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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Rıdvan DURAN

İLERİ DERECEDE PRETERM YENİDOĞANLARDA YAŞAMIN İLK ÜÇ HAFTASINDA PROTEİN ALIMI VE BÖBREK FONKSİYONLARININ KAN ÜRE DEĞERİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. SALİH AYDIN

EDİRNE-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez hocam Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteklerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL, Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Tuba EREN, Yrd. Doç. Dr. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR ve istatistiksel çalışmalarda yardımcı olan Prof. Dr. Necdet SÜT, Yrd. Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ ile çalışma arkadaşlarım ve değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....1
GENEL BİLGİLER.....3
PRETERM YENİDOĞANLAR VE SORUNLARI.....3
PRETERM YENİDOĞANLARIN ENTERAL BESLENMESİ.....16
TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON.....19
YENİDOĞANDA BÖBREK FONKSİYONLARI.....24
GEREÇ VE YÖNTEMLER 28
BULGULAR 32
TARTIŞMA 42
SONUÇLAR 46
ÖZET.....48
SUMMARY 51
KAYNAKLAR 52
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADDA : Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA : Appropriate-For-Gestational Age
BPD : Bronkopulmoner Displazi
CRP : C-reaktif Protein
ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA : Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR : Erken Membran Rüptürü
ETT : Endotrakeal Tüp
İUBG : İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK : İntraventriküler Kanama
LGA : Large- For- Gestattional Age
NCPAP : Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NSAID : Non Steroid Anti İnflamatuar Drug
NEK : Nekrotizan Enterokolit
PBV : Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PDA : Patent Duktus Arteriozus
PR : Preterm Retinopatisi
RDS : Respiratuvar Distres Sendromu
RSV : Respiratory syncytial virus
SGA : Small-For-Gestational Age
TPN : Total Parenteral Nutrisyon
YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

İleri derece preterm yenidoğanların hayatın erken dönemlerinde beslenmeleri parenteral nutrisyon desteğine bağımlıdır. Bu bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ağır medikal sorunlar nedeniyle çoğunlukla gecikmektedir. Beslenmede amaç gestasyonel yaşa uygun olarak büyüme oranlarının sağlanmasıdır. Preterm yenidoğanların beslenmesi kısa ve uzun vadede oluşabilecek olumsuz sonuçlardan kaçınarak büyüme ve beyin gelişimini en üst düzeye getirecek şekilde olmalıdır (1).

Son yayınlarda hayatın ilk günlerinde en azından 40 kcal/kg/gün enerji ve 2,5 gr/kg/gün protein alımı; ilk haftanın sonunda enerji için 120-130 kcal/kg/gün ve protein için 3,8-4,4 gr/kg/gün hedef değerlerine ulaşılması önerilmektedir (2). Güncel yayınlarda postnatal büyüme geriliğinin önlenmesi için erken ve agresif besin desteği gündemdedir ve günümüzdeki parenteral beslenme şekli olarak benimsenmektedir. Bu yaklaşım ile postnatal ağırlık kaybı azalır ve bebekler doğum ağırlığına daha kısa sürede ulaşabilir (3). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşamın ilk gününde 2 gr/kg/gün aminoasit solüsyonunu tolere edebilirler (4). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken, agresif nitelikte total parenteral nutrisyonun (TPN) erken enteral beslenme ile birlikte uygulanmasının olumsuz klinik sonuçlar ve metabolik bozukluklar olmadan büyüme geriliğinde azalma sağlayacağı ortaya konmuştur (5). İntrauterin dönemdeki nitrojen dengesinin sağlanması için en az 70 kcal/kg/gün protein dışı enerji ve 2,7-3,5 gr/kg/gün protein verilmesi gerekmektedir (6). Bu dengenin ve devamlılığının sağlanması optimal büyüme oranlarının yakalanması için çok önemlidir.

Gebelik yaşıyla değişmekle birlikte intrauterin dönemde büyüme hızı vücut ağırlığı için ortalama 10-20 gr/kg/gün, boy için 0,9-1,1 cm/hafta ve baş çevresi için 0,7-0,9 cm/haftadır (7). Günlük vücut ağırlığı ve haftalık boy ve baş çevresi ölçülerek bebeklerin yeterli büyümesinin sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilmektedir. Preterm yenidoğanlara erken parenteral aminoasit verilmesinin etkinliği birçok farklı çalışmada değerlendirilmiştir (8-15). Çalışmalardan elde edilen ortak sonuç, düşük kalori alımına rağmen erken parenteral aminoasit verilen bebeklerde pozitif nitrojen dengesinin sağlanmış olduğudur.

Birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) TPN alan ileri derece preterm bebeklerde ölçülen kan üre değeri, aminoasit toksisitesi için bir gösterge olarak kabul edilmektedir (9-14,16,17). Bununla birlikte yapılan birçok çalışmada aminoasit alımı ile üre değerleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (9,10,12-15). Weintraub ve ark. (18)'nın 249 ileri derece preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada hastaların üç haftalık izleminde protein alımı artarken hem üre hem de kreatinin değerlerinde belirgin düşüş olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlara rağmen yüksek üre değerleri nedeniyle verilen aminoasit miktarında kısıtlamaya gidilmesi klinisyenler arasında yaygın görülen bir yaklaşımdır. Bu protein kısıtlaması zaten var olan protein eksikliğinin daha da kötüleşmesine yol açmaktadır. Preterm yenidoğanlarda üre değerlerinin erken yükselmesine katkı sağlayan bir neden olarak renal fonksiyonların immatür olması gösterilse de; düşük glomerüler filltrasyon hızı, hidrasyon durumu ve aminoasit/protein alımının üre değeri üzerine etkileriyle ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı; ileri derece preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk haftalarında güncel olarak önerilen agresif beslenme protokolleriyle verilen yüksek protein desteğinin böbrek fonksiyonlarına etkisini görmek ve protein alımı ile kan üre değeri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

PRETERM YENİDOĞANLAR VE SORUNLARI

Preterm doğum, tamamlanmış 37. gebelik haftasından önce olan doğumdur. Özel bakım gereksinimleri açısından preterm yenidoğanlar gebelik haftalarına göre ileri derecede preterm (gebelik haftası 24-31 hafta), orta derece preterm (gebelik haftası 32-35 hafta) ve sınırda preterm (gebelik haftası 36-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak üç gruba ayrılır. Preterm doğumların çoğunluğunu (% 65-70'i) 36 haftadan büyük ve doğum ağırlığı 1500 g' dan fazla, sınırda vakalar oluşturur. Son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 22 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 500 g olarak bilinen yaşayabilme için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır (19).

Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri ile preterm ve çoğul gebelik oranları artmıştır. Tüm dünyada preterm doğum oranı %9,6 olarak bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %12,7 olup son 25 yılda preterm doğum sıklığı %36 oranında artmıştır. Preterm doğumlar, neonatal ölüm, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkendir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i yenidoğan dönemindedir ve preterm doğum %28'lik bir oranla en önemli yenidoğan ölüm nedenidir. Preterm doğum ile ilişkili morbidite çoğu zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanarak önemli fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlar doğurur (20,21).

Preterm doğumun nedenleri gebelik yaşı ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde preterm doğumların nedeni %40-45 oranında preterm eylem, %25-40'ı EMR, %30-35'i tıbbi gerekliliktir. Tıbbi gereklilikler sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Preterm eylem ve erken membran rüptürünün (EMR), enfeksiyon, vasküler hastalık, stres ve uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir (22). Preterm doğum için risk faktörleri Tablo 1 (23) ve preterm doğumun saptanabilen nedenleri Tablo 2 (21)'de görülmektedir.

Tablo 1. Preterm Doğum İçin Risk Faktörleri (23)

Düşük sosyoekonomik düzey	Plasental ayrışma
Anksiyete	Vajinal kanama, özellikle bir trimesterden daha uzun süren kanamalar
Depresyon	Önceki preterm eylem öyküsü
Yaşam Olayları (boşanma, ayrılık, ölüm gibi)	Madde kullanımı
Gebelik sırasında abdominal cerrahi	Sigara içmek
Çalışma ile ilgili durumlar (baş aşağı pozisyon, endüstriyel makinelerin kullanımı, fiziksel zorlanma, iş ve işyeri koşulları ile ilgili çevresel ve mental sorunlar)	Maternal yaş (<18 ve > 40 yaş)
Çoğul gebelikler	Afrikan-Amerikan ırkı
Polihidroamnios	Yetersiz beslenme ve düşük vücut kitle indeksi
Uterin anomaliler	Uygunsuz prenatal bakım
Uterin leiomiyoma	Anemi (Hb<10 g/gl)
Uterusta Dietilstilbestrol ile ilişkili değişiklikler	Artmış uterin kontraktilite
İkinci trimestrde düşük yapma öyküsü	Düşük eğitim düzeyi
Servikal cerrahi öyküsü	Genotip
Erken servikal dilatasyon veya efansman (kısa servikal uzunluk)	Fetal anomali
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Fetal büyüme geriliği
Piyelonefrit, apandisit, pnömoni	Çevresel faktörler (hava kirliliği, ısı gibi)
Sistemik enfeksiyon	Plasenta previa
Bakteriüri	Periodontal hastalık

Tablo 2. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (21)

Fetal	Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fetalis, değişik nedenlerle hidrops fetalis
Plasental	Plasenta previa, ablasyo plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalileri, servikal yetmezlik
Anneyle ilgili	Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (*L. monositogenez, B grubu streptokoklar*, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
Diğer	Erken membran rüptürü, polihidroamniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi

Preterm Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Preterm yenidoğanlarda fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, gögüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük preterm yenidoğanlarda meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm' den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş kızlarda labia majörler minörleri örtmemiştir (21).

Gebelik yaşı son adet tarihine göre hesaplama, antenatal erken dönem obstetrik ultrasonografik değerlendirme ve doğumdan sonra yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi ile saptanabilir. Son adet tarihi ve birinci trimestirde yapılan erken obstetrik ultrasonografik değerlendirme en güvenilir yöntem olarak kabul edilse de ülkemizde sosyoekonomik ve kültürel düzeyin düşük olması, prenatal izlemin yetersiz olmasına ve son adet tarihinin bilinememesine neden olmaktadır. Bu nedenle gebelik haftasının doğru belirlenebilmesi için yenidoğanın fiziksel ve nörolojik muayene bulguları ile hesaplanan skorlama sistemleri kullanılır. Bu skorlama sistemlerinden en sık kullanılanları Dubowitz (24) ve Ballard (25) skorlama sistemleridir. Gebelik yaşının belirlenebilmesi için fiziksel kriterler

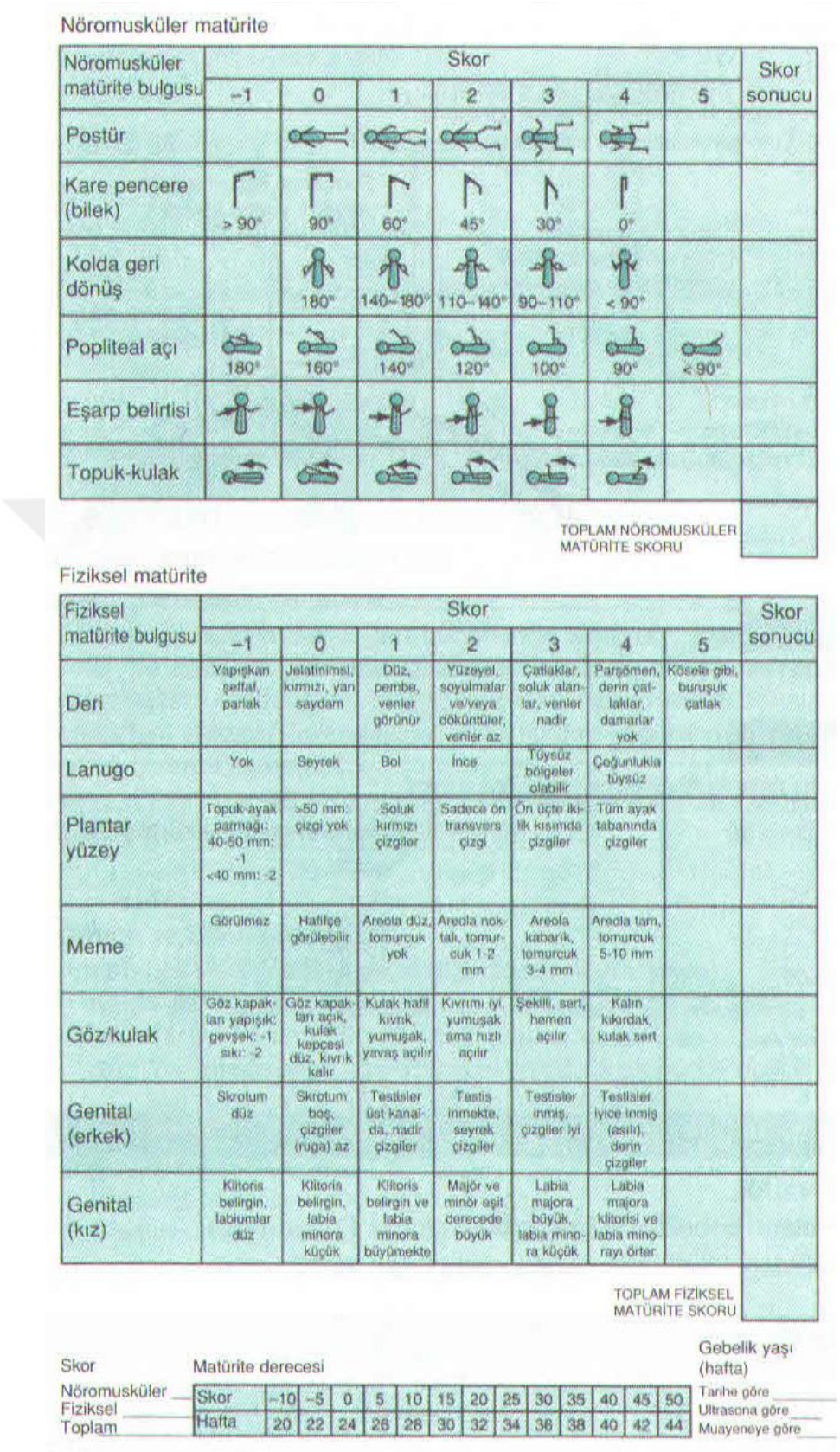
doğumdan hemen sonra değerlendirilebilirse de, nörolojik kritelerin bebek uyanık ve sakin iken değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yenidoğanın gebelik haftasının tayininde 1970' li yıllarda en sık kullanılan skorlama sistemi Dubowitz skorlama sistemi idi. Bu skorlama sisteminin 21 fizik ve nörolojik muayene bulgusu içermesi nedeni ile uygulanma güçlüğü bulunmakta idi (24). Bu güçlük nedeni ile 1979 yılında Dubowitz skorlama sisteminin sadeleştirilmesi ile Ballard ve ark. (25) yeni bir skorlama sistemi geliştirmiştir. İlerleyen araştırmalar, teknolojik ve bilimsel ilerleme ile neonatolojideki değişimler sonucunda çok düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanların yaşam şansı artmıştır. Bu çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların gebelik haftası tayininde Ballard skorlama sisteminin yetersiz kalması üzerine, Ballard ve ark. (26) kendi skorlama sistemlerini 20 ile 40. gebelik haftasını kapsayacak şekilde 6 fizik ve 6 nöromüsküler bulgudan oluşacak şekilde genişleterek ve güncelleyerek yeni Ballard skorlama sistemini oluşturmuşlardır (Şekil 1). Postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindekilere 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Elde edilen fiziksel ve nörolojik muayene skorları toplamının karşısına gelen rakam, o bebeğin gebelik haftasıdır. Yeni Ballard skorlama sisteminin doğruluğu ve uygulanabilirliği de yapılan çalışmalarca kabul edilmiştir (27).

Preterm Yenidoğanların Sorunları

Preterm yenidoğanın sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), preterm retinopatisi (PR), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), preterm anemisi, preterm apnesi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlardır (21).

Hipoglisemi: Neonatal hipogliseminin kesin tanımı üzerine bir fikir birliği yoktur. Yenidoğanın ilk 24 saatinde plazma glukoz değerinin bulgu vermeyen yenidoğanlar için < 40 mg/dl bulgu geliştiren yenidoğanlar için < 45 mg/dl olması, 24 saatten büyük yenidoğanlarda ise plazma glukoz değerinin < 50 mg/dl olması olarak tanımlanır (28). Preterm yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeni ile term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (29).



Şekil 1. Yeni Ballard skorlama sistemi (26)

Hipotermi: Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye ikincil olarak; hipoksi, şok, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için preterm yenidoğanların çoğu zaman küvözde bakılmaları gerekir (21,29).

Respiratuvar Distres Sendromu: Preterm yenidoğanlarda akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan 4-6 saat sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı tüm yenidoğanlarda %2-3 iken, doğum ağırlığı <2500 g olanlarda %20 olarak bildirilmektedir (21). Pretermlik en önemli risk faktörüdür. Erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, asfiksi, annede diyabet, ailesel yatkınlık RDS riskini artıran diğer nedenlerdir. RDS' de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde sürfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımdır. Sürfaktan 20. gebelik haftasında akciğer dokusunda yüksek miktarda bulunur, ancak alveol yüzeyine erişmesi çok daha sonra olur. Amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülür ve genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye erişir. Sürfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır. Bunun sonucunda akciğer kompliyansı artar (30).

Klinik belirtiler doğumdan sonra ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren taşipne, inlemeli solunum, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, oksijen verilmediğinde siyanozun gelişmesi olarak sıralanabilir. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. RDS postnatal 3. günde zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Tanı klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ağır olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Gebelik yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler (erken doğum tehdidi, kanama, EMR) steroid tedavisi almalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12 mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Doğum sonrası RDS tedavisi sürfaktan verilmesini ve bebeğin durumuna ve gereksinimine göre dikkatle uygulanacak yardımlı solunumu da içeren bir genel destek tedavisidir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme

desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır. Respiratuvar distres sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu pretermliğin komplikasyonları ile iç içedir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intraventriküler-periventriküler kanama erken komplikasyonları oluştururken; BPD, PR, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (31).

Patent Duktus Arteriyozus: Çocuklarda doğumsal kalp hastalıkları içinde PDA ikinci en sık anomali olarak bildirilmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ise en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorundur. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen Prostoglandin E2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (21). Duktusun kendiliğinden kapanmaması immatürite, hipoksi veya primer yapısal bozukluğa bağlı olabilir. Term doğanlarda duktusun açık kalması yapısal bozuklukla ilişkilidir. Preterm yenidoğanlarda ise PDA etyolojisinde hipoksi ve immatüritenin birlikte etkinliği ön planda rol oynar. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Preterm yenidoğanlarda hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 1000 g'dan az olanlarda %42, 1000-1500 g arası olanlarda %21 ve 1500-1750 g arasında olanlarda %7 oranında görülür. PDA, ÇDDA preterm yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (32). PDA tipik olarak en güçlü pulmoner odakta olmak üzere tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç azalır, üfürümün şiddeti artar ve sürekli duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgulardır. Bunu solunum bulguları olan taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış izler. Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı büyük oranda klinik bulgulara dayanır. Kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi gereklidir. PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Kalp yetersizliğinin tedavisi ve diüretik tedavisi yapılabilir. Ancak diüretik olarak furosemid prostaglandin salınımını artırdığı için kullanılması önerilmemekte olup yerine hidroklorotiazid tercih edilmektedir (32). Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi varsa düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir (21).

Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazinin % 80 etkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay alınan ibuprofenin de PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, İVK görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (21,33). Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda, kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda, özellikle solunum güçlüğünün akut başlangıç sorunları düzeltilmesine karşın, solunum sorunu devam ediyor ve sürekli ventilatör desteğine gereksinim gösteriyorsa cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Farmakolojik veya cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması konusunda araştırmalar devam etmektedir (34).

Nekrotizan Enterokolit: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki preterm yenidoğanların morbidite ve ölümlerinin en önemli gastrointestinal nedeni NEK' dir. YYBÜ' lere yatışların %1-5'ini oluşturur. ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Pretermlik en önemli risk faktörüdür. Gebelik yaşı azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (21,35). Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Çeşitli faktörlerin (iskemi, barsak içi maddeler, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıta bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, barsak mukoza kanlanmasının ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Gastrointestinal sistemin olgunlaşmamış olması NEK riskini artırdığı bilinen en önemli faktördür (21,35). Olgunlaşmama, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (36). Bazı araştırmacılar, NEK'in patogenezinde enfeksiyöz ajanların merkezi bir rol üstlendiklerini ve NEK'in, normal veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir enfeksiyöz hastalık olduğunu, çeşitli bakterilerin ve virüslerin bu hastalıkta öncelikli ajanlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (35). NEK patogenezinden sorumlu başlıca mikroorganizmalar; *Escherichia coli (E. coli), Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia), Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus (S. aureus),* koagülaz negatif stafilokoklar (KONS), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium perfringens, Enterobakter ve Pseudomonas aureginosa (P. aureginosa),* rotavirüs ve coronavirüs'tür (21,37,38). Anne sütüyle beslenme, düşük dozlarda başlama ve yavaş artırılmasının NEK gelişme sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (36). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Preterm bebeklerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gebelik yaşıyla ters orantılıdır.

Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalanılır (Tablo 3) (39).

İntraventriküler Kanama: Germinal matriks damarlarının olgunlaşma eksikliği ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. IVK' lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde de kanama ortaya çıkmaktadır (40). Doğum ağırlığı 500-750 g arasında doğanlarda %60-70, 1000-1500 g arası preterm yenidoğanlarda %10-20 oranında görülür. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (21,29). İVK nadiren doğumda görülür. Olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (40). Hipoksi, solunum güçlüğü sendromu, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişikleri, konvülziyon, basıncı yüksek trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının kanamasını kolaylaştırır. Klinik tablo çok değişken olabilir. Ağır şekilde ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar, hipotoni olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. İVK' sı olan preterm yenidoğanların %25-50'sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir. Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, riskli bebeklerde 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir. Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Ciddi İVK' da ölüm oranı %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (21,41). 1978 yılında Papile' nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 4' de gösterilmiştir (42).

İntraventriküler kanama olgularının %25' inde ilerleyici kanama hidrosefali, diğer %25' inde ise ilerleyici olmayan parenkim kaybına bağlı hidrosefali görülür. İVK tedavisi destek tedavisi olup öncelikli amaç İVK' dan korumak olmalıdır. Bu nedenle en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır (43).

Bronkopulmoner Displazi: Günümüzde preterm yenidoğanların kronik akciğer hastalığını tanımlarken BPD terimi kullanılmaktadır. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. BPD sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA preterm yenidoğanlarda %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (36,44). Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri "National Institue of

Health" tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere dayanmaktadır (Tablo 5) (45).

Tablo 3. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (39)

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal Bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji, hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün, Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

Tablo 4. Papile' in İntraventriküler kanama evrelemesi (42)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

Tablo 5. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (45)

Gebelik yaşı	**≤32 hafta**	**≥32 hafta**
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi**, NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure"**, PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi olgularının 2/3'ü doğum ağırlığı <1000 g ve gebelik haftası <28 hafta olan preterm yenidoğanlardır (36). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler sayılabilir (45,46). Korunmada en önemli faktör pretermliğin ve RDS nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin uygulanması ve daha iyi bakım ile ölüm ve BPD'nin şiddeti azalmıştır (29,44,47).

Preterm Retinopatisi: Düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda gelişmekte olan immatür retinal kan damarlarında, oksijen tedavisi nedeniyle oluşan körlükle sonuçlanabilen ciddi bir göz hastalığıdır. PR görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (48).

Preterm retinopatisi etyolojisinde; retinal damarların gelişmemişliği, oksijen, ağır sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonlarının rolü vardır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm yenidoğanların retinasında oksijen tedavisi verilmek zorunda kalanlarda vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa neden olur. Vazokonstriksiyon devam ederse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye yanıt olarak "vascular endothelial growth factör" salgılanır ve damarlanma artar. Artan damarlanma ile vitreusa ulaşan yeni damarlar meydana gelir. Sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (21,49).

Uluslararası PR sınıflamasına göre; Evre I' de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II' de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III' de kabartıyla beraber ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür, Evre IV' te neovaskülerizasyonun vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve subtotal retina dekolmanı gelişir, Evre V' te ise total retina dekolmanı görülür. Artı hastalıkta ise kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon görülür (50).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 önerilerine göre doğum ağırlığı <1500 gram ve/veya gestasyonel yaş <30 hafta doğan tüm bebekler ile 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500-2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir. Retinal muayene yeterli bilgi ve deneyime sahip oftalmologlar tarafından hastalığın yerleşimi, retinal değişiklikleri tanımlayacak şekilde ayrıntılı olarak yapılmalıdır (51).

Apne ve Bradikardi: Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi (PaO_2 <50mmHg veya SaO_2 <%85) ile birlikte olan hava girişinin durması durumudur. Preterm yenidoğanlarda solunum merkezinin baskılanmasına (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumlarda apne kolaylıkla görülebilir. Bunların dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, pretermin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term yenidoğanlar hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Oysa küçük preterm yenidoğanlarda hipoksi apneye yol

açabilir. Apne patogeneze göre santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne preterm yenidoğanlarda ağız ve burun boşluğundaki salgılara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve %10-20 oranında görülür. Santral apne immatüriteye bağlı olarak solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Genellikle ekspriyum sonunda görülür. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir. Preterm yenidoğanlarda apne nedenleri: asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaç etkisi, malformasyonlar, üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks, kalp yetmezliği, anemi, hipotansiyon, şok, hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi, hipo-hipertermi, sepsis, menenjit, NEK, respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu (RSV), gastroözofageal reflü ve gastrik perforasyondur (21).

Preterm apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir preterm yenidoğanda ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (21).

Preterm Anemisi: Preterm anemisi genellikle gebelik yaşı <32 hafta preterm bebeklerde 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (44). Preterm anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (29). Fetal hayatta eritropoetinin temel kaynağı karaciğerdir ve hipoksiye karşı karaciğerin oksijen sensörleri nispeten duyarsız olduğundan preterm yenidoğanlarda eritropoetin cevabı yetersizdir. Fizyolojik anemi tanısı; yavaş yavaş düşen hemoglobin düzeyi, normokrom normositik ve tamamen normal bir eritrosit morfolojisi, hafif düşük retikülosit (%0,2) ve çekirdekli eritrositlerin olmamasıyla konulabilir (21,52). Preterm anemisi demir, folat, E vitamini veya başka besinsel desteklerle düzelmez. Üç-altıncı aylarda kendiliğinden düzelebilir. Preterm anemisinin ağırlık derecesi ve eritrosit transfüzyon gereksinimi bazı önlemlerle azaltılabilir. Bunların ilki, kan testlerinin uygun bir şekilde ve en az kan örneği gerektiren yöntemlerle yapılarak iyatrojenik kan kaybının azaltılmasıdır. Diğer önlem tüm preterm bebeklere postnatal 4-6 haftadan başlayarak demir (2-3 mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılmasıdır. Bir başka önlemde gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımıdır (44).

PRETERM YENİDOĞANLARIN ENTERAL BESLENMESİ

Preterm ve hasta yenidoğanlarda anne sütü en ideal besindir (53). Anne sütü içeriği; annenin beslenmesine ve gestasyonel yaşa göre farklılık gösterir (54). Laktoz anne sütündeki esas şeker kaynağıdır ve enerji ihtiyacının yaklaşık %40'ını sağlar. Preterm yenidoğanların laktaz enzim aktivitesi düşüktür (55).

Preterm yenidoğanlarda ilk saatlerden itibaren kolostrum almasını sağlayacak şekilde elle sağılarak bebeğin ağzına verilen birkaç damla kolostrum bile yaşamsal önem taşıyabilir. Kolostrumla ağız bakımı ve minimal enteral beslenme desteği en küçük ve en hasta bebekler için bile çok önemlidir. Bebeklere ünitede bakıldıkları sürede kanguru bakımı sağlanmalı, emzik veya boş anne memesi bile olsa "non nutritif" emme desteklenmelidir (56).

Anne sütündeki protein whey ve kazeinden oluşmakla birlikte oranları: 80/20'dir. Kolostrumda bu oran 90/10, olgun anne sütünde 60/40'tır (57). Anne sütü %3,5-4,5 arasında lipid içerir ve enerjinin %40-50'si buradan sağlanır. Bu lipidlerin %98'ini trigliseritler, kalan kısmı araşidonik asit (AA) ve dokasaheksaenoik asit (DHA) oluşturur. Preterm yenidoğanların anne sütünde AA ve DHA oranı daha yüksektir (58).

Anne sütündeki esansiyel yağ asitleri linolenik ve linoleik asit özellikle retina ve sinir sisteminde konsantre halde bulunur (59). Preterm yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri tercih edilir. Çünkü bu yağ asitleri safra asidinden bağımsız olarak emilebilir. Yenidoğanlarda orta zincirli yağ asitleri çoğunlukla mideden emilir. Anne sütündeki orta zincirli yağ asidi oranları termlerde %10 preterm yenidoğanlarda %15'tir (60). Anne sütü içeriğindeki makro besin ve enerji miktarı ülkelere göre ve bebeğin doğum haftasına göre değişmektedir. Anne sütü yeterli olmayan bebeklerde inek sütü bazlı formulalar kullanılmaktadır. Bu mamalardan term bebekler için üretilen standart formulalar ve preterm bebekler için üretilenlerinin içerdiği makro besin ve enerji miktarı da farklıdır.

Minimal Enteral Beslenme

Minimal enteral beslenme, bebeklerin postnatal 1-2. günlerde başlamak üzere 10-20 ml/kg/gün gibi düşük hacimlerle beslenmesi demektir. Gastrointestinal sistemi beslenmeye alıştırmak ve matürasyonunu hızlandırmak amacıyla verilir. Yapılan çalışmalarda çok düşük

doğum ağırlıklı bebeklerde indirekt hiperbilirubinemiyi ve kolestazı azalttığı, kemik mineralizasyonunu artırdığı gösterilmiştir (61).

Preterm yenidoğanlarda minimal enteral beslenmenin avantajları (56):

- Doğum ağırlığını daha kısa sürede yakalama
- Beslenme toleransında artış
- TPN süresinde kısalma
- Enzim maturasyonunda artış
- İntestinal geçirgenlikte azalma
- Gastrointestinal motilitede düzelme, iyileşme
- Hormonal yanıtların olgunlaşması
- Mineral absorbsiyonunda ve mineralizasyonda artış
- Fototerapi süresinde kısalma
- Kolestaz sıklığında azalma

Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma

Düşük riskli ve gestasyon haftası >32 hafta olan bebeklerde beslenmeye 30-60 ml/kg ile başlanabilir. Ancak riskli ve 32 haftadan küçük bebeklerde minimal enteral beslenme ile beslenmeye başlanır (56).

Enteral beslenmenin nasıl artırılacağına karar verirken öncelikle bebeğin hangi risk grubuna ait olduğuna bakılmalıdır. Bebekler bu açıdan yüksek, orta ve standart riskli olmak üzere üç gruba ayrılır (56):

Standart/düşük riskli bebekler: 32. gestasyonel haftadan büyük ve risk taşımayanlar (56)

Orta riskli bebekler: 28-32. Gestasyonel hafta arasında doğan ve yüksek risk kriterlerini taşımayanlar (56)

Yüksek riskli bebekler:

- <28. Gestasyonel haftadan önce doğan ve/veya doğum tartısı 1000 gramın altında olanlar
- Preterm SGA bebekler

- 34. Gestasyonel haftadan önce doğan bebekte Doppler incelemesinde umblikal arter diyastol sonu akımının olmaması veya ters akım varlığı
- Antenatal Doppler'de orta serebral arter akımında artış (hipoksiye bağlı redistrubisyon)
- Hipotansif, stabilize edilmemiş ventilatörde izlenen bebekler
- Belirgin organ disfonksiyonu ile giden perinatal hipoksi-iskemi
- Doğumsal barsak malformasyonları (56)

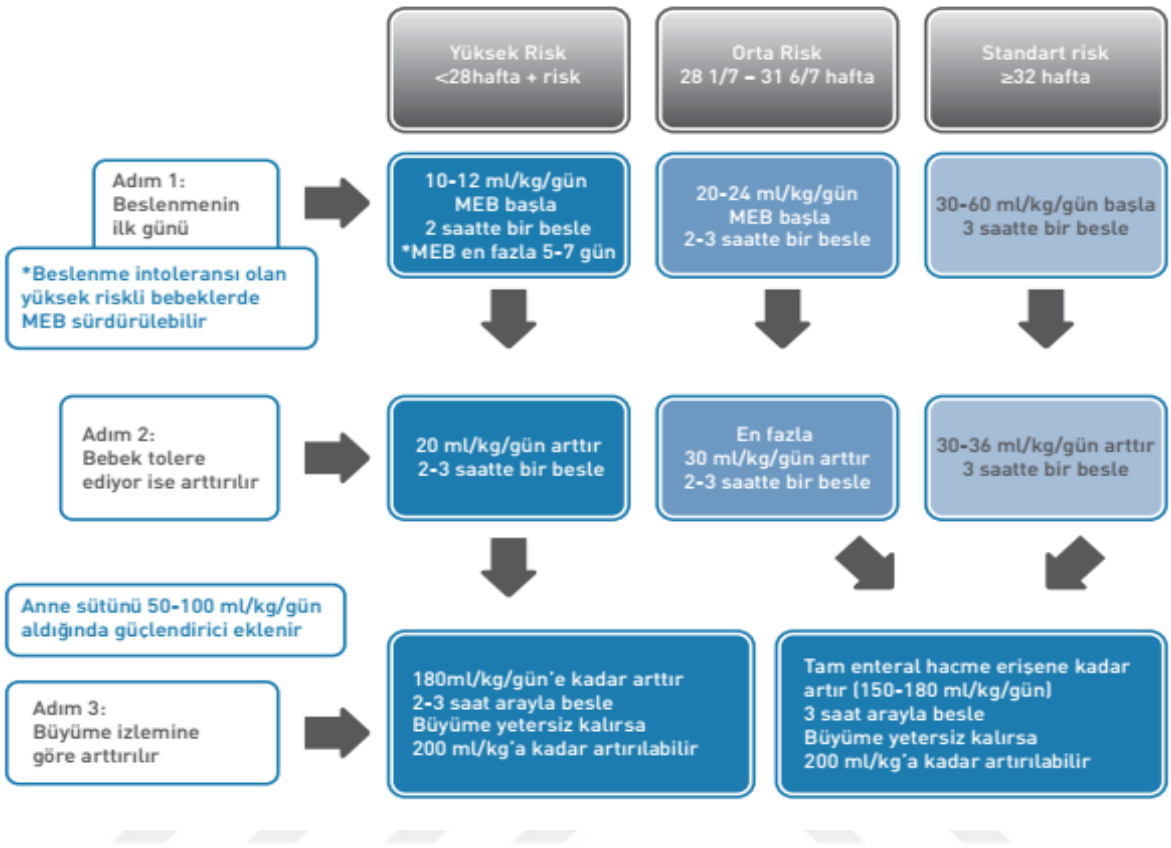
Beslenmeye başlarken dikkat edilmesi gereken hastalar (riskli kabul edilebilir):

- Ağır SGA term bebekler
- Hemodinamik anlamlı PDA için ibuprofen alan
- Doğuştan ağır kalp hastalığı olanlar
- Deksametazon tedavisi alanlar
- Polistemik bebekler (56)

Yukarıdaki durumlarda beslenmenin geciktirilmesinin NEK sıklığına etkisi aslında ispatlanmamıştır. Mümkün olduğunca beslenmeyi geciktirmemek daha uygun olur. Bebeğin ait olduğu risk grubu belirlendikten sonra beslenmeye Tablo 6 ve Şekil 2'de belirtildiği şekilde başlanarak devam edilmesi önerilir (56).

Tablo 6. Türk Neonatoloji Derneği Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi Preterm Yenidoğanların Doğum Ağırlığına Göre Beslenme Planı (56)

Doğum ağırlığı (gram)	**Beslenme sıklığı**	**Başlangıç miktarı (ml/kg/gün)**	**Artırma miktarı (ml/kg/gün)**	**Tam enteral beslenme mktarı**
<750	2 saatte bir	<10	15	150
750-1000	2 saatte bir	10	15-20	150
1001-1250	2-3 saatte bir	10	20	150
1251-1500	3 saatte bir	20	20	150
1501-1800	3 saatte bir	30	30	150
1801-2500	3 saatte bir	40	40	165
>2500	3-4 saatte bir	50	50	180



Şekil 2. Enteral beslenmenin başlanması ve devam ettirilmesini gösteren algoritma (56)

TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON

Total parenteral nutrisyon ilk olarak 1960'lı yıllarda barsak obstrüksiyonu, ciddi yaygın barsak mukoza hasarı, kısa barsak sendromu bulunan ve gastrointestinal yolla beslenmenin yapılamadığı çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır (62,63). 1970'li yıllarda güvenli lipid, aminoasit, vitamin ve mineral solüsyonlarının üretilmesi sonrasında TPN klinik kullanıma girmiştir (64).

Gastrointestinal sistem bütünlüğünün korunduğu ve işlevinin normal olduğu durumda TPN'nin enteral beslenmeye üstünlüğü yoktur. Önemli metabolik, mekanik ve infeksiyöz komplikasyonlara yol açabilmesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Esas olarak destekleyici bir tedavi yöntemi olan TPN kronik ishal, malnutsiyon ve doğuştan GİS anomalilerinde birincil tedavi olarak kullanılabilir (65).

Özellikle 32 haftadan küçük veya enteral alımı kısıtlı olan tüm preterm yenidoğanlara hastanedeki ilk saatten itibaren TPN desteğine hemen başlanmalıdır. Zamanla bebek tolere ettikçe enteral beslenme artırılırken parenteral beslenme desteği azaltılarak kesilmelidir (56).

Total Parenteral Nutrisyon Endikasyonları

Çocukluk döneminde en sık TPN endikasyonu çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Özellikle yeterli enteral beslenme yapılamayan respiratuar distresi olan preterm yenidoğanlar ve erken enteral beslenmede nekrotizan enterokolit riski olan bebeklerde sıklıkla kullanılır (66,67).

Total Parenteral Nutrisyonda Besin Öğeleri Gereksinimleri

Total parenteral nutrisyon solüsyonlarının bileşimi; sıvı, enerji (lipid, karbonhidrat, protein), vitamin ve minerallerden oluşur (68).

Sıvı

Sıvı ihtiyacı çocuğun hidrasyon durumuna, yaşına, vücut ağırlığına, çevresel faktörlere ve altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir. Radyant ısıtıcı, ortam sıcaklığının fazla olması, fototerapi, respiratuar distres, yanık ve fistül gibi sıvı kaybını artıran durumlarda ihtiyaç artar. Ciddi kardiyak ve renal sorunu olanlarda sıvı kısıtlaması gerekebilir (69).

Yenidoğanın sıvı, elektrolit, enerji, protein ve karbonhidrat gereksinimleri gebelik haftası, doğum ağırlığı, postnatal yaş, instrauterin büyüme geriliğinin olup olmaması ve klinik faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Preterm bebeklerin doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre almaları gereken sıvı miktarı Tablo 7'de gösterilmiştir (56).

Tablo 7. Türk Neonatoloji Derneği Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi Preterm Yenidoğanların Doğum Ağırlığı ve Postnatal Yaşa Göre Sıvı Gereksinimleri (ml/kg) (56)

Doğum ağırlığı (gr)	**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	100-150	120-180
>1500	60-80	100-150	120-180

Enerji

Total parenteral nutrisyonda enerji karbonhidrat, lipid ve proteinden sağlanır. Çocuklarda kalori ihtiyacı 0-1 yaş için 90-120 kcal/kg/gün, 1-7 yaş için 75-90 kcal/kg/gün, 7-12 yaş için 60-75 kcal/kg/gün, 12-18 yaş için 30-60 kcal/kg/gündür (70).

Sağlıklı preterm 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 bebeklerin günlük enerji gereksinimi 100-120 kcal/kg'dır (56).

Karbonhidrat

TPN'de kalori sağlanmasında tercih edilen glikoz izomeri dekstrozdur ve 3,4 kcal/g enerji sağlar. Günlük ihtiyacın %30-60'ı buradan sağlanmalıdır. Periferik yoldan en fazla %12,5 dekstroz uygulanabilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda flebit riski artmaktadır. Santral venöz kateter varlığında %25'e kadar çıkılablir. TPN'de karbonhidrat yüksek konsantrasyonda verilirse karaciğerde yağlanmaya ve sıvı ve karbonhidrat retansiyonuna yol açabilir (69).

Yenidoğanlarda güvenli plazma glukoz konsantrasyonunun alt ve üst sınırları konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte 60-150 mg/dl arasında olması amaçlanır. Glukoz infuzyonuna 4-6 mg/kg/dk başlanır, kan şekeri izlemi ile 2 mg/kg/dk artırılarak 10 mg/kg/dk'ya ulaşılır. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde sıklıkla hiperglisemi görüldüğünden, bu bebeklerde glukoz infüzyonuna 4 mg/kg/dk ile başlanabilir (56).

Lipid

TPN'de verilen lipidle enerji, yağda çözünen vitamin ve beyin gelişimi için önemli olan esansiyel yağ asidi gereksinimi karşılanır. Esansiyel yağ asidi ihtiyacını karşılamak için en az 0,5g/kg/gün lipid verilmelidir. Plazma trigliserid düzeyini normal aralıkta tutmak için %20'lik solüsyonlar kullanılmalıdır (71). Günlük kalori ihtiyacının %30-55'i lipidlerden karşılanır ve bu oran en fazla %60 olmalıdır. Preterm bebeklerde 0,5-3 g/kg/gün, çocuklarda 1-3 g/kg/gün olarak verilmelidir (69,71,72).

Preterm yenidoğanlarda ilk gün 1 gr/kg/gün dozunda lipid başlanıp, günde 1 gr/kg artırarak 3 gr/kg/gün dozuna erişilmelidir. Ülkemizde bulunan lipid solüsyonları Tablo 8'de verilmiştir (56). Ünitemizde Omegaven® solüsyonu kullanılmaktadır.

Tablo 8. Ülkemizde bulunan intravenöz lipid solüsyonları ve yağ içerikleri (56)

Yağ içerikleri (%)	İntralipid (%20)	SMOFlipid (%20)	Clinoleic (%20)	Omegaven 100 ml
Soya yağı	100	30	20	0
Zeytinyağı	0	25	80	0
MCT (Orta Zincirli Trigliserid)	0	30	0	0
Balık yağı	0	15	0	100

Protein

TPN'de azot kaynağı kristalize L-aminoasit solüsyonudur. Protein 4 kcal/kg enerji sağlar. Protein ihtiyacı kalori ihtiyacıyla paralel gitmekler birlikte non-protein kalori metabolik olarak daha etkindir. Protein ihtiyacı preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk gününde 2 gr/kg/gün ilerleyen günlerde 3,5-4 g/kg/gün, 0-1 yaşta 2,5 g/kg/gün, daha büyük çocuklarda 1-2 g/kg/gündür (70). Sistein, taurin,tirozin ve histidin çocuklarda esansiyeldir. Glutaminin bağırsaklar üzerinde trofik etkili olduğu ve bakteriyel translokasyonu azaltarak immün sisteme olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (73).

Preterm yenidoğanlarda protein parenteral yolla ilk gün 2 gr/kg/gün olarak başlanır, birkaç günde 3,5-4 gr/kg/gün doza kadar artırılır. Erken/yüksek doz aminoasit verilmesi ile amonyak yüksekliği ve metabolik asidoz sıklığı artmamaktadır. Büyümenin sağlanması için 3-4 gram/100 kcal protein/enerji oranı hedeflenmelidir. Bebek ne kadar küçükse oran o kadar yüksek tutulur (56).

Ülkemizde iki adet aminoasit solüsyonu çeşidi bulunmaktadır. Bunlardan ilki Primene® (%10) fetal veya neonatal kordon kanı düzeylerinden esinlenerek hazırlandığı için preterm yenidoğanlarda tercih edilir. İkincisi Trophamine (%6) ise sağlıklı, term, anne sütü alan, 30 günlük bebeklerin plazma aminoasit konsantrasyonlarına göre formule edilmiştir. Günümüzde kullanılan aminoasit solüsyonlarının birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir ve var olan solüsyonlar preterm yenidoğanların tüm gereksinimlerini karşılayamamaktadır. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır (56). Ünitemizde Primene® solüsyonu kullanılmaktadır.

Tedavi Prensipleri

Öncelikle idame dozundan %5-10 dekstroz solüsyonu verilir. Tolere ettiği görüldükten sonra aminoasit 2 gr/kg/gün olacak şekilde başlanır. Klinik ve biyokimyasal olarak stabil olduğu görüldükten 12-24 saat sonra glikoz içeriği %15'e çıkarılabilir. Protein konsantrasyonu günde 0,5-1 g/kg olacak şekilde artırılarak istenen seviye olan 3,5-4 gr/kg/gün'e ulaşılır. Bebeklere ait üre değerlerine göre verilen protein miktarında düzenleme yapılır. Üre değeri 10 mg/dl'nin altındaysa verilen protein miktarının az olduğu düşünülerek protein desteği artırılır. Üre değeri 75 mg/dl'nin üzerinde saptanırsa da verilen protein miktarında azaltmaya gidilir (56). Lipid ilk günden eklenebileceği gibi glikoz ve protein istenen seviyeye çıkarıldıktan sonra da eklenebilir. Lipit günlük 0,5-1 gr/kg/gün olarak başlanır ve günlük 0,25-0,50 gr/kg artırılarak istenilen doza ulaşılır (69).

Preterm yenidoğanlarda doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre parenteral ve enteral beslenme ile verilmesi gereken protein, karbonhidrat, lipid, toplam sıvı ve kalori miktarları Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir (56).

Tablo 9. Türk Neonatoloji Derneği Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler (<1500 Gram) İçin Postnatal Yaşa Göre Değişen Enteral ve Parenteral Beslenme Gereksinimleri (56)

		Doğduğu gün	**Geçiş**	**Büyüme Dönemi**	
		kg/gün	**kg/gün**	**kg/gün**	**100 kcal başına**
Enerji (kcal)	Parenteral	40-50	60-70	90-100	100
	Enteral	50-60	75-90	110-130	100
Sıvı (ml)	Parenteral	70-90	90-140	120-160	120-178
	Enteral	70-90	90-140	135-190	104-173
Protein (gr)	Parenteral	2	3,5	3,2-3,8	3,2-4,2
	Enteral	2	3,5	3,4-4,2	2,6-3,8
Karbonhidrat (gr)	Parenteral	7	5-12	9,7-15	9,7-16,7
	Enteral	7	5-12	7-17	5,4-15,5
Yağ (gr)	Parenteral	1	1-3	3-4	3-4,4
	Enteral	1	1-3	5,3-7,2	4,1-6,5

Tablo 10. Türk Neonatoloji Derneği Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler (<1000 Gram) İçin Postnatal Yaşa Göre Değişen Enteral ve Parenteral Beslenme Gereksinimleri (56)

		Doğduğu gün	Geçiş	Büyüme Dönemi	
		kg/gün	kg/gün	kg/gün	100 kcal başına
Enerji (kcal)	Parenteral	40-50	75-85	105-115	100
	Enteral	50-60	90-100	130-150	100
Sıvı (ml)	Parenteral	90-120	90-140	140-180	122-171
	Enteral	90-120	90-140	160-220	107-169
Protein (gr)	Parenteral	2	3,5	3,5-4	3-3,8
	Enteral	2	3,5	3,8-4,4	2,5-3,4
Karbonhidrat (gr)	Parenteral	7	8-15	13-17	11,3-16,2
	Enteral	7	8-15	9-20	6-15,4
Yağ (gr)	Parenteral	1	1-3	3-4	2,6-3,8
	Enteral	1	1-3	6,2-8,4	4,1-6,5

YENİDOĞANLARDA BÖBREK FONKSİYONLARI

Yenidoğan dönemi organizmanın intrauterin hayattan dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı ara dönemdir. Bu dönemde yenidoğan bebeklerin vücut işlevleri tam gelişmemiş olduğundan tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir (74,75). Buna paralel olarak doğumda düşük olan böbrek fonksiyonları giderek artar ve normale ulaşır (76). Fetal böbrek, gebeliğin 3. haftasından itibaren pronefroz, mezonefroz ve metanefroz adlı üç aşamada meydana gelir (77). Kalıcı böbrek 5. haftadan itibaren metanefrozdan gelişir. İlk nefronlar 9. haftada oluşmaya başlar ve 35. haftaya kadar derin korteksten yüzeye doğru gelişmeye devam eder ve sayıca erişkin düzeyine ulaşır (78). Bu nedenle 35 haftadan önce doğan bebeklerde böbrek fonksiyonları çok düşük olup postnatal dönemde gelişim devam eder ve 35 hafta tamamlanınca hızla düzelir (74,77). Nefronlar 35. haftadan sonra sayıca normale erişmekle birlikte kısa ve fonksiyonel olarak immatürdür, renal damarların gelişimi tamamlanmamıştır ve renal kan akımı (RKA) çok düşüktür (79,80).

Fetusda ekskresyonu sağlayan en önemli yapı plasenta olmakla birlikte ilk idrar yapımı 9. haftadan itibaren başlar ve intrauterin yaşam boyunca artarak devam eder (78). Saatlik idrar miktarı 20 haftalık bir fetüsda 5 ml iken 23. Haftada 10 ml, 32. haftada ise 30 ml'ye ulaşır (74,81). Doğumla birlikte plasenta desteği ortadan kalktığından böbrekler hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamak, metabolik artıkları uzaklaştırmak ve diğer böbrek fonksiyonlarını yerine getirmek için çalışırlar (74,75). Dış ortama adaptasyon aşamasında doğumdan sonraki ilk haftalarda RKA, GFH ve böbreğin konsantrasyon yeteneği hızla artar (74,77). Ancak böbrek fonksiyonlarının tam olarak erişkin seviyesine erişmesi 2 yaşın sonuna doğru gerçekleşir (74,78). Doğumda hem term hem preterm yenidoğanlarda RKA ve GFH düşüktür (80). Bunun en önemli nedeni renal vasküler rezistandaki (RVR) yüksekliktir (77). Erişkin böbrek kalp atım hacminin %20-25'ini alırken bu oran fetüsda %2-4'dür. Doğumdan sonra kardiyak debi ve kan basıncındaki artış ve RVR'taki hızlı düşüşe paralel olarak RKA hızla artar ve normal bir yenidoğanda bu oran birkaç gün içerisinde %10'a, daha sonra %15-18'e çıkar (74,80).

Yenidoğan döneminde RKA'nın miktarı kadar dağılımı da farklılık gösterir. Erişkinde RKA'nın büyük kısmı dış kortikal nefronları kanlandırırken, fetusda kan akımının büyük kısmı iç kortikal nefronlara ve medüllaya yönelmiştir. Doğumdan sonra dış korteksin perfüzyonu hızlı şekilde artar ve kan akımı dış kortekse doğru kayar (77,79,80). Gestasyonel 34-35 haftadan sonra doğan preterm yenidoğanlarda RKA'da term yenidoğanlara benzer fakat daha yavaş artış görülür. Daha küçük preterm yenidoğanlarda ise bu artış böbrek gelişiminin tamamlandığı 35. haftadan sonra başlar (74,75,80). Yenidoğan döneminde düşük olan GFH de gestasyonel yaşla korele olarak artar. Doğumda term yenidoğanda GFH 20 ml/dk/1,73 m2 olup 7-14 gün içinde iki katına, 3-5 haftada üç katına çıkar (77,80). Renal kan akımı ve perfüzyon basıncındaki artma, RVR'deki düşme, sistemik kan basıncında ve glomerüler kapiller basınçtaki yükselme, glomerüler yüzey alanı ve glomerüler membran geçirgenliğindeki artma doğumdan sonra GFH'daki bu artışa neden olan en önemli faktörlerdir (79,80). Benzer bir artış preterm yenidoğanlarda da gözlenmekle birlikte ancak GFH daha düşüktür. Yirmibeş haftanın altındaki bebeklerde GFH 2 ml/dk/1,73 m2, 25–28 haftalarda 10–13 ml/dk/1,73 m2 kadardır (80,82,83). Yirmisekiz hafta ile 35 hafta arasında giderek artan GFH, 35 haftadan sonra term yenidoğanlarla benzer değerlere erişir ve genellikle yaş, boy ve ağırlık ile paralellik gösterir (80,82).

Glomerüler filtrasyon hızını ölçen en güvenilir metot inulin klirensidir (79). Ancak bu zor ve uzun bir süreç olduğundan yenidoğan döneminde GFH en sık endojen kreatinin klirensi ile değerlendirilmektedir (81). Vücuttaki kreatinin oluşumu kas kitlesi ile ilişkili olduğundan vücut ağırlığı ve yüzeyine göre belirtilmesi daha doğru sonuçlar verir (78). İdrar toplamanın zor olduğu durumlarda bebeğin boyu ve serum kreatinin değerleri ölçülerek ve Schwartz formülü kullanılarak gerçeğe yakın değer hesaplanabilmektedir. GFR=k.boy(cm)/plazma kreatinin (mg/dl). Bu formüldeki 'k' yaş ve kas kitlesinin artmasına bağlı olarak artan bir sabit olup term bebekte 0,45; preterm bebekte 0,33 olarak kabul edilmektedir. Ancak ileri derece preterm bebeklerde bu formulün güvenilirliği düşüktür. Ayrıca bu bebeklerden idrar toplanmasının güç olması da GFR hesaplanmasını zorlaştırmaktadır (81,84).

Serum kreatinini böbrek fonksiyonlarını belirlemek için en yaygın kullanılan tetkiktir. Doğumda serum kreatinini maternal değerleri yansıtır (78). Özellikle 30 haftanın altındaki bebeklerde serum kreatinin değerleri ilk 48 saatte yükselir. İkinci günden itibaren term ve preterm tüm yenidoğanlarda kreatinin değerleri hızla düşmeye başlar, ancak bu düşüş preterm yenidoğanlarda daha yavaş olur (85). Preterm yenidoğanlarda kreatinin daha yüksek olmasının nedeni muhtemelen anneden geçen kreatininin bebekteki düşük GFH nedeniyle yeterli ekstrete edilememesi ve ekstrete edilen kreatininin immatür ve zayıf tübüllerden geri emilmesidir (81,85).

Yenidoğan döneminde renal tübüler fonksiyonlar da bozuktur. Azalmış RKA ve GFH nedeniyle tübuluslara birim zamanda gelen solüt miktarı azalmıştır. Ayrıca birçok solüt için tübüler eşiğin düşük olması nedeniyle idrarla sodyum, glikoz ve diğer maddelerin atılımı artmıştır (80,86). Klinik uygulamada tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan gösterge fraksiyone sodyum atılımıdır (FENa) ve gestasyonel yaş ile ters orantılıdır (81,82). Doğumda tüm yenidoğanlar fazla miktarda sodyum itrah ederler ve FENa ortalama %5'dir. Termdeki bebeklerde bu oran hızla düşerek %1'in altına inerken preterm yenidoğanlarda daha yüksek (%2–2,5) seyreder (78,81). Term bebekler ilk adaptasyondan sonra pozitif sodyum dengesine ulaşır. Anne sütü ile beslenen veya mamasına ek sodyum ilavesi yapılmayan preterm yenidoğanlarda ise gerek immatür proksimal tübuluslardan sodyum emiliminin düşük olması, gerekse distal tübulusların aldosterona rölatif direnci nedeniyle sodyum kaybetmeye devam ederler ve genellikle hiponatremiktirler (77,80,81). Ayrıca doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan preterm yenidoğanlarda hızlı büyüme ve

vücut depolarına artmış sodyum girişi nedeniyle 2–6. haftalarda geç hiponatremi ortaya çıkabilir. Genellikle bu durum asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir (78,82).

Yenidoğanın idrarı konsantre etme ve dilüe etme yeteneği kısıtlıdır (74). Yenidoğan idrarı maksimum erişkin düzeyin yarısı olan 600-800 mOsm/l'ye, preterm yenidoğanlar ise 245-450 mOsm/l'ye kadar konsantre edebilirler. Bu nedenle ani ve fazla sıvı yüklenmesini tolere edemezler. Medullanın yapısal immatüritesi, hipertonik gradiyentin düşük olması, henle kulbu ve toplayıcı kanalların kısa olması, AVP'ye yetersiz yanıt bu düşük konsantrasyon yeteneğinin nedenleridir (77,80).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ'nde 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 30. gebelik haftasından önce doğumu gerçekleşen yenidoğan bebeklerin dosyaları geriye dönük incelendi. Postnatal büyüme yetersizliği riski en yüksek olan popülasyon olduğundan gestasyonel yaş için üst sınır olarak 30 hafta belirlendi (18).

Çalışma öncesinde TÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 31.05.2017 tarihli, TÜTF-BAEK 2017/150 protokol numarası ile etik onay alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1- 30 hafta ve öncesinde doğan ileri derecede preterm yenidoğan olması,

2- TÜTF'de doğmuş olma,

3- Postnatal 21. güne kadar yaşamış olma,

4- Kayıtları ve bilgileri tam olma,

5- Majör anomali, akut böbrek yetmezliği evre 2 ve 3 (serum kreatinin düzeyinin bir önceki değerin 2 veya 3 katına yükselmesi veya serum kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dl'nin üzerinde olması veya diyaliz gereksinimi olması olarak tanımlandı), diyaliz ihtiyacı, ağır kardiyorespiratuar hastalığı olmama

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1- 30 haftadan sonra doğan ileri derecede preterm yenidoğan olma,

2- Postnatal 21 günden önce eksitus olma,

3- TÜTF'de doğmamış, dış merkezden tedavisine devam edilmek amacıyla sevk edilme,

4- Majör anomali, akut böbrek yetmezliği evre 2 ve 3 (serum kreatinin düzeyinin bir önceki değerin 2 veya 3 katına yükselmesi veya serum kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dl'nin üzerinde olması veya diyaliz gereksinimi olması olarak tanımlandı), ağır kardiyorespiratuar hastalığı olması

1 Ocak 2010- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ'de takip edilen 30 gestasyon haftası ve öncesinde doğan 116 ileri derecede preterm yenidoğanın dosyaları incelendi. Bunlardan 5 preterm yenidoğan postnatal 21. günden önce kaybedildiği, 5 preterm yenidoğan verilerinin eksik olması, 2'si evre 2 veya 3 böbrek yetmezliği olması, 4'ü dış merkezden tarafımıza tedavisine devam edilmek üzere transfer edilmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı. Kalan 100 bebeğe ait prenatal, natal ve postnatal bilgiler, tedavi gördükleri yoğun bakım ünitesindeki yatış dosyalarından, yatış epikrizlerinden, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda anneye ait hasta izlem kayıtlarından elde edildi.

Bebeklere verilen günlük toplam sıvı, kalori, protein, karbonhidrat ve lipid miktarı hasta dosyalarından elde edildi. Bu değerler belirlenirken varsa enteral beslenmeden alınan sıvı, kalori, protein ve lipid miktarları da parenteral olanlara eklenerek toplandı. Enteral beslenme tipi anne sütü, anne sütü ile birlikte güçlendirici ve preterm formül süt olmak üzere üç çeşitti. Anne sütü ve preterm formuladaki makro besin ve enerji miktarları hesaplanırken Bauer ve ark. (87) yaptığı çalışma ve Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi (88) kitabındaki referans değerler kullanıldı.

Ünitemizde ileri derecede preterm bebeklere protein desteği verilirken yaşamın ilk gününde 2 gr/kg/gün olarak başlanıp ilerleyen günlerde 3,5-4 gr/kg/gün'e ulaşılması hedeflenmektedir. Günlük olarak verilecek miktarları hesaplanan protein, lipid, karbonhidrat, vitamin ve mineraller TPN ünitemizde steril olarak hazırlanmaktadır. Protein için Primene® solüsyonu, lipid için Omegaven® solüsyonu, vitamin için Vitalipid® ve Soluvit® solüsyonları ve mineral desteği için Tracutil® solüsyonu kullanılmaktadır. Bebeklere ait üre ve kreatinin değerleri hastane otomasyon sisteminden kaydedildi. Ünitemizde 30. gestasyonel haftadan önce doğan ve TPN ile beslenen bebeklere bebeğin klinik durumuna göre değişmekle birlikte haftada bir kez üre ve kreatinin değerleri ölçülmektedir. Klinik durumu stabil olmayan bebeklerde daha sık ölçümler yapılmaktadır. Üre ve kreatinin değerleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Hormon laboratuvarlarında otomatize kimya

analizöründe spektrofotometrik yöntemler (Beckman Coulter AU5800-AU680) kullanılarak ölçüldü.

3 haftalık çalışma süresince 7., 14., 21. günlerde her bebek için ayrı ayrı haftalık tartı ve tartı z skoru ve haftalık ortalama üre, kreatinin, protein alımı, sıvı alımı, kalori alımı, karbonhidrat alımı, lipid alımı değerleri hesaplandı. Ünitemizde günlük tartı ölçümü yapılmakla birlikte yaşamın ilk haftasında bütün alımları doğum ağırlığına göre normalize etmek amacıyla birinci hafta tüm alımlar doğum tartısına göre kilogram başına olarak hesaplandı. Sonraki iki haftada günlük tartı ölçümleri kullanıldı. Haftalık ortalama üre ve haftalık ortalama protein alımı ve böbrek fonksiyonlarının ve böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak haftalık ortalama kreatinin değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla regresyon modeli geliştirildi.

Hastalar haftalık hesaplanan ortalama üre değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Üç haftanın tamamında, haftalık ortalama üre değerlerinin hepsi 50 mg/dl'nin altında olanlar Grup 1 (n= 44), haftalık ortalama üre değerlerinden en az bir tanesi 50 mg/dl ve üzerinde olanlar Grup 2 (n= 56) olarak tanımlandı. Bu iki grup arasında protein alımı, kreatinin değeri, aminoglikozid tedavisi aldığı gün sayısı, amfoterisin B tedavisi aldığı gün sayısı, flukonazol tedavisi aldığı gün sayısı, NSAID tedavisi aldığı gün sayısı bakımından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Kayıtlardan olguların prenatal, natal ve postnatal şu özellikleri tarandı:

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, antenatal tarama testleri sonuçları, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, diğer maternal hastalıkları, yardımcı üreme teknikleri kullanımı, çoğul gebelikler, polihidroamnios-oligohidroamnioz ile ilgili veriler anneden alınan anamnez ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki dosyadan elde edildi.

Natal Özellikler

Doğum yeri (TÜTF/dış merkez), doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezeryan-Sectio), 1. ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyetleri, gebelik haftaları (Ballard skoruna göre belirlendi), doğum tartıları, doğum boyu ve doğum baş çevreleri ölçümleri yenidoğan epikriz veya dosya kayıtlarından elde edildi.

Postnatal Özellikler

Tip 1 RDS (21), sürfaktan uygulaması, toplam oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, küvöz içi oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, hood ile oksijen aldığı gün sayısı, nazal oksijen aldığı gün sayısı, CPAP uygulanan gün sayısı, mekanik ventilatörde kaldığı gün sayısı, PDA varlığı (21) ve tedavi gereksinimi, kültür pozitif sepsis olup olmadığı (21), haftalık tartı ölçümleri, aminoglikozid grubu antibiyotik (amikasin, gentamisin) tedavisi aldığı gün sayısı, amfoterisin B tedavisi aldığı gün sayısı, flukonazol tedavisi aldığı gün sayısı, NEK 2A ve üzeri (35) olup olmadığı yenidoğan dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 19.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Ortalamalar, standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda değişkenler arasındaki karşılaştırmalar T-testi ile normal dağılım göstermediği durumlarda, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde üre bağımlı değişken, etkileyebilcek diğer faktörler ise bağımsız değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi metodu kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar p-değerinin 0,05'in altında olması şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ'nde takip edilen 30 gestasyon haftasından önce doğan çalışma kriterlerine uyan 100 ileri derecede preterm yenidoğanın dosyaları incelendi. Çalışma grubuna ait demografik veriler Tablo 11'de, prenatal ve natal veriler Tablo 12'de, postnatal veriler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Hastalar üç haftanın tamamında haftalık ortalama üre değerlerinin hepsi 50 mg/dl'nin altında olan olgular Grup 1 (n= 44), haftalık ortalama üre değerlerinden en az bir tanesi 50 mg/dl ve üzerinde olan olgular Grup 2 (n= 56) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Tablo 11. Çalışma grubuna ait demografik veriler (n=100)

Toplam hasta sayısı n:100	
Cinsiyet (erkek) [n(%)]	35 (35)
Gestasyonel yaş, hafta (ort± SS)	27,4±1,6
Doğum tartısı (gr) (ort± SS)	940,1±209,8
Doğum tartı z-skoru ((ort± SS)	-0,51±0,75
Doğum boyu (cm) (ort± SS)	35±2,68
Doğum baş çevresi (cm) (ort± SS)	24,6±2

Tablo 12. Çalışma grubuna ait prenatal ve natal veriler (n=100)

Anne yaşı (ort± SS)	28,3±5,5
Çoğul gebelik [n (%)]	12 (12)
Yardımcı üreme tekniği kullanımı[n (%)]	12 (12)
Polihidramnios [n (%)]	5 (5)
Oligohidramnios [n (%)]	22 (22)
Gestasyonel diyabet [n (%)]	6 (6)
Gestasyonel hipertansiyon [n (%)]	34 (34)
1. dakika Apgar skoru (ort± SS)	5,3±1,5
5. dakika Apgar skoru (ort± SS)	7,7±1
Doğum şekli (Sezaryen) [n(%)]	80 (80)

Tablo 13. Çalışma grubuna ait postnatal veriler (n=100)

Postnatal 7. günde tartı (gr) (ort± SS)	868,5±192,7
Postnatal 7. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,27±0,53
Postnatal 14. günde tartı (gr) (ort± SS)	959±228,9
Postnatal 14. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,3±0,51
Postnatal 21. günde tartı (gr) (ort± SS)	1051,6±252,8
Postnatal 21. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,48±0,54
Küvöz içi oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	2,68±4,53
Nazal oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	4,74±5,66
CPAP gün sayısı (ort± SS)	1,13±2,72
Mekanik ventilasyon gün sayısı (ort± SS)	2,54±5
Toplam oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	11,4±8,8
Klinik sepsis [n (%)]	40 (40)
Kültür pozitif sepsis [n (%)]	4 (4)
RDS Tip 1 [n (%)]	73 (73)
NEK 2A ve üzeri [n (%)]	55 (55)
Aminoglikozid alma, gün sayısı (ort± SS)	3,4±6,4
NSAID alma, gün sayısı (ort± SS)	1,8±0,35
Amfoterisin B tedavisi alma, gün sayısı (ort± SS)	3,4±6,4
Flukonazol tedavisi alma, gün sayısı (ort± SS)	6,8±8,6

Çalışma grubuna ait haftalık ortalama üre, kreatinin ve protein, lipid, karbonhidrat, toplam sıvı, kalori alımı değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir. Haftalık protein alımının yaşamın ilk haftasında ortalama 2,76±0,56 gr/kg/gün'den üçüncü hafta ortalama 3,49±0,66 gr/kg/gün'e yükseldiği görülmektedir. Protein alımındaki bu artışa karşılık haftalık ortalama üre değerlerinde (1. hafta: 50,6±20 mg/dl; 3. hafta: 35±14,2 mg/dl) ve kreatinin değerlerinde (1. hafta: 0,61±0,18 mg/dl; 3. hafta: 0,39±0,16 mg/dl) belirgin bir düşüş izlenmiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). 1. hafta ve 3. haftadaki ortalama protein, lipid, karbonhidrat, kalori ve toplam sıvı alımı karşılaştırıldığında belirgin artış saptandı ($p<0,01$).

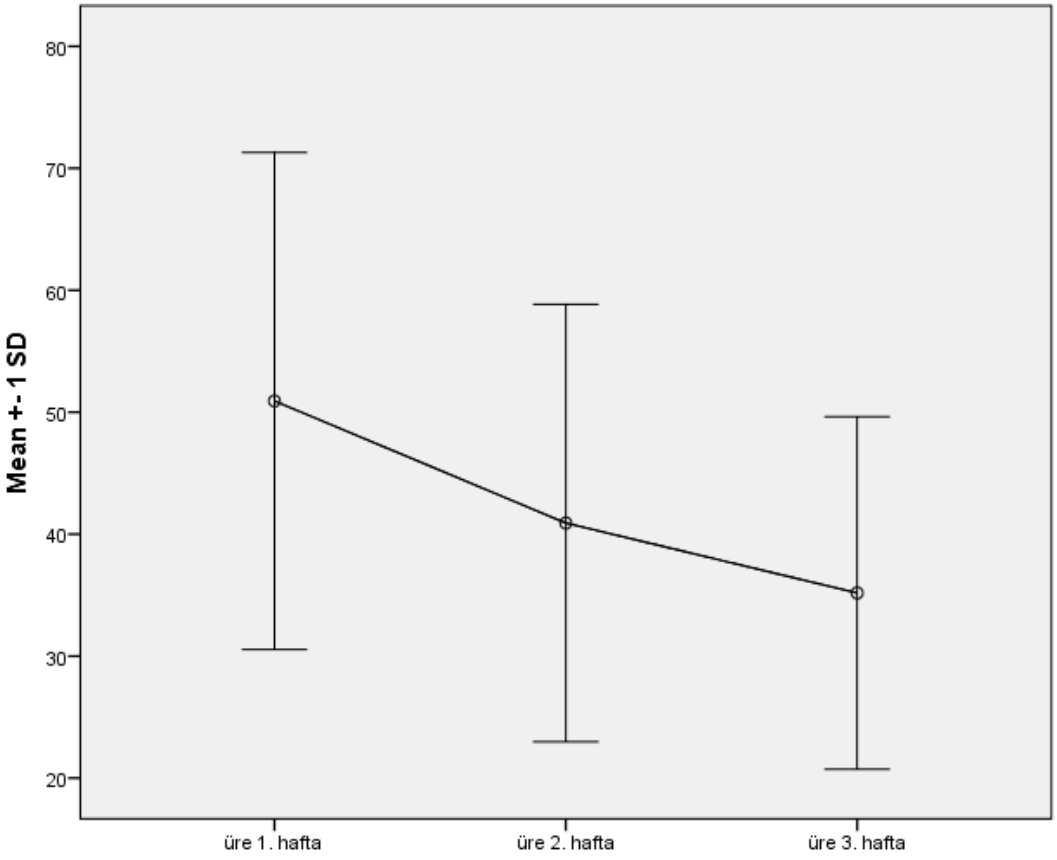
Çalışma grubuna ait haftalık üre, kreatinin ve protein alımına ait verilerin grafik olarak gösterimleri Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir. Haftalık protein alımı artarken üre ve kreatinin düzeylerinin düştüğü görülmektedir.

Çalışma grubuna ait tartı z skorları değerlendirildiğinde doğumda tartı z skoru: -0,51±0,75, 1. haftada -1,27±0,53, 2. haftada -1,3±0,51 ve 3. haftada -1,48±0,54 olarak saptandı. Olguların z skorlarında belirgin düşüş saptandı (Şekil 6).

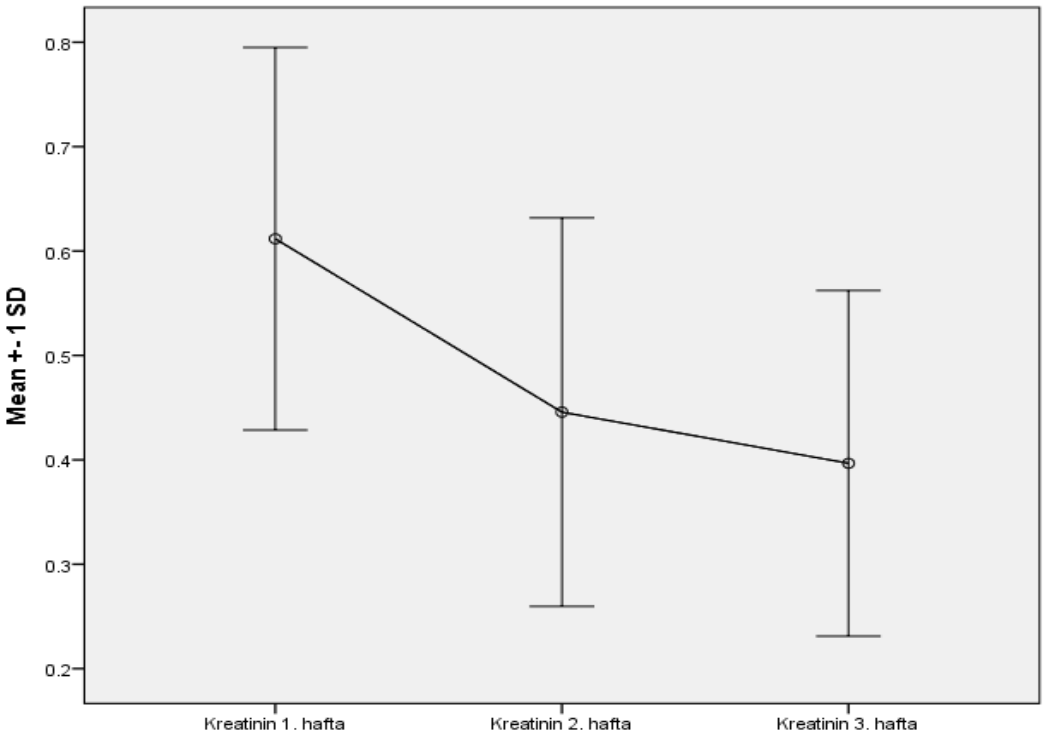
Tablo 14. Çalışma grubuna ait nutrisyonel ve biyokimyasal veriler

	1. hafta	**2. hafta**	**3. hafta**	**p değeri**
Haftalık ortalama üre değeri (mg/dl) (ort± SS)	50,6±20	40,9±17,5	35±14,2	**<0,001**
Haftalık ortalama kreatinin değeri (mg/dl) (ort± SS)	0,61±0,18	0,44±0,18	0,39±0,16	**<0,001**
Protein (gr/kg/gün) (ort± SS)	2,76±0,56	3,46±0,7	3,49±0,66	**<0,001**
Lipid (gr/kg/gün) (ort± SS)	1,97±0,63	3,36±1,36	3,47±1,47	**<0,001**
Karbonhidrat (gr/kg/gün) (ort± SS)	13,9±1,7	15,9±2,2	15,1±2,1	**<0,001**
Kalori (kcal/kg/gün) (ort± SS)	74±8,6	95,2±12,1	93,4±13	**<0,001**
Toplam sıvı (ml/kg/gün) (ort± SS)	141,5±14,1	170±16,7	165,5±16,1	**<0,001**

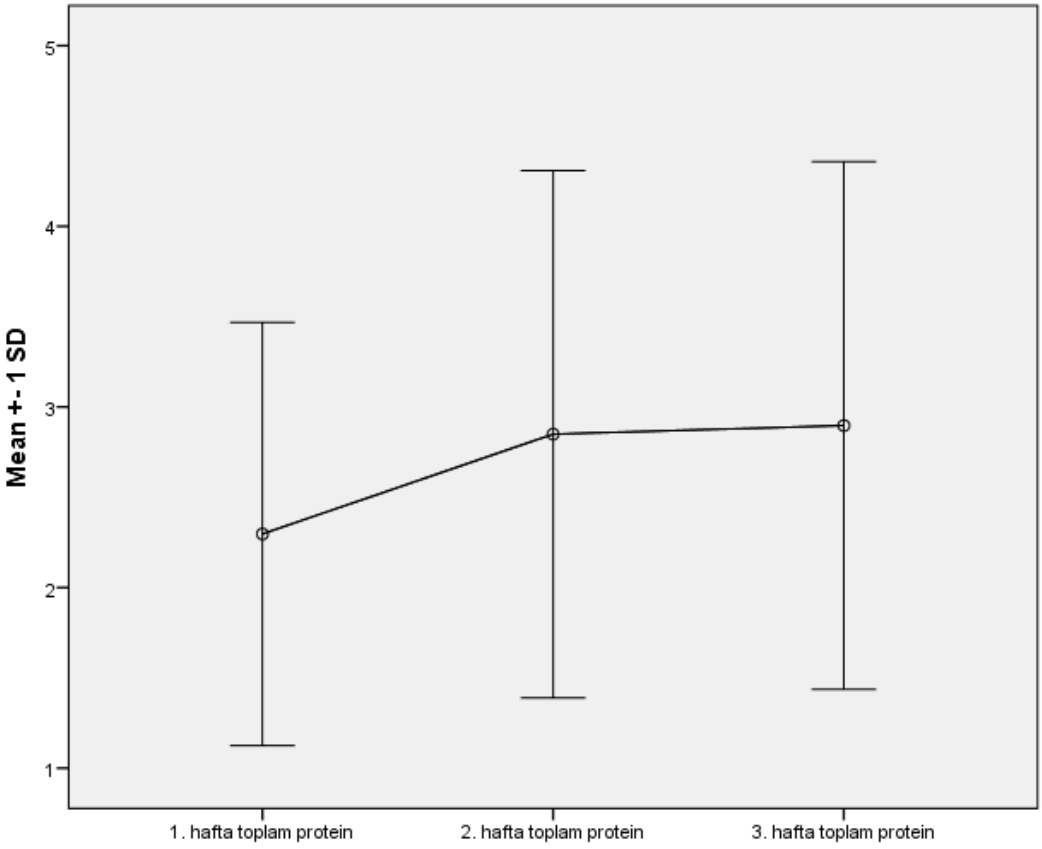
Paired sample t test. **SS:** Standart sapma



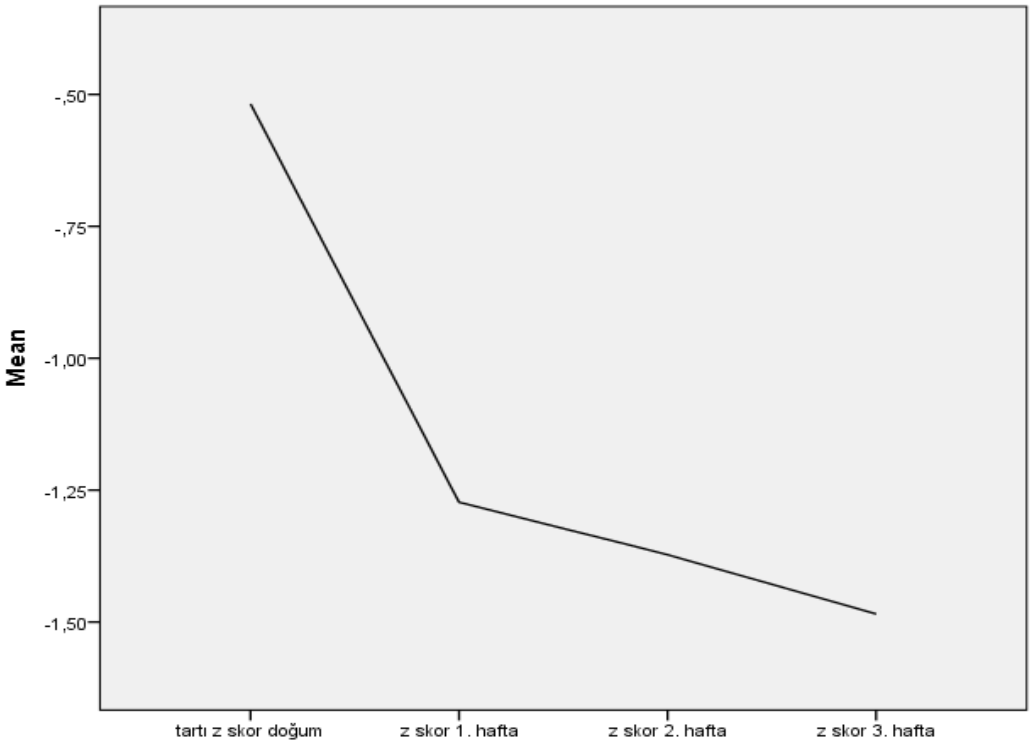
Şekil 3. Çalışma grubuna ait haftalık ortalama üre değerleri (mg/dl)



Şekil 4. Çalışma grubuna ait haftalık ortalama kreatinin değerleri (mg/dl)



Şekil 5. Çalışma grubuna ait haftalık ortalama protein alımı değerleri (mg/kg/gün)



Şekil 6. Çalışma grubuna ait haftalık tartı z skoru değerleri

Çalışma Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgulara ait demografik veriler incelendiğinde cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum tartısı, doğum tartısı z-skoru, doğum boyu ve doğum baş çevresi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma alt gruplarına ait demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (üre <50) (n= 44)	**Grup 2 (üre ≥50) (n= 56)**	**p değeri**
Cinsiyet (erkek) [n(%)]	20 (57,1)	15 (42,9)	0,052*
Gestasyonel yaş, hafta (ort± SS)	27,8±1,4	27,1±1,7	0,053**
Doğum tartısı (gr) (ort± SS)	968,9±190,9	917,4±222,5	0,31**
Doğum tartı z-skoru ((ort± SS)	-0,55±0,8	-0,48±0,71	0,37***
Doğum boyu (cm) (ort± SS)	35,7±2,6	34,4±2,5	0,85**
Doğum baş çevresi (cm) (ort± SS)	25,1±1,8	24,4±2	0,67**

*Pearson Ki-kare testi, **Levene testi, *** Mann-Whitney U-testi. **SS:** Standart sapma

Çalışma Alt Gruplarının Prenatal ve Natal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgulara ait prenatal ve natal veriler incelendiğinde anne yaşı, polihidramnios, olgohidramnios, gestasyonel diyabet, 1. dakika APGAR skoru, 5. dakika APGAR skoru açısından anlamlı fark saptanmadı. Gestasyonel hipertansiyon Grup 1'de Grup 2'den daha yüksekti (p=0,03). Doğum tipleri karşılaştırıldığında sezaryenle doğum Grup 1'de Grup 2'ye göre daha sıktı (p=0,03) (Tablo 16).

Çalışma Alt Gruplarının Postnatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgulara ait postnatal veriler incelendiğinde postnatal 7. gün tartı ve z-skoru, 14. gün tartı ve z-skoru, 21. gün tartı ve z-skoru, Tip-1 RDS görülme sıklığı, NEK 2A ve üzeri görülme sıklığı, aminoglikozid grubu antibiyotik tedavisi aldığı gün sayısı, amfoterisin B tedavisi aldığı gün sayısı, flukonazol tedavisi aldığı gün sayısı, toplam oksijen

tedavisi aldığı gün sayısı, klinik sepsis ve kültür pozitif sepsis görülme sıklığı ve NSAID tedavisi aldığı gün sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 16. Çalışma alt gruplarına ait prenatal ve natal verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (üre <50) (n= 44)	**Grup 2 (üre ≥50) (n= 56)**	**p değeri**
Anne yaşı (ort± SS)	28,8±5,4	27,9±5,7	0,66**
Polihidramnios [n (%)]	4 (9,1)	1 (1,8)	0,23*
Oligohidramnios [n (%)]	9 (20,5)	13 (23,2)	0,29*
Gestasyonel diyabet [n (%)]	2 (4,5)	4 (7,1)	0,58*
Gestasyonel hipertansiyon [n (%)]	20 (45,5)	14 (25)	**0,03***
1. dakika Apgar skoru (ort± SS)	5,2±1,5	5,4±1,5	0,68**
5. dakika Apgar skoru (ort± SS)	7,7±0,9	7,8±1,1	0,28**
Doğum şekli (Sezaryen) [n(%)]	41 (93,2)	39 (69,6)	**0,03***

*Pearson Ki-kare testi, **Levene testi, *** Mann-Whitney U-testi. **SS:** Standart sapma

Çalışma Alt Gruplarının Nutrisyonel ve Biyokimyasal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgulara ait nutrisyonel ve biyokimyasal veriler incelendiğinde 1. hafta ($p<0,01$) ve 2. hafta ($p=0,014$) için üre değeri Grup 2'de daha yüksekti. Verilen karbonhidrat miktarı da 1. hafta ($p=0,041$) ve 3. haftada ($p=0,02$) Grup 2'de Grup 1'den daha yüksek bulundu. 3. hafta için kreatinin değeri ($p=0,041$) Grup 2'de daha yüksek saptandı. Diğer haftalar için üre, kreatinin, verilen protein, lipid, karbonhidrat, kalori ve toplam sıvı miktarları incelendiğinde iki grup açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 17. Çalışma alt gruplarına ait postnatal verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (üre <50) (n= 44)	**Grup 2 (üre ≥50) (n= 56)**	**p değeri**
Postnatal 7. günde tartı (gr) (ort± SS)	915±176,3	831,9±198,6	0,39**
Postnatal 7. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,22±0,56	-1,31±0,51	0,37***
Postnatal 14. günde tartı (gr) (ort± SS)	1023,9±207,8	907,9±233,6	0,20**
Postnatal 14. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,28±0,54	-1,44±0,47	0,12***
Postnatal 21. günde tartı (gr) (ort± SS)	1127,9±219,9	991,6±262,5	0,22**
Postnatal 21. günde tartı z-skoru (ort± SS)	-1,38±0,59	-1,56±0,5	0,06***
Toplam oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	9,2±7,6	13,2±9,3	0,059***
Klinik sepsis [n (%)]	12 (27,3)	28 (51,9)	0,054*
Kültür pozitif sepsis [n (%)]	1 (2,3)	3 (5,4)	0,053*
RDS Tip 1 [n (%)]	33 (75)	40 (71,4)	0,69*
NEK 2A ve üzeri [n (%)]	25 (56,8)	30 (53,6)	0,74*
Aminoglikozid alma, gün sayısı (ort± SS)	12,5±6,8	12,8±6,6	0,87***
PDA tedavisi alma, gün sayısı (ort± SS)	0,27±1	0,69±1,37	0,059***
Amfoterisin B tedavisi alma, gün sayısı (ort± SS)	2,4±5,6	4,2±6,9	0,16***
Flukonazol tedavisi alma, gün sayısı (ort± SS)	7,2±8,7	6,6±8,7	0,75***

*Pearson Ki-kare testi, **Levene testi, *** Mann-Whitney U-testi. **SS:** Standart sapma

Tablo 18. Çalışma alt gruplarına ait nutrisyonel ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (üre <50) (n= 44)	**Grup 2 (üre ≥50) (n= 56)**	**p değeri**
1. hafta üre (mg/dl) (ort±SS)	35,6±7,7	62,4±18,8	**<0,001**
1. hafta kreatinin (mg/dl) (ort±SS)	0,52±0,15	0,67±0,17	0,94
1. hafta protein (gr/kg/gün) (ort±SS)	2,76±0,52	2,76±0,59	0,29
1. hafta lipid (gr/kg/gün) (ort±SS)	1,92±0,52	2±0,71	0,06
1. hafta karbonhidrat (gr/kg/gün) (ort±SS)	13,4±1,35	14,4±1,8	**0,041**
1. hafta kalori (kcal/kg/gün) (ort±SS)	71,3±8	76,1±8,6	0,59
1. hafta toplam sıvı (ml/kg/gün) (ort±SS)	136,8±13,3	145,2±13,8	0,88
2. hafta üre (mg/dl) (ort±SS)	29,1±10,3	50,1±16,5	**0,014**
2. hafta kreatinin (mg/dl) (ort±SS)	0,45±0,17	0,32±0,1	0,15
2. hafta protein (gr/kg/gün) (ort±SS)	3,64±0,62	3,31±0,74	0,13
2. hafta lipid (gr/kg/gün) (ort±SS)	3,47±1,34	3,28±1,38	0,97
2. hafta karbonhidrat (gr/kg/gün) (ort±SS)	15,3±1,9	16,3±2,4	0,13
2. hafta kalori (kcal/kg/gün) (ort±SS)	93,9±12,5	96,3±11,8	0,56
2. hafta toplam sıvı (ml/kg/gün) (ort±SS)	166,9±15,6	172,4±17,3	0,72
3. hafta üre (mg/dl) (ort±SS)	27,2±9,8	41,2±14,1	0,2
3. hafta kreatinin (mg/dl) (ort±SS)	0,32±0,1	0,45±0,17	**0,002**
3. hafta protein (gr/kg/gün) (ort±SS)	3,61±0,61	3,39±0,69	0,29

Tablo 18. Çalışma alt gruplarına ait nutrisyonel ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması (devam)

3. hafta lipid (gr/kg/gün) (ort±SS)	3,63±1,4	3,34±1,53	0,46
3. hafta karbonhidrat (gr/kg/gün) (ort±SS)	14,8±1,76	15,3±2,3	**0,02**
3. hafta kalori (kcal/kg/gün) (ort±SS)	93,8±12,2	93,1±13,8	0,36
3. hafta toplam sıvı (ml/kg/gün) (ort±SS)	164,7±14,4	166,2±17,4	0,39

*Levene testi uygulandı. **SS:** Standart sapma

Çok Değişkenli İstatistiksel Analizler

Haftalık ortalama üre değerleri bağımlı değişken, o haftaya ait kreatinin değeri, aminoglikozid, NSAID, flukonazol, amfoterisin B tedavileri, verilen protein miktarı bağımsız değişkenler olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve üre değerini anlamlı olarak etkileyen faktörler bulundu (Tablo 19). Buna göre üre değerlerini 1. haftada o haftaya ait hafta kreatinin değerinin (p<0,001), 2. haftada ilk haftaya ait üre değeri (p=0,001) ve 2. hafta kreatinin değerinin (p=0,007), 3. haftada o haftaya ait kreatinin değeri (p<0,001) ile ikinci haftaya ait üre değerinin (p<0,001) etkilediği tespit edildi. Protein değerinin üre üzerine etkisi ise her üç hafta için de (sırasıyla p değerleri: p=0,7, p=0,5, p=0,1) anlamlı bulunmadı.

Tablo 19. Lojistik regresyon analizine göre haftalık üre değerlerini etkileyen faktörler

		β	**% 95 Güven Aralığı**	**p**
1. hafta üre değeri	1. hafta kreatinin	0,561	43,607-81,363	<0,001
2. hafta üre değeri	1. hafta üre	0,345	0,122-0,485	0,001
	2. hafta kreatinin	0,284	7,570-47,521	0,007
3. hafta üre değeri	2. hafta üre değeri	0,347	0,146-0,411	<0,001
	3. hafta kreatinin	0,468	26,388-55,253	<0,001

TARTIŞMA

Preterm yenidoğanların postnatal bakımlarındaki gelişmeler ve bu sayede daha fazla sayıda preterm yenidoğanın yaşatılabilmesi birçok yeni sorunla karşılaşılması gerçeğini de beraberinde getirmiştir. Postnatal dönemde görülen büyüme geriliği bu sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Clark ve ark. (89)'ın 23-24. gestasyonel haftada doğan ve 124 farklı yenidoğan yoğun bakım merkezinde takip edilen toplam 24371 preterm yenidoğanda yaptıkları 3 yıllık retrospektif araştırmada ekstrauterin büyüme geriliğinde sıklık tartı için %28, boy uzunluğu için %34, baş çevresi için %16 saptanmıştır. Sakurai ve ark. (90)'ın 32. gestasyonel haftadan önce doğan 416 preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada postnatal 37-42. haftalarda yapılan ölçümlerin sonuçları büyüme geriliğinde sıklığın tartı için %57, boy uzunluğu için %49, baş çevresi uzunluğu için %6 olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Şangay'da yapılan bir çalışmada 2015 preterm yenidoğana ait veriler incelenmiş ve postnatal büyüme geriliği sıklığı tartı için %56,8 saptanmıştır (91). Yine McKenzie ve ark. (92)'ın 33. gestasyonel haftanın altında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen 103 preterm yenidoğanda büyüme geriliğini araştırdıkları prospektif çalışmada, doğumda %9 olan tartı geriliğinin postnatal 36. haftada %19'a yükseldiği gösterilmiştir. Buna benzer şekilde biz de çalışmamızda olguların 3 haftalık izlemindeki tartı verilerini değerlendirildiğimizde tartı z skorunun doğumda -0,51±0,75 iken postnatal 21. günde daha düşerek -1,48±0,54 olduğunu saptadık. Bu gerilemede yaşanan preterm sorunları ve bununla bağlantılı olarak optimum enteral beslenmeye erken geçilememesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Postnatal büyüme geriliğinin önlenmesinde ekstrauterin dönemdeki beslenmenin nasıl optimize edileceği konusu önemli bir yere sahiptir. Preterm yenidoğanların beslenmesi planlanırken ana hedef tatmin edici fonksiyonel gelişmeyle birlikte intrauterin fetal büyümeye benzer büyümenin yakalanmasıdır (93). Preterm yenidoğanların beslenmeleri hayatın erken

dönemlerinde parenteral nutrisyon desteğine bağımlıdır. Bu bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ağır medikal sorunlar nedeniyle çoğunlukla gecikmektedir. Cao ve ark. (94)'ın 34. gestasyonel haftadan erken doğan 694 preterm yenidoğanda ekstrauterin büyüme geriliği için risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada parenteral beslenme süresinin uzun olması, enteral beslenmeye geçişin geç olması, verilen protein ve kalori miktarının az olmasının yanında RDS, apne, NEK ve sepsis görülmesinin ekstrauterin büyüme geriliği için risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da RDS sıklığı %73, NEK 2A ve üzeri görülme sıklığı %55 ve klinik sepsis sıklığı %40 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu bebeklerde böbrek fonksiyonları optimal enteral beslenen bebeklere göre daha kötü etkilenmektedir. Tabel ve ark (95)'ın 28-34. gestasyonel haftalar arasında doğan 104 preterm yenidoğanda yaptıkları prospektif çalışmada total parenteral beslenme uygulananlarda enteral beslenenlere göre böbrek fonksiyonlarında bozulmanın daha olası olduğu gösterilmiştir.

Preterm yenidoğanların beslenmesiyle ilgili güncel veriler postnatal büyüme geriliği görülme sıklığını azalttığından erken agresif beslenmeyi önermektedir (96). Genoni ve ark. (97)'ın 34. gestasyonel haftadan önce doğan 100 preterm yenidoğanda erken agresif beslenmenin postnatal büyüme geriliğine etkisini inceledikleri prospektif çalışma; erken agresif beslenmenin ekstrauterin büyüme geriliğinde sıklığı tartı için %66'dan %34'e, boy için %48'den %20'ye, baş çevresi için %42'den %22'ye düşürdüğünü göstermiştir. Can ve ark. (98) 27-33. gestasyonel haftalar arasında doğmuş 52 preterm yenidoğanda konvansiyonel beslenme ile erken agresif beslenmenin postnatal büyüme üzerine etkisini inceledikleri prospektif çalışmada, agresif beslenme uygulanan grupta boy, baş çevresi ve serum insulin benzeri büyüme faktörü değerlerinin konvansiyonel gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Aroor ve ark. (99) 2012 yılında yaptıkları çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda erken ve geç parenteral nutrisyonun sonuçlarını kıyaslamış ve erken parenteral nutrisyon uygulanan olgularda hipernatremi, non-oligürik hiperkalemi, preterm osteopenisi görülme sıklığı ve fosfat replasmanı ihtiyacının daha az olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki olgulara da yaşamın ilk 24 saatinde protein desteği başlanmış ve Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014 yılında yayınladığı "Preterm ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi"ne uygun olarak verilen nutrisyonel destek artırılarak devam edilmiştir (56).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde total parenteral nütrisyon alan preterm yenidoğanlarda ölçülen kan üre değeri, aminoasit toksisitesi için bir gösterge olarak kabul

edilmektedir (9-14,16,17). 5 yıllık retrospektif kohort çalışmamızda 30. gestasyonel haftadan önce doğmuş yenidoğanlara ait üre ve protein alımı ile kreatinin değeri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Weintraub ve ark. (18)'ın 249 ileri derece preterm yenidoğanda protein alımının üre düzeyi üzerine etkisini araştırdığı retrospektif çalışmada olguların izleminde verilen protein miktarı artarken eş zamanlı ölçülen üre ve kreatinin düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Biz de çalışmamızın sonucunda üç haftalık izlemde protein alımındaki artışla eş zamanlı olarak ölçülen üre ve kreatinin değerlerinde düşüş saptadık. Weintraub ve ark. (18)'ın çalışmasında ayrıca üre değeri ile olgulara verilen protein miktarı ve olguların kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda haftalık üre değerinin böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kreatinin değeri ve bir önceki haftaya ait üre değeriyle ilişkili olduğunu bulduk. Bununla birlikte verilen protein miktarı ile haftalık üre değeri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Roggero ve ark. (13)'ın 92 düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebekte protein alımı ile üre değeri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği prospektif çalışmanın sonucunda üre değeri ve protein alımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Thureen ve ark. (14)'ın 28 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebekte düşük ve yüksek aminoasit alımının üre değeri üzerine etkisini değerlendirdiği prospektif çalışmada üre değeri ve protein alımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Ridout ve ark. (16)'ın doğum tartısı <1250 g olan 121 yenidoğanda protein intoleransı ile üre değeri arasındaki ilişkiyi incelediği retrospektif çalışmada da üre değeri ve protein alımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda üre değeri 50 mg/dl'nin altında olan olgularla, 50 mg/dl ve üzerinde olan olgular arasında verilen protein miktarı bakımından fark olmaması da bu sonucu destekler nitelikteydi.

Literatürde üre değeri ile protein alımı arasında ilişki bulunan çalışmalar da mevcuttur. Radmacher ve ark. (12)'ın 188 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda hayatın ilk 5 gününde aminoasit alımı ve metabolik sonuçlarını incelediği çalışmada protein alımının üre değerini artırdığı saptanmıştır. Braake ve ark. (17)'ın 135 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda erken ve geç aminoasit desteği verilmesinin sonuçlarını araştırdığı prospektif çalışmada protein alımının üre değerini artırdığı saptanmıştır. Aynı şekilde Balakrishnan ve ark. (15)'ın 154 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda düşük ve yüksek doz aminoasit verilmesinin üre değeri üzerine etkisini araştırdıkları retrospektif çalışmada da protein alımının üre değerini hafif düzeyde artırdığı saptanmıştır. Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan bazı

kısıtlılıkları mevcuttu. Ayrıca olgu sayısının az olması ve verilerin homojenitesinin olmaması da bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçlar tüm hastanelerdeki preterm yenidoğanlar için genellenemeyebilir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler Weintraub ve ark. (18)'ın yaptığı çalışmaya benzer olarak ileri derece preterm yenidoğanlarda kan üre değerlerinde yükseklik olması nedeniyle verilen protein miktarında profilaktik olarak azaltma yapılmasına gerek olmadığını ve verilen protein miktarında artışın kreatinin değerini etkilemediğini gösterdi. Yapılan çalışmalarda saptanan farklı sonuçlar nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatırılarak tedavi edilmesi gereken ileri derece preterm yenidoğanlara verilen nutrisyonel desteğin, özellikle protein desteğinin, metabolik etkilerini araştıran daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasının incelendiği 5 yıllık retrospektif çalışmada TÜTF YYBÜ'de takip edilen 30 gestasyon haftasından önce doğan 100 yenidoğan bebeğin yaşamın ilk üç haftasında protein alımı, üre ve kreatinin değerlerine ait verileri incelendi. Hastalar üre değeri 50 mg/dl'nin altında olanlar Grup 1 (n= 44), üre değeri 50 mg/dl ve üzerinde olanlar Grup 2 (n= 56) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

1- Haftalık verilen protein miktarında üç haftalık izlemde artış saptandı.

2- Haftalık verilen lipid, karbonhidrat, sıvı ve toplam kalori miktarında üç haftalık izlemde artış saptandı.

3- Haftalık ortalama üre ve kreatinin değerlerinde üç haftalık izlemde belirgin düşüş saptandı.

4- Grup 2'deki olguların 1. ve 2. hafta üre değeri, 1. ve 3. hafta verilen karbonhidrat miktarı ve 3. hafta kreatinin değeri Grup 1'den yüksekti.

5- Grup 1 ile Grup 2 arasında verilen protein miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı.

6- Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ilk 2 hafta kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 3. haftada kreatinin değeri Grup 2'deki olgularda Grup 1'e göre daha yüksek bulundu.

7- Bağımsız lojistik regresyon analizine göre haftalık üre değerini o haftaya ait kreatinin değeri ve bir önceki haftaya ait üre değerinin anlamlı olarak etkilediği bulundu.

ÖZET

İleri derece preterm yenidoğanlarda, postnatal dönemde karşılaştıkları birçok medikal problem ve buna bağlı optimum beslenmenin sağlanamamasından dolayı ekstrauterin büyüme geriliğine sık rastlanmaktadır. Erken agresif beslenmeyle uygun miktarda verilen protein desteği hem büyüme için hem de beyin gelişimi için kritik role sahiptir. Yapılan birçok çalışmada protein alımı ile üre değerleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiş olsa da yüksek üre değerleri nedeniyle verilen protein miktarında kısıtlamaya gidilmesi klinisyenler arasında halen yaygın görülen bir yaklaşımdır. Bu kısıtlama zaten var olan protein eksikliğini daha da kötüleştirmektedir. Bu çalışmada protein alımı ve böbrek fonksiyonlarının kan üre düzeyi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen 30 gestasyon haftasından önce doğan 100 preterm yenidoğanın dosyaları geriye dönük incelendi. Olgulara verilen haftalık protein, karbonhidrat, lipid, toplam sıvı ve toplam kalori miktarları ile haftalık üre ve kreatinin düzeyleri hesaplandı. Üç haftalık izlemde verilen protein desteğinde artış görülürken bununla birlikte kan üre ve böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kreatinin değerlerinde belirgin düşüş saptandı. Haftalık üre değerinin aynı haftaya ait kreatinin değeri ve bir önceki haftaya ait üre değerine bağlı olduğu saptandı. Üre değerleri 50 mg/dl'nin altında olan preterm yenidoğanlar ile üre değerleri en az bir haftada 50 mg/dl ve üzerinde olanlar arasında protein alımı ve kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler ileri derece preterm yenidoğanlarda kan üre değerlerinde yükseklik olması nedeniyle verilen protein miktarında profilaktik olarak azaltma yapılmasına gerek olmadığını ve verilen protein miktarında artışın kreatinin değerini etkilemediğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Preterm yenidoğan, böbrek fonksiyonları, protein alımı, üre.

IMPACT OF RENAL FUNCTION AND PROTEIN INTAKE ON BLOOD UREA IN VERY PRETERM NEONATES DURING FIRST 3 WEEKS OF LIFE

SUMMARY

Extrauterine growth retardation is common in very preterm neonates because of many medical problems encountered during the postnatal period and due to the lack of optimum nutrition. Protein supplementation given by appropriate amount of early aggressive nutrition has a critical role both for growth and brain development. Although some studies have shown that there is no relationship between protein intake and urea values, limiting the amount of protein intake on the condition of high urea levels is still a common approach among clinicians. This restriction makes the existing protein deficiency worse. Therefore in this study, we aimed to evaluate the effect of protein intake and renal function on blood urea level in very preterm infants.

100 very preterm neonates that are born before 30 weeks of gestation and hospitalised between January 1 2010 and December 31 2014 in our neonatal intensive care unit were evaluated retrospectively. Weekly protein, carbohydrate, lipid, total fluid and calorie amounts and weekly urea and creatinine levels were calculated. During three weeks of follow-up, there was an increase in protein supplementation, with a marked decrease in creatinine values as a sign renal function and blood urea values. Weekly urea values were dependent on the creatine values of the same week and urea value of the previous week. There was no significant difference between preterm neonates whose urea values were less than 50 mg / dl and more than 50 mg/dl in terms of protein intake and creatinine values.

In conclusion, the data obtained from our study showed that there is no need to reduce the amount of protein intake when the high level of blood urea values are determined in very preterm neonates and that the increase in the amount of protein intake does not worsen creatinine values.

Key words: Preterm neonate, renal functions, protein intake, urea

KAYNAKLAR

1. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: Catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants- What are optimal growth rates? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:152-4.

2. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatr 2012;101(2):65.

3. Uhing MR, Das USG. Optimizing growth in the preterm infant. Clin Perinatol 2009;36:165-76.

4. Mayhew SL, Gonzalez ER. Neonatal nutrition: A focus on parenteral nutrition and early enteral nutrition. Nutr Clin Pract 2003;18:406-13.

5. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;77:4-11.

6. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. J Pediatr 1981;99:115-20.

7. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics 2001;108:35.

8. Rivera A, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. Pediatr Res 1993;33:106-11.

9. Poindexter BD, Denne SC. Evidence supporting early enteral nutritional support with parenteral amino acid infusion. Semin Perinatol 2007;31:56–60.

10. Jeroudi MA, Ibrahim HM, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low birth weight infants. J Perinatol 2004;24:485-6.

11. Kotsopoulos K, Benadiba TA, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. J Perinatol 2006;26:749-54.

12. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (<1000 g) in three time periods. J Perinatol 2009;29:433.

13. Roggero P, Giannì ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, et al. Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:213-5.

14. Thureen PJ, Diane M, Fennessey PV, William WH. 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.

15. Balakrishnan M, Tucker R, Stephens BE, Bliss JM. Blood urea nitrogen and serum bicarbonate in extremely low birth weight infants receiving higher protein intake in the first week after birth. J Perinatol 2011;31:535.

16. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino acid intolerance in neonates with birth weight less than 1250 g. J Perinatol 2005;25:130-3.

17. Braake FWJ, Van Den Akker CHP, Wattimena DJL, Jan GMH, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. J Pediatr 2005;147:457-61.

18. Weintraub AS, Blanco V, Barnes M, Green RS. Impact of renal function and protein intake on blood urea nitrogen in preterm infants in the first 3 weeks of life. J Perinatol 2015;35:52-6.

19. Rieger-Fackeldey E, Schulze A, Pohlandt F, Schwarze R, Dinger J, Lindner W. Short-term outcome in infants with a birthweight less than 501 grams. Acta Paediatr 2005;94:211-6.

20. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88:31-8.

21. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediyatri. İstanbul:Nobel Matbacılık; 2011:367.

22. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy and Childbirth 2010;10:2.

23. .Wanda DB, Lee GK. Late preterm infants. UpToDate version 2010;18.

24. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970;77:1-10.

25. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979;95:769-74.

26. Ballard JL, Khoury JC, Wedig KL, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991;119:417-23.

27. Gabriel MAM, Martin MJ, Lliteras FG, Delgado GS, Pallas ACR, Cruz BJ, Perez EE. Assessment of the new Ballard score to estimate gestational age. An Pediatr (Barc) 2006;64:140-5.

28. Chan W. Neonatal hypoglycemia. UpToDate version 2013;16.

29. Dağoğlu T, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de Prematürite. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004:123-9

30. Wright JR. Clearance and recycling of pulmonary surfactant. Am J Physiol 1990;259:1-12.

31. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. Neonatology 2010;97:402-17.

32. Juliette CM, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics 2009;123:674-81.

33. Ronald IC, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. J Pediatr 2007;150:216.

34. Manoj NM, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2013;3.

35. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am 1996;43(2):409-32.

36. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008;358:1700-11.

37. Hung CL, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2005;115:1-4.

38. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta Paediatrica 2005;94:100-5.

39. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33:179-201.

40. Stoll BS, Kliegman RT. The high risk infant, multiple pregnancies. Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004;548-50.

41. Çoban A. Intrakranial Kanamalar. Yurdakök M, Erdem G (Editörler) Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004:738-51.

42. Lu AP, Munsick BG, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. J Pediatr 1983;103:273-7.

43. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). Manual of neonatal care 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008:388-435.

44. Can G, Çoban A, İnce Z. Bölüm. 7: Yenidoğan ve hastalıkları. Neyzi O. Ertuğrul T (Editörler). Pediyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002:423-52.

45. Alan HJ, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9.

46. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:60-70.

47. Silvia C, Filippone M, Da DL, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, El MD, Baraldi E. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. Early human development 2013;89:3-5.

48. Walter MF, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, Chiang MF, Ruben JB, Granet DB, Blocker RJ. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131:189-95.

49. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. Progress in retinal and eye research 2008;27:331-71.

50. Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Archives of Ophthalmology 2005;123(7):991.

51. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi: Türk Neonatoloji Derneği; 2016. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2016/12/premature_retinopatisi_rehberi.pdf.

52. Kavaklı K. Yenidoğanda Hemostaz ve Sorunlar. Türk Hematoloji Dernegi: 6. İlk Basamak Kursu. Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/6_IBK_02.pdf

53. Sapsford AL, Groh WS, Thompson M, Cox J (ed). Human milk and enteral nutrition products in nutritional care for high risk newborns. Chicago: Precept press; 2000:265-302.

54. Clemens K, Rodriguez PM, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. Clin Perinatol 1999;26:307-33.

55. Anderson GH, Atkinson SA, Bryan M H. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. Am J Clin Nutr 1981;34:258-65.

56. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi: Türk Neonatoloji Derneği; 2014. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2016/12/premature_rehber_son_son .pdf

57. Lönnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. A longitudinal study of the protein content of human milk from well-nourished Swedish mothers. Annals of Nutrition and Metabolism 1977;21:106-9.

58. Sheila MI. Human milk and formula fatty acids. J Pediatr 1992;120:56-61.

59. Winston WKK, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual- energy X- ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. J Bone Miner Res 1996;11:997-1002.

60. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. Cincinnati, Ohio, USA: Digital Educational Publishing; 2005:95.

61. Selimoğlu MA. Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi. İstanbul: Akademi Yayınevi ;2014:28,43.

62. Brenda T, Harvey WK, Engle WD, Nielsen HC, Frantz ID, Mitchell ML, Hermos RJ. Early minimal feedings promote growth in critically III premature infants. Neonatology 1995;67:172-81.

63. Cuthbertson D. Historical background to parenteral nutrition. Acta Chir Scand Suppl. 1979;498:1-11.

64. Dudrick SJ. The genesis of intravenous hyperalimentation. J Parent Ent Nutrional Care for High-Risk Newborns. 3rd edition.Chicago: Precept Press. 1977;1:23-29;

65. Warner BW, Falcon RA. Pediatric parenteral nutrition. Rambeau JL, Rolandelli L (eds). Clin Nutr Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:476-496;

66. Wretlind A. Parenteral Nutrition Nutr Rev. 1981;39:257-65.

67. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. Am J Clin Nutr 2007;85:629-34.

68. Christina JV, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. Nutr Clin Pract 2007;22:183-93.

69. Robert JS, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:587-607.

70. Mascarenhas MR, Kerner JA, Stallings VA. Parenteral and enteral nutrition. Pediatric gastrointestinal disease 2000;3:1705-52.

71. ASPEN Board. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr 1993;17:1-52.

72. Dominique H, Deckelbaum RJ, Richelle M, Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, Carpentier YA. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. J Pediatr 1989;115:787-93.

73. Kathrin K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. Current Opinion in Clin Nutr & Metabolic Care 2006;9:319-23.

74. Susan GB. Immunomodulation Part IV: Glutamine. Neonatal Network 2006;25:439-43.

75. Drukker A. Guignard JP, Renal morphogenesis and development of renal function In:Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia,WB Saunders Company, 1988; 1123-1130.

76. Sever L. Yenidoğanın böbrek ve üriner sistem hastalıkları. Dağoğlu T (ed.) Neonataloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:603-622.

77. Strauss J, Daniel SS, James LS. Postnatal adjustment in renal function. Pediatrics 1981;68:802-13.

78. Smith FG, Robillard JE. Developmental aspects of renal function during fetal life. In: Edelmann CM (ed.). Pediatric Kidney Disease. Boston: Little, Brown and Company; 1992:3-18.

79. Kher KK. Neonatal renal function. Kher KK, Makker SP (eds). Clinical Pediatric Nephrology. Singapore: Mc-Graw-Hill Inc; 1992:727-743.

80. Spitzer A Corey HE. Renal Blood flow and glomerular filtration rate during development. Edelmann CM (eds.). Pediatric Kidney Disease. Boston: Little, Brown and Company; 1992:49-77.

81. Loper DL, Blackburn ST. The renal system and fluid and elektrolyte homeostasis. Blackburn ST, Loper DL (eds.). Maternal, Fetal and Neonatal Physiology. Mexico: WB. Saunders Company; 1992:336-378.

82. Drukker A, Guinard JP. Clinical neonatal nephrology. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds.). Pediatric Nephrology. Pennsylvania: Lippincott Williams &Wilkins; 1999:1051-1066.

83. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. Pediatr res 1994;36:572-7.

84. Siegel SR, Oh W. Renal function as a marker of human fetal maturation. Acta Paediatr 1976;65:480-6.

85. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. J Pediatr 1986;109:698-707.

86. Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank JT, Newell SJ, Allgar VL. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. Pediatrics 1999;104:76.

87. Bauer R, Bernd W, Wolfgang I, Harald K, Volker L, Ulrich Z. Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. Pediatr Nephrol 2000;14:735-9.

88. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mother of preterm infants. Clin Nutr 2011;30:215-20.

89. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics 2003;111:986-90.

90. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. Pediatr Int 2008;50:70-5.

91. Hong MS, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. Eur J Pediatr 2009;168:1055.

92. McKenzie BL, Edmonds L, Thomson R, Haszard JJ, Houghton LA. Nutrition Practices and Predictors of Postnatal Growth in Preterm Infants During Hospitalization: A Longitudinal Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;10:1097.

93. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel BO. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:85-91.

94. Cao W, Zhang YH, Zhao DY, Xia HP, Zhu TW, Xie LJ. Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants with gestational age less than 34 weeks. Chinese journal of Contemp Pediatr 2015;17:453-8.

95. Tabel Y, Oncul M, Akin IM, Karabulut AB, Elmas AT. Effects of total parenteral nutrition on renal function in preterm neonate. Turk Pediatri Arşivi 2012;47:247-52.

96. Thibault S, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:536-42.

97. Genoni G, Binotti M, Monzani A, Bernascone E, Stasi I, Bona G, Ferrero F. Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants. Acta Paediatr 2017;10:1111.

98. Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoğlu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. Pediatr Int 2012;54:869-74.

99. Aroor AR, Krishnan L, Reyes Z, Fazallullah M, Ahmed M, Khan AA, Al-Farsi Y. Early versus late parenteral nutrition in very low birthweight neonates: a retrospective study from Oman. Sultan Qaboos Univ Med J 2012;12:33.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/150	
	PROTOKOL ADI	İleri Derece Preterm Yenidoğanlarda Yaşamın İlk Üç Haftasında Protein Alımı ve Böbrek Fonksiyonlarının Kan Üre Değeri Üzerine Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Rıdvan DURAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 10/10**	**Tarih:31.05.2017**	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rıdvan DURAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Salih AYDIN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	Mazeretli
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yrd.