-11)	0,635
Parenteral beslenme (gün)	22,8	18 (3-60)	28,6	18 (3-60)	0,372
Total enteral beslenmeye geçiş (gün)	22,9	19,0 (4-45)	26,2	24,0 (8-67)	0,522
1.hft küm. protein (gr/kg)	21,71	±1,11(18,64-23,52)	22,37	±1,52(18,26-24,59)	0,08*
1.hft kümülatif lipid (gr/kg)	17,87	18,21 (12-31,14)	18,81	19,62 (6,26-26,68)	0,114
1.hft küm. kalori (kcal/kg)	473	±52,60(396-610)	473	±64 (318-571)	0,994*
1.hft ort. protein (gr/kg/gün)	3,09	±0,16(2,66-3,36)	3,19	±0,21(2,60-3,51)	0,093*
1.hft ort. lipid (gr/kg/gün)	2,54	2,60(1,71-4,44)	2,68	2,80 (0,90-3,81)	0,114
1.hft ort. kalori (kcal/kg/gün)	67,64	±7,51(56,6-87,1)	67,62	±9,14 (45,4-81,6)	0,994*
Wean başlanma zamanı(hft)	2,28	2 (1-5)	2,28	2(1-7)	0,612
Wean 1.hafta protein (gr/kg)	21,54	21,28 (16,52-27,33)	25,67	24,65 (21,67-33)	<b>0,000</b>
Wean 1.hafta lipid (gr/kg)	23,11	22,41 (12,97-42,10)	28,29	27,54 (19,74-40,53)	<b>0,001</b>
Wean 1.hafta kalori (kcal/kg)	547	535 (438-819)	593	601 (468-726)	<b>0,008</b>
Wean1.hafta ort protein(gr/kg/gün)	3,07	3,04 (2,36-3,90)	3,65	3,52 (3,09-4,70)	<b>0,000</b>
Wean1.hafta ort lipid(gr/kg/gün)	3,29	3,20 (1,85-6,01)	4,03	3,93 (2,82-5,79)	<b>0,001</b>
Wean1.hafta ort kalori(gr/kg/gün)	78	76 (62-117)	84	85 (66-103)	<b>0,008</b>

\*t-test (ort± SD, minimum-maksimum) , küm.: kümülatif

TPN'den ayrılma döneminin 2 haftasında da benzer şekilde haftalık ve günlük olarak protein ve enerji alımlarının çalışma grubunda daha yüksek olduğu saptandı(sırasıyla p=0,000, p=0,013, p=0,000, p=0,013). Protein alımı kontrol grubunda ortalama 2,5 gr/kg/günde kalırken, çalışma grubunda bu oran 3,6 gr/kg/gün olarak bulundu(Tablo 13).

**Tablo 13. Kontrol ve çalışma gruplarının TPN'den ayrılma döneminin 2. haftasında ölçümle elde edilen nütrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:46) Değişkenler	Kontrol (n:23)		Çalışma (n:23)		P
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
Wean 2.hafta protein (gr/kg)	18,13	±3,54(11,04-24,99)	25,28	±2,79 (18,55-30,12)	<b>0,000</b>
Wean 2.hafta lipid (gr/kg)	33,14	32,60 (20,58-44,22)	36,12	37,58(17,78-50,96)	0,184*
Wean 2.hafta kalori (kcal/kg)	654	641 (474-823)	732	741(483-1002)	<b>0,013*</b>
Wean 2.hafta ort protein(gr/kg/gün)	2,58	±0,50 (1,57-3,57)	3,60	±0,39 (2,65-4,3)	<b>0,000</b>
Wean 2.hafta ort lipid(gr/kg/gün)	4,73	4,65 (2,94-6,31)	5,15	5,36 (2,54-7,28)	0,184*
Wean 2.hafta ort kalori(gr/kg/gün)	93	91 (67-117)	104	105 (69-143)	<b>0,013*</b>

\*Mann Whitney U test (Ort,Medyan, minimum-maksimum)

TPN'den ayrılma döneminde 3. haftaya gelindiğinde günlük ve haftalık protein alımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken (p=0,00), lipid ve enerji alımlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 14).

**Tablo 14. Kontrol ve çalışma gruplarının TPN'den ayrılma döneminin 3.haftasında ölçümle elde edilen nütrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:28) Değişkenler	Kontrol(n:15)		Çalışma(n:13)		P
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
Wean 3.hafta protein (gr/kg)	18,20	±3,10(12,60-23,00)	23,86	±2,25(19,74-26,70)	<b>0,000</b>
Wean 3.hafta lipid (gr/kg)	40	±10,41(21,35-52,41)	35,65	±10,68(17,43-52,51)	0,283
Wean 3.hafta kalori (kcal/kg)	765	±157(511-992)	727	±202(326-1018)	0,581
Wean 3.hafta ort protein(gr/kg/gün)	2,59	±0,44(1,80-3,29)	3,40	±0,32(2,82-3,81)	<b>0,000</b>
Wean 3.hafta ort lipid(gr/kg/gün)	5,71	±1,48(3,05-7,48)	5,08	±1,51(2,49-7,50)	0,276
Wean3.hafta ort kalori(gr/kg/gün)	109	±22,45(73-141)	103	±28,87(46-145)	0,580

\*Mann Whitney U test (Ort,Medyan, minimum-maksimum)

Postkonsepsiyonel 36 haftada (36. GH'dan önce taburcu olanlar için taburculukta) hesaplanan kümülatif protein, lipid ve kalori oranları iki grup için benzer olarak bulunmuştur(Tablo15).

**Tablo 15. Kontrol ve çalışma gruplarının postkonsepsiyonel 36. GH'da ölçümle elde edilen kümülatif nutrisyonel özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol(n:25)		Çalışma(n:25)		P
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
36. GH küm. protein (gr/kg)	76,42	±31,24(18,9-123,1)	80,84	±37,57(19,7-146,9)	0,653
36. GH küm. lipid (gr/kg)	130,3	±66,45(31,6-293,0)	104,5	±53,26(16,9-232,9)	0,137
36. GH küm. kalori (kcal/kg)	2658	±1254(619-5759)	2204	±1091(433-4710)	0,179

Her iki grupta 36.gestasyonel haftada ulaşılan vücut ağırlığı (VA) ve VA z skoru ölçümleri benzer olarak saptanırken, VA persentilinin çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü(p=0,044). Taburculuk sırasında ulaşılan VA z skoru ve VA persentili değerleri de benzer şekilde çalışma grubunda anlamlı düzeyde farklı idi (p=0,03, p=0,02, Tablo16,Şekil 2). Ancak taburculukta ulaşılan taburculuk boyu (Tab.B), Tab. B persentili ve Tab. B z skoru ve taburculuk baş çevresi (Tab. Bç), Tab. Bç persentili ve Tab. Bç z skoru açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Doğum tartısına ulaşma zamanı benzer olan iki grupta postkonsepsiyonel 36. hafta ve taburculuk sırasında bakılan büyüme hızları ve z skoru değişimleri arasında fark olmadığı görülürken, EUBG gelişme oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,021). Şekil 3'de her iki grubun vücut ağırlık izlemleri görülmektedir.

**Tablo 16. İzlemede kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması**

Total (n:50) Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		P
	Ort.	± SD (min-maks)	Ort.	± SD (min-maks)	
36.GH VA (gr)	2063	±378 (1438-2841)	2213	±371 (1263-2950)	0,163
36.GH VA percentili (%)	16,36	7 (0-54)	25,44	21 (0-58)	<b>0,044*</b>
36.GH VA z-skoru	-1,27	±0,81(-2,63 / 0,10)	-0,86	±0,82(-3,38 / 0,21)	0,080
Taburculukta VA (gr)	2267	±503 (1680-3780)	2504	±559 (1657-3962)	0,122
Tab VA percentili (%)	16,7	±18,69(1-78)	27,0	±18,88(2-58)	<b>0,020*</b>
Tab VA z skoru	-1,23	±0,81(-2,56 / 0,78)	-0,76	±0,69 (-2,02 / 0,21)	<b>0,031</b>
Tab. Boyu(cm)	45,7	±1,86 (42,5-49,5)	46,48	±3,35 (41-53)	0,351
Tab. Boy percentili (%)	27,08	±24,04 (0-72)	35,95	±31,05 (1-97)	0,298
Tab. Boy z-skoru	-0,87	±0,98 (-2,6/0,6)	-0,56	±1,17 (-2,3/1,9)	0,352
Tab. Bç. (cm)	32,4	±1,61(30,2-35,8)	33,1	±2,07(30,0-38,6)	0,217
Tab. Bç. percentili(%)	38,1	±25,01 (4-93)	49,9	±27,52 (10-99)	0,149
Tab. Bç. z-skoru	-0,26	±0,83 (-1,8/1,5)	-0,04	±0,94 (-1,3/2,5)	0,258
36. GH büyüme hızı (gr/kg/gün)	21,9	20,6 (11,8-37,1)	23,1	22,9 (16-32,1)	0,392*
Tab. büyüme hızı (gr/kg/gün)	22,15	20,82 (6,19-38,30)	23,18	23,17 (9,38-38,58)	0,491*
Tab. z-skoru değişimi	-0,83	±0,56(-1,97 / 0,99)	-0,66	±0,49(-1,38 / 0,28)	0,262
EUBG	14	56	6	24	<b>0,021**</b>

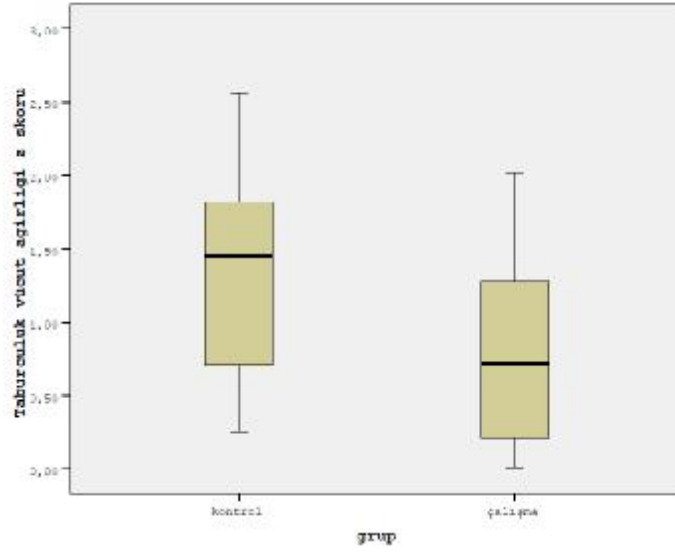
\*Mann Whitney U test (Ort,Medyan, minimum-maksimum)

\*\*Ki-kare test (n,yüzde)

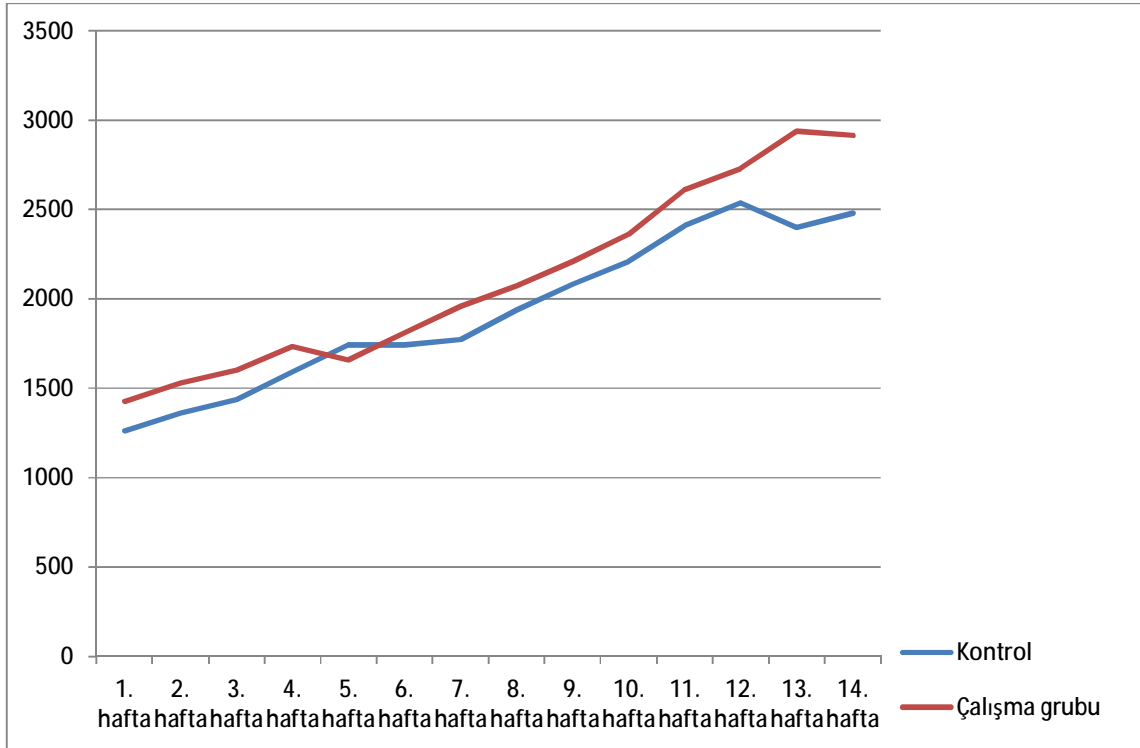


Şekil 2. Taburculuk döneminde vücut ağırlığı z skoru değişimleri

Taburculuk vücut ağırlığı z skoru



Şekil 3. Kontrol ve çalışma gruplarının haftalık vücut ağırlığı izlemi



Hastaların izlemleri sırasında haftalık olarak değerlendirilen hemogram ve biyokimyasal parametreleri postnatal 1.haftada her iki grup arasında benzer olarak saptandı (Tablo 17).

**Tablo 17. Kontrol ve çalışma gruplarının 1.hafta laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		p
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	9,86	8,1(4,8-26,2)	10,39	8,7(5-23)	0,712*
Hgb (g/dl)	16,3	$\pm 2,61$ (10,6-23)	15,6	$\pm 2,31$ (10,5-22)	0,364
Htc (%)	48	$\pm 8,31$ (31-70)	47	$\pm 7,49$ (29-68)	0,570
Plt ( $\text{mm}^3$ )	170	$\pm 67,29$ (50-305)	210	$\pm 82,13$ (62-367)	0,066
BUN (mg/dl)	23,2	$\pm 8,63$ (7-44)	24,6	$\pm 8,82$ (8-40)	0,573
Kretinin (mg/dl)	0,66	0,6(0,1-1,2)	0,67	0,7(0,4-0,9)	0,799*
AST (U/L)	46	37(21-216)	34	33(18-75)	0,101*
ALT (U/L)	12	6(3-129)	7	6(2-21)	0,708*
T. Bilirubin (mg/dl)	7,07	$\pm 3,14$ (2,4-13)	8,04	$\pm 2,89$ (3,8-13)	0,284
D. Bilirubin (mg/dl)	0,39	0,4 (0,3-0,8)	0,40	0,4 (0,3-0,5)	0,321*
GGT (U/L)	170	$\pm 92,56$ (105-358)	107	$\pm 39,39$ (53-136)	0,074
AlkP (U/L)	215	$\pm 59,69$ (175-222)	247	$\pm 65,08$ (188-263)	0,266
T.kolesterol (mg/dL)	123	$\pm 36,09$ (111-178)	115	$\pm 29,57$ (105-162)	0,677
Trigliserit (mg/dL)	215	$\pm 120,0$ (133-447)	154	$\pm 76,5$ (85-297)	0,290
T.protein (gr/dl)	4,99	$\pm 0,83$ (3,6-6,2)	4,77	$\pm 0,56$ (3,6-6,5)	0,296
Albümin (gr/dl)	2,97	$\pm 0,35$ (2,3-3,6)	2,91	$\pm 0,24$ (2,4-3,4)	0,501
Sodyum (mmol/l)	144	$\pm 4,83$ (135-154)	143	$\pm 4,71$ (134-155)	0,480
Kalsiyum (mg/dl)	8,5	$\pm 1,05$ (6,9-11,3)	8,4	$\pm 0,84$ (7,2-10,6)	0,596
Fosfor (mg/dl)	5,0	$\pm 1,4$ (2,6-7,2)	5,5	$\pm 1,4$ (1,6-7,4)	0,208

\*Mann whitney u test (Ort,Medyan, minimum-maksimum)

Postnatal 4.haftada değerlendirilen laboratuvar testlerinde BUN ve total protein düzeylerinin çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,015, p=0,017, Tablo 18).

**Tablo 18. Kontrol ve çalışma gruplarının postnatal 4.hafta laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Kontrol (n:25)		Çalışma (n:25)		P <sub>mwu</sub>
	Ort.	Medyan (min-maks)	Ort.	Medyan (min-maks)	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	11,13	$\pm 4,53$ (8,2-16,5)	11,55	$\pm 6,16$ (9,4-26,1)	0,822
Hgb (g/dl)	10,6	$\pm 1,82$ (7,3-12)	10,12	$\pm 1,60$ (9,2-11,8)	0,434
Htc (%)	31,4	$\pm 5,2$ (22-38)	29,1	$\pm 5,02$ (27-34)	0,206
Plt ( $\text{mm}^3$ )	263	$\pm 95$ (119-380)	261	$\pm 165$ (52-546)	0,948
BUN (mg/dl)	7,63	$\pm 5,12$ (6-9)	14,13	$\pm 9,39$ (8-41)	<b>0,015</b>
Kretinin (mg/dl)	0,40	$\pm 0,06$ (0,30-0,43)	0,45	$\pm 0,07$ (0,33-0,62)	0,057
AST (U/L)	22,3	$\pm 5,31$ (19-29)	26,2	$\pm 7,07$ (17-34)	0,077
ALT (U/L)	9	9 (6-10)	10	10 (5-11)	0,515*
T. Bilirubin (mg/dl)	4,35	$\pm 3,15$ (3,6-7,8)	4,45	$\pm 3,01$ (0,7-7,9)	0,924
D. Bilirubin (mg/dl)	0,54	0,5 (0,3-1,5)	0,9	0,45 (0,38-3,1)	0,829*
GGT (U/L)	123	$\pm 108$ (56-342)	153	$\pm 122$ (60-173)	0,628
AlkP (U/L)	349	$\pm 112$ (232-309)	459	$\pm 229$ (172-850)	0,211
T.kolesterol (mg/dL)	110	$\pm 31$ (80-127)	132	$\pm 28$ (109-171)	0,304
Trigliserit (mg/dL)	81	$\pm 42$ (49-84)	76	$\pm 40$ (36-135)	0,853
T.protein (gr/dl)	4,05	$\pm 0,28$ (3,9-4,2)	4,33	$\pm 0,36$ (3,7-4,4)	<b>0,017</b>
Albümin (gr/dl)	2,73	$\pm 0,24$ (2,5-2,8)	2,87	$\pm 0,30$ (2,2-2,9)	0,131
Sodyum (mmol/l)	138	$\pm 2,1$ (135-38)	138	$\pm 3,8$ (130-144)	0,585
Kalsiyum (mg/dl)	9,2	$\pm 0,9$ (8,5-10)	9,2	$\pm 1,05$ (7,5-8,7)	0,988
Fosfor (mg/dl)	5,4	$\pm 1,2$ (5,9-6,4)	5,8	$\pm 1,9$ (2,4-5,3)	0,447

\*t-test (ort $\pm$  SD, minimum-maksimum)

## 5. TARTIŞMA

Perinatal ve neonatal bakım alanındaki gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranları yükselmiş, ancak beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite oranları giderek artmıştır. Özellikle VLBW bebeklerin uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek sorunların önlenmesinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında YYBÜ’de aldıkları tedaviler kadar beslenmelerinin de çok önemli olduğu iyi bilinmektedir. Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel ilke; inutero büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdürecektir şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır. İntrauterin büyüme ve gelişmenin kesintiye uğramadan ekstrauterin dönemde devam etmesi, erken dönemde agresif parenteral ve enteral nutrisyon desteğinin sağlanması ve bu desteğin kesintisiz olarak sürdürülmesi ile mümkün olabilir.

Bu prospektif kohort çalışma ile Mayıs 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında ünitemizde iki farklı TPN’den ayırma protokolü uygulanarak takip edilen, benzer maternal ve perinatal özelliklere sahip  $\leq 32$  gestasyon haftasındaki bebeklerde, ayrıntılı beslenme özellikleri ile birlikte EUBG ve diğer morbiditelerin gelişiminin araştırılması amaçlanmıştır. Ünitemize bu süre içinde ilk 6 ayda kabul edilen infantlara; volüm ihtiyacı gözönüne alınarak birebir protein ve yağ oranlarında azaltma uygulanarak yapılan eski TPN’den ayırma protokolü uygulanırken, ikinci 6 ayda kabul edilen infantlara; parenteral ve enteral toplam protein alımını 4 gr/kg/günde, lipid alımını 5,5 gr/kg/günde sağlamayı amaçlayan yeni protokol uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 50 hastaya benzer şekilde TPN protokolü başlanmıştır. Tüm hastalara doğumun hemen ardından 1,5 gr/kg/gün protein, 1 gr/kg/gün lipid ve 4-6 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanmış ve 1 gr/kg/gün artışlar ile 3. gün maksimum parenteral alım; protein için 3,5 gr/kg/gün, lipid için 3 gr/kg/gün (<1000gr infantlarda 2,5gr/kg/gün) sağlanmıştır.

Gebelik yaşı küçüldükçe protein gereksiniminin arttığı bilinmektedir (4). Erken (yaşamın ilk gününde) aminoasit infüzyonu başlanmasının protein katabolizmasını azalttığı ve net protein büyümesini artırdığı gösterilmiştir (53). Son yıllarda yaşamın ilk günü 3 g/kg/gün protein başlanması ile herhangi bir yan etkinin (metabolik asidoz, hiperammonemi, azotemi, hiperaminoasidemi) görülmediği bildirilmiştir (55). Aminoasit infüzyonunu 3 g/kg/gün hızında alan bebeklerle, anne sütü ile beslenen bebeklerin plazma aminoasit düzeyleri karşılaştırılmış, aminoasit preparatlarının içeriklerinin plazma aminoasit konsantrasyonlarına yansıdığı görülmüştür (118). Yapılan çalışmalarda ortalama protein

gereksinimi 3-3.5 g/kg/gün olarak hesaplanmaktadır (vücut bileşimindeki değişiklikler için 0.3 g/kg/gün, normal büyüme için 2.2-2.5 g/kg/gün, ayrıca idrar ve deri yoluyla olan zorunlu protein kaybını yerine koymak için 1g/kg/gün protein gereklidir) (118-120). Ünitimizde uygulamakta olduğumuz TPN protokolü literatür ile uyumludur.

Küçük prematüre bebeklerde yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan respiratuvar distres, ve gastrointestinal sistem immatüritesi gibi sorunlar nedeni ile yeterli enteral beslenme sağlanamaz. Özellikle doğum ağırlığı <1500 gram, doğum haftası <32 hafta olan bebeklerde hipoksi, asidoz, hipotansiyon ve enfeksiyonlar gibi nedenler sonucu enerji ihtiyaçları artmıştır. Ünitimizde enteral beslenmenin, olguların klinik özellikleri de gözönünde bulundurularak postnatal ilk 2 gün içerisinde başlanması hedeflenmektedir. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların enteral beslenmeye başlama zamanları benzer iken, beklendiği gibi parenteral beslenme gün sayısı ve total enteral beslenmeye geçiş gün süresi çalışma grubunda daha fazla bulunmuştur. Katater kullanım oranları ve katater gün süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kültür pozitif sepsis gelişimi iki grup arasında benzer oranlardadır.

Ehrenkranz ve arkadaşlarının 1374 ELBW pretermi içeren gözlemsel çalışmasında postnatal birinci haftada mekanik ventilasyon gereksinimi ile belirlenen klinik olarak kritik olan hastalarda, daha az kritik olan (7 günden az süre ventile edilen) hastalara göre büyüme hızının, postnatal ilk 3 haftada daha fazla sağlanan nütrisyonel destek ile belirgin olarak daha fazla olduğu, daha az orta ve/veya ağır BPD ve daha az geç başlangıçlı sepsis gözlendiğini, ölüm ve hastanede yatış sürelerinin daha az olduğu gösterilmiştir (121). Postnatal kötü büyüme ile ROP gelişim riski arasındaki ilişki birkaç çalışma ile ortaya konmuştur (122,123). Hellström ve arkadaşları postnatal ilk haftalarda ağırlık sapmalarının tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gelişimini tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermişlerdir (124). Çalışmamızda yer alan hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde ROP, BPD, NEK, İVK, PDA ve PH görülme sıklığı arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hipertrigliseridemi kontrol ve çalışma grubunda birer hastada saptanırken, bir gün boyunca lipid dozlarının 1gr/kg/gün'e düşülmesiyle her iki hastada da kontrol trigliserit düzeyleri normal aralığa gelmiştir. Kolestaz gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Optimal parenteral beslenme sağlanırken, enteral beslenme desteği arttırıldıkça buna paralel olarak parenteral nutrisyon, bebeğin ihtiyaçları göz önünde bulundurularak azaltılarak kesilmelidir. Literatürde TPN desteğinin nasıl azaltılacağı ve tam enteral beslenmeye nasıl

geçileceğine yönelik ayrıntılı bir bilgi ya da öneri bulunmamaktadır. Birçok ünite de TPN'den tam enteral beslenmeye geçiş klinik deneyimlere dayanmakta ve uygulamalar arasında bebeğe sağlanan nütisyonel destek miktarları açısından önemli farklılıklar olabilmektedir. Bazı klinisyenler volüm olarak enteral alım totalin % 50'sine ulaştığında TPN desteğini azaltmaya başlarken, bazı klinisyenler enteral alım total sıvı ihtiyacının % 90'nına ulaşana dek TPN desteğine devam etmektedir. Miller ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada retrospektif olarak <32. GH'da doğan infantların beslenme pratiklerini incelemişler. Beslenme dönemlerini TPN, tam enteral beslenme ve parenteral beslenmeden enteral beslenmeye geçiş dönemi olarak üçe ayırdıklarında, geçiş döneminde protein ve protein/enerji oranları ile birlikte BUN değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu göstermişlerdir(125). Bilindiği kadarıyla sıklıkla uygulanan protokoller genellikle sıvı ihtiyacı göz önünde bulundurularak, sağlanan total protein, lipid ve enerji miktarları için hedef belirlenmeden uygulanmaktadır. Bu çalışmamızda preterm bebeklerin bireysel olarak günlük verilmesi hedeflenen protein, yağ ve enerji miktarları göz önünde bulundurularak uygulanan yeni bir protokolün etkinliği değerlendirilmiştir. Böylece sıklıkla pretermilerin maruz kaldıkları malnutrisyondan korunmaları amaçlanmıştır. Bu yeni uygulama ile bebeklerin protein alımlarının TPN'den ayırma dönemi boyunca ortalama 3,5gr/kg/gün ve üzerinde sağlandığı görülmektedir. Enerji alımlarının ise TPN'den ayırma döneminin ilk haftasında 84kcal/kg/gün olmakla birlikte sonrasında 100kcal/kg/gün'ün üstüne çıktığı görülmektedir. Kontrol grubu olarak nitelendirdiğimiz volüm hedefli azaltmayı içeren bir önceki TPN'den ayırma uygulaması ile karşılaştırdığımızda protein alımlarının çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bu dönem boyunca 2,5gr/kg/gün civarında seyrettiği görülmektedir.

Lipidler non-protein enerjinin karşılanmasında önemli bir kaynak olmasının yanında uzun zincirli esansiyel yağ asitleri açısından kaynak olmaları nedeniyle beyin ve retina gelişiminde oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada dokzahekzaenoik asitin özellikle 2. ve 4. aylarda daha iyi görme keskinliği sağladığı, 12. ay Bayley mental gelişim skorunu iyileştirdiği ortaya koymuştur (126). Trolli ve arkadaşları erken lipid desteği uygulanan (ilk üç gün içinde başlanması ve 0.5-1 gr/kg/gün artışlarla 4gr/kg/gün miktarına ulaşılması) <28 GH'da 48 preterm bebeği içeren çalışmalarında, 1 yaşında Brunet-Lézine testi ile değerlendirilen nörogelişimin, ilk 14 gün uygulanan lipid miktarı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (66). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) preterm bebeğin bazal enerji gereksinimini 50 kcal/kg/gün olarak belirlemiştir. Ayrıca günlük 1 gr/kg'lık tartı artışı için de bazal gereksinime ek olarak 5 kcal/kg/gün enerji alımını, yani normal fetüs büyüme hızına (15 gr/kg/gün) ulaşmak için toplam 125 kcal/kg/gün miktarında kalori sağlanması gerektiği

önerilmiştir (75). Bizim çalışmamızda bu yeni uygulama ile TPN'den ayrılma döneminin özellikle ilk iki haftasında enerji ve lipid alımlarının protein alımlarına paralel olarak daha yüksek düzeylerde sağlandığı görülmüştür. TPN desteğinin minimuma indiği son haftada ise lipid ve enerji alımlarının her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur.

Prematüre bebeklerin çok büyük oranda doğumdan sonra istenilen hızda kilo almalarının mümkün olmadığı görülmektedir. Kaybedilen tartı miktarını kazanmak için gereken süre 24-25. GH'nda doğmuş pretermiler için 3 hafta, 28-29. GH'nda doğmuş pretermiler için 2 hafta olduğu saptanmıştır (104). Senterre ve arkadaşlarının aşırı pretermelerde ( $\leq 30$  GH) kümülatif nütrisyonel eksikliği ve büyümeyi değerlendirdikleri prospektif gözlemsel çalışmasında beslenme protokolü ilk gün 40 kcal/kg enerji ve 2.5 gr/kg protein başlanması, birinci haftanın sonunda 120-130 kcal/kg/gün enerji ile 3.8-4.4 gr/kg/gün protein miktarına ulaşılmasını hedeflemektedir. Çalışmaya alınan 84 preterm bebeğin postnatal 1. haftada kümülatif nütrisyonel defisitlerinin en fazla olduğu ancak 6. haftada teorik enerji ihtiyaçlarının karşılandığı, ağırlık z-skoru değişimlerinin 3. gün ile 3. hafta arasında anlamlı olarak değişmediğini, 3. ve 6. hafta arasında ise belirgin olarak arttığı gösterilmiştir(3). Çalışmamızda postkonsepsiyonel 36 haftada (36. GH'dan önce taburcu olanlar için taburculukta) hesaplanan kümülatif protein, lipid ve kalori oranları iki grup için benzer olarak bulunmuştur. Hastaların büyümelerini değerlendirmek için yaptığımız antropometrik ölçümlerde ise her iki grupta 36.gestasyonel haftada ulaşılan VA, VA z skoru ölçümleri benzer olarak saptanırken, Va persentil değerleri çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur( $p=0,044$ ). Benzer şekilde taburculuk sırasında elde edilen VA z skoru ve VA persentil ölçümleri de çalışma grubunda anlamlı düzeyde daha iyi değerlere ulaşmıştır (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,02$  ). Hastaların 36. gestasyonel haftadan önce TPN'den ayrılma protokollerini tamamlayıp bu haftadan sonra parenteral nutrisyon desteği almadan benzer enteral beslenme protokolü ile beslendikleri göz önüne alınırsa, taburculukta ulaşılan değerlerin önceki dönemde sağlanan daha iyi pozitif nitrojen dengesini yansıttığı anlaşılmaktadır. Taburculuk sırasında ulaşılan taburculuk boyu, taburculuk boy persentili ve taburculuk boy z skoru ve taburculuk baş çevresi, taburculuk başçevresi persentili ve taburculuk başçevresi z skoru açısından ise iki grup arasında fark saptanmadı. Patel ve arkadaşları büyüme hızı hesaplanmasında hastanede yatış süresi ve doğum ağırlığından etkilenmeden daha kesin sonuç veren eksponensiyel modelin kullanılmasını önermektedir (103). Doğum tartısına ulaşma zamanı benzer olan iki grupta bu model kullanılarak hesaplanan postkonsepsiyonel 36. hafta ve taburculuk sırasındaki büyüme hızları ve z skoru

değişimleri açısından iki grup arasında fark olmadığı görülürken, EUBG gelişme oranının kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda görüldüğü saptandı (p=0,009).

EUBG VLBW infantlarda sıklıkla gözlenen önemli morbiditelerden biridir(20,21). Bu bebeklerde mekanik ventilasyon gün sayısı ve oksijen gereksinimi daha fazladır(22). NIHCD'nin son verilerine göre EUBG insidansı %91 olarak belirlenmiştir (23). Protein ve enerji gereksiniminin erken dönemde karşılanamaması bebekte postnatal malnütrisyonun neden olmaktadır. Eğer beyin büyümesi için kritik olan bu dönemde malnütrisyon düzeltilemezse santral sinir sistemi gelişimi üzerine olumsuz etkileri görülebilir. Van den Akker ve arkadaşları doğumdan itibaren başlanan 2.4 gr/kg/gün parenteral aminoasitin albümin sentez hızını arttırdığını göstermişlerdir. Ancak albümin düzeylerinin benzer yaştaki fetüse göre düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir (127). BUN enteral beslenen stabil preterm bebeklerde yeterli protein desteğininin bir göstergesi olarak belirtilmiştir (49). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip ve hidrasyonu yeterli olan pretermde 5 mg/dl'nin altında BUN düzeyleri yetersiz intravenöz protein alımını gösterir (5). BUN düzeyi için normal aralık net olarak belirlenmemiştir. Arslanoğlu ve ark. ideal aralığı 9-14 mg/dl olarak, 20 mg/dl üzeri değerleri yüksek olarak belirtmişlerdir (49). Çalışmamızda postnatal ilk haftada değerlendirilen BUN değerleri her iki grup arasında benzer bulunurken daha yüksek oranlarda protein ve enerji miktarlarının sağlandığı çalışma grubunda postnatal 4. haftada anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu bulgu da pozitif nitrojen dengesinin daha iyi sağlanmış olduğunun bir göstergesiydi.

Prematüre bebekler somatik büyüme ve nörogelişimsel yönden risk altındadır. Bu risk bakım olanaklarına, deneyimli insan gücü ve alt yapıya bağlı olarak merkezden merkeze büyük farklılıklar göstermekle birlikte gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça daha da yükselmektedir. Yetersiz kilo artışı ve büyümenin uzun dönem nörogelişimsel sekellere yol açtığı, hızlı büyümenin ise erişkin dönem hastalıklarına zemin hazırladığı bilinerek optimal büyüme için uygun nutrisyon desteğinin gerekliliği bugün için iyi bilinmektedir. Yaşamın başka hiçbir döneminde protein birikimi bu kadar yüksek değildir. O nedenle bebek için çok değerli olan ve nörolojik gelişimini etkileyebilecek olan bu zaman aralığı kaybedilmemelidir. Bu destek tüm aşamalarda (TPN, enteral nutrisyon ve TPN'den tam enteral nutrisyona geçiş dönemi) kesintisiz olarak sağlanmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada iki ayrı nutrisyon protokolü uygulanarak, volüm hedefli azaltma göz önüne alınarak TPN'den ayrılma sağlanan infantlarda verilmesi istenilen düzeylerin altında protein, enerji ve lipid desteğinin sağlandığı, taburculukta saptanan büyüme ölçütlerinin daha düşük olduğu ve EUBG gelişme oranlarının daha yüksek olduğu



gösterilmiştir. Buna karşın protein ve lipid dolayısıyla enerji için sağlanacak toplam miktarlar için hedef belirlenerek yapılan yeni bir uygulama ile morbidite oranlarında artış olmadan daha yüksek protein, lipid ve enerji alımıyla birlikte, taburculukta daha iyi büyüme ölçütleri ve EUBG gelişiminde azalma sağlanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda hem büyüme ve EUBG hem de diğer morbiditeler üzerindeki etkilerin ve uzun dönem sonuçlarının gösterilebilmesi için daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

DEÜ YYBÜ'de Mayıs 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında iki farklı TPN'den ayrılma protokolü uygulanarak takip edilen  $\leq 32$ . GH'daki infantların beslenme özellikleri, büyüme ölçütleri, EUBG ve morbiditelerin gelişimi açısından değerlendirildiği çalışmamızda;

1. İlk 6 ayda eski TPN'den ayırma protokolü uygulanan kontrol grubunda olarak tanımlanan grupta yer alan 25 hastanın %52'si (n=13) kız, %48'i (n=12) erkekti. İkinci 6 ayda yeni uygulamaya geçilen ve çalışma grubun olarak tanımlanan grupta yer alan 25 hastanın %56'sı (n=14), %44'ü (n=11) erkekti.
2. Maternal,perinatal ve klinik özellikler açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı.
3. Yapılan ilk antropometrik değerlendirmede kontrol grubunda SGA oranı %12 (n=3) iken çalışma grubunda bu oran % 8 (n=2) olarak saptandı.
4. Her iki grup için antropometrik özellikler değerlendirildiğinde; ortalama doğum ağırlığı (DA), DA persentili ve DA z skoru, doğum boyu (DB), DB persentili ve DB z skoru, doğum başçevresi (DBç), DBç persentili ve DBç z skoru benzer olarak saptandı.
5. Ölçümle elde edilen nütrisyonel özellikler değerlendirildiğinde enteral beslenmeye başlanma günü, total enteral beslenmeye geçiş günü ve parenteral beslenme gün sayısının her iki grup için benzer olduğu görüldü. Postnatal birinci haftada sağlanan total protein, lipid ve kalori miktarları için her iki grup arasında fark yok iken enteral beslenmenin artışıyla başlayan TPN'den ayrılma döneminin ilk haftasında, çalışma grubunda bu oranların anlamlı olarak daha yüksek olarak sağlandığı saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). Bu dönemde sağlanan total protein, lipid ve kalori alımları günlük olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü(sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ )
6. TPN'den ayrılma döneminin 2 haftasında da benzer şekilde haftalık ve günlük olarak protein ve enerji alımlarının çalışma grubunda daha yüksek olduğu saptandı(sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,013$ ). Protein alımı kontrol grubunda ortalama 2,5 gr/kg/günde kalırken, çalışma grubunda bu oran 3,6 gr/kg/gün olarak bulundu.
7. TPN'den ayrılma döneminde 3. haftaya gelindiğinde günlük ve haftalık protein alımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p=0,00$ ), lipid ve enerji alımlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

8. Postkonsepsiyonel 36 haftada (36. GH'dan önce taburcu olanlar için taburculukta) hesaplanan kümülatif protein, lipid ve kalori oranları iki grup için benzer olarak bulundu.
9. Her iki grupta 36.gestasyonel haftada ulaşılan vücut ağırlığı (VA) ve VA z skoru ölçümleri benzer olarak saptanırken, VA persentilinin çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü(p=0,044). Taburculuk sırasında ulaşılan VA z skoru ve VA persentili değerlerinin de benzer şekilde çalışma grubunda anlamlı düzeyde farklı olduğu bulundu (p=0,03, p=0,02). Ancak taburculuk sırasında ulaşılan taburculuk boyu (Tab.Boy), Tab. Boy persentili ve Tab. Boy z skoru ile taburculuk baş çevresi (Tab. Bç), Tab. Bç persentili ve Tab. Bç z skoru açısından iki grup arasında fark saptanmadı.
10. Doğum tartısına ulaşma zamanı benzer olan iki grupta postkonsepsiyonel 36. hafta ve taburculuk sırasında bakılan büyüme hızları ve z skoru değişimleri arasında fark olmadığı görülürken, EUBG gelişme oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,009).
11. Postnatal 4.haftada değerlendirilen laboratuvar testlerinde BUN ve total protein düzeylerinin çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,015, p=0,017).

## **7. KAYNAKLAR**

1. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates. *JPGN* 2007; 45:152-154.
2. Hay WW. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr* 2005; 94: 47-56.
3. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101: 64-70.
4. Heird WC. Amino acid and energy needs of pediatric patients receiving parenteral nutrition. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 765-789.
5. Brine E, Ernst JA. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn Infant Nurs Rev* 2004; 4: 133-155.
6. Uhing MR, Das UG. Optimizing growth in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2009; 39:165-176.
7. Mayhew SL, Gonzalez ER. Neonatal nutrition: a focus on parenteral nutrition and early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 406-413.
8. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth-weight infants. *Arch Dis Child FetalNeonatal Ed* 1997;77:F4-11.
9. Zlotkin S, Bryan M, Anderson G. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981; 99: 115-120.
10. Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr* 1991;54:370–6.
11. Pierro A, Carnielli V, Filler RM, et al. Metabolism of intravenous fat emulsion in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1989;24:95–101.
12. Salas-Salvado J, Molina J, Figueras J, et al. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1993;33:112–7.
13. Macfie J, Smith RC, Hill GL. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981;80:103–7.

14. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluco-neogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003;54:480–6.
15. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:145–52.
16. Hilliard JL, Shannon DL, Hunter MA, et al. Plasma lipid levels in preterm neonates receiving parenteral fat emulsions. *Arch Dis Child* 1983;58:29–33.
17. Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984;104:429–35.
18. Yurdakök M, Coşkun T. Prematürelere Beslenmesi. Ankara: Abbott Yayınları, 2002.
19. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: e35.
20. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-9.
21. Dusick A, Vohr BR, Steichen J, Wright LL, Mele L, Verter J. Factors affecting growth outcome at 18 months in ELBW infants. *Pediatr Res* 1998; 43:213A.
22. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, et al. Prediction of Extrauterine Growth Retardation (EUGR) in VVLBW Infants. *Journal of Perinatology* 2003; 23:392–395.
23. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the NICHD neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107:E1-8.
24. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Laptook AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA. for the NICHD Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004; 113:1209–1215.
25. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33:106-111.
26. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989;64:1362-1366.

27. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85-91.
28. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: An inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107(2):270-3.
29. Ziegler EE. Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10:69-71.
30. Wilson D, Cairns P, Halliday H, Raid M, Mc Clure G, Dodge JA. Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 4F-11F.
31. Hay W, Lucas A, Heird W. Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 104: 1360-1368.
32. Sizun F, Westrup B. Early developmental care of preterm neonates: a call for more research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 384-9.
33. Ward RM, Beachy JG. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003; 110 (20): 8-16.
34. Fawke F. Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 374-82.
35. Ailen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 123-8.
36. Battaglia FC, Frazier TM, Helleggers AE. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. *Pediatrics* 1963; 32: 902-910.
37. Lubchenco L, Hansman C, Boyd E: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408.
38. Fanaroff AA, et al: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147.
39. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:225-44.

40. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31: 56–60.
41. te Braake FWJ, van den Akker CHP, Riedijk MA, van Goudoever JB. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 11–8.
42. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(6): 770–776.
43. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006; 26: 749–754.
44. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing Early Protein Intake Is Associated With a Reduction in Insulin-Treated Hyperglycemia in Very Preterm Infants. *Nutrition in Clinical Practice* 2012;27(3): 399-405.
45. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR, for the Pediatrix Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized control trial. *Pediatrics* 2007;120:1286–96.
46. Blanco CL, Falck A, Green BK, Cornell JE, Gong AK. Metabolic responses to early and high protein supplementation in a randomized trial evaluating the prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2008;153:535–40.
47. Micheli JL, Schutz Y: Protein; in Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds): *Nutritional Needs of the Preterm Infant, Scientific Basis and Practical Guidelines*. Pawling, Caduceus Medical Publishers, 1993, pp 29–46.
48. Chawla D, Thukral A, Agarwal R, et al. Parenteral nutrition. *Indian J Pediatr* 2008; 75:377-83.
49. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE: Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26: 614–621.
50. Roggero P, Gianni ML, Morlacchi L, et al. Blood Urea Nitrogen Concentrations in Low-birth-weight Preterm Infants During Parenteral and Enteral Nutrition. *JPGN* 2010;51: 213–215.

51. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005; 25: 130–133.
52. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (<or =1000 g) in three time periods. *J Perinatol* 2009;29: 433–437.
53. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay Jr WW. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24–32.
54. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 482–486.
55. te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147:457-461.
56. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999; 48:791-800.
57. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008; 94:245-54.
58. Bresson JL, Nancy P, Putet G, et al. Energy substrate utilization in infants receiving total parenteral nutrition with different glucose to fat ratios. *J Pediatr Res* 1989; 25:645-8.
59. Fitzgerald MJ, Goto M, Myers TF, et al. Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr* 1992; 121:951-5.
60. Kanarek KS, Santeiro ML, Malone JJ. Continuous infusion of insulin in hyperglycemic low-birth weight infants receiving parenteral nutrition with and without lipid emulsion. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:417-20.
61. Shulman RJ. New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:253-8.
62. Koletzko B: Parenteral lipid infusion in infancy: physiological basis and clinical relevance. *Clin Nutr* 2002;21(suppl 2):53–65.
63. Cooke RJ, Yeh YY, Gibson D, et al. Soybean oil emulsion administration during parenteral nutrition in the preterm infant: effect on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism. *J Pediatr* 1987; 111:767-73.
64. Smart JL. Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sci Suppl* 1990; 48:21-41.
65. Dene SC, Poindexter BB, Leitch CA. Parenteral nutrition. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 2002; 598-617.



66. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, et al. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight preterm infants. *Early Human Development* 2012;88: S25–S29.
67. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001; 6:437-49.
68. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4:121-9.
69. Martínez M, Ballabriga A. Effects of parenteral nutrition with high doses of linoleate on the developing human liver and brain. *Lipids* 1987; 22:133-8.
70. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, et al. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 255–68.
71. Hageman JR, McCulloch K, Gora P, et al. Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Crit Care Med* 1983; 11:794-8.
72. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993; 91:83-7.
73. Lloyd TR, Boucek MM. Effect of intralipid on the neonatal pulmonary bed: an echographic study. *J Pediatr* 1986; 108:130-3.
74. Pitkänen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991; 29:56-9.
75. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. (2009). *Pediatric Nutrition Handbook*(6th ed.). Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics.
76. Tsang, R.C., Uauy, R.D., Koletzko, B., Zlotkin, S.H., (Eds.) (2005) *Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*. (2nd ed.)
77. ESPGHAN Committee on Nutrition. (2010) *Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50, 1-9.
78. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2009;123;1337 DOI: 10.1542/peds.2008-0211
79. Polin RA. *Neonatology Questions and Controversies. Gastroenterology and Nutrition*. Second edition. Page 109.

80. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol* 1993; 264: G1046-1051.
81. Berseth CL, Nordyke CK, Valdes MG, Furlow BL, Go VL. Responses of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feedings in preterm and term infants. *Pediatr Res* 1992; 31: 587–590.
82. Newell SJ, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Does mechanical ventilation precipitate gastroesophageal reflux during enteral feeding? *Arch Dis Child* 1989; 64: 1352-1355.
83. Davey AM, Wagner CL, Cox C, Kendig JW. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124: 795-799.
84. Ziegler EE. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth-Weight Infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 1):8–18.
85. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Section on breastfeeding. *Pediatrics* 2012;129:e827.
86. Polberger S, R  ih   NCR, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A: Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:n332–338.
87. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, WAPM Working Group on Nutrition: Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med* 2010; 38: 233–238.
88. Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 207-219.
89. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): 343.
90. Babson, S.G., Benda, G.I. (1976) Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestations age. *Journal of Pediatrics*, 89, 814-820.
91. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda’s chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
92. Isaacs E.B., Gadian D.G., Sabatini S., Chong W.K., Quinn B.T., Fischl B.R., Lucas A. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatric Research* 2008; 63:308–314.

93. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C: Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm.[see comment]. *Lancet* 1992, 339(8788):261 – 264.
94. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27: 325–345.
95. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986–90.
96. Sweet MP, Hodgman JE, Pena I, Barton L, Pavlova Z, Ramanathan R. Two-year outcome of infants weighing 600 grams or less at birth and born 1994 through 1998. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 18-23.
97. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age  $\leq 32$  weeks. *Pediatrics International* 2008; 50: 70–75.
98. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management of VLBW infants: what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007; 31: 48-55.
99. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic Malnutrition in Neonatal Intensive Care Units: Urgent Need to Modify Practice *JPEN* 2008; 32, 2: 140
100. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26: 436–442.
101. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61: 1380–1385.
102. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O’Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; 124: 649–57.
103. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;116.1466-1473.
104. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-289.
105. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.* 1991; 119: 417–23.
106. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the

National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1–22.

107. NIH Consensus Conference Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413–8.

108. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, et al; ELGAN Study Investigators. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008;168:980–989.

109. Committee on Practice Bulletins –Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109: 1007–1019.

110. Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1989;2: 22-7.

111. Jiang J, Chiu N, Huang F, Kao H, Hsu C, Hung H, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37: 301–6.

112. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1723–1729.

113. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatrica* 2006;95: 394-403.

114. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Mar 2010;95(2):F126–31.

115. Walsh MC, Kleigman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based staging criteria. *Pediatr. Clin. North Am.* 1986; 33: 179–201.

116. Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 g. *J. Pediatr.* 1978; 92: 529–34.

117. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.

118. Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53:24-32.

119. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31:56-60.
120. Chawla D, Thukral A, Agarwal R, et al. Parenteral nutrition. *Indian J Pediatr* 2008; 75:377-83.
121. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, Oh W; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 522–529.
122. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343–347
123. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2003;7(1):34–37
124. Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics* 2009;123:e638
125. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: A nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *Jpen* 2013 May;1-9.
126. Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, Tolley EA. Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993;58: 35–42.
127. van den Akker CH, Schierbeek H, Rietveld T, Vermes A, Duvekot JJ, Steegers EA, et al. Human fetal albumin synthesis rates during different periods of gestation. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 997–1003.