



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERDE ERKEN AGRESİF TOTAL PARENTERAL
NÜTRİSYONUN METABOLİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Fatih BAŞAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERDE ERKEN AGRESİF TOTAL PARENTERAL
NÜTRİSYONUN METABOLİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Fatih BAŞAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Hilal ÖZKAN

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	50
EK-1: SİMGELER VE KISALTMALAR.....	50
EK-2: TABLOLAR DİZİNİ.....	52
EK-3: ŞEKİLLER DİZİNİ.....	53
EK-4 HASTA ÇALIŞMA FORMU:.....	55
TEŞEKKÜR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	58

ÖZET

Prematüre bebek beslenmesinde esas amaç aynı gestasyonel haftadaki fetusun büyümesine eş değer büyümenin sağlanmasıdır. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra total parenteral nütrisyon (TPN) başlanması son derece önemlidir. Özellikle yüksek miktarda proteinin ilk gün başlanması ile büyüme ve nöromotor gelişimin olumlu etkilendiği bildirilmiştir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yüksek protein kullanımının iyi tolere edildiği ve ciddi metabolik sorunlara yol açmadığı gösterilmiştir. Ancak prematüre bebeklerde protein miktarının başta kalsiyum, fosfor, potasyum olmak üzere serum elektrolitlerini içeren biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı prematüre bebeklerde düşük ve yüksek doz protein uygulamasının metabolik ve biyokimyasal parametreler ve büyüme gelişme üzerine olan etkisinin araştırılması idi.

Bu çalışmaya 2008-2015 yılları arasında 34 hafta ve altında doğup TPN başlanan prematüre bebekler dahil edildi. Olgular düşük (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) ve yüksek protein (YP; ilk gün 3 g/kg/gün, maksimum 3,5-4 g/kg/gün) alımlarına göre iki gruba ayrılarak antenatal ve postnatal özellikler, prematüriteyle ilişkili morbiditeler, biyokimyasal sonuçlar ve büyüme gelişmeleri bakımından karşılaştırıldı.

YP grubunda 264, DP grubunda 100 olmak üzere çalışmaya toplam 364 hasta alındı. YP grubundaki olguların, gestasyon haftaları DP grubundan daha küçük olmasına rağmen; intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve prematüre retinopatisi oranlarının daha düşük olduğu görüldü. TPN süresinin YP grubunda daha kısa olduğu ve bu gruptaki bebeklerin tam enteral beslenmeye daha erken geçtikleri tespit edildi.

Biyokimyasal belirteçler bakımından gruplar karşılaştırıldığında; YP grubundaki olgularda kan üre azotu (BUN) değerlerinin, protein alımı ile korele olarak arttığı görüldü, ancak böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmadı. Her iki grupta ciddi elektrolit bozukluğu açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

YP grubu ile karşılaştırıldığında, DP grubunda ki olguların taburculuktaki ağırlık, boy ve baş çevresi persentillerinin daha fazla oranda 3 persentilin altında olduğu saptandı.

Bu çalışma ile yüksek protein uygulamasının güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Ayrıca postnatal büyüme üzerine olan olumlu etkileri dikkate alındığında, beslenmenin ana hedefinin sağlandığı gözlemlendi.

Yüksek doz protein uygulamasının prematüre bebeklerde uzun dönem büyüme, gelişme ve nörolojik sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirildiği daha fazla sayıda hastayı içeren randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahatar kelimeler: Prematürite, total parenteral nütisyon, aminoasit, metabolik ve biyokimyasal parametreler.

SUMMARY

EFFECTS OF EARLY AGGRESSIVE TOTAL PARENTERAL NUTRITION ON METABOLIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OUTCOME IN PRETERM INFANTS

Nutrition of preterm infants should result in growth similar to that of normally growing fetuses of the same gestational age. Therefore, it is very important to start total parenteral nutrition in these infants. Initiation of high protein, especially on the first day, was reported to positively affect growth and neuromotor development. Several randomized controlled trials showed that high protein intake was well tolerated and was not associated with severe metabolic problems. However, limited number of studies investigated the effect of protein on biochemical parameters including serum electrolytes, especially calcium, phosphorus, and potassium in preterm infants.

The aim of this study was to investigate the effects of low and high dose protein administration on both metabolic and biochemical parameters and growth in premature infants.

Premature infants born ≤ 34 gestational weeks and received TPN between 2008 and 2015 were included in this study. The infants were divided into two groups as low protein (LP; first day of 1 g/kg/day, daily 1g increments up to max. 3 g/kg/day) and high protein (HP; first day 3 g/kg/day, max. 3,5-4 g/kg/day) and both groups were compared in terms of antenatal and postnatal characteristics, prematurity related morbidities, biochemical results, and growth.

A total of 364 infants, 264 in HP and 100 in LP groups, were included in this retrospective study. Although the mean gestational age of HP group were lower than LP group, the incidences of intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis and retinopathy of prematurity were also lower. The duration of TPN was shorter in the HP group and these infants achieved full enteral nutrition earlier.

When the groups were compared in terms of biochemical markers; blood urea nitrogen (BUN) levels showed an increase in HP group in correlation with protein intake, however, no deterioration in renal functions occurred. No severe electrolyte impairment was observed between two groups.

Compared with HP group, more number of infants in LP group had weight, height, and head circumference of <3 percentile at the time of hospital discharge

This study showed that high dose protein administration is safe and effective. Furthermore, when considering the positive effects on postnatal growth, it was observed that the main goal of the feeding was achieved. Prospective, randomized controlled studies including larger number of infants are required to evaluate the effect of high protein administration on long-term growth, development and neurological outcomes in preterm infants.

Key words: Prematurity, total parenteral nutrition, amino acid, metabolic and biochemical parameters.

GİRİŞ

Term ve prematüre bebeklerde erken enteral beslenmenin yapılamadığı veya enteral alınan miktarın gerekli kalori ve besin ihtiyacını karşılayamadığı durumlar parenteral beslenmeyi gerektirir (1).

Sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi prematüre ve hasta term bebeklerde de ideal besin anne sütüdür. Mümkün olduğunca doğumdan sonraki en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmalı, ancak tam enteral beslenemeyecek bebeklere ilk saatten itibaren enerji ve protein ihtiyacını karşılayacak total parenteral beslenme hemen başlatılmalıdır (1). Zamanla bebek tolere ettikçe enteral beslenme artırılırken parenteral beslenme desteği azaltılır ve kesilir (1).

Prematürelerin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin enteral beslenmelerine doğum sonrası erken dönemde prematürite, entübasyon ve mekanik ventilatöre bağlanmalarını gerektiren akciğer fonksiyonlarının olgunlaşmamış olması, hipotermi, enfeksiyonlar ve hipotansiyon gibi tıbbi sorunlar nedeniyle erken başlanamaz, beslenme çoğunlukla gecikir (1).

Ayrıca beslenmenin hızlı artırılmasının beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolit (NEK)'e sebep olması endişesi ile erken enteral beslenme daha da gecikir. İlk haftalarda yeterli enteral beslenemeyen prematüreler için total parenteral nutrisyon (TPN) hem intrauterin büyüme kısıtlılığını düzeltmek hem de doğum sonrası büyüme geriliğini önlemek için şarttır (1).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde TPN çeşitli endikasyonlar ile hayati bir tedavi olarak kullanılmaktadır. En sık kullanım alanını prematüre bebekler oluşturmaktadır ve bu bebeklerde genellikle iki hafta ve üzerinde kullanım gerekmektedir (2).

Prematüre bebeklerde fetal hayattaki anneden olan protein, lipid ve enerji akışı göz önüne alınarak doğar doğmaz TPN başlanması son derece önemlidir. Özellikle yüksek miktarda proteinin ilk gün başlanmasının

nöromotor gelişimi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde ilk gün önerilen protein miktarı 3 g/kg/gün olup doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde 4 g/kg/gün, >1000 g olan bebeklerde ise 3,5 g/kg/güne çıkılması önerilmektedir. Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada yüksek protein kullanımının iyi tolere edildiği ve ciddi metabolik sorunlara yol açmadığı gösterilmiştir. Ancak başta kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K) olmak üzere serum elektrolitlerini içeren biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ünitemizde önceki yıllarda ilk gün düşük protein (DP) başlayıp, kademeli olarak arttırma şeklinde TPN uygulaması yapılmakta iken (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) 2011 yılından beri önerilen şekilde ilk gün yüksek protein (YP) başlanmaktadır.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde TPN kullanımının metabolik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.1. Prematürite

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 37 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir (3).

37 gebelik haftasından erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postterm veya postmatür olarak kabul edilirler. "Prematüre bebek" dendiğinde 23 gebelik haftası ile 36 gebelik haftası +6 günlük arasında doğmuş bebekler olarak anlaşılmaktadır. Prematüre bebekler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre olarak kabul edilir. Doğum ağırlığı 2500 g'ın altında olması, düşük doğum ağırlığı (DDA); 1500 g'ın altında olması, ÇDDA; 1000 g'ın altında olması, ileri derecede düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanır (ADDA) (3).

Neonatoloji bilim alanındaki gelişmeler ve tedavi politikalarındaki değişikliklere bağlı olarak perinatal mortalite özellikle gelişmiş ülkelerde dramatik olarak azalmış, ÇDDA bebeklerin yaşam oranları %50'den %85'e yükselmiştir (4,5). Yüksek gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlığı oranı %7,0, orta gelirli ülkelerde %16,5, düşük gelirli ülkelerde ise %18,6 olarak bildirilmektedir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nden son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı %12,7, DDA doğum oranı %8,2 ve ÇDDA ile doğan bebeklerin oranının %1,4 olarak bildirilmiştir (7). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye'de DDA bebeklerin oranı ise %11'dir (8).

Perinatal bakım alanındaki gelişmeler ÇDDA ve ADDA preterm bebeklerde sağkalım oranlarını arttırmıştır. Günümüzde artık yenidoğan

yoğun bakım ünitelerinin temel sorunu bu bebekleri yaşatmak değil, morbiditeyi azaltmak haline gelmiştir. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)'nin, doğum ağırlığı 501-1500 g arasında olan prematürelerin 1995-1996 yılları ile 1997-2002 yıllarındaki mortalite ve morbiditesini karşılaştırdığı çalışmasında sağkalımın 1 puan artarak %84'den %85'e çıktığı, önemli neonatal morbiditeler (bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (İVH), NEK) gibi olmaksızın sağkalım oranının değişmeyerek %70 olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde sağkalım oranları 501-750 g için %55, 751-1000 g için %88, 1001-1250 g için %94, 1251-1500 g için %96 olarak bulunmuştur (9).

Preterm bebeklerde azalan mortaliteyle birlikte pulmoner ve nörogelişimsel morbiditeler giderek artmaktadır (10,11). Nutrisyonel koşulların iyileştirilmesine yönelik önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen neonatal morbiditeler önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir.

Preterm doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, infeksiyon (L.monocytogenes, B Grubu streptokoklar, idrar yolu infeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16, anne yaşı >35, düşük sosyoekonomik kültür düzeyi) yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü (EMR) ve bazı ilaçlardır (3). Mevcut risklere rağmen preterm doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasada, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir (12). Preterm doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir (3).

1.2. Prematüre Bebeğin Beslenmesi

Günümüzde beslenmenin de hastaya verilen tedaviler kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Hem çocuklarda hem erişkinlerde her yaşa ve bireyin sağlık durumuna göre besin gereksinimleri değişir. Fakat beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubu, en hızlı büyüme seyri gösteren yenidoğanlar, özellikle prematüre bebeklerdir. Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamaya başlaması ve bu bebekleri enteral beslemenin erken dönemde mümkün olmaması, parenteral beslenmenin önemini ortaya çıkarmıştır.

Term ve prematüre bebeklerde erken enteral beslenmenin yapılamadığı veya enteral alınan miktarın gerekli kalori ve besin ihtiyacını karşılayamadığı durumlar TPN gerektirir. Kısa süreli enteral beslenemeyecek veya hidrate edilmesi gereken, elektrolit, asit-baz dengesizliği olan bebeklerde, sadece glukoz ve güne/kan biyokimyasına uygun elektrolit içeren sıvılar ile (parsiyel) parenteral nutrisyon (PN) yapılması yeterli olabilir (1).

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel amaç inutero büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdüreceği şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) önerileri bu standarda nasıl ulaşılabileceğine dair bir protokol içermemektedir. Literatürde bu önerileri destekleyen veya reddeden kanıta dair veri bulunmamaktadır. İdeal olarak prematüre doğmuş bir bebeğin büyüme hızının aynı gestasyonel yaştaki bir fetüsün büyüme hızı kadar olması gerektiği kabul edilmektedir. Bu nedenle fetal beslenme göz önüne alınarak preterm bebeklerde optimal beslenme belirlenmeye çalışılmaktadır.

Özellikle 32 haftadan küçük veya enteral alımı kısıtlı olan tüm prematüre bebeklere hastanedeki ilk saatten itibaren TPN desteğine hemen başlanmalıdır. Zamanla bebek tolere ettikçe enteral beslenme artırılırken parenteral beslenme desteği azaltılarak kesilmelidir (1).

Prematürelerin özellikle ÇDDA bebeklerin enteral beslenmelerine doğum sonrası erken dönemde prematürite, entübasyon ve mekanik

ventilatöre bağlanmalarını gerektiren akciğer fonksiyonlarının olgunlaşmamış olması, hipotermi, enfeksiyonlar ve hipotansiyon gibi tıbbi sorunlar nedeniyle erken başlanamaz, beslenme çoğunlukla gecikir. Ayrıca beslenmenin hızlı artırılmasının beslenme intoleransı ve NEK'e sebep olması endişesi ile erken enteral beslenme daha da gecikir. İlk haftalarda yeterli enteral beslenemeyen prematürelere için TPN hem intrauterin büyüme geriliğini (İUBG) düzeltmek, hem de doğum sonrası büyüme geriliğini önlemek için şarttır. Bu nedenle prematüre bebekler ile enteral beslenemeyecek kadar hasta olan bebekler yaşamın ilk iki saati içinde parenteral beslenmeye başlanmalıdır.

1.2.1. Term ve Prematüre Bebeğin Parenteral ve Enteral Sıvı, Elektrolit, Enerji ve Besin Gereksinimi

Yenidoğanın sıvı, elektrolit, protein, enerji, karbonhidrat ve lipid gereksinimleri gebelik haftası, doğum ağırlığı, postnatal yaş, intrauterin büyüme geriliğinin olup olmaması ve klinik faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Özellikle prematürelerin metabolik dengesizliklerinin olduğu doğumun ilk haftasında ve bebek stabilize olduktan sonraki haftalarda büyümenin sağlanabilmesi için, farklı gereksinimleri olabilmektedir (1).

Prematüre bebeklerde hipervolemi, hipovolemi dehidratasyon kolay gelişebildiğinden sıvı dengesi yakın izlenmelidir (1).

Bebeğin sıvı ve elektrolit tedavisi günlük tartı, idrar miktarı, idrar dansitesi, elektrolit, kan üre azotu (BUN)/üre ve kreatin değerleri de göz önüne alınarak düzenlenir (1).

Term bebekler ilk 4-7 günde doğum ağırlıklarının ortalama %5-10'unu, prematüre bebekler ise ortalama %15'ini kaybedebilirler. Doğum ağırlığını geri kazanma term bebeklerde en geç 15 güne kadar sağlanırken prematürlerde bu süre 20 günü bulabilir (1).

Ciltten sıvı kayıplarının fazla olduğu ilk günlerde bebeğin gebelik haftası ve postnatal yaşına uygun ısıtılmış ve nemlendirilmiş küvöz kullanılması büyük önem taşır (1).

Patent duktus arteriosus (PDA), NEK, BPD gibi durumlarda, olumsuz etkileri nedeniyle aşırı sıvı verilmesinden kaçınmak gerekir (1).

İlk birkaç gün idrar miktarı azken, sonrasında idrar miktarındaki artışa paralel sıvı gereksinimi artacaktır. Diğer yandan deriden kaybın üçüncü günden sonra azaldığı gözönünde bulundurulmalıdır (1).

İlk seçilecek sıvı miktarı bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası ve postnatal yaşına göre değişiklik gösterir (Tablo 1). Term bebeklerde 60-70 ml/kg/gün gibi daha kısıtlı bir sıvı miktarı ile başlanıp böbrek işlevleri olgunlaştıkça büyümeye ve su kaybını yerine koymaya izin verecek şekilde günlük 10-20 ml/kg/gün artırılarak 130-150 ml/kg/gün düzeyine erişilir. Prematürelere sıvı elektrolit dengesi için dinamik bir izlem gerekir. Özellikle fark edilmeyen sıvı kayıpları fazla olduğundan prematürelere ilk gün 80-100 ml/kg/gün gibi daha yüksek sıvı miktarı ile başlanıp günlük 10-20 ml/kg/gün artışlarla 120-180 ml/kg/gün düzeyine kadar erişilir (1).

Tablo-1: Prematürelere doğum ağırlıklarına ve postnatal yaşa göre sıvı gereksinimleri

Doğum Ağırlığı (gram)	1-2. gün	3-7. gün	8-30. gün
<750	100-200	120-200	120-180
750-1000	80-150	100-150	120-180
1001-1500	60-100	80-150	120-180
>1500	60-80	100-150	120-180

Diürez dönemi başlamadan sodyum ve potasyum eklenmesi gerekmez. Yenidoğanın enerji gereksiniminin belirlenmesi parenteral beslenmenin düzenlenmesinde ilk adımdır. Prematüre bebekler glikojen depolarının azlığı nedeniyle düşük enerji rezervlerine sahiptirler. Sağlıklı prematüre bebeklerin metabolik gereksinimleri için ve büyümeyi intrauterin büyüme hızına yakın düzeyde sürdürebilmek için gerekli olan günlük enerji miktarı 110-130 kcal/kg'dır. Zamanında doğan bebeklerde günlük enerji gereksinimi 100-120 kcal/kg'dır (1). Hastalık durumunda ise (akut solunumsal hastalık, kronik akciğer hastalığı, NEK vb.) günlük enerji gereksinimi artar. Dekstroz solüsyonunun %10'luk formu 0,34 kcal/ml, lipid solüsyonlarının %10'luk formu 0,9 kcal/ml, %20'lik formu 1,1 kcal/ml enerji sağlar. Protein dışı kaynaklardan gelen enerji yeterli olmazsa aminoasitler enerji elde etmek

için yıkılır. Bu nedenle nitrojen ile protein dışı enerji kaynakları arasındaki dengenin uygun (Protein/Enerji oranı: 3-4 g/100 kcal) olması önerilmektedir (1).

1.2.2. Amino Asitler

Amino asitler vücudun yapıtaşları olan proteinleri oluştururlar. Fetal enerji üretimi ve büyüme için öncelikle amino asitler kullanılır. Özellikle ilk iki trimesterde enerji için glukoz ve lipid kullanımı en az düzeydedir, bu nedenle gebelik haftası küçüldükçe protein gereksinimi artar (1).

Prematüre bebeklerde protein ihtiyacı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (12). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça büyüme hızı ve protein kaybı artar (13). Ortalama protein gereksiniminin 3-3,5 g/kg/gün olduğu hesaplanmıştır (büyüme için 2,2-2,5 g/kg/gün, kayıplar için 1 g/kg/gün) (1). Yaşamın ilk günlerinde yalnızca intravenöz glukoz alan prematüreler günde protein rezervlerinin %1'ini kaybeder (13). Bu süre ne kadar uzarsa sonradan kapatılması o kadar zor olan protein açığı oluşacaktır. Oysa bu dönem normalde vücutta en fazla protein birikiminin olduğu dönemdir.

Prematüre bebeklerde doğumla birlikte plasental beslenmenin kesilmesi ile zaten düşük olan enerji depoları nedeniyle metabolik şok gelişir, eğer hemen yeterli enerji ve protein verilmeye başlanmazsa protein katabolizması ortaya çıkar (14). Bu nedenle proteine erken başlanması pozitif nitrojen dengesini elde etmek için çok önemlidir. Erken aminoasit infüzyonu protein yıkımının engellenmesini sağlar. Bu yönde yapılan çalışmalar aşırı preterm bebeğe doğum sonrası saatler içinde (2 saat) en az 1,5 g/kg/gün ancak tercihen 3 g/kg/gün parenteral protein başlanmasını ve 4 g/kg/gün miktarına arttırılmasını önermektedir (15,18). Çalışmalar erken ve hızlı aminoasit uygulanmasının iyi tolere edildiğini, pozitif nitrojen balansının desteklendiğini ve metabolik asidoz, plazma BUN, amonyak ve amino asit düzeylerinde klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadan glukoz toleransında iyileşme ve insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi sıklığında azalma sağladığını ve doğum ağırlığına erken ulaşmayı sağladığı göstermiştir (19,21).

Uzun dönem nörolojik gelişimin üzerine olan olumlu etkileri bilinmektedir. Genellikle yaşamın ilk günlerindeki sıvı kısıtlamaları nedeniyle istenilen düzeyde protein verilemeyebilir; ancak mümkün olan en yüksek düzeyde verilmeye çalışılmalıdır. Bununla birlikte bu öneri hakkında dikkatli olunması gerektiğini vurgulayan çalışmalar da vardır (22,23).

Protein dışı kaynaklardan gelen enerji yeterli olmazsa aminoasitler enerji elde etmek için yıkılır. Bu nedenle nitrojen ile protein dışı enerji kaynakları arasındaki dengenin uygun (protein/enerji oranı: 3-4 g/100 kcal) olması önerilmektedir (14). Proteine bağlı büyüme için 1-1,5 g/kg/gün ve üzeri protein alımı olmalıdır. Artan protein alımı, beraberinde yaklaşık 30-50 kcal/kg/gün üzeri miktarlarındaki enerji alımı ile protein birikiminde yani büyümede artış ile sonuçlanır (24). ADDA bebeklerde 2-2,5 g/kg/gün protein ile ve 35-50 kcal/kg/gün enerji ile pozitif nitrojen dengesi sağlandığı gösterilmiştir. Vücut düşük enerji alımında da proteinleri kullanabilmektedir. Ancak 30-60 kcal/kg/gün nonprotein enerji sağlandığında proteinin kullanımı ve vücutta birikimi daha iyi olmaktadır. Aşırı yağ depolanmasını ve aşırı CO₂ üretimini önlemek için karbonhidratlar ile yağlar arasında da bir denge olmalıdır. Kalorinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %30-35'inin de yağlardan gelmesi idealdir (25). Protein alımıyla birlikte BUN düzeylerinin yükselmesi bu solüsyonların erken dönemde ve yüksek miktarlarda kullanımını engelleyebilmektedir. Ancak bu bebeklerin fetal hayatta proteinleri enerji kaynağı olarak da kullandıkları düşünülecek olursa yükselen üre düzeylerinin buna bağlı olduğu anlaşılabilir. Ayrıca BUN enteral beslenen stabil preterm bebeklerde yeterli protein desteğininin bir göstergesi olarak belirtilmiştir (26). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip ve hidrasyonu yeterli olan pretermde 5 mg/dl'nin altında BUN düzeyleri yetersiz intravenöz protein alımını gösterir (13). BUN düzeyi için normal aralık net olarak belirlenmemiştir. Arslanoğlu ve arkadaşları ideal aralığı 9-14 mg/dl olarak, 20 mg/dl üzeri değerleri yüksek olarak belirtmişlerdir (26). Postnatal dönemde amino asit infüzyonununun başlanması ayrıca endojen insülin salınımını uyarak ADDA bebeklerde sık görülen

glukoz intoleransını da azaltmakta ve uygulanan glukoz infüzyon hızının artırılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Amino asit solüsyonları hem esansiyel hem de özellikle yenidoğan için esansiyel olan amino asitleri içermelidir:

- Esansiyel olanlar: valin, lösin, izolösin, metiyonin, fenilalanin, tironin, lizin, histidin.
- Yenidoğan için esansiyel olanlar: arginin, sistein, tirozin, glutamin, arjinin, prolin, glisin, taurin.
- Esansiyel olmayan amino asitler: alanin, aspartat, glutamat, serin

Sistein intravenöz amino asit solüsyonlarında stabilizasyon sorunu nedeniyle bulunmamaktadır. Sonradan parenteral beslenme solüsyonlarına sistein eklenmesi ise kalsiyum fosfor çözünürlüğünü ve önemli bir antioksidan olan glutatyon seviyesini olumlu etkilemektedir. Sistein hidroklorid için güncel öneri maksimum 120 mg/kg dozu aşmayacak şekilde 40 mg/g amino asit olarak eklenebileceği şeklindedir. Ancak ülkemizde şu an için bulunmamaktadır (1).

Glutamin anne sütünde bulunan ve prematürelere için esansiyel olan bir amino asittir. Ancak parenteral protein solüsyonlarında stabilite sorunları yüzünden eklenememektedir. Standart amino asit solüsyonları glutamin eklenen protein solüsyonları ile karşılaştırıldığında protein birikimi veya kilo alımında iyileşme gösterilememiştir. Glutamin eklenmesinin büyümeye, NEK gelişimine, enteral beslenme toleransına ve mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir (1).

Ülkemizdeki amino asit solüsyonları iki çeşittir:

1. Primene (%10): Fetal veya neonatal kordon kanı düzeylerinden esinlenerek hazırlandığı için prematürelere tercih edilir. Esansiyel ve yarı esansiyel amino asitleri içerir. Çözünme ve stabilizasyon sorunları nedeniyle yarı esansiyel amino asitler (tirozin, glutamin, sistein) çok düşük miktardadır.
2. Trophamine (%6): Sağlıklı, term, anne sütü alan, 30 günlük bebeklerin plazma aminoasit konsantrasyonlarına göre formüle edilmiştir. Esansiyel/esansiyel olmayan aminoasit oranı daha yüksektir ve

protein sentezini daha fazla artıran dallı zincirli aminoasitler (lösin, izolösin, valin) içerir. TPN ile ilişkili kolestaza daha az neden olur ve içerdiği sülfidler antioksidan etkiye sahiptir.

Günümüzde kullanılan aminoasit solüsyonlarının birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir ve var olan solüsyonlar prematürelere tüm gereksinimlerini karşılayamamaktadır. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır (1).

1.2.3. Glukoz

Glukoz anneden bebeğe fetal enerji tüketimine uygun bir hızda transfer edilir. Glukoz yenidoğanın ana enerji kaynağıdır. Glikojen olarak depolanır; ancak glikojen esas olarak üçüncü trimesterde depolandığı için prematüre bebeklerde miktarı çok sınırlıdır. Doğum ağırlığı <1000 g olan bebekler yaklaşık 4-5 gün yetecek enerji rezervleriyle doğarlar. Diğer enerji kaynaklarından ketonlar yağ depolarının yetersizliği nedeni ile az miktarda bulunur. Bu nedenle prematüre bebekler enerji metabolizması için yüksek oranda ve devamlı glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar (27).

Güvenli plazma glukoz konsantrasyonunun alt ve üst sınırları konusunda tam bir fikir birliği olamamakla birlikte 60-150 mg/dl arasında olması amaçlanır.

Yaşamın ilk gününden itibaren prematüre bebeklere glukoz infüzyonu başlanmalıdır. Glukoz infüzyonuna 4-6 mg/kg/dk başlanır, kan şekeri izlemi ile 2 mg/kg/dk artırılarak 10 mg/kg/dk'ya ulaşılır. Gerekirse maksimum 12 mg/kg/dk'ya çıkılabilir. CO₂ retansiyonu gelişebilecek ciddi solunum sıkıntılı bebeklerde 10 mg/kg/dk'da kalınabilir. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde ilk günlerde sıklıkla hiperglisemi görüldüğünden, bu bebeklerde glukoz infüzyonuna 4 mg/kg/dk ile başlanabilir.

Doğum, ortam sıcaklığının değişmesi, hipovolemi, kan basıncı düşüklüğü, sepsis gibi durumlarda salgılanan adrenalin, noradrenalin gibi stres hormonları (ve sıklıkla kullanılan dopamin, dobutamin) insülinin salınımını ve doku düzeyindeki etkisini azaltıp glikojen yıkımını artırarak hiperglisemiye neden olur (28). Diğer stres hormonlarından glukagon glikojen yıkımını artırır, kortizol protein yıkımını ve glukoneogenezi artırır. İntravenöz

lipid infüzyonu glukozun oksidasyonunu azaltıp, glukoneogenezi artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur (29). Hiperglisemi, kan şekeri >125 mg/dl veya plazma glukoz değeri >150 mg/dl olarak tanımlanır. Girişimde bulunulması gereken değerler ise genellikle 180 mg/dl'nin üzerinde ve glukozürinin (>+2) eşlik ettiği değerlerdir (1).

Daha yüksek aminoasit konsantrasyonlarının verilmesi insülinin endojen sekresyonunu artırarak hiperglisemi görülmesi sıklığını azaltır. (1) Aşırı glukoz verildiğinde enerji ve glikojen depolanması için gerekli miktar aşılır, bunun sonucunda bazal metabolik hız artar, yağ depolanması ve kolestaz gelişir (30,31).

1.2.4. Lipid

Preterm bebek kısıtlı endojen lipid depolarına sahiptir. Son trimestere kadar fetal yağ alımı minimaldir ve fetal enerji metabolizması yağlara değil glukoz ve aminoasitlere bağlıdır. Lipidler ise ancak gebeliğin son dönemlerinde enerji kaynağı olarak ağırlıklı rol oynamaya başlarlar. Postnatal dönemde fetal dönemden farklı olarak ağırlıklı enerji kaynağının lipidlerden oluşması bu bebeklerin fizyolojik gereksinimlerine uymamaktadır. Prematüre bebekte yaşamın ilk günlerinde lipid verilmesi esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliğinin önlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle postnatal beyin gelişiminde önemli olan linoleik ve linolenik asidin eksikliği önlenmelidir. Hem linoleik hem de linolenik asit eksikliği 0.5-1 g/kg/gün kadar lipid verilmesiyle önlenebilir (1).

Yenidoğanlarda İV lipidin erken başlanması ve/veya hızlı artırılmasının; lipid intoleransı, hiperglisemi, immün sistem, bilirubin metabolizması ve hipoksemi, pulmoner hemoraji, pulmoner vasküler direnç artışı, akciğer lipid embolisi ve kronik akciğer hastalığı gelişme sıklığını etkilemediği bildirilmiştir. ÇDDA bebeklerde parenteral lipid kullanımı ile ilgili 14 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde ilk 2 gün içinde lipid başlanmasının iyi tolere edildiği, önemli bir yan etkiye neden olmadığı saptanmıştır (32).

ÇDDA bebeklerde özellikle düşük enerji alımı durumlarında yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, eğer dışarıdan yeterli yağ

verilmezse 72 saat içinde EYA eksikliği gelişebilir (1). Prematüre bir bebekte IV lipid solüsyonunun yaşamın ilk gününde 0,5-1 g/kg/gün olacak şekilde başlanması, aşamalı olarak artırılarak 3 g/kg/gün düzeyine kadar çıkılması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 150 mg/dl EYA postnatal beyin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. Trolli ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada erken lipid desteğinin ADDA bebeklerde birinci yaşta nörolojik gelişim düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Bu sonuç erken başlanan lipid ve poliansatüre yağ asitlerinin nörogelişimsel sonuçlara olumlu etkisini vurgulamaktadır. Başka bir çalışma nöronal gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından omega-3 esansiyel yağ asitlerinin omega-6 esansiyel yağ asitlerinden daha önemli olduğunu göstermiştir (34). Ayrıca zeytin yağı bazlı intravenöz lipid emülsiyonlarının daha antioksidan ve tolere edilebilir olması nedeni ile soya bazlı lipid emülsiyonlarına göre daha fazla tercih edilmesi önerilmektedir (35).

Mevcut olan lipid solüsyonlarından %20'lik olanların metabolize edilmesi daha kolay olduğundan %10'luk solüsyonlara göre daha fazla tercih edilirler. Hiperbilirubinemde lipid solüsyonundaki yağ asitleri albüminle bilirubin bağlanması yönünden yarışacaklarından verilen lipid dozu EYA eksikliği gelişimini engelleyecek düzeye çekilebilir. Ciddi asidoz, orta-yüksek bilirubin düzeyi, düşük serum albumin konsantrasyonu olan ÇDDA bebeklerde lipid infüzyon hızı dikkatli artırılmalıdır (36). Lipidler pulmoner disfonksiyona neden olabilir. Ancak beraberinde sepsis veya asidoz varlığının kronik akciğer gelişmesinde daha fazla etkisi bulunmaktadır (37). Yaşarken intravenöz lipid tedavisi uygulanan bazı bebeklerin postmortem incelemelerinde saptanan pulmoner lipid embolilerinin intravenöz lipid tedavisi ile ilişkisinin olmadığı, bu hastalarda sıklıkla görülen asidoz veya sepsis nedeniyle bozulan lipid metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (37). Çünkü yaşarken hiç intravenöz lipid almamış hastalarda bile benzer bulgular saptanmıştır. Linoleik asit ve α -linoleik asidin uzun, doymamış türevleri çeşitli eikozanoid serilerinin öncülleridir, çalışmalarda vazoaaktif prostanoid sistem öncüllerinin yapımındaki artışın pulmoner vasküler tonus ve kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu

gösterilmiştir (38,39). Bu etkiler bugün kullanılmayan çok yüksek lipid infüzyon hızlarında (>5-6 g/kg/gün) belirgin olsa da lipidlerin pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde dikkatli kullanılması önerilmektedir (36).

Lipid infüzyonunda izlem: Yenidoğanlarda trigliserid izleminin gerekliliği ve sıklığı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak lipid toleransının yetersiz olduğu <1000 g prematürelere ve ağır hasta riskli yenidoğanlar (kolestaz, karaciğer hasarı, ağır akciğer hastalığı/ pulmoner hipertansiyon) gibi seçilmiş gruplarda özellikle doz artırımlarında ve ardından haftalık olarak trigliserid düzeyi izlenebilir. Lipozomal amfoterisin B ve hidrokortizon gibi bazı ilaçlar da kan trigliserid düzeylerinde artışa neden olabilirler. Enteral beslenmeyi tolere eden ve parenteral nutrisyon desteği azaltılmakta olan bebeklerde rutin trigliserid monitorizasyonuna gerek yoktur (1).

Kan örneklerinde lipemik serum fark edilen durumlarda ya da maksimum lipid miktarına ulaşıldıktan sonra uygun şekilde alınan kan örneğinde trigliserid değeri 200-250 mg/dl'nin üzerinde bulunduğunda lipid infüzyonun azaltılır. European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition (ESPGHAN) serum trigliserid düzeyi >250 mg/dl olduğunda lipid dozunu azaltmayı (0,5 g/kg/gün) önermektedir. American society for parenteral and enteral nutrition (ASPEN) ise, trigliserid düzeyi >200 mg/dl olduğunda lipid emülsiyonunun 24 saat kesilmesini ve düzey düştüğünde tekrar 0,5-1 g/kg/gün başlanmasını önermektedir. Trigliserid düzeyi ölçümü için kan alınırken lipid infüzyonunun kesilmesine gerek yoktur (1).

Lipid infüzyonunun azaltılması gereken durumlar: Sepsis, kan değişimi sınırında hiperbilirubinemi, hipoksinin kontrol altına alınamadığı ağır respiratuar distres sendromu (RDS) ve/veya pulmoner hipertansiyondur. Ağır RDS ve/veya pulmoner hipertansiyonda middle chain trigliserit (MCT) içeren lipid solusyonları tercih edilebilir (1).

Lipid infüzyonunun 2-3 haftadan uzun sürmesi parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalığına (PBİK) yol açabilir. Kolestaz varlığında lipid infüzyonu; 1 g/kg/gün, haftada 2-3 kez verilmek üzere azaltılmalıdır. Balık

yağı (Omegaven) içeren lipid preparatları kolestazlı olgularda tercih edilebilir. Tam enteral beslenme tamamlandıktan sonra bu sorunlar genellikle düzelir (1).

Karnitin yenidoğanlar için esansiyel kabul edilmektedir. Karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin kullanımında yararlı olduğu düşünülse de uzun süreli parenteral beslenme alanlara erken eklenmesinin klinik önemi gösterilememiştir. İki-dört haftadan daha uzun süre TPN alan bebeklerde kan düzeyine bakılarak düşük saptananlarda 50 mg/kg/gün dozda üç gün verilebilir (1).

1.2.5. Mineraller

Sodyum, potasyum ve klor yaşam için esansiyel olan minerallerdir. ÇDDA bebeklerin sodyum alımları sıvı dengesinin ilk fazında BPD riskini azaltmak için kısıtlanmalıdır. Sodyum ve potasyum kan düzeylerine göre genellikle 3. günden sonra eklenmelidir. (Potasyum diürez başlayana kadar eklenmemelidir.) Sodyum ve potasyum klorür, laktat veya fosfat tuzları şeklinde kullanılmalıdır. Elektrolitler sadece klorür tuzu şeklinde verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Klor genellikle sodyum klorür şeklinde verilir. Magnezyum 3-7,2 mg/kg/gün dozda verilmelidir. Kalsiyum ve fosfor ilk günden itibaren eklenmelidir. Önerilen doz; 60-80 mg/kg/gün elemental kalsiyum; Kalsiyum glukonat %10, 1 ml = 9,3 mg elementer kalsiyum içerir. Kalsiyum glukonat (%10) 7-8 ml verilince 60-70 mg kalsiyum verilmiş olur. Fosfor Önerilen doz; 40-60 mg/kg/gün (1 mmol P = 31 mg), Potasyum fosfat (1 cc) = 0,6 mmol P, 1 mmol K içerir. Glycophos (1 cc) = 1 mmol P, 2 mmol Na içerir. Potasyum fosfat solüsyonundan 2-3 cc/kg/gün (1,5-2 mmol/kg/gün) dozunda kullanılır. Bu doz aynı zamanda günlük potasyum gereksinimini (2-3 mEq/kg/gün) de karşılamış olur. TPN'de hedeflenen Ca/P oranı (mg olarak) = 1,7/1'dir. Kalsiyum ve fosforun çözünürlüğü ısıya, amino asit solüsyonunun türüne ve konsantrasyonuna, glukoz konsantrasyonuna, pH'ya, kalsiyum tuzunun türüne, kalsiyum ve fosforun eklenme sırasına, Ca/P oranına ve lipid varlığına göre değişir (1).

1.2.6. Vitaminler

TPN alan tüm bebeklere ikinci günden itibaren yağda ve suda eriyen vitaminleri içeren yenidoğana özel solüsyonlar verilmelidir. K vitamini olarak

K1 vitamini tercih edilir. TPN almakta olan bebeklere haftada bir kez, > 2000 g: 1 mg; <2000 g: 0,5 mg dozunda verilir (1).

1.2.7. Eser elementler

Yenidoğarlardakullanılmaları, gereksinimler ve verilme dozları konusunda çalışmalar ve kanıtlar yeterli değildir. Genelde eser elementler iki haftadan uzun parenteral beslenen bebeklere önerilmektedir. Gastroşisiz, gastrointestinal fistül gibi durumlar nedeni ile 2 haftadan uzun süre TPN alacağı tahmin edilen bebeklerde eser elementler daha erken dönemde verilebilir. Böbrek yetmezliğinde, kronik karaciğer hastalıklarında kolestazda (özellikle bakır ve manganez birikimi nedeniyle) kullanılmamalıdır. Kolestaz varsa manganez ve bakır kullanılmamalı, krom ve selenyum da dikkatli verilmelidir (1).

İntravenöz demir verilmesi konusunda deneyimler yetersizdir ve güvenli olduğu bilinmemektedir. Sadece ilk iki ay sürekli TPN alan bebeklere önerilebilir. Florun TPN ile uyumu ve kontaminasyon konusunda bilgileri yetersizdir ve öneriler kesin değildir (1).

Ülkemizde bulunan preparat Tracutil® 0,25-0,5 ml/gün dozda kullanılır (1).

Prematürelere doğum ağırlıklarına (<1000 g, <1500 g) ve postnatal yaşlarına göre parenteral/enteral sıvı, enerji ve besinsel gereksinimleri (Tablo 2-3)'te verilmiştir (1).

Tablo-2: Prematürelde total parenteral beslenme önerileri
(Türk Neonatoloji Derneği (TND) Beslenme Grubu)

Komponent Günde kg başına	Başlama zamanı	İlk gün, ilk saatten itibaren
	Başlangıç dozu	3 g/kg/gün
	Hedef doz	3,5-4 g/kg/gün
Glukoz infüzyon hızı(mg/kg/dk) Glukoz (g/kg/gün)	Başlama zamanı	Doğumdan sonra hemen
	Başlangıç dozu	4-6 mg/kg/dk (5-10 g/kg/gün)
	Hedef doz	10-12 mg/kg/dk (10-15 g/kg/gün)
Lipid	Başlama zamanı	İlk gün
	Başlangıç dozu	1 g/kg/gün
	Hedef doz	3 g/kg/gün
Enerji	90-115 Kcal/kg/gün	

Tablo-3: Stabil büyümekte olan prematüre bebeğin parenteral ve enteral alması gereken sıvı, enerji ve besinsel gereksinimleri

KOMPONENT	GÜNDE KİLOGRAM BAŞINA	
	PARENTERAL	ENTERAL
Su, ml	120-160	135-190
Enerji, Kcal	90-100	110-130
Protein, g	3,2-3,8	3,4-4,2
Yağ, g	3-4	5,3-7,2
Karbonhidrat, g	9,7-15	7-17
Linoleik asit, mg	340-800	600-1440
VİTAMİNLER		
Vitamin A, IU	700-1500	700-1500
Vitamin D, IU	40-160	150-400
Vitamin E, IU	2,8-3,5	6-12
Vitamin K, µg	10	8-10
Tiamin (Vitamin B1), µg	200-350	180-240
Riboflavin (Vitamin B2), µg	150-200	250-360
Pridoksin (Vitamin B6), µg	150-200	150-210
Vitamin B12, µg	0,3	0,3
Niasin, mg	4-6,8	3,6-4,8
Folik Asit, µg	56	25-50
ELEKTROLİTLER		
Sodyum, mg	69-115	69-115
Potasyum, mg	78-117	78-117
Klor, mg	107-249	107-249
MİNERALLER		
Kalsiyum, mg	60-80	100-220
Fosfor, mg	45-60	60-140
Magnezyum, mg	4,3-7,2	7,9-15
ESER ELEMANLER		
Demir, mg	100-200	2000-4000
Çinko, µg	400	1000-3000
Bakır, µg	20	120-150
Krom, µg	0,05-0,3	0,1-2,25
Manganez, µg	1	0,7-7,5
Selenyum, µg	1,5-4,5	1,3-4,5
Karnitin, mg	~3	~3

TPN alan hastanın izlemi: Beslenmede amaç fetal hayattaki beslenme hızına yakın bir büyüme düzeyinin elde edilmesidir. Bu da günde 15-20 gram kilo alımı, haftda 0,5-0,8 cm'lik baş çevresi artışı ve haftda 0,8-1,1 cm'lik boy uzaması anlamına gelir. Parenteral beslenmenin ilk günlerinde daha sık laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Sabit bir metabolik durum elde edildiğinde laboratuvar incelemelerinin sıklığı azaltılabilir.

Yenidoğanların kan hacimlerinin azlığı nedeniyle laboratuvar incelemelerinde mikroyönetemler tercih edilmeli, olabildiğince az kan alınmalı, az girişim yapılmalıdır. Özellikle prematüre bebeklerde hipervolemi, hipovolemi, dehidratasyon kolayca gelişebildiğinden sıvı dengesi yakından izlenmelidir. Günlük olarak aldığı-çıkardığı miktar, idrar çıkarımı, kan şekeri, elektrolitler, asit-baz durumu izlenmelidir. TPN alan prematürelerin izleminde TND önerileri tablo-4'de verilmiştir (1).

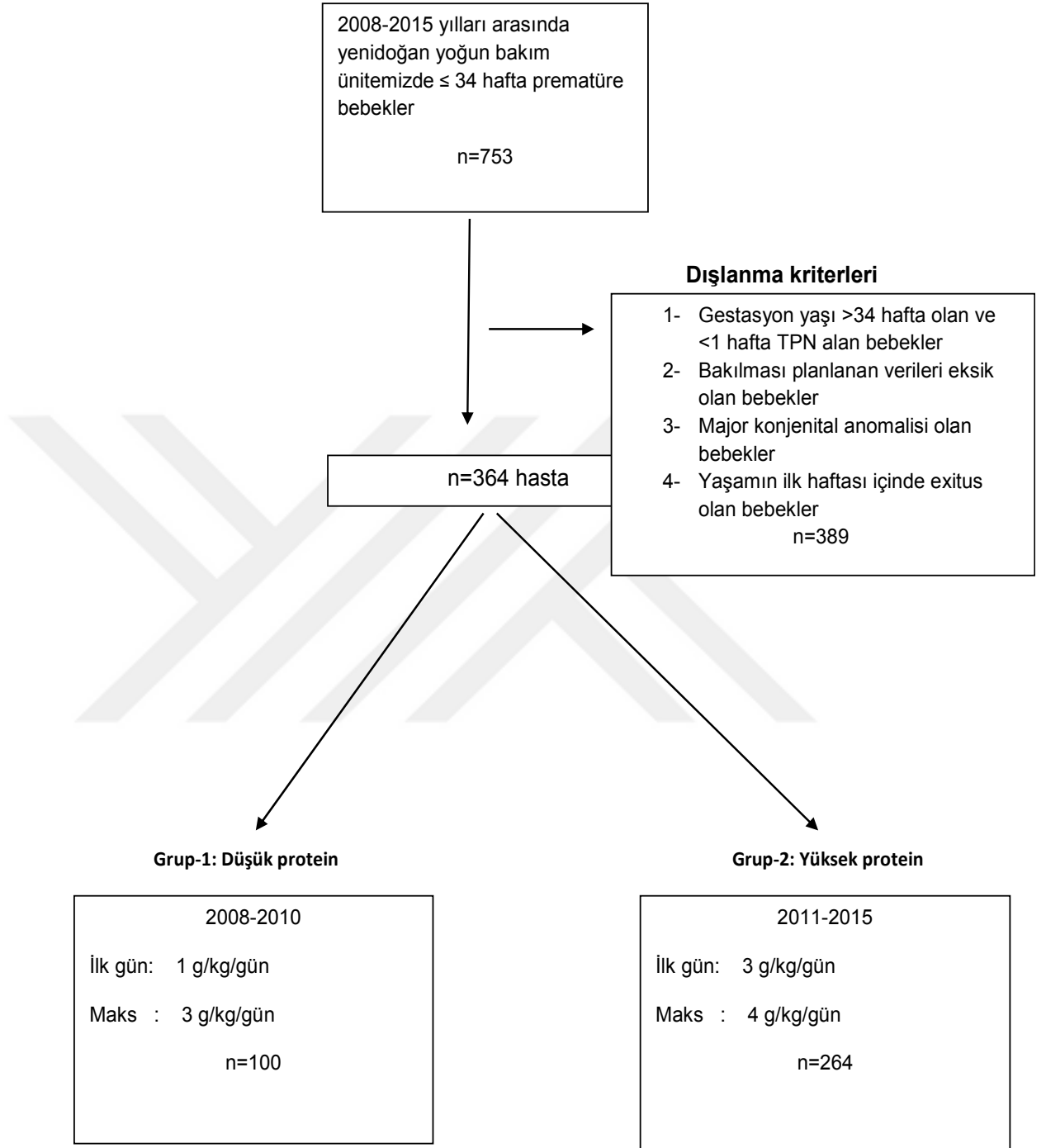
Tablo-4: Total parenteral nütrisyon sırasında izlem sıklığı

Kan şekeri	Glukoz infüzyon hızını artırırken günde 2-3 kez Sabit glukoz infüzyon hızına ulaşınca günde 1 kez
İdrar şekeri	Günde 1-2 kez
Serum elektrolitleri	Stabil olana kadar hergün, sonra haftada bir kez
Kan üre azotu (BUN)	İlk hafta 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kalsiyum, fosfat, magnezyum	İlk hafta 2-3 kez, sonra haftada 1 kez
Serum albümin	Haftada 1 kez
Tam kan sayımı	Haftada 1 kez
Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, T.Bilürubin, D.Bilürubin)	Haftada 1 kez
Serum lipidleri (total kolesterol, trigliserid)	Haftada 1 kez
Vücut ağırlığı	Her gün
Boy	Haftada 1 kez
Baş çevresi	Haftada 1 kez

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01.01.2008-31.12.2015 tarihleri arasında prematürite tanısıyla izlenen ve TPN alan bebeklerin dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza sadece üniveristemizde kadın doğum bölümü tarafından doğumu yapılan ve en az 7 gün TPN alan ≤ 34 gestasyon haftasına sahip olan bebekler dahil edildi. Dış merkezde doğmuş olup tarafımıza sevk edilen veya dış merkezde yatış öyküsü olan, 7 günden az TPN alan, major konjenital malformasyonu ve ek hastalığı olan ve dosyalarda verisi eksik olan bebekler dahil edilmedi.

Çalışma; Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 22/03/2016 tarih ve 2016-5/26 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı. Toplam 753 hasta dosyası değerlendirildi; 389 olgu çalışma dışı bırakıldı, çalışmaya 364 hasta dahil edildi (Şekil-1).



Şekil-1: TPN alan prematürelere DP ve YP uygulamasına göre dağılımı

Olgulara ait bilgiler elektronik dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. TPN uygulaması yapılan prematürelere ilk gün DP başlanıp kademeli olarak artırılan 1. grup 2008-2010 yılları arasındaki takip edilen prematürelere (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) ve ilk gün YP başlayıp kademeli olarak artırma şeklinde TPN uygulaması yapılan prematürelere 2. grup 2011-2015 yılları arasında takip edilen prematürelere (YP; ilk gün 3 g/kg/gün, başlanıp 4 g/kg/gün'e kadar arttırılan) olarak iki gruba ayrıldı. Prematürite nedeniyle takip edilen yenidoğanların neonatal ve maternal demografik özellikleri, klinik sonuçları, metabolik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Demografik özellikler:

- **Neonatal özellikler:** gestasyon haftası (GH), doğum ağırlığı, doğum şekli (normal vajinal yol (NVY), sezeryan (C/S), Activity Pulse Grimace Appearance Respiration (APGAR) 1-5. dakika skoru, cinsiyet, gestasyonel yaşa göre küçük doğum ağırlığı (SGA), antenatal steroid kullanımı.
- **Maternal özellikler:** preeklampsi, gestasyonel diabetes (GDM), EMR, koryoamniyonit.

Klinik sonuçlar: Yenidoğan izlemi sırasında gelişen respiratuvar distress sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), İVH, NEK, PDA, Sepsis gelişimi açısından incelendi. İzlemede prematürlerin enteral başlama zamanı (gün), tam enteral başlama zamanı (gün), anne sütü ve mama kullanma oranları ve TPN alma süresi (gün), hastanede yatış süresi (gün), mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), non-invaziv ventilasyon alma süresi (gün) kaydedildi. Bu prematürelerin yenidoğan yoğun bakıma yatış ve çıkış persentilleri kaydedildi ve değerlendirildi.

BPD; postmenstrual 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı ve hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı (40). İVH; kranial ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (41). ROP; uluslararası ROP sınıflandırmasına, NEK modifiye Bell kriterlerine göre değerlendirildi (42-44). Sepsis tanısı klinik bulgular ile

birlikte kültür kanıtlı üreme olmasına göre kaydedildi (45). PDA; duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması olarak tanımlandı, tanı ekokardiografik (EKO) değerlendirme ile kondu (46). SGA bebekler gestasyonel haftasına göre Lubhenco'nun büyüme eğrisine göre belirlendi (47).

Metabolik ve biyokimyasal parametreler: prematürelerin yenidoğan yoğun bakımında ki izleminde postnatal 0-1-3-7-14. günlerde bakılan BUN, kreatin, sodyum (Na), Ca, K, P, magneziyum (Mg), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total ve direkt bilürubin, glukoz, total protein, albümin ve postnatal 3-7-14. günlerde bakılan D vitamini, parathormon (PTH), total kolesterol, trigliserid (TG), gama-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) sonuçları kaydedildi.

Prematüre bebeklerin dosyaları; Olgu veri hasta çalışma formu (Ek-4) ile değerlendirildi.

Referans değerler: Olguların metabolik ve biyokimyasal labaratuvar parametreleri TND'de belirtilen referans değerlere göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldı ve 2 grup karşılaştırıldı. Serum BUN düzeyi 10-16 mg/dl arası normal kabul edildi, serum kreatin düzeyi >1 mg/dl yüksek kabul edildi, serum Na düzeyi 135-145 mmol/l arası normal kabul edildi, serum Ca düzeyi 7,1-10,5 mg/dl normal kabul edildi, serum K 3,5-5 mmol/l arası normal kabul edildi, serum P düzeyi 4,5-8,5 mg/dl arası normal kabul edildi, serum Mg düzeyi 1,8-3 mg/dl arası normal kabul edildi, serum AST >50 IU/l yüksek kabul edildi, serum ALT >50 IU/l yüksek kabul edildi. Serum direkt bilürin >1 mg/dl, serum TG ve total kolesterol >200 mg/dl kolestaz lehine yüksek kabul edildi, serum ALP >450 IU/l yüksek kabul edildi, serum GGT 8-127 IU/l normal kabul edildi (1,48).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veri toplama formu aracılığıyla toplanan veriler SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programına girildi ve istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare ve Fischer'in kesin Ki-Kare testiyle incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01/01/2008-31/12/2015 tarihleri arasında prematürite tanısıyla izlenen ve TPN alan 364 yenidoğan dahil edildi.

Çalışmaya %51'i (n=186) erkek, %49'u (n=178) kız olmak üzere toplam 364 yenidoğan alındı. Olguların gestasyonel haftaları 24 ile 34 hafta arasında değişmekte olup, ortalama $30,03 \pm 2,2$ hafta olarak saptandı. Doğum ağırlıkları 585 ile 2660 gram arasında değişmekte olup, ortalama $1356 \pm 38,9$ gram idi. Olguların %45,3'üne (n=165) antenel steroid uygulaması yapılmış olduğu tespit edildi. Olguların 1. dakika APGAR skorları 0 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $5,3 \pm 2,2$ olarak saptanırken, 5. dakika APGAR skorları 0 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $7,3 \pm 1,7$ olarak saptandı.

DP ve YP alan iki grup demografik özellikleri bakımından karşılaştırıldığında gestasyon haftaları, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Diğer özellikler bakımından fark yoktu. Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı tablo 5'te verildi.

Tablo-5: Neonatal özelliklere göre demografik dağılım

Neonatal özellikler	Grup 1 (Düşük Protein) n=100	Grup 2 (Yüksek Protein) n=264	Toplam n=364	P
Gestasyonel yaş (hafta) ort±SD (min-maks)	30,44±2,2 (24-34)	29,88±2,2 (24-34)	30,03±2,2 (24-34)	0,036
Doğum ağırlığı (gram) ort±SE (min-maks)	1353,1±32,3 (810-2660)	1357±52,2 (585-2600)	1356±38,9 (585-2600)	0,957
APGAR 1. Dakika skoru ort±SD (min-maks)	4,8±2,3 (1-10)	5,5±2,2 (0-9)	5,3±2,2 (0-10)	0,008
APGAR 5. Dakika skoru ort±SD (min-maks)	6,8±1,7 (3-10)	7,5±1,7 (0-10)	7,3±1,7 (0-10)	0,001
Erkek cinsiyet n (%)	51 (51)	135 (51,1)	186 (51,1)	0,537
SGA n (%)	13 (13)	37 (14)	50 (13,7)	0,475
Sezeryan n(%)	76 (76)	214 (81)	290 (79,6)	0,177
Antenatal steroid n (%)	52 (52)	113 (42,8)	165 (45,3)	0,073

ort= Ortalama, SD= Standart deviasyon, SE=Standart error, min= Minimum, maks= Maksimum, SGA= Düşük gestasyonel hafta (<10 persentil)

Gebelik izlemleri sırasında 154 annede (%42,3) preeklampsi, 34 annede (%9,3) gestasyonel diyabet, 54 annede (%14,8) EMR, 17 annede

(%4,6) koriyoamniyonit gelişirken, 2 grup arasında sadece preeklampsi gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Olguların maternal özelliklerine göre dağılımı tablo 6'da verildi.

Tablo-6: Maternal özelliklere göre demografik dağılım

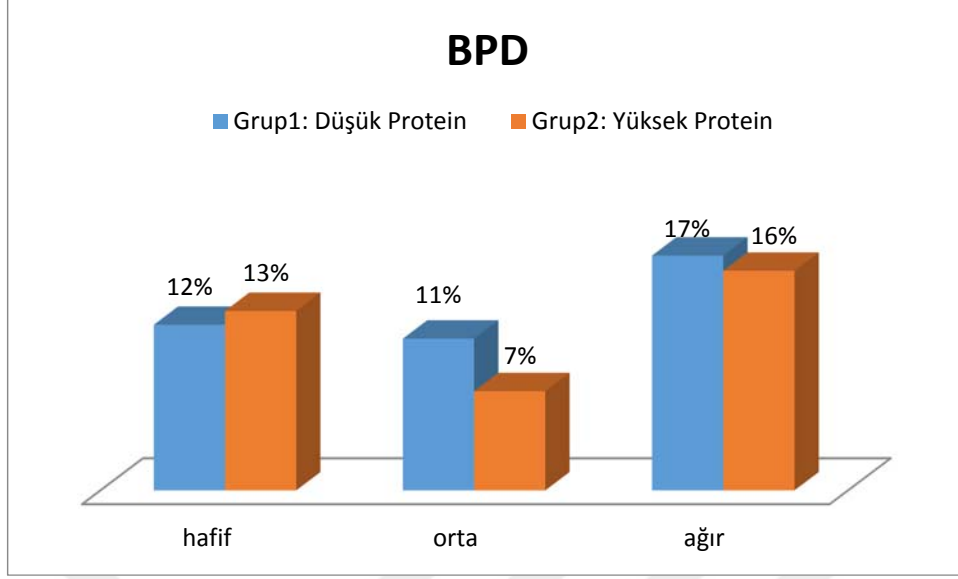
Maternal özellikler n (%)	Grup 1 (Düşük Protein) n=100	Grup 2 (Yüksek Protein) n=264	Toplam n=364	P
Preeklampsi	55 (55)	99 (37,5)	154 (42,3)	0,002
Gestasyonel diyabet	12 (12)	22 (8,3)	34 (9,3)	0,190
Erken membran rüptürü	16 (16)	38 (14,4)	54 (14,8)	0,407
Koriyoamniyonit	8 (8)	9 (3,4)	17 (4,6)	0,620

Çalışmaya alınan olguların klinik izlemleri sırasında gelişen morbiditeler açısından değerlendirildi; %62,08'in de (n=226) RDS, %38,1'in de (n=139) PDA, %45,8'in de (n=167) BPD, %31,5'in de (n=115) ROP, %18,4'ün de (n=67) NEK, %19,2'sin de (n=70) İVH, %25,8'in de (n=94) kültür kanıtlı sepsis saptandı. İki grup arasında RDS, NEK, İVH, sepsis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Diğer morbiditelerin gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Klinik izlem sırasında gelişen morbiditelerin dağılımı tablo 7'de verildi.

Tablo-7: Klinik sonuçlar, morbiditelerin değerlendirilmesi

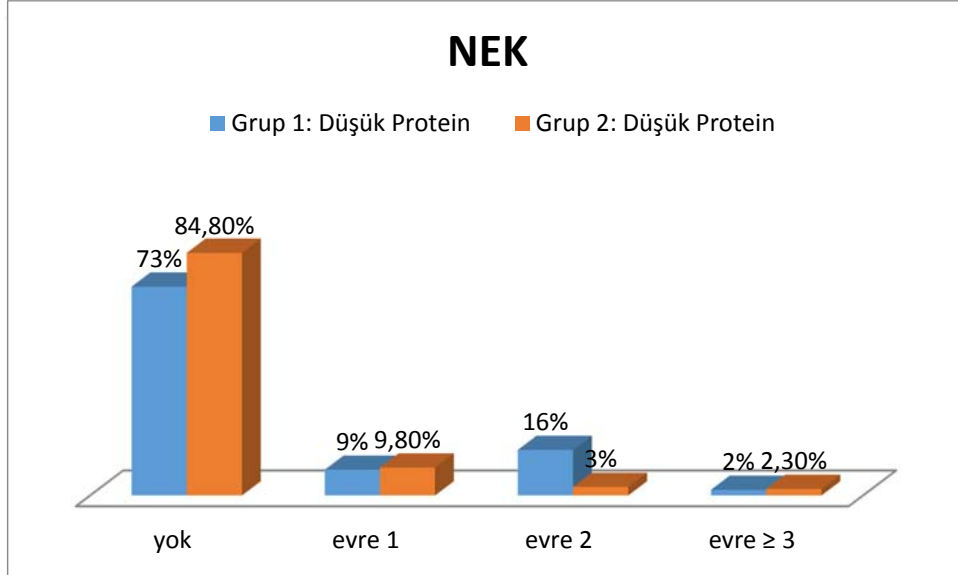
Klinik sonuçlar n (%)	Grup 1 (Düşük Protein) n=100	Grup 2 (Yüksek Protein) n=264	Toplam n=364	P
Respiratuar distres sendromu	80 (80)	146 (55,3)	226 (62)	<0,001
Patent duktus arteriozus	32 (32)	107 (40,5)	139 (38,1)	0,260
Bronkopulmoner dsiplazi	46 (46)	121 (45,8)	167 (45,8)	0,555
Prematüre retinopatisi	32 (32)	83 (31,4)	115 (31,5)	0,105
İntraventricüler hemoraji	27 (27)	43 (16,2)	70 (19,2)	0,003
Nekrotizan enterokolit	27 (27)	40 (15,1)	67 (18,4)	<0,001
Sepsis	25 (25)	69 (26,1)	94 (25,8)	0,035

BPD ağırlığına göre gruplar karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı (şekil 2).



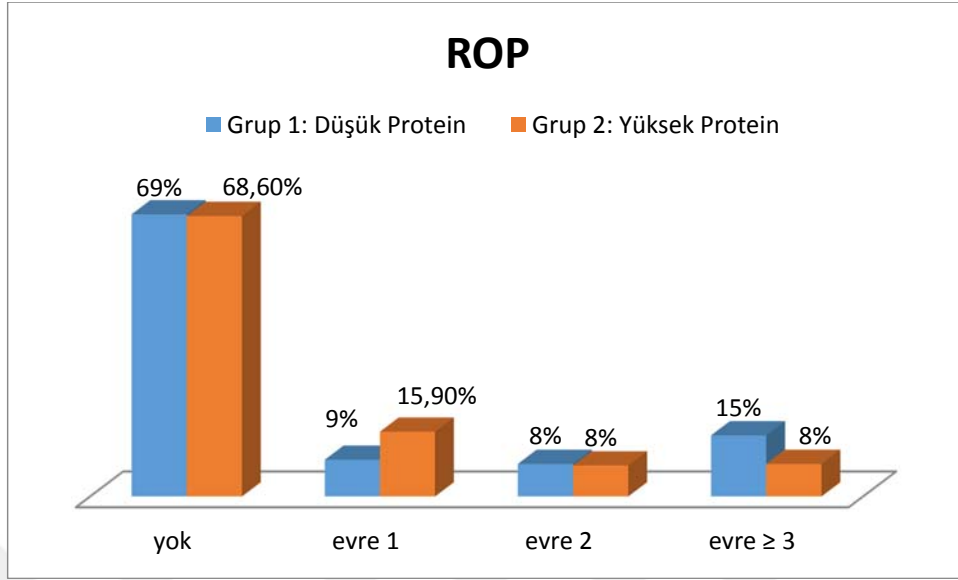
Şekil-2: BPD gelişen olguların hafif, orta ve ağır BPD gelişim açısından dağılımı

NEK evreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında evre 2 NEK oranının grup 1'de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$, şekil 3)



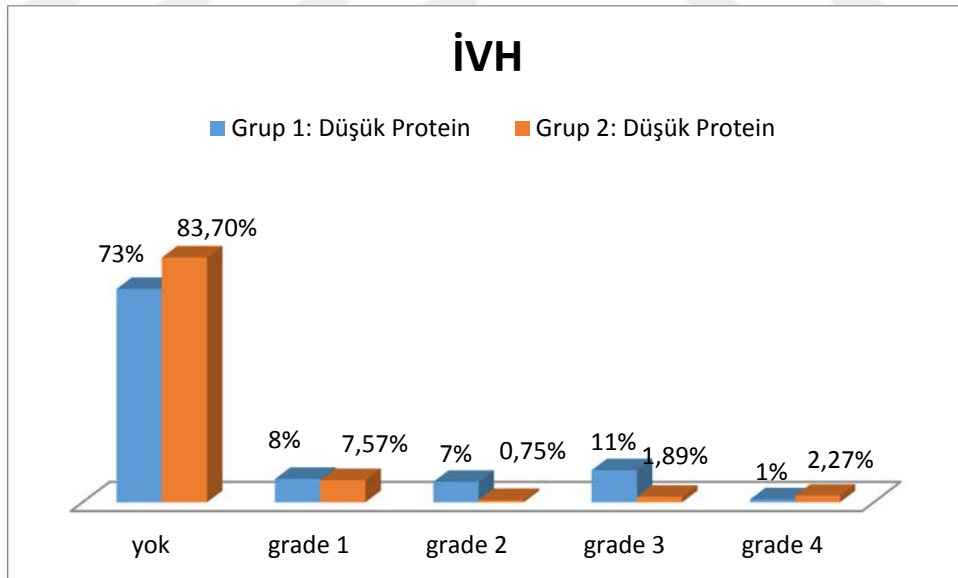
Şekil-3: NEK gelişen olguların evre 1, evre 2, evre ≥ 3 NEK gelişimi açısından dağılımı

ROP evreleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (şekil 4).



Şekil-4: ROP gelişen olguların evre1, evre2, evre ≥3 ROP gelişimi açısından dağılımı

İVH ağırlığına göre gruplar değerlendirildiğinde grade 2-3 İVH oranları grup 1'de anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p:0,003, şekil 5).



Şekil-5: İVH gelişen olguların grade 1-2-3-4 İVH gelişim açısından dağılımı

Gruplar invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon süresi bakımından değerlendirildi ve anlamlı farklılık bulunmadı.

Enteral beslenmeye geçiş zamanı ortalama 3 gün ve her iki grupta benzerdi.

Full enteral beslenemeye geçiş zamanı grup 1'de $29,9 \pm 2,3$ grup 2'de $23,3 \pm 1$ gün bulundu ve aradaki farklılığın anlamlı olduğu saptandı. Olguların anne sütü ve mama kullanım oranlarının benzer olduğu, anne sütü alan olgularda standart şekilde anne sütü desteklemesi yapıldığı görüldü (Tablo 8).

Tablo-8: Klinik sonuçların ventilatör/noninvaziv ile ventilasyon ihtiyacı, beslenme, yatış ve TPN süresine göre değerlendirilmesi

Klinik sonuçlar	Grup 1 (Düşük Protein)	Grup 2 (Yüksek Protein)	Toplam	P
Mekanik ventilatör günü ort±SE (min-maks)	15,41±2,6 (0-150)	11,95±1,5(0-195)	12,90±1,34(0-95)	0,253
Noninvaziv ventilasyon günü ort±SE (min-maks)	11,74±1,59 (0-109)	14,06±0,8 (0-59)	13,42±0,7(0-109)	0,168
Enteral beslenme başlama zamanı (gün) ort±SD (min-maks)	3,1±2,8 (1-21)	3,03±3,3 (0-44)	3,05±3,1 (0-4)	0,784
Full enteral başlama zamanı (gün) ort±SE (min-maks)	29,92±2,3 (10-167)	23,31±1 (0-105)	25,18±1 (0-167)	0,003
TPN günü Ort±SE (min-maks)	23,33±1,9 (2-127)	19,09±0,9 (6-97)	20,26±0,8 (2-127)	0,030
Yatış günü Ort±SD (min-maks)	42,69±3,4 (3-193)	43,47±2,1(2-202)	43,26±1,8 (2-202)	0,849
Beslenme şekli n(%)				
• Anne sütü	80 (80)	170 (64.4)	250 (68,6)	0,6
• Mama	10 (10)	50 (18.9)	60 (16,4)	0,7
• Anne sütü+mama	10 (10)	44 (16.7)	54 (15)	0,4

ort= Ortalama, SD= Standart deviasyon, SE=Standart error, min= Minimum, maks=Maksimum TPN= Total parenteral nütrisyon

İki grup arasında metabolik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında; BUN, kreatin, sodyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT ve albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer metabolik ve biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin sonuçları ve günlere göre dağılım ve ilişkisi tablo 9-10-11'de verildi.

Tablo-9: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Metabolik ve biyokimyasal parametreler ort±SD (min-maks)	Gün	Grup 1 (Düşük Protein)	Grup 2 (Yüksek Protein)	P
BUN (mg/dl)	0. gün	13,67±0,6 (3-31)	12,39±0,5 (2-6)	0,160
	1. gün	17,63±0,6 (6-44)	19,96± 0,5 (3-48)	0,021
	3. gün	21,37±1 (3-61)	29,76± 0,8 (3-89)	<0,001
	7. gün	19,97± 1,3 (4-78)	26,65±1 (2-120)	<0,001
	14. gün	11,21±1,1 (1-71)	16,02± 0,9 (0,6-130)	0,006
Kreatin (mg/dl)	0. gün	0,81± 0,3 (0,4-2,6)	0,65±0,3 (0,3-4)	<0,001
	1. gün	0,92±0,2 (0,4-2,5)	0,75±0,2 (0,4-1,9)	<0,001
	3. gün	0,89±2 (0,26-1,7)	0,72±2 (0,35-2,1)	<0,001
	7. gün	0,67±0,6 (0,3-2,5)	0,60±0,6 (0,2-4)	0,107
	14. gün	0,54±0,5 (0,3-3,3)	0,52±0,5 (0,2-3,5)	0,618
Na (mmol/l)	0. gün	133,46±1,2 (17-159)	132,99±0,5 (1,35-145)	0,703
	1. gün	132,89±1,2 (26-150)	133,38±0,7 (1,35-145)	0,730
	3. gün	135,09±0,5 (120-149)	135,61±0,7(17-175)	0,692
	7. gün	133,64±1,3 (13-152)	136,78±0,3 (120-165)	0,002
	14. gün	136,53±1,4 (121-148)	136,75±0,3 (115-157)	0,690
Ca (mg/dl)	0. gün	8,62±1,1 (2,8-11,90)	8,80±4,3 (6,4-78)	0,689
	1. gün	7,95±0,8 (6,1-10)	7,89±0,8 (5,5-10,3)	0,526
	3. gün	8,37±0,8 (6,4-10,5)	8,26±1 (4,9-11,9)	0,352
	7. gün	9,39±1 (3,8-12)	9,15±1 (0,8-14)	0,043
	14. gün	9,45±0,9 (5,6-11,8)	9,36±1,2 (0,1-14,2)	0,538
K (mmol/l)	0. gün	4,40±0,7 (2,6-6,4)	4,66±0,7 (3-10,6)	0,004
	1. gün	4,43±0,9 (0,65-7,6)	4,55±0,8 (0,9-7,2)	0,237
	3. gün	3,91±0,6 (2,2-5,8)	3,90±0,7 (2-6,6)	0,914
	7. gün	4,29±4 (2,1-44)	3,82±2,4 (2,1-41)	0,179
	14. gün	4,81±4,4 (2,5-47)	4,33±0,8 (2-6,5)	0,095
P (mg/dl)	0. gün	5,53±1,6 (2,3-12,2)	5,34±1,3 (1,5-10,8)	0,258
	1. gün	5,02±1,5 (1,6-8,3)	4,92±1,4 (0,4-8,8)	0,569
	3. gün	4,91±1,5 (1,1-8,4)	4,93±1,5 (0,9-10)	0,908
	7. gün	3,36±1,3 (0,2-6,6)	4,42±3 (0,2-45)	0,001
	14. gün	4,46±1,3 (0,9-7,6)	5,08±1,7 (1,1-13,3)	0,002
Mg (mg/dl)	0. gün	2,95±1,4 (1,6-7,5)	2,82±1,4 (0,7-7,6)	0,451
	1. gün	2,85±1,1 (1,4-6,5)	2,73±1,1 (0,7-7,5)	0,400
	3. gün	3,17±1 (0,2-8,6)	2,93±1 (0,5-9,5)	0,047
	7. gün	2,81±0,8 (1,1-7,7)	2,65±0,7 (1,2-7,6)	0,082
	14. gün	2,34±0,7 (1,2-7,7)	2,35±0,8 (0,6-7,9)	0,892

BUN=Kan üre azaotu, Na=Sodyum, Ca=Kalsiyum, K=Potasyum, P=Fosfor, Mg=Magnezyum, ort=Ortalama, SD=Standart deviasyon, SE=Standart error, min= Minimum, maks=Maksimum

Tablo-10: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Metabolik ve biyokimyasal parametreler ort±SD (min-maks)	Gün	Grup 1 (Düşük Protein)	Grup 2 (Yüksek Protein)	P
AST (IU/l)	0. gün	7,2±6 (15-419)	57,6±5,4 (8-554)	0,015
	1. gün	79,08±6 (20-432)	79,15±5 (21-1006)	0,994
	3. gün	55,42±4 (2-343)	55,89±5 (11-1441)	0,963
	7. gün	31,11±3,9 (11-353)	29,67±1,6 (6-317)	0,687
	14. gün	27,39±2,4 (11-235)	30,44±2 (6-317)	0,416
ALT (IU/l)	0. gün	12,46±1,2 (0-116)	8,54±0,5 (6-94)	<0,001
	1. gün	15,09±1,9 (1-168)	12,36±1,1 (6-162)	0,210
	3. gün	16,96±2,8 (5-257)	13,66±2,2 (6-540)	0,413
	7. gün	14,51±0,6 (1-200)	10,18±0,4 (6-198)	0,018
	14. gün	11,90±1,6 (6-40)	11,08±1,2 (4-60)	0,340
Total bilürubin (mg/dl)	0. gün	3,44±1,6 (0,3-9,35)	2,94±1,2 (0,4-9,7)	0,002
	1. gün	6,28±1,8 (2,3-12)	5,88±2 (1,2-13,7)	0,084
	3. gün	7,09±2,3 (2,1-12,5)	5,58±2,3 (0,4-14,3)	<0,001
	7. gün	7,35±5,5 (0,67-69)	4,79±4,4 (0,28-14,5)	<0,001
	14. gün	2,32±1,9 (0,3-8,5)	2,51±2,1 (0,2-12,1)	0,460
Direkt bilürubin (mg/dl)	0. gün	0,49±0,4 (0,1-3,7)	0,39±0,2 (0,1-4)	0,014
	1. gün	0,46±0,5 (0,2-5,5)	0,44±0,5 (0,2-7,7)	0,822
	3. gün	0,48±0,1 (0,3-1,3)	0,48±0,2 (0,1-2,5)	0,832
	7. gün	0,59±0,5 (0,15-3,9)	0,55±0,4 (0,03-5,1)	0,385
	14. gün	0,56±0,5 (0,01-3,3)	0,53±0,5 (0,1-8,6)	0,651
Total kolesterol (mg/dl)	7. gün	114,62±4,5 (43-181)	117,33±2,7 (32-217)	0,622
	14. gün	124,34±5,4(46-219)	123,17±2,8 (20-282)	0,844
TG (mg/dl)	7. gün	154,81±12,7 (45-555)	145,04±12,5 (4-942)	0,674
	14. gün	172,80±17,39 (33-531)	134,89±7,4 (34-610)	0,023
ALP (IU/l)	7. gün	234,60±15 (91-575)	248,96±7,6 (41-751)	0,409
	14. gün	267,91±19,4 (21-599)	332,08±15,4 (24-2010)	0,063
GGT (IU/l)	7. gün	78,00±6,8 (21-265)	123,21±10,1 (4-772)	0,012
	14. gün	108,95±21,4 (15-754)	139,86±15,3 (0-1131)	0,303

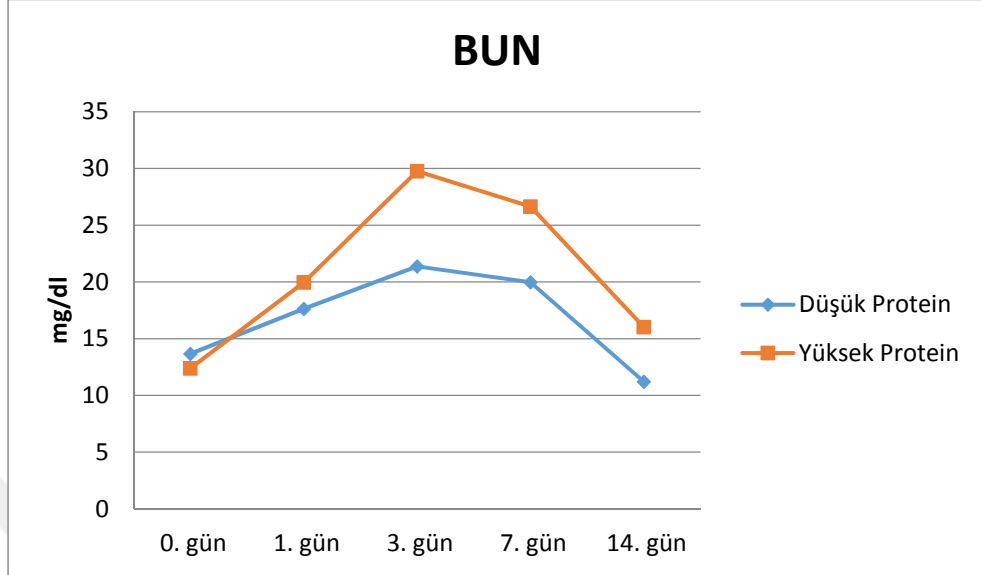
AST=Aspartat aminotransferaz, ALT=Alanin aminotransferaz (ALT), TG=Trigliserid, GGT=gama glutamil transferaz, ALP=Alkalen fosfataz, AA=Aminoasit, ort=Ortalama, SD=Standart deviasyon, SE=Standart error, min= Minimum, maks=Maksimum

Tablo-11: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Metabolik ve biyokimyasal parametreler ort±SD (min-maks)	Gün	Grup 1 (Düşük Protein)	Grup 2 (Yüksek Protein)	P
Albümin (mg/dl)	0. gün	3,01±0,5 (1,8-4)	2,96±1,5 (1,3-28)	0,793
	1. gün	2,94±0,5 (1,6-4,4)	2,81±0,4 (1,3-4,1)	0,010
	3. gün	3,14±0,5 (1,7-4,5)	3,01±1,4 (2-26)	0,382
	7. gün	3,07±0,4 (1,7-4,3)	2,90±0,3 (1,8-4,5)	<0,001
	14. gün	2,95±0,4 (2,1-4,3)	2,82±0,3 (1,7-3,8)	0,006
Glukoz (mg/dl)	0. gün	77,12±4,1 (14-230)	89,9±3,5 (1-466)	0,045
	1. gün	118,10±10 (32-787)	115,06±3,9 (1,4-605)	0,733
	3. gün	121,92±7,9 (32-398)	111,44±3,2 (3-428)	0,144
	7. gün	104,54±4,7 (9-338)	105,70±3,6 (30-534)	0,860
	14. gün	90,54±3,1 (11-259)	95,94±2,1 (18-336)	0,189
D vitamini (µg/l)	14. gün	42,00±0 (42-42)	21,10±1,7 (6,4-125)	0,224
PTH (pg/ml)	7. gün	96,36±11,6 (73,1-109)	122,82±13,3 (9,3-805)	0,742
	14. gün	288,0 ±0 (288-288)	111,84±14 (7,3-822)	0,203

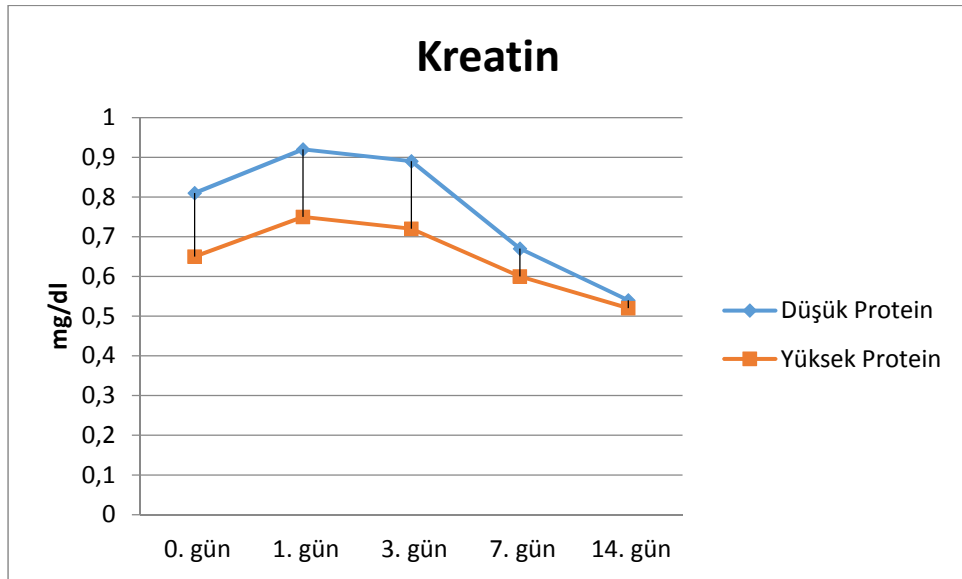
A ort=Ortalama, SD=Standart deviasyon,min= Minimum, maks=Maksimum PTH=Parathormon

BUN değerleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında grup 2'de 1. günden itibaren anlamlı olarak daha yüksek BUN değerlerinin olduğu görüldü (şekil 6).



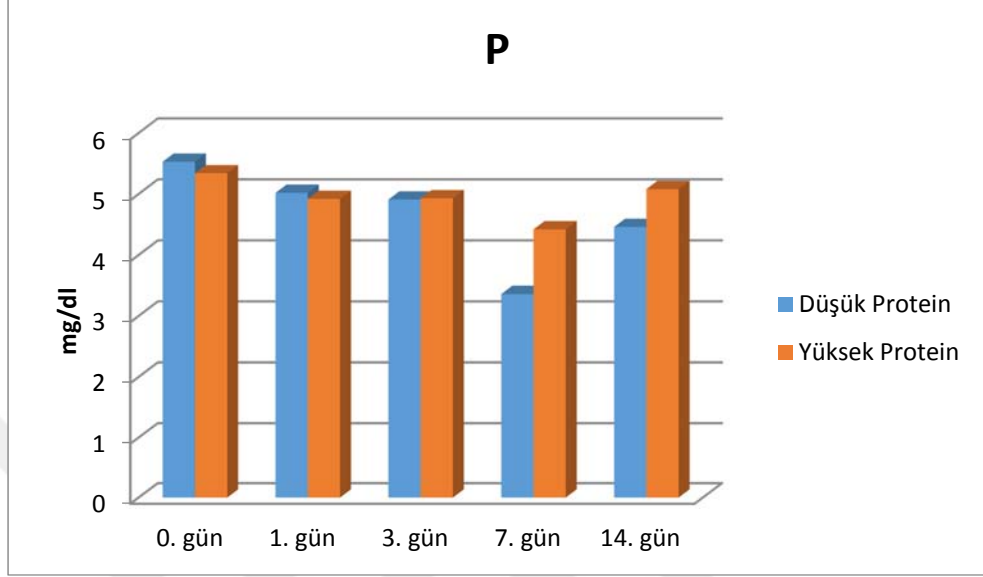
Şekil-6: Grupların BUN değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

YP grubunda ki ortalama BUN değerleri yüksek olmakla beraber kreatin değerleri 1. gününden itibaren anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (şekil 7).



Şekil-7: Grupların kreatin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

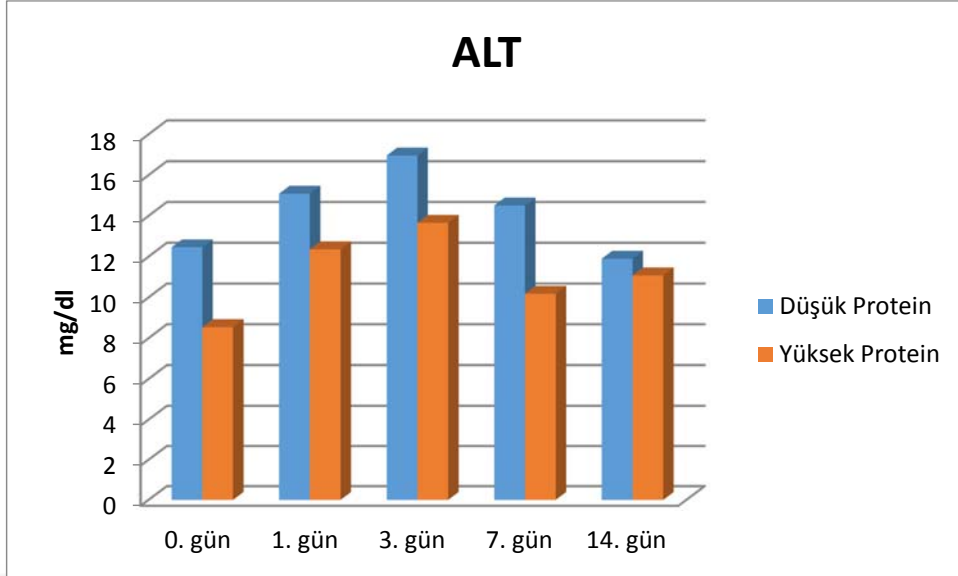
İki grup fosfor değerleri açısından karşılaştırıldığında; grup 1'de 7. ve 14. günde ki fosfor değerleri grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (şekil 8).



Şekil-8: Grupların fosfor değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

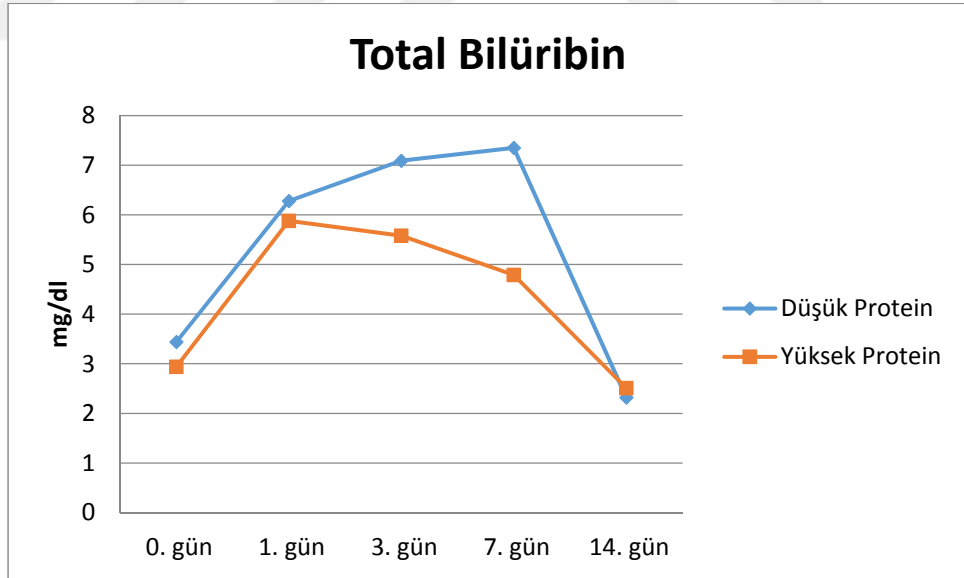
İki grup sodyum, kalsiyum, potasyum ve magnezyum değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

AST değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, ALT değerleri DP alan grupta; tüm günlerde daha yüksek değerlerde olduğu 0. ve 7. günlerde anlamlı farklılık olduğu saptandı (şekil-9).



Şekil-9: Grupların ALT değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

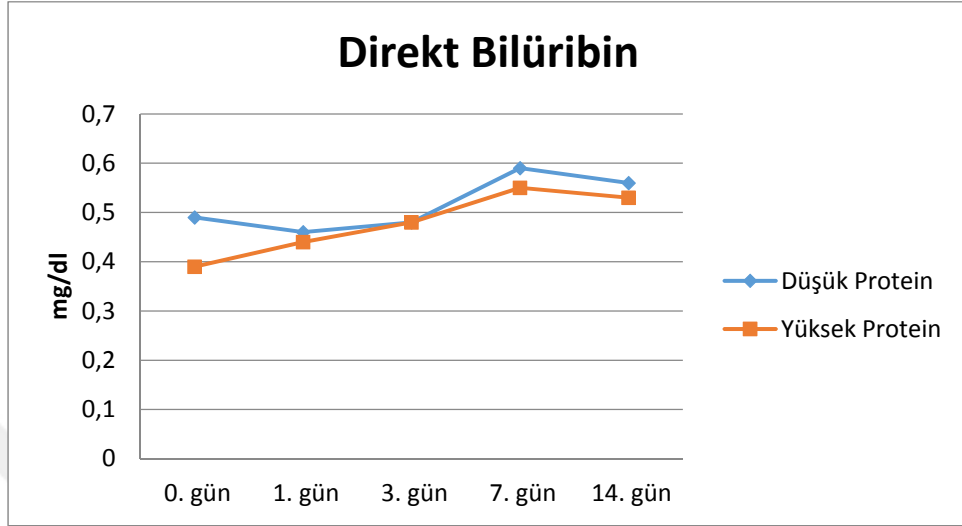
Gruplar total ve direkt bilirubin değerlerine göre karşılaştırıldığında DP grubunda total bilirubin düzeylerinin 0-3. ve 7. günlerde anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$, şekil 10).



Şekil-10: Grupların total bilirubin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

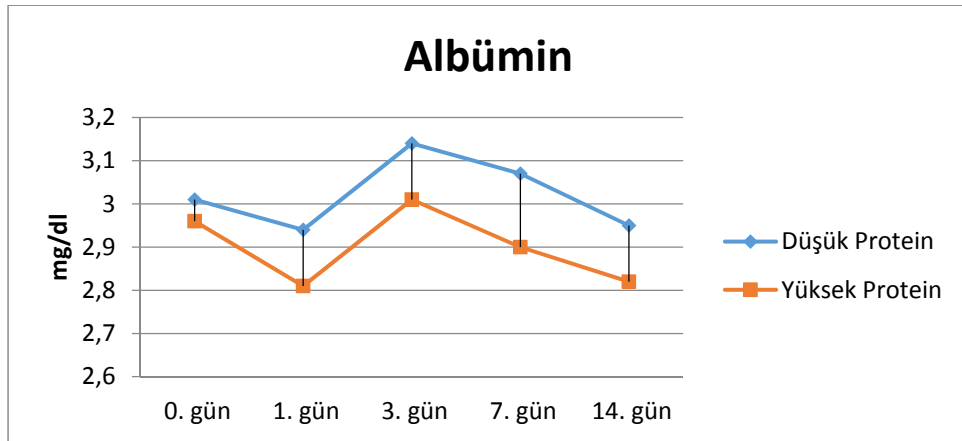
Her iki grup arasında ortalama direkt bilirubin değerleri ve kolestaz gelişimi açısından karşılaştırıldığında DP alan grupta; istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmamasına rağmen tüm günlerde daha yüksek değerler saptandı (şekil 11). Yedinci günde DP'de %14, YP'de %9,6; 14. gün DP'de %5,2 YP'de %6,2 kolestaz olduğu görüldü.



Şekil-11: Grupların direkt bilirubin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

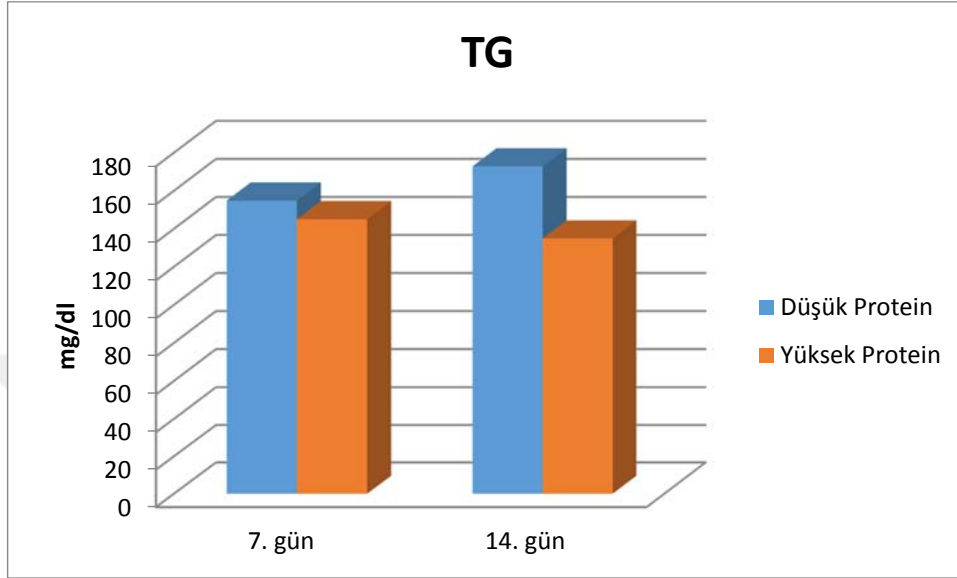
Albümin değerleri 1. 7. ve 14. günlerde DP alan grupta anlamlı olarak daha yüksek değerler idi ($p < 0,05$, şekil 12).



Şekil-12: Grupların albümin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

Gruplar arasında glukoz, D vitamini, PTH, ALP düzeyleri bakımından farklılık olmadığı görüldü.

Gruplar arasında total kolesterol düzeyleri bakımından farklılık yok idi. Ancak TG değerlerinin 7. ve 14.günlerde düşük DP grupta daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 14. günde anlamlı olduğu tespit edildi. ($p < 0,05$, şekil 13).



Şekil-13: Grupların TG değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması

Grupların metabolik ve biyokimyasal parametrelerinin düşük ve yüksek değerler açısından karşılaştırılması:

Olgular BUN yüksekliği (>16 mg/dl) ve böbrek fonksiyonlarında bozulma kreatin (>1 mg/dl) açısından karşılaştırıldığında YP grubunda 1-3-7-14. günlerde anlamlı olarak daha yüksek oranda BUN değerleri olmasına rağmen kreatin değerlerinde 1-3-7-14. günlerde yüksek olmadığı görüldü.

Olgular hiponatremi (<135 mg/dl) açısından değerlendirildiğinde; 3. ve 7. günlerde DP grubunda daha yüksek oranda hiponatremi saptandı. Hipofosfatemi ($<4,1$ mg/dl) açısından değerlendirildiğinde; 7. ve 14. günlerde DP grubunda daha yüksek oranda hipofosfatemi saptandı.

Diğer elektrolitler (Ca, K) açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

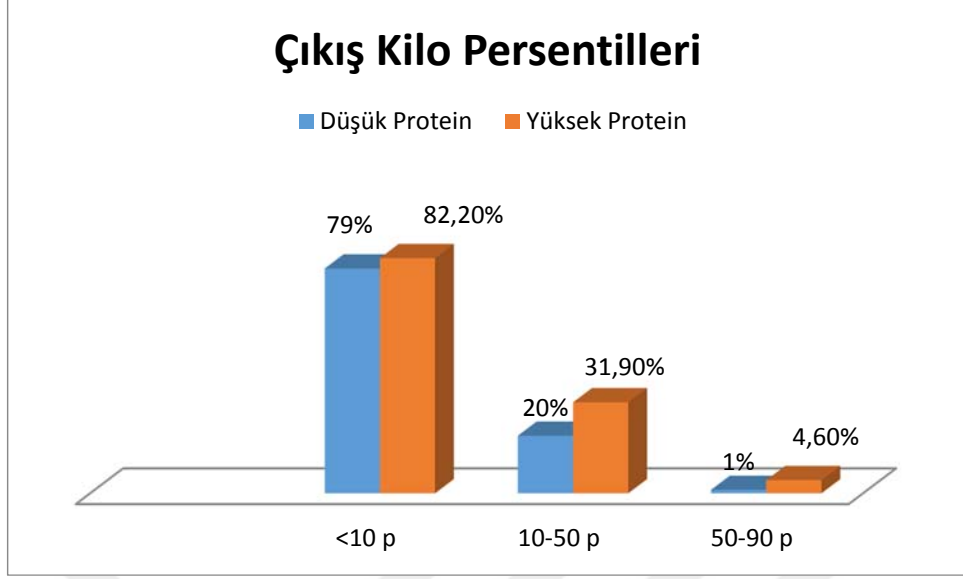
TG değerleri bakıldığında 7. günde gruplarda hipertrigliseridemi oranları DP ve YP'de sırasıyla %16,7 ve %15,8 iken; 14. günde %32,5'e %16,4 olduğu ve bu farklılığın anlamlı olduğu görüldü.

İki grup arasında yatış kilo persantilleri ve taburculuk kilo, boy, baş çevresi persentillerinin antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; yatış persentilleri bakımından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çıkış persentillerine bakıldığında ise DP grubunda olguların %45'inin, YP grubunda %25,5'inin ağırlıklarının $<3 p$ olduğu görüldü ve farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde çıkış boy persentilerinde DP grubunda daha yüksek oranda $<3 p$ olduğu görüldü. Baş çevresi persentillerine bakıldığında $<3 p$ ve $<10 p$ olma oranı anlamlı olmamakla beraber düşük doz grupta yüksek bulundu, taburculuk kilo ve baş çevresi persantilleri bakımından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Antropometrik özelliklerinin sonuçları (tablo 12, şekil 14,15,16)

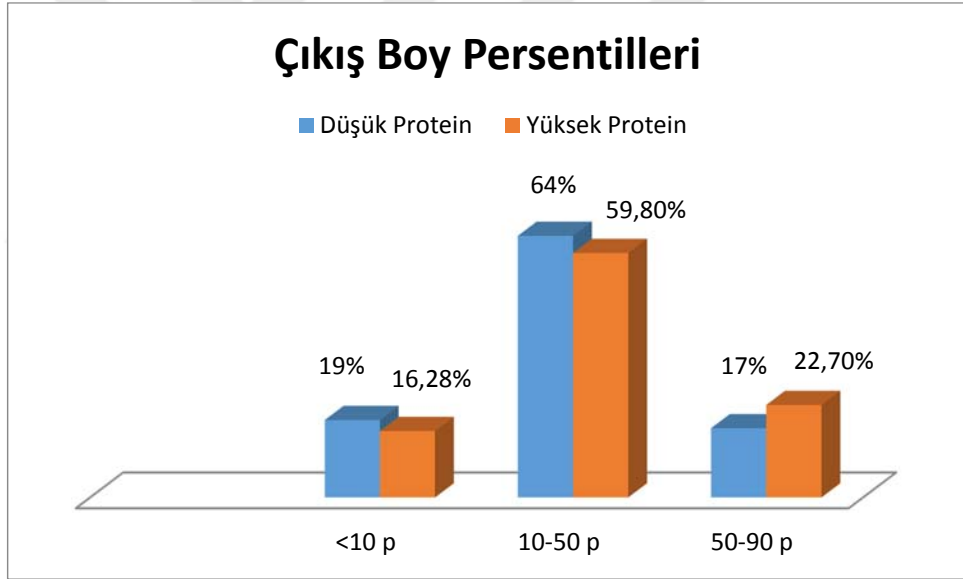
Tablo-12: Yatış ve çıkış persentillerine göre büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi

Antropometrik özellikler		Grup 1 (Düşük Protein) n=100	Grup 2 (Yüksek Protein) n=261	P		
Yatış kilo persantili n (%)	<3 p	9(9)	15(5.7)	>0,05		
	3-10 p	10(10)	28(10.6)			
	10-50 p	64(64)	158(59.8)			
	50-90 p	17(17)	60(22.7)			
Antropometrik özellikler		n	Grup 1 (Düşük Protein)	n	Grup 2 (Yüksek Protein)	P
Çıkış kilo persantili n (%)	<3 p	84	38(%45,2)	203	67(25,5)	0,004*
	3-10 p		28(%33,3)		100(38,8)	
	10-50 p		17(%20,2)		84(31,9)	
	50-90 p		1(%1,2)		12(4,6)	
Çıkış boy persantili n (%)	<3 p	84	33(39,3)	264	66(25)	0,050*
	3-10 p		20(23,8)		79(29,9)	
	10-50 p		29(34,5)		101(38,3)	
	50-90 p		2(2,4)		18(6,8)	
Çıkış baş çevresi persantili n (%)	<3 p	84	20(23,8)	261	60(22,7)	>0,05
	3-10 p		32(38,1)		74(28)	
	10-50 p		28(33,3)		106(40,2)	
	50-90 p		4(4,8)		21(8)	

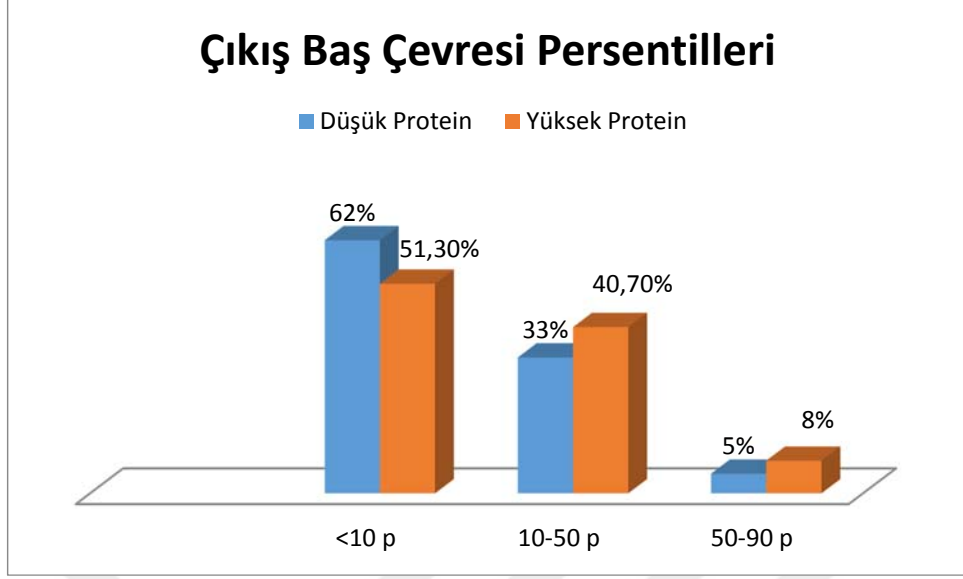
*Grup 1 ve grup 2 çıkış kilo ve boy persentilleri $<3 p$ olma açısından



Şekil-14: Gruplar çıkış kilo persentillerine göre karşılaştırılması



Şekil-15: Gruplar çıkış boy persentillerine göre karşılaştırılması



Şekil-16: Gruplar çıkış baş çevresi persentillerine göre karşılaştırılması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde beslenmenin de hastaya verilen tedaviler kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Hem çocuklarda hem erişkinlerde her yaşa ve bireyin sağlık durumuna göre besin gereksinimleri değişir. Fakat beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubu, en hızlı büyüme seyri gösteren yenidoğanlar, özellikle prematüre bebeklerdir. Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamaya başlaması ve bu bebekleri enteral beslemenin erken dönemde mümkün olmaması, parenteral beslenmenin önemini ortaya çıkarmıştır (1).

Term ve prematüre bebeklerde erken enteral beslenmenin yapılamadığı veya enteral alınan miktarın gerekli kalori ve besin ihtiyacını karşılayamadığı durumlarda TPN gereklidir (1).

Yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde yetersiz beslenmenin birçok kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçları bilinmektedir. İnfeksiyonlara yatkınlık, serbest radikal ilişkili hasar ve ventilatör gereksiniminde artış yetersiz beslenmenin kısa dönem sonuçları arasında yer alırken, büyüme yetersizliği, nörolojik gelişimde yavaşlama, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık, kalp, böbrek ve pankreasta hücresel büyümede yetersizlik uzun dönem sonuçları olarak görülebilmektedir (17).

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel amaç bebeğin büyüme hızının aynı gestasyonel yaştaki bir fetüsün büyüme hızı kadar olması gerektiği kabul edilmektedir. Bu nedenle fetal beslenme göz önüne alınarak preterm bebeklerde optimal beslenme belirlenmeye çalışılmaktadır (1).

Prematüre bebeklerde fetal hayattaki anneden olan protein, lipid ve enerji akışı göz önüne alınarak doğar doğmaz TPN başlanması son derece önemlidir. Özellikle yüksek miktarda proteinin ilk gün başlanmasının nöromotor gelişimi olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada yüksek protein kullanımının iyi tolere edildiği ve ciddi metabolik sorunlara yol açmadığı gösterilmiştir. Ancak başta kalsiyum, fosfor, potasyum olmak üzere serum

elektrolitlerini içeren biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ünitemizde önceki yıllarda ilk gün DP başlayıp, kademeli olarak arttırma şeklinde TPN uygulaması yapılmakta iken (DP; ilk gün 1 g/kg/gün, günlük 1 g arttırarak maksimum 3 g/kg/gün) 2011 yılından beri önerilen şekilde ilk gün YP başlanmaktadır ve bu çalışmada prematüre bebeklerde ilk günlerden itibaren YP içeren TPN kullanımının metabolik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda her iki grup demografik özellikleri bakımından değerlendirildiğinde gestasyon haftasının YP grubunda daha düşük olmasına rağmen RDS, İVH ve NEK oranlarının DP grubunda daha yüksek oranda olduğu görüldü. Bu durumun yıllar içerisindeki yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemeler ile ilişkili olabileceği düşünöldü. BPD ve PDA açasından ise fark yoktu. Literatüre bakıldığında ölkemizden yapılan ÇDDA bebeklerde erken düşük ve yüksek protein uygulamasının etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmada NEK, PDA, BPD ve ROP açasından gruplar arasında fark saptanmadığı görüldü (19).

Farklı çalışmalarda erken ve agresif TPN uygulanan bebeklerin tam enteral beslenmeye geçme zamanlarının daha kısa olduğu bildirilmiştir (19, 49,50). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her iki grupta enteral beslenmeye başlangıç zamanı ve anne sütü ile beslenme oranları benzer iken DP alan bebeklerin daha uzun süre TPN aldıkları ve daha geç tam enteral beslenmeye geçtikleri görüldü.

Erken ve yüksek protein verilmesindeki en büyük endişe böbrek yükünün artması ve buna bağlı ortaya çıkabilecek olumsuz metabolik etkilerdir.

Genel protein ve enerji durumunun değerlendirilmesinde biyokimyasal parametre olarak sıklıkla kan şekeri, BUN ve bazı plazma proteinlerinin ölçümü kullanılmaktadır. Üre ve amino asitler ve proteinlerin oksidasyonunun nihai son ürünüdür ve vücudun geri dönüşü olmayan azot kaybını temsil eder. Yenidoğanlarda BUN değerlerini yorumlamak zordur. BUN değerinin yükselmesi uygun amino asit alımı, kullanımını ve ardından

uygun oksidasyonu temsil edebileceği gibi veya amino asit intoleransını da temsil edebilir (51). Bu nedenle yükselen BUN değerleri bebeğin yüksek aminoasit verilmesini tolere etmediği şeklinde yorumlanmaması gerektiği bildirilmiştir (52). Ayrıca parenteral amino asit alımı ile BUN düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (53). BUN; aynı zamanda, hidrasyonun ve böbrek fonksiyonlarının da bir göstergesidir.

Bizim çalışmamızda YP grubunda BUN değerlerinin 1. günden başlayarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Ancak yüksek BUN değerlerine rağmen serum kreatin değerlerinde artış olmadığı görüldü.

Agresif parenteral beslenmenin kan şekeri ve serum elektrolit değerleri üzerine etkilerine bakıldığında, ülkemizden bildirilen bir çalışmada elektrolit düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı, 5 hastada hiperglisemi saptandığı ancak hiçbir hastada insülin ihtiyacı olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da kan her iki grupta da ciddi kan şekeri bozukluğu saptanmamıştır.

Son dönemdeki çalışmalar erken dönemde amino asit ve lipid uygulamalarının hipofosfatemi ve hipokalemi insidansını artırdığını göstermiştir. Yüksek aminoasit konsantrasyonu protein sentezini artırarak fosfat ve potasyum düşüklüklerine neden olabilmektedir (52). Francesco Bonsante ve arkadaşları (54), yüksek amino asit verilmesinin hipofosfatemi insidansını arttırdığını bulmuşlardır.

Law ve arkadaşlarının (52) prematüre bebeklerde erken agresif besleme üzerine yaptığı çalışmada hipofosfateminin, verilen aminoasit miktarı ile korele olduğu ve ADDA bebeklerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (52). Hipofosfatemi, AAP ve ESPGHAN tarafından tavsiye edilen dozla yeterince takviyeli olmasına rağmen de ortaya çıktığı saptanmıştır (55, 56).

Çalışmamızda hipofosfatemi açısından değerlendirildiğinde; 7. ve 14. günlerde DP grubunda daha yüksek oranda hipofosfatemi saptandı. Bunun sebebi olarak 2010 öncesinde hazırlanan TPN'ler de önerilen şekilde uygun dozda fosfor takviyesinin yapılamamış olması ön görüldü.

Çalışmamızda 3. ve 7. günlerde DP grubunda daha yüksek oranda hiponatremi saptandı. Diğer elektrolitler açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Prematüre bebeklerde TPN kullanımıyla ilgili en sık görülen sorunun TPN ilişkili kolestaz olduğu bilinmektedir. Kolestaz gelişimi daha çok kullanılan lipid solüsyonuna bağlı olarak gelişmekte ve TPN süresi ile korele olarak artmaktadır. Literatürde düşük ve yüksek protein uygulamalarının kolestaz üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir (52,57). Bizim çalışmamızda da 7. günde DP grubunda daha yüksek kolestaz saptanmasına rağmen 14. günde literatürle benzer şekilde gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Lipid profili açısından gruplar karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri bakımından farklılık saptanmazken, TG düzeylerinin 7. ve 14. günlerde DP grubunda yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 14. günde anlamlı olduğu tespit edildi. Ünitimizde 2008-2011 yılları arasında zeytinyağı bazlı lipid solüsyonu kullanılırken, öneriler doğrultusunda 2012 yılından itibaren balık yağı orjinli lipid solüsyonları kullanılmaya başlanmıştır. DP grubunda ki artmış TG düzeylerinin değerlendirilen dönemlerde kullanılan lipid solüsyonunun farklı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Doğum sonrası büyüme başarısızlığının nörogelişim üzerindeki olumsuz etkileri belirginleştikten sonra optimal beslenme stratejisini aydınlatma girişimlerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. En yeni kanıtlar, erken yüksek protein alımının ÇDDA bebeklerde büyümeyi artırabileceğini göstermektedir. Rutin klinik uygulamalarda bebeklerin beslenme alımının uygunluğu genelde antropometrik ölçümlerdeki değişikliklerle izlenir. Bu gibi ölçümlerin elde edilmesi kolaydır ve zaman içinde bir bebeğin gelişimini izlemek için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. ÇDDA bebeklerin postnatal büyümesinin doğru ölçümü hem klinik bakım hem de araştırma için gereklidir. Yoğun bakımda izlem sırasında yetersiz veya aşırı büyüme sonuçları bebekleri hem akut olarak hem de yaşam boyu etkileyecektir.

Bülbül ve arkadaşlarının (19) agresif parenteral beslenmenin etkilerini araştırdıkları çalışmasında; erken agresif parenteral beslenmenin

boy ve baş çevresi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, kilo artışı üzerine herhangi bir anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

ÇDDA'lı bebeklerde en önemli sorunlardan biri ekstrauterin büyüme geriliğidir ve sıklıkla görülmektedir. Thureen ve arkadaşlarının (58) yaşamın ilk gününde ÇDDA bebeklerde yüksek doz amino asit alımının (günde 3 g/kg) iyi tolere edildiği ve bu bebeklerde postnatal büyüme geriliğinin daha az görüldüğü öne sürülmüştür.

Dinerstein ve arkadaşlarının (59) erken/agresif TPN'nin ve enteral beslemenin kilo, boy ve baş çevresi artışını ve gebeliğin 40. haftasında beslenme açıklarının azalmasını sağladığını bildirmiştir. Bu bulguların aksine, Kelleher ve arkadaşları (60) YP rejiminin postnatal büyümeyi etkilemediği sonucuna varmıştır.

Çalışmamızda taburculuk persentillerine bakıldığında DP grubunda olguların %45'inin, YP grubunda %25,5'inin ağırlıklarının <3 p olduğu görüldü ve farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Benzer şekilde çıkış boy persentilerinde DP grubunda daha yüksek oranda <3 p olduğu görüldü. Baş çevresi persentillerine bakıldığında <3 p ve <10 p olma oranı anlamlı olmamakla beraber DP grubunda yüksek bulundu. Son çalışmalar ile uyumlu olarak YP uygulamasının büyüme gelişme üzerine olumlu etkisinin olduğu saptandı.

Sonuç olarak yıllar içerisinde farklılık gösteren TPN uygulamasının kısa dönem etkilerinin değerlendirildiği, bu amaçla 2008-2010 yıllarında uygulanan DP ile 2011-2015 yılları arasında uygulanan YP rejiminin prematüre bebeklerde metabolik, biyokimyasal ve büyüme gelişme üzerine olan etkileri araştırıldığı bu çalışmada;

YP uygulanan olguların, DP alan olgulara oranla,

- Gestasyon haftalarının daha küçük olmasına rağmen; İVH, NEK ve ROP oranlarının daha düşük olduğu,
- Anne sütü alma oranları ve enteral beslenmeye başlangıç zamanları benzer olmakla birlikte daha kısa süre TPN aldıkları,
- Daha kısa sürede tam enteral beslenmeye geçtikleri görüldü.

Biyokimyasal belirteçler bakımından gruplar karşılaştırıldığında,

- YP alan olgularda BUN değerlerinin, protein alımı ile korele olarak arttığı, bu olgularda BUN değerleri yüksek olmakla beraber, bunun tolere edildiği, böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadığı,
- YP uygulamasının literatürde hipokalemi ve hipofosfotemi ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, çalışmamızda bu bulgulara rastlanmadığı,
- Literatürde Na, Ca, Mg düzeylerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte, literatürle benzer şekilde bu elektrolit bozuklukları bakımından farklılık olmadığı,
- Kan şekeri anormalliğine rastlanmadığı,
- Sarılık gelişimi açısından farklılık olmadığı,
- Her iki grupta karaciğer fonksiyon testleri bakımından farklılık olmadığı,
- İkinci haftada kolestaz gelişiminin her iki grupta da benzer olduğu,
- Hipertrigliserideminin DP grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Postnatal büyüme açısından gruplar karşılaştırıldığında,

- DP alan olguların taburculukta ağırlık, boy ve baş çevresi persentillerinin daha yüksek oranda <3 p olduğu saptandı.

Bu çalışma sonuçları ile literatüre göre kıyaslandığında iyi serideki hastada YP uygulamasının güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Ayrıca postnatal büyüme üzerine olan olumlu etkileri dikkate alındığında, beslenmenin ana hedefinin sağlandığı gözlemlendi.

YP uygulamasının çalışmamızda olduğu gibi kısa dönem etkileri yanında geniş serideki hastalarda uzun dönem büyüme gelişme ve nörolojik sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kültürsaray N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. (TND), 2014; 5-24.
2. Hay WW, Jr. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* 2013;21:32-5.
3. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. Nobel Tıp Kitapevi; S.326-42, İstanbul, 2002.
4. Sizon BW. The ESF Network Coordination Committee. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:384-9.
5. Ward R. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:8-16.
6. Fund UN. A world fit for children statistical review. UNICEF. 2007;6.
7. Heron M, Sutton PD, Xu J, et al. Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4-15.
8. Tezcan S. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği 2009:159-60.
9. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:147-8.
10. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003;23:392-5.
11. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007;45:152-4.
12. Dağoğlu T, Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji'de Prematürite, s.123-9, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
13. Brine E, Ernst JA. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004;4:133-55.
14. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clinics in Perinatology* 2001;29:225-44.
15. Denne SC, Poindexter BB. Evidence Supporting Early Nutritional Support with Parenteral Amino Acid Infusion. *Seminars in Perinatology* 2007;31:56-60.
16. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.

17. Te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:11-8.
18. Uhing MR, Das UG. Optimizing Growth in the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology* 2009;36:165-76.
19. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:770-6.
20. 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.
21. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract* 2012;27:399-405.
22. Blanco CL, Falck A, Green BK, Et al. Metabolic Responses to Early and High Protein Supplementation in a Randomized Trial Evaluating the Prevention of Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics* 2008;153:535-40.
23. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of Two Different Doses of Amino Acid Supplementation on Growth and Blood Amino Acid Levels in Premature Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2007;120:1286-96.
24. Tsang RC. Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. 2nd edition. New York: Williams & Wilkins; 1993.
25. Chawla D, Thukral A, Agarwal R, et al. Parenteral nutrition. *The Indian Journal of Pediatrics* 2008;75:377-83.
26. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-21.
27. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791-800.
28. Hay WW. Strategies for Feeding the Preterm Infant. *Neonatology* 2008;94:245-54.
29. Sunehag AL. The Role of Parenteral Lipids in Supporting Gluconeogenesis in Very Premature Infants. *Pediatr Res* 2003;54:480-6.
30. Kanarek KS, Santeiro MI Fau, Malone JI. Continuous infusion of insulin in hyperglycemic low-birth weight infants receiving parenteral nutrition with and without lipid emulsion. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991;29:417-20.
31. Shulman RJ. New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:253-8.
32. Deshpande G, Maheshwari R. Intravenous Lipids in Neonates. In Patole S.(Ed) *Nutrition for the preterm neonate A Clinical perspective*, Springer, Dordrecht, 2013;215-31.

33. Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, et al. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early human development* 2012;88:25-9.
34. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Seminars in Neonatology* 2001;6:437-49.
35. Koksall N, Kavurt AV, Cetinkaya M, et al. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatr Int* 2011;53:562-6.
36. Hay WW. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatrica* 2005;94:47-56.
37. Gürsoy T, Yurdakök M. Prematüre bebeklerin beslenmesi. Ankara Abbott Yayınları; 2002.
38. Hageman JR, Mcculloch K, Gora P, et al. Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Critical care medicine* 1983;11:794-8.
39. Pitkanen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991;29:56-9.
40. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: predictions from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82: 527-32.
41. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.
42. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1984;68:690-7.
43. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-12.
44. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
45. Satar M, Arısoy AE. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014;5-12.
46. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebeğe Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016;13-16.
47. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated, from live births of gestational ages from 26-42 weeks. *Pediatrics* 1986;37:403-8.
48. İnce Z, Yıldızhan HY, Demirel N. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sıvı ve Elektrolit Desteği Rehberi 2016;5-57.
49. Hana AM, Atef GH, Shehata AE. Amino acid supplementation in preterm infants on the first day of life: Effect on plasma amino acid profiles. *JMRI J. Med. Res. Inst.* 1998; 19: 70–8.
50. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: What is the evidence? *Semin. Perinatol.* 2007; 31: 48–55.
51. Bhatia J, Mena P, Denne S, et al. Evaluation of Adequacy of Protein and Energy; *J Pediatr* 2013;162:S6-31.

52. Law KS, Chan LG. Early aggressive total parenteral nutrition to premature infants in neonatal intensive care unit (NICU); *Journal of Pediatric Sciences* 2015;7:242-4.
53. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, et al. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250g. *J Perinatol*; 2005;25:130-3.
54. Francesco B, Silvia I, Giuseppe L, Jacques Rigo, Claudio DF, Pierre YR, Jean BG. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants - it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *Plos One*; 2013;8(8).
55. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) and the european society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN), Supported by the european society of paediatric research (ESPR). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*; 2005; 41(2):S1-87.
56. Kleinman RE. AAP. *Pediatric Nutrition Handbook*. 2009; 6th Ed.
57. William W, Hay Jr. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant; *Curr Pediatr Rep* (2013) 1:229–39
58. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. 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.
59. 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; 2: 436–42.
60. Schanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1994;125:961–8.

EKLER

EK-1: SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

APGAR: Activity Pulse Grimace Appearance Respiration

ASPEN: American society for parenteral and enteral nutrition

AST: Aspartat aminotransferaz

BPD: Bronkopulmoner displazi

BUN: Kan üre azatı

Ca: Kalsiyum

C/S: Sezeryan

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

DP: Düşük protein

EKO: Ekokardiyografi

EMR: Erken membran rüptürü

ESPGHAN: Pediatrik Gastroenteroloji Avrupa Topluluğu, Hepatoloji ve

Beslenme

EYA: Esansiyel yağ asidi

GH: Gestasyon haftası

GGT: Gama glutamil transferaz

İUBG: İntrauterin büyüme geriliği

İVH: İntraventriküler hemoraji

K: Potasyum

Mg: Magnezyum

Maks: Maksimum

MCT: Middle chain trigliserit

Min: Minimum

Na: Sodyum
NEK: Nekrotizan enterokolit
NICHD: National Institute of Child Health and Human Development
NVY: Normal vajinal yol
P: Fosfor
PDA: Patent duktus arteriozus
PBİK: Parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalığına
PN: Parsiyel/Parenteral nütrisyon
PTH: Parathormon
RDS: Respiratuvar distres sendromu
ROP: Prematür retinopatisi
SD: Standart deviasyon
SE: Standart error
SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük doğum ağırlığı
TG: Trigliserid
TND: Türk neonatoloji derneği
TPN: Total parenteral nütrisyon
YP: Yüksek protein

EK-2: TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: Prematürelerin doğum ağırlıklarına ve postnatal yaşa göre sıvı gereksinimleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 7
Tablo-2: Prematürelde total parenteral beslenme önerileri.....	17
Tablo-3: Stabil büyümekte olan prematüre bebeğin parenteral ve enteral alması gereken sıvı, enerji ve besinsel gereksinimler.....	18
Tablo-4: Total parenteral nütrisyon sırasında izlem sıklığı.....	19
Tablo-5: Neonatal özelliklere göre demografik dağılım	25
Tablo-6: Maternal özelliklere göre demografik dağılım.....	26
Tablo-7: Klinik sonuçlar, morbiditelerin değerlendirilmesi	26
Tablo-8: Klinik sonuçların ventilatör/noninvaziv ile ventilasyon ihtiyacı, beslenme, yatış ve TPN süresine göre değerlendirilmesi	29
Tablo-9: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	30
Tablo-10: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	31
Tablo-11: Metabolik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	31
Tablo-12: Yatış ve çıkış perantillerine göre büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi.....	37

EK-3: ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: TPN alan prematürelerin aminoasit uygulamasına göre dağılımı...	23
Şekil-2: BPD gelişen olguların hafif, orta ve ağır BPD gelişim açısından dağılımı.....	27
Şekil-3: NEK gelişen olguların evre 1, evre 2, evre ≥ 3 NEK gelişimi açısından dağılımı.....	27
Şekil-4: ROP gelişen olguların evre1, evre2, evre ≥ 3 ROP gelişimi açısından dağılım	28
Şekil-5: İVH gelişen olguların grade 1-2-3-4 İVH gelişim açısından dağılımı.....	28
Şekil-6: Grupların BUN değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması	32
Şekil-7: Grupların kreatin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	32
Şekil-8: Grupların fosfor değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	33
Şekil-9: Grupların ALT değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	34
Şekil-10: Grupların total bilirübin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	34
Şekil-11: Grupların direkt bilirübin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	35
Şekil-12: Grupların albümin değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	35

Şekil-13: Grupların TG değerleri açısından günlere göre karşılaştırılması.....	36
Şekil-14: Gruplar çıkış kilo persentillerine göre karşılaştırılması.....	38
Şekil-15: Gruplar çıkış boy persentillerine göre karşılaştırılması.....	38
Şekil-16: Gruplar çıkış baş çevesi persentillerine göre karşılaştırılması.....	39



EK-4 HASTA ÇALIŞMA FORMU:

TPN alan prematürelere için hazırlanan veri hasta Çalışma formu

I. Demografik özellikler:

a) Neonatal veriler:

Bebek isim :
Protokol no :
Gestasyon haftası :
Doğum ağırlığı :
Cinsiyet :
APGAR 1/5 :
SGA :
Antenatal steroid :

b) Maternal özellikler:

Preeklampsi :
Diabet :
EMR :
Korioamniyonit :

II. Neonatal morbiditeler:

RDS :
PDA :
BPD :hafif/orta/ağır
ROP :(evre 1-5)
NEK :(evre 1-3)
İVH :(grade 1-2-3-4)
Sepsis :(kültür kanıtı) erken/geç

III. Klinik sonuçlar:

MV günü : (Mekanik Ventilatörde kalış süresi)
NIV günü : (Non-İnvaziv Ventilasyonda kalış süresi)
EBBZ : (Enteral Beslenmeye Başlama Zamanı'gün')
FEBBZ : (Full Enteral Beslenmeye Başlama Zamanı'gün')
TPN aldığı süre (gün) :

IV. Antropometrik veriler:

Yatış kilo persentili:
Taburculuk kilo persentili:
Taburculuk boy persentili:
Taburculuk baş çevresi persentili:

V. Biyokimyasal parametreler:

Zaman	BUN	Kreatin	Na	Ca	K	fosfor	Mg	D vitamini	ALP	glukoz
0. gün										
1. gün										
3. gün										
7. gün										
14. gün										
Zaman	AST	ALT	Total bilirubin	Direkt bilirubin	GGT	Total kolesterol	TG	Total protein	PTH	albümin
0. gün										
1. gün										
3. gün										
7. gün										
14. gün										

BUN=Kan üre azotu, Na=sodyum, Ca=Kalsiyum, Mg=Magnezyum, ALP=Alkalen fosfataz, AST=Aspartat aminotransferaz, ALT=Alanin aminotransferaz (ALT), TG=Trigliserid, GGT=gama glutamil transferaz, PTH=Parathormon

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Hilal ÖZKAN'a, eğitim sürecimde emeiği geçen baőtta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőtkanı sayın Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL ve bir önceki Anabilim Dalı Baőtkanı Prof. Dr. Betül BERRİN SEVİNİR olmak üzere tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte çok zorlu günler ve geceler geçirdiğim tüm asistan, hemőtire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teőtakkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve desteklerini ve hayır dualarını her zaman arkamda hissettiğim baőtta babam ve annem olmak üzere tüm aileme. Ayrıca hayatıma girdiği günden bugüne kadar her günüme anlam katan, sadece uzmanlık sınavı ve asistanlık sürecinde değil, her zaman desteğini arkamda hissettiğim eőtım Zeynep BAőtAK'a ve asistanlık sürem boyunca kendisine gerekli zamanı ayıramadığım biricik oğlum Eymen'e sonsuz sevgi ve őükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Fatih BAőtAK

ÖZGEÇMİŞ

20/03/1986 tarihinde Siirt'te doğdum. İlk öğrenimimi 1996 yılında Atatürk İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Orta ve lise öğrenimimi 1997-2004 yılları arasında Siirt Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2004 yılında kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. Eylül 2012 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Şubat 2013 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.