

DOI: 10.4274/tpa.45.111

Erken aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyüme ve nörolojik gelişimi üzerine etkisi

The effect of early parenteral amino acids, on growth and neurodevelopment of very low birth weight infants

Fatma Karakuş, Gülcan Türker*, Ayşe Sevim Gökalp*

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye*

Özet

Amaç: Erken aminoasit desteğinin 32. gebelik haftasının altında doğan bebeklerde, postmenstrüel 36. hafta ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hayatlarının ilk beş gününde ≥ 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alan bebekler erken grubu, 3 gr/kg/gün'den daha az alanlar geç grubu oluşturdu. Ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri postmenstrüel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. ayda yapıldı. Nörolojik değerlendirmede Bayley gelişim testi uygulandı.

Bulgular: Erken ve geç gruplar arasında doğum ağırlığı arasında fark varken, diğer temel belirgin özellikler açısından fark saptanmadı. 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlık açısından fark saptanmadı. Erken grupta kızların 36. hafta ve 18. ayda baş çevre ölçümlerinin daha iyi olduğu görüldü. Bayley mental ve psikomotor gelişim indeksi ile nöro-gelişimsel bozulma yönünden farklılık saptanmadı.

Çıkarımlar: Erken grupta doğum ağırlığının düşük olmasına rağmen 36. haftada ve 18. ayda geç grup seviyelerini yakalamış olması ve kızlarda daha iyi baş çevresinin elde edilmesinin, erken aminoasit desteğinin büyüme ve nörogelişim üzerine olumlu etkisinin olduğunu düşündürmektedir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 111-8*)

Anahtar sözcükler: Erken doğmuş bebek, erken parenteral aminoasit, erken doğmuş bebeğin büyümesi, sinir sistemi gelişimi

Summary

Aim: To assess the effect of early parenteral amino acids, on growth and neurodevelopment of very low birth weight infants at 36 weeks' postmenstrual age and 18 months' corrected age.

Material and Method: Infants who received ≥ 3 gr/kg per day of parenteral amino acids within the first 5 days of life were considered early group; infants who receive < 3 gr/kg per day of parenteral amino acids within the first 5 days of life were considered late group. Infants' weight, length and head circumference were measured at 36 weeks' of postmenstrual age and 18 months' of corrected age. Neurodevelopmental index was evaluated by "Bayley Scales of Infant Development".

Results: There were no statistically differences between the early and late amino acid groups in baseline characteristics; except birth weight. At 36 weeks' postmenstrual age and 18 months' corrected age, there were no statistically differences in weight, length and head circumference between the two groups. In the early group, female babies had bigger head circumference than male babies at 36 weeks' postmenstrual age and 18 months' corrected age. There were no other observed differences between boys or girls. There were no differences between two groups for neurodevelopmental impairment by Bayley mental and psychomotor developmental index.

Conclusions: On evaluation of head circumferences at 36 weeks' postmenstrual age and 18 months' corrected age, it is shown that the low birth weight early group catch-up with the late group and girls in the early group have bigger head circumference therefore it is suggested that early aminoacid supplementation may have positive effect on growth and neurodevelopmental impact. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 111-8*)

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

Giriş

İnfertilite tedavisindeki gelişmeler ile artan erken doğumlar, yenidoğan hastalıklarının da %75'ini oluşturmaktadır

dir (1). Yenidoğan ölümlerinin %65'den fazlası düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerden, %51'den fazlası çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerden kaynaklanmakta olup hayatta kalma oranı, doğum ağırlığı ile doğrudan iliş-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gülcan Türker, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Umuttepe Kampusu, 41380, Kocaeli, Türkiye Tel.: +90 262 303 72 17 Faks: +90 262 303 80 03 E-posta: gulcanturker@superonline.com-gulcanturker@kocaeli.edu.tr
Geliş Tarihi/Received: 15.09.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.03.2010

kilidir (2,3). Son 20 yılda bebek ölüm sıklığı oranındaki çarpıcı azalma, doğum ağırlığı ilişkili ölüm sıklığı oranının azalmasından kaynaklanmaktadır (3). 1998'de yenidoğan ölüm hızı %26, bebek ölüm hızı %43 iken 2008 yılında %13 ve %17 bulundu. Düşük ve ÇDDA bebeklerde 1998'de yenidoğan ölüm hızı %37,4, bebek ölüm hızı %62,2 iken 2003 yılında %20 ve %36 olarak bildirildi (4).

Çok DDA bebekler, ayrıca kısa ve uzun dönemde nörogelişimsel özür gelişmiş bebeklerin büyük bir kısmını da oluşturmaktadırlar (2). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki "National Institute of Child Health and Human Development" araştırma merkezinin raporunda 22-32 gebelik haftası (GH) arası doğan tüm bebeklerde nörogelişimsel bozulma 1993'te %49 iken, 1998'de %39'a; beyin felci (BF) oranı ise %18'den %11'e düşmüştür. Erken doğmuş bebekler zamanında doğan bebekler ile kıyaslandığında erken doğanların okul çağlarında %50'den fazlasının özel eğitim alması gerektiği, zamanında doğanlara göre 2,6 kat daha fazla dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu riski ile karşılaştıkları bildirilmiştir (5). Ancak bütün dünyada, çok küçük gebelik haftası ve ağırlıkta doğan bebekler, normal büyüme hızını yakalayamamakta ve bu da büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Büyüme geriliği, erken doğan bebeklerde en sık rastlanan durum olup kötü nörolojik gelişim ile yakın ilişkilidir (6,7). Bu çok küçük bebeklerde büyümeyi başlatmak, intrauterin büyüme hızını yakalamak ve düzeltilmiş yaşa göre normal vücut ağırlığına ulaşmasını sağlamak çok uzun zaman almaktadır (6).

Çok DDA bebeklerin yağ dokusu ve glikojen depoları sınırlıdır. Besin desteği yetersiz olursa protein yıkımı başlar. Taburcu olduklarında (yaklaşık 36. hafta) ise ağırlıkları intrauterin ölçütlere göre 10. persantilin altında kalmaktadır. İntrauterin beslenmeye benzer beslenmeleri sağlanırsa büyüme geriliği önlenmiş olur ve büyümeyi yakalama ihtiyaçları olmaz (8). Düşük doğum ağırlıklı bebeklere 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 (9). Bu çalışmada amacımız; erken parenteral aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, postmenstrüel 36. hafta ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grupları

Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma grubu, Ocak 2005-Mayıs 2007 tarihleri arasında hastanemizde doğan ve/veya dış merkezlerden yenidoğan yoğun bakım servisimize gönderilen 32. gebelik haftasından küçük ve 1 500 gr'ın altındaki riskli bebeklerden oluştu. Gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler ile 36. GH'den önce ölmüş olan bebekler çalışmaya alınmadı. Taburcu olduktan sonra bebeğin büyümesi ve nörogelişimsel durumu yenidoğan polikliniğimizde izlendi.

Çalışma planı

Hayatlarının ilk beş gününde ≥ 3 gr/kg/gün %10 parenteral aminoasit alan bebekler erken grubu, protein destek dozu 3 gr/kg/gün den daha az %10 parenteral aminoasit alanlar geç grubu oluşturdu. Çok DDA bebeklerde büyüme için gerekli en düşük miktar olarak kabul edilen aminoasit dozları tercih edildi (9-13). Parenteral uygulama düzeneğinde 2006 yılı öncesi dönemde protein ikinci gün 0,5 gr/kg/gün ile başlanıp beş günden daha uzun sürede 3,5 gr/kg/gün'e kadar günde 0,5 gr/kg artırılırken (geç grup) 2006 yılında ilk gün 1 gr/kg/gün başlanıp ilk beş günde 3,5-4 gr/kg/gün'e 1 gr/kg/gün arttırılarak ulaşıldı (erken grup). Her iki grupta da üçüncü günden itibaren %20 lipit (Clineoik) 1 g/kg/gün ile başlanıp 3 gr/kg/gün'e 1 gr/kg/gün arttırılarak ulaşıldı. Kan şekeri 80-150 mg arasında olacak şekilde glukoz enfüzyon hızı 6-8 mg/kg/dak'dan gönderildi. Günlük ≥ 110 kcal/kg enteral enerji alımı, ağızdan tam beslenme olarak kabul edildi. Ağızdan beslenmede anne sütü+eoprotein ve/veya farklı markalarda prematüre maması kullanıldı. Eoprotein 2,5 kg üzerine çıkıncaya kadar verildi. Enteral beslenmede her iki gruptaki bebeklerin hepsi evde düzeltilmiş altı ayına kadar aynı şekilde anne sütü+farklı markada 1 nolu term devam maması aldı. Düzeltilmiş altıncı ayından sonra ek gıdalara geçildi ve 2 nolu devam mamaları kullanıldı. Bir yaşına kadar tüm bebekler aynı dozda polivitamin, demir ve çinko, aldı. İlk iki ay tüm bebeklere folik asit aynı dozda verildi. Beslenme açısından tek farkın parenteral beslenmede aminoasit miktarının olmasına dikkat edildi. Tüm bebeklerin ailesi sigorta, sağlık veya yeşil kartlı idi. Memur ve/veya lise, üniversite mezunu anne veya baba yoktu. Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin doğumda belirgin özellikleri; doğum ağırlığı, doğum haftası, cinsiyeti, tekil ya da çoklu doğum, doğum öncesinde steroid uygulama ve Apgar skorları kaydedildi. Takip sırasında oluşabilecek durumlar; sürfaktan uygulama, mekanik ventilasyon kullanımı, 36. haftasında oksijen ihtiyacı, geç yenidoğan sepsisi, kanıtlanmış nekrotizan enterokolit, ciddi kafa içi kanama, akut böbrek yetersizliği, üre, kan üre nitrojeni ve kreatinin değerleri, 36. GH sonrası ölüm ve periventriküler lökomalasi (PVL) varlığı kaydedildi.

Doğumdaki tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri Lubchenco eğrisine (14,15) bakılarak değerlendirildi, SGA olanlar (<10 persantil) çıkarıldı. Postmenstrüel 36. GH ölçümleri ekstrauterin büyüme eğrilerine (16), düzeltilmiş yaş 18. ay ölçümleri ise Neyzi ve ark.'larının Türk çocukları persantil büyüme eğrilerine" göre değerlendirildi (17).

Nörogelişimsel değerlendirme

Çalışma grubundaki bebeklerin düzeltilmiş yaş 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. Beyin felci, ilerleyici olmayan merkezi sinir sistemi hasarı olup anormal hareket kontrolü ve postür ile birlikte en az bir ekstremitede anormal kas to-

nusu olması şeklinde tanımlandı (18). İditme, aileden alınan bilgiye ve takip programında yapılan işitsel uyarılara cevap ve odiyolojik testler ile değerlendirildi, yardımcı araç ihtiyacı olanlar kaydedildi. Göz muayeneleri prematürel retinopatisi ve görsel uyarıcılara cevabı değerlendiren testleri yapıldı, her iki gözde körlük değerlendirildi. Birinde körlük olması önemli olarak kabul edildi.

Gelişimsel değerlendirme, zihinsel ve motor gelişimi değerlendiren bireysel olarak uygulanan "performans" testi olan "Bayley Scales of Infant Development" Bayley gelişim ölçeği ile yapıldı (19,20). Zihinsel değerlendirmede görsel ve işitsel uyarıcılara cevaplar, eşyayı elleme ve sözel iletişim ölçülürken; motor değerlendirmede dönme, oturma, emekleme, yürüme gibi kaba motor becerilerin yanı sıra el ve parmak becerileri ölçülür (18). Bayley gelişim ölçeğinde indeksler 100 ortalama ve ± 15 standart sapmaya (SS) göre belirlenmiştir. Hafif gelişme geriliğinde değer < 85 (-1 SS) olup belirgin gelişme geriliğinde değer < 70 (-2 SS)'dir (19,20). Bayley gelişim ölçeğine göre mental gelişimsel indeksinin (MDI) < 70 veya psikomotor gelişimsel indeksinin (PDI) < 70 olması, beyin felci, yardımcı araç kullanmayı gerektiren işitme kaybı veya her iki gözde körlük olması gibi durumlardan en az birinin olması nörogelişimsel bozulma olarak kabul edildi (18).

Periventriküler lökomalasi

De Vries ve ark.'larından (20) uyarılan değiştirilmiş PVL sınıflamasına göre aşağıdaki gibi evrelendirme yapıldı (21). PVL Evre 1: İlk yedi günden daha erken kaybolan periventriküler ekojenite artışı. Evre 2: Yedi günden daha uzun süren periventriküler ekojenite artışı. Evre 3: Periventriküler bölgede görülen küçük kistlerin varlığı. Evre 4: Periventriküler bölgede görülen yaygın kistlerin varlığı. Evre 5: Periventriküler bölgede görülen yaygın kistlere ilave subkortikal beyaz cevhere uzanan kistlerin olması.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-13 programında yapıldı. Temel özellikleri, yenidoğanın hastalanması ve diğer kategorik değerlendirmelerin > 5 olanlar Ki-kare testi, $n < 5$ "Fisher exact" testi ile ağırlık, boy, baş çevresi, gebelik haftası, Apgar skoru, Bayley değerlendirilmesinde normal dağılıma uyanlar Student t testi ile, normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma grubu

Hastanemizde doğan ve/veya dış merkezlerden sevk edilen < 32 GH ve < 1 500 gr ağırlığında toplam 117 bebekten 11 tanesi SGA olduğu için, 22 tanesi 36 GH öncesi olduğu için, bir tanesi meningomyelose ve paraplejik olduğu için çalışmaya alınmadı. Düzelmüş yaş 18. aylarında 15 hasta takibe gelmedi, bunlardan yedi tanesinin hastane dosyasına ulaşamadı. Takibe gelmeyen bir hasta 36. GH sonrası dış merkezde kaybedildi. Çalışmaya alınan 76 bebekten ha-

yatlarının ilk beş gününde ≥ 3 gr/kg/gün aminoasit alan 31 bebek erken grubu, kalan 45 bebek geç grubu oluşturdu.

Her iki grup arasında doğum ağırlığı açısından fark varken, gebelik haftası, erkek cinsiyet, tekil doğum, doğum öncesi steroid uygulanan, apgar skoru (1. ve 5. dak) özellikleri bakımından fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Her iki grubun doğumdaki temel özellikleri

	Erken grup n=31	Geç grup n=45	p değeri
Doğumda			
Gebelik haftası (hafta) (ort \pm SD)	29,1 \pm 1,5	29,3 \pm 1,8	0,60*
Erkek cinsiyet n (%)	11 (36)	26 (58)	0,56
Tekil doğum n (%)	17 (55)	31 (70)	0,21
Doğum öncesi steroid uygulanan n (%)	27 (87)	32 (71)	0,10
Apgar skoru (dak)			
1.dak (ort \pm SD)	6,47 \pm 2,12	6,49 \pm 2,01	0,99*
5.dak (ort \pm SD)	8,57 \pm 2,09	8,44 \pm 1,64	0,28*
Sürfaktan kullanımı n (%)	22 (71)	26 (57,8)	0,24†
Mekanik ventilasyon n (%)	20 (64,5)	26 (57,8)	0,55†
Geç yenidoğan sepsisi n (%)	13 (41,9)	17 (37,8)	0,71†
Postmestriyel 36. haftada oksijen ihtiyacı n (%)	7 (22,6)	4 (8,9)	0,09**
Kanıtlanmış nekrotizan enterokolit n (%)	2 (6,59)	3 (6,7)	0,97**
Akut böbrek yetersizliği	0	1	0,97**
En yüksek kreatinin mg/dl ortanca (en düşük-en yüksek)	0,7 (0,3-1,1)	0,7 (0,2-1,4)	0,97*
En yüksek kan üre nitrojeni mg/dl ortanca (en düşük-en yüksek)	21 (12-51)	17 (12-78)	0,01*
Ciddi kafa içine kanama n (%)	0	2 (4,4)	0,23**
Evre 3 PVL n (%)	6 (19,4)	4 (8,9)	0,18**
Evre 1 PVL n (%)	7 (22,6)	5 (11,1)	0,17**
36. GH'de			
Ağırlık (gr) (ort \pm SD)	1977 \pm 392	2009 \pm 327	0,32†
Persantil < 10 n	27	40	0,8*
Persantil < 3 n	16	23	0,9*
Boy (cm) (ort \pm SD)	43,0 \pm 2,2	43,6 \pm 2,2	0,19†
Persantil < 10 n	22	26	0,3*
Persantil < 3 n	16	15	0,1*
Baş çevresi (cm) (ort \pm SD)	31,2 \pm 1,1	31,3 \pm 1,3	0,81†
Persantil < 10 n	14	22	0,6*
Persantil < 3 n	1	3	0,7*
18. ayda			
Ağırlık (kg) (ort \pm SD)	10,7 \pm 1,6	10,4 \pm 1,2	0,44†
Persantil < 10 n	6	5	0,7*
Persantil < 3 n	1	0	0,2*
Boy (cm) (ort \pm SD)	81,5 \pm 3,4	81,1 \pm 2,6	0,60*
Persantil < 10 n	1	0	-
Persantil < 3 n	0	0	-
Baş çevresi (cm) (ort \pm SD)	46,4 \pm 1,4	46,2 \pm 1,3	0,62†
Persantil < 10 n	0	0	-
Persantil < 3 n	0	0	-

*Mann Whitney U testi, ** Fisher exact test, †Ki kare testi kullanılmıştır.
 $p < 0,05$ anlamlı

Besin alımı

Her iki grup arasında umulduğu gibi hayatlarının ilk beş günleri arasında aldıkları parenteral aminoasit açısından fark saptandı. Parenteral aminoasit alımı erken grupta daha fazla olup bunlar çalışma grubunun %40,8'ini oluşturdu. Hayatlarının ilk beş gününde toplam enerji alımı erken grupta daha yüksek bulundu. Enteral enerji alımları arasında ilk beş günde fark yoktu (Tablo 2). İlk 20 günde her iki grubun toplam enerji alımları arasında fark saptanmadı, erken grupta parenteral yolla alınan enerji daha yüksek iken geç grupta enteral yolla alınan enerji daha yüksek bulundu (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, ağızdan tam 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.

Yenidoğan hastalıkları açısından sonuçlar

Yenidoğan hastalıkları açısından değerlendirildiklerinde her iki grup arasında fark saptanmadı. Erken ve geç gruplar arasında sürfaktan kullanımı, mekanik ventilasyon, geç yenidoğan sepsisi, postmestrüel 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacı, kanıtlanmış nekrotizan enterokolit, ciddi kafa içi kanama, hafif periventriküler lökomalasi (grade 1-2), akut böbrek yetersizliği, kreatinin ve postmestrüel 36.GH'de ölçüm açısından fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 1). Erken grupta kan üre azotu (BUN) düzeyleri geç gruptan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,01$) ve bir bebekte BUN düzeyi 40 mg/dl üzerinde idi. Bu bebeğin BUN yüksekliğinin nedeni hafif kreatinin (1,1 mg/dl) yüksekliği ile birlikte geç gruptaki gibi indometazin kullanımına bağlı idi.

Büyüme sonuçları

Her iki grup arasında doğumda boy ve baş çevresi özellikleri açısından fark yokken doğum ağırlıkları arasında fark saptandı. Geç grubu oluşturanların doğum ağırlıkları daha iyi idi (Tablo 1). Grupların cinsiyet ayrımı yapılmadan genel bakıldığında 36. gebelik haftasında her iki grup arasında

Fentom'un yeniden düzenlediği Babson ve Benda'nın (16) büyüme eğrilerine göre boy, baş çevresi ve ağırlık açısından fark saptanmadı. Ayrıca 36. GH haftasında ağırlığı <10 ve <3 persantil olan erken gruptaki bebekler, geç gruptan anlamlı olarak farklı değildi (Tablo 1). 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 <10 ve <3 persantil olan bebek sayısı açısından da farklılık görülmedi (Tablo 1). Kızlar arasında doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında fark yokken 36. hafta ve 18. ay baş çevresi ölçümlerinin erken grupta daha iyi olduğu görüldü. Otuz altıncı 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 cinsiyet dikkate alındığında 36. hafta ve 18. ay ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri ve 10 ile 3 persantil altında olan bebek sayısı açısından fark saptanmadı (Tablo 3).

Nörogelişimsel sonuçlar

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin %89,5'u 18. ayda kontrollerine geldi. Her iki grup arasında Bayley MDI, Bayley PDI, beyin felci, sağırılık, iki taraflı körlük ve nörogelişimsel bozulma yönünden farklılık saptanmadı. Beyin felci olan hastaların ikisi geç grupta olup biri hemiplejik diğeri diplejik idi, erken gruptakilerin biri diplejik, ikisi kuadriplejik idi (Tablo 4).

Tartışma

Erken doğmuş bebeklerde biyolojik etmenlerden; perinatal hipoksi, solunum yetersizliği, nekrotizan enterokolit, beslenme sorunları, enfeksiyonlar, hiperbilirubinemi, ventrikül içine kanama, bronkopulmoner displazi gibi kronik hastalıklar, hipotiroidi, genetik hastalıklar nöromotor gelişimi olumsuz etkilemektedir (1). Ayrıca biyolojik risk etmenlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerin de nörolojik gelişim üzerine etkileri vardır (1-3). Yenidoğan hastalıkları açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmaması ve ebeveynlerin aynı sosyodemografik özelliklere sahip olması nedeniyle nöromotor gelişimi olumsuz etkileyecek etmenler açısından gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 1).

Eski protein sıvılarında temel aminoasitler düşük miktarda olup temel özelliği olmayan ve potansiyel toksik aminoasitler (metiyonin, fenilalanin, glisin) yüksek miktarda olduğu için toksisite, üremi, metabolik asidoz gibi riskler varken günümüzdeki sıvılarda aminoasit oranları değiştirilmiş ve toksisite riski belirgin oranda azaltılmıştır (6,7,22-23). Fetüste ve erken doğmuş bebekte aminoasit okside olunca kan üre azotunun artması beklenir ve oluşan amonyak karaciğerden üre döngüsü ile kolayca atılır (6,24). Yüksek doz protein alımı üremiye sebep olmaktadır fakat bu üreminin bebeklere zarar verdiğine dair bir delil saptanmamıştır. Yakın zamandaki bir çalışmada ÇDDA bebeklerde alınan protein miktarı ve kan üre azotu arasında bir ilişki saptan-

Tablo 2. İlk 20 gün beslenme tiplerine göre enerji alımları

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

Student t test, $p<0,05$ anlamlı

mamıştır. Çok az bebekte BUN değeri >40 mg/dL olmaktadır (6,24). 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 (8). Bugün pek çok çalışmada açık bir şekilde bildirilmiştir ki en az 3,5 gr/kg/gün'e kadar olan protein desteği protein birikimi ile ilişkili olup aminoasit sentezi ve aminoasit oksidasyonu arasında koşut bir artışı göstermektedir (7,23,25). Erken gruptaki BUN düzeyinin anlamlı yüksek olup; yüksek olan olgunun nedeninin indometazin kullanımı olması diğerlerinde ise normal değerlerin üzerine çıkmayan sınırlarda olması ve bebeğe zarar verecek düzeyde olmaması ile önceki çalışmalarla benzerliği dikkati çekmektedir (6,7,22-30). Çalışmamızda gruplar arasında böbrek yeterliliği ve kreatinin düzeyleri arasında fark olmaması literatürle uyumlu idi.

Denne (25) ile Berry ve ark.'ları (26), ÇDDA bebeklerin hayatlarının ilk iki haftasında aldıkları proteinin büyümelerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Kashyap (27), Clark (28), Blanco ve ark.'ları (29) çalışmalarında ÇDDA bebeklerin daha çok aminoasit alanlarının (3,5 gr/kg/gün'e 2,5

gr/kg/gün) kan üre nitrojen ve aminoasit düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermesine rağmen hayatlarının ilk 28 gününde büyüme açısından farklılık saptanmadı. Kashyap ve ark.'ları (27,30) bir diğer çalışmalarında 4 gr/kg/gün ve 3 gr/kg/gün parenteral aminoasiti hedefleyip enteral 120 cc/kg/güne ulaştıklarında total parenteral beslenmeyi kesti. Çalışma grubunda ilk 28 günlerinde büyümede belirgin artışla birlikte plazma aminoasit konsantrasyonu ve BUN değeri ile ilgili farklılık saptanmadı.

Erken aminoasit başlamanın daha uzun dönemde büyüme üzerine etkisini araştıran çalışmalar da yapıldı. Poin-dexter ve ark.'ları (9), bir çalışmalarında hayatlarının ilk beş gününde en az 3 gr/kg/gün parenteral aminoasit alanlar ve almayanlar incelendiğinde her iki grubun hayatlarının 10. gününden itibaren aldıkları aminoasit miktarları arasında fark yoktu. Postmenstrüel 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 yaşa göre 18. aylarındaki boy, baş çevresi ve ağırlıkları arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte,

Tablo 3. Cinsiyete göre 36. gebelik haftasında ve düzeltilmiş yaşa göre 18. aydaki antropometrik sonuçlar

	Kız			Erkek		
	Erken grup n=20	Geç grup n=19	p değeri	Erken grup n=11	Geç grup n=26	p değeri
Doğumda						
Ağırlık (gr)	1128±178	1101±222	0,67*	1063±196	1291±155	0,001*
Boy (cm)	37,1±1,6	36,4±2,9	0,40*	36,6±2,2	38,3±3,3	0,13*
Baş çevresi (cm)	26,3±1,3	26±2,1	0,58*	26,9±1,9	27,5±1,5	0,30*
36. GH'de						
Ağırlık (gr)	2008±366	1885±299	0,26*	1921±448	2099±323	0,18*
Persantil <10 n	17	18	0,3†	10	22	0,6†
Persantil <3 n	11	12	0,9†	5	11	0,8**
Boy (cm)	43,1±2,2	42,9±2,0	0,98*	42,9±2,4	44,1±2,2	0,16*
Persantil <10 n	14	14	0,3†	8	12	0,3†
Persantil <3 n	10	8	0,1†	6	7	0,1†
Baş çevresi (cm)	31,3±0,9	30,4±1,2	0,01*	31±1,4	31,9±1,1	0,09*
Persantil <10 n	8	13	0,046†	6	9	0,2†
Persantil <3 n	0	3	0,029**	1	0	0,1**
18. ayda						
Ağırlık (kg)	10,6±1,8	10,2±1,2	0,67*	10,7±1,2	10,6±1,2	0,79*
Persantil <10 n	6	5	0,7**	3	6	0,8**
Persantil <3 n	1	0	0,3**	0	0	-
Boy (cm)	80,9±3,5	80,6±2,1	0,70†	82,5±3	81,5±2,9	0,38*
Persantil <10 n	1	0		0	0	-
Persantil <3 n	0	0		0	0	-
Baş çevresi (cm)	46,3±1,4	45,4±1,0	0,02*	46,6±1,5	46,8±1,3	0,86*
Persantil <10 n	0	0		0	0	-
Persantil <3 n	0	0		0	0	-

* Mann Whitney U, **Fisher exact test, †χ² testi kullanılmıştır; p<0,05 anlamlı; değerler ortalama±SS olarak verilmiştir

daha az aminoasit alan grupta baş çevresi <10 persantil olan erkek sayısı diğer gruba göre iki kat daha fazla idi (9). Kotsopoulos ve ark.'ları (31), 28. gebelik haftasından küçük bebeklerin bir grubuna doğum sonrası ilk altı saatte 1,4-1,6 gr/kg/gün parenteral aminoasit, diğer gruba bilinen yöntem olan ikinci günden itibaren 1 gr/kg/gün aminoasit sıvısı başladı. Erken aminoasit sıvısı alan grupta çok az bebeğin postmenstrüel 32. haftasındaki ağırlığı 10. persantilin altında idi. Wilson ve ark.'ları (32), ÇDDA bebeklerde yoğun parenteral ve enteral desteğin bir arada olduğu çalışmasında bir grupta parenteral proteini 3,5 gr/kg/gün'e kadar artırdı ve ikinci günlerinde enteral beslenmeye başladı, diğer grupta parenteral protein 2,5 gr/kg/gün'e kadar çıkıldı ve enteral beslenmeye beşinci günlerinde başladı. Yoğun gruptaki ağırlık ve boyu 10. persantilin altında olan bebeklerin belirgin azaldığını, baş çevresi 10. persantilin altında olan bebeklerin yarı yarıya azaldığını göstermiştir. Dinerstein (33), Tan ve ark.'ları (34), benzer çalışmalarında erken dönemde yoğun parenteral ve enteral beslenme başlanan grupta diğer gruba göre yenidoğan dönem ve postmenstrüel 40. haftalarında büyümede anlamlı artış saptandı. Georgieff ve ark.'ları (35) da 85 kkal/kg/günden daha az enerji alımı olan bebeklerde yetersiz baş büyümesi ve süresi arasında ilişki olduğunu gösterdi.

Çalışmamızda erken grup ilk yirmi gün boyunca diğer gruba göre daha yüksek parenteral aminoasit aldı. Geç grup daha sağlıklı gibi görünse de doğum ağırlığı daha düşük olan bebeklerin yer aldığı erken grup ile yenidoğan hastalıkları açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Doğum özellikleri açısından geç grubun doğum ağırlığı daha iyi olmasına rağmen postmenstrüel 36. hafta ve düzeltilmiş yaş 18. ayda her iki grup arasında boy, baş çevresi ve ağırlıkları ve ayrıca 3. persantilin altında olan bebek sayısı açısından da fark saptanmadı. Erken grupta-

ki 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 erken grubun 36. hafta ve 18 aydaki ağırlıkları, boy ve baş çevresi ölçümlerinin geç grubu yakaladığı ve gruplar arasında farkın olmadığı tespit edildi.

Nörolojik gelişim açısından araştırılan çalışmalara bakıldığında ise Poindexter ve ark.'larının (9) daha önce belirttiğimiz çalışmasında ilk beş gün 3 gr/kg/gün'den yüksek ve daha az aminoasit alan ÇDDA bebeklerden oluşan gruplar kıyaslandığında, düzeltilmiş yaşa göre 18. aylarında mental ve motor gelişim, sağırılık, körlük, beyin felci, PVL açısından farklılık saptanmadı. Vogt ve ark.'ları (36), ÇDDA'lı SGA bebeklerdeki çalışmada hayatlarının ilk haftalarında verilen protein ve enerji miktarı ile büyüme sonuçları arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca Stephens B ve ark.'ları (37) hayatlarının ilk haftasında verilen protein ile düzeltilmiş yaş 18. aylarındaki Bayley MDI sonuçları arasında olumlu ilişki olduğunu gösterdi. Tan ve ark.'ları (38) normal beslenen ve yoğun beslenen 29 haftadaki küçük bebekler arasında yaptıkları çalışmada 40. haftadaki total beyin hacmi ve postterm 3. aylarındaki Bayley MDI ve PDI sonuçlarının erken beslenmeyle ve ayrıca ilk bir yıldaki nörolojik gelişimin 36. haftadaki büyüme sonuçlarıyla ilişkili olduğunu gösterdi. Lucas ve ark.'ları (39), sadece preterm maması ile beslenenlerin düzeltilmiş yaş 18. aylarında Bayley PDI sonuçlarının ve 7,5-8 yaş civarındaki bilişsel değerlendirilmede ise erkeklerin dil gelişimi ve zekâ düzeylerinin (IQ) daha iyi olduğunu gösterdi. Cooke (40), altıncı ayına kadar preterm maması ile beslenen erkeklerde baş büyümesinin term maması ile beslenenlere göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Hack ve ark.'ları (41) yaşlarında değerlendirilen ÇDDA bebeklerde, 8. ayında yetersiz baş büyümesi olanların IQ, dil, konuşma, okuma ve heceleme değerlerinin olumsuz etkilendiğini gösterdi.

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 incelendiğinde, anne sütü alamayan erken doğmuş bebeklerde anlamlı gerilik olduğu görüldü (42). Kavuncuoğlu ve ark.'larının (42,43) çalışmalarında 0-4 ayda 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 bebekten 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 (42,43). Çalışmamızda erken doğmuş bebekler 18. aylarında nörolojik gelişim açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında mental ve motor gelişim, yardımcı araç kullanmayı gerektiren sağırılık, iki taraflı körlük, beyin felci ve nörolojik bozulma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4. Düzeltilmiş yaşa göre 18. ayda nörogelişimsel sonuçlar			
	Erken grup	Geç grup	p değeri
Düzeltilmiş yaşa göre 18. ayda görülen bebekler (n)	28	40	-
Yeniden hastaneye yatış n (%)	9 (29)	14 (31,1)	0,84
Bayley MDI (ortalama±SS)	83,9±11,4	86,0±10,0	0,83*
Bayley MDI <70 n (%)	2 (7,1)	2 (5)	0,71
Bayley PDI (ortalama±SS)	82,6±12,6	86,4±11,1	0,29*
Bayley PDI <70 n (%)	2 (7,1)	2 (5)	0,71
Beyin felci n (%)	3 (10,7)	2 (5)	0,37
Sağırılık n (%)	0	0	-
İki taraflı körlük n (%)	0	0	-
Nörogelişimsel bozulma n (%)	4 (14,3)	4 (10)	0,58
Ciddi kafa içine kanama n (%)	0	2 (4,4)	0,23
Periventriküler lökmalasi n (%)	6 (19,4)	4 (8,9)	0,18
Hafif PVL (grade 1,2) n (%)	7 (22,6)	5 (11,1)	0,17

Ki kare testi, *Mann Whitney U testi, p<0,05 anlamlı PVL: Periventriküler lökmalisi

Sonuç olarak çalışmamızda ilk beş günde 3 gr/kg/gün'den çok alan 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 aminoasit desteği alan bebekler 36. hafta ve 18. aylarda doğum ağırlığı farkını kapatmışlardı. Erken gruptaki kızların ise 36. hafta ve 18. aylarındaki baş çevresi ölçümlerinin daha iyi olduğu görüldü. Bu veriler de erken aminoasit desteğinin olumlu etkisi olarak yorumlandı. 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. Çeşitli çalışmalarda olumlu sonuçların alınması erken doğmuş bebeklerin büyüme ve gelişmelerinin eskiye göre daha iyi olacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 429-35. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. 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: Saunders Elsevier, 2007: 671-812.
3. Wright LL, Vohr BR, Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1-8.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. "Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması." (çevrimiçi) <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/arastirma.htm>, 01 Şubat 2009.
5. Allen MC. Risk assesment and neurodevelopmental outcomes. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1026-42.
6. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008; 94: 245-54. (Abstract) / (PDF)
7. Hay WW Jr. Early postnatal administration of intravenous amino acids to preterm, extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 148: 291-4. (Full Text) / (PDF)
8. Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijman JGM, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants following birth. *J Pediatr* 2005; 147: 457-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. 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: 300-5. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
10. Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res* 2005; 57: 95-8. (PDF)
11. 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. (Abstract) / (PDF)
12. Kashyap S, Heird WC. Protein requirements of low birthweight, very low birthweight, and small for gestational age infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2001; 6: 377-82.
13. Kashyap S, Schulze K, Forsyth M, et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1988; 113: 713-21. (Abstract) / (PDF)
14. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-63. (Abstract)
15. 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: 403-8. (Abstract) / (PDF)
16. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003; 16:3:13. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
17. Neyzi O, Binyıldız H, Alp H. Türk çocuklarının persantil büyüme eğrileri. *İst Tıp Fak Mecm* 1978; Suppl 41: 74.
18. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, 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. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
19. Öner N. Gelişim Ölçekleri. Türkiye'de Kullanılan Psikolojik Testler, Boğaziçi Üniversitesi 1997; 157-75.
20. Meulen Van Der BF, Ruiter SAJ, Lutjes-Spelberg HC, Smrkovsky M. Bayley scales of infant development II, BSID-II-NL. Swets & Zeitlinger Lisse, 2002.
21. Sie LT, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G, Taets van Amerongen AH, Lafeber HN, Valk J. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 852-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. 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. (Abstract) / (PDF)
23. 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. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
24. 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: 130-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
25. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31: 56-60. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
26. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997; 100: 640-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
27. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 132-6. (Abstract)
28. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. The Pediatr 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: 1286-96. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
29. Blanco CL, Falck A, Green BK, Cornell JE, Gong AK. Metabolic responses to early and high protein supplementation in a randomized trial evaluating the prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153: 535-40. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
30. Kashyap S, Schulze KF, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Evaluation of a mathematical model for predicting the relationship between protein and energy intakes of low birth weight infants and the rate and composition of weight gain. *Pediatr Res* 1994; 35: 704-12. (Abstract) / (PDF)

31. 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: 749-54. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
32. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 4-11. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
33. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Largaia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 436-42. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
34. 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: 337-41. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
35. Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 107: 581-7. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
36. 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. *Pediatr Res* 2004; 55: 444-5.
37. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1337-43. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
38. Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infants a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 342-6. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
39. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317: 1481-7. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
40. 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. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
41. 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: 231-7. ([Abstract](#))
42. Yeşinel S, Kavuncuoğlu S. Çok düşük doğum ağırlıklı riskli prematürelere somatik gelişimlerine etki eden faktörler. *Uzmanlık tezi*, İstanbul 2006.
43. Kavuncuoğlu S, Hanedan S, Hatipoğlu N, Ayaz NA, Öztürk S, Öztürk H. Prematüre bebeklerin büyümeyi yakalama özellikleri ve değişik beslenme şekillerinin büyümeye etkileri. *Türk Pediatri Arşivi* 2001; 36: 26-31. ([Abstract](#))