

Preterm Bebeğin Taburcu Olduktan Sonra Büyüme İzlemi, Beslenme ve Aşılmasında Kanıta Dayalı Uygulamalar

Zeynep İNCE *

Preterm Bebeğin Taburcu Olduktan Sonra Büyüme İzlemi, Beslenme ve Aşılmasında Kanıta Dayalı Uygulamalar

Yenidoğan bakımındaki tıbbi ve teknolojik gelişmeler sonucu preterm bebeklerin hayatta kalma şansları giderek artmakta ve daha çok sayıda preterm bebek hastaneden erken dönemde taburcu olmakta, bu bebeklerin izleminde genel pediatristler giderek daha fazla rol almaktadır. Taburculuk sonrası izlemede önemli olan noktalar; bebeğin önceden tanımlanmış sorunlarını izlemek, ortaya çıkabilecek yeni sorunları tanımak ve gerektiğinde ilgili Bilim Dallarına yönlendirmek, aynı zamanda rutin sağlam çocuk izlemini de yürütmektir. Bu yazıda, preterm bebeklerin taburculuk sonrası büyüme izlemi, beslenme ve aşılmasına dair kanıta dayalı bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Preterm, taburculuk, izlem

Çocuk Dergisi 2009; 9(4):167-171

Evidence Based Practices in Growth Monitoring, Feeding and Vaccination of Preterm Babies After Discharge from the Hospital

The survival of preterm babies has increased considerably as a result of medical and technological advances in neonatal care. An increased number of babies are being discharged earlier from the hospital and general pediatricians are more frequently involved in the post-discharge care of these babies. Important points in the follow-up are to monitor pre-defined clinical problems, to diagnose newly emerging ones, to consult with subspecialties when needed and at the same time provide routine follow-up care. In this paper evidence based practices in growth monitoring, feeding and vaccination of preterm babies after discharge from the hospital are discussed.

Key words: Preterm, postdischarge care, follow-up

J Child 2009; 9(4):167-171

GİRİŞ

Yenidoğan bakımındaki tıbbi ve teknolojik gelişmeler sonucu preterm bebeklerin yaşamda kalma şansları giderek artmakta ve daha çok sayıda preterm bebek hastaneden erken dönemde taburcu olmaktadır. Bu bebeklerin bir kısmı karmaşık sorunları nedeniyle yenidoğan polikliniklerinde izlenmekte, ancak preterm bebeklerin sağkalımındaki artış sonucu genel pediatristler tarafından izlenme gereği de giderek artmaktadır. Bu izlemede önemli olan noktalar; bebeğin önceden tanımlanmış sorunlarını izlemek, ortaya çıkabilecek yeni sorunları tanımak ve gerektiğinde ilgili bilim dallarına yönlendirmek, aynı zamanda rutin sağlam çocuk izlemini de yürütmektir ⁽¹⁾.

Alındığı tarih: 02.01.10

Kabul tarihi: 20.01.10

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

BÜYÜMENİN İZLENMESİ

Preterm bebeğin büyüme hızı, sağlık ve beslenme durumlarının önemli bir göstergesidir. Optimal büyümenin ileri yaşam sağlığı ve nörolojik gelişim üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bu nedenle her kontrolde bebeğin antropometrik ölçümleri büyüme eğrilerine işaretlenerek, büyümesinin uygun hızda olup olmadığı denetlenmelidir. Preterm bebeklerin büyümesinin izlenmesinde hangi büyüme eğrilerinin kullanılması gerektiği ise tartışmalıdır ⁽²⁾.

Postnatal yaşamın metabolik ve çevresel gereklilikleri fetal yaşamdan çok farklı olmakla beraber, preterm bebeğin postnatal büyümenin değerlendirilmesinde sıklıkla intrauterin büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Ancak, bu eğriler birkaç nedenle “olması gereken standart büyümeyi” yansıtmayabilir. İntrauterin büyüme eğrileriyle ilgili birinci ve en önemli sorun gestasyon yaşının doğru olarak belirlenmesi ile ilgilidir. Bu eğrilerin çoğu ultrasonografinin (USG) yay-

gın olarak kullanılmaya başlanmasından önce oluşturulmuştur ve gestasyon yaşı yalnızca annenin dile getirmesine dayanır. Ancak, USG ile olsa da gestasyon yaşı tayininde 1 hafta ve üzerinde sapmalar olabilmektedir. İkinci önemli sorun, bu eğrilerin preterm doğan bebeklerin ölçümleriyle oluşturulmasıdır. Preterm doğuma neyin yol açtığı kesin olarak bilinmediğinden, bu bebeklerin büyüme eğrilerinin optimal olup olmadığı kesin değildir. Üçüncü olarak da intrauterin büyüme eğrileri kesitsel verilere dayanmaktadır, oysa büyüme süreklilik gösterir ^(3,4).

İntrauterin büyümeye ait daha doğru veriler elde etmek için fetal USG kullanarak fetusun tartı, boy ve baş çevresinin seri ölçümlerinin yapılabileceği öne sürülebilir. Ancak, bu yöntemin önemli bir zayıf noktası, fetal ağırlık tahmininde yanlımlar olması, dolayısıyla da ideal büyümeyi yansıtamamasıdır ⁽⁵⁾. Tüm bu nedenlerle intrauterin büyüme eğrilerinin postnatal büyümenin izlenmesinde ve beslenmenin düzenlenmesinde kullanımı tartışılmaktadır.

İntrauterin büyüme eğrileriyle ilgili bir başka özellik de, en sık kullanılan ve 1960'larda geliştirilen eğrilerin (ör. Lubchenco, Usher, Babson ve Benda eğrileri) bugünkü duruma uygun olmadığıdır. Bu nedenle de kullanılacak eğrilerin 1990'lardan sonra daha güncel verilerle oluşturulmuş eğriler olması önerilmektedir ⁽⁵⁾. Bunlardan biri Fenton tarafından yenilenen Babson ve Benda eğrileridir ⁽³⁾. Diğer intrauterin eğrilerden farklı olarak 26. gestasyon haftasından başlayıp, term gestasyondan sonra da devam eden bu eğriler ilk olarak 1976'da oluşturulmuştur. İntrauterin ve postterm büyüme ile ilgili 1980 ile 2002 arasında yayınlanmış verilerle güncellenen ve 2003 yılında yayınlanan yeni şekilde ise bu eğriler 22. gestasyon haftasından başlamakta ve 40. haftadan 50. haftaya kadar devam etmektedir. Bu eğri, bir meta-analiz olmasının getirdiği sınırlamalara karşın preterm bebeklerin terme ulaşana kadar büyüme eğrilerinin izlenmesinde yararlı görünmektedir ⁽⁵⁾.

Preterm bebek terme ulaştıktan sonra, düzeltilmiş yaş kullanılarak, term bebekler için geliştirilmiş büyüme eğrileriyle de izlenebilir. Yakın zamanda İsveç'te yapılan bir çalışmada, intrauterin büyümeyle postnatal büyümenin referans değerleri birleştirilerek preterm doğan bebeğin düzeltilmiş 2 yaşına kadar tek bir büyüme eğrisi ile izlemine olanak tanıyan bir büyü-

me eğrisi geliştirilmiştir. Böylece doğumdan itibaren büyüme sapmalarını belirlemek daha kolaylaşabilir ⁽⁶⁾.

Ülkemiz için, yukarıda sözü edilen tüm tartışmalar ve veriler değerlendirildiğinde, daha uygun bir seçenek henüz bulunmadığından, kısıtlılıkları ve zayıf noktaları bilinerek, preterm bebek term gestasyona ulaşana kadar ölçümlerinin güncel bir intrauterin büyüme eğrisine işaretlenerek izlenmesi; terme ulaştıktan sonra da, Türk çocukları için geliştirilen ve yakın zamanda güncelleştirilen eğrilerin, düzeltilmiş yaşa göre kullanılması uygun olacaktır ^(4,5,7).

Düzeltilmiş yaş kullanılsa da preterm bebeklerin term eşlerine göre, özellikle yaşamın ilk yıllarında, farklı büyüme özellikleri gösterebileceği bilinmelidir. Tüm ölçümler alt persantillerde veya 5. persantilin altındadır ⁽³⁾. Büyümeyi ilk "yakalayan" parametre baş çevresidir ve genellikle ilk 3-8 ayda normali yakalar. Baş büyümesi beyin büyümesinin önemli bir göstergesi olduğundan kognitif fonksiyonlarla yakın ilişkilidir. Boy ve tartı ise 30-36 ayda büyümeyi yakalar, ancak bazı çok düşük doğum tartılı bebeklerde, özellikle 1000 g'ın altında olanlarda bu süreç daha uzun sürebilir ⁽²⁾.

Preterm bebeğin büyüme izlemindeki önemli noktalardan ilki büyüme hızı, ikincisi ise tartı ve boyun simetrik olarak artıp artmadığıdır. Erken dönemde tartı artışının <20 g/gün, boy uzamasının <0.5 cm/hf, baş çevresi artışının <0.5 cm/hf olması, daha sonraki dönemde ise büyüme hızının kabul edilebilir sınırlarda olmaması, boya göre tartının çok düşük olması bir sorun varlığına işaret eder ^(2,8).

BESLENME

Büyümeyle yakın ilişkili olarak pretermelerin taburcu olduktan sonraki beslenmelerinin yönetimi de çok önemlidir. Yaşamın erken dönemlerinde büyümenin geri kalması kognitif gelişimin olumsuz etkilenmesine yol açtığından beslenme bozuklukları önlenmelidir. Ancak, düşük doğum tartılı bebeklerin hızlı tartı alımının erişkin yaşam sağlığı, özellikle kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri nedeniyle aşırı beslenmeden kaçınılmalıdır. Bu nedenle preterm bebeklerin beslenmesini düzenlerken büyüme hızı yakından izlenerek bebeğin, güvenli sınırlar içinde

kalmak şartıyla, yavaş bir büyüme yakalaması yapması hedeflenmelidir ⁽²⁾.

Doğum tartısı 1,500 g ve 1,000 g altında olan preterm bebeklerin çoğunda, hastaneden taburcu oldukları sırada enerji, protein, mineraller ve diğer besin öğeleri bakımından eksikler vardır ve sağlıklı AGA term bebeklere göre kg başına besin gereksinimleri daha yüksektir. Bu nedenle tek başına anne sütünden veya standart term bebek mamalarından daha yüksek enerji, protein, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, mineraller, elektrolitler ve eser elementler içeren beslenme şekillerinin büyüme, gelişme ve kemik mineralizasyonu üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır ⁽⁹⁾. Ancak, preterm bebeklerin taburcu olduktan sonraki besin gereksinimleriyle ilgili kanıta dayalı bilgiler çok yetersiz olup, çalışma desenlerinin, izlem sürelerinin, beslenme içeriklerinin farklı olması, verileri toplu olarak değerlendirmeyi ve kesin bir sonuca varmayı güçleştirmektedir ⁽¹⁰⁾.

Resmi bir öneri olmamakla birlikte beslenme konusundaki uzmanların ortak görüşlerine göre preterm doğan bebeklerin taburculuk sırasındaki besin gereksinimleri Tablo 1’de görülmektedir ⁽¹¹⁾.

Preterm bebeklerin taburculuk sonrasında beslenme seçenekleri; tek başına veya güçlendirici eklenmiş anne sütü, term bebek mamaları veya enerji, protein, kalsiyum, fosfor ve diğer besin öğeleriyle zenginleştirilmiş taburculuk sonrası mamalardır (“post-discharge formula”).

Preterm bebeklerin taburculuk sonrası zenginleştirilmiş mama veya standart term mamayla beslenmesinin karşılaştırılması: Bununla ilgili 7 çalışmanın sonuçlarına ve bu çalışmaların meta-analizine göre, zenginleştirilmiş mama kullanımının düzeltilmiş 18 aylıkta büyüme ve gelişmeyi etkilediğine dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır ⁽¹²⁾. Bu Cochrane değerlendirmesinden sonra yayınlanan bir başka çalışmada da zenginleştirilmiş mamaların, standart term mamalarla karşılaştırıldığında büyüme, kemik mineralizasyonu ve vücut kompozisyonu üzerine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir ⁽¹³⁾.

Preterm bebeklerin taburculuk sonrası zenginleştirilmiş mama veya anne sütüyle beslenmesinin karşılaştırılması: Bu konuda yapılmış, randomize veya yarı-

Tablo 1. Taburculuk sırasındaki hedef besin gereksinimleri ve 200 ml/kg/gün anne sütüyle ulaşılan miktarlar.

	Hedef	Anne sütü
Kalori/kg	120-130	138
Protein/kg	2.5-3.5	2.0
Yağ/kg	6.0-8.0	7.8
Karbohidrat/kg	10-14	13.2
A vitamini IU/kg	1000	780
D vitamini IU/gün	200-400	4
E vitamini IU/kg	6-12	2.0
Kalsiyum mg/kg	150-175	50
Fosfor mg/kg	90-105	26
Demir mg/kg	2-4	0.2

randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle de bu iki beslenme şeklinin, preterm bebeğin taburcu olduktan sonraki büyüme ve gelişmesi üzerine farklı etkileri olup olmadığına dair veri bulunmamaktadır. Böyle bir karşılaştırma için de, önce zenginleştirilmiş mamaların standart term mamalara göre büyüme ve gelişme üzerine etkili olduğunun gösterilmesi gerektiği, ancak ondan sonra böyle bir çalışma için gerekçe doğabileceği belirtilmektedir ⁽¹⁴⁾.

Preterm bebeklerin taburculuk sonrası güçlendirilmiş veya tek başına anne sütüyle beslenmesinin karşılaştırılması: Doğum tartısı 1,500 g altındaki preterm hastanede kaldıkları süre boyunca sıklıkla güçlendirici (enerji, protein, mineraller) katılmış anne sütü ile beslenirler. Taburculuk sonrası da bu bebeklerin özellikle kalsiyum, fosfor ve protein gereksinimlerinin yüksek olarak devam edeceği var sayıldığında, anne sütünü güçlendirmeye taburcu olduktan sonra devam etmenin yararlı olacağı düşünülebilir. Cochrane veri tabanı araştırmasında bu konuda yapılmış randomize ya da yarı-randomize çalışma bulunmadığı belirtilmekte, ancak anne sütünü güçlendirmenin büyüme ve gelişme üzerinde olumlu etkileri olabileceği, bu nedenle bu uygulamanın araştırmaya değer olduğu bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾. Bu doğrultuda yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek başına anne sütü alan bir grup preterm ile, günlük aldığı anne sütü miktarının yarısına, 12 hafta süreyle, güçlendirici katılan bir grup preterm bebek karşılaştırılmıştır ⁽¹⁶⁾. Sonuçta, güçlendirici ile birlikte anne sütü verilen grupta boy daha uzun, 1,250 g altında olanlarda baş çevresi daha fazla; daha çok tartı almına eğilim, ortalama protein, çinko, kalsiyum, fosfor ve A ve D vitaminleri alımı daha yüksek bulunmuştur. Bu süreçte annelere yoğun bir beslenme danış-

manlığı verildiği için de emzirme üzerine olumsuz etki saptanmamıştır. Böylece anne sütüyle beslenmeyi etkilemeden, taburculuk sonrası erken dönemde sık görülen besin öğelerinin eksikliğini ve büyüme ile ilgili sorunları önlemek mümkün olmuştur ⁽¹⁶⁾. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) 2006 yılında yayınladığı "Preterm bebeklerin taburcu olduktan sonraki beslenmeleri" ile ilgili önerilerinde, bu bebeklerin erken dönemdeki beslenme desteğinin önemi, taburcu olmadan önce ve sonra düzenli antropometrik ölçümlerle büyümenin izlenmesi vurgulanmaktadır. Taburcu olurken tartısı gestasyon yaşına uygun olan bebeklerde tek başına anne sütüyle beslenme, tartısı düşük olanlarda ise eğer anne sütü alıyorsa, bir anne sütü güçlendiricisi ile desteklenmesi önerilmektedir ⁽⁹⁾.

Sonuç olarak, preterm bebeklerin taburcu olduktan sonraki beslenmeleri ile ilgili bazı belirsizlikler halen devam etmektedir. Eldeki veriler, bazı besin öğelerindeki eksiklikler giderildiğinde (A ve D vitaminleri, demir, folik asit, fosfor gibi), anne sütüyle beslenmenin büyüme ve gelişme için en uygun besin olduğunu destekler yöndedir. Ancak, özellikle taburculuk sonrası erken dönemde gelişebilecek protein, kalsiyum, fosfor, demir ve bazı vitamin eksiklikleri yönünden belli aralarla biyokimyasal ve hematolojik bir izlem gerekir. Bu izlemede serum fosfor düzeyinin < 4.5 mg/dL, alkalin fosfatazın > 450 IU/L, kan üre azotunun < 5 mg/dL olması ve anemi varlığında gereken destek yapılmalıdır ^(8,11).

Ek besinlerin başlanması: Preterm bebeklerde ek besinlere başlama zamanı ve hangi besinlerle başlanması gerektiğine ait yeterli veri yoktur ^(9,17). Ancak, genel görüş ek besinlere başlarken bebeğin besin gereksinimleri yanında nörolojik gelişim durumunun da değerlendirilmesi gerektiğidir. Bu nedenle preterm doğan bebek düzeltilmiş yaşı 4-6 aylık olduğunda (baş kontrolünün iyi olduğu, dik pozisyonunda durabildiği, dilde itme refleksinin azaldığı ve kaşıktan yiyebilir duruma geldiği zaman) ek besinlere başlanabilir ⁽¹⁾.

AŞILANMA

Preterm ve düşük doğum tartılı bebeklerde infeksiyon riski genel olarak artmıştır, bu nedenle de zama-

nında aşılannmaları büyük önem kazanmaktadır. Ancak, preterm doğanlarda aşılannmada gecikme term bebeklere göre daha sık olmaktadır. Preterm bebeklerin aşılannması ile ilgili kanıta dayalı veriler azdır ve aşı önerileri, pretermilerin çeşitli aşılardaki spesifik antijenlere verdikleri immün yanıtla ilgili bilgilere dayanmaktadır ^(18,19).

Zamanlama: Tıbbi olarak stabil olan preterm ve düşük doğum tartılı bebekler, gestasyon yaşı ya da doğum tartılarına bakılmaksızın, term bebekler için önerilen aşılarla ve kronolojik yaşlarına göre aşılanırlar. Bu kronolojik yaşlar, hepatit B aşısı hariç, term bebekler için önerilen yaşlardır.

Hepatit B aşısı ⁽¹⁹⁾

Doğum tartısı 2,000 g altında ve annesi HBsAg negatif olan bebekler- ilk doz 30. gün veya 30 günden önce taburcu olursa hastaneden taburcu olmadan önce, sonraki iki doz 2-4 ve 6-18 aylarda toplam 3 doz olarak yapılır.

Doğum tartısı 2,000 g altında ve annesi HBsAg pozitif olan bebekler- doğum sonrası ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı ve hepatit B immunglobulin yapılır, daha sonraki aşılama 1. aydan başlayarak yukarıdaki gibi 3 doz olarak, toplam 4 doz olacak şekilde uygulanır.

Dozlar: Preterm ve düşük doğum tartılı bebekler için doz azaltılması gerekmez; term bebekler için önerilen tam dozlarla aşılama yapılır.

Uygulama tekniği: Kas içi aşı uygulamalarında uygun ön-yan yüzü tercih edilir. Seçilecek iğne uzunluğu bebeğin kas kitlesine bağlıdır ve preterm bebeklerde term bebekler için kullanılanlardan daha kısa bir iğne kullanımı gerekebilir.

Güvenlik: Preterm bebeklerde aşı güvenliği ile ilgili değerlendirmeler güçtür, çünkü prematüriteye bağlı olaylarla aşı yan etkileri çakışabilmektedir. Yapılan çalışmalarda pretermelerde aşılammaya bağlı olduğu bildirilen ciddi geçici yan etkiler apne, bradikardi, desatürasyondur. Bu etkilerin görülme riskinin en yüksek olduğu grup, gestasyon yaşı 32 hafta ve altında ve/veya önceden kardiyorespiratuar sorunları olan bebeklerdir ^(18,20). Yakın zamanda yayınlanan çok

merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada ise difteri-asellüler boğmaca-tetanoz (DaBT) ile aşıl原因 ve aşıl原因mayan pretermelerde görülen apne ve bradikardi sıklığının farklı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada DBaT sonrası bir veya daha fazla apne görülme oranı aşıl原因anlarda % 16.1, kontrol grupta % 20.4; uzamış bradikardi oranı aşıl原因anlarda % 58.1, kontrol grupta % 56.1 bulunmuştur ⁽²¹⁾.

Sonuç olarak, eldeki verilere göre preterm bebeklerde aşıl原因 geciktirilmeden, uygun kronolojik yaşta başlatılmalıdır. Ancak, gestasyon yaşı 32 hafta ve altında olan bebeklerde, özellikle ilk aşıl原因 sonrasında en az 48 saat süreyle kardiyorespiratuar izlem önerilebilir ^(18,20).

KAYNAKLAR

1. Verma RP, Sridhar S, Spitzer AR. Continuing care of NICU graduates. *Clin Pediatr* 2003; 42:299-315.
2. Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. *Semin Perinatol* 2008; 32:20-7.
3. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 2003; 3:13 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/3/13>).
4. Sauer PJJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr* 2007; 85(suppl):608S-13S.
5. Rao SC, Tompkins J. Growth curves for preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83:643-51.
6. Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatrics* 2008; 8:8 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/8/8>).
7. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008 Apr (Epub ahead of print).
8. Hall RA. Nutritional follow-up of the breastfeeding premature infant after hospital discharge. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:453-60.
9. ESPGHAN Committee on Nutrition- Medical Position Paper. Feeding preterm infants after hospital discharge, a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2006; 42:596-603.
10. McLeod G, Sheriff J. Preventing postnatal growth failure-The significance of feeding when the preterm infant is clinically stable. *Early Hum dev* 2007; 83:659-65.
11. Greer FR. Post-discharge nutrition: what does the evidence support? *Semin Perinatol* 2007; 31:89-95.
12. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD004696.
13. Koo WWK, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass and body composition. *J Clin Nutr* 2006; 84:1357-64.
14. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula milk versus human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD004862.
15. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multicomponent fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD004866.
16. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, et al (Postdischarge Feeding Study Group). Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics* 2008; 121:766-76.
17. Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol* 2003; 8:169-76.
18. Bonhoeffer J, Siegrist C-A, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91:929-35.
19. American Academy of Pediatrics- Saari TN, and the Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112:193-8.
20. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics* 2006; 6:20 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/6/20>).
21. Carbone T, McEntire B, Kisin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008; 121:e1085-e1090.