

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN AMİNOASİT DESTEĞİNİN
ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDEKİ
NÖROLOJİK GELİŞİM VE BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Fatma KARAKUŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN AMİNOASİT DESTEĞİNİN
ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDEKİ
NÖROLOJİK GELİŞİM VE BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Fatma KARAKUŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalg
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalg

Etik Kurul Onayı: İAEK 7/15 31.03.2009

2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	38
ÖZET	39
İNGİLİZCE ÖZET	41
KAYNAKLAR	43

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim süresince katkılarından dolayı başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp olmak üzere, anabilim dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy, Prof. Dr. Şükrü Hatun, Prof. Dr. Nazan Sarper, Prof. Dr. Zelal Bircan, Doç. Dr. Gülcan Türker, Doç. Dr. Funda Çorapçıoğlu, Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Doç. Dr. Bülent Kara, Doç. Dr. Metin Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu, Yard. Doç. Dr. Ayşen Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Selim Öncel, Yard. Doç. Dr. Ayla Günlemez, Yard. Doç. Dr. Emine Zengin, Uzm. Dr. Suar Çakı, Uzm. Dr. Nazan Kavas ve asistan arkadaşlarım Dr. Gamze Özsoy, Dr. Nihal Karaçayır, Dr. Sühel Karataş, Dr. Figen Karaca, Dr. Filiz Harputluoğlu, Dr. Eviç Başar, Dr. Sinan Taş, Dr. Yusuf Kuşdal, Dr. Deniz Karakurt, Dr. Hasan Karakurt, Dr. Sibel Tanrıverdi, Dr. Mehmet Kılıç, Dr. Şayegan Güven, Dr. Hatice Mutlu, Dr. Ajda Mutlu, Dr. Aslan Yılmaz, Dr. Özlem Kayabey, Dr. Pelin Demirkaynak, Dr. Koray Kurt, Dr. Mine Uzunsoy ve Dr. Ebru Köstereli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecindeki desteklerinden dolayı ayrıca Doç. Dr. Gülcan Türker'e, gelişim testlerini yapan psikoloğumuz Mahire Kutlu'ya, istatistik değerlendirmeyi yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Çiğdem Çağlayan'a da teşekkür ederim.

Dr. Fatma Karakuş

KISALTMALAR

AGA	Gebelik yaşına uygun
BAER	Brainstem auditory evoked response (Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt)
BSID	Bayley scales of infant development (Bayley bebek gelişim ölçeği)
BUN	Kan üre azotu
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
ÇÇDDA	Çok çok düşük doğum ağırlıklı
DDA	Düşük doğum ağırlıklı
GH	Gebelik haftası
IHDP	The infant health and development program (bebek sağlığı ve gelişimi programı)
IQ	Zeka ölçüsü
İVK	İntraventriküler kanama
LGA	Gebelik yaşına göre büyük
MDI	Mental gelişimsel indeks
NICHD	National institute of child health and human development (Ulusal çocuk sağlığı ve insan gelişimi enstitüsü)
PDI	Psikomotor gelişimsel indeks
PVL	Periventriküler lökomalazi
ROP	Prematüre retinopatisi

SD	Standart deviasyon
SGA	Gebelik yaşına göre küçük
SP	Serebral palsy
TPN	Total parenteral beslenme
VER	Visual evoked response (görsel uyarılmış yanıt)
YDYB	Yenidoğan yoğun bakım

TABLULAR

		Sayfa
Tablo 1	Her iki grup arasında temel karakteristik özellikler	24
Tablo 2	İlk 20 gün beslenme tiplerine göre enerji alımları	26
Tablo 3	Neonatal morbiditeler	27
Tablo 4	Doğumda, 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar	29
Tablo 5	Kızlar arasındaki 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar	30
Tablo 6	Erkekler arasındaki 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar	31
Tablo 7	Düzeltilmiş yaş 18. ayda nörogelişimsel sonuçlar	32

GRAFİKLER

Grafik 1	İlk 20 günde verilen günlük parenteral amino asit ortalama Değerleri	25
Grafik 2	İlk 20 günde verilen total protein ortalama değerleri	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tamamlanmış 37. gebelik haftasının (GH) altında canlı doğan bebekler prematüre olarak isimlendirilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 300 000 den fazla düşük doğum ağırlıklı bebek doğmakta ve bu rakam tüm canlı doğumların % 7,5'ünü oluşturmaktadır. Bu gruptaki bebeklerin yaklaşık 60 000 kadarı çok düşük doğum ağırlıklı olup bu da tüm canlı doğumların % 1,5'udur (2). Prematürelilik, artmış neonatal ölüm sıklığı ve morbidite ile ilişkilidir.

Son yirmi beş yılda neonatolojideki gelişmeler, 500-600 gr. ağırlığında ve 24. gebelik haftasına kadar küçük doğan bebeklerin yaşamasına imkan sağlamaktadır (3). Ancak bütün dünyada, çok küçük gebelik haftası ve ağırlıkta doğan prematürelere, normal büyüme hızını yakalayamamakta ve bu da büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Büyüme geriliği, prematürelere en sık rastlanan morbidite olup kötü nörolojik gelişim ile yakın ilişkilidir (4).

Bu çok küçük bebeklerde büyümeyi başlatmak, intrauterin büyüme hızını yakalamak ve düzeltilmiş yaşa göre normal vücut ağırlığına ulaşmasını sağlamak çok uzun zaman almaktadır (3).

Düşük doğum ağırlıklı prematürelere hayatlarının ilk gününden itibaren parenteral aminoasit vermek, katabolizmayı kısıtlamakta ve kısa dönem izlemlerinde büyümeyi sağlamaktadır. Fakat bunun nörolojik gelişim üzerine etkisi tam olarak belli değildir (5).

Bu çalışmada amacımız; erken nutrisyonel desteğin özellikle aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRELİK

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Tamamlanmış 37. gebelik haftasından erken doğanlar prematüre, tamamlanmış 42. haftadan geç doğanlar ise postmatür olarak kabul edilir (1,6).

Prematüreler gebelik yaşlarına göre ileri derece prematüre (gebelik yaşı 24-31 hafta), orta derece prematüre (gebelik yaşı 32-36 hafta) ve sınırdaki prematüre (37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Ayrıca doğum ağırlığına göre sınıflama da yapılmaktadır. 2 500 gr'ın altında doğanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1 500 gr'ın altında doğanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1 000 gr'ın altında doğanlar çok çok düşük doğum ağırlıklı prematüre (ÇÇDDA) olarak adlandırılmaktadır (1,7). Diğer bir sınıflamaya göre yenidoğanlar, intrauterin büyüme özelliklerine göre 3'e ayrılırlar (7):

1) Gebelik yaşına göre küçük bebek "Small for Gestational Age"(SGA): Ağırlığı gebelik yaşına göre 10. bazı ekollere göre 3. persantilin altında ya da ortalamanın iki standart deviasyon altında doğan bebeklerdir .

a) Simetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı, boy ve baş çevresi normalin altında olan bebeklerdir.

b) Asimetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı normalin altında olup boy ve baş çevresi normal sınırlarda olan bebeklerdir. Düşük ponderal indekse sahiptirler.

2) Gebelik yaşına göre uygun bebek "Appropriate for Gestational Age"(AGA): Ağırlığı, gebelik yaşına göre 10. ile 90. bazı ekollere göre 3. ile 97. persantilin arasında doğan ya da ortalamanın iki standart deviasyon altı ile üstü arasında doğan bebeklerdir.

3) Gebelik yaşına göre iri bebek "Large for Gestational Age" (LGA): Ağırlığı

gebelik yaşına göre 90. veya 97. persantilin üstünde ya da ortalamanın iki standart deviasyon üzerinde doğan bebeklerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde son yirmi yılda prenatal bakım kalitesinin, beslenme destek programlarının ve erken uterus kasılmalarını durdurmaya yönelik ilaçların artmasına rağmen prematüre doğum oranları 1981'de % 9,4 iken 1999'da % 11,8'lere kadar artmıştır. Bu artışın nedeni infertilite tedavisindeki gelişmeler ile çoğul gebeliklerin artmasına bağlanmaktadır (8,9). Aynı zamanda ABD'inde 1981-2004 yılları arasında düşük doğum ağırlıklı bebek doğum oranı % 6,8'den % 8,1'e, çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğum oranı % 1,15'den % 1,47'ye çıkmıştır (1,9).

Son 20-30 yıl içerisinde prematüre doğumların sağkalım oranlarında önemli artış olmuştur. Bunda rol oynayan faktörler beklenen prematüre doğumlarda antenatal steroid kullanımının yaygınlaşması, teknolojinin gelişmesiyle çok küçük bebeklere mekanik ventilatör kullanılabilmesi, maternal transport ve eksojen sürfaktanın yaygın kullanımıdır (2). "National Institute of Child Health and Human Development" NICHD Neonatal Research Network'ün raporunda ÇDDA bebeklerin taburculuk oranı 1988'de %74, 1991'de %80, 1996'da %84 olarak açıklanmıştır. Yine NICHD araştırma merkezlerinde 1997-2000 yılları arasında doğan ÇDDA (ortalama ağırlıkları 1 038 gr, ortalama 28 GH) bebeklerle ilgili raporda taburculuk oranı %85'tir. Doğum ağırlıkları ve GH'ları arttıkça yaşayabilirlik oranları artmaktadır (9).

Prematüre doğumlar, neonatal ölümlerin %70'ini, neonatal morbiditenin ise %75'ini oluşturmaktadır (10). 1980-2000 yılları arasında bebek ölüm sıklığı oranı (1000 canlı doğumda ilk 1 yılda ölenler) % 12,6'dan % 6,9'a gerilemiştir. Neonatal ölüm sıklığı oranı (1000 canlı doğumda ilk 28 günde ölenler) % 8,5'tan % 4,6'ya gerilemiştir. Son 20 yılda bebek ölüm sıklığı oranındaki bu dramatik azalma doğum ağırlığı ilişkili ölüm sıklığı oranının azalmasından kaynaklanmaktadır (9).

Neonatal ölümlerin %65'den fazlası DDA bebeklerden (tüm doğumların % 7,6'sı), %51'den fazlası (tüm doğumların % 1,4'ü) ÇDDA bebeklerden kaynaklanmakta olup hayatta kalma oranı, doğum ağırlığı ile direk ilişkilidir. NICHD neonatal araştırma merkezlerinde 1997-2000 yılları arasında doğan

bebeklerle ilgili rapora göre 401-500 gr. arası doğan bebeklerin %17'si, 501-750 gr. arası doğan bebeklerin %56'sı, 751-1000 gr. arası doğan bebeklerin yaklaşık %88'i ve 1001-1500 gr arası doğanların da yaklaşık %95'i hayatta kalmıştır (1,9).

ABD' inde çok düşük doğum ağırlıklı bebek oranı, tüm bebeklerin %1-2'sini oluştursa da bu bebekler neonatal ölüm sıklığının önemli bir belirleyicisi olup kısa ve uzun dönemde komplikasyonlar (nörogelişimsel özürlülük) gelişmiş bebeklerin büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar (1). Aynı raporda 501-750 gr. doğan bebeklerin hayatta kalanlarının %64'ünde, 1251-1500 gr. arası doğanların %11'inde morbidite gelişmiştir. NICHD araştırma merkezinin raporunda 22-32 GH arası doğan tüm bebeklerde nörogelişimsel bozulma 1993'te %49 iken, 1998'de %39'a düşmüştür. Serebral palsi (SP) oranı %18'den %11'e düşmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda prematüre bebekler term bebekler ile kıyaslandığında prematüre doğanların okul çağlarında %50'den fazlasının özel eğitim alması gerektiği, termlere göre 2,6 kat daha fazla dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu riski ile karşılaştıkları rapor edilmiştir (11).

Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsünün araştırmasına göre 1990'da kaba doğum hızı ‰ 25,2 iken 2006'da ‰ 18,7 olarak rapor edildi. 1998'de neonatal ölüm hızı ‰26, bebek ölüm hızı ‰43 iken 2003 yılında ‰17 ve ‰29 bulundu. Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 1998'de neonatal ölüm hızı ‰ 37,4, bebek ölüm hızı ‰ 62,2 iken 2003 yılında ‰20 ve ‰36 olarak rapor edildi (12).

2.2. PREMATÜRENİN BESLENMESİ

Son 20 yılda, prematüre bebeklerde özellikle 23-28 GH arası ve <1000 gr. doğanlarda ölüm sıklığı oranları muntazam olarak azalmaktadır. Bu dikkate değer ilerlemenin altında mekanik ventilasyon, devamlı pozitif basınçlı hava yolu uygulayıcıları, doğum öncesi anneye steroid tedavisi, postnatal sürfaktan uygulama gibi çeşitli özelleşmiş teknikler yatmaktadır. Ayrıca deneyimli neonatologlar, yenidoğan hemşireleri ve pek çok sağlık çalışanının da önemli rolü olmuştur. Yeni beslenme stratejileri de örneğin yeni mamalar, anne sütü

zenginleştiricileri, intravenöz besin solüsyonları bu gelişime katkı sağlamaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalarla büyüme, vücut kompozisyonunun oluşumu, nörolojik gelişim ile ilgili değerlendirmelerde etkin sonuçları sağlayacak beslenme stratejileri araştırılmaktadır (4,13).

Prematüre bebeklerin beslenmesindeki hedefte pek çok neonatolog, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisini kabul etmiştir. Bu da postnatal prematüre bebeğin büyümesi, vücut kompozisyonu ve antropometrik ölçümleri, anne karnında yaşayan aynı gebelik haftasındaki fetüsle eşdeğer olmalıdır (4,14).

NICHD ‘‘Neonatal Research Network’e’’ göre ÇÇDDA bebeklerin büyük bir kısmının tartısı, Alexander büyüme eğrilerine göre postmenstruel 36. haftalarında 10. persantilin altında kalmaktadır (15,16). Bu merkezlerde 1995 ve 1996 yıllarında doğan ÇÇDDA bebeklerin %99’unda postmenstruel 36. haftalarında büyüme geriliği saptandı (15,17) ve bu bebeklerin 10 yıllık izlemlerinde büyümelerinde az miktarda gelişme olduğu görüldü (15,18). Gebelik haftası ne kadar küçükse büyüme geriliği de o kadar belirgin olmaktadır.

Yetersiz beslenme sonucu oluşan büyüme geriliğinin olumsuz sonuçlarını önlemek için prematüre beslenmesinin nasıl sağlanacağına karar vermek gerekir. Bunun için izlenecek iki temel strateji:

1. Postnatal büyümede de fetal büyüme hızını devam ettirmek için doğduğu anda tam destek beslenmeye başlanmalı.
2. Takibi sırasında gebelik yaşına uygun protein ve kalori desteğini devam ettirmeli (4).

Fakat bebeklerde hemen doğduklarında tam nutrisyonel desteklerini enteral yolla başlamak zordur. Bu nedenle doğar doğmaz tam nutrisyonel destek intravenöz yolla başlanmalı ve enteral beslenme arttırıldıkça intravenöz destek azaltılmalıdır. Prematürelere erken intravenöz desteğe başlamanın temel prensiplerinden biri, prematürelere doğdukları anda metabolik ve besinsel ihtiyaçlarının kesilmemesidir. Çünkü günler değil saatler bile prematürelere için yetersiz beslenmeye sebep olacak uzun bir periyottur (4,19).

2.2.1. Prematüre bebeğin besin ihtiyaçları

Prematürelerin neonatal dönemde büyümesinde fetal büyümeyi sağlaması için uygulanacak beslenme stratejilerindeki temel besinler protein, glukoz ve lipidlerden oluşmaktadır. Ayrıca oksijen büyümede temel gereklerden biridir ve fetal hayatta insülin, primer anabolik hormondur (4).

2.2.1.1. Oksijen

Maternal hipoksi sonucunda oluşan fetal hipoksiyle fetüste protein sentezi protein yıkımına göre daha çok azalacak ve bu da net protein birikiminin azalmasına yol açacaktır (4,20). Hipoksi ile enerji bağımlı aminoasit taşıyıcılarının fonksiyonu kısıtlanır böylece fetüste aminoasit transportu azalır ve protein sentezi kapasitesi kısıtlanmış olur (4,21). Friedman çalışmasında hipoksi sonucu insülinin uyardığı fetal eIF4e (primer moleküler protein sentez regülatörü) ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (4,22).

2.2.1.2. Glukoz

Prematürelerin glukoz kullanım oranları, zamanında doğan bebeklerden yüksektir. Özellikle ilk gebelik haftalarında glukozun büyük bir kısmı beyin tarafından kullanılmaktadır (4,23). İlerleyen haftalarda glukoz kullanmayan yağ, kas ve kemik dokusu gibi organlar geliştikçe tüm vücudun glukoz kullanım oranı azalır. Yaklaşık 28 hafta civarındaki prematürelerde karaciğerden glukoz salınım hızı 6-8 mg/kg/dk iken term bebeklerde bu hız 3-5 mg/kg/dk olmaktadır (4,24,25). Birkaç dakika ya da saat gibi kısa süreli glukoz düşüklüğünün gelişimin önemli yönlerini nasıl etkilediği tartışmalı iken uzun dönem glukoz düşüklüğünün büyümeyi ve beyin gelişimini azalttığı açıktır (4,26).

2.2.1.3. Lipid

Fetal büyüme ve gelişmede lipidlerin yeri ile ilgili bilgi azdır. Normal fetal gelişim sırasında yağ dokusunda epeyce miktarda yağ depolanması olmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği olan bebeğin vücut ağırlığının %10'u yağ dokusu iken diabetik annenin obez bebeğinde bu oran %20-25'e kadar çıkar (4,24). Günümüzde dünyadaki neonatoloji programlarında ileri prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile hayatlarının ilk gününden itibaren intravenöz lipid başlanıp 3 gr/kg/güne kadar arttırılmaktadır (4,27).

Omega 3 gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin uzun süreli yetersizliğinde nörolojik gelişim olumsuz etkilenmektedir. Bu yağ asitleri, nöronların ve glial hücrelerin etrafını saran myelin kılıfın gelişimi sağlar. Yokluğunda nörolojik gelişim, sinaps formasyonu ve fonksiyonu azalır (4,28,29).

2.2.1.4. Aminoasitler ve protein

Fetal hayvan çalışmaları ve insan fetüsünün büyümesindeki tahminler göstermektedir ki prematüre bebekler verildiğinden daha çok proteine ihtiyaç duymaktadır (4). ÇÇDDA prematürelerin postnatal beslenmelerinin aynı gebelik yaşındaki fetüsün plasentadan beslenmesine göre daha yüksek enerji ve daha düşük proteinden oluşması nedeniyle bu prematürelerde yağlı vücut kitlesi artmış yağsız vücut kitlesi azalmış olmaktadır (3). İlk günden itibaren agresif beslenmedeki amaç normal büyüme oranını sağlamak, vücuttaki protein enerji dengesini kurmaktır. Gerçekte bu prematürelerin ilk günlerinden intrauterin beslenmeye benzer beslenmesi sağlanırsa büyüme geriliği önlenmiş olur ve büyümeyi yakalama ihtiyacı da olmaz (3,30). Orta gebelik döneminde fetal hayvanların normal büyümeyi ve protein sentezini sağlamak için 3,5-4,6 gr/kg/gün proteine ihtiyacı vardır (4,31,32). Ziegler'in çalışmasına göre de aynı gebelik haftasındaki insan fetüsü da 4 gr/kg/gün protein gerektirmektedir (33). Bu orandaki ihtiyaç hala devam etmekte olduğu için prematüre bebeğe intravenöz veya enteral yolla verilen aminoasitin kısa veya uzun süreli aralıklarla kesilmesini

ve doğduğu gün ya da ilk iki hafta hiç aminoasit verilmemesini gerektirecek haklı bir mazeret yoktur (4).

Erken dönemde prematüre bebeğe aminoasit verilmediğinde oluşan protein kaybının büyüklüğünü anlamak önemlidir. Eskiden yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitelerinde yenidoğanlara verilen intravenöz glukoz solusyonu tek besin kaynakları idi. Yapılan bir çalışmada sadece glukoz infüzyonu verilen 26-32 gebelik haftası arası doğan prematüreler ve sağlıklı term yenidoğanlarda protein kaybı stabil izotop metodu kullanılarak lösin ve fenilalanin kinetiği ölçülerek hesaplandı. Buna göre özellikle ilk haftasında sadece glukoz infüzyonu alan ÇÇDDA bebeklerde termlere göre iki kat daha fazla protein kaybı (yaklaşık 1,2 gr/kg/gün) olduğu görüldü. Bu da gösterir ki sadece glukoz alan ÇÇDDA bebekler günde endojen protein depolarının %1-2'sini kaybetmektedirler. Aksine aynı gebelik haftasındaki intrauterin fetüste protein birikimi günlük vücut proteininin yaklaşık 2 gr'ı kadar olmaktadır (5,15). Günlük 1,5 gr/kg/gün aminoasit vermek endojen aminoasit kaybını önleyebilir (34). İlk 24-48 saatte verilen 1-2,3 gr/kg/gün aminoasit hiçbir yan etki yapmadan protein kaybını önleyip pozitif nitrojen dengesini sağlar. Bu nedenle doğar doğmaz 1,5-2 gr/kg/gün aminoasit infüzyonu başlanması ve 3-4 gr/kg/gün'e kadar arttırılması ile büyümede artış sağlandığı son çalışmalarda gösterildi (35).

Protein/nitrojen dengesi ve metabolizması, büyümenin major komponentidir. Protein sentezinde olduğu gibi protein yıkımı da büyümede önemli rol oynamaktadır. Ubiquitin bağımlı protein yıkım sistemi (ubiquitin-proteozom yolu) hücre siklusu düzenlenmesinde reseptör fonksiyonu, büyümenin kontrolü, gelişme, hücre proliferasyonu, fetüsün farklılaşması ve sepsis, diyabet gibi stres durumlarındaki yanıtta önemli rol oynamaktadır (36).

Eski protein solüsyonlarında esansiyel aminoasitler düşük miktarda olup non-esansiyel ve potansiyel toksik aminoasitler (metionin, fenilalanin, glisin) yüksek miktarda olduğu için toksisite, üremi, metabolik asidoz gibi riskler varken günümüzdeki solüsyonlarda aminoasit oranları değiştirilmiş ve toksisite riski belirgin oranda azaltılmıştır (3,4,37,38). Fetüste ve prematüre bebekte aminoasit okside olunca kan üre azotunun artması beklenir ve oluşan amonyak karaciğerden üre siklusu ile kolayca atılır (4,39). Günümüzde yüksek protein alımı yağsız vücut

kitlesinin artışında etkin olup, bebekler tarafından potansiyel yan etkileri tolere edilmektedir (10,38). Yüksek doz protein alımı üremiye sebep olmaktadır fakat bu üreminin bebeklere zarar verdiğine dair bir delil saptanmamıştır. Yakın zamandaki bir çalışmada ÇÇDDA bebeklerde alınan protein miktarı ve kan üre azotu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çok az bebekte kan üre azotu (BUN) değeri >40 mg/dL olmaktadır (3,39). Aminoasit alımı 1'den 3 gr/kg/gün'e çıkarıldığında BUN değeri yaklaşık 5 mg/dL kadar artmaktadır.

Yüksek miktarda aminoasit kullanımı ile artan BUN değeri aminoasit intoleransını değil intrauterin fetüsteki gibi protein sentezi için gerekli aminoasit oksidasyonunu göstermektedir (40). Bugün pek çok çalışmada açık bir şekilde bildirilmiştir ki en az 3,5 gr/kg/güne kadar olan protein desteği net protein birikimi ile ilişkili olup aminoasit sentezi ve aminoasit oksidasyonu arasında paralel bir artışı göstermektedir (4,15,38).

Aminoasit toksisitesini önlemek, protein sentezi, net protein birikimi ve büyüme için gerekli aminoasit miktarını sağlamak için önemli olan anahtar nokta doğru zamanda doğru miktarda aminoasit vermeyi bilmektir. 24-30 gebelik haftaları arası bebeklerde aminoasit ihtiyacı 3,6-4,8 gr/kg/gündür. 30-36 gebelik haftaları arası bebeklerde fraksiyonel büyüme hızı azalır, bununla birlikte gerekli protein ihtiyacı da 2-3 gr/kg/güne düşer. Term bebekte ihtiyaç, normal anne sütü ile beslenen bebeğin ihtiyacı olan miktara(1,5-2 gr/kg/gün) düşer (4).

2.2.1.5 İnsülin

İnsülin, fetüsteki protein sentezini artıran ve protein yıkımını azaltan primer anabolik hormondur (4,41). İnsülin salınımı, 15. gebelik haftası döneminde görülmeye başlar ve terme doğru gittikçe artar (4,42). Fetüste insülin yokluğunda büyüme durmaz fakat yavaşlar bu da insülinin büyüme için önemli olduğunu fakat temel olmadığını gösterir. Optimal miktarda aminoasit ve enerji desteği sağlanmadan verilen ekstra insülin desteği ile büyüme sağlanamaz (4,41).

2.2.2. Parenteral beslenme stratejisi

İntravenöz beslenmede son rehberlerdeki önerilere göre doğduğu gün hazır % 7,5 dextroz %5 aminoasit solüsyonu 60 ml/kg/gün başlanarak prematüre bebeğin 3 gr/kg/günlük aminoasit ihtiyacı sağlanır ve net protein birikimi ve protein sentezi için daha çok aminoasit ile karşılanmış olur. Diğer sıvılar, total sıvı 80-100 ml/kg/gün olacak şekilde eklenir. Bu yaklaşımla doğar doğmaz bebeğe yeterli aminoasit miktarı başlanmış olur. Ayrıca elektrolit, glukoz, total sıvı değişikliği gerektiği durumlarda total parenteral nutrisyon (TPN) solusyonunun değiştirilmesi gerekmez. Birinci ve ikinci günlerinde total verilen protein miktarı 24-30 GH prematüreler için 4 gr/kg/güne çıkarılır ve glukoz 10 mg/kg/dk, lipid 3 gr/kg/gün den az olacak şekilde arttırılarak TPN' ye eklenebilir. Birinci gününden itibaren prematürenin durumuna göre kolostrum veya süt ile enteral beslenmeye başlanır (4,19).

2.2.3. Prematüre bebeklerde enteral beslenme

İntravenöz beslenme ile prematürenin tüm besinsel ihtiyaçları karşılanmasına rağmen tek başına TPN kullanılmasının olumsuz sonuçları olmaktadır (4,41,42). Gastrointestinal yolda besin olmayışı mukoza ve villus atrofisine, sindirim ve substrat absorpsiyonu için gerekli enzimlerin azalmasına sebep olur (4,44). Enteral beslenmeyle sağlanan ağız, mide, barsaktaki trofik hormon üretimi azalır. Peyer plaklarında mukozal IgA da azalma, adhezyon moleküllerinde artış, polimorfonükleer hücre artışı gibi immün yetersizlikler gelişir, bu da sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun ağırlığında ve sıklığında artışa sebep olur (4,44,45). Enteral beslenmeyle bebeğin cilt, farinks, trakea, gastrointestinal florasının parçası olan patojenik bakteriler ile karşılaşılması çeşitli değişiklikleri meydana getirip nekrotizan enterokolit (NEK) ile sonuçlanıyor olabilir (4,46).

Prematüre bebeklere enteral beslenmeye geç ve sınırlı miktarda başlamanın en önemli sebebi NEK riskinin yüksek olması ve fizyolojik ve hormonal sistemin

olgunlaşmamış olmasındandır (4).

ÇÇDDA ve prematüre bebeklerde enteral beslenmeyle NEK gelişimi arasında ilişki olmasına rağmen bunu gösteren çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma yoktur (4,13). Prematüre doğum, nekrotizan enterokolitin en önemli risk faktörüdür. Fakat bu prematürelere enteral beslenmeye ne zaman başlanacağı, ne hızda arttırılacağı ve ne kullanılacağı (anne sütü, mama) hala tartışmalıdır (4).

Tüm bunlara rağmen açık bir delil vardır ki erken enteral beslenme özellikle kolostrum ve anne sütü kullanıldığında faydalıdır. Hayvan çalışmalarında erken enteral beslenmenin barsak atrofisini önlediği, gastrointestinal sistem matürasyonunu artırdığı, NEK riskini azalttığı gösterilmiştir (4,47).

Enteral beslenmeye başlarken en sık kullanılan yöntem minimal enteral beslenmedir. 5-25 ml/kg/gün gibi küçük miktarlarda anne sütü veya mama ile başlanır. Minimal enteral beslenme ile tartı alımının hızlandığı, serum gastrin konsantrasyonunun arttığı, fototerapi ihtiyacının azaldığı, beslenme intoleransının azaldığı, ince barsak fonksiyonlarının arttığı, hastanede yatış süresinin kısaldığı görülmüştür. Anne sütü enteral beslenmede kullanılacak en iyi besindir. Prematüre mamaları, term mamalarına göre daha çok protein içerdiği için nörokognitif gelişim açısından avantajlı olmaktadır (4,47).

2.3. PREMATÜRENİN POSTNATAL NÖROGELİŞİMSEL DURUMU VE BESLENME İLE İLİŞKİSİ

Prematüre doğup yaşayan bebeklerde term doğan bebeklere göre motor veya zihinsel özürlerin görülme olasılığı daha yüksek olduğu bilinmektedir (48,49). Özellikle gebeliğin 29. haftasından önce doğan bebeklerin yaşama şanslarının artması ile birlikte gebelik yaşı azaldıkça özürlü olma riskinin arttığı görülmektedir (49,50). Günümüzde 500-750 gr. arası doğum kilosuna sahip çocuklarda mental retardasyon, ciddi duysal kayıplar gibi majör nörogelişimsel bozukluklar %40'a varan oranlarda bildirilmekteyken doğum kilosu 1 500 gr'a ulaştığında ise bu oran %5-20'lere gerilemektedir (2). Çeşitli çalışmalarda doğum ağırlığı <1 500 gr. olan çocukların normal doğum ağırlıklı çocuklardan daha

sık öğrenme problemleriyle karşılaştıkları görülmüştür (2). Daha büyük, 32–35 haftalardaki prematüre bebeklerin bile üçte birinde ileride okulla ilgili problemlerin görüldüğü bildirilmiştir (49,52). İsveç’de doğum ağırlığı 1 000 gr’ın altındaki prematüreler, üç yaşında postnatal büyüme yönünden değerlendirildiklerinde %17’sinin boy, %24’ünün ağırlık, %10’unun baş çevresinin iki standart sapmanın altında olduğu görülmüş, bu çalışmada serebral palsi sıklığı %7 olarak bulunmuştur (49,53).

Prematürelerde biyolojik faktörlerden; perinatal hipoksi, solunum yetersizliği, nekrotizan enterokolit, beslenme sorunları, enfeksiyonlar, hiperbilirubinemi, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi gibi kronik hastalıklar, hipotiroidi, genetik hastalıklar nöromotor gelişimi olumsuz etkilemektedir (1). Ayrıca biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerin de nörolojik gelişim üzerine etkileri vardır (1,51,54,55).

Erken beyin gelişiminde beslenme önemli rol oynar (11,56,57). Besin alımı ve büyüme, ağırlık artışı, vücut kompozisyonunun değişimi arasındaki ilişki karmaşıktır ve besinsel olmayan faktörleri de içerir (56,58). Prematüre bebeklerde büyüme geriliği olmasının sebebi, neonatologların bu bebeklere fetal büyümenin gereği kadar olan protein ve enerjiyi vermemesinden kaynaklanmaktadır (4). Pek çok çalışmada gösterilmiştir ki çeşitli nutrisyonel eksiklikler, gelişimin kritik basamaklarında büyümeyi kısıtlamaktadır. Smart yıllar önceki çalışmasında normalin altında beslenen sıçan fetüslerinin beyin büyümesinin azaldığını yani nöron ve sinaps sayısının azaldığını, bunun da ileriki dönemde beyin boyutunda, bilişsel kapasitede ve öğrenme gibi spesifik davranışlarda geri kalındığını göstermiştir (59,60).

Son dönemlerde çeşitli gruplar göstermiştir ki prematüre bebeğin beyinin büyümesi term doğan bir bebeğin beyinin büyümesinden daha yavaştır ve bu yetersiz beyin büyümesi bilişsel fonksiyonların geriliği ile ilişkilidir. Prematüre bebeklerin beslenmesi protein ile zenginleştirilir ise daha büyük beyinlere, adolesan dönemde bile normal bilişsel fonksiyonlara sahip olmalarını sağlar (61-63).

Büyüme geriliği prematürelerin ortak sorunu olup postmenstruel 36. haftalarında bu prematürelerin %89-97’sinin boy, ağırlık ve baş çevreleri 10. persantilin altındadır. Yedi yaşlarına geldiklerinde term doğanlara göre vücut

ölçüleri belirgin az olmaktadır. İnfantın baş çevresi beyin hacmi ile orantılı olup küçük baş çevresi, zayıf motor ve bilişsel performans ile ilişkilidir (5,64). Bu popülasyondaki büyüme geriliği, yetersiz beslenme ile ilişkili olup hayatlarının ilk haftalarında yüksek enerji ile beslenen bebeklerin gelişim sonuçları daha iyidir (64).

Lucas, preterm ve term maması ile beslenmeyi kıyasladığında postterm 18. ayda prematüre maması ile beslenen bebeklerin psikomotor gelişimsel indekslerinin daha iyi olduğunu, 7,5-8 yaş civarındaki kognitif değerlendirmede prematüre maması ile beslenen erkeklerin dil gelişimi ve zeka ölçülerinin (IQ) daha iyi olduğunu göstermiştir (65).

ÇÇDDA bebeklerde hayatlarının ilk gününden itibaren 3 gr/kg/gün intravenöz aminoasit solusyonunun başlanmasıyla vücut protein deposu korunup kısa dönemde toksisite görülmeden vücut protein birikimini artırmasıyla uzun dönemde büyümede anlamlı sonuçların elde edilmesi önemli klinik bir stratejidir (15).

2.4. PREMATÜRENİN NÖROLOJİK SORUNLARI

2.4.1. Körlük

Prematüre retinopatisi (ROP), prematürenin olgunlaşmamış retinal kan damarlarının anormal çoğalmasıyla giden ve ciddi formlarında retinal ayrışma ve körlük ile sonuçlanan bir göz hastalığıdır (66) ve prematürelerdeki ciddi görme bozukluğunun en sık sebebidir (11).

Prematüre retinopatisi etyolojisinde en sık etken, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Bebeğin doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça, ROP sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır. CRYO-ROP “Cryotherapy for retinopathy of prematurity” grubunun çalışmasında 750 gr’ın altında doğan bebeklerin %90’ında, 1 000-1 250 gr. arası doğan bebeklerin %47’sinde ROP geliştiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 27 GH doğan bebeklerin %10’unda da sınırdan ROP saptanmıştır (66). ÇDDA bebek popülasyonunda spontan gerileyen ROP

prevalansı %20- 25, skar gelişmiş ROP prevalansı %5-10, körlük ya da yardımcı araç kullanmayı gerektiren majör görsel bozulma prevalansı %2-4 olarak tahmin edilmektedir (2).

Ayrıca oksijen, hiperkapni, hipoksi, asidoz, sepsis, kan transfüzyonları, vitamin E eksikliği, intra ve periventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, anemi, maternal komplikasyonlar ve parlak ışık retinopati riskini artırır (66).

Uluslararası prematüre retinopatisi sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirmesi (67):

Evre I: Retinanın vasküler ve avasküler alanları arasında demarkasyon hattının belirmesi

Evre II: Vasküler ve avasküler alanlara arasında kabartı oluşması

Evre III: Kabartıdan vitreus içine doğru damarlanmanın oluşması

Evre IV: Makülayı da içine alan veya almayan kısmi retinal ayrışma

Plus hastalık: Gözün arka kutbundaki damarlarda dilatasyon ve kıvrılma oluşması

Evre I ve II'de %80 oranında spontan regresyon olur.

Prematüre retinopatisi komplikasyonları (66,67):

1. Strabismus
2. Ampliopi
3. Miyopi
4. Glokom
5. Katarakt
6. Körlük

Prematüre retinopatisinde erken tarama, erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir.

2.4.2. İşitme kaybı

Çok küçük prematüre bebeklerde işitme bozukluğunun sıklığı tanımlandığı populasyona göre %1 ile %11 arasında değişmektedir (11). Yedi günden uzun ototoksik ilaç uygulanması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksi-iskemi, yüksek bilirübin düzeyleri ile giden sarılık, oksijen uygulanması, hipoglisemi, intrakranial kanama gibi sorunlar işitme bozukluğuna neden olan risk faktörleridir

(2). Hafif ve orta derecede sensorionöral işitme kaybı olan DDA bebeklerde dil gelişiminde gecikmenin oranı %6-8 arasındadır (2).

2.4.3. Posthemorajik hidrosefali ve periventriküler lökomalazi

Beyin hasarı ÇDDA bebekler için önemli bir problemdir. Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama (İVK) jelatinöz subependimal germinal matrikste meydana gelir. Bu bölgede kortekse göç edecek olan embriyonel nöron ve fetal glial hücreler bulunur. Germinal matriksin yapısı primitif damarlardan zengin olup zedelenmeye eğilimlidir. Prematürite, respiratuar distres sendromu, beyin kan akımının artması ya da azalması, pnömotoraks, hipertansiyon, hipervolemi gibi durumlar germinal matriks damarlarının yırtılmasını kolaylaştırır ve prematüre bebekte İVK riskini artırır (1,68).

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça İVK kanama sıklığı artar. 500-750 gr. arası bebeklerde %60-70, 1 000-1 500 gr. arası bebeklerde %10-20 sıklıkta rastlanır (1).

Ultrasonografi yardımı ile yapılan İVK sınıflaması (1,68):

Evre 1: Germinal matriks ve ventrikül bölgesinde küçük kanama.

Evre 2: Ventrikülün %10-50'sini dolduran kanama.

Evre 3: Ventrikülde dilatasyon.

Evre 4: Ventriküler dilatasyon ve intraparankimal kanama.

Intraventriküler kanama geçiren ÇDDA bebeklerin %10-15'inde posthemorajik hidrosefali görülür. Ventriküloperitoneal şant gerektiren ilerleyici hidrosefalilerde motor ve bilişsel fonksiyonlarda yetersizlik sıktır (1). Evre 1ve 2 İVK'lar genellikle rezolusyona uğrar ve belirgin morbidite gelişmez. Evre 3 İVK geçiren bebeklerin %35'ine, evre 4 İVK geçiren bebeklerin %90'ına nörolojik sekel eşlik eder. Evre 1-2 İVK geçiren bebeklerin bilişsel fonksiyonları, normal prematürelere göre geri olduğu bulunmuştur (68). İVK geçiren bebeklerde en sık görülen majör nörolojik bozukluk spastik diparezidir.

Periventriküler lökomalazi (PVL) periventriküler beyaz maddede fokal nekrotik lezyonlar ile karakterizedir (1). Prematüre bebeklerde %4 ile %15 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (69). Patogenezinde intrauterin ve

postnatal olaylar yer almaktadır. İVK geçiren ya da ventrikülomegalisi olan prematürelde PVL gelişme riski yüksektir. Periventriküler lökomalazi, ÇDDA bebeklerde kötü nörolojik gelişimin büyük bir kısmından sorumludur. PVL sıklıkla asemptomatik olup geç bebeklik döneminde spastik motor defisit gibi beyaz madde hasarının nörolojik sekelleri ortaya çıktığında anlaşılır (1). Özellikle kistik PVL sonrası serebral palsi gelişme sıklığı %62 ile %100 arasında değişen oranlarda görülmektedir (69).

2.4.4. Mental retardasyon

Bir veya daha çok majör nörolojik bozukluk serebral palsi ile birliktelik gösterebilir (11). Spastik diparezili çocukların %33'ünde hafif veya orta derecede zeka geriliği bildirilmiştir (51,70). 500 ile 1 500 gr. arası doğum ağırlığına sahip prematüre çocukların ortalama IQ puanlarının term yenidoğanlara göre 8 ile 13 puan daha düşük olduğu ve %6-12 oranında mental retardasyon bulunduğu gösterilmiştir (11,51,71). Ross ve ark. ÇDDA'lı prematürelde %8 oranında mental retardasyon, %14 oranında ise sınırdaki entelektüel işlevsellik bildirmişlerdir (72). 26 GH altında doğan prematürelde mental retardasyon %13-20, sınırdaki zeka geriliği %11-31 oranında rapor edilmiştir (11).

2.4.5. Serebral palsi

Serebral palsi gelişimini sürdüren beyinde progresif olmayan bir hasara bağlı oluşan, hareket ve postür bozukluğudur (73). Beynin erken gelişim dönemi ilk 18 ay olmakla birlikte 6 yaşa kadar oluşan ve ilerleyici olmayan beyin lezyonlarının tümü SP olarak adlandırılır (74). Anormal kas tonusu, derin tendon reflekslerinde, primitif reflekslerde ve postural reaksiyonlarda değişiklikler, nörolojik gelişim basamaklarında gerilik gibi klinik semptomları içerir. Ana ögesi motor fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen sıklıkla tabloya mental retardasyon, epileptik nöbetler, işitme ve görme bozuklukları, davranış bozuklukları, öğrenme

bozukluğu, konuşma ve dil bozuklukları gibi çeşitli bozukluklar da eklenir (43,73).

Serebral palsi, doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğum sonrası erken dönemde oluşan beyin lezyonlarında görülür. Etyolojisinde gelişimsel, genetik, metabolik, iskemik, infeksiyöz ve kazanılmış nörolojik problemler vardır . Ayrıca PVL ve İVK'dan dolayı ÇDDA bebeklerde özellikle <1 000 gr. doğanlarda serebral palsi prevalansı yüksektir (43). Serebral palsili çocukların yaklaşık %25-40'ı 37. gebelik haftasından erken doğan prematürelendir (73).

Serebral palsi, çocukluk döneminde başlayan kronik motor bozukluk olup 2/1000 sıklıkta görülür (43). Genel popülasyonda prevalansı % 0.1-0.3'tür. Mental retardasyon ile beraber serebral palsi prevalansı %2-3'tür. 1960-1990 yılları arasında yapılmış 110 çalışmanın meta-analizinde ÇDDA bebeklerde SP sıklığı % 7,7 olup %0 ile %50 arasında değişen oranlarda görülmüştür. Son çalışmalarda serebral palsi sıklığı, <1 000 gr. doğanlarda %5-17, <1 500 gr. doğanlarda %4-14, 1 500-2 500 gr. arası doğan bebeklerde % 0,8-1,4 olduğu gösterilmiştir (11).

Serebral palsi beynin etkilenen bölgesine göre piramidal (spastik) ve ekstrapiramidal (nonspastik) olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Piramidal tutulumlu SP de beynin kortikospinal yolağı etkilenmiştir. Tüm SP'lerin yaklaşık %70-80'i bu gruptadır ve %30'u kognitif bozulmayla birliktedir. Artmış kas tonusu önemli özelliğı olup, hiperrefleksi, pozitif babinski ve klonus yanıtı, primitif reflekslerin devamlılığı görülür (73).

Tutulan ekstremiteye göre spastik monopleji, dipleji, hemipleji, tripleji ve quadripleji gibi gruplara ayrılır (73,74). Spastik dipleji en sık prematürelere görülen tiptir (11,73). Spastik SP'ler içinde %30-40 oranında görülüp %50'sini prematürelere oluşturur. Zemininde periventriküler lökomalazi olup sıklıkla alt ekstremitelerde spastisite ile birlikte strabismus, nöbetler, öğrenme ve dikkat bozuklukları eşlik eder (73).

Ekstrapiramidal tutulumlu SP'nin diskinetik tipinde bazal ganglionlar etkilenmiş olup atetoid, distonik, kore gibi alt gruplara ayrılır. Ataksik olan tipinde serebellum hasarı vardır. Ekstrapiramidal SP %15-20 oranında görülüp diskinetik tipi %10-15, ataksik tipi %5 sıklıkta görülür (73).

2.4.6. Prematürenin minor nörolojik sorunları

Minör nörolojik bozukluklar genel popülasyonda majör bozukluklardan daha sık oranda görülmekte olup ciddiyetleri daha azdır. Özellikle prematüre bebeklerde nörogelişimsel bozukluklara daha sık rastlanmaktadır (11).

Majör nörogelişimsel bozukluğu olmayıp, okul öncesi dönemde belirgin sorun yaşamaları da prematüre çocukların özellikle doğum kilosu 1 500 gr'ın altında olanların, minör sensorimotor nörolojik anormalliğe sahip oldukları ve bu sorunların ilkökul ya da sonrasında belirgin hale gelebileceği belirtilmektedir (11,51,75). ÇDDA prematüre çocuklarda minör nörolojik bozulma sıklığı %15-25 iken buna %10-20 majör bozukluk eşlik ettiğinde ÇDDA bebeklerin %35-45'inde gelişimsel ve davranışsal bozukluklar görülmektedir (2). Minör nörolojik bozukluklar şunlardır (11):

- Koordinasyon ve denge bozuklukları
- Görsel algılama problemleri
- Minor nöromotor disfonksiyon
- Dikkat eksikliği, hiperaktivite
- Davranış problemleri
- Dil ve konuşma bozuklukları
- Öğrenme problemleri

Hunt ve arkadaşları çalışmalarında 8 yaşındaki ÇDDA bebeklerin % 4,6'sında çok düşük IQ(<70), % 13,9'unda düşük IQ (84) saptamış ve %12'sinde dil bozukluğu, %12'sinde performans bozukluğu ve % 21,4'ünde görsel-motor bozukluk olduğunu % 36,1'inin tamamen normal olduğunu göstermiştir (2).

ÇDDA prematürelerin %95'ten fazlası okula gitmektedir, fakat ÇDDA bebeklerde %10-48 arasında, ÇDDA bebeklerde %20-50 arasında öğrenme sorunlarının olduğu ve özel eğitim gerektirdiği saptanmıştır (11). Özellikle <1 000 gr. doğum ağırlığına sahip prematürelerin okuma yazma ve matematik alanlarında benzer yaştaki kontrollere göre güçlükler yaşadıkları rapor edilmiştir (51,76). Bu sorunlar okul başarısızlıklarına, akademik ve sosyal gelişim bozukluklarına yol açmaktadır.

En sık görülen sorunlardan biri konuşmanın gecikmesidir. Largo ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beş yaşındaki term ve prematüre çocuklar karşılaştırılmış ve dil gelişiminin pek çok basamağında prematürelerin yaşlarına göre olması gerektiğinin gerisinde oldukları gösterilmiştir (2).

3. YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışma grubu, Ocak 2006 - Mayıs 2007 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi YDYB Ünitesi'nde doğan ve/veya dış merkezlerden sevk edilen 32. gebelik haftasından küçük ve 1 500 gr'ın altında doğan riskli prematüre bebeklerden oluştu. SGA bebekler ile 36. GH'dan önce ölmüş olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Taburcu olduktan sonraki kontrollerde ailelere, hastane dosyalarındaki telefon numaraları ile ulaşıldı. Prematüre bebeğin büyümesini ve nörogelişimsel durumunu izlemek gerektiği bildirilerek poliklinik kontrolüne çağırıldılar. Sorunları saptanan çocukların ebeveynleri bilgilendirilerek gerekli bölümlere yönlendirilmeleri yapıldı. (Örn: Ped. Nöroloji polikliniği)

3.2. Çalışma planı

Hayatlarının ilk 5 gününde ≥ 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alan bebekler **erken grubu**, protein destek dozu değiştirilmeden önceki uygulamamızda 3 gr/kg/gün den daha az parenteral aminoasit alanlar **geç grubu** oluşturdu. Bu şekilde sınıflamanın sebebi bu aminoasit miktarının ÇDDA bebeklerde büyüme için gerekli minimum miktar olarak kabul edilmiş olmasıdır (5,77-80). Parenteral uygulama protokolünde çalışma öncesi dönemde protein ikinci gün 0,5 gr/kg/gün ile başlanıp 3,5 gr/kg/güne kadar günde 0,5 gr/kg arttırılırken (**geç grup**) bu çalışmada ilk gün 1gr/kg/gün başlanıp 3,5-4 gr/kg/güne 1 gr/kg/gün arttırılarak ulaşıldı (**erken grup**). Günlük ≥ 110 kcal/kg enteral enerji alımı, oral tam beslenme olarak kabul edildi.

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin doğumda karakteristik özellikleri; doğum ağırlığı, doğum haftası, cinsiyeti, tekil ya da çoklu doğum, antenatal steroid uygulama ve apgar skorları kaydedildi.

Takip sırasında oluşabilecek neonatal morbiditeler; sürfaktan uygulama, mekanik ventilasyon kullanımı, 36. haftasında oksijen ihtiyacı, geç neonatal sepsis,

kanıtlanmış NEK, ciddi intrakranial kanama, 36. GH sonrası ölüm ve periventriküler lökomalazi kaydedildi.

Doğumdaki tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri Lubchenco eğrisine (81,82) bakılarak değerlendirildi, SGA olanlar (<10 persantil) çıkarıldı. Postmenstruel 36.GH ölçümleri ekstrauterin büyüme eğrilerine (83) göre, düzeltilmiş yaşa göre 18. ay ölçümleri IHDP “The Infant Health and Development Program” büyüme persantil eğrilerine göre değerlendirildi (84).

3.3 Nörogelişimsel değerlendirme

Çalışma grubundaki bebeklerin düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarına kadar takipleri planlandı. Takip programında gelişimsel ve nörolojik değerlendirme yapıldı.

Nörolojik muayenede kas tonusu, kas gücü, derin tendon refleksleri ve patolojik refleksler, postür, ilkel refleksler ve motor gelişim basamakları değerlendirildi. Anormal bulgu saptanmayanlar, normal olarak değerlendirildi. **Serebral palsy**, ilerleyici olmayan santral sinir sistemi hasarı olup anormal hareket kontrolü ve postür ile birlikte en az bir ekstremitede anormal kas tonusu olması şeklinde tanımlandı (85). **İşitme**, aileden alınan bilgiye ve takip programında yapılan işitme testleri (BAER ve odyolojik testler) ile değerlendirildi, yardımcı araç ihtiyacı olanlar kaydedildi. Standart göz muayeneleri (ROP) ve görme testleri (VER) yapıldı, her iki gözde **körlük** değerlendirildi.

Gelişimsel değerlendirme, Bayley çocuklar için gelişim ölçeği ile yapıldı. Bayley gelişim ölçeği “Bayley Scales of Infant Development” (BSID) zihinsel ve motor gelişimi değerlendiren bireysel olarak uygulanan performans testidir. Zihinsel değerlendirmede görsel ve işitsel uyarıcılara cevaplar, eşyayı elleme ve sözel iletişim ölçülür; motor değerlendirmede dönme, oturma, emekleme, yürüme gibi kaba motor becerilerin yanı sıra el ve parmak becerilerini ölçmek amaçlanır (86). Bayley gelişim ölçeğinde indeksler 100 ortalama ve ± 15 standart deviasyona (SD) göre standardize edilmiştir. Hafif gelişme geriliğinde skor <85 (-1 SD) olup belirgin gelişme geriliğinde skor <70 (-2 SD) dir (87).

Bayley gelişim ölçeğine göre mental gelişimsel indeks (MDI) <70 veya

psikomotor gelişimsel indeks (PDI) <70 olması, serebral palsi, yardımcı araç kullanmayı gerektiren işitme kaybı veya her iki gözde körlük olması gibi morbiditelerden en az birinin olması nörogelişimsel bozulma olarak kabul edildi (5,85).

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-13 programında yapıldı. Temel karakteristik özellikler, neonatal morbidite ve diğer kategorik değerlendirmeler Ki-kare testi ile; ağırlık, boy, baş çevresi, gebelik haftası, apgar skoru, Bayley skorunda normal dağılıma uyanlar Student t testi ile, diğerleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 Hasta grubu

Ocak 2006 - Mayıs 2007 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi YDYB Ünitesi'ne, hastanemizde doğan ve/veya dış merkezlerden sevk edilen <32 GH ve <1 500 gr. ağırlığında toplam 117 prematüre bebek yatırılarak izlendi. İnfantların 11 tanesi SGA olduğu için, 22 tanesi 36 GH öncesi öldüğü için, 1 tanesi meningomyelose ve paraplejik olduğu için çalışmaya alınmadı. Hasta bilgilerine, hastane dosyalarından ulaşıldı. Düzelmüş yaş 18. aylarında 15 tane hasta takibe gelmedi, bunlardan 7 tanesinin hastane dosyasına ulaşılamadı. Takibe gelmeyen 1 hasta 36. GH sonrası dış merkezde kaybedildi.

Çalışmaya alınan 76 bebekten hayatlarının ilk 5 gününde ≥ 3 gr/kg/gün aminoasit alan 31 bebek erken grubu, kalan 45 bebek geç grubu oluşturdu.

Her iki grup arasında temel karakteristik özellikleri açısından bir özellik hariç fark saptanmadı. Erken ve geç gruplar arasında **doğum ağırlığı** arasında fark varken, gebelik haftası, erkek cinsiyet, tekil doğum, antenatal steroid uygulanan, apgar skoru (1. ve 5. dk) özellikleri bakımından fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Her iki grup arasında temel karakteristik özellikler

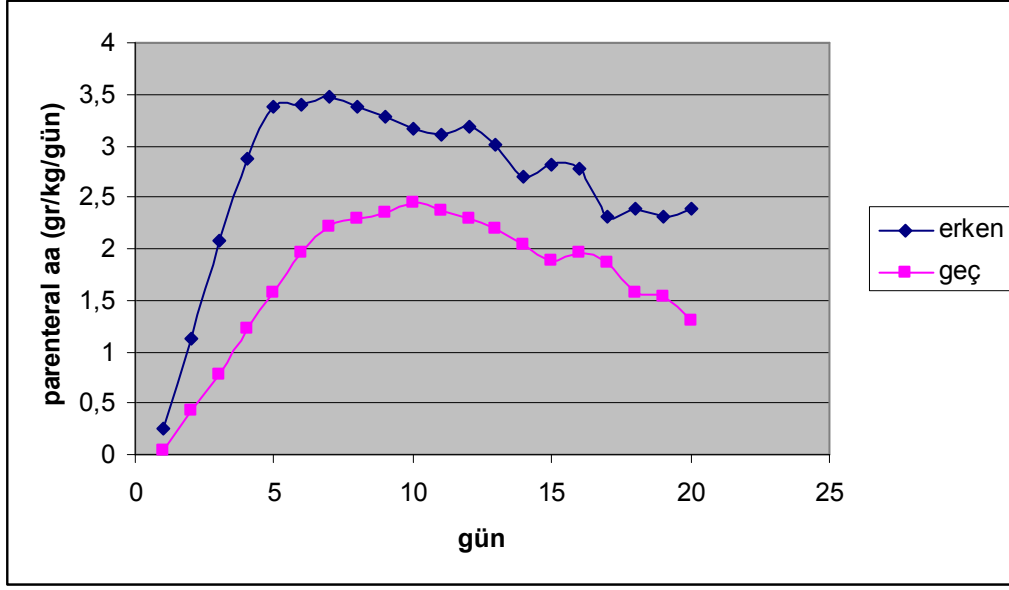
	Erken grup n = 31	Geç grup n = 45	p değeri
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	1105±184	1211±207	0,02†
Gebelik haftası (hafta) (ort±SD)	29,1±1,5	29,3±1,8	0,60
Erkek cinsiyet n (%)	11 (35,5)	26 (57,8)	0,56
Tekil doğum n (%)	17 (54,8)	31 (69,8)	0,21
Antenatal steroid uygulanan n (%)	27 (87,1)	32 (71,1)	0,10
Apgar skoru (dk)			
1.dk (ort±SD)	6,47±2,12	6,49±2,01	0,99*
5.dk (ort±SD)	8,57±2,09	8,44±1,64	0,28*

Ki-kare testi, * Mann Whitney U testi, † student t testi, p<0,05 anlamlı

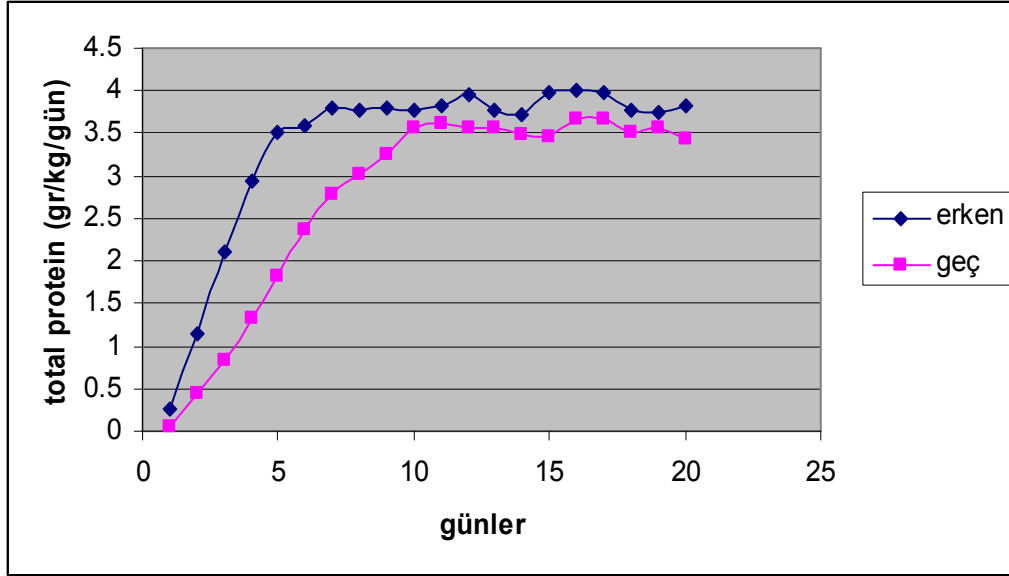
4.2 Besin alımı

Her iki grup arasında umulduğu gibi hayatlarının ilk 5 günleri arasında aldıkları parenteral aminoasit açısından fark saptandı. Parenteral aminoasit alımı erken grupta daha fazla olup bunlar çalışma grubunun % 40,8'ini oluşturdu (Grafik 1).

İlk yirmi günde verilen total protein ortalamaları grafik 2'de gösterildi.



Grafik 1: İlk 20 günde verilen günlük parenteral aminoasit ortalama değerleri



Grafik 2: İlk 20 günde verilen total protein ortalama değerleri

Hayatlarının ilk 5 gününde total enerji alımı erken grupta daha yüksek bulundu. Bu farklılık parenteral nutrisyondaki protein ve nonprotein kalorilerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır, enteral enerji alımları arasında ilk 5 günde fark yoktu (Tablo 2).

İlk 20 günde her iki grubun total enerji alımları arasında fark saptanmazken erken grupta parenteral yolla alınan enerji daha yüksek iken geç grupta enteral yolla alınan enerji daha yüksek bulundu. Bu da enteral beslenmeye geç grupta daha erken başlanabilmiş olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 2).

Total parenteral beslenen gün sayısı (erken ve geç gruplar arasında $30,3 \pm 14,2$ ve 21 ± 14 $p = 0,006$) erken grupta daha çok, tam oral beslenmeye geçiş süresi (erken ve geç gruplar arasında $33,2 \pm 17,2$ ve $25,4 \pm 14$ $p = 0,02$) geç grupta daha kısa idi, bu da geç grubun daha kısa süreli TPN ile beslendiğini göstermektedir.

Tablo 2: İlk 20 gün beslenme tiplerine göre enerji alımları

Alınan enerji (kcal/kg/gün)	Erken grup n = 31 (ortalama \pmSD)	Geç grup n = 45 (ortalama \pmSD)	p değeri
İlk 1-5 gün			
Parenteral	53,1 \pm 7,0	42,7 \pm 8,6	<0,0001
-Nonprotein	45,3 \pm 6,5	39,4 \pm 7,4	0,001
-Protein	7,7 \pm 1,4	3,2 \pm 2,2	<0,0001
Enteral	2,1 \pm 3,5	3,9 \pm 6,3	0,15
Total	55,3 \pm 6,8	46,5 \pm 8,8	<0,0001
1-20 gün			
Parenteral	57,5 \pm 10,9	44,5 \pm 18,6	0,001
-Nonprotein	46,8 \pm 9,4	37,6 \pm 15,3	0,004
-Protein	10,6 \pm 2,3	6,9 \pm 3,7	<0,0001
Enteral	27,1 \pm 20,6	41,5 \pm 32,1	0,03
Total	84,7 \pm 14,7	86,0 \pm 17,7	0,74

Student t test, $p < 0,05$ anlamlı

4.3. Neonatal sonuçlar

Neonatal morbidite açısından değerlendirildiklerinde her iki grup arasında fark saptanmadı. Erken ve geç gruplar arasında sürfaktan kullanımı, mekanik ventilasyon, geç neonatal sepsis, postmestruel 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacı, kanıtlanmış NEK, ciddi intrakranial kanama, periventriküler lökomalazi, hafif PVL (grade 1-2), postmestruel 36.GH da ölüm grupları arasında fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Neonatal morbiditeler

	Erken grup n = 31	Geç grup n = 45	p değeri
Sürfaktan kullanımı n (%)	22 (71)	26 (57,8)	0,24
Mekanik ventilasyon n (%)	20 (64,5)	26 (57,8)	0,55
Geç neonatal sepsis n (%)	13 (41,9)	17 (37,8)	0,71
Postmest. 36. haftasında oksijen ihtiyacı n (%)	7 (22,6)	4 (8,9)	0,09
Kanıtlanmış NEK n (%)	2 (6,59)	3 (6,7)	0,97
Ciddi intrakranial kanama n (%)	0	2 (4,4)	0,23
Perivent. Lökomalazi n (%)	6 (19,4)	4 (8,9)	0,18
Hafif PVL (grade 1,2) n (%)	7 (22,6)	5 (11,1)	0,17
Postmest. 36.GH da ölüm n (%)	0	1 (2,2)	0,40

Ki Kare testi, $p < 0.05$ anlamlı

4.4. Büyüme sonuçları

Her iki grup arasında doğumda boy ve baş çevresi özellikleri açısından fark yokken doğum ağırlıkları arasında fark saptandı. Geç grubu oluşturanların daha iyi doğum ağırlığına sahip oldukları görüldü (Tablo 4).

36. gebelik haftasında her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlık açısından fark saptanmadı. 36. haftasında Babson ve Benda' nın büyüme eğrilerine göre ağırlığı <10 persantil veya ± 2 SD olan hastalar erken grupta % 45,2, geç grupta % 37,8 olup anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4).

Düzeltilmiş yaş 18. aylarında her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlık açısından fark saptanmadı. Bu dönemde erken ve geç gruplar arasında ağırlık, boy ve baş çevresi <5 persantil olanlar arasında da farklılık görülmedi (Tablo 4).

Tablo 4: Doğumda, 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar

	Erken grup n = 31	Geç grup n = 45	p değeri
Doğumda			
Ağırlık (gr) (ort±SD)	1105 ± 184	1211 ± 207	0,02*
Boy (cm) (ort±SD)	36,9 ± 1,8	37,5 ± 3,2	0,36*
Baş çevresi (cm) (ort±SD)	26,5 ± 1,5	26,9 ± 1,9	0,21†
36. GH da			
Ağırlık (gr) (ort±SD)	1977 ± 392	2009 ± 327	0,32†
Persantil <10 n (%)	14 (45,2)	17 (37,8)	0,52
Boy (cm) (ort±SD)	43,0 ± 2,2	43,6 ± 2,2	0,19†
Baş çevresi (cm) (ort±SD)	31,2 ± 1,1	31,3 ± 1,3	0,81*
18. ayda			
Ağırlık (kg) (ort±SD)	10,7 ± 1,6	10,4 ± 1,2	0,44*
Persantil <5 n (%)	0	1 (2,4)	0,39
Boy (cm) (ort±SD)	81,5 ± 3,4	81,1 ± 2,6	0,60*
Persantil <5 n (%)	0	1 (2,4)	0,39
Baş çevresi (cm) (ort±SD)	46,4 ± 1,4	46,2 ± 1,3	0,62†
Persantil <5 n (%)	2 (6,7)	1 (2,4)	0,37

Ki kare testi, * student t testi, † Mann Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

Her iki grupta kızlar ve erkeklerin büyümeleri ayrı ayrı kıyaslandı. Kızlar arasında doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi arasında fark yokken 36. hafta ve 18. ay baş çevresi ölçümlerinin erken grupta daha iyi olduğu görüldü. 36. hafta ve 18. ay ağırlık ve boy ölçümlerinde fark görülmedi. Erkeklerde doğum boyu ve baş çevresinde fark yokken geç gruptaki erkeklerin doğum ağırlığının daha iyi olduğu görüldü. Buna rağmen 36. hafta ve 18. ay ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri açısından fark saptanmadı (Tablo 5-Tablo 6).

Tablo 5: Kızlar arasındaki 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar

Kızlar	Erken grup n = 20 (ortalama ± SD)	Geç grup n = 19 (ortalama ± SD)	p değeri
Doğumda			
Ağırlık (gr)	1128 ± 178	1101 ± 222	0,67*
Boy (cm)	37,1 ± 1,6	36,4 ± 2,9	0,40*
Baş çevresi (cm)	26,3 ± 1,3	26 ± 2,1	0,58*
36. GH da			
Ağırlık (gr)	2008 ± 366	1885 ± 299	0,26*
Boy (cm)	43,1 ± 2,2	42,9 ± 2,0	0,98†
Baş çevresi (cm)	31,3 ± 0,9	30,4 ± 1,2	0,01*
18. ayda			
Ağırlık (kg)	10,6 ± 1,8	10,2 ± 1,2	0,67†
Boy (cm)	80,9 ± 3,5	80,6 ± 2,1	0,70†
Baş çevresi (cm)	46,3 ± 1,4	45,4 ± 1,0	0,02*

*student t testi, † Mann Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

Tablo 6: Erkekler arasındaki 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aydaki antropometrik sonuçlar

Erkekler	Erken grup n = 11 (ortalama ± SD)	Geç grup n = 26 (ortalama ± SD)	p değeri
Doğumda			
ağırlık (gr)	1063 ± 196	1291 ± 155	0,001*
boy (cm)	36,6 ± 2,2	38,3 ± 3,3	0,13*
baş çevresi (cm)	26,9 ± 1,9	27,5 ± 1,5	0,30*
36. GH da			
ağırlık (gr)	1921 ± 448	2099 ± 323	0,18*
boy (cm)	42,9 ± 2,4	44,1 ± 2,2	0,16*
baş çevresi (cm)	31 ± 1,4	31,9 ± 1,1	0,09†
18. ayda			
ağırlık (kg)	10,7 ± 1,2	10,6 ± 1,2	0,79*
boy (cm)	82,5 ± 3	81,5 ± 2,9	0,38*
baş çevresi (cm)	46,6 ± 1,5	46,8 ± 1,3	0,86†

* student t testi, † Mann Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

4.5. Nörogelişimsel sonuçlar

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin % 89,5'u 18. ayda kontrollerine geldi. Her iki grup arasında Bayley MDI, Bayley PDI, serebral palsi, sağırılık, bilateral körlük ve nörogelişimsel bozulma yönünden farklılık saptanmadı. Serebral palsi olan hastaların ikisi geç grupta olup biri hemiplejik diğeri diplejik idi, erken gruptakilerin biri diplejik, ikisi quadriplejik idi (Tablo 7).

Tablo 7: Düzeltilmiş yaş 18. ayda nörogelişimsel sonuçlar

	Erken grup	Geç grup	p değeri
Düzeltilmiş yaş 18. ayda görülen bebekler (n)	28	40	
Yeniden hastaneye yatış n (%)	9 (29)	14(31,1)	0,84
Bayley MDI (ortalama ± SD)	83,9 ± 11,4	86,0 ± 10,0	0,83*
Bayley MDI<70 n (%)	2 (7,1)	2 (5)	0,71
Bayley PDI (ortalama ± SD)	82,6 ± 12,6	86,4 ± 11,1	0,29*
Bayley PDI<70 n (%)	2 (7,1)	2 (5)	0,71
Serebral palsi n (%)	3 (10,7)	2 (5)	0,37
Sağırılık n (%)	0	0	. a
Bilateral körlük n (%)	0	0	. a
Nörogelişimsel bozulma n (%)	4 (14,3)	4 (10)	0,58

Ki kare testi, * Mann Whitney U testi, p<0.05 anlamlı

5. TARTIŞMA

Modern yenidoğan bakımı ile ÇÇDDA bebeklerin hayatta kalmasının artmasına rağmen, bu bebeklerin postnatal büyümesi zayıf kalmakta, intrauterin büyüme oranlarını tam olarak yakalayamamakta ve nörolojik gelişimleri zayıf olmaktadır. Bunun sebeplerinden biri, prematüre bebeklere doğum sonrasında ihtiyaçları olan protein ve enerjinin yeterli miktarda sağlanamamasıdır.

Bu çalışmada, erken nutrisyonel desteğin özellikle aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkileri araştırıldı. <1 500 gr. ve <32 gebelik haftasında doğan bebeklerden hayatlarının ilk 5 gününde ≥ 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alan bebekler **erken grubu**, bu çalışmanın planlanmasından önce 3gr/kg/gün den daha az parenteral aminoasit alanlar **geç grubu** oluşturdu. Bu bebeklerin postmenstruel 36. haftalarında ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri yapıldı. 18. aylarındaki nörolojik değerlendirmede körlük, sağırılık, serebral palsy, motor ve zihinsel gelişimleri incelendi. Her iki grup arasında bu özellikler açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Doğum sonrası ÇDDA bebekler dışarıdan beslenmeye bağımlıdırlar, yağ dokusu ve glukojen depoları sınırlıdır. Eksojen besin desteği yetersiz olursa protein yıkımı başlar ve katabolizma ile sonuçlanır. Bu bebekler taburcu olduklarında yaklaşık 36. haftalarında ağırlıkları intrauterin standartlara göre 10. persantilin altında kalmakta bu da büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Gerçekte bu prematüre bebeklerin intrauterin beslenmeye benzer beslenmeleri sağlanırsa büyüme geriliği önlenmiş olur ve büyümeyi yakalama ihtiyaçları olmaz (40).

Erken dönemde olan protein kayıpları, yetersiz büyümeye sebep olan önemli bir delildir. Berry ve arkadaşları, ÇÇDDA bebeklerin hayatlarının ilk iki haftalarında aldıkları proteinin büyümelerinde bağımsız pozitif prognostik belirleyici olduğunu göstermiştir. Bu nedenle var olan protein deposunu korumak ve uygun protein birikimini sağlamak önemlidir (15,88). Kashyap, Clark ve arkadaşları (35,89) ve Blanco ve arkadaşları (35,90) yaptıkları çalışmalarda ÇDDA bebeklerin daha çok aminoasit alanlarının (3,5 gr/kg/güne 2,5 gr/kg/gün) BUN ve aminoasit

konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu göstermesine rağmen hayatlarının ilk 28 gününde büyüme açısından farklılık saptanmadı. Kashyap ve arkadaşları çalışma grubunda 4 gr/kg/gün, kontrol grubunda 3 gr/kg/gün parenteral aminoasiti hedefleyip enteral 120 cc/kg/güne ulaştıklarında TPN'yi kesti. Çalışma grubunda diğer gruba göre ilk 28 günlerinde büyümede belirgin artış görüldü. Her iki grupta plazma aminoasit konsantrasyonu ve BUN değeri ile ilgili farklılık saptanmadı (35,91).

Erken aminoasit başlamanın daha uzun dönemde büyüme üzerine etkisini araştıran çalışmalar da yapıldı. Poindexter ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada erken aminoasit uygulamanın büyüme ve nörolojik gelişim üzerine etkisini değerlendirdi. Hayatlarının ilk 5 gününde en az 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alanlar ve almayanlar adında iki grup oluşturdu. Her iki grubun hayatlarının 10. gününden itibaren aldıkları aminoasit miktarları arasında fark yoktu. Postmenstruel 36. haftalarında erken dönemde daha çok aminoasit alan grupta diğer gruba göre boy, baş çevresi ve ağırlık açısından belirgin farklılık saptandı. Daha az miktarda aminoasit alan grupta 36. haftalarında ağırlığı <10 persantil olan bebek sayısı dört kat daha fazla bulundu. Düzeltilmiş yaş 18. aylarındaki boy, baş çevresi ve ağırlıkları arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, daha az aminoasit alan grupta baş çevresi <10 persantil olan erkek sayısı diğer gruba göre iki kat daha fazla idi. Bu sonuç erken neonatal dönemde suboptimal beslenmenin etkilerine erkeklerin kızlara göre daha duyarlı olabileceğini düşündürdü (5). Kotsopoulos ve arkadaşları, 28. gebelik haftasından küçük bebeklerin bir grubuna doğum sonrası ilk 6 saatte 1,4-1,6 gr/kg/gün parenteral aminoasit, diğer gruba standart yöntem olan ikinci günden itibaren 1 gr/kg/gün aminoasit solusyonu başladı. Erken aminoasit alan grubun büyümesinin daha iyi olduğu görüldü. Erken aminoasit solusyonu alan grupta çok az bebeğin postmenstruel 32. haftasındaki ağırlığı 10. persantilin altında idi (15,92).

Bazı araştırmacılar, ÇDDA bebeklerde agresif parenteral ve enteral desteği kombine ederek bunun büyüme üzerine etkisini değerlendirdi. Wilson ve arkadaşları, ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmasında bir grupta parenteral proteini 3,5 gr/kg/güne kadar artırdı ve 2. günlerinde enteral beslenmeye başladı, diğer grupta parenteral protein 2,5 gr/kg/güne kadar çıkıldı ve enteral beslenmeye 5. günlerinde başlandı. İlk grupta diğer gruba göre büyümede belirgin artış saptandı. İlk gruptaki ağırlık ve boyu 10. persantilin altında olan bebeklerin belirgin

azaldığını, baş çevresi 10. persantilin altında olan bebeklerin yarı yarıya azaldığını göstermiştir (64,93). Dinerstein ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada erken dönemde agresif parenteral ve enteral beslenme başlanan grupta diğer gruba göre neonatal dönem ve postmenstruel 40. haftalarında büyümede anlamlı artış saptandı (35,94).

Tan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ÇÇDDA bebeklerin enerji ve protein alımının daha iyi olduğu grupta 36. haftadaki baş çevresi ölçümlerinin daha iyi olduğunu gösterdi (64). Georgieff ve arkadaşları da 85 kkal/kg/günden daha az enerji alımı olan bebeklerde yetersiz baş büyümesi ve süresi arasında korelasyon olduğunu gösterdi (64,95).

Çalışmamızda erken grup ilk yirmi gün boyunca diğer gruba göre daha yüksek parenteral aminoasit aldı. Geç grubun daha az almış olmasının sebebi bebeklerin ağırlığının daha fazla olması ve enteral beslenmeye bu grupta daha erken başlanabilmiş olmasındandır, bu nedenle geç grup daha sağlıklı gibi görünse de doğum ağırlığı daha düşük olan bebeklerin yer aldığı erken grup ile neonatal morbiditeler açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Doğum özellikleri açısından geç grubun doğum ağırlığı daha iyi olmasına rağmen postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. ayda her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlıkları arasında fark saptanmadı. Her iki grupta ağırlığı, boyu, baş çevresi 5. persantilin altında olanlar arasında da fark saptanmadı.

Kızlar ve erkekler değerlendirildiğinde erken gruptaki kızların doğumda ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında fark yokken 36. hafta ve 18. ayda baş çevrelerinin geç gruba göre daha iyi olduğu görüldü. Erkeklerde geç grubun doğum ağırlığı daha iyi olmasına rağmen 36. hafta ve 18 aydaki ağırlıkları ve boy, baş çevresi ölçümleri arasında fark saptanmadı.

Postnatal büyüme geriliği neredeyse evrensel olup ÇDDA bebeklerde kötü nörolojik gelişim riskinin artmasıyla da ilişkilidir. Poindexter ve arkadaşlarının daha önce belirttiğimiz çalışmasında ilk 5 gün 3 gr/kg/günden yüksek ve daha az aminoasit alan ÇDDA bebeklerden oluşan gruplar kıyaslandığında düzeltilmiş yaş 18. aylarında mental ve motor gelişim, sağırılık, körlük, serebral palsi açısından farklılık saptanmadı (5). Vogt ve arkadaşları, ÇÇDD ağırlıklı SGA bebeklerde yaptığı çalışmada hayatlarının ilk haftalarında verilen protein ve enerji miktarı ile büyüme sonuçları arasında korelasyon buldu (96). Ayrıca hayatlarının ilk

haftasında verilen protein ile düzeltilmiş yaş 18. aylarındaki Bayley MDI sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi (15,97). Tan ve arkadaşları standart beslenen ve hiperalimentasyon yapılan 29 haftadan küçük bebekler arasında yaptıkları çalışmada 40. haftadaki total beyin volümü ve postterm 3. aylarındaki Bayley MDI ve PDI sonuçlarının erken beslenmeyle ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca ilk bir yıldaki nörogelişimsel sonuçlarla 36. haftadaki büyüme sonuçlarının ilişkili olduğunu gösterdi (98).

Lucas ve arkadaşları, preterm ve term maması ile beslenmeyi kıyasladığında sadece preterm maması ile beslenenlerin düzeltilmiş yaş 18. aylarında Bayley PDI sonuçlarının diğerine göre belirgin iyi olduğunu gösterdi. 7,5- 8 yaş civarındaki kognitif değerlendirmede preterm mama ile beslenen erkeklerin dil gelişimi ve IQ larının daha iyi olduğunu gösterdi (65). Cooke, 6. ayına kadar preterm maması ile beslenen erkeklerde baş büyümesinin term maması ile beslenenlere göre daha iyi olduğunu göstermiştir (5,99). Hack ve arkadaşları 8-9 yaşlarında değerlendirilen ÇÇDDA bebeklerde, 8. ayında yetersiz baş büyümesi olanların IQ, dil, konuşma, okuma ve heceleme skorlarının olumsuz etkilendiğini gösterdi (100).

Türkiye'den bir çalışmada hiç anne sütü almayan veya en fazla bir ay anne sütü alan grupla, 4- 6 ay ve üzeri anne sütü ile beslenen grup hedef boy persantiline ulaşma yönünden değerlendirildiğinde anne sütü alamayan prematürelere anlamlı gerilik olduğu görüldü (101). Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının 0-4 aydaki beslenme şekillerinin büyümeye etkisinin araştırıldığı çalışmada tek başına anne sütü ile beslenen 15 bebeğin hepsinin büyümeyi yakaladığı 25-90. persantil dağılımının da ağırlık, boy, baş çevresi için %75, %69, %75 oranında olduğu, mama ile beslenen 31 prematüreden birinin büyümeyi yakalayamadığı ve 25-90. persantil dağılımında ağırlık, boy, baş çevresi oranlarının %61, %71, %58 olduğu, karışık beslenen 79 olgudan ise hepsinin büyümeyi yakaladığı 25-90. persantil dağılımının ise %69, %78, %72 olduğu bulundu (101,102).

Çalışmamızda prematüre bebekler 18. aylarında nörolojik gelişim açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında mental ve motor gelişim, yardımcı araç kullanmayı gerektiren sağırılık, bilateral körlük, serebral palsi ve nörogelişimsel bozulma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda ilk 5 günde 3 gr/kg/günden çok (**erken grup**) ve bu değerden daha az parenteral aminoasit alan (**geç grup**) karşılaştırıldığında geç

gruptaki bebeklerin doğumdaki ağırlıkları erken gruba göre daha iyi olmasına rağmen 36. hafta ve 18. aylarında boy, baş çevresi ve ağırlık ölçümlerinde farklılık saptanmadı. Erken gruptaki kızların 36. hafta ve 18. aylarındaki baş çevresi ölçümlerinin daha iyi olduğu görüldü. 18. ay nörogelişimsel durumları karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı.

Erken parenteral aminoasit başlamanın uzun dönem büyüme ve nörolojik gelişim üzerine etkilerini saptamak için yeni ve daha çok sayıda bebeği içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim olgularımızın da 3. yaş ve 8. yaşı bitirdiklerinde tekrar nörogelişimsel açıdan değerlendirilmeleri ve her iki grubun karşılaştırılması son derece yararlı olacaktır. Çeşitli çalışmalarda olumlu sonuçların alınması prematüre bebeklerin büyüme ve gelişmelerinin eskiye göre daha iyi olacağını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada erken dönemde başlanan parenteral aminoasitin uzun dönemde büyüme ve nörolojik gelişim üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar:

1. Yaşamlarının ilk 5 günü içinde ≥ 3 gr/kg/gün parenteral protein desteği alan bebekler (erken grup) ile yaşamların ilk 5 gününde 3 gr/kg/günden az parenteral protein desteği alan bebekler (geç grup) arasında doğumda geç gruptaki bebeklerin ağırlıklarının daha fazla bulunmasına rağmen postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında boy, baş çevresi ve ağırlık ölçümleri açısından farklılık saptanmadı.

2. Erken gruptaki kızların 36. hafta ve 18. aylarında baş çevresi ölçümlerinin diğer grup kızlarından daha iyi olduğu görüldü.

3. Her iki grup arasında 18. aylarında mental ve motor gelişim, sağırılık, körlük, serebral palsi gelişimi açısından farklılık saptanmadı.

4. Geç gruptaki bebeklerin gebelik yaşı ortalamasının erken grupla aynı olmasına rağmen ağırlıklarının arasında geç grup lehine fark bulunması, her iki grubun uzun dönemdeki nörogelişimsel izlemlerinde önemli bir farkın görülmeşiinde rol oynayan etken olarak tanımlanabilir.

5. Bebeklerin 3. ve 8. yaşlardaki nörogelişimsel değerlendirilmelerinin yapılması, erken aminoasit desteğinin uzun dönem etkileri açısından gerçekçi ve çok daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşündürmektedir.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

ÇÇDDA bebeklerin hayatta kalmalarının artmasına rağmen, bu bebeklerin doğum sonrasında ihtiyaçları olan protein ve enerjinin yeterli miktarda sağlanamaması nedeniyle, postnatal büyümeleri zayıf kalmakta, intrauterin büyüme oranlarını tam olarak yakalayamadıklarından nörolojik gelişimleri de zayıf olmaktadır. Bu çalışmada amacımız; erken nutrisyonel desteğin özellikle aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkilerini değerlendirmektir.

YÖNTEM

Bin beşyüz gramın ve 32. gebelik haftasının altında doğan bebeklerden hayatlarının ilk 5 gününde ≥ 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alan bebekler **erken grubu**, 3 gr/kg/günden daha az parenteral aminoasit alanlar **geç grubu** oluşturdu. Bu bebeklerin postmenstruel 36. haftalarında ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri yapıldı. 18. aylarındaki nörolojik değerlendirmede körlük, sağırılık, serebral palsi, motor ve zihinsel gelişimleri incelendi. Her iki grup arasında bu özellikler açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Her iki grubun değerlendirilmesi ki kare, Student t ve Mann Whitney U testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Erken ve geç gruplar arasında **doğum ağırlığı arasında fark varken**, gebelik haftası, erkek cinsiyet, tekil doğum, antenatal steroid uygulaması, APGAR skorları arasında fark saptanmadı. Erken grubun ilk 5 günde geç gruba göre daha yüksek parenteral aminoasit aldığı görüldü. Neonatal morbidite açısından değerlendirildiklerinde her iki grup arasında fark saptanmadı. 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlık açısından fark saptanmadı. Her iki grupta kızlar ve erkekler kıyaslandığında **kızlar arasında 36. hafta baş çevreleri ve 18. ay baş çevreleri ölçümlerinin erken grupta daha iyi olduğu** görüldü. Her iki grup arasında Bayley MDI, Bayley PDI, serebral

palsi, sağırlık, bilateral körlük ve nörogelişimsel bozulma yönünden farklılık saptanmadı.

SONUÇ

Erken ve geç gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından geç grup lehine fark varken postmenstruel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. aylarında boy, baş çevresi ve ağırlık ölçümlerinde farklılık saptanmadı. Erken gruptaki kızların 36. hafta ve 18. aylarında baş çevresi ölçümlerinin diğer grup kızlarından daha iyi olduğu görüldü. Her iki grup arasında 18. aylarında mental ve motor gelişim, sağırlık, körlük, serebral palsi gelişimi açısından farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Prematüre bebek, erken parenteral aminoasit, prematüre büyümesi, nörolojik gelişim

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM

In spite of increasing in the survival of extremely low birth weight infants, the postnatal growth of these infants remains poor, does not come close to approximating rates of in utero growths and have poor neurodevelopmental outcomes because of intake inadequate protein and energy their need. In this study, our aim is to assess the impact of early nutritional support, specifically parenteral amino acids, on growth and neurodevelopmental of very low birth weight infants at 36 weeks' postmenstrual age (PMA) and 18 months' corrected age (CA).

METHODS

Infants (<1500 gr and < 32 weeks PMA) who received ≥ 3 gr/kg per day of parenteral amino acids within the first 5 days of life were considered **early group**; those infants who did not receive a minimum of 3 gr/kg per day on any single day within the first 5 days of life were considered **late group**. Infants' weight, length and head circumference measured at birth, 36 weeks' PMA and 18 months' CA. Hearing disability, blindness, cerebral palsy, mental and motor development examined at 18 months' corrected age. Differences between the groups about these features determined. Differences between the early and late amino acid groups were analyzed by using student t test, ki square test and Mann Whitney U test.

FINDINGS

There were no statistically differences between the early and late amino acid groups in baseline characteristics; gestational age, male sex, singleton birth, received antenatal steroids, APGAR scores except birth weight. Over the first 5 days of life, parenteral amino acid intake was significantly greater in infants in the early group. There was no difference in the incidence of the neonatal morbidities between the groups. At 36 weeks' PMA and 18 months' CA, there were no statistically differences in weight, length and head circumference between the two groups. On evaluation of head circumferences at 36 weeks' PMA and 18 months' corrected age, sex differences were found, with girls in the early group having bigger head

circumference. There were no other observed difference among boys or girls. There were no differences between the groups for Bayley MDI, Bayley PDI, cerebral palsy, hearing loss, blindness in both eyes and neurodevelopmental impairment.

RESULTS

While there was a difference between early and late group for birth weight in a favor of late group, there were no statistically differences in weight, length and head circumference between the two groups at 36 weeks' PMA and 18 months' CA. On evaluation of head circumferences at 36 weeks' PMA and 18 months' CA, with girls in the early group having bigger head circumference. There were no differences between the groups for mental and motor development, cerebral palsy, hearing loss, blindness and neurodevelopmental impairment.

Key words: Premature infant, early parenteral amino acid, premature growth, neurodevelopment

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Adams-Chapman I. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatric*, Philadelphia, USA, Saunders Elsevier 2007:671-812
2. Bennett FC. Developmental Outcome. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology, Management of the Newborn*, Philadelphia, USA, Lippincott William&Wilkins, 2005:3481-3518
3. Hay WW Jr. Early postnatal administration of intravenous amino acids to preterm, extremely low birth weight infants. *J pediatr* 2006; **148**:291-94
4. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008; **94**:245-254
5. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006; **148**:300-305
6. Macones G.A. Prematurity:Causes and Prevention. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elseviers Saunders, 2005:139-145
7. Martinez A, Simmons R. Abnormalities of Fetal Growth. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elseviers Saunders, 2005:32-45
8. Fanaroff AA. Neonatal Mortality and Morbidity. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*, USA, The McGraw-Hill Companies, 2002:56-61
9. Wright LL, Vohr BR, Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elseviers Saunders, 2005:1-8
10. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; **9(6)**:429-435
11. Allen MC. Risk Assesment and Neurodevelopmental Outcomes. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2005:1026-1042

12. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. “Türkiye nüfus ve sağlık araştırması.” (çevrimiçi)<http://www.hips.hacettepe.edu.tr/arastirma.htm>, 01 Şubat 2009
13. Parish A, Bhatia J. Feeding strategies in the ELBW infant. *J Perinatol* 2008; **28**(suppl):18–20
14. American Academy of pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;**76**:976-986
15. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; **31**:56–60
16. Alexander G, Himes J, Kaufman R, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; **87**:163-168
17. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Res Network *Pediatr* 2001;107:E1
18. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003; **27**:302-310
19. Hay WW Jr. Intravenous nutrition for the extremely preterm infant. In: Pereira G, ed. *Nutrition of the Premature Infant*, Rio de Janeiro, Medbook Editora Cientifica, 2008:141–178
20. Milley JR. Ovine fetal leucine kinetics and protein metabolism during decreased oxygen availability. *Am J Physiol* 1998; **274**:618-626
21. Liu L, Simon MC. Regulation of transcription and translation by hypoxia. *Cancer Biol Ther* 2004; **3**:492–497
22. J. Friedman. unpubl. data, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colo. USA, 2008
23. Hay WW Jr. Nutrient delivery and metabolism in the fetus. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G, DeLeiva A, eds. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Dunitz, 2003:201–221
24. Battaglia FC, Meschia G. *An Introduction to Fetal Physiology*. Orlando, Academic Press, 1986:100–135

25. Hay WW Jr. Nutrition and development of the fetus: carbohydrate and lipid metabolism. In: Walker WA, Watkins JB, Duggan CP, eds. *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications*, Hamilton, Decker, 2008:311–325
26. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1988; **297**:1304–1308
27. Sellmayer A, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants – Physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids* 1999; **34**:199–205
28. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001; **6**:437–449
29. Innis SM. Essential fatty acid transfer in fetal development. *Placenta* 2005; **26**(suppl A):70–75
30. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JC. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**:436-40
31. Meier PR, Peterson RG, Bonds DR. Rates of protein synthesis and turnover in fetal life. *Am J Physiol* 1981; **240**:320–324
32. Ross JC, Fennessey PV, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Placental transport and fetal utilization of leucine in a model of fetal growth retardation. *Am J Physiol* 1996; **270**:491–503
33. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; **40**:329–341
34. Porcelli PJ Jr, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during aerly postnatal life. *JPGN* 2002; **34**:174-179
35. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? *Curr Opin Pediatr* 2008; **20**:132-136
36. Kalhan S, Bier D, Yaffe S, Catz C, Grave G. Protein/amino acid metabolism and nutrition in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; **21**:320-332
37. Heird WC, Hay W, Helms RA, Storm MC, Kashyap S, Dell RB. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; **81**:41–50

38. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; **53**:24–32
39. 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 1 250 g. *J Perinatol* 2005; **25**:130–133
40. Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants following birth. *J Pediatr* 2005; **147**:457-61
41. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; **132**:948–953
42. Aldoretta PW, Gresores A, Carver TD, Hay WW Jr. Maturation of glucose-stimulated insulin secretion. *Biol Neonate* 1998; **73**:375–386
43. Johnston MV. Encephalopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, USA, Saunders Elsevier 2007:2494-2499
44. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nut* 2007; **85**:629–634
45. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; **29**: 225–244
46. Stoll B, Patrycia PJ, Burrin DG. Continuous parenteral versus enteral nutrition induces glucose intolerance and hyperinsulinemia in neonatal piglets. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Publ 3050.2, 2008
47. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007; **119**:164-170
48. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1304-1308
49. Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; **49**:185-192

50. Johnson A, Townshend P, Yudkin P, Bull D, Wilkinson AR. Functional abilities at age 4 years of children born before 29 weeks of gestation. *BMJ* 1993; **306**:1715-1718
51. Kavuncuoğlu S, Öz Göçer C. Çok düşük doğum ağırlıklı riskli pretermilerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik morbiditeye etki eden faktörlerin araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2006
52. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioral problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child* 2001; **85**:23-28
53. Finnström O, Olausson PO, Sedin G. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998; **87**:1055-1060
54. Oberklaid F, Sewell J, Sanson A, Prior M. Temperament and behavior of preterm infants: A six-year follow-up. *Pediatrics* 1991; **87**:854-861
55. Resnick MB, Roth J, Ariet M, Carter RL, Emerson JC, Hendrickson JM, Packer AB, Larsen JJ, Wolking WD, Lucas M, Schenck BJ, Fearnside B, Bucciarelli RL. Educational outcome of neonatal intensive care graduates. *Pediatrics* 1992; **89**:373-378
56. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Human Development* 2007; **83**:831-837
57. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**:614-620
58. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, et al. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005; **57**:211-215
59. Smart JL. Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sci* 1990; **48**(suppl):21-41
60. Smart JL. Critical periods in brain development. In: Bock GR, Whelan J, eds. *The Childhood Environment and Adult Disease*, Ciba Found Symp 156. Chichester, Wiley, 1991:109-128
61. Huppi PS. Nutrition for the brain. Commentary on the article by Isaacs et al, p. 308. *Pediatr Res* 2008; **63**:229-231

62. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizoonenko S, Lazeyras F, Huppi PS. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res* 2008; **63**:438–443
63. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008; **63**:229–231
64. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants – a randomised controlled trial 1; neonatal outcomes. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; **93**:337-341
65. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; **317**:1481-1487
66. Madan A, Good WV. Disorders of the Eye. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2005:1539-1555
67. Olitsky SE, Hug D, Smith LP. Disorders of The Eye. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, 2007:2569-2616
68. Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Central Nervous System Injury and Neuroprotectin. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2005:965-992
69. Papageorgiou A, Pelausa E, Kovacs L. The Extremely Low-Birth-Weight Infant. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology, Management of the Newborn*, Philadelphia, USA, Lippincott William&Wilkins, 2005:978-1025
70. Fazzi E, Brusi S. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1993; **24**(5):269-273
71. Singer LT, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J. Maternal Psychological stress and parenting distress after the birth of a very low birth weight infant. *JAMA* 1999; **281**:799-805
72. Ross G, Lipper E, Auld AM. Educational status and school-related abilities of very low birth weight premature children. *Pediatrics* 1991; **88**:1125-1134
73. Jones MW, Morgan E, Shelton JE. Cerebral palsy: introduction and diagnosis (part 1). *J Pediatr Health Care* 2007; **21**:146-152

74. Dormans J, Susman M, Yalçın S, Özaras N. *Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon*, İstanbul, Mas Matbağacılık. Mayıs 2000:15-22
75. Herrgard E, Luoma I, Tuppurainen K, Karjalainen S, Martikainen A. Neurodevelopmental profile at five years of children born at <32 weeks gestation. *Dev Med Child Neurol* 1993; **35**:1083-1096
76. Williamson WD, Wilson GS, Lifschitz MH, Thurber SA. Nonhandicaped very-low-birth-weight infants at one year of age: developmental profile. *Pediatrics* 1990; **85**(3pt2):405-410
77. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res* 2005; **57**:95R-8R
78. Kashyap S, Schulze K, Forsyth M, Dell R, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr* 1990; **52**:254-62
79. Kashyap S, Heird WC. *Protein Requirements of Low Birthweight, Very Low Birthweight, and Small for Gestational Age Infants*, New York, Vevey/Raven Press, Ltd; 1994
80. Kashyap S, Schulze K, Forsyth M, Zucker C, Dell R, Ramakrishnan R, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1988; **113**:713-21
81. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; **71**:159-163
82. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; **37**:403-408
83. Babson SG, Benda GI. Growth graphs for the clinical assesment of infants of varying gestational ages. *J Pediatr* 1976; **89**(5):814-820
84. The Infant Health and Development program: Enhancing the outcomes of low-birth- weight, premature infants. *JAMA* 1990; **263**(22):3035-3042
85. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; **105**:1216-26

86. Öner N. Gelişim Ölçekleri. *Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler*, Boğaziçi Üniversitesi 1997;157-175
87. Meulen Van Der BF, Ruiters SAJ, Lutjes-Spelberg HC, Smrkovsky M. Bayley scales of infant development II, BSID-II-NL. Swets & Zeitlinger Lisse, 2002
88. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997; **100**:640-646
89. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. The Pediatrix Amino Acid Study Group. The effects of two different doses of amino acid administration on growth and blood amino acids in premature neonates admitted to the NICU: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2007; **120**:1286–1296
90. Blanco CL, Green K, Cornell JE, Gong AK. The effect of early higher protein supplementation on prevention of hyperkalemia in ELBW infants. *Pediatr Res* 2007; PAS2007:61570.6
91. Kashyap S, Abildskov K, Holleran SF, et al. Effects of early aggressive nutrition in infants birth weight <1250 g: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. PAS2007; 2007:5912.2
92. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, et al. Safety and efficacy of early amino acids in preterm 28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006; **26**:749-754
93. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **77**:F4–11
94. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; **26**:436–442
95. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, et al. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr* 1985; **107**:581–587
96. Vogt RA, Gargus RA, Tucker R, et al. Impact of early postnatal nutrition on growth in extreme low birth weight infants born small for gestational age. PAS2004:55:2525

97. Vogt RA, Gargus RA, Stephens B, et al. Adequate first week protein and calorie intake is critical for 18 month developmental outcomes in ELBW infants. *PAS*2005;57:1457
98. 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**:F342–F346
99. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001; **49**:719-22
100. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991; **325**:231-237
101. Yeşinel S, Kavuncuoğlu S. Çok düşük doğum ağırlıklı riskli prematürelerin somatik gelişimlerine etki eden faktörler. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2006
102. Kavuncuoğlu S, Hanedan S. Prematüre bebeklerin büyümeyi yakalama özellikleri ve değişik beslenme şekillerinin büyümeye etkileri. *Türk pediatri arşivi* 2001; **36**:26-31