

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM BEBEKLERİN
BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜ ANALİZİ İLE YAPILAN
BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ PROTEİN DESTEĞİNİN ETKİLERİ

(Yan dal uzmanlık tezi)

Uzm Dr. Özgöl Emel Bulut

Tez danışmanı: Prof Dr. E. Zeynep İNCE

Bu çalışma İÜ Araştırma fonunca 35498 Numara ile desteklenmiştir.

İSTANBUL -2014

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden her zaman yararlandığım, mesleki konulardaki bilgilerini ve hayata dair tecrübelerini bizden esirgemeyen, eğitimimde büyük katkı ve emekleri geçen değerli hocam ve bilim dalı başkanım Prof. Dr.Asuman ÇOBAN'a,

Yan dal uzmanlık eğitim sürem boyunca çalışma azmi ve profesyonelliği ile bana örnek olan, bilgi ve birikimini büyük içtenlikle paylaşan, kendisi ile tanışmaktan büyük onur duyduğum sayın tez hocam Prof Dr. E.Zeynep İNCE'ye,

Eğitim sürem boyunca çalışmış olduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman büyük özveri ile çalışan hemşirelerimiz ve hastane personeline,

Desteklerini ve varlıklarını hep yanında hissettiğim sevgili aileme, özellikle her zaman dualarıyla benimle olan çok sevdiğim babaanneme,

Yan dal eğitimimi benimle yaşayan, desteği ve sabrı sonsuz olan sevgili eşim Niyazi Bey'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgül Bulut

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar	III
I- Özet	IV
II- Giriş ve amaç	1
III- Genel bilgiler	5
A- Anne sütünün besinsel özellikleri	7
B-Preterm bebeklerin beslenmesinde anne sütünün yeri	8
C-Preterm bebeğin enteral besin gereksinimi	10
D- Anne sütünün güçlendirilmesi	15
1- Standart güçlendirme	16
2- Bireyselleştirilmiş güçlendirme	17
a- Ayarlanabilir (Adjustable) protein desteği	18
b- Hedefli (targeted) protein desteği	22
IV- Gereç ve yöntemler	24
V- Bulgular	30
VI- Tartışma	68
VII- Kaynaklar	80
VIII- Ekler	90

KISALTMALAR

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

ESPGHAN: Avrupa pediatrik gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme derneği

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BUN: Kan üre azotu

MIR: Mid-infrared

NIR: Near-infrared

RDS: Respiratuar distres sendromu

İVK:İntraventriküler kanama

BPD: Bronkopulmoner displazi

ROP: Prematüre retinopatisi

PDA: Patent Duktus Arteriosus

EMR: Erken membran rüptürü

EPA: Eikosapentaenoik asit

DHA: Dokosaheksaenoik asit

P/E:Protein/Enerji

ALP: Alkalen fosfataz

CO₂: Karbondioksit

AGA: Gestasyon haftasına uygun

SGA:Gestasyon haftasına küçük

EUBK: Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı

NSD: Normal spontan doğum

C/S:Sezaryen

IQ: Zeka katsayısı

ÖZET

Amaç: Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde hedefli güçlendirme ile ayarlanabilir güçlendirme yöntemlerinin büyüme üzerine etkilerini karşılaştırmak.

Gereç ve yöntem: Doğumsal anomali ve kronik hastalığı olmayan, sadece anne sütü alan, gestasyon süresi ≤ 32 hafta olan 32 preterm bebek çalışmamıza dahil edildi. Bebekler 80 ml/kg/gün beslenme volümüne eriştiklerinde, randomize olarak ayarlanabilir veya hedefli protein desteğine göre gruplara ayrıldı. Çalışma dönemi zenginleştirilmiş anne sütü ile 150 ml/kg/güne ulaşıldığında başladı. Hedefli protein desteği verilen vakaların (grup 1) anne sütleri mid-infrared spektroskopi analizatörü ile her gün analiz edildi ve hedef protein 4.5g/kg/gün olacak şekilde protein desteği verildi. Ayarlanabilir protein desteği verilen vakalarda (grup 2) çalışma süresince haftada bir kez kan üre azotu (BUN) bakıldı. BUN <5 mg/dl ise protein desteği en fazla 4.5 g /kg/gün olacak şekilde kademeli olarak artırıldı. Her iki grubun 4 hafta süresince büyümeleri ve metabolik değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya ortalama gestasyon yaşı 29.3 ± 1.9 hafta ve vücut ağırlığı 1113 ± 259 gram olan 32 hasta dahil edildi. Laktasyonun ilk haftalarında anne sütlerinin protein miktarı yüksek iken giderek azaldığı görüldü. Anne sütlerinin yağ, enerji ve karbonhidrat miktarı laktasyonun ilk iki haftasında düşük iken laktasyon ilerledikçe arttığı ve sonrasında değişmeden kaldığı görüldü. Çalışma süresince grup 1 ve grup 2 vakaların aldıkları ortalama protein miktarı sırasıyla 4.5 ± 0.4 g/dL ve 4.01 ± 0.3 g/dL idi. Gruplar arasında aldıkları ortalama enerji, yağ ve karbonhidrat miktarları arasında fark yoktu. Grup 1 vakaların ortalama tartı alım hızı (23.14 ± 4.3 g/kg/gün) ve baş çevresi büyüme hızı (9.8 ± 1.5 mm/hf) anlamlı derecede yüksek saptandı. Her iki grup arasında boy uzama hızı arasında fark saptanmadı. Yüksek protein alımı ile tartı alımı ve baş çevresi büyüme hızı arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Çalışma sonunda her iki grupta da EUBK oranlarının arttığı bununla birlikte grup 1 olgularında bu oranın daha düşük olduğu saptandı. Her iki grupta protein alımından bağımsız olarak çalışmanın ilk haftalarında yüksek olan BUN değerinin çalışma süresince azaldığı görüldü. Protein alımı ile BUN değeri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Anne sütünün değişken protein içeriği nedeni ile preterm bebeklerin büyümesi için yeterli protein miktarı standart zenginleştirme yöntemi ile sağlanamamaktadır. Hedeflenen miktarda protein alımının sağlanması için bireyselleştirilmenin yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda ayarlanabilir güçlendirme yönteminde, protein alımı ile BUN

değeri arasında ilişki saptanmadı ve BUN değerinin her zaman yeterli protein alımını yansıtmadığı görüldü. Hedefli güçlendirme yöntemi ile daha fazla protein alımı ve daha iyi büyüme sağlandığı görüldü. Anne sütü analizi ile protein miktarını belirlemek ve hedeflenen protein miktarına göre bireysel protein desteği yapmanın kısa dönemde büyümeyi olumlu etkilediği görüldü.

SUMMARY

Aim: To compare the effects of targeted and adjustable fortification of breast milk on growth parameters of very low birth weight preterm infants.

Materials and methods: In this prospective and randomized controlled trial, 32 exclusively breast-fed preterm babies with a gestational age ≤ 32 weeks, who do not have any congenital anomalies or chronic disorders were included. Standard fortification was given to all the babies when a feeding volume of 80 ml/kg/day was reached. The babies were randomized to targeted and adjustable protein supplementation groups and the study period started when they reached a feeding volume of 150 ml/kg/day fortified breast-milk. The breast milk of the mothers of the targeted fortification group (Group1) was analysed every day by mid-infrared spectroscopy and their milk was fortified to provide a target protein intake of 4.5 g/kg/day. In the adjustable fortification group (Group 2) blood urea nitrogen (BUN) was analysed once a week throughout the study. The protein supplementation was gradually increased up to an estimated 4.5 g /kg/day when the BUN level was <5 mg/dl. Both groups were compared according to anthropometric measurements and metabolic parameters for a period of 4 weeks.

Results: The mean gestational age of the 32 patients was 29.3 ± 1.9 weeks and the mean birth weight was 1113 ± 259 grams. The quantity of protein in the breast-milk samples was found to be high during the first weeks of lactation and then gradually decreased. The lipid, energy and carbohydrate content of the breast milk samples were low in the first 2 weeks of lactation, but gradually increased thereafter and remained constant. The mean protein intakes of Group 1 and Group 2 were 4.5 ± 0.4 g/dL and 4.01 ± 0.3 g/dL respectively. There was no significant difference between the groups in terms of mean energy, lipid and carbohydrate intakes. Mean velocity of weight gain (23.14 ± 4.3 g/kg/day) and growth in head circumference (9.8 ± 1.5 mm/wk) was significantly high in Group 1. There was no difference in terms of growth velocity in height between the groups. A positive correlation between high protein intake and weight gain and head growth was observed. At the end of the study extrauterine growth restriction was observed in both groups but to a lower extent in Group 1. BUN values were evaluated once a week in both groups throughout the study which were high in the first weeks of the study irrespective of protein intake and gradually decreased as the study progressed. There was no association between protein intake and BUN values.

Conclusion: Adequate protein intake to maintain growth of preterm infants cannot be provided by standard fortification method due to the variation of the protein content of human milk. Individualization is necessary to achieve the targeted protein intake. In our study it was shown that BUN values did not always reflect adequate protein intake in adjustable fortification whereas targeted fortification method provided more protein intake and better growth in short term.

GİRİŞ VE AMAÇ

Son on yılda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebekler ile yenidoğan bebeklerin yaşam süreleri önemli ölçüde artmıştır. Yardımcı solunum cihazlarının geliştirilmesi, surfaktan ve antenatal steroid kullanımının yaygınlaşması ve sağlık personelinin deneyiminin artması prematüre bebeklerde sağ kalım oranlarını anlamlı şekilde artırmıştır¹. Bu düzelmelere katkıda bulunan bir diğer önemli faktör de yenidoğan beslenmesinde son 20 yıl içerisinde görülen yenilik ve değişimlerdir².

Yaşatılabilen ÇDDA bebeklerin sayıları arttıkça bu bebeklerin orta ve uzun dönem prognozları ile ilgili bilimsel veriler de artmıştır. Uzun dönemde bu bebeklerin büyüme hızlarının yavaş olduğu ve önemli bir kısmının 8 yaşında bile normal bebeklere göre büyüme ve gelişmelerinin geri kaldığı belirlenmiştir³. Bu veriler değerlendirildiğinde; prematüre bebeklerin doğum sonrası dönemden başlayarak büyüme ve gelişmelerinin geri kaldığı bu nedenle erken dönemde uygun büyüme ve gelişiminin sağlanması için yeterli enerji ve besin gereksinimlerinin karşılanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), preterm bebeklerin intrauterin büyümesine benzer şekilde büyümelerini sağlayacak besini almalarını önermektedir⁴. Hastanede yattıkları süre boyunca, preterm bebeğin yaşadığı sağlık problemleri ve gastrointestinal sistemin immatüritesi nedeni ile büyümeyi sağlayan besin miktarı ve kalitesi postnatal dönemde genellikle sağlanamamaktadır. Bu yüzden preterm bebeklerin büyük bir kısmının taburculuk sırasında aynı gestasyon haftasında olan referans fetusun ortalama doğum ağırlığına ulaşamadığı görülmektedir⁵. Hayatın ilk haftalarındaki büyüme yetersizliği, yetersiz besin alımı ile ilişkilidir. Bu bebeklerdeki besin eksikliği sadece tartıyı değil aynı zamanda boy ve baş çevresinin büyümesini de etkilemektedir⁶. Birçok çalışmada; preterm bebeklerde, beyin gelişiminin hassas olduğu dönemde meydana gelen beslenme yetersizliğinin nörobilişsel sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir⁶. Preterm bebeklerde uzun dönem sağlık sorunlarının engellenmesinde beslenmenin rolü giderek

artmaktadır. Bu yüzden yenidoğan döneminde optimal beslenmeyi sağlamak, özellikle de ÇDDA bebeklerde çok önemlidir.

Emzirme ve anne sütü yenidoğanın beslenmesi için standart kuraldır. Anne sütü ve emzirmenin kısa ve uzun vadeli yararları ve nörogelişimsel avantajları sadece kişinin yaşam biçimi için değil aynı zamanda toplum sağlığı için de önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk 6 ay tek başına, sonrasında da ek gıdalarla beraber en az 2 yıl veya daha uzun süre devam edilmesini önermektedir^{7,8}.

Anne sütü ile beslenme, term bebeklerde olduğu gibi preterm bebeklerde de gastrointestinal, immünolojik, nörolojik ve psikolojik sistemlerde uzun dönem büyüme ve gelişimde birçok yarar sağlamaktadır⁸. Preterm bebekler sadece anne sütü ile beslendiklerinde protein gereksiniminin karşılanamadığı konusunda fikir birliği mevcuttur⁹. Zenginleştirilmiş anne sütü preterm için bu amacı sağlayacak en iyi besindir. Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenmenin, doğum tartısı <1500 g olan bebeklerde kısa dönemde daha iyi tartı alımı, boy ve baş çevresi büyümesi ve kan üre azotu sağladığı gösterilmiştir⁹. Bununla birlikte bugün kullanılan standart destekleme yöntemleri her zaman yeterli olmamaktadır. Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen bebeklerde, nörobilişsel gelişim geriliği riski ile birlikte postnatal büyüme geriliğinden kaçınmak için bebeğin protein gereksiniminin daima sağlandığından emin olacak şekilde yeterli düzeyde protein vermenin yolları bulunmalıdır. Yetersiz alım ile birlikte gereğinden fazla protein vermekten de kaçınmak için ÇDDA bebeklerin protein alımı bireysel olarak artırılmalıdır¹⁰. Standart desteklemeye göre bireysel güçlendirme ile hem tartı alımı hem baş çevresinde büyüme daha iyi sağlanmıştır¹⁰.

Ayarlanabilir (adjustable) ve hedefli (targeted) protein güçlendirilmesine göre iki türlü bireyselleştirme yöntemi mevcuttur.

Ayarlanabilir protein desteği bebeğin metabolik cevabı temel alınarak yapılmaktadır. Metabolik cevap periyodik kan üre azotu (BUN) ile değerlendirilmektedir. Bebeğin protein ihtiyacı hakkında varsayımda bulunulmakta, sadece metabolik cevabına göre protein desteği yapılmaktadır¹⁰. Bu modelin uygulanması pratik olmakla beraber BUN değerini görmek için haftada bir veya iki kez 1-2 cc kan alınması, özellikle ÇDDA bebeklerde katabolizmanın yüksek oranda olması nedeni ile BUN değerinin protein alımını tamamen yansıtmaması, böbrek fonksiyonlarının immatüritesine bağlı olarak üre sentezinin ve böbrekten atılım kapasitesinin yetersiz olması, hidrasyon gibi nedenlerden etkilenmesi ve enerji alımının ayarlanamaması BUN temelli ayarlanabilir zenginleştirmenin dezavantajlarıdır^{11,12}.

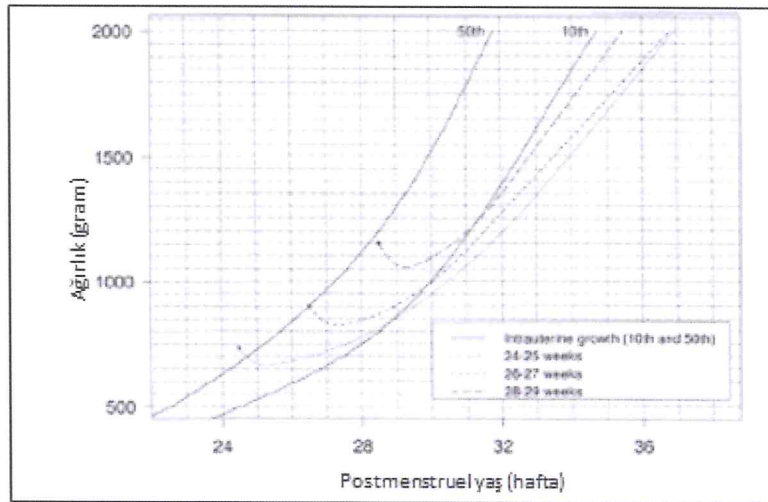
Anne sütünün makromolekül analizine dayanan hedefli destek, preterm bebeklerin beslenmesinin düzenlenmesinde değerli bir yöntemdir. Hedefli zenginleştirme, anne sütünü analiz ederek her bebeğin ihtiyacı olduğu kadar besini sağlayan yöntemdir. Bu yöntemle süt periyodik olarak analiz edilmekte ve hedef protein alımı preterm bebekler için daha önce belirlenen ihtiyaca göre verilmektedir. Bu yaklaşımla daha iyi protein alımı ve daha iyi büyüme sağlandığı bildirilmiştir¹³. Mid-infrared (MIR) spektrofotometri, 1999 yılında, süt endüstrisinde inek sütündeki yağ, protein ve laktoz miktarını ölçmek için kullanılmak üzere sertifika almıştır. Günümüzde anne sütü analizatörü olarak da tasarımı yapılan MIR spektrofotometri anne sütündeki protein, yağ ve laktoz miktarını ölçmek için kullanılmaktadır. Buna ek olarak makromoleküllerin miktarına göre enerji miktarı da hesaplanmaktadır¹⁴. Bu özellikleri ile her bebek için bireyselleştirilmiş yaklaşım sağlanmaktadır.

Günümüze kadar anne sütünün güçlendirilmesi anne sütü içeriğinin tahmini değerlerine göre yapılmıştır. Bununla birlikte anne sütü içeriği çok değişken olduğu için az ya da çok protein desteği verilebilir. Bu çalışmanın amacı; çok az miktarda süt örneğinde hızlı ve güvenilir sonuç veren MIR spektrofotometri yöntemi ile anne sütünde bulunan protein

düzeyini günlük olarak analiz ederek hedefli protein desteği ile ayarlanabilir protein desteğinin etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Fetusun büyümesini ve gelişimini destekleyen zengin besin kaynağı preterm doğum ile birlikte kesilmiş olur. Anneden bebeğe geçen besin akışı durduğu için bebek beslenmez ise saatler içinde katabolik süreç başlar. Anne karnında fetusun büyüme ve gelişimine imkân sağlayacak şekilde besinin preterm bebeklere süratle verilmesi gerekmektedir. Zamanında doğan bebekler için en uygun beslenme doğduktan hemen sonra anne sütü ile beslenmesidir. Preterm bebeklerin beslenmesinde ise doğumdan hemen sonra mümkün olan en kısa sürede parenteral ve enteral beslenmenin başlanmasıdır². Preterm bebeklerin beslenmesinde amaç, yaşamlarını desteklemek ve her bebeğin genetik büyüme potansiyelini gerçekleştirebilmesi için yeterli beslenmesini sağlamaktır. Preterm bebekler, düşük besin depoları, gastrointestinal sistemin immatüritesi ve hızlı büyümeleri nedeni ile zamanında doğan bebeklerden daha fazla besine ihtiyaç duymakta ve sıklıkla, hastanede yattıkları sürede ve sonrasında, büyüme kısıtlılığı sorunu ile karşı karşıya kalmaktadır¹⁵. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 1660 preterm bebeğin değerlendirildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada⁵ bebeklerin %18'inin doğum boyu ve kilosu 10.persentilin altındayken taburcu olurken bu oranın %90'lara yaklaştığı gösterilmiştir (Şekil-1). On dört merkezin katıldığı ve doğum ağırlığı 500-1500 gram arasında olan 4438 preterm bebeğin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise bebeklerin %22'sinin doğum kilosu 10.persentil altında iken düzeltilmiş 36. haftada bu oranın %97'ye, 1000 gramın altındaki bebeklerde ise %99'a yükseldiği görülmüştür¹⁶.



Şekil-1. Doğum haftası 24-29 hafta arasında olan prematüre bebeklerin

ortalama vücut ağırlığı ve postmenstrual yaş ile ilişkisi⁵.

Doğum sonrası büyüme kısıtlılığına, bronkopulmoner displazi (BPD), ciddi intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit gibi morbiditelerin yanında yeterli ve uygun beslenememenin de katkısı büyüktür¹⁷.

Günümüzde preterm yenidoğanların kritik gelişim dönemi sırasında meydana gelen beslenme programı ile ilgili değişkenlikler çok önemlidir; çünkü bu değişkenlikler preterm bebeklerin kısa ve uzun dönem sağlığını etkilemektedir. Yeni verilere göre preterm bebeklerde beslenmenin olumlu ve olumsuz etkilerinin ortaya çıktığı kritik dönem hayatın ilk haftalarıdır¹⁸. Yenidoğan döneminde hızlı kilo alma ve büyümeyi yakalama nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilese de, diğer yandan erişkin dönemde insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar ve obezite riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur^{19,20}. Bunun yanında yetersiz beslenme, büyüme geriliği ve nörogelişimsel gerilik ile birlikte. Bu yüzden yenidoğan döneminde, özellikle ÇDDA bebeklere optimal beslenmenin sağlanması öncelik haline gelmektedir. Yenidoğan ünitelerinde standart uygulama, tüm term ve preterm bebeklerin beslenmesinde öncelikli olarak kendi anne sütünün tercih edilmesidir. Anne sütü, bebeğin ihtiyaç duyduğu tüm besinleri içeren, bebeğin zihinsel ve bedensel gelişimini en ideal şekilde destekleyen, anne ile iletişimde önemli rol oynayan, bebeği ileri yaşamında hastalıklara karşı koruyan tek beslenme şeklidir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Akademisi bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesini ve bu dönemden sonra ek gıdalar ile birlikte emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir^{7,8}. Yeterli miktarda anne sütü sağlanamazsa donör anne sütü ya da preterm formül mama uygun seçeneklerdir.

Prematüre bebeğin beslenmesinde ilk tercih kendi anne sütüdür. Donör anne sütü, preterm bebeklerde kendi annesinin sütü olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda önerilir. Klinik olarak, donör anne sütünün nekrotizan enterokoliti önlediği, beslenme intoleransını azalttığı, uzun dönem prognozu olumlu etkilediği saptanmıştır. Donör anne sütü, depolama ve pastörizasyon işlemlerinin etkisi ile besinsel içerik açısından değişkenlik gösterir. Donör anne sütünün pastörizasyonu için 2 yöntem kullanılır. Holder pastörizasyon (62.5°C, 30dk) en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ile sIgA, total IgA, laktoferrin, lizozim, lenfosit, alkalin fosfataz, sitokinler ve bazı büyüme faktörleri bozulur, oligosakkaritler, vitamin A, D, E, laktoz, çok uzun zincirli yağ asitleri ve epidermal büyüme faktörü korunur. Diğer yöntem ise kısa süreli yüksek ısıda pastörizasyondur (72.5°C-15 sn). Bu yöntemde sIgA, laktoferrin, büyüme faktörleri gibi biyolojik aktif komponentler korunur²¹. Ülkemizde henüz süt bankaları kurulmadığı için donör süt kullanılmamaktadır.

A- Anne sütünün besinsel özellikleri

Anne sütünün enerji, yağ ve protein içeriği gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. Protein içeriği inek sütünden farklıdır. Whey/kazein oranı erken sütte 90/10 iken, matür sütte 60/40'tır; aminoasit içeriği de inek sütünden farklıdır. Anne sütünde glutamik asitten sonra en yüksek olan aminoasit taurin'dir. Taurin, büyümeyi düzenleyen, hücre membran bütünlüğünü sağlayan ve retina harabiyetini önleyen bir aminoasittir. Anne sütünün antiinfektif özellik gösteren proteinleri alfa-laktalbumin, laktoferrin, lizozim, immünglobulinler ve serum albumindir. İnek sütünde bulunan ve allerjen olan alfa-laktoglobulin anne sütünde bulunmaz. Laktoferrin, demir bağlayıcı özelliği olan bir proteindir ve bakteristatik etkisiyle yenidoğanı gastrointestinal enfeksiyonlardan korur²². Anne sütünde, solunum ve gastrointestinal sistemlerinde etki gösteren protein yapısında büyüme faktörleri de vardır. Bunlar; insüline benzer büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, koloni uyarıcı faktör ve sinir büyüme faktörü'dür²³.

Anne sütü %3.5-4.5 oranında yağ içerir ve beslenmede enerjinin %40-50'sini sağlar. Yağ emiliminde önemli rolü olan lingual, gastrik, pankreatik lipazlar ve safra asitleri preterm bebeklerde genellikle yetersizdir. Anne sütünde bulunan safra asitleri ve uyarılmış lipazin varlığı preterm bebeklerde yağ sindirim ve emilimini kolaylaştırmaktadır. Anne sütündeki yağ asitlerinin içeriği özellikle çok uzun zincirli yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve esansiyel yağ asitleri (linoleik asit, linolenik asit) beyin, retina ve eritrosit membranında bulunan fosfolipid komponentleridir²². Bu yağ asitleri inek sütünde yoktur. Anne sütünde en değişken besin kaynağı yağdır. Aynı emzirme seansında, gün içinde ve tek süt sağım sırasında değişkenlik gösterir. Son süt (hindmilk) yağ içeriği ön süte (foremilk) göre 2-3 kat daha fazladır. Büyüme için gerekli enerji ihtiyacını karşılar²⁴.

Anne sütünün karbonhidrat bileşimi, laktoz ve oligosakkaritler olup enerji gereksiniminin %40'ını sağlar. Laktoz; kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin emilimini artırır, beyin ve spinal kord galaktolipidlerinin yapısına girerek beyin gelişiminde rol oynar. Anne sütünde, amino asit ve proteinlere bağlı bulunan karbonhidratlar (glikoproteinler) *Laktobasillus bifidusun* büyümesini uyardığından 'bifidus faktör' veya 'büyüme faktörü' adı da verilir. Oligosakkaritler, immün savunmada önem taşıyan bu bakterilerin mukozaya yapışmasını önler^{22,25}.

B-Preterm bebeklerin beslenmesinde anne sütünün önemi

Anne sütü, preterm bebekler için doğum sonrası hayata adaptasyonu kolaylaştıran önemli bir role sahiptir. Beslenmeyi garanti etmenin yanı sıra anne sütünün bileşenleri birçok avantaj sağlar²⁶⁻²⁸. Kısa dönemde; daha iyi beslenme toleransı, tam enteral beslenmeye daha kısa zamanda geçiş, nekrotizan enterokolit riskinde azalma, enfeksiyonlara karşı daha iyi savunma ve immün cevabın pozitif modülasyonu²⁹⁻³¹ sağlanırken, uzun dönemde; adolesan yaşta hipertansiyon, erişkin dönemde kardiyovasküler riskler ve insüline bağımlı diyabet insidansında azalma görülür.

Anne sütünün preterm bebeklerde, immün modülasyon, gastrointestinal sistemde mekanik ve biyokimyasal fonksiyonu düzenleme ve besin sağlama gibi fonksiyonları bildirilmektedir³².

Anne sütünün immün modülatuar fonksiyonu:

Prebiyotikler, sekretuar IgA, laktoferrin, CD14, lizozomlar ve lökositler gibi immün moleküler ile sağlanır³². Anne sütü, aşırı inflamasyonu engelleyecek anti-inflamatuvar özelliklere³³, özellikle kolostrum immatür bebeklerin patojenlere yanıt vermesinde rol oynayan yüksek oranda CD14'e sahiptir³⁴. Hem insan hem de inek laktoferrini inflamatuvar sitokinleri azaltır³⁵. Yeni bir Cochrane meta-analizinde; <1500g ağırlığında doğan bebeklere oral laktoferrin verilmesinin geç-başlangıçlı sepsis insidansını azalttığı gösterilmiştir³⁶.

Anne sütünün gastrointestinal sistemde mekanik ve biyokimyasal fonksiyonu:

Anne sütü ile beslenme, barsak motilitesini geliştirir, mide boşalmasını hızlandırır ve daha az oranda beslenme intoleransı gözlenir^{37,38}. Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen preterm bebeklerin mama ile beslenenlere göre daha erken tam enteral beslenmeye geçtikleri görülmüştür³⁹. Pastörize donör süt ve preterm mama ile beslenen bebekler karşılaştırıldığında; pastörize donör süt ile beslenen grupta daha az oranda beslenme intoleransı (%2.4 - %23) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresinin daha kısa (%5 - %17) olduğu gözlenmiştir^{38,40}.

Preterm bebeklerin pankreatik ve lingual lipaz aktiviteleri düşüktür ve safra havuzları azalmıştır. Dolayısıyla term bebeklere göre yağ emilimi daha az, steatore daha fazladır. Anne sütü yağ emilimini artıran lipaz gibi birçok enzim içerir. Bunlara ilaveten anne sütü mukozal bariyerin maturasyonunu kolaylaştıran hormonlar, aminoasitler, nükleotidler, büyüme faktörleri ile proinflamatuvar sitokin inhibitörlerini içerir ve preterm bebekleri yabancı proteinlerden korur⁴¹.

Gestasyon haftası 28 haftanın altında olan preterm bebeklerin değerlendirildiği bir çalışmada; tam veya kısmen zenginleştirilmiş pastörize donör süt ile beslenen preterm bebeklerde, mama ile beslenenlere göre nekrotizan enterokolit riskinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür²⁹. Diğer bir çalışmada ise sadece anne sütü veya donör sütle beslenen preterm bebekler ile preterm mamayla beslenen preterm bebekler karşılaştırılmıştır. Anne sütü ile beslenenlerde postmortem patolojide kanıtlanmış nekrotizan enterokolit oranının 6.5 kat daha az olduğu saptanmıştır. Ortalama > 50 ml/kg/gün anne sütü alanlarda daha az oranda geç-başlangıçlı sepsis ve/veya nekrotizan enterokolit ve 2 haftadan daha kısa süre hastanede yatış olduğu rapor edilmiştir. Anne sütü ve preterm mama ile beslenenlerde geç-başlangıçlı sepsis ve/veya nekrotizan enterokolit oranında artış olduğu ve anne sütü alma miktarı ile geç başlangıçlı sepsis ve nekrotizan enterokolit riski arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir^{42,43}.

Benzer bir çalışmada; ilk 14 gün $\geq$ % 50 anne sütü ile beslenenlerde nekrotizan enterokolit görülmesinin %83 oranında azaldığı saptanmıştır⁴⁴. Nekrotizan enterokolit sadece ölüm oranını yükselten bir durum değil aynı zamanda striktür, kısa barsak sendromu ve kolestazis nedeni ile uzun dönem morbiditesi olan bir komplikasyondur. Özellikle opere edilmiş nekrotizan enterokolit vakalarında 18 - 22. ay büyüme takiplerinde, vücut ağırlığının %70, boy uzunluğunun %48 ve baş çevresinin %39 oranında 10. persentilin altında olduğu saptanmıştır. Bunun yanında bir çoğunda serebral palsy, körlük, sağırılık, mental ve motor skorun < 70 puan ve beyinde beyaz cevher hasarı olduğu rapor edilmiştir^{45,46}. Literatürdeki diğer çalışmalarda da; anne sütünün artan miktarda alınması ile nekrotizan enterokolit, sepsis ve ölüm oranının azaldığı rapor edilmiştir^{39,43,44}.

Doğum ağırlığı yaklaşık 800 gram olan 1000 preterm bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada diğer değişken faktörler düzeltildiğinde, 40 ml/kg/gün'den fazla anne sütü ile beslenmenin, taburcu olduktan sonra 3 yaşına kadar akut infeksiyon ilişkili hastalık nedeni ile tekrar hastaneye yatma oranını azalttığı bildirilmiştir^{47,48}. İki yaşına kadar her 10 ml/kg/gün anne sütü tekrar hastaneye yatma oranını %5 oranında azaltmaktadır⁴⁸.

Normal doğum ağırlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında ÇDDA bebeklerin bilişsel fonksiyonları ve akademik performansları daha düşüktür. Birçok çalışma yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki beslenmenin preterm bebeklerde uzun dönem nörogelişimsel sonuçları etkileyeceğini göstermiştir. Doğum ağırlığı ortalama 1.4 kg olan 300 preterm bebeğin değerlendirildiği çalışmada diğer etkileyen faktörlere (sosyal sınıf, annenin eğitim durumu,

cinsiyet, mekanik ventilasyonda kalma süresi) göre düzeltme yapıldığında anne sütü ile beslenmenin zekâ katsayısında 8 puan avantaj sağladığı bildirilmiştir⁴⁹.

Prematüre doğan adolesanların değerlendirildiği bir başka çalışmada, anne sütü ile beslenmenin önemli bilişsel ve psikomotor faydalar sağladığı, bununla yanında anne sütü alma miktarı ile beyin total ve beyaz cevher hacimleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir^{28,49,50}. Anne sütünün antioksidan etkileri preterm bebeklerde retinopati riskini azaltmaktadır^{51,52}.

Erken beslenme programlarının uzun dönem etkileri ile ilgili kanıt sayısı giderek artmaktadır. Anne sütü preterm bebeklerde, hipertansiyon, obezite, leptin ve insülin rezistansı ile karakterize metabolik sendrom gelişme riskini azaltmaktadır³. Donör anne sütü (düşük besin dansitesi) ve preterm mama (yüksek besin dansitesi) ile beslenen preterm bebekler karşılaştırıldığında yenidoğan döneminde, mama ile beslenen preterm bebekler daha hızlı büyümekte iken; adölesan dönemde, donör anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde obezite ve hipertansiyon riskinin daha az olduğu saptanmıştır^{3,19,20,53}.

C- Preterm bebeğin enteral besin gereksinimleri

Yapılan çalışmalarda preterm bebeğin besin gereksinimlerini belirlemede iki yöntem kullanılmıştır: Faktöryel ve ampirik yöntem. Faktöryel yöntemde; protein, enerji ve diğer besinlerin gerekli alımlarının sağlanması için fetus modeli kullanılır. Diğer yöntemde ise büyümeyi sınırlayan besinlerin (protein veya enerji) alımı ayarlanır ve büyüme üzerine etkisi gözlenir.

1) Faktöryel yöntemde, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi esas alınmıştır. Preterm bebeğin vücut kompozisyonunun fetusa benzediği ve anne karnındaki büyüme hızına benzer büyüme sağlanması gerektiği vurgulanır. Sparks, insan fetusunun kimyasal yapısına ait bilgiyi kapsamlı bir şekilde sunmuş⁵⁴, Ziegler ve ark'ları bu verileri 'referans bir fetus' oluşturmak için kullanmışlardır⁵⁵. İlk kez 1977 yılında Fomon ve ark'ları tarafından faktöryel yöntem kullanarak preterm bebekte besin gereksiniminin term bebekten daha fazla olduğu ve anne sütü ile bu ihtiyacın karşılanamadığı bildirilmiştir⁵⁶. Faktöryel yöntemde dayalı besin gereksinimi ile ilgili detaylı bilgi 1981'de sunulmuştur⁵⁷. Faktöryel yöntem ile protein ve enerji gereksinimin nasıl ortaya çıktığı Tablo 1'de görülmektedir^{54,55}.

Tablo 1. Fetusun büyümesi için gerekli protein ve enerji miktarı^{54,55}

	Vücut ağırlığı					
	500-700 g	700-900 g	900-1200g	1200-1500g	1500-1800g	1800-2200g
Fetusun tartı alım hızı (g/gün)	13	16	20	24	26	29
Fetusun tartı alım hızı (g/kg/gün)	21	20	19	18	16	14
Protein (g/kg/gün)						
Kayıp	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Büyüme hızı	2.5	2.5	2.5	2.4	2.2	2.0
Alınması gereken						
Parantral	3.5	3.5	3.5	3.4	3.2	3.0
Enteral	4.0	4.0	4.0	3.9	3.6	3.4
Enerji (kcal/gün)						
Kayıp	60	60	65	70	70	70
İstirahette	45	45	50	50	50	50
Diğer	15	15	15	20	20	20
Büyüme	29	32	36	38	39	41
Alınması gereken						
Parantral	89	192	101	108	109	111
Enteral	105	118	119	127	128	131
Protein/enerji (g/100kcal)						
Parenteral	3.9	3.8	3.5	3.1	2.9	2.7
Enteral	3.8	3.7	3.4	3.1	2.8	2.6

Zorunlu azot kayıplarının tahminen 160 mg/kg/gün (27 mg/kg deri ⁵⁸, 133 mg/kg idrar⁵⁹) olduğu kabul edilmektedir. Bu da 1 g/kg/gün proteine eşdeğerdir. Tartısı 900 gramın altında olan bebeklerde, bazal enerji tüketimi yaklaşık 45 kcal/kg/gün, daha büyük çocuklarda 50 kcal/kg/gün iken soğukla karşılaşma ve fiziksel aktivite olduğunda tartısı < 1.2 kg olan pretermelerde enerji tüketimi 15 kcal/kg/gün, daha büyük bebeklerde 20 kcal/kg/gün

artmaktadır^{60,61}. Faktöryel yöntem ile belirlenen mineral ve elektrolit gereksinimleri tablo 2’de gösterilmiştir. Fosforun idrar yolu ile ne kadar kaybedildiği ve kalsiyumun barsaktan ne kadar emildiği ve kemik sağlığı için ne kadar fosfor ve kalsiyumun gerektiği bilinmemektedir.

Tablo 2. Faktöryel yöntemle belirlenen, vücut ağırlıklarına göre mineral ve elektrolit gereksinimleri

	500-1000 g		1000-1500 g		1500-2000 g	
	Birikme	İhtiyaç	Birikme	İhtiyaç	Birikme	İhtiyaç
Ca (mg)	102	184	99	178	96	173
P (mg)	66	126	65	124	63	120
Mg (mg)	2.8	6.9	2.7	6.7	2.5	6.4
Na (meq)	1.54	3.3	1.37	3.0	1.06	2.6
K (meq)	0.78	2.4	0.72	2.3	0.63	2.2
Cl (meq)	1.26	2.8	0.99	2.7	0.74	2.5

2) Ampirik yöntemde, anne sütü veya mama gibi farklı enerji ve/veya protein içeren besinlerle beslenmenin büyüme ve azot dengesine etkisi gözlenir. Ampirik tahminler daha çok 1.2 kg üzerinde olan bebekleri içerir. 1986 yılından önce yapılan çalışmalarda, protein alımının 3.6 g/kg/güne kadar artırılması ile tartı alımının arttığı gösterilmiştir⁵⁷. Bazı araştırmacılar, 1.2 kg üzerinde olan preterm bebeklerin fetus gibi büyümesi için gerekli protein alımının yaklaşık 3 g/kg/gün olduğunu savunmuşlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu protein değeri ile yeterli protein alımının göstergesi olan albumin gibi belirteçlerin normal değerde olmadığı saptanmıştır. Rigo, doğum haftası 26-30 hafta olan bebekler için protein ihtiyacının 3.8 – 4.2 g/kg/gün (3.3 g/100 kcal), doğum haftası 30-36 hafta olanlar için ise 3.4-3.6 g/kg/gün (2.8 g/100 kcal) olduğunu rapor etmiştir⁶². Heird ve ark.’nın çalışmasında kilo başına her bir gram protein alımının tartı alımını 3.44 g/kg/gün artırdığı gösterilmiştir⁶³. Yapılan diğer çalışmalarda ise 1g/kg/gün protein alımının tartı alımını 4- 6.5 g/kg/gün artırdığı bildirilmiştir^{64,65}.

Ampirik yöntemde, protein alımının etkileri fazla olduğu için enerji ihtiyacının tahmin edilmesi zordur. Bununla birlikte Micheli ve ark’ları, yağsız beden kitlesinin gelişimi için

gerekli enerjinin 90-100 kcal/kg/gün olduğunu öne sürmektedir⁶⁶. Eğer protein alımı yetersiz ise fazla enerji yağ depolanması için kullanılır. Eğer enerji alımı yetersiz ise protein kullanımı sağlanamaz ve düşük miktarda azot tutulumu olur. Enteral beslenmedeki protein /enerji (P/E) oranı 3 g/100kcal olduğunda protein kullanımı yeterli olur ve yağsız beden kitlesi artarken relatif yağ depolanması azalır⁶⁷.

'Life Sciences Research Office' preterm bebekler için maksimum enerji alımı 135 kcal /kg/gün ve P/E oranı 2.5 g/kg/100kcal olduğunda protein ihtiyacının 3.4 g/kg/gün olduğunu rapor etmiştir⁶⁷. Protein alımı 4.3 g/kg/gün ve P/E oranı 3.6 kcal/kg/gün olduğunda hiçbir yan etki görülmediğini, bununla birlikte 5 g/kg/gün üzerinde protein alımının istenmeyen sonuçlar doğuracağını vurgulamaktadır.

Günümüzde preterm bebekler için önerilen günlük enteral besin miktarları konusunda Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) önerileri tablo 3'de görülmektedir². Prematüre bebekte büyüme için gerekli enerji miktarı 110-135 kcal /kg iken bazal enerji gereksinimini artıran BPD gibi kronik hastalık hallerinde enerji gereksinimi daha yüksektir. Hasta bebeklerde enerjinin yağ ve karbonhidratlardan gelen miktarı dikkatle ayarlanmalıdır. Karbonhidrattan zengin bir diyet ile beslendiğinde, fazla karbonhidrat hem yağa dönüştürülür ve gereksiz enerji harcanmasına neden olur hem de karbondioksit yapımı artar. Bu durumda solunum sayısı, oksijen tüketimi ve iş yükü artar. Preterm bebeklerde özellikle ÇDDA olanlarda protein gereksinimi günlük 4-4.5 g/kg olarak tahmin edilmektedir. Protein enerji alımının orantılı olması, gerek proteinin kullanılabilirliği gerekse yağ depolanmasının önlenmesi açısından önemlidir. Önerilen oran minimum 2.5 g/100 kcal, maksimum 3.6 g/100kcal'dir².

Tablo 3. Prematüre Bebeklerin İhtiyaç Duydukları Günlük Enteral Besinlerin Miktarı²

	kg/gün (Min-mak)
Sıvı (ml)	135-200
Enerji(kcal)	110-135
Protein (g) vücut ağırlığı < 1kg	4.0-4.5
Protein (g) vücut ağırlığı 1-1.8kg	3.5-4.0
Yağ (g)	4.8-6.6
Karbonhidrat (g)	11.6-13.2
Vitamin A (IU)	400-1000
Vitamin D (IU)	800-1000
Vitamin E (mg)	2.2-11
Kalsiyum (mg)	120-140
Fosfor (mg)	60-90
Demir (mg)	2-3

ÇDDA preterm bebeklerin optimal büyüme ve gelişmesi için önerilen besin gereksinimlerini karşılamakta anne sütü veya donör anne sütünün tek başına yetersiz olduğu görülmektedir^{62,68-70}. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da; preterm bebeklerde preterm ve term mama ile beslenmenin sadece anne sütü ile beslenme ile karşılaştırıldığında daha hızlı büyümeye neden oldukları görülmektedir^{71,72}. Preterm bebekler sadece anne sütü ile beslendiklerinde, hastanede yattığı süre ve sonrasında büyüme yetersizliği ve besin eksikliği görülmektedir. Bu bebeklerde en az 15 g/kg/gün olması hedeflenen büyüme hızı sağlanamamaktadır⁷³. Sonuç olarak büyüme yetersizliği ve negatif azot dengesi oluşmaktadır. Pastörize donör süt ile beslenen preterm bebekler formül mama ile beslenenlere göre daha

yavaş büyümekte ve deri kalınlıkları daha ince olmaktadır⁷⁴. Bunun yanında sadece anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde kan üre azotu, serum albumin, total protein ve prealbumin değerleri düşük bulunmuş ve zaman içinde de giderek azaldığı saptanmıştır^{75,76}. Mama ile beslenenlere göre sadece anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde düşük mineral alımına bağlı serum fosfor düzeyinde progresif düşme ve serum kalsiyum ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyinde artış gözlenmiştir^{71,77}. Bu bebeklerin 18.aya kadar olan takiplerinde yüksek ALP değerleri ve lineer büyümede 2 cm kadar azalma saptanmıştır⁷⁸. Bu nedenle sadece anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde osteopeni görülme riski yüksektir⁷⁹. Yenidoğan döneminde anne sütüne mineral desteği, lineer büyümeyi ve kemik mineralizasyonunu artırmaktadır. Bu veriler yenidoğan beslenmesinin uzun dönem mineralizasyonu etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca donör anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde düşük sodyum ve çinko alımı ile birlikte geç hiponatremi ve çinko eksikliği riski görülmektedir^{80,81}.

D) Anne sütünün güçlendirilmesi

Preterm bebeklerde yavaş büyüme kötü nörobilişsel gelişim ile ilişkilidir^{82,83}. Hem yavaş büyüme hem de kötü nörobilişsel gelişim yetersiz besin alımı sonucu oluşur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; yavaş büyüme ve kötü nörobilişsel gelişimde primer kısıtlayıcı faktörün düşük protein alımı olduğu kanıtlanmıştır. Normal büyüme ve gelişim için aminoasit ve protein alımı temeldir. Bütün hücrelerin, dokuların ve organların, aynı zamanda hücreler arası yapısal bağlantıların kurulmasında temel yapı taşıdır. Normalden daha az aminoasit alımı sadece büyüme kısıtlılığına yol açmaz aynı zamanda uzun dönemde kas dokusunun azalmasına, boy kısalığına ve nöron dokusu, nöronal bağlantıların ve bilişsel gelişimin geri kalmasına yol açmaktadır⁸⁴. Preterm bebeklerde yaşamın ilk günlerinden itibaren yüksek miktarda aminoasit ile beslenmenin metabolik denge, büyüme-gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar açısından güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir. Erken dönemde protein alan bu bebeklerin boy, baş çevresi ve ağırlıklarında belirgin artma olduğu görülmektedir. Aynı zamanda uzun dönem prognoz çalışmalarında nöromotor, psikolojik, bilişsel fonksiyonlarının gelişiminin ve zeka (IQ) katsayısının anlamlı ölçüde arttığı görülmektedir¹⁸. Bu yüzden çok az miktarda da olsa protein eksikliği kabul edilemez. Ancak gereğinden fazla protein alımının da metabolik asidoz, üremi ve dolaşımda aşırı miktarda aminoasit artımına neden olarak nörogelişimi kötü etkilediği kabul edilmektedir⁸⁵.

Her ne kadar DSÖ⁷ anne sütünü hayatın ilk altı ayı için tek başına yeterli besin olarak tanımlasa da anne sütü, büyüyen preterm bebeğin besin ihtiyacını karşılamada

yetersiz kalmaktadır. Bütün bunlar preterm bebeklerde anne sütünün volümünü artırmadan içeriğinin zenginleştirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Anne sütünü zenginleştirme fikri uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. 1919 yılında Ylppö anne sütünü zenginleştirmek için %1'lik yağ kullanmıştır. 1948'de Jorpes hidrolize kazein ve 1949'da Hess yağı alınmış inek sütü ile anne sütünü zenginleştirmenin preterm bebeklerde daha iyi tartı alımı sağladığını bildirmişlerdir. Daha sonra 1980'de Lucas inek sütü formulası, 1982'de Hagenberg ve Schanlers ile 1985'de Tönz ve Modanlous inek sütü preparatlarını kullanarak anne sütünün zenginleştirilmesini sağlamışlardır⁸⁶. Günümüzde anne sütünün güçlendirilmesi iki şekilde yapılmaktadır. Birincisi tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan 'standart güçlendirme' diğeri de her preterm bebek için özelleştirilmiş 'bireyselleştirilmiş güçlendirme'.

1- Standart güçlendirme

Anne sütü zenginleştiricilerine başlamak için kesin kriter olmasa da her yenidoğan ünitesi kendi protokollerini uygulamaktadır. Bu konuda yapılan bir Cochrane meta-analizinde; zenginleştirmenin kimlere yapılması gerektiği konusunda çok farklılık olduğu görülmektedir. Doğum kiloları (900-1850 g) temel alınmakla birlikte daha nadir oranda gestasyon haftasına (31-36 hafta) göre zenginleştirme yapılmaktadır. Ayrıca zenginleştirme farklı günlerde (4-15 gün) ya da anne sütünü tolere etme miktarına (45-175 ml/kg/gün) göre de başlanmaktadır⁹. Genel görüş doğum ağırlığı 1500 gramdan daha düşük ve gestasyon haftası < 32 hafta olan preterm bebeklerde başlanması ve bebeğin tartısı 1800-2000 gram olunca, taburculukta ya da oral beslenme başlanınca kesilmesidir⁹.

En sık kullanılan zenginleştiriciler toz halinde olup sıvı zenginleştiricilerden farkı anne sütünü seyreltmemeleridir. Başlangıçta anne sütünün filtrasyonu ile elde edilen zenginleştiricilerin kullanılması öne sürülmüştür¹³. Böyle bir preparatın hazırlanması çok fazla donör süt gerektirmekte ve maliyeti yüksek olduğu için günümüzde inek sütünden elde edilen zenginleştiriciler kullanılmaktadır. Besinlerin tek tek eklenmesi daha fazla kontaminasyon ve ozmolarite artışı (> 400 mOsm/L) riski taşıdığından nekrotizan enterokolit riskinde de artışa neden olabilir. Bu nedenle günümüzde ticari üretilen çok içerikli zenginleştiriciler anne sütünü desteklemede kullanılmakta ve protein, enerji, kalsiyum, fosfor, karbonhidrat, mineral ve vitamin katkısı sağlamaktadır³⁹. Ülkemizde sadece toz anne sütü zenginleştirici (Eoprotein®, Milupa) bulunmakta ve anne sütünün her 100 ml'sine 4 ölçek Eoprotein eklenmesi ile standart güçlendirme yapılmaktadır. Alerji riskini en aza indirmek için protein

içeriği protein hidrolazatları olarak bulunmaktadır. Geçmiş yıllarda anne sütüne zenginleştiricilerin eklenmesi ile anne sütünün immünprotektif özelliğinde azalma olup olmayacağı yönünde çalışmalar⁸⁷ olsa da daha sonra yapılan çalışmalarda zenginleştiricilerin anne sütünün protektif özelliğini azaltmadığı gösterilmiştir⁹. Zenginleştirilmiş anne sütü ve sadece anne sütü ile beslenenler arasında da NEK riski açısından da fark olmadığı rapor edilmiştir⁹.

Preterm bebeklerde zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenmenin uzun dönem etkilerini gösteren 1996 ve 1998 yıllarına ait sadece iki çalışma vardır. Düzeltilmiş 12 ve 18. ayda tartı, boy ve baş çevresi gibi büyüme parametrelerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır^{88,89}. Sadece bir çalışma 18. ayda gelişimsel performansı değerlendirmiştir⁸⁸. Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenenlerde; Bayley zeka gelişim indeksinin 2.2 puan, psikomotor gelişim indeksinin 2.4 puan, sosyal maturasyon indeksinin 3.1 puan daha yüksek olduğu bununla birlikte aradaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca çalışma ve kontrol grubundaki bebekler, %50'den fazla mama ile beslendikleri için bu çalışma net bilgi vermemektedir.

Doğum tartısı 1850 g altında olan 600 preterm bebeğin değerlendirildiği randomize, kontrollü çalışmada; zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde tartı alımı, boy ve baş çevresi gibi kısa dönem büyüme parametrelerinde ve metabolik belirteçlerde anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır. Çok içerikli destekleyicilerin anne sütüne eklenmesinin, hiçbir yan etki olmadan prematüre bebeklerde büyümeyi, kemik metabolizmasını ve nörogelişimsel sonuçları olumlu etkilediği kanıtlanmıştır⁹. Bu sonuçlar, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde anne sütünün zenginleştirilmesinin yaygın kullanımını desteklemektedir.

2-Bireyselleştirilmiş güçlendirme

Zenginleştirilmiş anne sütünün, kısa dönem büyümede olumlu etki sağladığı, azot retansiyonunu artırdığı gösterilmiştir⁹. Bununla birlikte zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen bebeklerin preterm mama ile beslenenlere göre daha yavaş büyüdükleri rapor edilmiştir^{39,90}. Corvaglia ve ark'nın çalışmasında, zenginleştirilmiş anne sütleri 'near-infrared' spektroskopisi (NIR) ile analiz edilmiş ve preterm bebekler için önerilen protein miktarının sağlanamadığı saptanmıştır⁹¹. Henrikson ve ark'nın çalışmasında ise zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen ÇDDA pretermilerin % 58'inde taburculukta ekstrauterin büyüme kısıtlılığı (EUBK) olduğu rapor edilmiştir⁹².

Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde yetersiz protein alımının temel iki nedeni, anne sütünün değişken protein miktarı ve zenginleştiricilerin protein miktarıdır. Anne sütünün protein içeriği, gestasyon süresine, doğumdan sonra geçen süreye, örnekten örneğe, sağma ve saklama yöntemine göre değişkenlik gösterir. Analiz edilmediği sürece anne sütünün gerçek protein içeriği bilinmemektedir. Bu yüzden zenginleştirme, anne sütünün protein miktarı hakkında varsayımda bulunarak yapılmaktadır. Ticari zenginleştiriciler anne sütünün protein miktarını yeterli seviyeye çıkarmak için tasarlanmışlardır. Fakat bunlar, anne sütü protein seviyesini tahmini olarak 2.1-2.4 g/100 kcal seviyesinden yaklaşık 3.25 g/100kcal seviyesine çıkartmaktadırlar. Bu seviye ÇDDA preterm için gerekli olan protein miktarının (3.6 g/100kcal) altında kalmaktadır⁶⁹. Ayrıca preterm bebeklerin anne sütündeki varsayılan protein miktarı (2.1- 2.4 g/100kcal) sadece laktasyonun ilk iki haftasındaki protein miktarıdır⁹³. Laktasyonun ilk günlerinde üretilen sütteki protein miktarı yüksek iken daha sonraki günlerde üretilen sütteki protein miktarı düşmektedir. Anne sütünün değişken protein içeriği ve zenginleştiricilerin sabit protein içeriği (0.8-1.1 g/dl) nedeni ile zenginleştirilmiş anne sütünün protein içeriği 3.25 g/100 kcal'nin altında olmaktadır. Zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen preterm bebeklerin gerçekte aldıkları protein miktarı tahmin edilenden daha az olmaktadır. Arslanoğlu ve ark'larının yaptıkları çalışma da bunu desteklemektedir¹⁰. Bununla birlikte anne sütüne eklenen protein, anne sütündeki protein miktarının tahmin edilenin üzerinde olduğu durumda, aşırı protein alımına, üremi ve nekrotizan enterokolit gibi problemlerin görülmesine neden olabilir⁸⁵. Yetersiz alım ile birlikte gereğinden fazla miktarda protein alımından sakınmak için yeni zenginleştirme modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller, her zaman yeterli sabit protein alımını sağlamayı hedeflemektedir. Anne sütünün optimal güçlendirilmesi için yeni görüş ve öneri; her bebeği ve annesinin sütünü kendine özgü kabul eden bireyselleştirilmiş destekleme yöntemidir⁹⁴. Standart zenginleştirme yöntemiyle ortaya çıkan yetersiz protein alımına en iyi çözüm olduğuna inanılmaktadır. Günümüzde bireyselleştirme için iki yöntem mevcuttur: birincisi anne sütü analizine dayalı 'hedefli protein desteği', ikincisi her bir bebek için metabolik cevaba dayalı 'ayarlanabilir protein desteği' yöntemidir.

a) Ayarlanabilir protein desteği

Aminoasit metabolizması karaciğer, böbrek, ince barsak ve iskelet kaslarında olmaktadır. Aminoasit yıkımının büyük kısmı karaciğerde olur ve glukoz, üre ve karbondioksit (CO₂) üretilir. Aminoasit yıkımının ince barsakta oluşması sonucu üretilen amonyak, ya böbreklerden atılır ya da üre döngüsüne girerek karaciğerde detoksifiye edilir.

Aminoasit alımı arttıkça üre ve amonyak üretimi artmaktadır⁹⁵⁻⁹⁷. Üre, protein metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekteki solüt yükün büyük kısmını oluşturmaktadır⁹⁸.

Yenidoğanlarda üre, hidrasyon ve böbrek matüritesinin derecesine göre diyetteki protein alımının kandaki yansımasıdır^{98,99}. Çocuklarda, yeterli hidrasyon sağlandığında diyetteki protein miktarı ile BUN değeri doğrudan ilişkilidir. Sağlıklı süt çocuklarında enerjinin %8'i proteinden sağlandığında BUN değeri yaklaşık 8 mg/dl ölçülmektedir¹⁰⁰.

Cooke ve ark.nın çalışmasında farklı iki protein miktarı (3 ve 3.6 g/100kcal) ile beslenen preterm bebeklerde, büyüme ve azot artışı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Azot alımı ve emilimi ile BUN arasında lineer ilişki olduğu saptanmıştır¹⁰¹.

Bu bilgiler, daha büyük çocuk ve erişkinlerde olduğu gibi preterm bebeklerde de BUN değerinin protein alımının bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir.

Ayarlanabilir protein desteği, bebeklerde metabolik cevaba göre protein alımını belirleyen bir yöntemdir. Böbrek fonksiyonları normal olduğunda BUN protein alımını yansıtmakta; düşük değerler yetersiz protein alımını, yüksek değerler fazla protein alımını göstermektedir¹⁰.

Bu yöntem ilk defa 1995 yılında Moro ve ark'ları tarafından rapor edilmiştir. Ayarlanabilir protein desteği ile standart zenginleştirme yönteminin karşılaştırıldığı çalışmada her bir grupta 12 ÇDDA preterm bebek incelenmiştir. Ayarlanabilir protein desteği alan vakalarda protein alımı ve BUN değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, standart zenginleştirme yöntemine göre tartı alımının daha fazla olmasına rağmen istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır¹⁰².

Arslanoğlu ve ark.ları doğum ağırlığı 600-1750 gram olan 32 preterm bebeği dahil ettikleri prospektif çalışmada; ayarlanabilir güçlendirme ile standart zenginleştirme yönteminin preterm bebeklerde büyüme üzerine olan etkilerini karşılaştırmıştır. Ayarlanabilir güçlendirme yapılan vakalarda, haftada iki kez BUN değerine bakılıp hedef BUN değeri 9-14 mg/dl arasında olacak şekilde protein desteği verilmiştir. BUN < 9 mg/dl ise kademeli olarak protein eklenmiş, BUN >14 mg/dl ise protein desteği kademeli olarak azaltılmıştır. Bu yöntem ile preterm bebekler için yeterli protein alımı (4g/kg/gün) sağlanırken tartı alım hızı ve baş çevresi büyüme hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Aynı yazarlar tarafından bu çalışma 2012 yılında tekrar güncellenmiş ve hedef BUN değeri 10-16 mg/dl olarak belirlenmiştir¹⁰³.

Benzer bir çalışma Alan ve ark. tarafından yapılmış ve preterm bebeklerde ayarlanabilir güçlendirme yönteminin büyüme üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan 58 preterm bebek dahil edilmiş, ayarlanabilir güçlendirme yapılan vakalara hedef BUN değeri 9-14 mg/dl olacak şekilde ek protein desteği verilmiştir. Bu yöntem ile ortalama protein alımı (4 g/kg/gün), boy uzaması ve baş çevresi büyümesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek protein alan vakalarda tartı alım hızı fazla olmakla beraber istatistiksel fark saptanmamıştır.

Ergenekon ve ark.'ları gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan 65 preterm bebeği dahil ettikleri çalışmada, ayarlanabilir güçlendirme yönteminin kısa ve uzun dönem etkilerini geriye dönük değerlendirmiştir. Hedef prealbumin > 8 mg/dl ve/veya BUN ≥ 5 mg/dl olacak şekilde ek protein desteği verilmiştir. Bu yöntemle protein alımı daha fazla (4-5 g/kg/gün), tartı alımı ve baş çevresi büyümesi daha iyi ve 18. ayda bakılan Bayley zeka ve psikomotor test puanının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada prealbumin değerinin protein alımını BUN değerine göre daha hızlı yansıttığı belirtilmiştir¹⁰⁴.

Geçmiş yıllarda, preterm bebeklerde yeterli protein alımının göstergesi olarak farklı yöntem ve belirteçler de kullanılmıştır. Thomas ve Georgieff'in çalışmasında; prealbumin seviyesi ile protein alımı arasında doğrusal ilişki olduğu ve preterm bebeklerde yeterli protein alımının izleminde bu belirtecin kullanılabileceği gösterilmiştir^{105,106}. Bu çalışmayı destekleyen farklı bir çalışmada Kashyap ve ark. protein alımı ile prealbumin ve albumin arasında pozitif ilişki olduğunu rapor etmiştir¹⁰⁷. Polberger ve ark.'nın çalışmasında ise ÇDDA preterm bebeklerde protein metabolizmasının belirteci olarak, serum ve idrarda üre ve bazı aminoasitlerin kullanılabileceği gösterilmiştir⁷⁶.

Ayarlanabilir güçlendirme pratik bir yöntemdir. Bununla beraber, preterm bebeklerde hayatın erken dönemlerinde yeterli enerji alımı için protein yıkılır ve BUN değeri protein alımından ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak artar¹². Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının immatüritesine bağlı olarak üre sentezinin ve böbrekten atılım kapasitesinin yetersiz olması, hidrasyon, enerji miktarı ve kalitesi gibi nedenlerden etkilenmesi ve BUN değerini görmek için haftada bir veya iki kez 1-2 cc kan alınması BUN temelli ayarlanabilir güçlendirmenin dezavantajlarıdır^{100,108}.

Literatüre bakıldığında yapılan farklı çalışmalarda da preterm bebeklerde BUN değerinin protein alımını yansıtmayabileceği gösterilmiştir^{11,12}. Ridout ve ark.'nın doğum tartısı < 1250 g olan 121 yenidoğanın dahil edildiği çalışmasında, postnatal ilk 3 gün

kademeli olarak parenteral aminoasit alımı 3.7 g/kg/güne kadar artırıldığında, protein alımı ve BUN değeri arasında pozitif ilişki olmadığı saptanmıştır⁹⁵. Kotsopoulos ve ark.nın yaptıkları prospektif çalışmada ise protein alımı ile BUN ve asidoz derecesi arasında ilişki bulunamamıştır¹⁰⁹.

Miller ve ark., gestasyon yaşı 31 haftanın altında olan 92 preterm bebeğin değerlendirildiği çalışmalarında farklı miktarda protein içeren (1.4 g/100ml ve 1g/100ml) iki zenginleştiricinin preterm bebeklerin büyümesine olan etkisini karşılaştırmıştır. Her iki grup arasında tartı alımı, boy uzaması ve baş çevresi büyüme hızında fark olmadığı, bununla birlikte, fazla protein alan vakaların çalışma sonu tartılarının daha fazla olduğu ve boy uzunluğu < 10. persentil olanların oranının daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek protein alan vakalarda BUN değeri daha fazla olmakla beraber çalışma süresince her iki grupta da protein alımından bağımsız olarak BUN değerinin giderek azaldığı rapor edilmiştir¹¹⁰.

Wilson ve ark. ÇDDA 125 preterm bebeği dahil ettikleri çalışmada; 2.5-3.5 g/kg/gün protein alan vakalar ile 2.5 g/kg/gün protein alan vakaları karşılaştırmıştır. Fazla protein alanların metabolik parametrelerinde fark saptanmamıştır¹¹¹.

Kanmaz ve ark. gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve doğum tartısı ≤ 1500 gram olan 84 preterm bebeği dahil ettikleri ve üç hafta izledikleri prospektif çalışmada, anne sütünün farklı miktarlarla güçlendirilmesinin preterm bebeklerde büyüme ve metabolik cevabı üzerine etkisini değerlendirmiştir. Hastalar 3 gruba bölünmüştür. Sırasıyla 30 ml, 25 ml ve 20 ml anne sütüne 1 ölçek zenginleştirici (1.2 g protein) eklenmiştir. Grupların aldıkları tahmini protein değerlerinin sırasıyla 3- 3.3-3.6 g/kg/gün olduğu kabul edilmiştir. Gruplar arasında tartı alımı ve boy uzamasında fark saptanmazken, fazla protein alan gruplarda baş çevresi büyümesinin anlamlı derecede daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca çalışma süresince protein alımından bağımsız olarak her üç grupta da BUN değerinin azaldığı ve gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır¹¹².

Olsen ve ark. gestasyon yaşı $\leq 30^{3/7}$ hafta, doğum kilosu ≤ 1250 gram olan 56 preterm bebeği dahil ettikleri prospektif çalışmada, yüksek protein alımı (≥ 4.6 g/kg/gün) ile preterm bebeklerde tartı alımı ve boy uzaması arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Ayrıca kümülatif protein ve enerji alımının boy ve tartı z-skoruna etkisi de değerlendirilmiştir. Kümülatif protein alımı arttıkça boydaki z-skor düşüşünün daha az olduğu saptanmıştır. Preterm

bebeklerde yüksek protein alımına bağlı metabolik yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada ortalama 3.5-5.5 g/kg/gün protein alan 15 hastada BUN değeri < 5mg/dl saptanmıştır¹¹³.

Preterm bebeklerin normal fetusun büyümesine benzer büyüme sağlamaları için eşik BUN seviyesinin hangi değerlerde daha etkili ve güvenilir olduğu halâ bilinmemekte ve her geçen gün yeni görüşler ortaya çıkmaktadır. Anne sütündeki protein miktarı bilinmediği için hedeflenen BUN değerine göre verilen protein, her zaman preterm bebekler için önerilen protein miktarını sağlayamamaktadır. Bunun yanında preterm bebeklerde, bu yöntemle protein desteğinin uzun dönem etkilerini gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. BUN değerine göre ayarlanabilir güçlendirme yönteminin bir teorik dezavantajı da yeterli miktarda enerji, yağ ve karbonhidrat alımının sağlanmasına izin vermemesidir.

b) Hedefli güçlendirme

Hedefli güçlendirme, anne sütünü analiz ederek her bebeğin ihtiyacı olduğu kadar besini sabit olarak sağlayan yöntemdir. İlk defa 1999 yılında Polberger ve ark'ları tarafından öne sürülen bu yöntemle süt periyodik olarak analiz edilmekte ve hedef protein alımı (3.5 g/kg/gün) preterm bebekler için daha önce belirlenen ihtiyaca göre verilmektedir. Bu yaklaşımla daha iyi protein alımı ve daha iyi büyüme sağlandığı bildirilmiştir¹³.

Daha sonra de Halleux ve ark'ları 2007 yılında infrared (Milkoscan®) tekniğini kullanarak preterm anne sütünü analiz etmiş, protein ve yağ miktarlarında çok fazla değişkenlik olduğunu rapor etmişlerdir¹¹⁴. Standart zenginleştirmeden sonra bu farklılığın devam ettiğini buna karşın anne sütünü analiz ederek yapılan hedefli güçlendirme yöntemi ile daha stabil protein miktarı ve daha az miktarda zenginleştirici eklendiğini, bunun da hiperozmolarite riskini azalttığını göstermişlerdir. Bunun yanında hedefli güçlendirme yöntemi ile mamayla beslenen bebeklerin büyüme hızına benzer (21 g/kg/gün) büyüme sağlandığını rapor etmişlerdir.¹¹⁴. Aynı araştırmacılar 2013 yılında bu çalışmayı vaka sayısını artırarak güncellemiştir. Anne sütü içeriğinin çok fazla değişkenlik gösterdiği ve standart zenginleştirme yöntemi ile protein eksikliği veya fazlalığı ve enerji eksikliği olduğu, anne sütü analizine dayalı hedefli güçlendirme yöntemi ile bu değişkenliğin azaldığı rapor edilmiştir¹¹⁵.

Rochow ve ark.'nın çalışmasında gestasyon yaşı <32 hafta olan 10 preterm bebeğin anne sütü NIR spektroskopi ile analiz edilmiş ve ESPGHAN önerisi olan 4.5 g/kg/gün protein, 6.6g/kg/gün lipid ve 13.2 g/kg/gün karbonhidrat desteği verilmiştir². Preterm

bebeklerin tartı alımı değerlendirildiğinde hedefli güçlendirme yapılan grupta anne sütü miktarı ile tartı alımı arasında pozitif ilişki saptanırken standart zenginleştirme yöntemi ile beslenen grupta bu etki gösterilmemiştir¹¹⁶.

Günümüzde anne sütünü analiz eden cihazlar arasında MIR spektrofotometri yanında krematokrit, ultrasonik analizatörler, NIR spektrofotometri bulunmaktadır¹¹⁷⁻¹¹⁹. Anne sütü bu teknolojiler kullanılarak da analiz edilebilir, fakat MIR spektrofotometri cihazına göre bazı dezavantajları vardır. Meier ve ark. krematokrit tekniği ile anne sütündeki yağ oranını ölçmüşler ancak protein ve laktoz miktarını ölçememişlerdir¹¹⁸. Corvaglia ve ark. NIR spektrofotometri ile çalışmışlar, yağ ve proteini ölçmelerine rağmen karbonhidratı ölçememişlerdir¹¹⁷. MIR spektrofotometri, 1999 yılında süt endüstrisinde inek sütündeki yağ, protein ve laktoz miktarını ölçmek için kullanılmak üzere 'Association of Official Analytical Chemists and International Dairy Federation' (Resmi Analitik Kimya Birliği ve Uluslararası Süt Federasyonu) kurumundan sertifika almıştır. Yağ, protein ve laktoz gibi kimyasal maddeler, dalga filtreleri içinden geçerken farklı dalga boylarındaki duyarlılığa göre ölçülür. Örneğin; karbonil grupları 5.7 μm dalga boyunda yağları, amid grubu 6.5 μm dalga boyunda proteinleri, hidroksil grubu 9.6 μm dalga boyunda laktozu belirler¹⁴. Günümüzde MIR spektrofotometri, anne sütü analizatörü olarak düzenlenmiş ve anne sütündeki protein, yağ ve laktoz miktarını ölçmek için kullanılmaktadır. Analiz için çok az miktarda (1-2 ml) süt örneği yeterli olmaktadır. Çok kısa sürede (60 sn) anne sütündeki yağ, protein, laktoz ve total solid maddeleri ölçmektedir. Buna ek olarak makromoleküllerin miktarına göre enerji miktarı da hesaplanmaktadır. Bu özellikleri ile her bebek için bireyselleştirilmiş yaklaşım sağlanması mümkün olmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

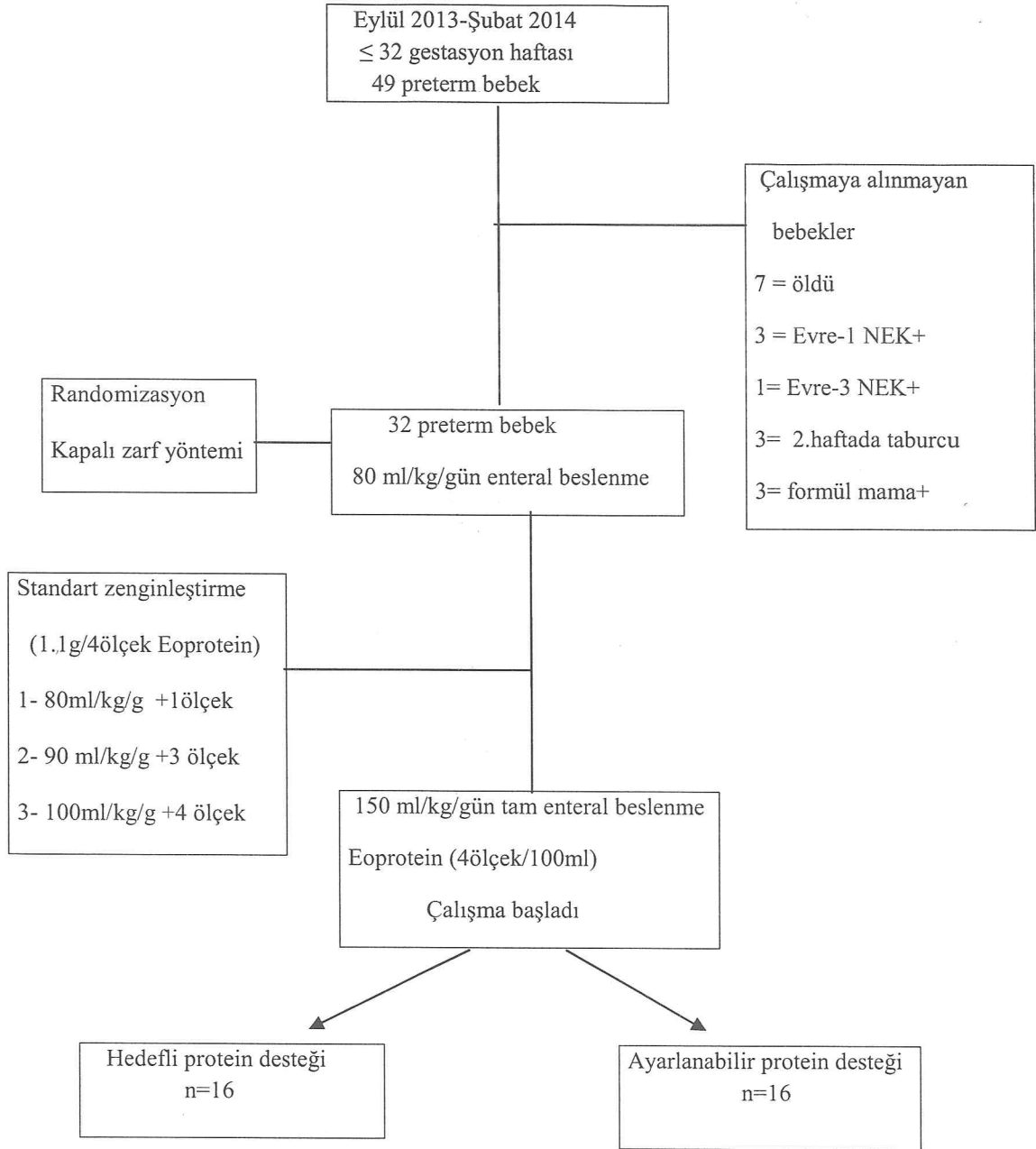
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine, Eylül 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında, gestasyon süresi 32 hafta ve altında olan 49 preterm bebek yatırıldı. Doğumsal anomalisi ve kronik hastalığı olan bebekler, sadece mama ya da mama ile beraber anne sütü alan bebekler çalışmaya alınmadı. Sadece anne sütü ile beslenen 32 preterm bebek çalışmamıza dahil edildi.

Vakaların demografik özellikleri (doğum haftası, tartı, boy ve baş çevresi ölçüm ve persentilleri, cinsiyet, antenatal steroid kullanımı, doğum şekli) ve postnatal tanıları ile annelerin demografik özellikleri (anne yaşı, gravida, parite ve gebelik komplikasyonları) takip formuna kaydedildi. (Ek 1). Vakaların yatış ve çalışma süresince intravenöz sıvı ve enteral beslenme miktarları ile günlük tartı, haftalık boy ve baş çevresi ölçümleri tek kişi tarafından yapılarak kaydedildi. Gestasyon haftası son adet tarihine veya ilk trimester ultrasonografisine göre belirlendi. Fenton büyüme eğrisi kullanılarak gestasyon yaşına göre doğum tartısı 10-90.persentil arasında olan vakalar AGA (gestasyon haftasına uygun), <10. persentil olan vakalar SGA (gestasyon haftasına göre küçük) olarak adlandırıldı.

Tüm hastalara doğum sonrası parenteral beslenme 70-80 ml/kg/gün miktarında başlandı. Sıvı miktarı, vakaların tartı, elektrolit ve idrar çıkış hızına göre ortalama 20 ml/kg/gün artırılarak ilk haftada 150-160 ml/kg/gün'e çıkarıldı. İlk gün 3 g/kg/gün amino asit ve 1g/kg/gün lipid başlandı. Daha sonra kademeli olarak artırılarak 3.5 g/kg/gün protein, 2 g/kg/gün lipid olacak şekilde devam edildi. Parenteral glukoz gidiş hızı 5-6 mg/kg/dk olarak başlandı ve kan şekeri takibine göre miktarı ayarlandı. Anne sütü elde edilir edilmez minimal enteral beslenme başlandı. Hastalar beslenmeyi tolere ettikçe 10-20 ml/kg/gün artırıldı ve günlük toplam sıvı miktarına göre parenteral beslenme azaltılarak kesildi. Enteral beslenme 80 ml/kg/güne ulaştığında inek sütünden elde edilen anne sütü zenginleştirici (Aptamil Eoprotein, Milupa®), önce üçte biri dozda daha sonra yarı ve tam dozda (4ölçek/100ml süt) olmak üzere başlandı (Standart zenginleştirme yöntemi).

Çalışma kriterlerini sağlayan hastalar, 80 ml/kg/gün enteral beslenme miktarına eriştiklerinde çalışmaya dahil edildiler. Randomize olarak ayarlanabilir veya hedefli beslenme gruplarına ayrıldılar. Randomizasyon için kapalı zarf yöntemi kullanıldı. Beslenme miktarı bebek tolere ettiği sürece kademeli olarak artırıldı. Çalışma dönemi zenginleştirilmiş anne sütü 150 ml/kg/gün miktarına ulaşıldığında başlandı (Şekil 2).

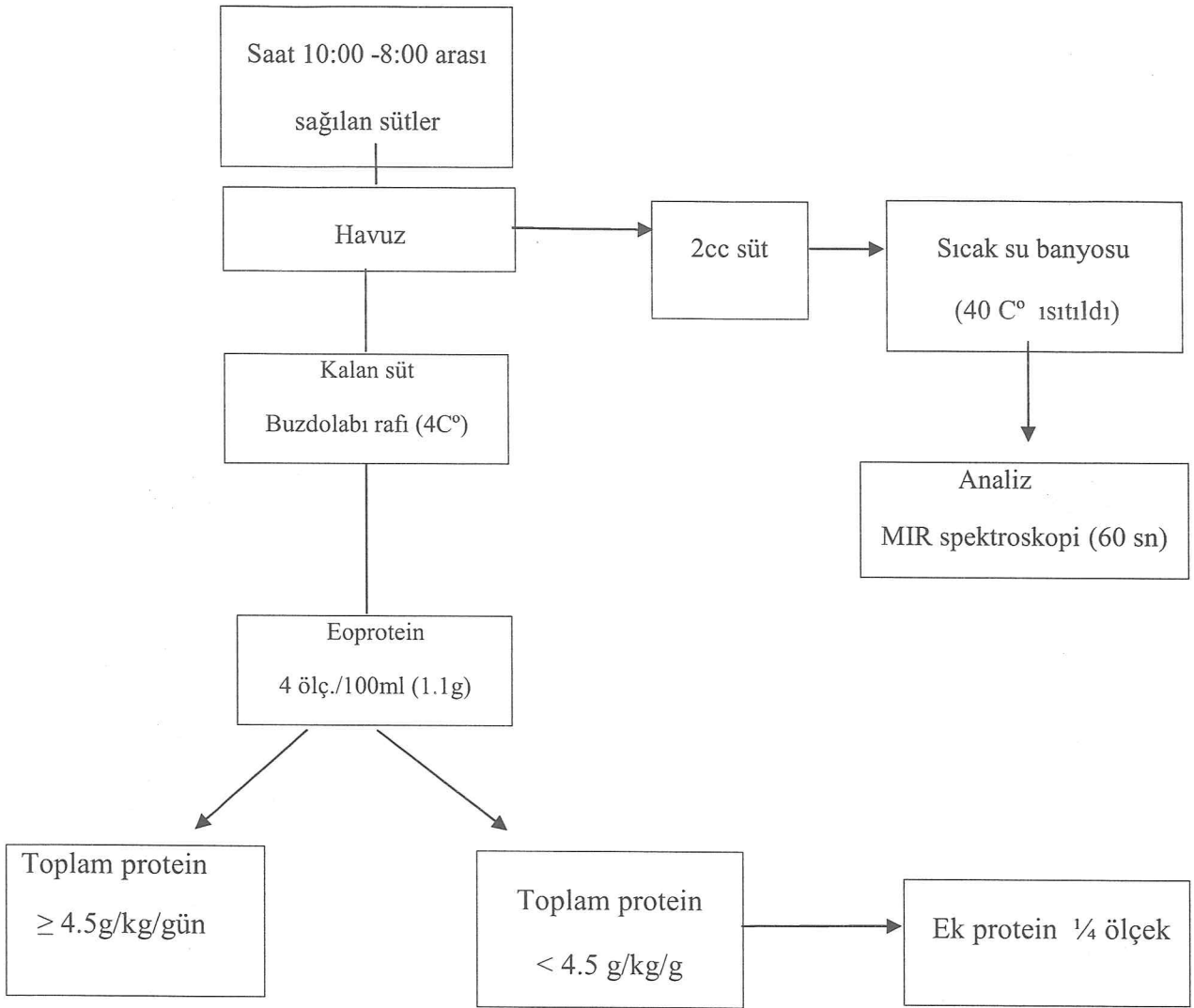
Şekil 2 : Çalışmanın akış şeması



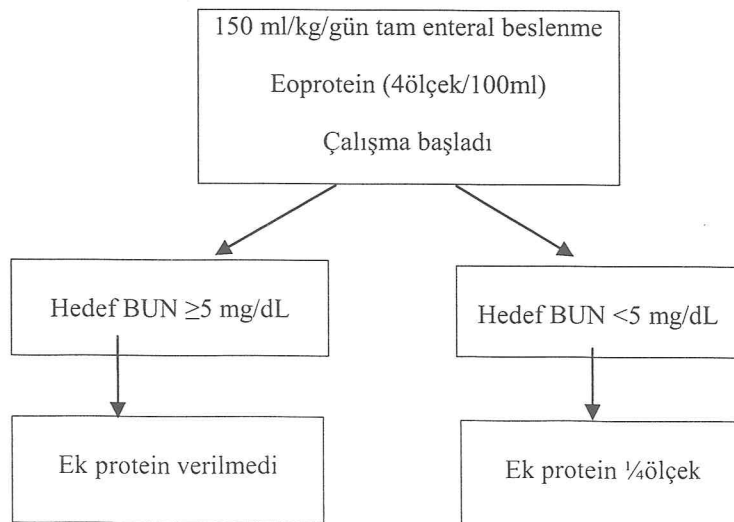
Hastaların hastaneye yatışından çalışma sonuna kadar, çalışmaya dahil edilen 32 preterm bebeğin annesinden toplam 1400 süt örneği analiz edildi. Analizler günlük olarak yapıldı. Her bebeğin annesi her gün sabah saat 10:00 ile ertesi gün sabah saat 8:00'e kadar sağdıkları taze sütleri saklama poşetlerine koyarak buzdolabı rafında (4 C°) muhafaza ettiler (sütler her sağımda farklı saklama poşetlerine konuldu). Anneler sağdıkları sütleri her gün sabah saat 9:00-9:30'da hastaneye getirdiler. Her bebeğe ait saklama poşetlerindeki sütler bir havuzda karıştırıldı ve analiz için enjektörle 2 cc süt steril şekilde havuzdan alındı. Kalan süt her bebeğin adı ve o günün tarihi yazılı saklama poşetlerine konuldu ve buzdolabı rafında muhafaza edildi. Hemşireler tarafından her bebeğin günlük beslenme öğününe göre belirlenen miktarda süt cam kaplara konuldu ve içine anne sütü zenginleştirici (4 ölçek Eoprotein/100ml) ilave edildi. Beslenme vaktine kadar zenginleştirilmiş sütler buzdolabı rafında muhafaza edildi.

Anne sütündeki makromolekülleri ölçmek için mid-infrared spektrofotometri tekniği ile çalışan anne sütü analizatörü (Miris®, Sweden) kullanıldı. MIR spektrofotometri anne sütündeki protein, yağ ve laktoz miktarını ölçmektedir. Analiz için az miktarda (2-3 mL) süt örneği yeterli olmaktadır. Çok kısa sürede (60 sn) anne sütündeki yağ, protein, laktoz ve total solid maddeleri ölçülmektedir. Buna ek olarak makromoleküllerin miktarına göre enerji miktarı da hesaplanmaktadır. Analiz için alınan örnek sıcak su banyosunda yaklaşık 40 C° 'ye kadar ısıtıldı. Analizatör her gün kalibre edildikten sonra her hastanın adı makineye kaydedildi ve ısıtılan örnek makineye enjekte edildi. Analiz sonucu anne sütündeki protein (g/100ml), yağ (g/100ml), karbonhidrat (g/100ml) ve enerji (kcal/100ml) değerleri forma kaydedildi (Ek-2). Her gün analiz işlemi bittikten sonra özel temizleme solüsyonu (5-10 cc) ile analizatör yıkandı. Hedefli protein desteği verilecek vakalara, zenginleştirilmiş anne sütündeki protein miktarı < 4.5 g/kg/gün ise hedef protein 4.5 g/kg/gün olacak şekilde ek protein desteği verildi.

Şekil 3: Hedefli protein desteği protokolü



Şekil 4: Ayarlanabilir protein desteği protokolü



Çalışma gününden itibaren ayarlanabilir protein desteği ile beslenecek grupta; anne sütünün tahmini protein içeriği 1.1 g/100ml olduğu kabul edilerek günlük alınan protein miktarı hesaplamaları bu değer üzerinden yapıldı. Aynı şekilde anne sütünün tahmini yağ içeriği 4 g/100ml, karbohidrat içeriği 7 g /100ml ve enerji miktarı 67 kcal/100ml kabul edilip vakaların günlük aldıkları toplam besin miktarları bu değerler üzerinden hesaplandı. Zenginleştirilmiş anne sütünün protein içeriğinin 2.2 g/100ml olduğu kabul edildi. Gerekğinde 1 ölçek 2.2 g protein sağlayan ek protein desteği (Protifar®, Nutricia) verildi (Tablo-4). Çalışma süresince haftalık BUN değerine bakıldı ve $BUN \geq 5$ mg/dl ise yeterli protein aldığı kabul edilip zenginleştirici dışında ek protein verilmedi¹²⁰. $BUN < 5$ mg/dl ise ek protein miktarı 0.55g (1/4 ölçek) artırıldı. En fazla alabilecekleri protein miktarı 4.5 g/kg/gün olarak hedeflendi².

Tablo 4: Ticari üretilen ek protein ve anne sütü zenginleştiricinin besin içeriği

	Anne sütü (100ml)	Eoprotein (4ölçek/100ml)	Protifar (1ölçek)	Toplam(100ml)
Enerji (kcal)	67	15	9.3	91
Protein (g)	1.1	1.1	2.2	4.4
Karbonhidrat (g)	7	3	< 1.5	10
Lipid (g)	4	0	0,4	4.4
Sodyum(mg)	0.015	20	7.5	27.51
Potasyum (mg)	51	40	12.5	103.5
Klor (mg)	39	15	25	79
Kalsiyum (mg)	34	65	34	133
Fosfor (mg)	14	46	17.5	77.5
Magnezyum (mg)	4	6	5	15
Çinko (mg)	0.5	0,4	0	0.9
Bakır	3	11	0	14

Her iki grupta da antropometrik ölçümler tek kişi tarafından yapıldı. Çalışma süresince her gün elektronik terazi (± 10 gram) ile tartı, haftalık sabit baş ve hareketli ayak tahtası (± 0.1 cm) ile boy, esnemeyen mezür (0.1 cm) ile baş çevresi ölçümü yapıldı ve çalışma formuna kaydedildi (Ek 2). Tartı alımı (g/gün), çalışma sonu ve başındaki tartı farkının çalışma süresine bölünmesi ile hesaplandı. Tartı alım hızı (g/kg/gün), çalışma sonu ve başındaki tartı farkının çalışma başındaki tartıya ve çalışma gün sayısına bölünmesi ile hesaplandı.

Çalışma süresince her iki grupta da haftalık BUN, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, albumin, pH, baz açığı, hematokrit değerlerine bakıldı ve çalışma formuna kaydedildi (Ek 3). Yüksek üre düzeyi (>30 mg/dl) ve/veya metabolik asidoz varlığı aşırı protein alımı olarak kabul edilerek ek protein alımının kesilmesi planlandı.

Günlük enteral beslenme ve ek protein desteği miktarı, her hastanın günlük aldığı toplam protein, yağ, enerji, karbonhidrat miktarları ve günlük beslenme intoleransı (beslenme volümünün 1/3'ünden fazla mide rezidüsü, batın distansiyonu, kusma) kaydedildi. Her bir bebeğin izlemi 4 hafta sürdü.

Çalışma için 21.06.2013 tarihinde İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin onayı alındı. Araştırma bütçesi İ.Ü. Bilimsel Araştırma Fonu tarafından karşılandı (Proje No:35496). Çalışmaya alınan bebeklerin ailesi çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onam formu imzalatıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Yates Continuity Correction test, Fisher'sExact test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 16'sı kız (%50), 16'sı erkek (%50) olmak üzere toplam 32 bebek dahil edildi. Bebeklerin 24'i AGA (%75), 8'i SGA (%25), ortalama gestasyon yaşı 29.4 hafta ve ortalama doğum tartısı 1060 g idi. Hedefli protein desteği ile beslenen bebekler Grup 1, ayarlanabilir protein desteği ile beslenen bebekler Grup 2 olarak adlandırıldı. Bebeklerin gruplara göre demografik verileri Tablo 5'de, annelerinin demografik verileri Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 5- Bebeklerin demografik özellikleri

		Grup 1 (n:16)	Grup 2 (n:16)	^a p
Gestasyon Haftası	†	29.7(25-32)	29.3 (25-32)	0.940
	‡	29.3±1.9	29.3±1.9	
Doğum Tartısı	†	1040 (760-1500)	1090 (600-1645)	0.598
	‡	1084±219	1143±299	
Boy	†	37 (33-41)	36.3 (30-42)	0.895
	‡	37.0±2.3	36.7±3.7	
Baş Çevresi	†	26.3(24-29)	26.8(21-30)	0.255
	‡	26.0±1.4	26.5±2.2	
AGA, n (%)		12 (75)	12 (75)	^c0.565
SGA, n (%)		4 (25)	4 (25)	
Kız / Erkek, n (%)		6 (37.5) / 10(62.5)	10 (62.5) / 6(37.5)	
NSD / CS, n (%)		2 (12.5) / 14(87.5)	1 (6.3) / 15(93.8)	
Solunum sıkıntısı, n (%)				^c0.394
	RDS	14 (87.5)	11 (68.8)	
	Diğerleri	2 (12.6)	5 (31.3)	^b0.394
Surfaktan, n (%)		14 (87.5)	11 (68.8)	
Ventilasyon				^a0.264
İV, n (%)		12 (75.0)	9 (56.3)	
İV süresi (gün)	†	5 (1-23)	8 (1-25)	^a0.269
	‡	6.8 ± 6.9	9.7 ± 7.9	
NİV, n (%)		4 (25)	6 (40)	^b0.58
NİV süresi (gün)	†	1 (1-2)	2 (1-15)	
	‡	1.3 ± 0.5	4.8 ± 5.4	^a0.069
Sepsis, n (%)	Klinik Kanıtlanmış	9(56.3) 0 (0)	6(37.5) 4 (25.0)	^b0.288 ^b0.101
İKK, n (%)	Evre 1-2	2 (12.5)	1 (6.3)	^b1.000
ROP, n (%)	Evre 1-2	2 (12.5)	5 (31.2)	^c0.134
PDA, n (%)	Var	5 (31.3)	4 (25.0)	^b1.000
BPD, n (%)	Hafif	3 (18.8)	3 (18.8)	^b1.000
PN Steroid tedavisi, n (%)	Var	3 (18.8)	3 (18.8)	^b1.000

^aMannWhitney U test

^bFisher's exact test

^cPearson Ki-kare test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

NSD: Normal spontan doğum, CS: Sezaryen, AGA: Gestasyon yaşına uygun, SGA: Gestasyon yaşına göre küçük, İV: İntravazif ventilasyon, NİV:Non invazif ventilasyon.

Gestasyon haftası, doğum tartısı, boy, baş çevresi, doğum persentilleri, cinsiyet, doğum şekli oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Respiratuar distres sendromu (RDS), surfaktan kullanımı, invazif ve noninvazif ventilasyon ve süreleri, sepsis, intrakranial kanama (İKK), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) ve postnatal steroid tedavi oranları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6- Annelerin demografik özellikleri

		Grup 1	Grup 2	^a <i>p</i>
Anne yaşı	†	30 (23-42)	31 (28-39)	0.344
	‡	30.3±6.1	32.0 ±3.4	
Gravida	†	1 (1-6)	3 (1-5)	0.381
	‡	2.3±1.9	2.4±1.3	
Parite	†	2 (1-3)	2 (1-3)	0.206
	‡	1.7±0.8	2.1±0.9	
Antenatal steroid kullanımı, n (%)		16 (100.0)	15 (93.8)	^b1.000
Anne tanıları, n(%)				
EMR		5 (43.8)	4(25)	0.323
Preeklampsi		3 (18.8)	7(43.8)	
Diğerleri *		7(43.8)	4(25)	

^aMannWhitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

EMR: Erken membran rüptürü ,

□ Hipertiroidi (1), Rh uygunsuzluğu (1), Plesanta previa (1) tanısı vardı. Diğerlerinde bir özellik yoktu.

Anne yaşları, gravida, parite, antenatal steroid kullanımı ve gebelik komplikasyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaların beslenme özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7: Vakaların beslenme özellikleri

	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Çalışmaya başlama			
PN yaş (gün)	† 15 (8-24)	16 (8-25)	^a 0.583
	‡ 15±5	16±4	
PK yaş (hafta)	† 28.4-34.6	27.7-34.7	0.903
	‡ 31.5±1.8	31.6±1.9	
Çalışmayı sonlandırma			
PN yaş (gün)	† 48 (36.70)	56 (33-70)	0.331
	‡ 50±10	53±12	
PK yaş (hafta)	† 32.4-38.0	31.6-38.7	0.799
	‡ 35.6±1.8	35.4±1.9	
Enteral beslenme başlama günü	† 3 (1-15)	4 (1-12)	^a 0.763
	‡ 5±4	4 ±3	
TPN aldığı süre (gün)	† 9 (1-19)	10 (0-18)	0.483
	‡ 10±4	10±4	
Enteral beslenme miktarı	† 162 (152-168)	160 (153-174)	0.691
	‡ 162±5	162±6	
Beslenme intoleransı; <i>n</i> (%)	2 (12.5)	4 (25.0)	^b 0.654
Takip süresi (gün)	† 42.50 (35-52)	42 (35-53)	^a 0.895
	‡ 42.81±5.11	42.56±5.26	

^aMannWhitney U test

^bFisher'sExact test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

PN:Postnatal, PK: Postkonsepsiyonel, TPN: Total paranteral nutrisyon

Grupların çalışmaya başladıkları postnatal ve postkonsepsiyonel yaşları, enteral beslenmeye başlama günleri, TPN aldığı gün sayısı, çalışma süresince aldıkları ortalama anne sütü miktarı ve beslenme intoleransı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Çalışma döneminde anne sütlerinde bakılan ortalama protein, yağ, enerji ve karbonhidrat değerleri Tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8: Çalışma döneminde anne sütlerinin ortalama besin içeriğinin gruplara göre değerlendirmeleri

	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Anne sütü Protein (g)	† 1.1 (0.9-1.5)	1.2 (0.8-1.5)	0.147
	‡ 1.1±0.2	1.2±0.1	
Anne sütü yağ (g)	† 4.0 (3.3-4.8)	3.8 (3.5-5.8)	0.865
	‡ 4.0±0.4	4.1±0.6	
Anne sütü (enerji/kcal)	† 72.4 (68.0-80.1)	71.9 (69.0-89.9)	0.880
	‡ 73.1±3.5	74.1±5.7	
Anne Sütü karbonhidrat (g)	† 7.1 (6.4-7.3)	7.1 (6.8-7.3)	0.940
	‡ 7.0±0.2	7.1±0.2	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Çalışma döneminde anne sütlerinde bakılan ortalama protein, yağ, enerji ve karbonhidrat değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Çalışma döneminde vakaların anne sütü güçlendirildikten sonra günlük aldıkları ortalama protein, yağ, enerji ve karbonhidrat değerleri ve protein /enerji oranları Tablo 9 ve Şekil 5’de sunuldu.

Tablo 9: Vakaların çalışma döneminde günlük aldıkları ortalama besin değerleri ve P/E oranlarının gruplara göre değerlendirmeleri

		Grup 1	Grup 2	p
Total Protein (g/kg/gün)	†	4.5 (4.4-4.6)	4.01 (3.5-4.4)	0.001**
	‡	4.5±0.04	4.01±0.3	
Total Kalori (kcal/kg/gün)	†	144.7 (138.5-160.03)	143.5 (127.5-174.4)	0.706
	‡	145.02±5.4	144.3±10.3	
Total Karbonhidrat(g/kg/gün)	†	11.7 (10.3-12.3)	11.5 (10.6-12.3)	0.851
	‡	11.5±0.6	11.5±0.5	
Total Lipid(g/kg/gün)	†	6.5 (5.7-8.1)	6.2 (5.6-9.6)	0.678
	‡	6.6±0.6	6.6±1.0	
P/E Oranı	†	3.2 (2.9-3.3)	2.8 (2.4-3.1)	0.001**
	‡	3.2±0.1	2.8±0.2	

Mann Whitney U test ****p<0.01**

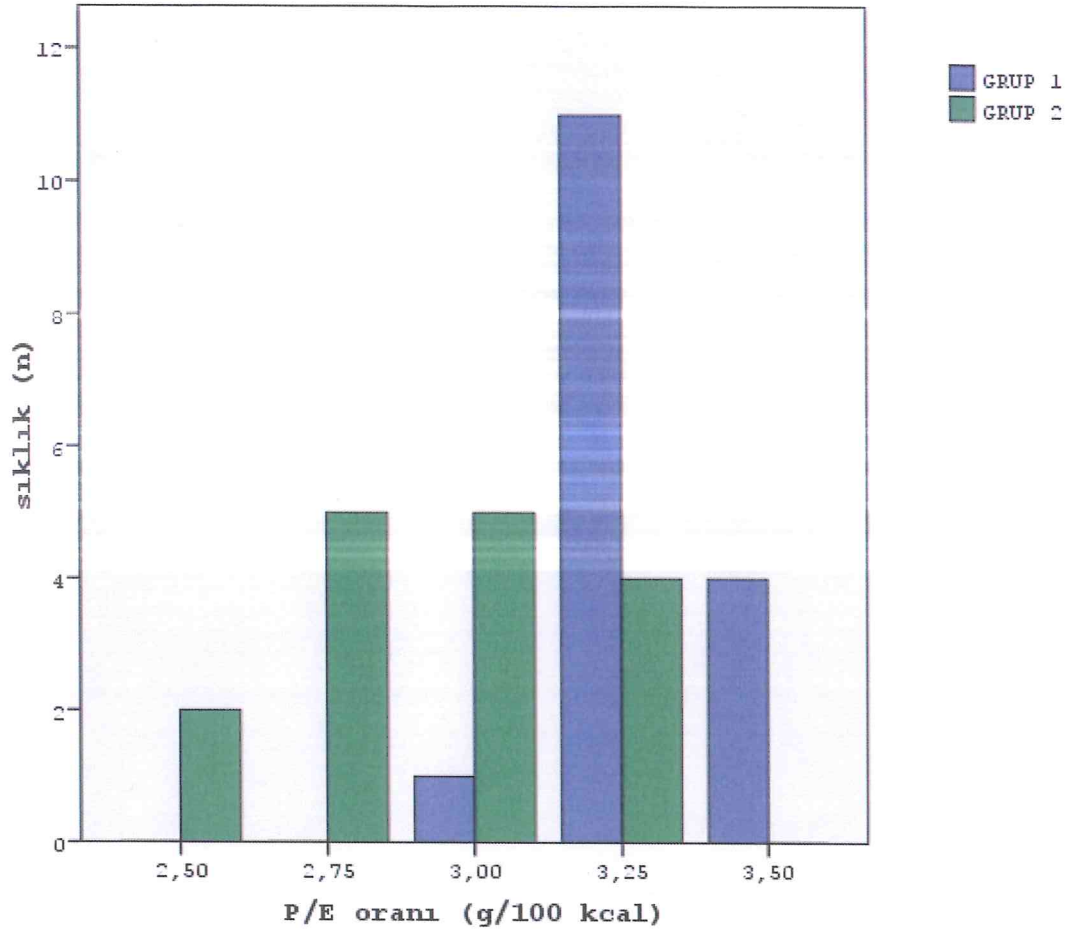
† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Gruplara göre günlük aldıkları ortalama protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Grup 1 vakalarının günlük aldıkları ortalama protein değeri anlamlı derecede yüksek bulundu.

Günlük aldıkları ortalama yağ, karbonhidrat ve enerji değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gruplara göre P/E oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Grup 1 vakalarında P/E oranları anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki grupta günlük aldıkları ortalama enerji miktarlarının eşit olmasına rağmen Grup 1 vakalarının günlük aldıkları ortalama protein miktarının yüksek olması P/E oranının yüksek olmasını sağlamıştır.



Şekil 5: Gruplara göre P/E oranının dağılımı

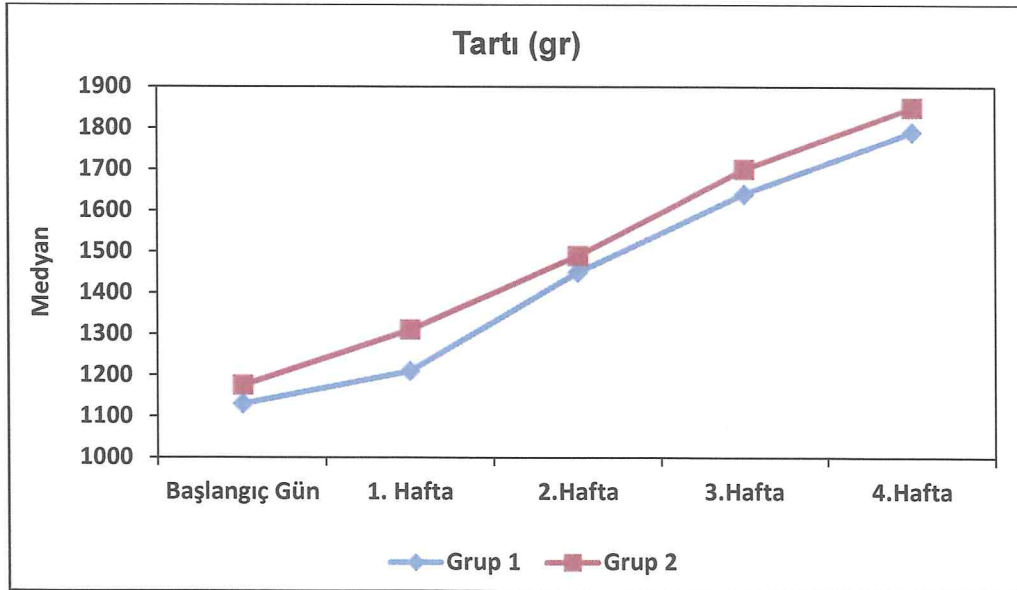
Vakaların çalışma döneminde haftalık tartı ölçümleri ve tartı alımlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 10 - Şekil 6 ve Tablo 11 - Şekil 7’de sunuldu.

Tablo 10: Haftalık tartı ölçümlerinin gruplara göre değerleri

(gram)		Grup 1 (n:16)	Grup 2 (n:16)	Test Değeri	p
ÇB gün	†	1130 (760-1540)	1175 (720-1620)		
	‡	1135±211	1189±251	-0.472	0.637
1. Hafta	†	1210 (840-1660)	1310 (790-1760)		
	‡	1276±222	1328±291	-0.680	0.497
2. Hafta	†	1450(1020-1900)	1490(940-2080)		
	‡	1463±252	1506±328	-0.339	0.734
3. Hafta	†	1640 (1220-2160)	1700(1080-2240)		
	‡	1652±289	1670±352	-0.188	0.850
4. Hafta	†	1790(1460-2400)	1850(110-2460)		
	‡	1868±289	1819±282	-0.339	0.734

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD

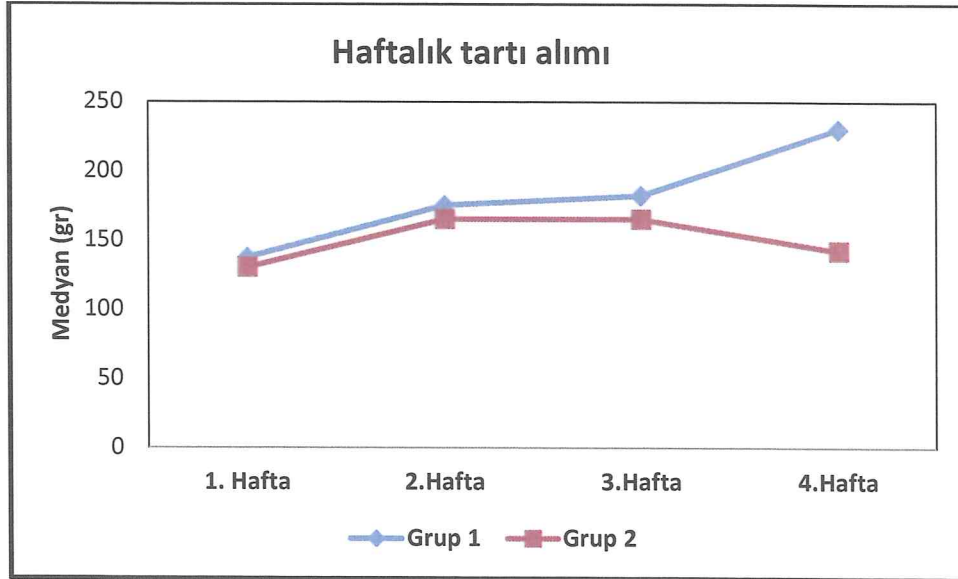


Şekil 6: Gruplara göre bebeklerin haftalık tartı ölçümü

Gruplar arasında çalışma döneminde haftalık tartı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: Haftalık tartı alımının gruplara göre değerlendirmeleri

(gram)	Grup 1	Grup 2	p
1.Hafta	† 137 (20-320) ‡ 140±88	130 (50-260) 139±60	0.970
2. Hafta	† 175(80-320) ‡ 187±61	165(40-420) 178±81	0.545
3. Hafta	† 182(100-300) ‡ 189±56	165 (50-280) 164±68	0.264
4. Hafta	† 230 (100-360) ‡ 216±71	142(20-300) 148±60	0.012*
<i>Mann Whitney U test</i>			
* $p < 0.05$			
† Medyan (Min-Mak)			
‡ Ort±SD			



Şekil 7: Gruplara göre bebeklerin haftalık tartı alımı

Gruplar arasında 1.haftadan 3.haftaya kadar haftalık tartı alımında anlamlı fark yokken ($p > 0.05$); 4. haftada tartı alımı Grup 1’de anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$).

Vakaların çalışma döneminde haftalık boy ölçümleri ve boy uzama hızlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 12-Şekil 8 ve Tablo 13-Şekil 9’da sunuldu.

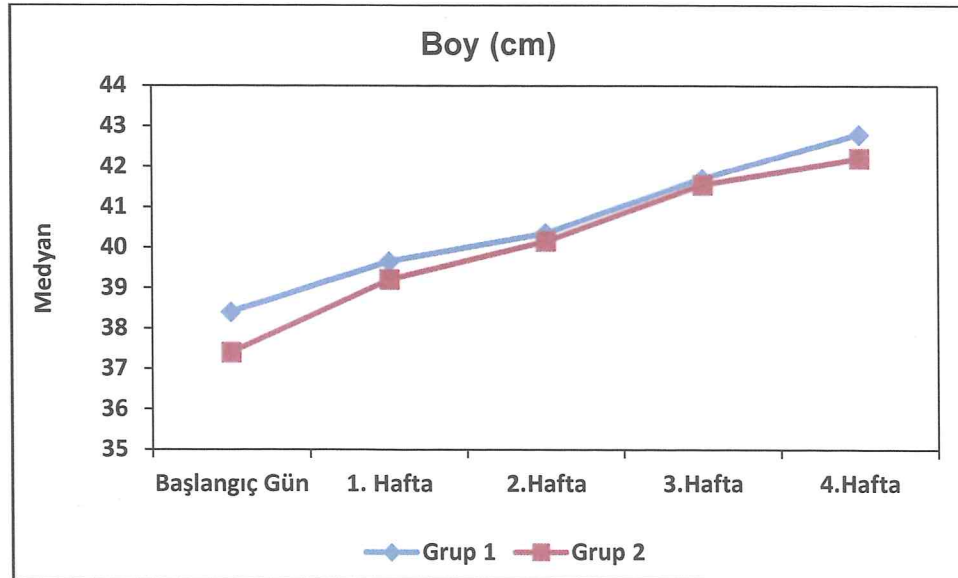
Tablo 12 - Boy ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(cm)	Grup 1	Grup 2	p
ÇB gün	† 38.4 (33-42) ‡ 38.0 ± 2.4	37.4 (30-43) 37.9 ± 3.5	0.940
1. Hafta	† 39.6 (35-42) ‡ 39.1 ± 2.1	39.2 (31-44) 38.9 ± 3.6	0.940
2. Hafta	† 40.3 (36-43) ‡ 40.1 ± 2.2	40.1 (32-45) 39.82 ± 3.6	1.000
3. Hafta	† 41.7 (37.0-44.7) ‡ 41.1 ± 2.4	41.5 (33-46) 40.9 ± 3.6	0.955
4. Hafta	† 42.80 (38-46) ‡ 42.3 ± 2.3	42.2 (34-47) 41.8 ± 3.6	0.777

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 8: Gruplara göre bebeklerin haftalık boy uzunlukları ölçümü

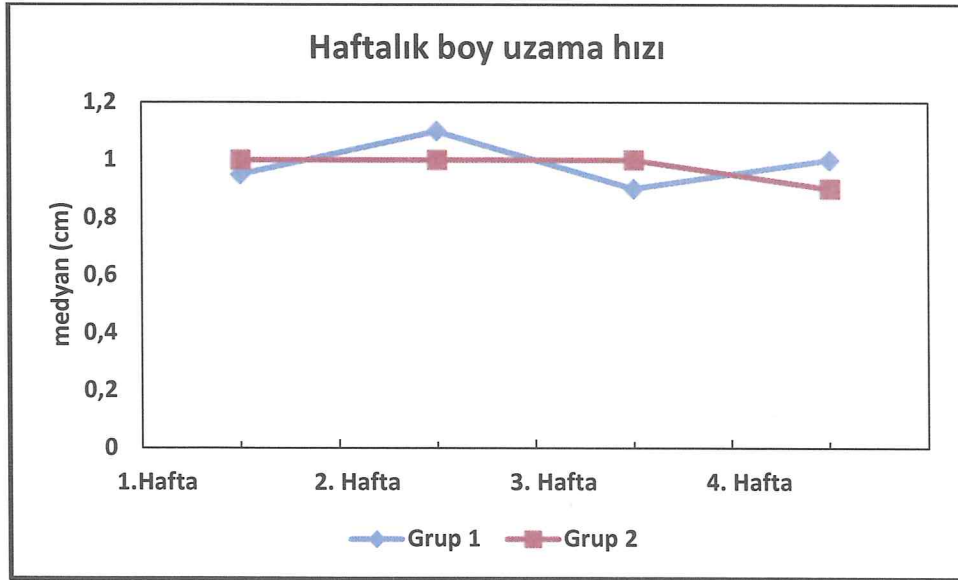
Gruplara göre çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık boy ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13 -Haftalık boy uzama hızının gruplara göre değerlendirmeleri

(cm)	Grup 1	Grup 2	p
1.Hafta	† 0.95 (04-2)	1 (0.3-2.5)	0.556
	‡ 1.1 ± 0.6	0.9 ± 0.5	
2. Hafta	† 1.1(0.2-2)	1 (0.3-1.6)	0.865
	‡ 1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	
3. Hafta	† 0.9(0.4-2.2)	1 (0.3-2)	0.864
	‡ 1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6	
4. Hafta	† 1(0.5-2.7)	0.9(0.3-2.5)	0.177
	‡ 1.2 ± 0.7	0.9 ± 0.6	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD



Şekil 9: Gruplara göre bebeklerin haftalık boy uzama hızının değerlendirilmesi

Gruplara arasında çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar hastaların haftalık boy uzama hızında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaların çalışma döneminde haftalık baş çevresi ölçümleri ve baş çevresi büyüme hızının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 14- Şekil 10 ve Tablo 15 – Şekil 11’de sunuldu.

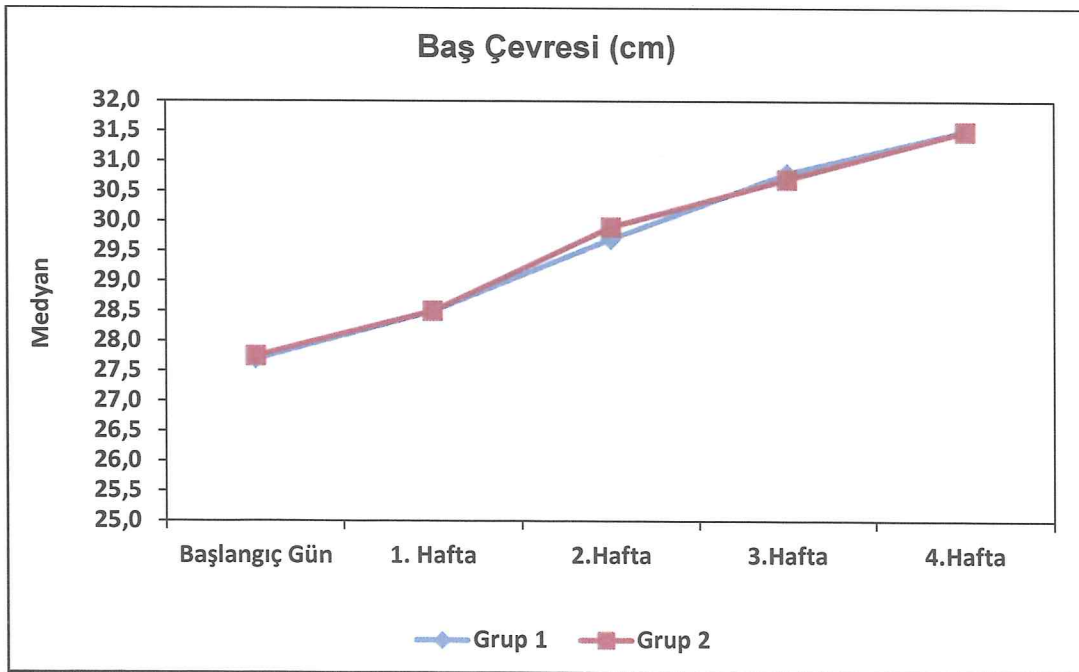
Tablo 14 - Baş çevresi ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(cm)	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	† 27.7 (24-30) ‡ 27.2 ± 1.7	27.7 (23-31) 27.6 ± 2.3	0.428
1. Hafta	† 28.5 (24.5-30.4) ‡ 28.1 ± 1.7	28.5 (23.4-31.7) 28.5 ± 2.4	0.705
2. Hafta	† 29.9 (25-33) ‡ 29.2 ± 1.8	29.5 (24-33) 29.3 ± 2.4	0.910
3. Hafta	† 30.7 (25-33) ‡ 30.3 ± 1.9	30.7 (25-33) 30.3 ± 2.5	0.664
4. Hafta	† 31.5 (27.4-33.5) ‡ 31.3 ± 1.6	31.5 (25.4-33.5) 31.0 ± 2.4	0.985

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 10: Gruplara göre bebeklerin haftalık baş çevresi ölçümleri

Gruplara göre vakaların çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15 -Haftalık baş çevresi büyüme hızının gruplara göre değerlendirmeleri

(cm)	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
1.Hafta	† 0.8 (0.3-2.4)	0.9 (0.5-1.6)	0.555
	‡ 0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.3	
2. Hafta	† 1 (0.5-1.5)	0.7 (0.1-1.7)	0.024*
	‡ 1.1 ± 0.3	0.8 ± 0.4	
3. Hafta	† 1 (0.5-1.7)	1 (0.5-2.2)	0.647
	‡ 1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.6	
4. Hafta	† 1(0.5-1.7)	0.6 (0.2-1.3)	0.008**
	‡ 1.0 ± 0.4	0.7 ± 0.3	

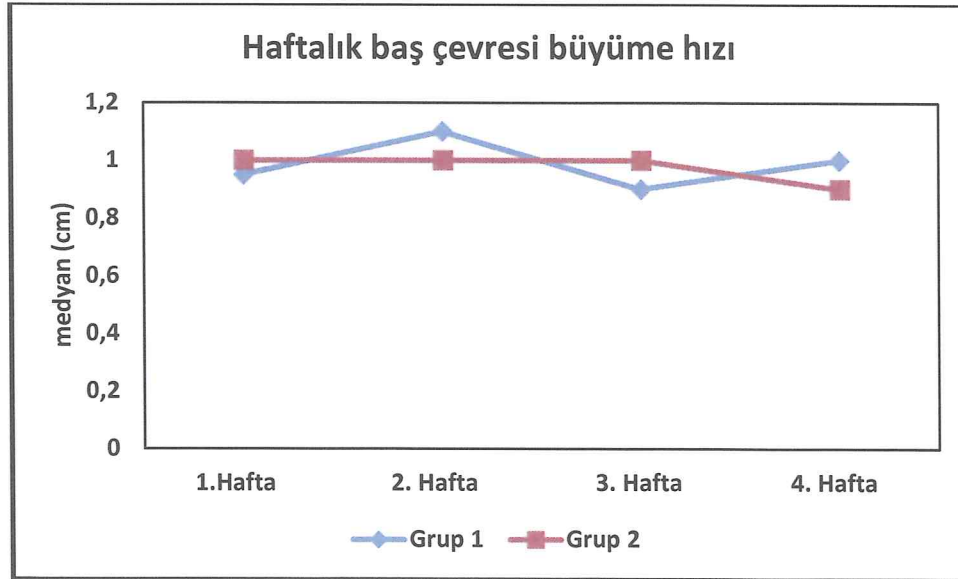
Mann Whitney U test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 11: Gruplara göre bebeklerin haftalık baş çevresi büyüme hızının değerlendirilmesi

Haftalık baş çevresi büyüme hızı 1. ve 3. haftada gruplara göre anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$); 2. ve 4. haftada grup 1’de anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0.05$).

Vakaların çalışma döneminde tartı, boy ve baş çevresi büyüme hızlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 16 ve Şekil 12 –Şekil 13’de sunuldu.

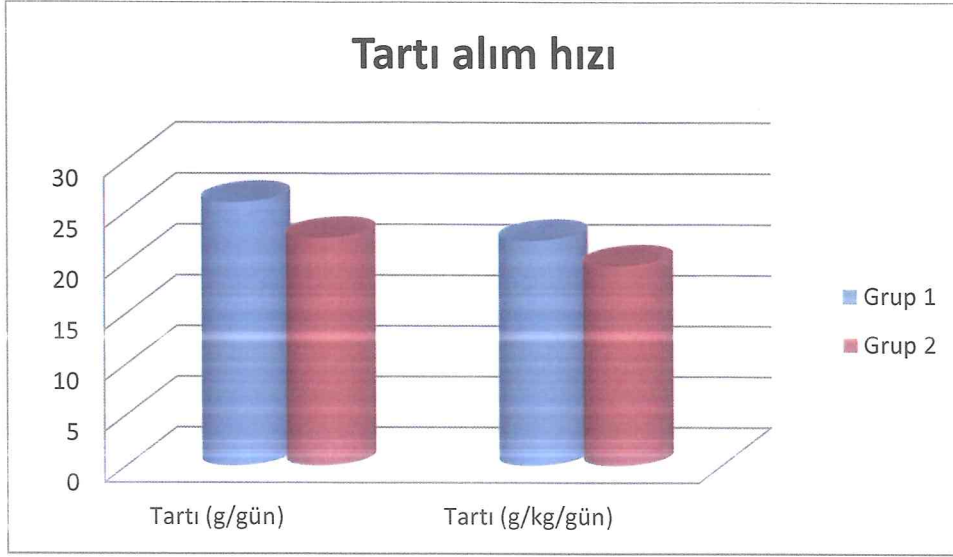
Tablo 16: Gruplara göre tartı, boy ve baş çevresi büyüme hızlarının değerlendirilmesi

		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Ortalama tartı (g/gün)	†	25.9 (20.7-35.9)	22.4 (11.7-36.4)	0.048*
	‡	25.7 ± 3.9	22.2 ± 6.4	
Ortalama tartı (g/kg/gün)	†	22.2 (17.0-33.6)	19.70 (10.7-25.3)	0.014*
	‡	23.1 ± 4.3	18.7 ± 4.3	
Ortalama haftalık boy uzaması (mm/hf)	†	10 (6.5-13.8)	9.6 (5.3-13.3)	0.168
	‡	10.4 ± 1.7	9.3 ± 2.1	
Ortalama haftalık baş çevresi uzaması (mm/hf)	†	9.6 (8.0-13.0)	8.2 (5.1-13.3)	0.040*
	‡	9.8 ± 1.5	8.4 ± 2.1	
<i>Mann Whitney U test</i>		* <i>p</i> <0.05	** <i>p</i> <0.01	

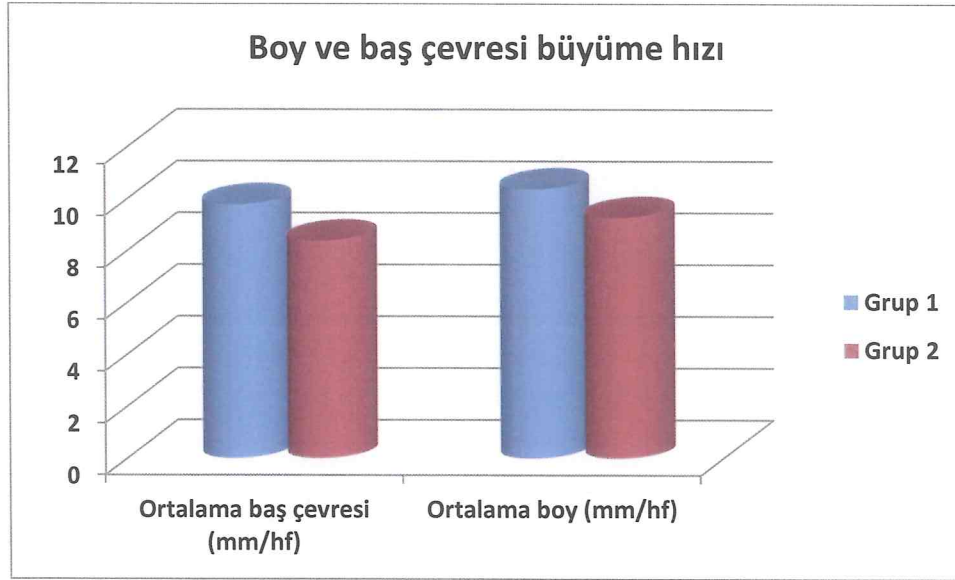
† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Gruplara göre vakaların ortalama günlük tartı alım ve haftalık baş çevresi büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (*p*<0.05). Grup I vakaların tartı alımı ve baş çevresi büyüme hızı anlamlı düzeyde yüksektir. Gruplara göre vakaların ortalama haftalık boy uzama hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p*>0.05).

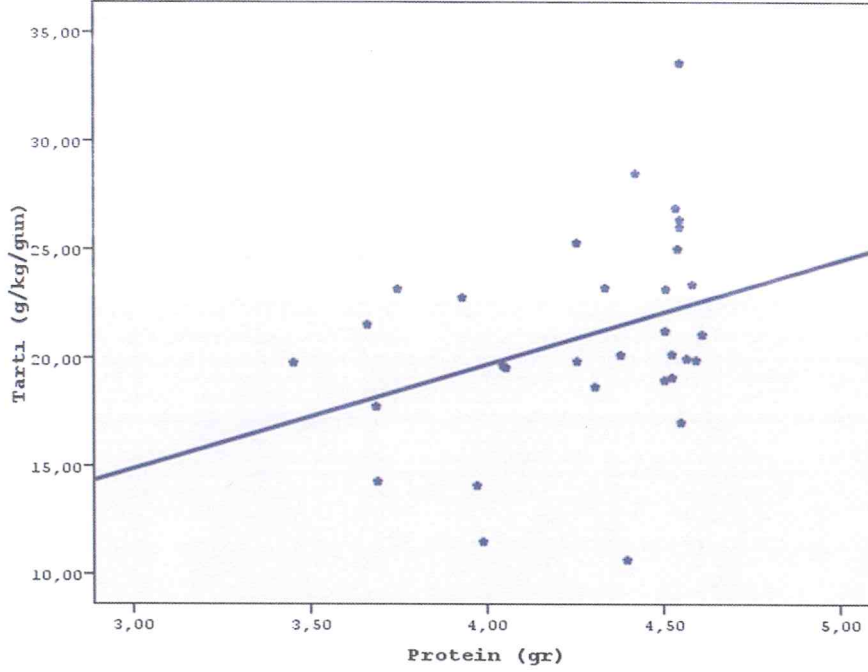


Şekil 12: Gruplara göre tartı alım hızı değişimi



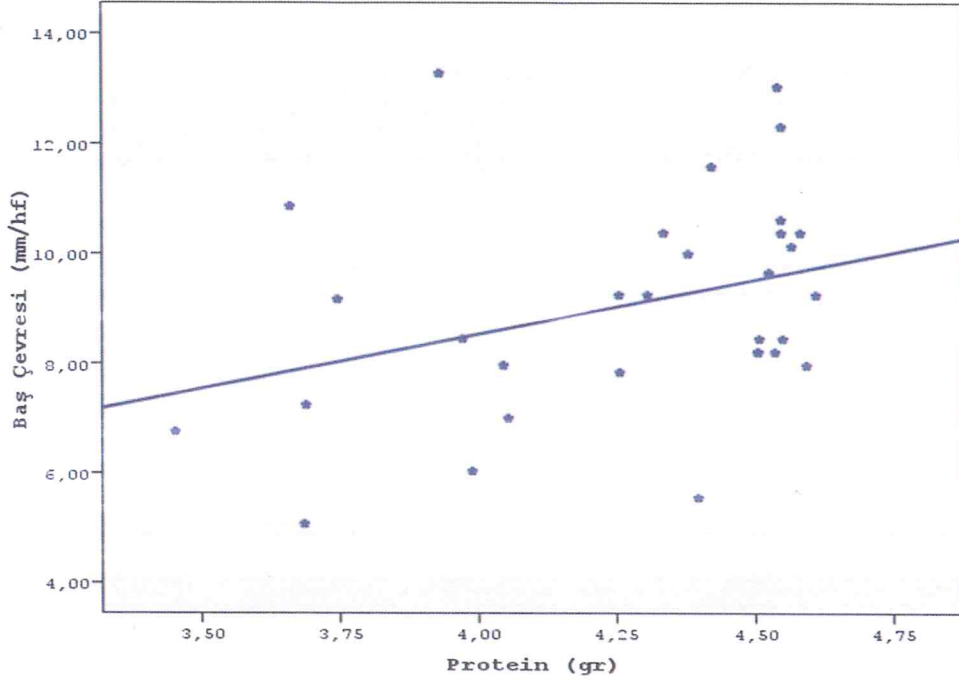
Şekil 13: Gruplara göre boy ve baş çevresi büyüme hızı

Tüm vakalarda günlük aldıkları protein miktarı ile tartı alım ve baş çevresi büyüme hızı arasındaki ilişki Şekil 14 ve 15’de sunuldu.



Şekil 14: Tüm vakalarda günlük aldıkları protein miktarı ile günlük tartı alım hızı arasındaki ilişki

Protein değerleri ile günlük tartı alımı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaktadır ($r=0.362$; $p=0.042$; <0.05). Protein miktarı arttıkça tartı alımı artmaktadır.



Şekil 15: Tüm vakalarda günlük aldıkları protein miktarı ile haftalık baş çevresi büyüme hızı arasındaki ilişki

Protein düzeyi ile baş çevresi düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaktadır ($r=0.355$; $p=0.047$; <0.05). Protein miktarı arttıkça baş çevresi büyüme hızı artmaktadır.

Gruplara göre vakaların doğumda ve çalışma sonunda gestasyon yaşına göre büyüme durumları Tablo 17’de sunuldu.

Tablo 17: Vakaların doğumda ve çalışma sonunda gestasyon yaşına göre büyüme durumları

Persentil	Doğum	Çalışma Sonu
AGA; n (%)	24 (75)	19 (59.4)
SGA; n(%)	7 (21.9)	6 (18.8)
ASGA; n(%)	1 (3.1)	7 (21.8)

Çalışmaya dahil edilen tüm vakaların %25’inde İUBK varken çalışma sonunda bu oranın %41 olduğu saptandı. Çalışma başladığında AGA olan bebeklerin bir kısmında EUBK gelişirken, SGA olan bebeklerin hiçbirinin AGA olmadığı görüldü.

Vakaların çalışma dönemine kadar aldıkları kümülatif protein, enerji, yağ ve karbonhidrat miktarları Tablo 18’de sunuldu.

Tablo 18: Vakaların çalışma dönemine kadar aldıkları kümülatif protein, enerji, yağ ve karbonhidrat değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

Kümülatif	Grup 1	Grup 2	^a <i>p</i>
Protein(g)	† 47 (16-84) ‡ 48.9±18.6	45 (9-85) 46.2±20.9	0.792
Enerji (kcal)	† 1190 (611-2216) ‡ 1224.2±451.2	1147.5 (454-1841) 1102.4±411.8	0.624
Yağ (g)	† 42.1 (19-96) ‡ 43.4±20.3	34.5 (11-66) 33.6±18.04	0.163
Karbonhidrat (g)	† 127.50 (45.3-18.0) ‡ 135.2±48.8	134.50 (67-1415) 239.7±326.2	0.407

^a*MannWhitney U test*

† *Medyan (Min-Mak)*

‡ *Ort±SD*

Gruplara göre kümülatif protein, enerji, yağ ve karbonhidrat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplara göre vakaların çalışma döneminde haftalık bakılan BUN değerleri Tablo 19 ve Şekil 16'de sunuldu.

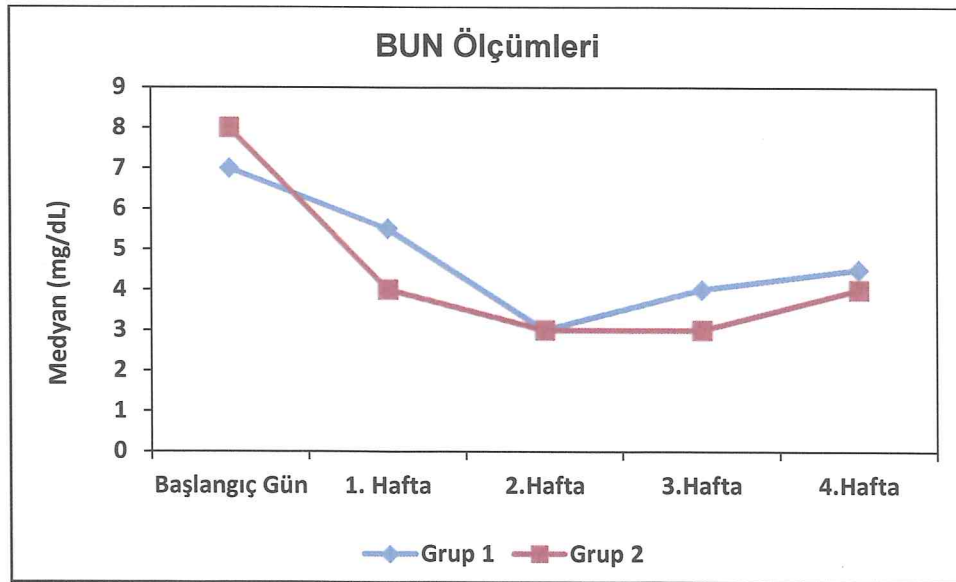
Tablo 19: BUN ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(mg/dl)	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	† 7 (2-26) ‡ 8.1±5.9	8 (2-29) 9.5±6.4	0.406
1. Hafta	† 5.5 (2-18) ‡ 6.2±4.7	4 (2-16) 5.3±3.7	0.594
2. Hafta	† 3 (2-14) ‡ 4.4±2.9	3 (2-7) 3.7±1.5	0.505
3. Hafta	† 4 (2-9) ‡ 4.4±1.7	3 (2-9) 3.6±1.7	0.085
4. Hafta	† 4.5 (3-13) ‡ 5.9±3.2	4 (2-12) 4.6±2.3	0.319

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 16: Gruplara göre haftalık BUN değerlerinin değişimi

Gruplara göre bebeklerin çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık BUN ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grupta da BUN değerlerinde çalışmanın başladığı günden çalışmanın sonuna doğru azalma olduğu saptandı.

Gruplara göre çalışma başladığında ve çalışma sonunda BUN değerlerinin <5 mg/dl ve ≥ 5 mg/dl olanların dağılımı Tablo 20’de sunuldu.

Tablo 20: Gruplara göre BUN < 5 mg/dl ve BUN ≥ 5 mg/dl olanların dağılımları

		Grup 1	Grup 2
ÇB BUN; n(%)	<5	4(25)	3(18.8)
	≥ 5	12(75)	13(81.2)
ÇS BUN; n(%)	<5	8(50)	9(56.3)
	≥ 5	8(50)	7(43.7)

Her iki grupta da çalışmanın sonunda BUN değeri <5 mg/dL olan vaka sayısının arttığı ve gruplar arasında fark olmadığı görüldü.

Vakaların çalışma döneminde haftalık bakılan üre değerleri Tablo 21 ve Şekil 17’de sunuldu.

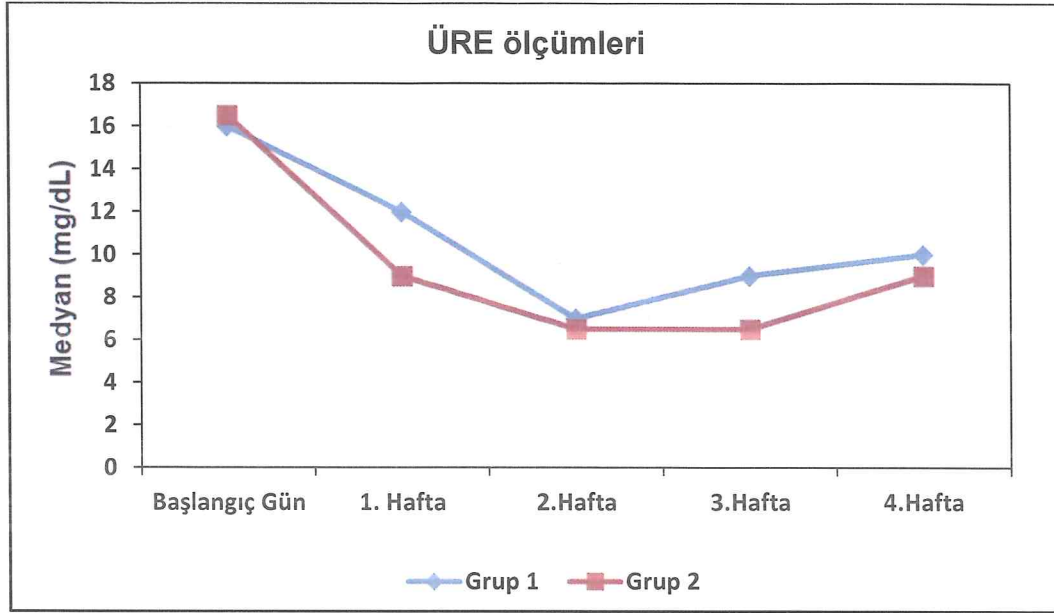
Tablo 21: ÜRE ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(mg/dl)		Grup 1	Grup 2	p
ÇB gün	†	16 (4-55)	16.5 (5-61)	0.485
	‡	17.6 $\pm$ 12.5	20.1 $\pm$ 13.5	
1. Hafta	†	12 (4-39)	9 (4-34)	0.636
	‡	13.2 $\pm$ 10.0	11.5 $\pm$ 7.8	
2. Hafta	†	7 (4-30)	6.5 (4-14)	0.634
	‡	9.3 $\pm$ 6.3	8.0 $\pm$ 3.3	
3. Hafta	†	9 (4-20)	6.5 (5-20)	0.052
	‡	9.6 $\pm$ 4.0	7.6 $\pm$ 3.7	
4. Hafta	†	10 (6-28)	9 (4-26)	0.353
	‡	12.7 $\pm$ 7.1	9.7 $\pm$ 4.9	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort $\pm$ SD



Şekil 17: Gruplara göre haftalık ÜRE değerlerinin değişimi

Gruplara göre vakaların çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık ÜRE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

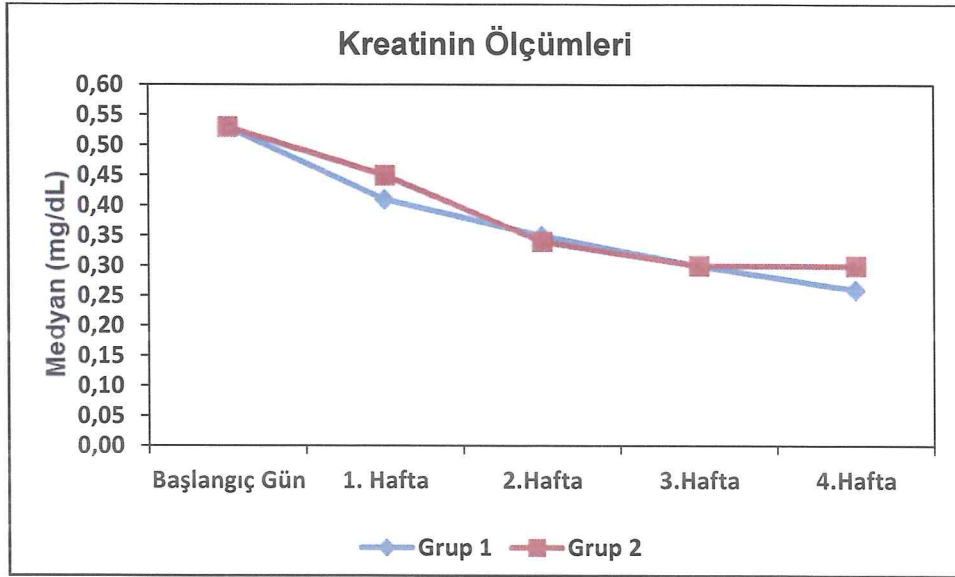
Vakaların çalışma süresince haftalık bakılan kreatinin değerleri Tablo 22 ve Şekil 18’de sunuldu.

Tablo 22: Kreatinin ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(mg/dl)		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	†	0.5 (0.4-0.7)	0.5 (0.2-0.9)	0.651
	‡			
		0.5±0.1	0.6±0.2	
1. Hafta	†	0.4 (0.3-0.8)	0.4 (0.2-0.6)	0.806
	‡			
		0.5±0.1	0.4±0.1	
2. Hafta	†	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.5)	0.910
	‡			
		0.4±0.1	0.4±0.1	
3. Hafta	†	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.6)	0.762
	‡			
		0.3±0.1	0.3±0.1	
4. Hafta	†	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.5)	0.245
	‡			
		0.3±0.1	0.3±0.1	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD



Şekil 18: Gruplara göre kreatinin ölçümleri değişimi

Gruplara göre bebeklerin çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaların çalışma süresince haftalık bakılan kan pH ve baz açığı değerleri sırasıyla Tablo 23-Şekil 19 ve Tablo 24’de sunuldu.

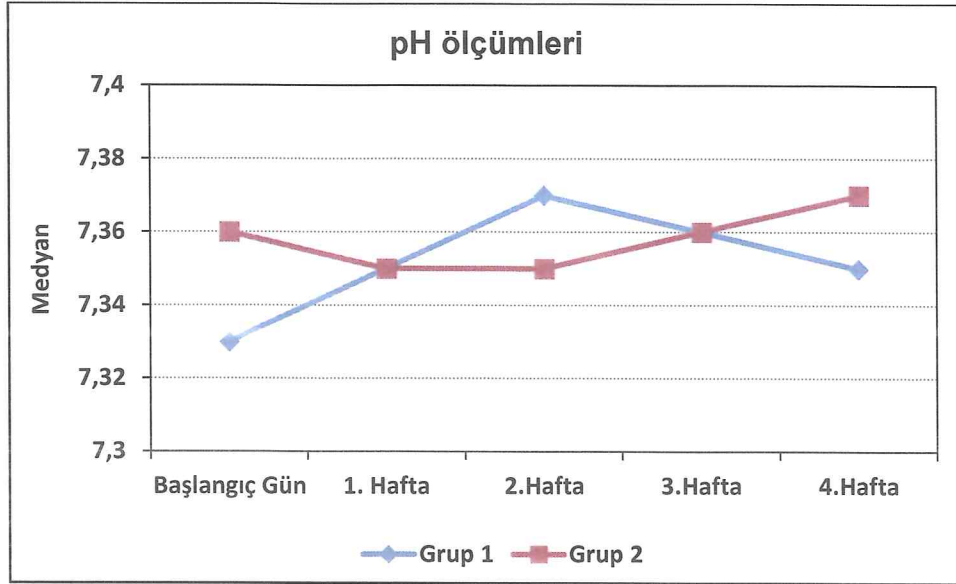
Tablo 23:pH değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	†	7.3 (7.3-7.4)	7.4 (7.3-7.4)	0.449
	‡			
		7.3±0.03	7.4±0.05	
1. Hafta	†	7.3 (7.3-7.5)	7.3 (7.3-7.5)	0.747
	‡			
		7.4±0.05	7.36±0.04	
2. Hafta	†	7.4 (7.3-7.5)	7.3 (7.3-7.4)	0.124
	‡			
		7.4±0.05	7.3±0.04	
3. Hafta	†	7.4 (7.3-7.5)	7.4 (7.3-7.4)	0.733
	‡			
		7.4±0.04	7.4±0.03	
4. Hafta	†	7.3 (7.3-7.4)	7.4 (7.3-7.4)	0.415
	‡			
		7.4±0.03	7.4±0.03	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 19: Gruplara göre haftalık pH değerlerinin değişimi

Gruplara göre vakaların çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 24: Baz açığı değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	†	-0.7 (-2.4/6.1)	0.4 (-6.2/6.3)	0.462
	‡			
		0.7±3.0	0.7±2.8	
1. Hafta	†	1.8 (-3.9/8.4)	0.8 (-1.7/5.0)	0.895
	‡			
		1.5±3.2	1.3±2.1	
2. Hafta	†	0.6 (-3.4/6.9)	0.8 (-3.8/6.0)	0.665
	‡			
		0.5±2.8	0.8±2.2	
3. Hafta	†	1.8 (-3.0/7.0)	0.8 (-1.9/3.9)	0.651
	‡			
		1.9±2.6	1.3±1.8	
4. Hafta	†	0.9 (-5.6/5.2)	1.2 (-2.2/5.3)	0.806
	‡			
		0.8±2.9	1.05±1.9	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD

Gruplara göre vakaların çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık baz açığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaların çalışma süresince haftalık bakılan albumin değerleri Tablo 25 ve Şekil 20’de sunuldu.

Tablo 25:Albumin değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

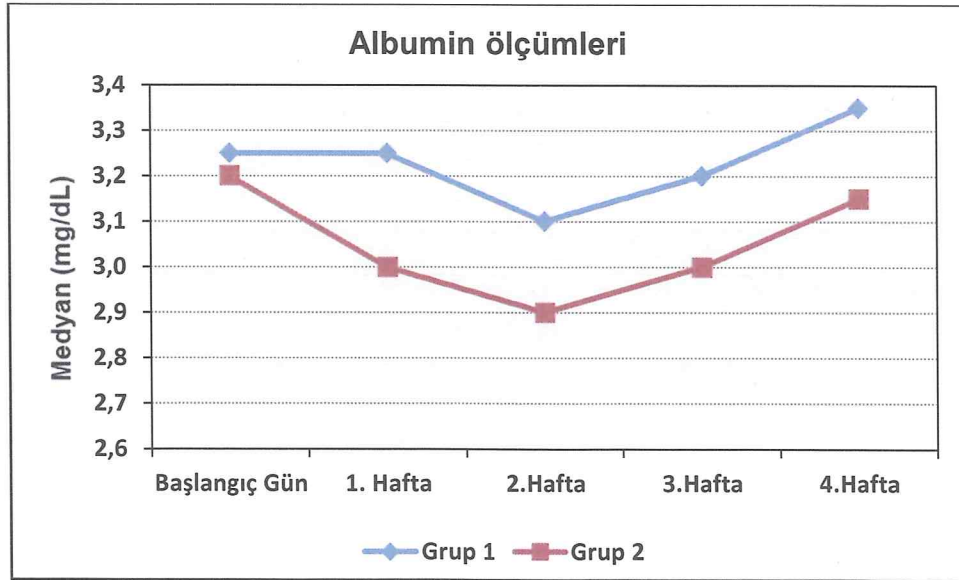
(g/dl)		Grup 1	Grup 2	p
ÇB gün	†	3.2 (2.8-4.2)	3.2 (2.3-3.8)	0.459
	‡	3.3±0.3	3.2±0.4	
1. Hafta	†	3.2 (2.4-4.1)	3.0 (2.3-3.7)	0.233
	‡	3.2±0.4	3.03±0.4	
2. Hafta	†	3.1 (2.6-3.6)	2.9 (2.5-3.5)	0.173
	‡	3.1±0.3	2.9±0.3	
3. Hafta	†	3.2 (2.4-4.1)	3.0 (1.9-3.4)	0.046*
	‡	3.1±0.4	2.9±0.4	
4. Hafta	†	3.3 (2.5-3.6)	3.1 (2.3-4.0)	0.135
	‡	3.2±0.3	3.1±0.5	

Mann Whitney U test

*p<0.05

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 20: Gruplara göre haftalık albümin değerlerinin değişimi

Gruplara göre vakaların çalışmanın başladığı günden 2.haftaya kadar haftalık albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$); çalışmanın 3. haftasında vakaların albumin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı

($p<0.05$). Grup 1 vakalarının ortalama albumin değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Grup 1 vakaların da daha yüksek protein alımı ve albümin değerlerinin olması, protein ile albümin arasında pozitif ilişkiyi göstermiştir.

Vakaların çalışma süresince haftalık bakılan kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfotaz değerleri sırasıyla Tablo 26, Tablo 27 ve Tablo 28 – Şekil 21’de sunuldu.

Tablo 26:Kalsiyum değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(mg/dl)		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
ÇB gün	†	9.9 (8.3-10.7)	9.9 (7.6-11.4)	0.791
	‡	9.8±0.7	9.6±1.1	
1. Hafta	†	10.2 (9.1-11.3)	10.0 (7.7-11.0)	0.417
	‡	10.2±0.6	9.9±0.8	
2. Hafta	†	10.4 (9.0-11.5)	10.1 (8.0-11.4)	0.836
	‡	10.2±0.7	10.1±0.8	
3. Hafta	†	10.1 (10-11)	10.2 (9-11)	0.955
	‡	10.1±0.3	10.03±0.5	
4. Hafta	†	10.0 (8.6-11.0)	9.9 (9-11)	0.545
	‡	10.03±0.5	9.9±0.6	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Gruplara göre bebeklerin çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 27:Fosfor değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(mg/dl)		Grup 1	Grup 2	p
ÇB gün	† ‡	5.8 (3.9-8.0) 5.9±1.1	5.7 (3.2-7.5) 5.6±1.3	0.651
1. Hafta	† ‡	5.8 (3.9-8.0) 5.8±1.1	5.9 (3.2-7.6) 5.8±1.2	0.955
2. Hafta	† ‡	5.9 (4.6-7.7) 5.9±0.8	6.5 (3.7-9.4) 6.5±1.3	0.104
3. Hafta	† ‡	6.2 (4.9-8.0) 6.2±0.9	5.7 (2.5-7.9) 5.7±1.3	0.250
4. Hafta	† ‡	6.4 (4.0-7.7) 6.1±1.01	6.3 (4.0-7.7) 6.2±1.1	0.806

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

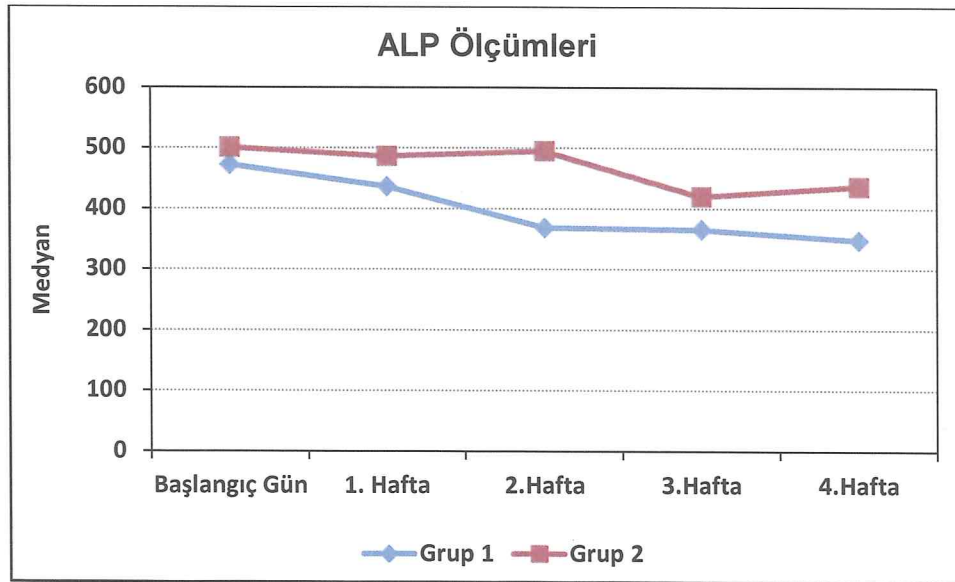
Gruplara göre bebeklerin çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık fosfor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 28: Alkalen fosfataz değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(I/U)		Grup 1	Grup 2	p
ÇB gün	† ‡	472.5 (210-927) 475.3±190.5	501 (177-1042) 494.2±213.2	0.925
1. Hafta	† ‡	436.5 (211-645) 449.8±123.5	486.5(238-1680) 578.4±350.6	0.327
2. Hafta	† ‡	368.5 (206-579) 390.0±106.9	495 (255-970) 503.9±204.0	0.193
3. Hafta	† ‡	365.5 (195-655) 408.4±145.2	420 (272-780) 457.0±148.3	0.327
4. Hafta	† ‡	348 (171-911) 407.8±193.8	436.5 (213-785) 431.7±157.1	0.534

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD



Şekil 21: Gruplara göre haftalık alklen fosfataz değerlerinin değişimi

Gruplara göre bebeklerin çalışmanın başladığı günden çalışmanın bitimine kadar haftalık alkalen fosfotaz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Laktasyonun ilk 6 haftasında anne sütlerinin haftalık ve toplam bakılan ortalama protein, yağ, karbonhidrat ve enerji değerleri sırasıyla Tablo 29 ve Şekil 22, Tablo 30 ve Şekil 23, Tablo 31 ve Tablo 32’de sunuldu.

Tablo 29:Anne sütlerinin protein değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

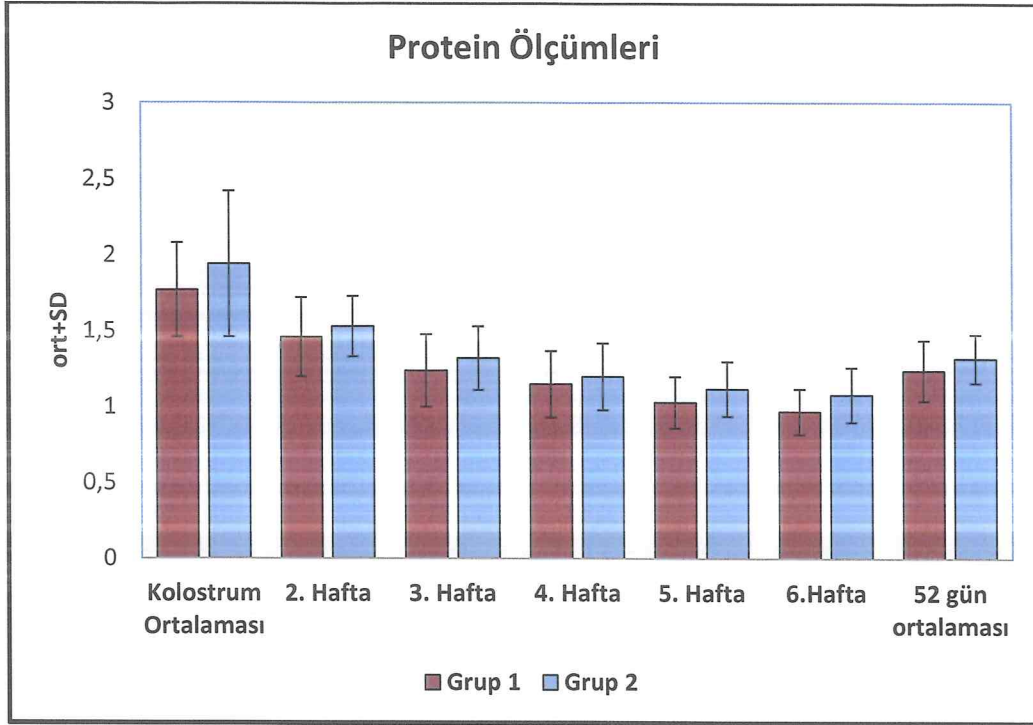
(g/100ml)		Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Kolostrum Ortalaması	† ‡	1.8 (1.3-2.6) 1.8±0.3	1.9 (1.4-2.9) 1.9±0.5	0.310
2. Hafta	† ‡	1.4 (1.2-2.3) 1.5±0.3	1.5 (1.1-1.9) 1.5±0.2	0.117
3. Hafta	† ‡	1.2 (0.9-1.9) 1.2±0.2	1.4 (1.0-1.6) 1.3±0.2	0.174
4. Hafta	† ‡	1.1 (0.8-1.7) 1.1±0.2	1.2 (0.9-1.6) 1.2±0.2	0.497
5. Hafta	† ‡	1.04 (0.8-1.4) 1.03±0.2	1.1 (0.8-1.5) 1.1±0.2	0.113
6.Hafta	† ‡	0.9 (0.8-1.2) 1.0±0.1	1.1 (0.8-1.4) 1.1±0.2	0.253
Toplam	† ‡	1.2 (1.0-1.8) 1.2±0.2	1.3 (0.9-1.6) 1.3±0.2	0.030*

Mann Whitney U test

**p<0.05*

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD



Şekil 22: Gruplara göre anne sütlerinin haftalık ve 52 gün protein değerlerinin dağılımı

Laktasyonun ilk 6 haftasında anne sütlerinde bakılan haftalık ortalama protein değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

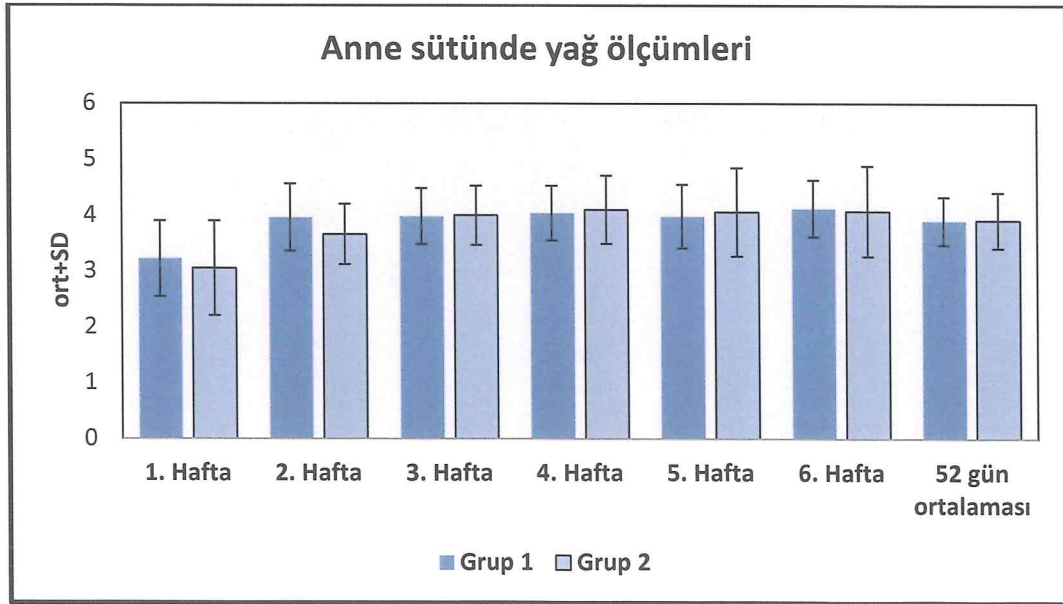
Laktasyonun ilk 6 haftasında anne sütlerinde bakılan toplam protein değerleri ortalaması gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.05$); Grup 2'de ortalama protein değerleri anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo 30: Anne sütlerinin yağ değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(g/100ml)	Grup 1	Grup 2	p
1. Hafta	† 3.4 (2.0-4.6) ‡ 3.2±0.7	3.0 (1.2-4.7) 3.05±0.8	0.661
2. Hafta	† 4.0 (2.9-5.01) ‡ 4.0±0.6	3.6 (2.5-4.6) 3.7±0.5	0.187
3. Hafta	† 3.9 (3.4-5.1) ‡ 4.0±0.5	4.1 (2.9-5.3) 4.0±0.5	0.806
4. Hafta	† 4.0 (3.3-4.9) ‡ 4.04±0.5	3.8 (3.5-5.4) 4.1±0.6	0.792
5. Hafta	† 3.9 (3.0-5.4) ‡ 4.0±0.6	3.8 (2.9-6.3) 4.1±0.8	0.955
6. Hafta	† 4.1 (3.5-5.5) ‡ 4.1±0.5	3.9 (2.9-6.2) 4.1±0.8	0.611
Toplam	† 3.9 (3.4-4.8) ‡ 3.9±0.4	3.8 (3.4-5.1) 3.9±0.5	0.749

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak) ‡ Ort±SD



Şekil 23: Gruplara göre anne sütlerinin haftalık ve 52 gün yağ değerlerinin dağılımı

Laktasyonun ilk 6 haftasında anne sütlerinin haftalık ve toplam bakılan ortalama yağ değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo31:Anne sütlerinin karbonhidrat değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(g/100ml)	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
1. Hafta	† 6.6 (6.0-6.9)	6.03 (4.8-7.0)	0.088
	‡ 6.6±0.3	6.1±0.7	
2. Hafta	† 6.8 (5.8-7.4)	6.8 (5.8-7.3)	0.720
	‡ 6.8±0.3	6.8±0.4	
3. Hafta	† 7.0 (6.2-7.5)	7.03 (6.6-7.4)	0.396
	‡ 6.9±0.3	7.04±0.2	
4. Hafta	† 7.04 (6.3-7.4)	7.04 (6.8-7.3)	0.955
	‡ 7.01±0.3	7.1±0.1	
5. Hafta	† 7.05 (6.3-7.3)	7.1 (6.8-7.6)	0.821
	‡ 7.0±0.2	7.1±0.2	
6.Hafta	† 7.0 (6.6-7.4)	7.04 (6.8-7.6)	0.316
	‡ 7.01±0.2	7.1±0.2	
Toplam	† 6.9 (6.3-7.3)	6.9 (6.5-7.3)	0.665
	‡ 6.9±0.2	6.9±0.2	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Anne sütünde laktasyonun ilk 6 haftasında ve toplam bakılan karbonhidrat değeri ortalamaları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 32: Anne sütlerinin enerji değerlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

(kcal/100ml)	Grup 1	Grup 2	p
1. Hafta	† 69.0 (61.8-82.0)	68.1 (45.0-70.8)	0.146
	‡ 68.3±6.0	63.4±8.1	
2. Hafta	† 74.6 (66.0-84.6)	70.2 (57.6-79.3)	0.109
	‡ 74.03±5.4	70.3±6.0	
3. Hafta	† 72.7 (67.6-83.0)	73.2 (63.0-85.4)	0.821
	‡ 73.7±4.8	73.7±5.03	
4. Hafta	† 72.4 (68.0-81.6)	71.9 (68.4-87.4)	0.910
	‡ 73.7±4.4	74.3±5.9	
5. Hafta	† 71.9 (63.6-84.4)	71.6 (63.4-93.9)	0.880
	‡ 72.6±5.2	73.7±7.5	
6. Hafta	† 74.4 (67.3-85.4)	71.4 (64.0-92.7)	0.417
	‡ 74.5±5.1	73.8±7.5	
Toplam	† 72.1 (67.7-80.3)	71.4 (66.8-84.3)	0.665
	‡ 72.8±3.8	72.5±4.8	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Anne sütünde laktasyonun ilk 6 haftasında ve toplam bakılan enerji değeri ortalamaları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

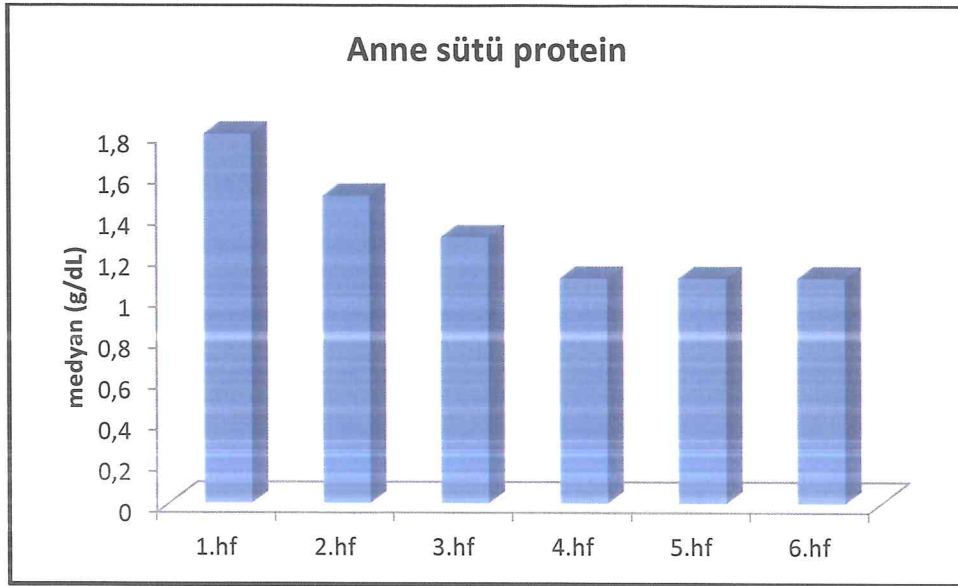
Tüm vakaların anne sütlerinde laktasyonun ilk 6 haftasında ve toplam bakılan protein, yağ, enerji ve karbonhidrat değeri ortalamaları Tablo 33’de ve Şekil 24, 25, 26 ve 27’de sunuldu.

Tablo 33: Tüm vakalarda laktasyonun ilk 6 haftasında haftalık ve toplam anne sütü içeriği

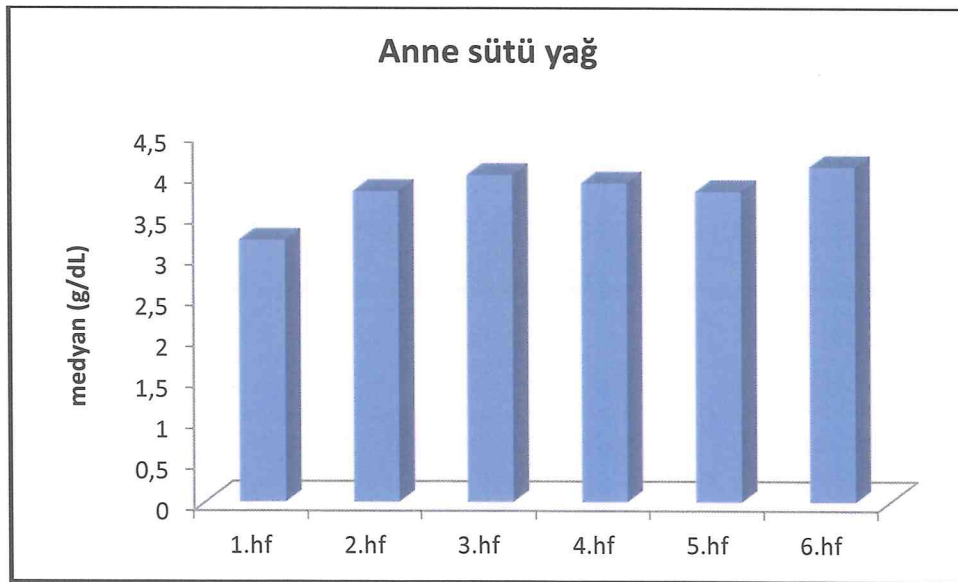
(n=32)		Protein	Lipid	Enerji	KBH
1.Hafta	†	1.8(1.3-2.9)	3.2 (1.2-4.7)	68.7 (45-82)	6.5 (4.8-7.0)
	‡	1.8±0.4	3.1±0.8	66.0±7.3	6.3±0.6
2.Hafta	†	1.5(1.1-2.3)	3.8 (2.5-5.01)	73.1 (57.6-4.6)	6.8 (5.8-7.4)
	‡	1.5±0.2	3.8±0.6	72.2±5.9	6.8±0.4
3. Hafta	†	1.3(0.9-1.9)	4.0 (2.9-5.3)	72.7 (63.0-5.4)	7.0 (6.2-7.5)
	‡	1.3±0.2	4.0±0.5	73.7±4.8	7.0±0.3
4. Hafta	†	1.1(0.8-1.7)	3.9 (3.3-5.4)	72.4 (68.0-7.4)	7.0 (6.3-7.4)
	‡	1.2±0.2	4.1±0.5	74.0±5.1	7.0±0.2
5. Hafta	†	1.1(0.8-1.5)	3.8 (2.9-6.3)	71.6 (63.4-3.9)	7.0 (6.3-7.6)
	‡	1.1±0.2	4.0±0.7	73.1±6.4	7.0±0.2
6.Hafta	†	1.1(0.8-1.4)	4.1 (2.9-6.2)	73.1 (64.0-2.7)	7.0 (6.6-7.6)
	‡	1.0±0.2	4.1±0.7	74.1±6.3	7.1±0.2
Toplam	†	1.3(0.9-1.8)	3.9 (3.4-5.1)	71.9 (66.8-4.3)	6.9 (6.3-7.3)
	‡	1.3±0.2	3.9±0.5	72.6±4.3	6.9±0.2

† Medyan (Min-Mak)

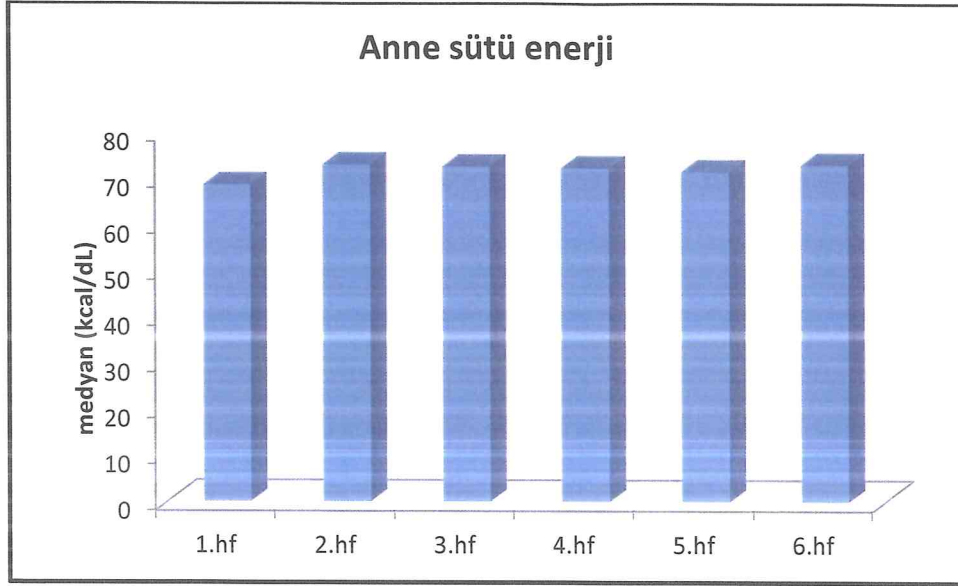
‡ Ort±SD



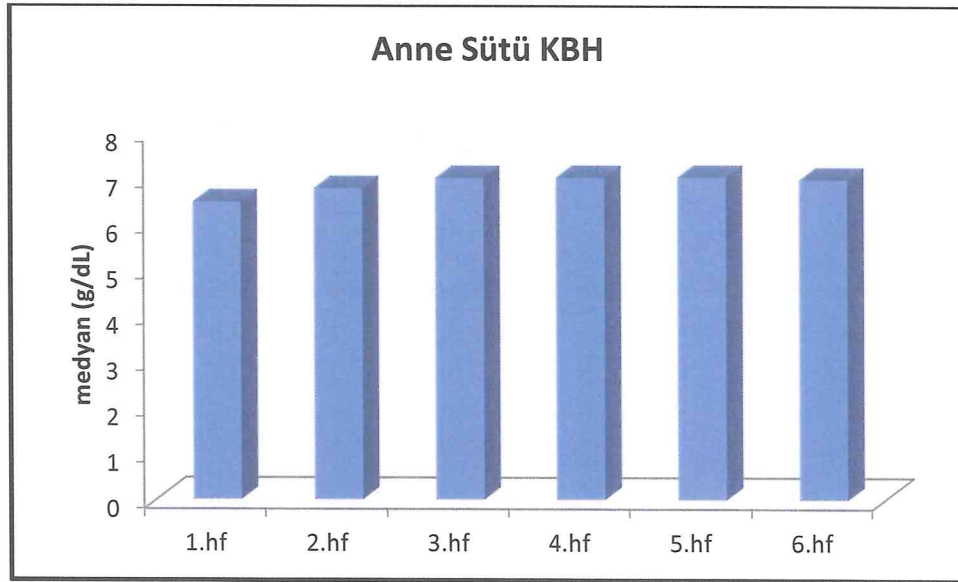
Şekil 24: Tüm vakaların anne sütlerinin haftalık protein değerlerinin dağılımı



Şekil 25: Tüm vakaların anne sütlerinin haftalık yağ değerlerinin dağılımı



Şekil 26: Tüm vakaların anne sütlerinin haftalık enerji değerlerinin dağılımı



Şekil 27: Tüm vakaların anne sütlerinin haftalık karbonhidrat değerlerinin dağılımı

Ayarlanabilir protein desteği yapılan grupta vakaların çalışma döneminde günlük aldıkları gerçek ve tahmini protein, yağ, enerji ve karbonhidrat değerleri sırasıyla Tablo 34, Tablo 35, Tablo 36 ve tablo 37’de sunuldu.

Tablo 34: Grup 2 vakalarının çalışma döneminde günlük aldıkları gerçek ve tahmini ortalama protein değerlerinin karşılaştırılması

(g/kg/gün)	Gerçek	Tahmini	<i>p</i>
1. Hafta	† 3.9 (2.9-4.6)	3.5 (3.1-3.9)	0.030*
	‡ 3.9±0.4	3.8±1.1	
2. Hafta	† 4.0 (2.5-4.7)	3.9 (2.3-4.2)	0.069
	‡ 3.9±0.5	3.8±0.5	
3. Hafta	† 4.1 (3.3-4.7)	4.0 (3.6-4.5)	0.918
	‡ 4.1±0.4	4.1±0.3	
4. Hafta	† 4.2 (3.5-4.6)	4.4 (3.7-4.5)	0.352
	‡ 4.1±0.3	4.2±0.3	
Toplam (28 gün)	† 4.0 (3.5-4.4)	4.0 (3.5-4.5)	0.469
	‡ 4.0±0.3	4.0±0.4	

Mann Whitney U test

**p<0.05*

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Grup 2 vakalarının ilk hafta günlük aldıkları gerçek protein değerleri ile tahmini protein değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Gerçekte alınan protein değeri daha yüksek olarak saptandı.

Grup 2 vakalarının 2. hafta, 3.hafta, 4.hafta ve ortalama 28 günlük alınan gerçek protein ile tahmini protein değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 35: Grup 2 vakalarının çalışma döneminde günlük aldıkları gerçek ve tahmini ortalama yağ değerlerinin karşılaştırılması

(g/kg/gün)		Gerçek	Tahmini	<i>p</i>
1. Hafta	† ‡	6.4 (5.0-8.6) 6.4±0.8	6.3 (5.3-7.2) 6.2±0.5	0.717
2. Hafta	† ‡	6.5 (3.2-10.7) 6.7±1.5	6.5 (4.1-7.2) 6.4±0.7	0.623
3. Hafta	† ‡	6.3 (5.2-9.7) 6.5±1.1	6.7 (5.7-7.2) 6.6±0.4	0.339
4. Hafta	† ‡	6.4 (4.6-9.5) 6.7±1.1	6.7 (6.1-7.2) 6.7±0.4	0.717
Ortalama 28 gün (g/gün)	† ‡	6.2 (5.6-9.6) 6.6±1.0	6.6 (5.8-7.0) 6.5±0.3	0.836

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Grup 2 vakalarının çalışma döneminde haftalık ve ortalama 28 günlük alınan gerçek yağ değerleri ile tahmini yağ değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 36: Grup 2 vakalarının çalışma döneminde günlük aldıkları gerçek ve tahmini ortalama enerji değerlerinin karşılaştırılması

(kcal/kg/gün)		Gerçek	Tahmini	<i>p</i>
1. Hafta	†	141.2 (124.7-157.6)	128.2 (114.1-148.3)	0.001**
	‡	140.9±9.1	128.5±8.7	
2. Hafta	†	146.6 (83.4-177.3)	133.9 (85.7-148.1)	0.001**
	‡	144.7±19.4	132.1±13.6	
3. Hafta	†	142.6 (129.3-181.0)	137.8 (117.3-146.1)	0.001**
	‡	144.6±12.8	136.1±8.3	
4. Hafta	†	145.7 (126.9-181.7)	137.4 (125.5-148.7)	0.001**
	‡	147.5±12.9	137.6±7.3	
Toplam	†	143.5 (127.5-174.4)	135.2 (119.2-143.8)	0.001**
	‡	144.3±10.3	133.5±6.2	

Mann Whitney U test

*****p*<0.01**

† *Medyan (Min-Mak)*

‡ *Ort±SD*

Grup 2 vakalarının çalışma döneminde haftalık ve ortalama 28 günlük alınan gerçek yağ değerleri ile tahmini enerji değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 36:Grup 2 vakalarının çalışma döneminde günlük aldıkları gerçek ve tahmini ortalama karbonhidrat değerlerinin karşılaştırılması

(g/kg/gün)		Gerçek	Tahmini	<i>p</i>
1. Hafta	†	11.1 (9.8-12.9)	10.9 (9.9-12.7)	0.423
	‡	11.7±0.7	11.0±0.7	
2. Hafta	†	11.4 (8.6-12.7)	11.5 (8.9-12.6)	0.691
	‡	11.4±1.0	11.4±0.8	
3. Hafta	†	11.8 (10.4-12.5)	11.7 (10.7-12.5)	0.460
	‡	11.8±0.5	11.7±0.6	
4. Hafta	†	12.0 (10.8-12.7)	11.7 (10.6-12.7)	0.148
	‡	11.9±0.6	11.7±0.6	
Toplam	†	11.5 (10.6-12.3)	11.5 (10.6-12.3)	0.301
	‡	11.5±0.5	11.4±0.4	

Mann Whitney U test

† Medyan (Min-Mak)

‡ Ort±SD

Grup 2 vakalarının çalışma döneminde haftalık ve ortalama 28 günlük alınan gerçek yağ değerleri ile tahmini karbonhidrat değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Perinatal ve neonatal tıpta meydana gelen gelişmeler prematüre bebeklerin yaşam oranını belirgin şekilde artırmıştır. Ancak yaşam oranının artmasına paralel olarak preterm bebeklerde, özellikle ÇDDA preterm bebeklerde, büyüme ve gelişme bozukluğuna ek olarak erken ve geç dönemde nörogelişimsel sorunların da arttığı görülmektedir¹²¹. Preterm bebeklerde gastrointestinal sistemin immatüritesi, yaşamların ilk günlerinde ortaya çıkan solunum problemleri ve nekrotizan enterokolit gibi sorunlar nedeniyle yeterli enteral beslenme sağlanamamakta ve yetersiz beslenme ile sonuçlanmaktadır. AAP, preterm bebeklerin aynı gebelik haftasındakine benzer bir büyüme sağlanabilmesi için intrauterin dönemde beslenmeye benzer miktar ve çeşitlilikte besin verilmesini önermektedir¹²². Ancak preterm bebeklerin hastanede yattıkları sürede hem kalitatif hem kantitatif olarak beslenme içeriği yeterli düzeylere ulaşamamaktadır ve bu bebeklerde çoğu kez taburcu oldukları zaman aynı fetusların ağırlıklarına ulaşamadığı bilinmektedir⁵.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, prematüre doğan bebekler için standart besin olarak anne sütü kullanımını savunmaktadır². Ancak tek başına anne sütü preterm bebeklerin büyüme ve gelişmesi için ihtiyacı olan besinleri karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden anne sütünün zenginleştirilmesi gerekmektedir. Preterm bebeklerde zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenme kısa sürede tartı alımı, boy uzaması ve baş çevresinin artması ile ilişkili bulunmuştur⁶. Bununla birlikte preterm mama ile beslenen bebeklerin zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen preterm bebeklere göre daha iyi büyüme sağladıkları ve standart zenginleştirme yönteminin preterm bebeklerin büyümesinde yetersiz kaldığı görülmüştür³⁹.

Günümüzde anne sütünün zenginleştirilmesinde yeni görüş 'bireyselleştirilmiş güçlendirme' yöntemidir⁹⁴. Her bebeğin ve annesinin sütünü kendine özgü kabul ederek, ihtiyacın belirlenip güçlendirmenin de bireyselleştirilmiş olarak yapılmasıdır. Bireyselleştirilmiş anne sütünü güçlendirmede iki farklı yöntem kullanılmaktadır.

Ayarlanabilir protein desteği; preterm bebeklerin protein ihtiyacının bebeğin belli aralıklarla ölçülen metabolik yanıtına göre yapılır. Diğer yöntem ise anne sütü analizine göre yapılan hedefli protein desteğidir ve sütteki besin eksikliklerini saptayarak o bebeğe özgü olarak hedeflenen miktarda destek verilmesidir. Kliniğimizde preterm bebeklerin beslenmesinde rutin olarak ayarlanabilir protein desteği yöntemi kullanılmaktadır. Bu

çalışmamızda iki farklı bireyselleştirme yönteminin preterm bebeklerin büyümesine olan etkisi karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 32 bebeğin ortalama gestasyon yaşı 29.3 ± 1.9 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1113 ± 259 g olup, demografik özellikleri literatürdeki benzer çalışmalara dahil edilen bebeklerle benzer özellikte idi^{10,13,114}. Bu bebeklere güncel beslenme önerilerine² göre postnatal 1.gün 3 g/kg/gün protein ve 1 g/kg/gün lipid içeren total parenteral ve minimal enteral beslenme başlandı. Postnatal 3. gün 3.5 g/kg/gün protein ve 2 g/kg/gün lipid olacak şekilde total parenteral beslenmeye devam edildi. Beslenmeyi tolere ettikleri sürece enteral beslenme artırıldı ve total parenteral beslenme azaltılarak kesildi. Bebeklerin tam enteral beslenmeye (150 ml/kg/gün) geçiş günleri ortalama 15 gün idi. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda tam enteral beslenmeye geçiş günleri ortalama 11-20 gün arasında olduğu rapor edilmiştir^{10,123}. Çalışmamızda anne sütünün güçlendirilmesinin beslenme toleransına etkisi değerlendirildi. Grup 1 vakalarının iki tanesinde, Grup 2 vakalarının ise dört tanesinde beslenme intoleransı saptandı. Beslenme intoleransı görülen vakalara bir gün süre ile anne sütü zenginleştirici ve ek protein verilmedi. Vakaların takiplerinde bir daha beslenme intoleransı görülmedi ve beslenmelerine devam edildi.

Çalışmamızda tüm vakaların anne sütleri laktasyonun ilk 6 haftasında her gün analiz edildi. Anne sütlerindeki protein, yağ, karbonhidrat ve enerji miktarları belirlendi. Annelerin beslenme alışkanlıkları sorgulandı ve hiçbir annenin özel diyetinin olmadığı öğrenildi. Laktasyonun ilk haftasında (kolostrum) ortalama protein miktarı 1.8 ± 0.4 g/dL ve 6 haftanın ortalama protein miktarı 1.3 ± 0.2 g/dL saptandı. Anne sütlerinin protein miktarının laktasyon süresince azaldığı görüldü. Anne sütlerinin yağ, karbonhidrat ve enerji miktarlarının laktasyonun ilk iki haftasında düşük iken laktasyon ilerledikçe artmakta olduğu ve sonrasında değişmeden kaldığı görüldü. Anne sütlerinin makrobesin içeriği ile ilgili literatürde^{1,70,124} yapılan diğer çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 37'de sunuldu.

Tablo 37: Anne sütlerinin makrobesin ve enerji içeriğinin karşılaştırılması

Yazar, yıl, N	Protein(g/dL) Mean±SD	Yağ(g/dL) Mean±SD	Karbonhidrat(g/dL) Mean±SD	Enerji (kcal/dL) Mean±SD
Donör anne sütü				
Wojcik ve ark ⁷⁰ (2009) N:415	1.2 (0.7-1.7)	3.2 (1.2-5.2)	7.8 (6.0-9.6)	65 (43-87)
Laktasyonun ilk 8 haftasında preterm bebek anne sütleri				
Bauer ve Gerss ¹ (2011)				
< 29 hafta, N:52	2.2 (1.3-3.3)	4.4 (2.6-6.2)	7.6 (6.4-8.8)	78 (61-94)
32-33 hafta, N:20	1.9 (1.3-2.5)	4.8 (2.8-6.8)	7.5 (6.5-8.5)	77 (64-89)
Preterm, tek donör ve çoklu donör anne sütlerinin analizi				
de halleux ve ark ¹¹⁵ (2013)				
Preterm, N:428	1.52±0.28	3.79±0.73	6.76±0.27	67.3±6.5
Tek donör, N:138	1.34±0.37	3.45±0.6	6.93±0.38	64.1±5.9
Çoklu donör, N:224	1.46±0.24	3.39±0.48	6.81±0.2	63.6±4.5
Laktasyonun ilk 6 haftasında preterm bebek anne sütleri				
Çalışmamız N:32	1.3 (0.9-1.8)	3.6 (3.4-5.1)	6.9 (6.3-7.3)	72 (67-64)

Wojcik ve ark.nın çalışmasında anne sütlerinin makrobesin ve enerji içeriği bizim çalışmamıza göre biraz daha düşük bulunmuştur. Donör sütlerin term bebek anne sütlerinden oluşması bunu açıklamaktadır⁷⁰. Bauer ve Gerss'in çalışmasında ise bizim çalışmamıza göre anne sütlerinin makrobesin ve enerji içeriği oldukça yüksek saptanmıştır. Çalışmaya katılan bebeklerin gestasyon haftasının daha düşük olması ve örnek sayısının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir¹. Bu çalışmada gestasyon yaşı azaldıkça anne sütlerinin protein içeriğinin arttığı görülmektedir. de Halleux ve ark.nın çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde anne sütleri MIR spektrofotometri ile analiz edilmiştir¹¹⁵. Bu çalışmada preterm ve donör anne sütlerinin makrobesin ve enerji içeriklerinin çok farklı olduğu görülmektedir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında anneler arasında ve her annenin laktasyon süresince anne sütlerindeki makrobesin miktarının çok farklılık gösterdiği görülmektedir^{1,115}. Laktasyonun başlaması için gerekli olan laktojenik hormon kompleksi ile ilgili bilgi giderek artmasına rağmen preterm bebek anne sütlerinin yüksek protein ve mineral içeriğinin mekanizması hala anlaşılamamıştır^{125,126}. Bununla birlikte, laktasyon süresi, emzirme zamanı, gestasyon süresi, genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları anne sütlerindeki bireysel farklılık ile ilişkili bulunmuştur^{70,127,128}. Yapılan çalışmalarda, hem laktasyonun ilk haftalarında hem de gestasyon süresi azaldıkça anne sütlerinin protein miktarının arttığı görülmektedir^{1,115}. Laktasyonun ilk günlerinde preterm bebeklerin anne sütü miktarı oldukça az iken anne sütünün protein miktarının oldukça yüksek olması, yüksek protein ihtiyacı olan preterm bebeklerin doğum sonrası adaptasyonunu kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm vakaların anne sütleri çalışma süresince analiz edildi. Grup 1 vakalarına hedef protein 4.5g/kg/gün olacak şekilde protein desteği, grup 2 vakalarına ise hedef BUN ≥ 5 mg/dl olacak şekilde ayarlanabilir protein desteği verildi. Her iki grubun çalışma süresince aldıkları günlük ortalama makrobesin ve enerji miktarları karşılaştırıldı. Çalışma süresince grup 1 vakalarının ortalama protein miktarı (4.5 ± 0.4 g/dL), grup 2 vakalarına (4.01 ± 0.3 g/dL) göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Her iki grup arasında çalışma süresince günlük aldıkları ortalama enerji, yağ ve karbonhidrat miktarlarında fark yoktu. Çalışmamızda preterm bebeklerin büyümesi için önerilen protein miktarının² ayarlanabilir protein desteği yöntemi ile sağlanamadığı görüldü. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yavaş büyüme ve kötü nörobilişsel gelişimde primer kısıtlayıcı faktörün düşük protein alımı olduğu kanıtlanmıştır. Daha fazla protein ve enerji ile beslenme preterm bebeklerde daha iyi büyüme ve beyin özellikle bilişsel fonksiyonları etkileyecek bölgelerinde gelişme sağlamaktadır¹²⁹. Preterm doğan adolesanların değerlendirildiği kohort çalışmasında, adolesanların beden kompozisyonu, beyin ve kaudat çekirdek boyutu ve bilişsel fonksiyonları yenidoğan dönemindeki besin miktarı ile direkt ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹²⁹. Stephens ve ark. ÇDDA preterm bebekleri geriye dönük inceledikleri çalışmada hayatın ilk haftalarında protein alımının 1 g/kg/gün artırılmasının, düzeltilmiş 18.ayda mental gelişim indeksinde 8 puan artış sağladığını rapor etmiştir¹³⁰. Lucas ve ark. tarafından da erken dönemdeki beslenmenin daha sonraki zeka ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir¹⁸.

Preterm bebeklerin optimal büyümesi için gerekli protein sağlanması, yeterli enerji alımına bağlıdır. Yeterli enerji sağlanamazsa protein yapımı ya da kullanımı olmaz. Bunun yanında fazla miktarda enerji alımı yağların depolanmasına neden olur. Preterm bebeklerin

yağsız beden kitlesinin büyümesi için gerekli P/E oranı 3.6 g/100kcal'dır¹³¹. Çalışmamızda yeterli protein ve enerji alımını değerlendirmek için P/E oranına bakılmıştır. Grup 1 vakalarında P/E oranı 3.2 ± 0.1 g/ 100 kcal iken grup 2 vakalarında 2.8 ± 0.2 g/100 kcal olduğu belirlenmiştir. Çalışma döneminde her iki grubun anne sütlerinin enerji miktarı, preterm bebeklerin büyümesi için önerilen enerji miktarına² uygun olduğu için ek enerji desteği verilmemiştir. Bununla birlikte hedefli protein desteği verilen grupta daha fazla protein alımının olması hedeflenen P/E oranına ulaşmayı sağlamıştır.

Literatüre bakıldığında standart zenginleştirme yöntemi ile preterm bebeklerin yeterli büyüme sağlayamadıkları ve bireyselleştirilmiş güçlendirme yöntemlerinden ayarlanabilir protein desteği yöntemi ile preterm bebeklerde daha fazla protein alımı ve büyüme sağlandığı rapor edilmiştir⁹⁴. Ayarlanabilir protein desteği, bebeklerde metabolik cevaba göre protein alımını belirleyen bir yöntemdir. İlk defa Moro ve ark.nın çalışmasında ayarlanabilir protein desteği ile standart zenginleştirme yöntemi karşılaştırılmıştır. Ayarlanabilir protein desteği alan vakalarda daha fazla protein alımı sağlandığı görülmüştür, bununla birlikte tartı alımının (18.8 g/kg/gün) standart zenginleştirme yöntemine göre daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır¹⁰².

Arslandoğlu ve ark.'ları ayarlanabilir protein desteği (hedef BUN değeri 9-14 mg/dl) ile standart zenginleştirme yöntemini karşılaştırmıştır. Çalışmaya doğum tartısı 600-1750 gram, gestasyon süresi 26-34 hafta, 9'u SGA olan 32 preterm bebek dahil edilmiştir. Bu yöntem ile preterm bebekler için yeterli protein alımı (3.4 ± 0.5 g/kg/gün) sağlandığı, tartı alım hızı (17.5 ± 3.2 g/kg/gün) ve baş çevresi büyüme hızının (1.3 ± 0.5 mm/gün) daha iyi olduğu saptanmıştır¹⁰. Yine benzer bir çalışma Alan ve ark. tarafından yapılmıştır¹²³. Ayarlanabilir protein desteği ile standart zenginleştirme yöntemi karşılaştırılmıştır. Çalışmaya doğum haftası ≤ 32 hafta olan 58 preterm bebek dahil edilmiştir. Bu yöntem ile protein alımı (3.97 ± 0.28 g/kg/gün), boy uzaması (1.15 ± 0.53 mm/gün) ve baş çevresi büyümesinin (0.9 ± 0.3 mm/gün) daha fazla olduğu, bununla birlikte tartı alım hızında fark olmadığı saptanmıştır¹²³. Ergenekon ve ark., gestasyon süresi ≤ 32 hafta olan 65 preterm bebeği dahil ettikleri çalışmada, ayarlanabilir protein desteği ile standart zenginleştirme yönteminin preterm bebeklerde kısa ve uzun dönem etkilerini geriye dönük değerlendirmiştir. Hedef prealbumin > 8 mg/dl ve/veya BUN ≥ 5 mg/dl olacak şekilde ek protein desteği verilmiştir. Bu yöntemle daha fazla protein alımı ($4-5$ g/kg/gün) sağlandığı, tartı alımı (17 g/kg/gün) ve baş çevresi büyümesinin (0.75 cm/hf) daha iyi olduğu rapor edilmiştir¹⁰⁴.

Literatürde yapılan bu çalışmalar, bireysel güçlendirmenin standart güçlendirmeye göre üstün olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte literatürde bireyselleştirilmiş güçlendirme yöntemlerinden bir diğeri olan hedefli protein desteği yöntemi ile preterm bebeklerin beslenme ve büyümesinin daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar da var. İlk defa Polberger ve ark. tarafından anne sütü analizine göre preterm bebeklere hedef protein 3.5 g/kg/gün olacak şekilde bireyselleştirilmiş protein desteği verilmiştir. Bu yöntem ile preterm bebeklerin büyümelerinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir¹³. de Halleux ve ark.nın çalışmasında ortalama gestasyon süresi 28 hafta olan 10 preterm bebeğin anne sütleri mid-infrared spektrofotometri tekniği kullanarak analiz edilmiş ve hedef protein 4.3 g/kg/gün olacak şekilde bireyselleştirilmiş protein desteği verilmiştir. Anne sütündeki protein ve yağ miktarlarında çok fazla değişkenlik olduğunu ve standart zenginleştirmeden sonra bu farklılığın devam ettiğini rapor etmişlerdir¹⁴. Buna karşın anne sütünü analiz ederek yapılan hedefli güçlendirme yöntemi ile daha stabil protein miktarı ve daha az miktarda zenginleştirici eklendiğini bununda hiperozmolarite riskini azalttığını göstermişlerdir. Bunun yanında hedefli güçlendirme yöntemi (21 ± 1.8 g/kg/j) ile standart zenginleştirme yöntemine (15.7 ± 1.3 g/kg/j) göre daha fazla tartı alımı sağlandığı rapor edilmiştir¹⁴. Aynı araştırmacılar 2013 yılında bu çalışmayı vaka sayısını artırarak güncelleştir. Anne sütü içeriğinin çok fazla değişkenlik gösterdiği ve standart zenginleştirme yöntemi ile protein eksikliği veya fazlalığı ve enerji eksikli olduğunu, anne sütü analizine dayalı hedefli güçlendirme yöntemi ile bu değişkenliğin azaldığı rapor edilmiştir¹⁵.

Rochow ve ark.'nın çalışmasında ise gestasyon yaşı 32 hafta ve altı olan 10 tane preterm bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bebeklerin anne sütleri near-infrared spektrofotometri tekniği ile analiz edilmiş ve 4.5 g/kg/gün protein, 6.6 g/kg/gün lipid ve 13.2 g/kg/gün karbonhidrat desteği verilmiştir. Bu yöntem ile standart zenginleştirme yönteminin preterm bebeklerin büyümesine olan etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre hedefli beslenen grupta, daha az anne sütü miktarı ile daha fazla tartı alımı sağlandığı ve anne sütünün miktarı arttıkça tartı alım hızının da arttığı saptanmıştır¹⁶.

Bizim kliniğimizde şuana kadar ayarlanabilir protein desteği yöntemi ile preterm bebeklerin beslenmeleri sağlanmaktadır. Bununla birlikte literatürde yapılan farklı çalışmalarda prematüre bebeklerde BUN değerinin her zaman protein alımını yansıtmadığı gösterilmiştir^{11,110,112}. Bizim çalışmamızda ise ayarlanabilir protein desteği yöntemi ile hedefli protein desteği yönteminin preterm bebeklerin büyümesine olan etkisi karşılaştırılmıştır.

Literatüre bakıldığında preterm bebeklerin büyümesini değerlendirmek için tartı ve boy z-skoru¹¹³, triseps ve subskapular deri kalınlığı ölçümü⁷⁵, beden kitle indeksi ve yağsız beden kitlesi¹³² gibi farklı ölçümler kullanılmıştır. Çalışmamızda preterm bebeklerin büyümesini değerlendirmek için günlük tartı, haftalık boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı ve her iki grubun büyümesi karşılaştırıldı. Hedefli protein desteği verdiğimiz vakaların ortalama tartı alım (23.14 ± 4.3 g/kg/gün) ve baş çevresi büyüme (9.8 ± 1.5 mm/hf) hızı, ayarlanabilir protein desteği verdiğimiz vakaların ortalama tartı alım (18.9 ± 4.2 g/kg/gün) ve baş çevresi büyüme (8.4 ± 2.1 mm/hf) hızından anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda hedefli protein desteği yöntemi ile daha yüksek protein alımı sağlandığı, bunun yanında tartı alım ve baş çevresi büyüme hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Birçok çalışmada; preterm bebeklerde, beyin gelişiminin hassas olduğu dönemde meydana gelen beslenme yetersizliğinin nörobilişsel sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir⁶. Casey ve ark. postnatal büyüme yetersizliği olan preterm bebeklerin 8 yaşına geldiklerinde daha düşük bilişsel ve akademik performans gösterdiklerini rapor etmiştir¹³³. Ehrenkranz ve ark.nın çalışmasında, ÇDDA preterm bebeklerin yenidoğan dönemindeki büyüme hızının, düzeltilmiş 18-22. aylardaki nörogelişimsel sonuçları anlamlı derecede etkilediği rapor edilmiştir⁸². Özellikle, baş çevresinin daha iyi büyümesi 5.4 yaşında daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur¹²¹. Tan ve ark. erken dönemdeki beslenmenin, baş çevresi büyümesine, 40.haftada magnetik rezonans (MRI) görüntülerine, 3.ve 9. ayda nörogelişimsel test puanlarına etkisini değerlendirmiştir. Yenidoğan döneminde protein ve enerjiden zenginleştirilmiş beslenme, baş çevresinde daha iyi büyüme ve MRI görüntüleri sağlamakta iken 9.ayda nörogelişimsel test puanlarına etkisi saptanmamıştır^{134,135}. Preterm bebeklerde uzun dönem sağlık sorunlarının engellenmesinde beslenmenin rolü giderek artmaktadır. Bu yüzden yenidoğan döneminde optimal beslenmeyi ve büyümeyi sağlamak çok önemlidir.

Literatürde yapılan diğer çalışmalarda^{115,116} olduğu gibi bizim çalışmamızda da yüksek protein alımı ile boy uzama hızı arasında ilişki saptanmadı. Bununla birlikte Miller ve ark.nın çalışmasında, yüksek protein alan vakalarda çalışma sonunda boy uzunluğu < 10. persentil olanların sayısının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır¹¹⁰. Bu çalışmayı destekleyen Olsen ve ark.nın çalışmasında ise kümülatif protein ve enerji alımı ile tartı ve boy z-skoru arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda hem tartı hem de boy z-skurunun azaldığı, bununla birlikte kümülatif protein alımı arttıkça tartıya göre boy z-skorundaki azalmanın daha az olduğu saptanmıştır¹¹³. Alan ve ark.nın çalışmasında da

yüksek protein alımının boy uzama hızını ve boy için günlük büyüme indeksini arttırdığı saptanmıştır¹²³.

Çalışmamızda bireyselleştirilmiş güçlendirmenin ekstrauterin büyüme kısıtlılığına (EUBK) etkisi değerlendirildi. Çalışma başladığında tüm vakaların 8'inde (%25) EUBK vardı. Çalışma sonunda ise bu sayının 13'e (%43) yükseldiği görüldü. Henrikson ve ark.'nın çalışmasında zenginleştirilmiş anne sütü ile beslenen ÇDDA pretermilerin % 58'inde taburculukta EUBK olduğu rapor edilmiştir⁹². On dört merkezin katıldığı ve doğum ağırlığı 500-1500 gram arasında olan 4438 preterm bebeğin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise bebeklerin %22'sinin doğum kilosu 10.persentil altında iken düzeltilmiş 36. haftada bu oranın %97'ye, 1000 gramın altındaki bebeklerde ise %99'a yükseldiği görülmüştür⁵. Literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında, kliniğimizde bireyselleştirilmiş güçlendirme yöntemi ile EUBK oranlarının daha düşük olduğu, bununla birlikte preterm bebekler için önerilen protein miktarlarına rağmen EUBK'nın devam ettiği görülmektedir.

Çalışmamızda vakaların çalışma öncesi aldıkları kümülatif protein, yağ, karbonhidrat ve enerji miktarlarının büyüme üzerine etkilerinin olup olmadığı değerlendirildi. Her iki grupta da çalışma öncesi aldıkları kümülatif besinler arasında fark saptanmadı. Çalışma dönemine kadar her iki grupta da kümülatif protein değerlerinin eşit olması, bununla birlikte grup 1 vakalarında tartı alımı ve baş çevresi büyüme hızının anlamlı derecede yüksek saptanması çalışma döneminde aldıkları yüksek protein miktarına bağlandı.

Çalışmamızda protein alımı ile BUN değeri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için her iki grupta da çalışma süresince haftalık BUN değerlerine bakıldı. Literatürdeki diğer çalışmalardan^{10,102} farklı olarak bizim çalışmamızda, her iki grupta da protein alımından bağımsız olarak çalışmanın ilk haftalarında yüksek olan BUN değerlerinin çalışma süresince azaldığı saptandı. Hedefli protein desteği verilen grupta günlük aldıkları ortalama protein miktarı 4.5 g/kg/gün olmasına rağmen çalışma sonunda 8 (%50) vakanın BUN değeri <5 mg/dl, ayarlanabilir protein desteği verilen grupta günlük aldıkları ortalama protein miktarı 4.01±0.3 g/kg/gün olmasına rağmen 9 (%56) vakanın BUN değeri < 5mg/dl saptandı. Çalışmamızda protein alımı ile BUN değeri arasında ilişki bulunmamıştır.

Benzer şekilde Kanmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, üç farklı standart zenginleştirme yöntemi kullanılmıştır. Hastalar üç gruba bölünmüştür. Sırasıyla 30 ml, 25 ml ve 20 ml anne sütüne 1 ölçek zenginleştirici (1.2 g protein) eklenmiştir. Grupların zenginleştirilmiş anne sütünün protein değeri sırasıyla 3- 3.3-3.6 g/kg/gün olduğu tahmin

edilmiştir. Preterm bebeklerin kısa dönem büyümeleri ve metabolik cevap değerlendirilmiştir. Protein alımından bağımsız olarak her üç grupta da üre değerlerinin çalışma süresince azaldığı ve gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır¹¹². Olsen ve ark. yüksek protein alımı ($\geq 4,6$ g/kg/gün) ile preterm bebeklerin büyümesi arasında ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmada ortalama 3.5-5.5 g/kg/gün protein alan 15 hastada BUN değeri < 5 mg/dl saptanmıştır¹¹³. Miller ve ark.nın çalışmasında ise yüksek protein alan vakalarda BUN değeri yüksek olmakla beraber protein alımından bağımsız olarak BUN değerinin çalışma süresince azaldığı saptanmıştır¹¹⁰.

Çalışmamızda yeterli protein alımını değerlendirmek için haftalık albumin değerlerine bakıldı. Her iki grupta da 2. haftada düşük olan albumin değerlerinin giderek artış gösterdiği ve 3. haftada Grup 1 vakalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda yüksek protein alımı ile albumin değerleri arasında pozitif ilişki olduğu görüldü. Literatürde yapılan çalışmalarda da yüksek protein alımı ile albumin değeri arasında pozitif ilişki bulunmuştur^{75,110}.

Çalışmamızda yüksek protein alımına bağlı yan etkileri değerlendirmek için üre, kreatinin, pH, baz açığına bakıldı. Çalışma süresince her iki grupta da üremi ya da metabolik asidoz saptanmadı. Preterm bebeklerde ortalama 4-4.5 g/kg/gün protein alınmasının yan etki oluşturmadığı görüldü. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da 4-5 g/kg/gün protein alımının metabolik asidoza yol açmadığı saptanmıştır^{113,116,123}.

Çalışmamızda primer amaç olmamakla beraber preterm bebeklerde kemik mineralizasyonu değerlendirmek için çalışma süresince haftalık kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerlerine bakıldı. Her iki grupta da bu parametreler benzer değerlerde bulundu. Fosfor değerleri >4.5 mg/dL, kalsiyum değerleri 9.5-10.5 mg/dL ve ALP değerleri < 450 /IU saptandı. Anne sütünün zenginleştirilmesinin preterm bebeklerde kemik mineralizasyonu açısından önemli olduğu görüldü.

Çalışmamızda her iki grupta laktasyonun ilk 6 haftası boyunca haftalık anne sütlerinin makrobesin ve enerji içerikleri karşılaştırıldı. Grup 1 vakalarının anne sütlerinin protein ortalaması (1.2 ± 0.2 g/dL) grup 2 vakalarına (1.3 ± 0.2 g/dL) göre daha düşük bulundu. Grup 1 vakalarında hedefli protein desteği verildiği için anne sütlerindeki protein miktarlarındaki fark önemli değildi. Gruplar arasında anne sütlerinin yağ, karbonhidrat ve enerji içerikleri açısından fark saptanmadı. Ayarlanabilir protein desteği yapılan vakalarda tahmini ve gerçekte aldıkları protein, enerji, yağ ve karbonhidrat değerleri arasında fark olup olmadığı

değerlendirildi. Anne sütünde tahmini protein miktarı 1.1g/kg/gün, enerji miktarı 67 kcal/100ml, yağ miktarı 4 g/kg/gün ve karbonhidrat miktarı 7 g/kg/gün olduğu kabul edilirken, gerçekte alınan protein miktar 1.3 ± 0.2 g/dL, enerji miktarı 72.5 ± 4.8 kcal/dL, yağ miktarı 3.9 ± 0.5 g/dL ve karbonhidrat miktarı 6.9 ± 0.2 g/dL saptandı. Grup 2 vakalarının çalışmanın sadece 1. haftasında tahmin edilen protein miktarından gerçekte daha fazla protein aldıkları, bunun yanında çalışma süresince tahmin edilen enerji miktarından gerçekte çok daha fazla enerji aldıkları görüldü. Benzer çalışmalarda da anne sütlerinin tahmini içeriğinin gerçek içeriğinden farklı olduğu bildirilmiştir^{10,115}.

Literatüre bakıldığında şu ana kadar yapılan çalışmalarda ayarlanabilir protein desteği yöntemi standart zenginleştirme yöntemi ile karşılaştırılmıştır ve bu yöntem ile protein alımı ve büyümenin daha iyi sağlandığı rapor edilmiştir. Ayarlanabilir protein desteği yönteminde anne sütünün protein içeriği hakkında tahminde bulunulmakta ve hesaplamalar bunun üzerinden yapılmaktadır. Çalışmamızda ayarlanabilir protein desteği yöntemi ile beslenen grupta anne sütünün tahmini protein değeri 1.1 g/dL ve enerji değeri 67 kcal /dL kabul edildi, bununla birlikte anne sütü analizi sonucu gerçekte alınan protein değerinin 1.3 ± 0.2 g/dL ve enerji değerinin 72.5 ± 4.8 kcal/dL olduğu saptandı. Bu bebeklerin tahmin edilen değerden daha fazla protein ve enerji aldıkları görülmektedir. Tahmin ettiğimiz miktarlar üzerinden anne sütünün güçlendirilmesi daha fazla protein ve enerji alımına yol açmaktadır. Yetersiz protein alımı büyümeyi olumsuz etkilerken yüksek protein alımının uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir. Aynı şekilde fazla enerji alımı yağ depolanmasına neden olmakta ve preterm bebeklerin uzun dönem sağlığını olumsuz etkilemektedir. Ayarlanabilir protein desteği yönteminde hedef BUN değerine göre protein desteği verilmektedir. Çalışmamızda protein alımı ile BUN değerleri arasında ilişki bulunamamış hatta 4-4.5 g/kg/gün protein alımına rağmen çoğu vakalarda BUN değerlerinin < 5 mg/dL olduğu görülmüştür. Preterm bebeklerin normal fetusun büyümesine benzer büyüme sağlamaları için eşik BUN seviyesinin hangi değerlerde daha etkili ve güvenilir olduğu halâ bilinmemekte ve her geçen gün yeni görüşler ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda hedefli protein desteği yöntemi ile ayarlanabilir protein desteği yöntemi karşılaştırılmıştır ve bu yöntem ile daha fazla protein alımı sağlandığı, tartı alımı ve baş çevresi büyümesinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Anne sütünün analiz edilmesi ile anne sütündeki makrobesin ve enerji miktarları hakkında objektif bilgi sağlanmakta ve eksikliklerine göre hedeflenen miktarlarda güçlendirme yapılmaktadır. Anne sütündeki değişkenlik ancak anne sütü analiz edilerek ortadan kaldırılmaktadır. Bununla birlikte bu

yöntem özel laboratuvar, tecrübeli ekip ve zaman gerektirdiği için sofistike bir yöntemdir. Ayrıca maliyeti yüksek olduğu için her yenidoğan ünitesinde de bulunmamaktadır. Çalışmamızda hedefli protein desteğinin preterm bebeklerde kısa dönemde daha iyi büyüme sağladığı görülmesine rağmen uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir.

Günümüzde preterm bebeklerin beslenmesi sağlık çalışanları için hala zorluk teşkil etmektedir. Preterm bebeklerin beslenmesi ile ilgili birçok protokol olmasına rağmen halen büyüme kısıtlılığı en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Bunun da en önemli nedenlerinden biri preterm bebeklerin yeterli protein alımının sağlanamamasıdır. Preterm bebeklerin optimal büyümesi için ihtiyacı olan doğru kalite ve miktarda protein ve enerjinin belirlenmesinde, bunun yanında bebeklerin aldıkları besinlerin güvenilirliği ve etkisini değerlendirmede doğru parametrelere ve referans değerlere ihtiyacımız olduğu görülmektedir.

SONUÇLAR

- 1- Anne sütlerinin protein içeriği laktasyonun ilk haftalarında yüksek iken laktasyon ilerledikçe azalmaktadır.
- 2- Ayarlanabilir güçlendirme yönteminde, gerçekte alınan protein miktarı ile tahmin edilen protein miktarı her zaman aynı olmamaktadır ve bu yöntem az ya da fazla protein alımına neden olmaktadır.
- 3- Ayarlanabilir güçlendirme yönteminde, BUN değeri yeterli protein alımını her zaman yansıtmemaktadır. Preterm bebeklerin optimal büyümesi için BUN seviyesinin hangi değerlerde daha etkili ve güvenilir olduğu hal  bilinmemektedir.
- 4- Hedefli güçlendirme yönteminde, anne sütü analiz edilerek anne sütünde bulunan makrobesinlerin miktarı hakkında objektif veri sağlanmakta ve anne sütünün de i kenli i, hedeflenen miktarda besin sağlanarak ortadan kaldırılmaktadır.
- 5- Ayarlanabilir güçlendirme yöntemine göre hedefli güçlendirme yöntemi ile preterm bebeklerde daha fazla protein alımı, daha iyi tartı alımı ve ba  çevresi büyümesi sağlanmıştır.
- 6- Günümüzde preterm bebeklerin optimal büyümesi için yeterli protein alımına en iyi çözümün hedefli güçlendirme olduğu d   n lm  t r.

KAYNAKLAR

1. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. Clin Nutr 2011; 30:215-220.
2. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. 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; 50:85-91.
3. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. J Perinatol 2005; 25:2-6.
4. AAP, Mauer AM, Dweck HS, Finberg L. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. Pediatrics 1985; 75:976-986.
5. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999; 104:280-289.
6. McCormick FM, Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD004866.
7. De Onis M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. Int J Epidemiol 2003; 32:518-526.
8. Village EG. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129:827-41.
9. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD000343.
10. 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.
11. Boehm G, Gedlu E, Müller MD, Beyreiss K, Rähä NC. Postnatal development of urea- and ammonia-excretion in urine of very-low-birth-weight infants small for gestational age. Acta Paediatr Hung 1991; 31:31-45.
12. Boehm G, Teichmann B, Jung K. Development of urea-synthesizing capacity in preterm infants during the first weeks of life. Biol Neonate 1991; 59:1-4.

13. Polberger S, Räihä NC, 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1999; 29:332-338.
14. Biggs DA, McKenna D. Alternative methods for infrared analysis of fat in milk: interlaboratory study. *J Assoc Off Anal Chem* 1989; 72:724-34.
15. Civardi E, Tzialla C, Garofoli F, Mazzucchelli I, Bollani L, Stronati M. Nutritional needs of premature infants. *J Matern Neonatal Med* 2011; 24:27-29.
16. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006; 95:236-242.
17. Groh-Wargo S, Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Nutr Clin Pr* 2009; 24:363-376.
18. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ Clinical Research* 1998; 317:1481-1487.
19. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: Two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357:413-419.
20. 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.
21. Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinat Med* 2010; 38:347-351.
22. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:49-74.
23. May JT. Antimicrobial factors and microbial contaminants in human milk: recent studies.

- J Paediatr Child Health 1994; 30:470-475.
24. J. K, J.J. K, M.M. H, S.S. M. Hindmilk feedings improve weight gain for low birth weight infants. Breastfeed Med 2011; 6:2.
 25. Schanler RJ. Human milk for preterm infants: nutritional and immune factors. Semin Perinatol 1989; 13:69-77.
 26. Smith MM, Durkin M, Hinton VJ, Bellinger D, Kuhn L. Influence of breastfeeding on cognitive outcomes at age 6-8 years: follow-up of very low birth weight infants. Am J Epidemiol 2003; 158:1075-1082.
 27. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37:437-446
 28. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84:23-27.
 29. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. Lancet 1990; 336:1519-1523.
 30. Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. Am J Clin Nutr 2007; 85:625-628.
 31. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:11-14.
 32. Menon G, Williams TC. Human milk for preterm infants: why, what, when and how? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98:559-62.
 33. Walker A. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. J Pediatr 2010;

156:3-7.

34. Labéta MO, Vidal K, Nores JE, et al. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med* 2000; 191:1807-1812.
35. Håversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LÅ, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-κB. *Cell Immunol* 2002; 220:83-95.
36. Venkatesh MP, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007137.
37. Heiman H, Schanler RJ. Benefits of maternal and donor human milk for premature infants. *Early Hum Dev* 2006; 82:781-787.
38. Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *The New England journal of medicine* 1983; 308:237-241.
39. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *pediatrics* 1999;103:1150-1157.
40. Lucas A, Gore SM, Cole TJ, et al. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Archives of disease in childhood* 1984; 64:722-730.
41. Donovan SM. Role of human milk components in gastrointestinal development: Current knowledge and future NEEDS. *J Pediatr* 2006; 149:49-61.
42. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:66-71.
43. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of

- human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29:57-62.
44. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27:428-433.
 45. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
 46. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Adverse Neurodevelopment in Preterm Infants with Postnatal Sepsis or Necrotizing Enterocolitis is Mediated by White Matter Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging at Term. *J Pediatr* 2008; 153:170-5
 47. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118:115-123.
 48. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120:953-959.
 49. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-264.
 50. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res* 2010; 67:357-362.
 51. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk

- feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21:356-362.
52. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2007; 49:894-897.
 53. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *The American journal of clinical nutrition* 2002; 75:993-999.
 54. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984; 8:74-93.
 55. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329-41.
 56. Fomon SJ, Ziegler EE, Vázquez HD. Human milk and the small premature infant. *Am J Dis Child* 1977; 131:463-7.
 57. Ziegler EE. Nutrient requirements of premature infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:161-172
 58. Snyderman SE, Boyer A, Kogut MD, Holt LE. The protein requirement of the premature infant. I. The effect of protein intake on the retention of nitrogen. *J Pediatr* 1969; 74:872-80.
 59. Rivera A, 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; 33:106-11.
 60. DeMarie MP, Hoffenberg A, Biggerstaff SL, Jeffers BW, Hay WW, Thureen PJ. Determinants of energy expenditure in ventilated preterm infants. *J Perinat Med* 1999; 27:465-72.

61. Olhager E, Forsum E. Total energy expenditure, body composition and weight gain in moderately preterm and full-term infants at term postconceptional age. *Acta Paediatr.* 2003; 92:1327-34.
62. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: Current Issues. *J Pediatr* 2006; 149:80-88.
63. Heird WC, Kashyap S, Gomez MR. Protein intake and energy requirements of the infant. *Semin Perinatol* 1991; 15:438-48.
64. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. *Pediatrics* 2002; 110:1125-32.
65. Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge. *J Perinatol* 2003;23:477-82.
66. Micheli JL, Schisler K, Schutz Y, Pfister R, Calame A, Jéquier E. "Neonatal adaptation of energy and protein metabolism". *J Perinat Med* 1991;19:87-106.
67. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132:1395-577.
68. Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith EO, Nichols BL. Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev* 1984; 9:153-62.
69. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:225-244.
70. Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient Analysis of a Nationwide Sample of Donor Breast Milk. *J Am Diet Assoc* 2009;109:137-140.
71. Atkinson SA, Radde IC, Anderson GH. Macromineral balances in premature infants fed their own mothers' milk or formula. *J Pediatr.* 1983; 102:99-106.

72. Roberts SB, Lucas A. Energetic efficiency and nutrient accretion in preterm infants fed extremes of dietary intake. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987; 41:105-13.
73. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329-341.
74. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:169-175.
75. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1988;113:713-721.
76. Polberger SK, Axelsson IE, Räihä NC. Urinary and serum urea as indicators of protein metabolism in very low birthweight infants fed varying human milk protein intakes. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:737-42.
77. Pettifor JM, Rajah R, Venter A, et al. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1989; 8:217-224.
78. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64:902-909.
79. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatrica* 1996; 85:230-236.
80. Roy RN, Chance GW, Radde IC, Hill DE, Willis DM, Sheepers J. Late hyponatremia in very low birthweight infants. (less than 1.3 kilograms). *Pediatr Res* 1976; 10:526-31.
81. Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm

- infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:685-691.
82. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraze LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:1253-61.
 83. Weisglas-Kuperus N, Hille ETM, Duivenvoorden HJ, et al. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94:196-200.
 84. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: How much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol* 2010; 51:198-207.
 85. Goldman HI, Freudenthal R, Holland B, Karelitz S. Clinical effects of two different levels of protein intake on low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1969; 74:881-9.
 86. R  ih   NC. Protein fortification of human milk for feeding preterm infants. *Acta Paediatr* 1994; 405:93-7.
 87. Quan R, Yang C, Rubinstein S, Lewiston NJ, Stevenson DK, Kerner JA. The effect of nutritional additives on anti-infective factors in human milk. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33:325-328.
 88. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *The American journal of clinical nutrition* 1996; 64:142-151.
 89. Wauben IP, Atkinson SA, Shah JK, Paes B. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr* 1998; 87:780-785.
 90. Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J*

- Perinatol 1998; 18:252-258.
91. Corvaglia L, Aceti A, Paoletti V, et al. Standard fortification of preterm human milk fails to meet recommended protein intake: Bedside evaluation by Near-Infrared-Reflectance-Analysis. *Early Hum Dev* 2010; 86:237-40.
 92. Henriksen C, Westerberg AC, Rønnestad A, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr* 2009; 102:1179-86.
 93. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr Res* 1982; 16:113-7.
 94. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med* 2010; 38:233-238.
 95. 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; 25:130-3.
 96. Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT. Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. *Physiol Rev* 1992; 72:419-48.
 97. Battaglia FC, Meschia G. Fetal nutrition. *Annu Rev Nutr* 1988; 8:43-61.
 98. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics* 1967; 40:863-70.
 99. Edelman CM, Spitzer A. The maturing kidney. A modern view of well-balanced infants with imbalanced nephrons. *J Pediatr* 1969; 75:509-19.
 100. Fomon SJ. Feeding normal infants: rationale for recommendations. *J Am Diet Assoc*

- 2001; 101:1002-5.
101. Cooke RJ. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants. *J Perinatol* 2006; 26:591-2.
 102. Moro GE, Minoli I, Ostrom M, et al. Fortification of human milk: evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1995; 20:162-172.
 103. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 26:65-7.
 104. Ergenekon E, Soysal Ş, Hirfanoğlu İ, et al. Short- and long-term effects of individualized enteral protein supplementation in preterm newborns. *Turk J Pediatr* 2012; 55:365-70.
 105. Thomas MR, Massoudi M, Byrne J, Mitchell MA, Eggert LD, Chan GM. Evaluation of transthyretin as a monitor of protein-energy intake in preterm and sick neonatal infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1088; 12:162-6.
 106. Georgieff MK, Sasanow SR, Pereira GR. Serum transthyretin levels and protein intake as predictors of weight gain velocity in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:775-9.
 107. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *J Pediatr* 1990; 52:254-262.
 108. Boehm G, Gedlu E, Müller DM, Beyreiss K, Rähä NC. Relationship between urea and ammonium excretion in the urine of very-low-birth-weight infants appropriate for

- gestational age. *Biomed Biochim Acta* 1990; 49:69-74.
109. 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; 26:749-54.
 110. Miller J, Makrides M, Gibson RA, et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:648-655.
 111. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:4-11.
 112. Kanmaz HG, Mutlu B, Canpolat FE, et al. Human milk fortification with differing amounts of fortifier and its association with growth and metabolic responses in preterm infants. *J Hum Lact* 2013; 29:400-5.
 113. Olsen IE, Harris CL, Lawson ML, Berseth CL. Higher Protein Intake Improves Length, Not Weight, z Scores in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:409-16.
 114. De Halleux V, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J. Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants. *Arch Pediatr* 2007; 14:5-10.
 115. De Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Ajcn* 2013; 98:7.
 116. Rochow N, Fusch G, Choi A, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 2013; 163:1001-1007.
 117. Corvaglia L, Battistini B, Paoletti V, Aceti A, Capretti MG, Faldella G. Near-infrared reflectance analysis to evaluate the nitrogen and fat content of human milk in neonatal

- intensive care units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:372-375.
118. Meier PP, Engstrom JL, Zuleger JL, et al. Accuracy of a user-friendly centrifuge for measuring creatinocrits on mothers' milk in the clinical setting. *Breastfeed Med* 2006; 1:79-87.
 119. Michaelsen KF, Pedersen SB, Skafte L, Jaeger P, Peitersen B. Infrared analysis for determining macronutrients in human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:229-35.
 120. Adamkin DH. Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant. *Neoreviews* 2006; 7:608
 121. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123:101-109.
 122. Rea MF. Breastfeeding and the use of human milk: what the American Academy of Pediatrics recommends. *J Pediatr* 1998; 74:171-2.
 123. Alan S, Atasay B, Cakir U, et al. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev* 2013; 89:1017-1023.
 124. Weber a, Loui a, Jochum F, Bühner C, Obladen M. Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta Paediatr* 2001; 90:772-5.
 125. Pang WW, Hartmann PE. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2007; 12:211-21.
 126. Hill PD, Aldag JC, Demirtas H, et al. Association of serum prolactin and oxytocin with milk production in mothers of preterm and term infants. *Biol Res Nurs* 2009; 10:340-9.
 127. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age

- of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 116:1391-400.
128. Maas YG, Gerritsen J, Hart AA, et al. Development of macronutrient composition of very preterm human milk. *Br J Nutr* 1998; 80:35-40.
 129. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008; 63:308-14.
 130. Stephens BE, Walden R V, 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; 123:1337-43.
 131. Kashyap S. Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be? *Semin Perinatol* 2007; 31:74-82.
 132. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J* 2011; 10:140.
 133. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 2006; 118:1078-86.
 134. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:337-41.
 135. Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infants--a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:342-6.

EK-1

Anne Adı-soyadı:

Protokol:

DT:

Cinsiyet : 1.Kız 2. Erkek

Gestasyon Haftası(SAT):

Doğum Şekli: 1. NSD 2.C/S

Antenatal steroid: 1. Var 2. Yok

Apgar skorları: 1dk> 5dk>

Kordon Kan Gazı: PH: PCO2: HCO3: BE:

Doğum Tartısı: Boy: BÇ:

AGA/SSGA/ASGA/LGA:

IUBG : 1.var 2.yok

Anne ile ilgili özellikler:

Anne Yaşı:

G0P0A0C0:

TANI>> 1. 2. 3.

Bebekle ilgili özellikler:Solunum güçlüğü : 1.yok 2.RDS 3.TTN 4.Minimal Respiratuar Hst
5.diğer

Surfaktan kullanımı : 1.yok 2.var

Mekanik ventilasyon : 1.yok 2. Var Kaç gün:

NCPAP : 1.yok 2.var Kaç gün

Maske O2 : 1.Yok 2.var Kaç gün

Sepsis : 1.Klinik şüphe: 2.Kesin üreme : PN yaşı:

İVK : 1.yok 2.Evre1-2 3.Evre 3-4

NEK : 1.yok 2.Evre-1 3.Evre-2 4.Evre-3

ROP : 1.yok 2.E1 3.E2 4.E3 5.E4 6.E5

PDA : 1.yok 2.var

Tedavi : 1.yok 2.var 1.ilacı 2.cerrahi

BPD : 1. Yok 2.Hafif 3.Orta 4.Ağır

Steroid tedavisi : 1.yok 2.var

EK-2

Tarih							
PK yaş							
PN yaş							
Tartı							
Boy							
BÇ							
TV							
İV							
Prt/kg/g							
Lip /kg/g							
Enteral							
AS proteini Crude-true							
AS lipid							
AS kalori							
AS krbh							
AS TS							
Eoprotein							
AS+EOP							
Protifar							
T.Prt/kg/g							
T.Kal/kg/g							
T.Lip/kg/g							

[illegible]

