

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN AGRESİF PARENTERAL NÜTRİSYON İLE BESLENEN INTRAUTERİN  
BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN VE OLMAYAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL  
BEBEKLERİN ERKEN BÜYÜME HIZLARININ KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. GÖKMEN BİLGİLİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Prof. Dr. HASAN ÖZKAN**  
**İzmir 2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim, tez konumun seşilmesi ve çalıŐmalarımın yürütülmesinde destek ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Özman'a; eğitimim süresince yetişmemde emeği olan Doç. Dr. Nuray Duman'a ve Doç. Dr. Abdullah Kumral'a; eğitim sürecimin her döneminde bana güç ve destek veren eşim, çocuklarım, aileme ve yenidoğan ailesinden kardeşlerim Dr. Didem Yeşilirmak, Dr. Sümer Sütçüoğlu, Dr. Funda Tüzün, Dr. Mustafa Dilek, Dr. Ali Haydar Sever'e; tüm öğretim üyelerine, uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. M. Gökmen Bilgili

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yenidoğan Bilim Dalı

Yandal Uzmanlık Öğrencisi

İzmir, 2009

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>SAYFA NO</u></b>
İçindekiler.....	I
Tablo listesi.....	II
Şekil listesi.....	II
Kısaltmalar.....	III
ÖZET.....	1-3
SUMMARY.....	4-5
1. GİRİŞ .....	6-7
2. GENEL BİLGİLER.....	8-16
2.1. PREMATÜRİTE .....	8-10
2.2 İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI.....	10-13
2.3 PREMATÜRE BEBEKLERİN BESLENMESİ.....	13-16
2.3.1 Enteral beslenme.....	13-15
2.3.2 Parenteral nütrisyon.....	15-16
3.HASTALAR VE YÖNTEM .....	17-19
3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi.....	17
3.2. Yöntem.....	17-19
3.3. İstatiksel analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20-25
5. TARTIŞMA.....	26-31
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33-37

## **TABLO LİSTESİ**

## **SAYFA NO**

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi tanısal kriterlerinin tanımlanması .....	18
Tablo 2. IUGR olan ve olmayan bebeklerin demografik özellikleri.....	20
Tablo 3. Taburculuk özellikleri.....	20
Tablo 4. Majör morbiditeler.....	21
Tablo 5. Beslenme özellikleri ve postnatal kilo kayıpları .....	21
Tablo 6. Büyüme hızları.....	22
Tablo 7. Tüm VLBW bebeklerde beslenme özelliklerinin büyüme hızları üzerine etkileri .....	23
Tablo 8. Üçüncü gün biyokimyasal özellikler.....	24
Tablo 9. Yedinci gün biyokimyasal özellikler.....	25
Tablo 10. Yirmisekizinci gün biyokimyasal özellikler .....	25

## **ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1. İlk 28 gün vücut ağırlığı değişiklikleri.....	22
Şekil 2. İlk altı hafta büyüme hızı değişiklikleri.....	23

## KISALTMALAR

AGA	Gestasyon yaşına uygun
BH	Büyüme hızı
BPD	Bronkopulmoner Displazi
ELBW	Aşırı düşük doğum ağırlığı
ELGAN	Aşırı düşük gestasyonel yaştaki yenidoğan
EMR	Erken membran rüptürü
EUGR	Ekstraüterin büyüme kısıtlılığı
IUGR	İntraüterin büyüme kısıtlılığı
IVH	İntraventriküler hemoraji
NEC	Nekrotizan enterokolit
IL-8	İnterlökin 8
PDA	Patent duktus arteriozus
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SGA	Gestasyonel yaşına göre küçük
TPN	Total parenteral nütrisyon
VLBW	Çok düşük doğum ağırlığı

## ÖZET

### ERKEN AGRESİF PARENTERAL NÜTRİSYON İLE BESLENEN İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN VE OLMAYAN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERİN ERKEN BÜYÜME HIZLARININ KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI

**AMAÇ:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin beslenmesinde erken, agresif parenteral beslenme kabul edilmiş beslenme şeklidir. Ancak, IUGR olan ve normal intrauterin büyüyen bebeklerin aynı hızda büyümeyi gösterip göstermediği bilinmemektedir. Kronik IUGR olan fetusta protein sentezi refrakter olabileceğinden, bu beslenme uygun olmayabilir ve farklı beslenme protokolü gerekebilir. Bu çalışma ile IUGR olan ve olmayan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 28. güne ve taburculuk zamanına değin büyüme hızlarının karşılaştırılarak araştırılması, ayrıca postnatal ağırlık kayıpları, doğum ağırlıklarına ulaşma zamanları ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması; beslenme özellikleri ve majör morbiditelerin büyüme hızlarına etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında subgrup analizi yapılması amaçlanmıştır.

**ÇALIŞMA DÜZENİ:** Retrospektif klinik vaka kontrollü çalışma.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Şubat 2006– Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) infantların dosyaları incelendi. Dosya bilgilerine tam ulaşamayan, konjenital anomalisi olan bebekler, kromozom anomalisi olan bebekler, konjenital enfeksiyonu belirlenenler, metabolik hastalığı olanlar ve 28 günden önce eksitus olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ponderal indeksi 10. persantilin altındaki bebekler (IUGR) ile 10. persantil ve üstündeki bebeklerin 28. güne ve taburculuk zamanına değin büyüme hızları, maksimum postnatal ağırlık kayıpları ve doğum ağırlıklarına ulaşma zamanları karşılaştırıldı. İlk enteral beslenme, TPN kesilmesi, tam enteral beslenmeye geçiş zamanlarının ve majör morbiditelerin (BPD, semptomatik PDA, geç başlangıçlı sepsis, ağır IVH, NEC) büyüme hızlarına etkilerinin olup olmadığı değerlendirildi. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1000 gr) arasında subgrup analizi yapıldı. IUGR olan ve olmayan bebekler hayatın üçüncü, yedinci ve 28. (daha önce taburcu olanlarda taburculuk öncesi) günlerinde BUN, serum

kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum albumin ve protein değerleri açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Belirtilen süre içinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 204 VLBW bebekten ölçütleri karşılayan 99'u (36 IUGR, 63 IUGR olmayan bebek) çalışmaya alındı. IUGR olan ve olmayan bebeklerin ortalama gebelik haftaları sırasıyla 30,3 (25-37) ve 29,9 (24-36) idi. IUGR olanların % 64'ü kız, % 36'sı erkek; olmayanların % 50'si kız, % 50'si erkekti. IUGR olan ve olmayan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları, boy ve baş çevreleri sırasıyla, 1129 gr (610-1473) ve 1115 gr (645-1490); 38,7 cm (32-44) ve 35,9 cm (30-41); 27,3 cm (23-34) ve 26,4 cm (20-30) olarak bulundu. Doğum boyları IUGR bebeklerde anlamlı olarak yüksek iken diğer demografik verilerde anlamlı farklılık görülmedi. İki grup arasında taburculuk günü ve taburculuk ağırlıkları arasında istatistiksel fark saptanmadı. Taburculuk sırasında IUGR bebeklerin %86'sında, olmayanların %81'inde ektrauterin büyüme geriliği saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sepsis dışında majör morbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grubun ilk enteral beslenme günü, tam enteral beslenme günü, TPN kesme günü, en düşük ağırlığa ulaşılan gün ve doğum ağırlığına ulaşma günü ve postnatal kilo kayıp yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Taburculuk süresine değin büyüme hızları IUGR olan ve olmayan bebeklerde sırasıyla  $21,8 \pm 5,4$  ve  $20,0 \pm 5,4$  gr/kg/gün, 28. güne değin büyüme hızları ise sırasıyla  $15,6 \pm 5,6$  ve  $16,1 \pm 5,1$  gr/kg/gün bulundu; her iki büyüme hızı açısından istatistiksel fark saptanmadı. IUGR olan ve olmayan ELBW bebekler arasında da taburculuk ve 28. gün büyüme hızları açısından fark bulunmadı. Majör morbiditeler yokluğunda IUGR olanların olmayanlardan büyüme hızlarının anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Beslenme pratiklerinin büyüme üzerine etkilerinin olmadığı görüldü. Her iki grupta da TPN toksisite bulgusu gözlenmedi.

**SONUÇ:** Erken agresif TPN ile beslenen IUGR olan ve olmayan VLBW ve ELBW bebeklerin büyüme hızları arasında anlamlı fark olmadığı; majör morbiditeler yokluğunda ise IUGR olanların olmayanlardan büyüme hızlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Taburculuk sırasında IUGR bebeklerin %86'sında, olmayanların %81'inde ektrauterin büyüme geriliği saptandı. Erken, agresif TPN ile beslenmenin IUGR olan bebekler için uygun ve güvenilir olduğu düşünülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** Erken, agresif parenteral beslenme; intrauterin büyüme geriliği; büyüme hızları; ekstrauterin büyüme geriliği.



## **SUMMARY**

### **CONTROLLED COMPARISON OF EARLY GROWTH VELOCITIES OF IUGR AND NON-IUGR VLBW INFANTS WHO RECEIVED EARLY AGGRESSIVE PARENTERAL NUTRITION**

**OBJECTIVE:** Early aggressive parenteral nutrition is the preferred way of nutritional management for VLBW infants. However, it is not known whether IUGR infants and those without IUGR grow up at a similar velocity postnatally or not. Protein synthesis may be refractory in chronically IUGR infants, therefore this kind of feeding may not be appropriate and a different feeding protocol may be required. In this study, we aimed to determine growth velocities of IUGR and non-IUGR infants until discharge and for the first 28 days; postnatal maximum weight losses, ages to regain birth weights; whether nutritional characteristics and major morbidities exert effects on growth velocities or not; perform subgroup analysis for ELBW infants and compare biochemical characteristics.

**STUDY DESIGN:** Retrospective, clinical case-controlled study.

**PATIENTS AND METHODS:** The files of very low birth weight (<1500 g) infants were assessed among ones followed in Dokuz Eylül University Neonatal Intensive Care Unit between February 2006- September 2009. Infants without full records, with congenital malformations, chromosomal abnormalities, congenital infections and metabolic diseases, and those who died before 28 days of life were excluded. Infants with a ponderal index below 10. percentile (IUGR) and those above 10. percentile were compared in terms of growth velocities for the first 28 days of life and at discharge; maximal postnatal weight losses and time to regain birth weight. Age at initial feeding, at full enteral feeding, at full enteral nutrition; and major morbidities (BPD, symptomatic PDA, late-onset sepsis, severe IVH, NEC) were assessed whether they exerted effects on growth velocities. A subgroup analysis was performed for extremely low birth weight infants (<1000 g). BUN, serum creatinine, serum electrolytes, liver function tests, serum albumin and protein levels were compared between the two groups at the third, seventh and twenty-eighth (or pre-discharge assessment if discharged before 28 days) days of life.

**RESULTS:** Among 204 VLBW infants followed in the Neonatal Intensive Care Unit during aforementioned period of time, 99 infants (36 IUGR, 63 non-IUGR) were recruited for the study. Mean gestational ages of IUGR and non-IUGR infants were 30,3 (25-37) and 29,9 (24-36) respectively. The IUGR group included 64% females and 36% males, whereas the non-IUGR group included 50% females and 50% males. Mean birth weights, lengths, head circumferences of the IUGR and non-IUGR groups were 1129 g (610-1473) and 1115 g (645-1490); 38,7 cm (32-44) and 35,9 cm (30-41) ; 27,3 cm (23-34) and 26,4 cm (20-30), respectively. Birth length was the single demographic parameter to differ significantly – higher for IUGR infants. The day of discharge and discharge weights were not significantly different. At the time of discharge, 86% of the IUGR group and 81% of the non-IUGR group had extrauterine growth retardation. Sepsis was the only major morbidity to differ significantly. There were no significant differences in terms of nutritional and initial weight loss characteristics. Growth velocities at discharge for IUGR and non-IUGR infants were  $21,8 \pm 5,4$  and  $20,0 \pm 5,4$  g/kg/d; and at 28 days were  $15,6 \pm 5,6$  and  $16,1 \pm 5,1$  g/kg/d, neither having statistical significance, nor for ELBW IUGR and non-IUGR infants. IUGR infants had significantly higher growth velocities at discharge in the absence of morbidities. Nutritional characteristics did not exert effect on growth velocities. Signs of TPN toxicities did not develop in either groups.

**CONCLUSIONS:** IUGR and non-IUGR VLBW and ELBW infants on early, aggressive TPN did not differ in terms of growth velocities. However, IUGR VLBW infants had significantly higher growth velocities at discharge in the absence of morbidities. At the time of discharge, 86% of the IUGR group and 81% of the non-IUGR group had extrauterine growth retardation. Early, aggressive TPN is considered to be safe and efficacious for IUGR infants.

**KEYWORDS:** Early aggressive parenteral nutrition; intrauterine growth retardation; growth velocities; extrauterine growth retardation.

## 1. GİRİŞ:

Çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerin beslenmesindeki temel hedef büyümeyi ve nörogelişimsel sonuçları en üst düzeye getirmek; kısa ve uzun dönemde toksisitelerden ve olumsuz sonuçlardan kaçınmaktır (1).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan her prematüre bebeğin besin gereksinimi günlük olarak değerlendirilmektedir. Buna rağmen, VLBW bebeklerin doğumda %22'si gestasyon yaşına göre düşük ağırlıkta (SGA) iken postmenstrüel yaş 36. haftaya varıldığında %97'si ağırlığa göre 10. persantilin altında kalmaktadır (2).

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 kısalmıştır (3). Erken, agresif parenteral nütrisyon, yaşamın 1. gününde parenteral aminoasit infüzyonunun başlanıp, 5. güne ulaşıldığında 3 g/kg/güne çıkılması olarak tanımlanabilir (4,5). Lipit infüzyonlarının ise hayatın ilk 24-30 saat içinde başlanıp 0.5-1 g/kg/gün artışlarla 3-3.5 g/kg/güne çıkılması önerilmektedir (4). Erken ve geç nütrisyon desteği verilenler karşılaştırıldığında, geç beslenenlerde postmenstrüel yaş 36. haftada SGA olma olasılığının 4 kat arttığı bulunmuştur; bu ise hayatın ilk 5 günü kadar kısa bir sürede kritik bir beslenme penceresi olduğunu düşündürmektedir (5). Ünitimizde de son 4 yıldır erken parenteral nütrisyon uygulaması yapılmaktadır.

VLBW doğan SGA bebeklerin 2 yaşındaki nörolojik sonuçları, doğumda ağırlığın gestasyonel yaşa uygunluğundan çok, postnatal büyüme ile daha korele bulunmuştur (6). Bu sebeple SGA bebeklerde optimum beslenme şeklinin belirlenmesi çok önemlidir.

SGA bebeklerin subpopulasyonu olan intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) olan infantların gestasyon yaşına uygun ağırlıkta (AGA) olan bebeklere göre metabolik bozukluklar göstermesi çok daha olasıdır. Hayvan çalışmaları prematüre IUGR infantlar ile prematüre AGA infantların beslenme tipi ve miktarının farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca doğumda SGA olan IUGR infantlar postnatal büyüme geriliği için daha fazla risk taşımaktadır (7).

IUGR infantlarda artmış protein desteğinin büyümeyi destekleyeceği konusunda literatür tutarsızdır ve optimal protokoller sunmamaktadır (8). Kronik olarak IUGR fetusta artmış aminoasit desteğine karşılık protein sentezi refrakter kalabilir ve kronik IUGR infant ile prematüre doğan ve normal büyüyen infanta eşit miktarda verilen aminoasit desteği ile aynı büyüme hızları sağlanamayabilir (9).

IUGR infantlarda optimum aminoasit ve enerji desteği bilinmediğinden hayvan ve insan araştırmalarına ihtiyaç olduğu açıktır. Bu amaçla, planladığımız bu retrospektif çalışmada, IUGR olan ve olmayan VLBW infantların erken, agresif beslenme ile erken (28. güne ve taburculuk zamanına dek) büyüme hızlarının retrospektif olarak karşılaştırılması hedeflenmiştir. İkincil olarak, postnatal ağırlık kayıpları, doğum ağırlıklarına ulaşma zamanları ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması; beslenme özelliklerinin ve majör morbiditelerin büyüme hızlarına etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (ELBW) arasında subgrup analizi yapılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PREMATÜRİTE

Prematürite, gebeliğin 37. gestasyonel hafta dolmadan sonlanması olarak tanımlanmaktadır. ABD’de canlı doğan 1500 gram altı bebek oranı %1.1 iken, ülkemizdeki sıklık tam olarak bilinmemektedir. Prematurite ile ilişkili olduğu kabul edilen faktörler; anne yaşı, sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, anneye ait hastalıklar (servikal ve uterus patolojisi, eklampsi), enfeksiyonlar ve madde kullanımı olarak tanımlanmıştır (10-12).

Prematüre bebekler anatomik ve fonksiyonel immatüreliliklerden dolayı bir çok problemle karşı karşıya olup bebeklerin temel sorunları ısı regülasyonu, solunum desteği ve beslenme ile ilişkilidir (10-12). Prematürelerde en sık mortalite ve morbiditeye neden olan hastalık respiratuar distres sendromudur (RDS). Yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonu düşük akciğer hacimlerinde distal alveolleri stabilize etmekten sorumlu olan surfaktanın eksikliği nedeniyle ortaya çıkan progresif solunum sıkıntısı ile karakterize klinik antitedir (11,12). Görülme sıklığı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır (10).

Surfaktan 20-24. haftadan itibaren depolanmaya başlasa da salgılanması ve amniotik sıvıda saptanması 28-32. haftadan sonradır. Surfaktanın akciğerde matür düzeylerine ulaşması 35. haftadan sonra olmaktadır. Asfiksi, hipoksemi, ve pulmoner iskemi varlığı, özellikle hipovolemi, hipotansiyon ve soğuk stres ile birlikte surfaktan sentezi baskılanabilir. Erken membran rüptürü (EMR) olan bebeklerde doğum haftası küçüldükçe RDS sıklığı artmakta, koryoamniyonitin olmadığı durumlarda kullanılan steroidlerin akciğer matüritesini ve postnatal uygulanacak surfaktana olan duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir (12).

Prematüre bebekler relatif olarak geniş vücut yüzeylerine sahip oldukları ve yeterli ısı üretemedikleri için hipotermiye eğilimlidirler. Hipotermi; hipoksi, hipoglisemi, asidoz ve ölüme kadar gidebilen sonuçlara yol açabilir. Hipoterminin önlenmesi için prematüre bebeklerin radyant ısıtıcı veya inkübatörde bakımı, ısı kaybının azaltılması ve dehidratasyonunun önlenmesi için ise ısıtılan ortamın nemlendirilmesi (%80-100) gerekmektedir (10,11).

Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması prematüre tedavisinin en önemli bölümüdür. Bu bebeklerin vücut kompozisyonu ve böbrek fonksiyonlarının bilinmesi ihtiyaçların belirlenmesi yönünden önemlidir. Erken dönemde sıvı tedavisinde yapılan yanlışlıklar patent duktus arteriosus (PDA), pulmoner ödem, kronik akciğer hastalığı, intrakranial kanama ve böbrek yetersizliği gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Prematüre bebeklerde oral beslenme gecikeceğinden uygun sıvı replasmanı ile birlikte glukoz, aminoasit, lipit ve mikronutrient ihtiyaçları intravenöz olarak verilir (10,11).

Prematüre bebeklerin yaklaşık %30'unda PDA görülür. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerde % 50'den sık rastlanır (10, 11). Doğumu izleyen günlerde özellikle solunum problemlerinin düzelmesi ile pulmoner vasküler direnç azalır ve PDA bulguları belirgin hale gelir. Sürfaktan tedavisi uygulanan prematürelerde düzelmeyi izleyen erken saatlerde PDA semptomatik hale gelir. Semptomatik PDA intraventriküler kanama (IVH), nekrotizan enterokolit (NEC), böbrek yetersizliği, kronik akciğer hastalığı ve metabolik asidoz gibi komplikasyonlara yol açabilir. Tedavisiz bırakılan PDA sol kalp yetersizliği ve pulmoner ödem sebebi olur (10,11).

Prematürelerde apne sık görülür ve enfeksiyon, konvulsiyon, hipoglisemi, hipokalsemi, IVH, anemi apne nedeni olabilir. Eğer apne hipoksi veya bradikardi ile birlikte ise miyokardial hipoksemiye düşündürür (10).

NEC, immatur intestinal sistemde vasküler, mukozal ve toksik nedenlerin yol açtığı hasarlanma olarak ifade edilir. Prematürelerde görülme sıklığı %6-12'dir. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde %9-25 oranında gözlenir. Hipoksi, iskemi, PDA, umbilikal kateter yerleştirilmesi, intrauterin büyüme geriliği, erken devrede özellikle mama ile beslenme ve enfeksiyonlar risk faktörleridir. EMR'de artan inflamatuvar sitokinler ile ilişkili olarak NEC insidansı % 14-18 artmış olarak saptanmıştır. Antenatal steroid uygulamasının intestinal matürasyonu hızlandırarak prematürelerde NEC gelişimini önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (10,11).

Premature bebekler bakteriyel ve viral enfeksiyonlara çok duyarlıdır. Yenidoğanda enfeksiyonların değerlendirilmesinde perinatal faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Apne, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon ve metabolik asidoz ile birlikte lökopeni veya lökositoz enfeksiyonu düşündüren en önemli bulgulardır. İmmun sistemin yetersizliği, ventilatör tedavisi, intravenöz beslenme, kateterizasyon ve invazif girişimler nedeniyle prematürelerde nazokomiyal enfeksiyonlar sıktır. 72 saatten uzun süren EMR'de doğuma kadar geçen süre uzadıkça enfeksiyon riski artmaktadır (10,11).

Prematüre retinopatisi, prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış olan retinalarında görülen bir oksidan hasar hastalığıdır. Doğum ağırlığı 1250 gramın altındaki bebeklerde görülme sıklığı %66 olup insidansı gestasyonel yaş ve doğum kilosu ile ters orantılı olarak artar (10,11).

Bronkopulmoner displazi (BPD), ilk kez 1967 de Northway tarafından 28. günde oksijen gereksinimi olan bebeklerde tanımlanmıştır. Ancak günümüzde postnatal 28. günde veya 32. gestasyonel haftanın altında olan prematürelerde postkonsepsiyonel 36.haftada oksijen gereksinimi değerlendirilerek (13). Kronik akciğer hastalığının etiyolojisinde prematüre doğum, barotravma, oksijen toksisitesi, enfeksiyonlar, PDA, akciğer ödemi, hava kaçakları ve aşırı sıvı verilmesi de yer

almaktadır. Son yıllarda enflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun akut akciğer zedelenmesine ve akciğer dokusunun anormal tamirine sebep olduğu, bu nedenle esas rolün inflamasyonda olduğu bildirilmektedir. Serbest oksijen radikalleri, yüksek tidal hacim ile ventilasyon ve enfeksiyonda araşidonik asit metabolitlerini aktive ederek doku harabiyetini başlatmaktadır. Üretilen vazoaktif ve enflamatuvar özellikli maddeler sürfaktan fonksiyonunu bozmakta, aktive lökositlerden salınan elastaz ve kollajenaz direk akciğer dokusunu hasarlandırmaktadır. Elastaz ve alfa-1-elastaz arasındaki dengenin bozulması alveoler septasyondaki azalmadan sorumlu tutulmaktadır. Annede vajinal ureaplasma urealyticum kolonizasyonunun BPD riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Koryoamniyonitli anne bebeklerinde akciğer matürasyonunun daha iyi olmasına karşın BPD gelişimi koryoamniyoniti olmayanlara oranla daha fazla bulunmuştur. Bu da var olan enflamasyonun doku harabiyetini arttırdığının göstergesidir (10-12).

IVH, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde % 25 civarında görülmektedir. Ve nörolojik prognozda önemli bir belirleyicisidir. Kanamanın nöropatolojik sonuçları; germinal matriks harabiyeti, periventriküler hemorajik infarkt ve hidrosefalidir. (10,11).

Beyinde lateral ventriküller ve foramen monro çevresindeki ak maddedin nekrozuna yol açan hipoksik-iskemik olaylar sonucu periventriküler lökomalazi gelişir. İntrauterin nedenler özellikle koryoamniyonitli anne bebeklerinde sıklığı artmıştır. Prematüre bebeklerde kistik değişiklikler uzun süreli nörolojik gelişimin en önemli belirleyicisidir. Serebral felç sıklığı bu vakalarda %62-100 arasında bildirilir. Spastik kuadripleji, görme bozuklukları ve konvülsiyonlar sık görülen komplikasyonlardır (10-12).

## **2.2 İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI**

Geçmişte intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve gestasyon yaşına göre küçük olma (SGA) birbiri yerine kullanılmaktaydı. Birbiriyle ilişkili olmakla beraber sinonim değildirlen. IUGR, optimum intrauterin büyümenin sağlanamaması iken, SGA popülasyon normlarına göre düşük ağırlıkta olan bir bebeği tanımlar. SGA bebekler, doğum kilolarının gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olması veya ortalamadan iki standart deviasyondan fazla düşük olması olarak tanımlanırlar (14). Tüm gebeliklerin %3-10'u IUGR ile ilişkilidir; toplumun %2,5-10'u SGA statüsündedir. IUGR olan bebekler SGA olabilir veya olmayabilir; ya da SGA bebek IUGR'ye yol açan büyümeyi kısıtlayıcı süreçten etkilenmemiş olabilir. Doğumdaki ağırlık parametreleri IUGR belirlemede duyarlı olmayabilir. Ponderal indeks (ağırlık/boyun kübü) ve diğer vücut oranı ölçümleri ek IUGR vakalarını belirlemede yararlı olabilir. Plasenta yetmezliğine bağlı IUGR sıklıkla ağırlığı boydan ve özellikle baş çevresinden fazla etkiler; azalmış ponderal indeks ve küçük, göreceli korunmuş baş çevresi ile kendini belli eder. İkinci trimester fetal

antropometrik ve biyometrik ultrasonografi ideal ağırlığı tahmin etmede kullanılabilir; tahmini ağırlıktan herhangi bir sapma IUGR olarak değerlendirilmelidir. Büyüme potansiyeli realizasyon indeksi, ağırlık, baş, abdominal ve uyluk çevrelerinin standartlardan sapmasını değerlendirir. Her bir büyüme parametresinin gestasyonel yaşa uygun değerinden sapmayı içeren neonatal büyüme değerlendirme skoru hesaplanması ile bu indeks doğum sonrasında yenidoğana uygulanır. Yenidoğan büyüme değerlendirme skorunun sıfır olması ideal büyümeye, 20'den büyük olması IUGR'ye (her zaman SGA'ya değil) işaret eder (15).

Gebeliğin erken safhalarında azalmış fetal büyüme SGA bebeklerin %20'sini oluşturur. Bunlarda simetrik büyüme geriliği görülür: baş çevresi, boy ve ağırlık aynı oranda etkilenir. Konjenital viral enfeksiyonlar ilk trimesterde olduğunda en olumsuz etkileri görülür. Tek gen delesyonları ve kromozom bozuklukları da erken evrede intrauterin büyümeyi etkiler. Çok erken başlangıçlı büyüme geriliği diyabetik anne bebeklerinde görülebilir.

Geç başlangıçlı büyüme geriliği sıklıkla üçüncü trimesterde uteroplasental fonksiyonun bozulması veya nutrisyonel eksiklik ile ilişkilidir. Bu bebeklerin antropometrik bulgularında göreceli olarak korunmuş baş çevresi ve daha ciddi etkilenmiş ağırlık ve somatik organ büyümesi görülür. Geç başlangıçlı SGA'da dalak, karaciğer, adrenal, timus ve yağ dokusu en çok etkilenir. Beyin gelişiminin göreceli korunması fetal distres periyotlarında iyi oksijenlenmiş kanın kalp debisinin redistribüsyonu sonrasında beyni perfüze etmesi sebebiyledir (15).

SGA bebeklerin çoğunda kordosentez veya umbilikal arter Doppler incelemesiyle belirlenebilen subklinik kronik fetal hipoksi vardır.

Stabilize olup gestasyonel yaşı belirlenen SGA bebek için daha ayrıntılı incelenip tanısal çalışmalar şu şekilde yönlendirilmelidir (15):

A. Hikaye ve fizik muayene

B. Doğru büyüme parametreleri

C. Bulgular:

1. Dismorfik bulgular şunları düşündürür:

a) Kromozom bozukluğu

b) Sendrom

c) Fetal ilaç maruziyeti

2. Döküntü, peteşi, hepatosplenomegali ve oküler patolojik değişiklikler şunları düşündürür:

a) Toksoplazma

b) Rubella

c) Sitomegalovirüs



d) Diğer enfeksiyonlar

3. Bir ve ikinci bulguların yokluğu şunları düşündürür:

a) Kronik fetal hipoksi

b) Konstüsyonel faktörler

c) Genetik faktörler

d) Nütrisyonel faktörler

e) Toksinler

f) Plasenta (örn; ikizler)

g) Bilinmeyen sebepler

Üçüncü gruptaki en sık tanımlanabilir sebep çoğul gebeliklerdir.

IUGR bebeklerde perinatal mortalite AGA bebeklere oranla 10-20 kat fazladır. Doğum asfiksisi, asfiksiye bağlı multisistem bozukluklar (hipoksik-iskemik ensefalopati, persistan fetal dolaşım, kardiyomyopati) ve letal konjenital anomaliler yüksek mortalite hızına katkıda bulunan temel faktörlerdir. RDS gibi prematüre problemleri de IUGR'da daha sık görülür. Nörolojik ve diğer morbiditeler de AGA bebeklere göre 5-10 kat daha sıktır.

Perinatal asfiksi ve sekelleri IUGR bebeklerin en önemli problemidir. Doğumda yeterli resusitasyon yapılmazsa ve Apgar skorları düşükse intrapartum ve neonatal asfiksinin kombinasyonu santral sinir sistemi hasarlanmasını artırır. Perinatal asfiksinin sekelleri hipoksik-iskemik ensefalopati, iskemik kalp yetmezliği, mekonyum aspirasyon pnömonisi, persistan fetal dolaşım, gastrointestinal perforasyon ve akut tübüler nekrozdur. Bu sekellere hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar eşlik eder. Bu problemlerin yokluğunda IUGR bebeklerde hipokalsemi daha sık gözükmez.

Erken enteral beslenme ve TPN ile SGA bebekte açlık hipoglisemisi sıklığı azalmıştır. Hayatın ilk üç gününde tam kan glukozu 45 mg/dL'nin altında ise ve semptom yoksa, erken beslenme veya 4-8 mg/kg/dakika olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanmalı, semptom, özellikle de konvülsiyon varlığında 200 mg/kg iv glukoz %10'luk çözelti içinde mini bolus şeklinde verilir, sonra infüzyona geçilir. Hipoglisemi için en riskli bebekler asfiksiye maruz kalanlar ve ponderal indekse göre en az büyümüş olanlardır (15). SGA bebeklerde hipoglisemi veya hipoksi veya her ikisi termal instabiliteye katkıda bulunabilir. Nötral termal çevre aşırı ısı kayıplarının önlenmesine ve uygun postnatal büyümenin sağlanmasına katkıda bulunur.

Aynı kilodaki prematüre bebeklere göre SGA olanlarda postnatal kilo kaybı sıklıkla daha düşüktür; bu bebekler maturasyonel olarak daha erken yeterli kalori alımını sağlarlar. Prematüre ve AGA bebeklere göre daha hızlı büyüdükleri halde, fekal yağ ve protein atılımları daha fazladır.

IUGR olan bebeklerde postnatal büyüme kısmen sebebe, postnatal beslenmeye ve sosyal çevreye bağlıdır (16,17). Yeterli postnatal kalori varlığında ponderal indeksi düşük veya asimetric büyüme geriliği olanlarda büyüme fazında ivmelenme görülür. Optimal çevre sağlandığında gebeliğin geç döneminde büyümenin etkilendiği bebeklerin %90'ı iki yaş civarında yakalama büyümesi yapar; SGA olmasına rağmen normal doğum boyu olanlarda yakalama büyümesi daha olasıdır (18).

## **2.3 PREMATÜRE BEBEKLERİN BESLENMESİ**

### **2.3.1 Enteral beslenme**

Erken besin eksikliklerinin uzun dönem sonuçları hakkında kanıtlar artmaktadır. Özellikle ELBW bebeklerde uygun besin desteği sağlanması oldukça güçtür. Bu bebeklerin hemen tümünde neonatal yoğun bakım ünitesinde kaldıkları süre içinde ciddi büyüme geriliği gelişir (19).

Kalori ihtiyaçlarının tahmini aynı postkonsepsiyonal yaştaki bebeğin postnatal büyümesinin in utero normal bir fetusun büyümesine yaklaşık olması öngörüsüne dayanır. Bu ihtiyaçlar hasta prematüre bebeklerin artmış kalori ihtiyaçlarını hesaba katmamaktadır. SGA bebeklerin büyüme hızlarının gestasyon yaşına göre büyük olan bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir; bu da SGA bebeklerin daha çok nütrient/kg ihtiyacı olabileceğini düşündürmektedir (20). Enteral olarak 120-130 kcal/kg/gün kalori alımı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çoğunda 15-20 gr/gün kilo alımını, in utero büyüme oranlarına benzer şekilde sağlar (21). SGA veya hasta bebekler bu büyüme hızlarını yakalamak için daha çok enerjiye ihtiyaç duyabilir. IUGR olan bebekler sıklıkla büyüme için daha fazla kaloriye ihtiyaç duyarlar çünkü idame enerji ihtiyaçları ve yeni doku sentezi için enerji harcamaları daha yüksektir. ELBW bebeklerde kısıtlı verilere dayanarak hedef enteral enerji alımı 130-140 kcal/kg/gün olabilir (22).

Anne sütündeki başlıca karbonhidrat laktozdur (6,2-7,2 gr/dl) ve kalorik ihtiyacın %40-50'sini sağlar. Prematüre bebeklerde düşük laktaz aktivitesine rağmen laktoz iyi tolere edilir (23).

Klinik verilerdeki eksikliklere rağmen ELBW bebeklerde 3,5-4 gr/kg/gün protein alımı önerilmektedir (24). Protein ihtiyaçlarının belirlenmesinde kalori alımı göz önünde bulundurulmalıdır. VLBW bebeklerde 115-120 kcal/kg/gün kaloriyle birlikte 3-3,6 gr/kg/gün protein alımı eşit kalori ve daha düşük protein alımı veya eşit protein ve daha yüksek kalori alımına göre daha iyi kilo alımı sağlar (21).

Büyümekte olan prematüre bebeklerde yağlar temel enerji kaynaklarıdır. Anne sütünün yağ içeriği 3 günlük laktasyonda 2 gr/dl, matür sütte 4-5 gr/dl'dir ve geniş bireysel değişiklikler mümkündür. Prematüre mamalarının tavsiye edilen yağ içeriği 4,4-5,7 gr/100 kcal'dir (total enerjinin %40-50'si). Esansiyel yağ asitlerinin önerilen miktarları prematüre ve term bebekler için

aynıdır. Cochrane derlemesinde uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin (DHA ve AA) mamalara eklenmesinin açık bir yararının olmadığını desteklemektedir (25). Ancak anne sütünde bulunması sebebiyle çoğu mama üreticisi bu iki uzun zincirli yağ asitini mamalara eklemektedir.

Anne sütünün prematüre bebeklere yararının en önemli kanıtı NEC insidansının azalmasıdır (26). Diğer faydaları mide boşalmasının olumlu etkilenmesi, enfeksiyonlarda azalma ve muhtemelen nörokognitif gelişmenin daha iyi olmasıdır (20). Anne sütü prematüre bebeklerin tüm ihtiyaçlarını karşılamaz; çoğu prematüre bebeğin optimal desteklenmesi için anne sütü protein, kalsiyum, fosfor, sodyum, çinko, vitaminler ve muhtemelen enerji açısından yeterli değildir. Anne sütü güçlendiricisinin anne sütüne eklenmesiyle mama ile beslenen bebeklere göre biraz daha az büyüme hızları görülebilir, ancak taburculuk daha erken sağlanabilir (26). Anne sütü güçlendiricileri doğum ağırlığı 1500 gr'ın altındaki bebeklerde kullanılmalı, 2000 gr'ın altındakilerde de düşünülmelidir. Prematüre mamaları azalmış miktarda laktoz (%40-50) içerir; geri kalan karbonhidrat içeriği glukoz polimerleri şeklindedir. Böylece, düşük ozmolaliteli mama elde edilir (300 mOsm veya daha az; kalori yoğunluğu 80 kcal/dl). Yağ içeriğinin %20-50'si orta zincirli trigliseritlerdir (MCT); bunların gerekliliği belirsizdir (21). Protein içeriği term mamalarına göre daha yüksektir (2,7-3 gr/100 kcal). Prematüre mamalarında başlıca whey proteini bulunur ve optimale yakın aminoasit alımı sağlayabilir, kalsiyum ve fosfor içeriği de daha yüksektir.

Minimal enteral beslenme, somatik büyümeyi destekleyecek kadar yeterli kalori içermeyen, hipokalorik, düşük kalorili enteral beslenmeyi içerir. Prematüre gastrointestinal yolun matürasyonu, karaciğer disfonksiyonunun azalması ve beslenme toleransının artırılması öngörülen faydalarıdır. NEC insidansında artış olmaksızın minimal enteral beslenmenin faydalarına dair direkt ve indirekt kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalar genellikle ELBW ve 28 haftanın altındaki bebeklerde olup, erken beslenme 2-3 günlük iken 12-24 mL/kg/gün olarak başlanmıştır. Cochrane derlemesinde minimal enteral beslenmenin tam enteral beslenmeye geçiş zamanını, beslenmenin kesildiği toplam günsayısını ve hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (27). Mekanik ventilasyon ihtiyacı ve umbilikal arter kateteri varlığı minimal enteral beslenmenin başlatılmasına engel değildir. Az miktarda anne sütü veya prematüre maması (1-2 mL/kg, 2-3 saatte bir) iyi tolere edilir ve intestinal atrofi gelişimini engelleyebilir (28). Beslenmenin artırılmasında sık kullanılan yaklaşım, bebek bir gün önceki beslenmeyi tolere ettiyse 20 mL/kg/gün ile ilerlemektir (20). ELBW bebeklerde 5-10 gün küçük volüm ile beslenme (20 mL/kg/gün) NEC insidansını azaltmak için düşünülmelidir. ELBW bebeklerde tam enteral beslenmeye geçildiğinde (sıklıkla 150-160 mL/kg/gün) protein ve nonprotein kalori eklenerek prematüre mamasının dansitesinin 90 kcal/dL'ye çıkarılması mutlaka düşünülmelidir: mevcut mamalar büyümenin yakalanması için yeterli nütrient içermemektedirler (19). Yüksek oranda görülen hiponatremiden kaçınmak için,

hem büyüme hem de gelişime olumlu katkısı olabilecek sodyum klorür suplementasyonu (2-4 mEq/kg/gün) da düşünülmelidir.

### 2.3.2 Parenteral nütrisyon

ELBW bebeklerde, özellikle erken postnatal yaşamda, nütrisyonel destek hemen tamamen parenteral yola bağımlıdır. Bu bebeklerin ilk iki hafta içindeki beslenme ihtiyaçları nadiren karşılanır (29). ELBW bebeklerde büyüme geriliği neredeyse evrenseldir, ancak erken parenteral nütrisyonun (TPN) kayıpları en aza indirerek büyüme sonuçlarını düzeltebileceği konusunda kanıtlar giderek artmaktadır (19,30). Wilson ve ark. VLBW bebeklerde erken, agresif TPN'in erken enteral beslenme ile birlikte uygulanmasının olumsuz klinik sonuçlar ve metabolik bozukluklar olmaksızın büyüme geriliğini azaltacağını göstermiştir (31). TPN çözeltileri hala gelişmekle beraber ilk kullanımdaki hallerine göre belirgin gelişme göstermiş ve komplikasyonlar azalmıştır.

Parenteral beslenme sırasında normal büyümenin desteklenmesi için enerjinin çoğu yağ ve glukozdan sağlanmak üzere 90-100 kcal/kg/güne ihtiyaç vardır. Enerji gereksinimi ELBW bebeklerde daha yüksek olabilir (32).

Prematüre bebeklerin bazal glukoz üretimi ve kullanımı 7,7-7,9 mg/kg/dakikadır. Beyin ağırlığı : vücut ağırlığı oranının term bebeklere göre fazla olması ve azalmış yağ depoları ELBW bebeklerde daha yüksek glukoz üretimine katkıda bulunur (33).

ELBW bebeklerde yeterli protein sağlanamaması uzun dönem sonuçlara önemli etkilerde bulunur. Fetüse 26. gebelik haftasında plasentadan 3,5 kg/gün aminoasit sağlanır ve günlük 1,8-2,2 gr protein vücuda kazandırılır. Aminoasit almayıp yalnız glukoz alan ELBW bebekler günlük 1,2 gr/kg protein kaybederler (34). Bu günlük endojen proteinin %1-2'lik kaybına denk gelir. Birkaç gün içinde in utero protein kazanımı ile postnatal protein kaybı arasındaki fark giderek artar. Erken parenteral aminoasit sağlanması bu eksikliği total kalori alımı düşük olsa bile giderebilir. Protein ihtiyaçlarının premature bebekler için 2,5-3,5 gr/kg/gün olduğu tahmin edilmektedir; aşırı prematürelikte bu ihtiyaçlar daha da yüksek olacaktır.

Prematüre bebeklere erken parenteral aminoasit verilmesinin etkinliği çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir (30,35). Çalışmaların tümünde düşük kalori alımına rağmen (50 kcal/kg/gün) erken parenteral aminoasit verilen bebeklerde pozitif nitrojen dengesi gösterilmiştir. Sonuç olarak ELBW bebeklere 1. gün parenteral aminoasit başlanması ile endojen protein depoları kolaylıkla korunabilir. Thureen ve ark. doğumdan hemen sonra düşük (1 gr/kg/gün) ile yüksek (3 gr/kg/gün) aminoasit uygulamasını karşılaştırmışlar ve orta düzeyde kalori alımına rağmen daha yüksek aminoasit alımının anlamlı olarak daha fazla protein kazanımını sağladığını göstermişlerdir (36).

Akut aminoasit toksisitesinin göstergeleri olarak kan üre azotu (BUN) ve plazma aminogramları kullanıldığında 3 gr/kg/gün erken aminoasit alımı 1 gr/kg/gün kadar güvenilir gözükmektedir. Kalori alımı 50 kcal/kg/gün'den 80 kcal/kg/gün'e çıktığında 3 gr/kg/gün'lük aminoasit desteği intrauterin büyüme hızlarına denk olarak 15 gr/kg/gün'e çıkar.

İntravenöz lipitler esansiyel yağ asiti eksikliğini engellemek için ve protein dışı enerji kaynağı olarak önemlidir. Prematüre bebeklerde esansiyel yağ asiti eksikliğinin biyokimyasal kanıtı 72 saat içinde görülür; en az 0,5-1 gr/kg/gün iv lipit ile bu durum önlenir. Enerji ihtiyaçlarını karşılamak için ek iv lipit erken postnatal yaşamda gereklidir. Lipit infüzyonu 24 saate yayılmalı ve 3-4 gr/kg/gün'ü geçmemelidir. Trigliserit konsantrasyonları 150-200 mg/dl'nin altında tutulmalıdır (37).

Kolestaz ve katatere bağlı komplikasyonlar TPN'nin primer komplikasyonlarıdır. TPN ile ilgili kolestazda direk hiperbilirubinemi ve GGT yüksekliği görülür, ALT ve AST yüksekliği geç bulgudur. TPN'nin kesilmesi ve enteral beslenmenin başlanmasıyla sıklıkla kolestaz geriler. Enfeksiyon periferik ve santral kataterlere bağlı en sık ciddi komplikasyonudur. En sık rastlanan bakteriyel ajanlar *S. epidermidis* ve *S. aureus*; en sık fungal etkenler *C. albicans* ve *M. furfur*'dur (38-40). Sepsis insidansı TPN süresinin artmasıyla ve kolestazla artar.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu çalışma, Şubat 2006– Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) IUGR olan ve olmayan bebeklerden belirlenen ölçütlere uyanlar seçilerek vaka kontrollü ve retrospektif olarak yapıldı.

**3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi:** Dosya bilgilerine tam ulaşamayan, konjenital anomalisi olan bebekler, kromozom anomalisi olan bebekler, TORCH (Toksoplazma, diğer, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs) enfeksiyonu belirlenenler ve 28 günden önce eksitus olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

**3.2. Yöntem:** Tüm veriler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yatan Hasta Arşivi'nden imza karşılığı alınan hasta dosyalarından edinilmiştir. Belirtilen süre içerisinde çalışmaya alınan tüm IUGR olan ve olmayan demografik özellikleri (gebelik haftası, cinsiyet, doğumda ağırlık, boy ve baş çevresi, çoğul gebelik), ağırlık takipleri (ilk 28 gün günlük, sonra haftalık ve taburculuk sırasında), en düşük doğum ağırlığının olduğu gün ve doğum ağırlığına ulaşma günü, taburculuk günü, beslenme özellikleri (ilk enteral beslenme, tam enteral beslenmeye geçiş ve parenteral nütrisyon (TPN) kesme günü), majör morbiditeler (BPD, semptomatik PDA, geç başlangıçlı sepsis, ağır intraventricüler kanama (IVH), NEC), biyokimyasal özellikler (hayatın üçüncü, yedinci ve 28. (daha önce taburcu olanlarda taburculuk öncesi) kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, total ve direk bilirubin, total protein ve albumin)) kaydedildi.

IUGR, ponderal indeksin [ $\text{ağırlık (gr)} \times 100/\text{boy}^3 \text{ (cm)}$ ] 10. persantilin altında olması olarak tanımlandı (14, 15, 41, 42). SGA ve ekstrauterin büyüme geriliği (EUGR), Fenton eğrisine göre ağırlığın sırasıyla doğumda ve taburculukta 10. persantilin altında olması olarak tanımlandı (43). BPD, güncellenmiş tanısal kriterlere göre tanımlandı (Tablo 1) (13). 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 diastolik hipotansiyon, oksijenizasyonun bozulması, ventilasyon ihtiyaçlarının artması ve metabolik asidoz varlığı) olarak tanımlandı (44). Geç başlangıçlı sepsis, 72 saatten büyük bebeklerde septisemiyle uyumlu klinik ve laboratuvar bulgular varlığında kan veya serebrospinal sıvı kültürü pozitifliği veya beş gün ve üzeri antibiyotik kullanımı gerektiren kültür negatif klinik infeksiyon olarak tanımlandı (45-47). Ağır IVH, Papile sınıflandırmasına göre evre 3 ve 4 hemoraji olarak tanımlandı (48). Kesin NEC, modifiye Bell evrelendirmesine göre IIA ve üzeri olması olarak tanımlandı (49).

**Tablo 1. BPD için tanısal kriterler****Gestasyonel hafta < 32 hafta****Gestasyonel hafta ≥ 32 hafta**

<b>Değerlendirme Zamanı</b>	
Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken, hangisi önce gelirse	Postnatal yaşı 28 günden büyük fakat 56 günden küçük veya taburcu olurken, hangisi önce gelirse
<b>En az 28 gün %21'den fazla oksijen ile tedavi edilmiş olmak ve</b>	
Hafif BPD: Postmenstrüel 36. haftada (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) oda havasını solumak	Postnatal 56. gününde (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) oda havasını solumak
Orta BPD: Postmenstrüel 36. haftada (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) <%30 oksijene ihtiyacı olmak	Postnatal 56. gününde (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) <%30 oksijene ihtiyacı olmak
Ağır BPD: Postmenstrüel 36. haftada (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak	Postnatal 56 günde (veya taburcu olurken hangisi önce gelirse) ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak

IUGR olan ve olmayan bebeklerin demografik verileri, maksimum postnatal ağırlık kayıpları ve doğum ağırlıklarına ulaşma zamanları, taburculuk günü ve ağırlığı, beslenme özellikleri ve majör morbiditeleri karşılaştırıldı.

Büyüme hızları (gr/kg/gün), doğum ağırlığına ulaşma günü ile taburculuk günü (BH<sub>T</sub>) ve postnatal 28. gün (BH<sub>28</sub>) arasındaki süre olmak üzere iki farklı zaman dilimi arasında aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

$$BH_T = 1000 \times ([A_T - A_D] / A_D) / [t_T - t_D],$$

$$BH_{28} = 1000 \times ([A_{28} - A_D] / A_D) / [28 - t_D].$$

Bu formüllerde A<sub>T</sub>: taburculuk sırasında doğum ağırlığı, A<sub>D</sub>: doğum ağırlığı, A<sub>28</sub>: 28. günde ağırlık, t<sub>T</sub>: taburculuk günü, t<sub>D</sub>: doğum ağırlığına ulaşılan gün olarak tanımlandı (45,50,51).

Büyüme hızları, IUGR olan ve olmayan VLBW bebekler ve IUGR olan ve olmayan ELBW (<1000 gr) bebekler arasında karşılaştırıldı. Majör morbidite yokluğunda her iki

grubun büyüme hızları karşılaştırıldı. Taburculukta EUGR oranları karşılaştırıldı. Ortanca değer veya daha öncesinde enteral beslenme başlanan, total parenteral beslenmesi kesilen ve tam enteral beslenmeye geçen hastalar ile ortanca değerden daha uzun sürede bu üç parametrenin ulaşıldığı VLBW bebeklerin büyüme hızları karşılaştırıldı.

IUGR olan ve olmayan bebekler hayatın üçüncü, yedinci ve 28. (daha önce taburcu olanlarda taburculuk öncesi) günlerinde kan BUN, serum kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum albumin ve protein değerleri açısından karşılaştırıldı.

**3.3. İstatistiksel analiz:** Çalışmadan sağlanan verilerin istatistiksel değerlendirmeleri “SPSS 15.0 for Windows” bilgisayar istatistik programı ile yapıldı.

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SD) olarak tanımlandı ve student t-test ile karşılaştırıldı. Tekrarlanan ölçümlerin varyans analizi değişkenlikleri ANOVA testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri  $\leq 0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Şubat 2006– Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 204 VLBW (<1500 gr) bebekten ölçütleri karşılayan 99'u (36 IUGR, 63 IUGR olmayan bebek) çalışmaya alındı. Dosya bilgilerine tam ulaşılamayan, konjenital anomalisi olan bebekler, kromozom anomalisi olan bebekler, TORCH enfeksiyonu belirlenenler, metabolik hastalığı olanlar ve 28 günden önce eksitus olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

IUGR olan ve olmayan bebeklerin ortalama gebelik haftaları sırasıyla 30,3 (25-37) ve 29,9 (24-36) idi. IUGR olanların % 64'ü kız, % 36'sı erkek; olmayanların % 50'si kız, % 50'si erkekti. IUGR olan ve olmayan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları, boy ve baş çevreleri sırasıyla, 1129 gr (610-1473) ve 1115 gr (645-1490); 38,7 (32-44) cm ve 35,9 (30-41) cm; 27,3 cm (23-34) ve 26,4 cm (20-30) olarak bulundu. Çoğul gebelik, IUGR grubunda % 42 ve IUGR olmayan grupta % 37 oranında saptandı. Doğum boyları IUGR bebeklerde anlamlı olarak yüksek iken diğer demografik verilerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2. IUGR olan ve olmayan bebeklerin demografik özellikleri**

	IUGR grubu (n=36)	IUGR olmayan grup (n=63)	P değerleri
Gebelik haftası*	30,3 ± 3,2	29,9 ± 2,9	0,481
Cinsiyet (E/K)	13/23	31/31	0,183
Doğum ağırlığı*	1129 ± 246	1115 ± 251	0,799
Doğumda boy*	38,7 ± 2,9	35,9 ± 3,2	0,000
Doğumda baş çevresi*	27,3 ± 2,5	26,4 ± 2,3	0,057
Çoğul gebelik (n)	15	23	0,654

\*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

IUGR olan ve olmayan bebeklerin ortalama taburculuk günleri sırasıyla 43,6 (7-101) ve 44,3 (8-104) idi; ortalama taburculuk kiloları ise 1851 gr (1330-1910) ve 1827 gr (1600-3380) idi. İki grup arasında taburculuk günü ve taburculuk ağırlıkları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Taburculuk sırasında IUGR bebeklerin %86'sında, olmayanların %81'inde ekstrauterin büyüme geriliği (EUGR) saptandı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3. Taburculuk özellikleri**

	IUGR grubu (n=36)	IUGR olmayan grup (n=63)	P değerleri
Taburculuk günü*	43,6 ± 24,6	44,3 ± 23,4	0,896
Taburculuk kilosu*	1851 ± 263	1827 ± 353	0,734
Taburculukta EUGR oranı	31/36	41/63	0,513

\*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Sepsis dışında majör morbiditeler açısından fark saptanmazken sepsis IUGR bebeklerde anlamlı olarak daha sık saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4. Majör morbiditeler**

	IUGR (n =36)	IUGR olmayan (n = 63)	P değeri
BPD n (%)	3 (8,3)	10 (16)	0,273
Semptomatik PDA n (%)	12 (33)	20 (32)	0,913
Geç sepsis n (%)	20 (55)	21 (33)	0,000
Ağır IVH n (%)	0 (0)	1 (1)	0,408
NEC n (%)	4 (11)	9 (14)	0,289

IUGR olan ve olmayan bebeklerin sırasıyla ilk enteral beslenme günü (sırasıyla  $4,8 \pm 6,2$  ve  $4,7 \pm 5,4$ ), tam enteral beslenme günü ( $24,9 \pm 17,1$  ve  $23,4 \pm 17,4$ ), TPN kesme günü (sırasıyla  $22,7 \pm 17,4$  ve  $20,1 \pm 16,7$ ), en düşük ağırlığa ulaşılan gün (sırasıyla  $2,8 \pm 1,4$  ve  $3,2 \pm 1,7$ ) ve doğum ağırlığına ulaşma günü (sırasıyla  $9,4 \pm 7,4$  ve  $9,8 \pm 5,5$ ) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Maksimum postnatal kilo kayıp yüzdeleri IUGR olan ve olmayan bebeklerde sırasıyla  $\%6,8 \pm 2,5$  ve  $\%7,7 \pm 1,7$  olarak bulundu; istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 5, Şekil 1 ve 2).

**Tablo 5. Beslenme özellikleri ve postnatal kilo kayıpları**

	IUGR grubu	IUGR olmayan grup	P değerleri
İlk enteral beslenme günü*	$4,8 \pm 6,2$	$4,7 \pm 5,4$	0,903
Tam enteral beslenme günü*	$24,9 \pm 17,1$	$23,4 \pm 17,4$	0,678
TPN kesme günü*	$22,7 \pm 17,4$	$20,1 \pm 16,7$	0,473
En düşük ağırlığın olduğu gün*	$2,8 \pm 1,4$	$3,2 \pm 1,7$	0,255
Doğum ağırlığına ulaşma günü*	$9,4 \pm 7,4$	$9,8 \pm 5,5$	0,754
Maksimum postnatal kilokayı (gr)*	$77,3 \pm 62,9$	$86,9 \pm 44,9$	0,391
Postnatal kilo kaybı yüzdesi*	$6,8 \pm 2,5$	$7,7 \pm 1,7$	0,391

\*Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

Tüm VLBW bebeklerin 24-37 gestasyonel haftalar arasında 28. gün büyüme hızı  $16,0 \pm 5,2$  gr/kg/gün iken taburculuğa değin bakıldığında  $20,6 \pm 5,5$  gr/kg/gün olarak saptandı. İlk 28 günde major morbiditeler olmaksızın büyüme hızı  $18,3 \pm 4,7$  gr/kg/gün olarak bulundu (major morbiditesi olan bebeklerin büyüme hızı:  $14,7 \pm 5,1$  gr/kg/gün,  $p=0,005$ ).

Taburculuk süresine değin büyüme hızları IUGR olan ve olmayan bebeklerde sırasıyla  $21,8 \pm 5,4$  ve  $20,0 \pm 5,4$  gr/kg/gün, 28. güne değin büyüme hızları ise sırasıyla  $15,6 \pm 5,6$  ve  $16,1 \pm 5,1$  gr/kg/gün bulundu, her iki büyüme hızı açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 6, Şekil 1,2). IUGR olan ve olmayan ELBW bebekler arasında da taburculuk ve 28.

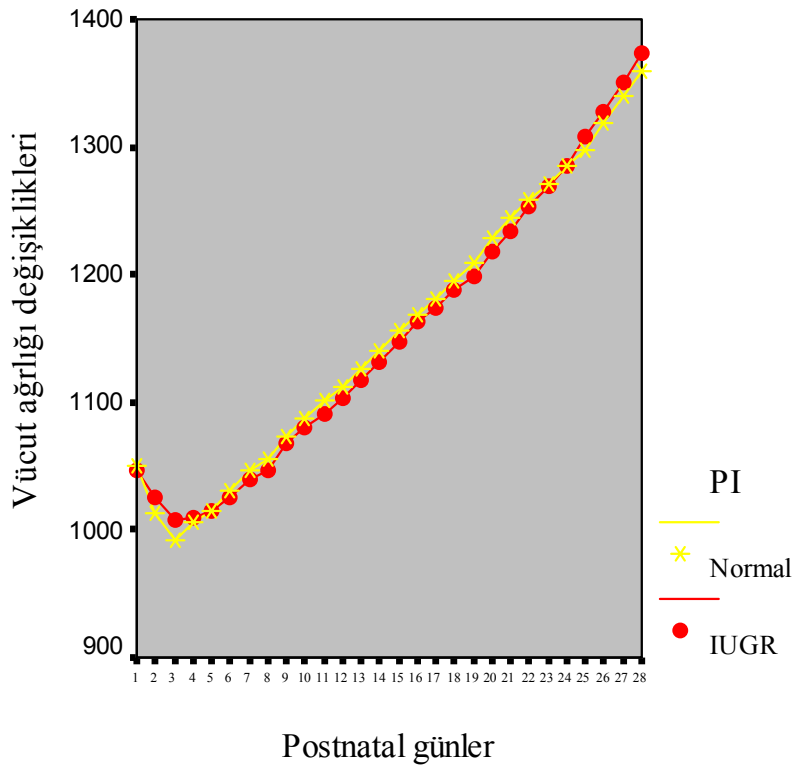
gün büyüme hızları açısından fark bulunmadı. Majör morbidite yokluğunda taburculuk büyüme hızları IUGR olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla,  $23,7 \pm 5,5$  ve  $19,3 \pm 4,9$  gr/kg/gün).

**Tablo 6. Büyüme hızları**

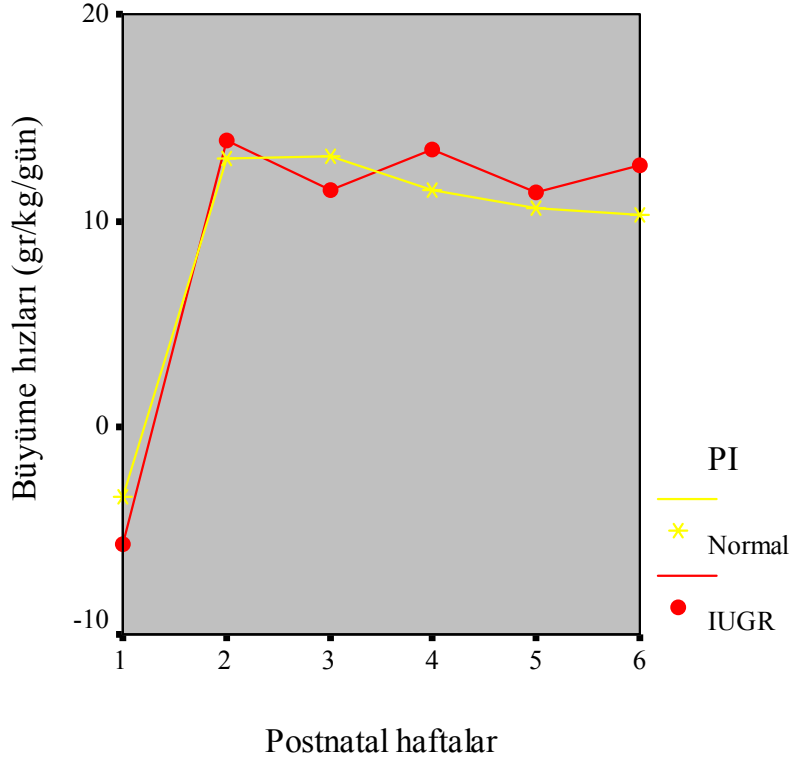
	IUGR grubu	IUGR olmayan grup	P değeri
Taburculuk süresine değin büyüme hızları*	$21,8 \pm 5,4$	$20,0 \pm 5,4$	0,221
28. güne değin büyüme hızları*	$15,6 \pm 5,6$	$16,1 \pm 5,1$	0,688
1000 gr altı için taburculuk süresine değin büyüme hızları ( $n_{IUGR} :12, n_{non-IUGR} :23$ )*	$23,4 \pm 6,2$	$22,9 \pm 5,0$	0,789
1000 gr altı için 28. güne değin büyüme hızı ( $n_{IUGR} :12, n_{non-IUGR} :22$ )*	$14,4 \pm 4,8$	$16,3 \pm 4,6$	0,272
Majör morbidite yokluğunda taburculuk büyüme hızları ( $n_{IUGR} :13, n_{non-IUGR} :30$ )*	$23,7 \pm 5,5$	$19,3 \pm 4,9$	0,018

\*Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

Şekil 1. İlk 28 gün vücut ağırlığı değişiklikleri



Şekil 2. İlk altı hafta büyüme hızı değişiklikleri



Daha erken ( $\leq$  ortalanca değer ) enteral beslenme başlanan, parenteral beslenmesi kesilen ve tam enteral beslenmeye geçen VLBW bebeklerin daha geç ( $>$  ortalanca değer ) olanlara benzer 28. gün ve taburculuk büyüme hızları olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7. Tüm VLBW bebeklerde beslenme özelliklerinin büyüme hızları (BH) (gr/kg/gün) üzerine etkileri**

Beslenme özellikleri	Taburculuk BH	28. gün BH
İlk enteral beslenme günü $\leq$ ortalanca değer*	19,9 $\pm$ 5,3	16,6 $\pm$ 5,2
İlk enteral beslenme günü $>$ ortalanca değer*	21,5 $\pm$ 5,5	15,4 $\pm$ 5,2
P değeri	0,170	0,361
TPN kesilme günü $\leq$ ortalanca değer*	20,0 $\pm$ 5,4	17,0 $\pm$ 5,5
TPN kesilme günü $>$ ortalanca değer*	21,2 $\pm$ 5,5	15,3 $\pm$ 5,0
P değeri	0,322	0,171
Tam enteral beslenme günü $\leq$ ortalanca değer*	20,0 $\pm$ 5,4	16,7 $\pm$ 5,4
Tam enteral beslenme günü $>$ ortalanca değer*	21,2 $\pm$ 5,4	15,5 $\pm$ 5,1
P değeri	0,274	0,341

\*Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

IUGR olmayan bebeklerde hayatın üçüncü, yedinci ve 28. gününde (daha önce taburcu olanlarda taburculuk öncesi) alınan total bilirubin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu; diğer biyokimyasal parametreler arasında fark saptanmadı (Tablo 8-10).

**Tablo 8. Üçüncü gün biyokimyasal özellikler**

	<b>IUGR grubu</b>	<b>IUGR olmayan grup</b>	<b>P değeri</b>
<b>BUN (mg/dl)</b>	21,9±24,1*	19,7±13,7	0,563
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,9±0,5	0,8±0,3	0,296
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,6±1,1	8,5±0,9	0,890
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	5,1±1,9	5,6±1,5	0,341
<b>T.Protein (g/L)</b>	5,1±1,7	4,8±0,7	0,181
<b>Albumin (g/L)</b>	3,9±4,6	3,6±3,7	0,709
<b>AST (IU/L)</b>	50,4±22,6	41,4±16,8	0,51
<b>ALT (IU/L)</b>	12,4±11,4	8,8±5,7	0,54
<b>T.Bilirubin (mg/dl)</b>	6,8±2,7	7,8±2,6	0,048
<b>D.Bilirubin (mg/dl)</b>	0,8±0,9	0,6±0,5	0,176
<b>Sodyum (mEq/L)</b>	143±7	144±7	0,445
<b>Klor (mEq/L)</b>	113±7,2	114±6,8	0,550
<b>Potasyum (mEq/L)</b>	4,6±0,9	4,8±0,8	0,356

**Tablo 9. Yedinci gün biyokimyasal özellikler**

	IUGR grubu	IUGR olmayan grup	P değeri
<b>BUN (mg/dl)</b>	19,4±22,7*	15,6±13,7	0,335
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,6±0,3	0,7±1,1	0,574
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,4±0,8	9,4±0,8	0,972
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	5,7±1,3	5,6±1,6	0,879
<b>T.Protein (g/L)</b>	4,9±0,6	4,9±0,6	0,953
<b>Albumin (g/L)</b>	3,1±0,4	3,6±3,3	0,465
<b>AST (IU/L)</b>	31,7±12	33,5±26	0,724
<b>ALT (IU/L)</b>	9,3±5,1	8,8±9,7	0,795
<b>T.Bilirubin (mg/dl)</b>	3,7±2,6	6,5±3,0	0,000
<b>D.Bilirubin (mg/dl)</b>	0,5±0,2	0,7±0,7	0,201
<b>Sodyum (mEq/L)</b>	139±4,9	140±6	0,848
<b>Klor (mEq/L)</b>	107±6,3	107±15	0,914
<b>Potasyum (mEq/L)</b>	4,8± 0,8	4,9± 1,0	0,600

**Tablo 10. Yirmi sekizinci gün (daha önce taburcu olanlarda taburculuk öncesi) biyokimyasal özellikler.**

	IUGR grubu	IUGR olmayan grup	P değeri
<b>BUN (mg/dL)</b>	10,2 ± 16,9*	6,9 ± 5,5	0,170
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,60 ± 0,91	0,46 ± 0,16	0,223
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	138 ± 4	139 ± 4	0,530
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,5 ± 0,6	4,9 ± 0,6	0,055
<b>Klor (mmol/L)</b>	106 ± 5	107 ± 5	0,487
<b>Kalsiyum(mg/dL)</b>	10,0 ±1,0	9,6 ± 0,9	0,201
<b>Fosfor(mg/dL)</b>	6,1 ± 1,6	6,3 ± 1,3	0,744
<b>Total protein (g/L)</b>	4,6 ± 0,9	4,5 ± 0,5	0,640
<b>Albumin (g/L)</b>	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,4	0,249
<b>AST (IU/L)</b>	33 ± 12	36 ± 16	0,389
<b>ALT (IU/L)</b>	12 ± 7	11 ± 6	0,430
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	3,2 ± 3,2	5,8 ± 3,6	0,001
<b>Direk bilirubin (mg/dL)</b>	0,90 ± 1,60	0,90 ± 0,84	0,975

\*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

IUGR infantlarda optimum aminoasit ve enerji desteği bilinmediğinden hayvan ve insan araştırmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alışmada IUGR olan ve olmayan VLBW ve ELBW bebeklerin erken, agresif beslenme ile erken büyüme hızları karşılaştırılmış, ayrıca majör morbiditelerin ve beslenme özelliklerinin büyüme hızlarına etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Aynı postkonsepsiyonel yaştaki fetusun büyüme hızına denk büyümeyi sağlayacak beslenme ihtiyaçları özellikle ELBW bebeklerde nadiren karşılanmaktadır. Bu yüzden postnatal büyüme geriliği (EUGR) bu bebeklerin büyük bir kısmında görülmekte ve taburculuk zamanında sıklıkla 10. persantilin altında kalmaktadırlar (4). VLBW bebeklerin doğumda %22'si gestasyon yaşına göre düşük ağırlıkta iken postmenstrüel yaş 36. haftaya varıldığında %97'si ağırlığa göre 10. persantilin altında kalmaktadır (2).

Standart beslenme rejimleri ile büyüme hızı arttırılabilir, ancak prematüre bebeklerde en uygun beslenme biçimi bilinmemektedir (52). Son yıllarda daha erken ve agresif besin desteği sağlanarak büyüme geriliği insidansının azaltılması gündeme gelmiş; bu yaklaşımla sıklıkla daha az postnatal kilo kaybı ile doğum ağırlığına ulaşma sresinde kısılma sağlanmıştır (3).

Erken, agresif parenteral nütrisyon, yaşamın 1. gününde parenteral aminoasit infüzyonunun başlanıp, 5. güne ulaşıldığında 3 gr/kg/güne çıkılması olarak tanımlanabilir (4,5). ELBW bebeklerde büyümeyi sağlayacak minimum aminoasit miktarının günlük 3 gr/kg olduğu kabul edilmektedir (5, 53-56). Lipit infüzyonlarının ise hayatın ilk 24-30 saat içinde başlanıp 0.5-1 gr/kg/gün artışlarla 3-3.5 gr/kg/güne çıkılması önerilmektedir (4). Yenidoğan Yoğun Bakım nitemizde son dört yıldır erken parenteral nütrisyon protokolü uygulanmaktadır. Beslenme protokolümüze göre postnatal sekizinci saatte 1 gr/kg/gün aminoasit başlanıp, 24. saatin sonunda 2, 48. saatin sonunda 3; VLBW bebeklerde 72. saatin sonunda 3,5 gr/kg/güne çıkılmaktadır. Lipit ise 24. saatin sonunda 1 gr/kg/gün başlanıp, günlük 0,5 gr/kg artışlarla 5. günün sonunda 3 gr/kg/güne çıkılmaktadır. Enteral beslenme protokolümüzde ise; ELBW beklere postnatal ilk üç gün içerisinde hasta stabil olur olmaz minimal enteral beslenme 5-10 mL/kg/gün olarak başlanarak  gün sürdürülmekte, sonrasında günlük 10-15 mL/kg artışlarla 10-14 gün içinde, VLBW bebeklerde ise ilk gün 5-10 mL/kg başlanıp, 15-20 mL/kg/gün artışlarla 7-10 gün içinde 150 mL/kg /güne çıkılarak tam enteral beslenmeye geçiş hedeflenmektedir.

Optimal postnatal büyümeyi belirlemede en sık kullanılan standart intrauterin büyüme hızıdır. Büyüme hızı 23-27. gebelik haftasında yaklaşık 21 gr/kg/gün iken 35-37. haftalarda

12 gr/kg/güne düşer; 23-37. haftalar arasında 16 gr/kg/gündür (3). Bizim çalışmamızda 24-37 gestasyonel haftalar arasında tüm bebeklerin 28. gün büyüme hızı 16,0 gr/kg/gün iken taburculuğa değin bakıldığında 20,6 gr/kg/gün olarak saptandı, aradaki farkın major morbiditelerden kaynaklandığı düşünöldü. İlk 28 günde major morbiditeler olmayan bebeklerin büyüme hızı, olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, 18,3 gr/kg/gün ve 14,7 gr/kg/gün). Ancak intrauterin büyüme hızının ekstrauterin hayata uygunluğu bilinmemektedir. Büyümenin en üst seviyeye çıkarılması kötü nörolojik sonuç riskini en aza indirir. Ehrenkranz ve ark. ELBW bebeklerde postnatal büyüme ile nörogelişimsel sonuçların ilişkisini araştırdıkları çalışmada, postnatal büyüme hızları 12 gr/kg/gün ve 21 gr/kg/gün iken buna karşılık gelen 18. aydaki nörolojik bozukluk riskinin sırasıyla %55 ve %29 olduğunu göstermişlerdir (57). Buna karşılık, postnatal dönemde daha iyi büyüme hayatın ileri dönemlerinde insülin direnci, hipertansiyon ve koroner arter hastalığına yol açabilir (1,3). Singhal ve ark. hayatın ilk 2 haftasında daha fazla kilo alımı ile adolesan çağda insülin direncinin belirleyicilerinden olan açlık 32-33-split proinsülin konsantrasyonu arasında ilişki saptamışlardır (58). Optimal hedef büyüme bilinmemekle birlikte daha iyi nörolojik sonuçlar diğer sonuçlara tercih edilmeli gibi gözökmektedir: otuz beş haftalıktan küçük prematürelere 15-20 gr/kg/gün önerilebilir (3).

Erken agresif TPN öncesi dönemde yapılan 30. gestasyon haftadan küçük bebeklerin alındığı bir çalışmada SGA bebeklerin erken büyüme hızları (postnatal ilk 14 hafta) AGA olanlara göre yüksek (fark istatistiksel olarak anlamlı değil) bulunmuştur (59). Bertino ve ark. da agresif olmayan beslenme protokolleri ile VLBW olan SGA ve AGA bebeklerde, gestasyonel yaş ve majör morbiditeye göre ayarlama yapılmadığında SGA olan bebeklerin erken büyüme hızlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir SGA bebeklerde erken büyüme hızının daha yüksek olması gestasyonel yaş ve buna bağlı morbiditeye göre düzeltme yapılmaması ile ilişkilendirilmiştir (60). Ehrenkranz ve ark. erken TPN uygulaması öncesi dönemde 1660 VLBW bebeğin longitudinal büyümelerini araştırdıkları çalışmada doğum ağırlığına erişildikten sonra büyüme hızının intauterin büyüme hızlarına yakın olduğunu (14,4-16,1 gr/kg/gün), ancak 24-29 gestasyon haftasında doğan bebeklerin çoğunun 35. gestasyon haftasında 10. persantilin altında olduğunu göstermişlerdir. IUGR ve SGA bebeklerin ayırt edilmediği bu çalışmada SGA bebeklerin erken büyüme hızlarının AGA bebeklerden fazla olduğu; majör morbiditesi olanların olmayanlara göre daha yavaş büyüdüğü bulunmuştur (45).

Diekmann ve ark. erken enteral ve parenteral beslenme başlanan ELBW bebeklerde yaptıkları çalışmada 15-98. gün arası büyüme hızları SGA bebeklerde AGA bebeklere göre



anlamli olarak yuiksek (15,4 ve 14,6 gr/kg/gun) bulunmuystur (61). Ancak ilk gun enteral ve parenteral beslenme baslanmasina karstilik, >3 gr/kg/gun protein alimi ortalama 10,9 gunde saglandigindan bu calisma da erken, agresif TPN olarak degerlendirilemez. Calismamizda ise tum ELBW bebekler postnatal 4. gunde agresif TPN hedeflerine ulasilmis, taburculuk buyume hizlari 23 gr/kg/gun olarak saptanmistir.

Prematire bebekler dogum kilosuna ancak 1-2 haftada ulastiklarindan term postkonsepsiyonel yasa ulastiklarinda goreceli buyume geriligi olusur (45). ELGAN (Aşırı Düşük Gestasyonel Yaştaki Yenidoğan) Çalışma Grubunun çok yakın zamanda yaptığı retrospektif çalışmada beslenme pratikleri ile ilk 28 gün büyüme hızları arasındaki ilişki incelenmiştir (50). Toplam günlük (parenteral ve enteral) protein 1. gün 1,0 gr/kg başlanıp, 4. gün 3,5 gr/kg'a çıkılarak >15 gr/kg/günlük büyüme hızlarına ulaşılmış, buna rağmen 28. günde EUGR oranı %75 olarak (doğumda SGA oranı %18) bulunmuştur. Doğum ağırlığı persantilinin üstüne çıkabilmek için ise büyüme hızının 20-30 gr /kg/gün olması gerektiği saptanmıştır; >20 gr/kg/gün büyüme hızlarına gestasyonel yaşı daha düşük ve büyüme kısıtlılığı daha olası bebeklerin ulaştığı görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda protein alımı benzer olup IUGR olan ve olmayan bebekler için EUGR oranı sırasıyla % 86 ve % 81 bulunmuştur. Ancak güncel önerilere göre protein alımı ilk gün 1,5-3,0 gr/kg/gündür (4). Bizim hasta grubumuz ve ELGAN grubu bu önerinin altında kalmıştır. Yine çok yakın bir zamanda VLBW bebeklerde yapılan bir çalışmada ilk 24 saat ile 24 saatten sonra 3,0 gr/kg/gün protein alanlar karşılaştırılmış ve 36. postkonsepsiyonel yaşta EUGR oranı sırasıyla % 23,7 ve % 41,7 olarak bulunmuştur (62). EUGR'yi engellemek için ilk günden itibaren güncel önerilere uygun olarak 3 gr/kg/gün protein başlanması akılcı olabilir.

SGA bebeklerin alt grubu olan IUGR infantların büyüme kısıtlılığı olmayanlara göre metabolik bozukluklar göstermesi çok daha olasıdır. Hayvan çalışmaları prematüre IUGR olan ve olmayan infantların beslenme tipi ve miktarının farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca doğumda SGA olan IUGR infantlar postnatal büyüme geriliği için daha fazla risk taşımaktadır (7). IUGR infantlarda artmış protein desteğinin büyüme destekleyeceği konusunda literatür tutarsızdır ve optimal protokoller sunmamaktadır (8). Çalışmamızda taburculuk süresine kadar büyüme hızları IUGR olan ve olmayan VLBW bebeklerde sırasıyla  $21,8 \pm 5,4$  ve  $20,0 \pm 5,4$  gr/kg/gün, 28. güne değın büyüme hızları ise sırasıyla  $15,6 \pm 5,6$  ve  $16,1 \pm 5,1$  gr/kg/gün bulundu, her iki büyüme hızı açısından istatistiksel fark saptanmadı. Major morbiditelerden sadece geç sepsis oranlarının IUGR grubunda anlamli olarak yüksek olduğu saptanmış olup tüm major morbiditeler dışlandığında benzer beslenme protokolleri ile IUGR bebeklerin IUGR olmayanlara göre büyüme hızı anlamli olarak yüksek bulundu

(sırasıyla  $23,7 \pm 5,5$  ve  $19,3 \pm 4,9$ ). IUGR olan ve olmayan ELBW bebekler arasında da taburculuk ve 28. gün büyüme hızları açısından fark bulunmadı. Bizim çalışmamız erken agresif TPN protokollerinin IUGR olan ve olmayan VLBW infantlarda büyüme hızları üzerine etkisini araştıran ilk çalışma olup, bu uygulamanın IUGR olan bebekler için de uygun olduğu, ancak her iki grupta da EUGR'yi önlemek için yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Daha erken (ortanca değer veya daha öncesinde) enteral beslenme başlanan, parenteral beslenmesi kesilen ve tam enteral beslenmeye geçen VLBW bebeklerin daha geç olanlara benzer 28. gün ve taburculuk büyüme hızları olduğu görüldü. Bu bulgu Ehrenkranz ve ark. VLBW bebeklerin büyümeleri üzerine yaptıkları çalışmadaki verilerden farklıdır: daha erken enteral beslenmeye başlanan, tam enteral beslenmeye geçen ve daha kısa TPN alan VLBW bebeklerin daha hızlı büyüdüğünü bulmuşlardır (45). Aradaki farkın sebebi VLBW bebeklerimizde benzer doğum ağırlığı dilimindeki (1101-1200 gr) diğer çalışma grubundaki bebeklere göre daha geç ilk enteral beslenme, daha geç tam enteral beslemeye geçme ve daha geç TPN kesilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Fetal büyüme kısıtlılığının (FGR) 22. gestasyon haftasından doğuma kadar geçen sürede tahmini fetal ağırlığın 20 persantilden fazla azalması olarak tanımlandığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada, FGR saptanan grubun %43'ü, normal olan grubun %31'i SGA olarak değerlendirilmiştir. AGA olarak değerlendirilen grubun %38'inde FGR saptanmış ve FGR olanların ponderal indeksi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. SGA grubunda ise FGR %51 oranında bulunmuş, ancak kemik mineral dansitesi dışındaki antropometrik değerler anlamlı fark göstermemiştir (63). Ponderal indeks, iskelet gelişim evresine göre yumuşak doku kitlesi normalin altında olan bebeklerin belirlenmesi için kullanılabilir. Ponderal indeksin 10. persantilden küçük olması IUGR bebeklerin tanınmasına yardımcı olabilir. IUGR olan bir fetüs SGA veya AGA olabilir; tüm SGA bebekler de büyümeyi kısıtlayan bir süreç sonucunda küçük olmayabilir (14). Çalışmamızın retrospektif özelliği nedeniyle bebeklerin fetal büyüme hızı verilerine göre IUGR değerlendirmesi yapılamadı. Çalışmamızda IUGR tanımı yalnızca ponderal indekse göre yapılmıştır. Buna göre IUGR olarak değerlendirilmeyen grubun %43'ü SGA olup gerçekte bunların da bir kısmı IUGR olabilir. Tersine IUGR olarak değerlendirilen grubun %64'ü AGA'dır; bunların da bir kısmı IUGR olmayabilir. Bununla birlikte IUGR olan ve olmayan bebekler karşılaştırılmaya çalışılarak, SGA ve AGA karşılaştırmasında var olan gebelik haftası farkı ve buna bağlı morbidite farkı (geç sepsis dışında) ortadan kalkmış ve büyüme hızları daha iyi değerlendirilmiş olabilir. Ponderal indeksi düşük olan bebekleri IUGR olarak tanımlamamız simetrik IUGR olan bebeklerin atlanmış olabileceğini düşündürmekle beraber, bu bebeklerin

büyük bir kısmının dışlama kriterlerimiz içinde olduğu düşünülebilir. Konjenital anomalisi, kromozom anomalisi, konjenital enfeksiyonu ve metabolik hastalığı olan bebeklerin çoğu simetrik IUGR olması beklenen bebeklerdir ki bu grup çalışmaya alınmamıştır.

Prematüre bebeklerin önemli bir kısmı (%15-50) doğumda IUGR'dir veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (çoğu merkezde termde %100) büyüme geriliği (EUGR) gelişir. Çalışmamızda da taburculukta IUGR bebeklerin %86'sında, olmayanların %81'inde EUGR saptandı. Kendine özgün besin gereksinimleri oluşturabilecek prenatal metabolik ve büyüme adaptasyonlar gerçekleştirmiş olan IUGR bebekte artmış aminoasit desteğinin büyüme üzerine olacak etkisinin sorgulanması akılcıdır. Bu anlamda IUGR fenotipinin pankreas gelişiminde ve insülin sekresyon kapasitesinde azalma ile protein sentezi ve hücre büyümesi için aminoasit sentez kapasitesinde azalmayı içerdiğini belirtmek önemlidir. Burada literatür karışıktır ve optimal kılavuzlar sunmaz. Örneğin plasenta embolizasyonu ile oluşturulmuş IUGR koyun fetüslerinde mikst aminoasitler erken dönemde (6 gün) protein depolanmasını arttırır. Buna karşılık insan IUGR vakalarıyla daha uyumlu olan plasenta yetmezliğine bağlı kronik IUGR koyun fetüslerinde iskelet kası ve karaciğerde protein sentez düzenleyicilerinin azaldığı gösterilmiştir. Daha yakın zamanda koyun fetüslerinde yapılan çalışmalarda akut aminoasit infüzyonunun mTOR veya P70s6'yı (protein sentezinin hücre içi sinyal ileti düzenleyicileri) arttırmadığı ve fosforile (aktive) 4E-BP1 (protein sentezi sinyal iletimi inhibitörü) miktarında azalma olduğu ve fazladan aminoasit verilmesiyle kontrol değerlerine dönmediği gösterilmiştir. Bu yüzden, kronik olarak IUGR fetusta artmış aminoasit desteğine karşılık protein sentezinin refrakter kalabileceği ve kronik IUGR infant ile prematüre doğan ve normal büyüyen infanta eşit miktarda verilen aminoasit desteği ile aynı büyüme hızları sağlanamayabileceği kurgulanabilir (1,8,9). Ancak çalışmamızın sonuçları metabolik bozukluğa sebep olmaksızın büyüme geriliği olmayan infantlar ile aynı büyüme hızlarının yakalandığını, morbidite yokluğunda ise daha iyi büyüme hızlarına ulaşıldığını göstermektedir. Doğumdan hemen sonra günde 2,5-3,0 gr/kg/gün aminoasit infüzyonu VLBW bebeklerde kısa dönemde güvenilir (BUN, metabolik asidoz, plazma amino asit profili monitorizasyonuna göre) bulunmuştur (55). Çalışmamızda ise BUN değerleri, karaciğer fonksiyon testleri IUGR olan bebeklerde IUGR olmayanlardan farklı bulunmamış, ancak çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle metabolik asidoz ve plazma aminosit monitorizasyonları karşılaştırılamamıştır.

Erken, agresif parenteral ve enteral beslenme stratejileri ile intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte beslenme desteğinin en az düzeyde olumsuz etkilenmesi garantilenmeli, böylece büyüme ve gelişme sonuçlarının olumlu etkilenmesi, komplikasyon

ve morbiditelerin azaltılması sağlanmalıdır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte çalışmamızda erken, agresif TPN ile IUGR olan ve olmayan bebeklerin erken büyüme hızlarında fark saptanmamış (morbidite yokluğunda ise IUGR bebeklerde daha yüksek), bu beslenme biçiminin IUGR bebekler için de uygun ve güvenli olabileceği düşünülmüştür. EUGR'yi engellemek için ilk günden itibaren güncel önerilere uygun olarak 3 gr/kg/gün protein başlanması akılcı olabilir. IUGR bebeklerin prospektif çalışmalarla daha iyi tanımlanması, büyüme hızlarının daha doğru belirlenmesine ve uzun dönemde iyi nörogelişim ile metabolik sendroma neden olmayacak optimum beslenmenin standardize edilmesine yardımcı olabilir. IUGR bebeklerde optimum parenteral ve enteral beslenme önerileri yapılabilmesi için bu durumlarla ilgili prospektif insan araştırmaları gereklidir.

## 6. SONUÇLAR:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 99 VLBW bebeğin dosya kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile erken, agresif parenteral nütrisyon verilen 36 IUGR, 63 IUGR olmayan bebeğin büyüme hızlarının değerlendirildiği bu çalışmada:

- Doğum boyları IUGR bebeklerde anlamlı olarak yüksek iken diğer demografik verilerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- İki grup arasında taburculuk günü ve taburculuk ağırlıkları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.
- Taburculuk sırasında IUGR bebeklerin %86'sında, olmayanların %81'inde ekstrauterin büyüme geriliği belirlenmiştir.
- Sepsis dışında majör morbiditeler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Her iki grubun ilk enteral beslenme günü, tam enteral beslenme günü, TPN kesme günü, en düşük ağırlığa ulaşılan gün ve doğum ağırlığına ulaşma günü ve postnatal kilo kayıp yüzdeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.
- Taburculuk süresine değin büyüme hızları IUGR olan ve olmayan bebeklerde sırasıyla  $21,8 \pm 5,4$  ve  $20,0 \pm 5,4$  gr/kg/gün, 28. güne değin büyüme hızları ise sırasıyla  $15,6 \pm 5,6$  ve  $16,1 \pm 5,1$  gr/kg/gün bulundu; her iki büyüme hızı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.
- IUGR olan ve olmayan ELBW bebekler arasında da taburculuk ve 28. gün büyüme hızları açısından fark bulunmamıştır.
- Majör morbiditeler yokluğunda IUGR olanların olmayanlardan büyüme hızlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.
- Beslenme pratiklerinin büyüme üzerine etkilerinin olmadığı saptanmıştır.
- Her iki grupta da TPN toksisite bulgusu gözlenmemiştir.

## 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:S152-S154.
2. 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.
3. Uhing MR, Das UG. Optimizing growth in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2009; 39:165-176.
4. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management of VLBW infants: what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007;31:48-55.
5. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al. Early provision of parenteral amino acids in ELBW infants: relationship to growth and neurodevelopmental outcome at 18 months' corrected age. *J Pediatr* 2006;148:300-5.
6. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70.
7. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, et al. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:301-10.
8. Hay WW. Nutrient supplies for optimal health in preterm infants. *JPGN* 2007; 45:S163-S169.
9. Hay WW. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94:245-254.
10. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G. Türk neonatoloji derneği "Neonatoloji" 1. Basım Ankara, 2004 pp 123-129.
11. Hansen T, Corbet A. Respiratory System. In: Taeusch HW Ballard RA eds. *Avery's diseases of the Newborn* 7 th ed. Philadelphia. WB Saunders 1998, pp 541-685.
12. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson textbook of pediatrics* 17 th ed. Philadelphia, WB Saunders 2004, pp 496-510.
13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;161:1723-1729.
14. Rao Rakesh. Intrauterine growth restriction (small for gestational age). In Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D (eds): *Neonatology: Management,*

- Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 6th ed. McGraw-Hill,2009:558-568.
15. Kliegman RM. Intrauterine growth restriction. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 8<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2006;13:271-306.
  16. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142:463-468.
  17. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn, et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics* 1999;104:E33.
  18. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth *Horm Res* 2003;59:S129.
  19. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-990.
  20. Denne SC, Poindexter BB, Leitch CA, et al. Enteral Nutrition. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 8<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2006:661-679.
  21. Life Sciences Research Office Report. Assessment of nutrient requirements for infant formulas. *J Nutr* 1998;128:S2059-S2293.
  22. Denne SC. Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin Perinatol* 2001;6:377-382.
  23. Kien CL. Digestion, absorption and fermentation of carbohydrates in the newborn. *Clin Perinatol* 1996;23:21128.
  24. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J* 1995;152:1765-1785.
  25. Simmer K. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000376.
  26. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau CI. Feeding strategies for premature infants: Beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999;103:1150-1157.
  27. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000504.

28. McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl* 2001;90:19-21.
29. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997;100:640-646.
30. 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.
31. 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 Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F4-11.
32. Carr B. Total energy expenditure in extremely premature and term infants in early postnatal life. *Pediatr Res* 2000;47:A84.
33. Hertz DE, Karn CA, Liu YM, et al. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *J Clin Invest* 1993;92:1752-1758.
34. Denne SC, Karn CA, Ahlrichs JA, et al. Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest* 1996;97:746-754.
35. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989;64:1362-1366.
36. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake in very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32.
37. Poindexter BB, Leitch CA, Denne SC. Parenteral Nutrition. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 8<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2006:679-693.
38. Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:301-308.
39. Nicholls JM, Yuen KY, Saing H. *Malassezia furfur* infection in a neonate. *Br J Hosp Med* 1993;49:425-427.



40. Sherertz RJ, Gledhill KS, Hampton KD, et al. Outbreak of *Candida* bloodstream infections associated with retrograde medication administration in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 1992;120:455-461.
41. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatrica* 2004;93:1563-1568.
42. Lubchenco LO, 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.
43. 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.
44. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatrica* 2006;95:394-403.
45. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-289.
46. Haque KN. Definition of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-S49.
47. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-337.
48. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92: 529-534.
49. Walsh MC, Kleigman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
50. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, et al; Extremely Low Gestational Age Newborns Study Investigators. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124:649-657.
51. 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.
52. Bloom BT, Mulligan J, Arnold C, et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days of life. *Pediatrics* 2003;112:8-14.
53. Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *JPGN* 2007;45:S170-S174

54. Parish A, Bhatia J. Early aggressive nutrition for the premature infant. *Neonatology* 2008;94:211-214.
55. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? *Curr Opin Pediatr* 2008;20:132-136.
56. Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants-Benefits and risks. *Earl Hum Dev* 2007;83:631-634.
57. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-1261.
58. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-1097.
59. Gill A, Yu VYH, Bajuk B, Astbury J. Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation. *Arch Dis Child* 1986; 61:549-553.
60. Bertino E, Coscia A, Boni L, et al. Weight growth velocity of very low birth infants: role of gender, gestational age and major morbidities. *Earl Hum Dev* 2009;85 339-347.
61. Diekmann M, Genzel-Boroviczeny O, Zoppelli L, von Poblitzki M. Postnatal growth curves of extremely low birth weight infants with early enteral nutrition. *Eur J Pediatr* 2005;164:714-723
62. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, et al. Early amino acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29:428-432.
63. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, et al. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrin* 2007;157:605-612.