

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

**PREMATÜRE BEBEKLERİN
ANNE SÜTÜNDEKİ PROTEİN İÇERİĞİNİN
GEBELİK HAFTASI VE POSTNATAL
YAŞA GÖRE DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamile OKTAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Canan TÜRKYILMAZ

Ankara
Ağustos-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
Sayfa No:	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Prematürite	5
2.1.1. Tanımlar ve Sıklık.....	5
2.1.2. Prematüriteye Eşlik Eden Sorunlar	9
2.1.3. Prematüre Bebeklerin Enteral ve Parenteral Beslenmesi	12
2.2. Anne Sütü	22
2.2.1. Anne Sütünün İçeriği.....	24
2.2.1.1. Kolostrum	25
2.2.1.2. Geçiş Sütü.....	26
2.2.1.3. Olgun Süt	27
2.2.1.4. Anne Sütünün Yağ İçeriği.....	27
2.2.1.5. Anne Sütünün Protein İçeriği.....	29
2.2.1.6. Anne Sütünün Karbonhidrat İçeriği.....	31
2.2.1.7. Anne Sütünün Elektrolit İçeriği	32
2.2.1.8. Anne Sütünün Vitamin İçeriği	33
2.2.1.9. Anne Sütünün Enzim içeriği	34
2.2.1.10. Anne Sütünün Hormon İçeriği	35
2.2.3. Prematüre ve term anne sütlerinin karşılaştırılması	36

2.2.4. Prematüre Anne Sütü ile Beslenmenin Etkileri	38
2.2.5. Anne Sütünün Güçlendirilmesi	40
2.3. Ünitemizdeki Beslenme Uygulaması	47
2.4. Beslenmenin Monitörizasyonu	48
2.5. Protein Ölçüm Yöntemleri	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	51
3.1. Lowry Protein Tayini	52
3.2. Antropometrik Ölçümler	53
3.3. İstatistik	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	77
7. ÖZET	79
8. SUMMARY	81
7. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR

Aa	: Aminoasit
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
AGA	: Doğum kilosu 10 ila 90. yüzde arasında olup gestasyonel yaşına uygun
BÇ	: Baş çevresi
BUN	: Kan üre nitrojeni
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
cm	: Santimetre
DA	: Doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DY	: Düzeltilmiş yaş
EB	: Enteral beslenme
g	: Gram
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
GY	: Gestasyonel yaş
Hf	: Hafta
IU	: İnternasyonal Ünite
IV	: İntravenöz
kcal	: Kilokalori
kg	: Kilogram

LGA	:	Doğum ağırlığı 90. persentilin üstünde olup gebelik yaşına göre büyük
MEB	:	Minimal enteral beslenme
ml	:	Mililitre
mosmol	:	Miliosmol
NEK	:	Nekrotizan enterokolit
nm	:	Nanometre
PB	:	Parenteral beslenme
PG	:	Prostaglandin
SGA	:	Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olup gebelik yaşına göre küçük
TPB	:	Total parenteral beslenme
VA	:	Vücut ağırlığı

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün macronutrient içeriği (g/100 ml)	27
Tablo 2. Anne Sütünün Protein İçeriği	31
Tablo 3. Preterm ve term bebeklerde laktasyonun ilk 4 haftasında protein olmayan nitrojen içeriğinin karşılaştırılması	36
Tablo 4. Prematüre doğan bebeklerin anne sütü içeriğinin term bebeklerin anne sütüne göre değişimi	37
Tablo 5. Prematüre bebeğin protein, kalsiyum, sodyum ihtiyacı ve bunların premature anne sütündeki miktarları.....	42
Tablo 6. Eoprotin, anne sütü içeriklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 7. Lowry Protein Tayini	53
Tablo 8. Prematüre bebeklerin GY ve DA için tanımlayıcı istatistik değerleri	55
Tablo 9. 23-32 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve mama alım miktarlarının istatistiksel değişimi.....	56
Tablo 10. 32-34 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve mama alım miktarlarının istatistiksel değişimi.....	56
Tablo 11. 34/1-36 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve formül mama alım miktarlarının istatistiksel değişimi.....	57
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin istatistiksel değişimi .	57

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen 23-31 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin istatistiksel değişimi	59
Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen 32-34 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin istatistiksel değişimi	61
Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen 34/1-36/6 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin istatistiksel değişimi	63
Tablo 16. Prematüre bebeklere verilen ek protein desteğinin postnatal 5 hafta boyunca değişimi.....	65
Tablo 17. Çalışma grubuna dahil edilen prematüre bebeklerin 1. ve 3. hafta BUN, prealbumin, albumin değerlerinin istatistiksel değişimi	65
Tablo 18. Prematüre bebeklerde postnatal 5 hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin, Kruskal Wallis ve Friedman testine göre istatistiksel değişimi	66
Tablo 19. 23-31/6 gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi	67
Tablo 20. 32-34. gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi	68
Tablo 21. 34/1-36/6 gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi	69

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Grafik 1.** Preterm bebeklerde standart ve ayarlanabilir anne sütü güçlendirilmesiyle, intrauterin protein alımının gr/kg/gün olarak karşılaştırılması..... 46
- Grafik 2.** Çalışmaya dahil edilmiş prematüre bebeklerin postnatal haftaya göre anne sütü protein içeriğinin değişimi 58
- Grafik 3.** 23-32 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi 60
- Grafik 4.** 32-34 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi ... 62
- Grafik 5.** 34-36 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi 64

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde perinatolojideki ilerlerlemeler ve yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesi sayesinde ileri derecede prematüre (örneğin gebelik yaşı ≤ 32 hafta) veya çok düşük doğum ağırlıklı (DA <1500 gram) bebeklerin yaşama oranları artmıştır. Özellikle son 10-15 yılda neonatolojideki hızlı gelişme ve teknik olanakların artması, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme sınırı 24 haftaya kadar düşürülmüştür. Ancak bu olumlu gelişme prematüre doğan bebeklerin ileri dönemlerdeki yaşam kalitelerine ilişkin kaygıları da beraberinde getirmiştir.

Prematürelilik gelişmiş ülkelerde perinatal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Prematüre doğum sıklığı ABD’de %12-13, Avrupa’da ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-9 arasında değişmektedir (1). Ülkemizde ise prematüre doğum oranının yaklaşık %12 ’dir (2). Prematüre bebeklerde erken neonatal dönemde mortaliteye neden olabilen hastalıklar arasında en önemlileri RDS, intraventriküler kanama ve neonatal sepsistir. Bu prematüre bebeklerin beslenmeleri ve ilişkili sorunlar da yenidoğan yoğun bakım pratiğinde önemli yer tutmaktadır.

Total parenteral beslenmenin (TPN) yenidoğan ünitelerinde uygulanmaya başlanması, enteral yolla beslenenlere güçlendirilmiş annesütü ve protein desteği verilmesi, prematüre ve çok düşük ağırlıklı

doğan bebeklerin yenidoğan döneminde hastanede yattıkları dönemdeki büyüme ve gelişimlerini olumlu etkileyen yeniliklerdir. Preterm bebeklerin beslenmesine protein desteğine erken başlanması ve devam ettirilmesi önemlidir. Yoğun bakımda anne karnındakine benzer büyüme hızı gösteren bebeklerin uzun dönem nörolojik prognozlarının da daha iyi olduğu saptanmıştır (3).

Anne sütünün formül mamalara göre pek çok besinsel üstünlükleri bulunmaktadır. Anne sütünde sistein, taurin ve uzun zincirli doymamış yağ asitleri daha yüksektir; yağ absorbsiyonu daha iyidir ve eser elementlerin biyoyararlanımı daha yüksektir. Anne sütünün üstün besleyici niteliklerinin yanında, bebeği enfeksiyonlardan koruyucu etkileri de vardır. Anne sütü sağlıklı bebeklerin beslenmesinde ideal besin kaynağı olmasının yanı sıra prematüre ve hasta bebeklerin beslenmesinde ve tedavisinde etkili bir araç olarak yerini almıştır. Preterm bebeklerin anne sütüyle beslenmesinin sepsis ve nekrotizan enterokolit insidansını önemli derecede azalttığı, uzun dönemdeki nrogeleşimlerine olumlu yönde etkisi olduğu, metabolik ve kardiyovaskuler hastalık riskini azattığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde 18 aylıkken gelişim skorunun, 8 yaşında ise zeka düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen prematürelerde nekrotizan enterokolit insidansı daha azdır, midenin boşalma süresi daha kısadır ve formül mamalara göre daha iyi tolere edilir. Anne sütünün tüm bu avantajlarına rağmen, yalnızca

anne sütüyle beslenen prematüre bebeklerin büyümeleri, formül mama alanlara göre daha geri olup, anne sütünde postnatal yaş ilerledikçe protein, sodyum, kalsiyum, fosfor daha azdır. Bu nedenle anne sütüne protein, enerji, mineral eklenerek zenginleştirilmesi, besleyici özelliklerini de arttıracaktır.

Sağlıklı prematüre bebeklerin protein ihtiyacı term bebeklere göre daha fazladır. Prematürelerde fetal kullanım hızı esas alınarak tahmin edilen protein ihtiyacı günde 3-4gr/kg civarındadır. Amerikan Pediatri Akademisi 800-1200 gr prematürelerin günde 4gr/kg, 1200-1800 gr ağırlığındaki prematürelerin ise günde 3,5 gr/kg protein almasını önermektedir. Prematüre anne sütündeki protein miktarının term anne sütünden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak kolostrum ve geçiş sütündeki laktoferrin, immünglobulin A gibi proteinlerin tam olarak kullanılmadığı, ayrıca prematüre anne sütünün protein içeriğinin laktasyonun ilk günlerinden itibaren hızla azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle anne sütünün protein, enerji, mineral eklenerek zenginleştirilmesi besleyici özelliklerini arttıracaktır. Ayrıca, prematüre bebeğin beyin gelişiminin sağlanması için gerekli olan yeterli aminoasit konsantrasyonu da sağlanmış olacaktır.

Anne sütü içerdiği biyoaktif maddeler ve üstün özellikleri ile bebek beslenmesinde öncelik taşır. Amerikan Pediatri Akademisi anne sütünün prematüre bebekler için de tercih edilen bir beslenme tipi olduğunu belirtmiştir. Preterm bebeklerin anne sütü doğumdan sonra giderek

azalmakla beraber, term anne sütünün protein içeriğinden daha fazladır. Anne sütünün, anne sütü proteinleriyle zenginleştirilmesindeki güçlükler nedeniyle preterm sütünün inek sütü kaynaklı whey hidrolizatları ya da inek sütü proteinleri, peptit ve aminoasitleri ile zenginleştirilmesi gündeme gelmiştir. Ayrıca anne sütü protein düzeyleri; ölçüm yöntemlerine, gebelik haftasına ve postnatal yaşa ve laktasyonunun dönemine göre de değişmektedir (4). Prematüre doğan bebeklerde protein desteği konusunda hem pratik kullanımda sıkıntıların olması (ayarlanabilir, bireyselleştirilmiş), hem de intrauterin büyüme hızına erişilemediğinden bu çalışma planlandı.

Bu çalışmanın amaçları; gebelik süresi 37 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin;

I) Gebelik haftasına göre ayrılan üç grupta (küçük-orta-geç prematüre); anne sütü protein düzeylerinin doğum sonrası beş hafta boyunca değişimini saptamak

II) Prematüre anne sütünün protein içeriğinin gebelik haftası, postnatal yaş ve emzirmenin safhasına göre değişimini gösteren persentil eğrileri oluşturmak

III) Prematüre anne sütünün protein içeriğine prenatal risk faktörlerinin etkisini saptamak

IV) Prematüre bebeklere yapılacak protein desteğine karar vermede bu persentil eğrilerinin kullanılması ile güncel uygulamayı karşılaştırmak

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

2.1.1 Tanımlar ve Sıklık

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre gebenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren doğan bebeklere “prematüre” denilmektedir. Bu bebeklerin 34 hafta 1 gün ile 36 hafta 6 gün arasında doğanlara “geç prematüre” adı verilmektedir. Yenidoğanlar doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde 2500 g ve altı doğanlara düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (DDA), 1500 g ve altı doğanlara çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (ÇDDA), 1000 g ve altı doğanlara aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (ADDA) denilmekteyken; doğum ağırlığının GY’ye uygunluğuna göre adlandırıldığında gestasyonel haftasına göre kilosu 10 ile 90. yüzde arasında olan yenidoğanlara GY’ye uygun yenidoğan (AGA), kilosu 10. yüzdenin altında doğanlara GY’ye göre küçük yenidoğan (SGA), 90. yüzdenin üstü olanlar ise GY’ye göre büyük yenidoğanlar (LGA) olarak adlandırılmaktadır.

Gerçekleşen tüm doğumların %9’u özel bakım veya yenidoğan yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu bebeklerin önemli kısmını prematüre bebekler oluşturmaktadır. Prematüre doğum perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Gelişmiş ülkelerde gerçekleşen doğumlarda yaşayan bebeklerin %5-9’unu prematüreler

oluşturmaktadır (1). Amerika'da 1981-2004 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucunda tüm doğumlar içerisindeki prematüre doğumların yüzdesi çalışmanın başlangıcında yaklaşık %9,4 oranında iken yıllar içinde yaklaşık %12,5'a kadar yükselmiştir. Doğumların %1'inden azının 27 haftadan küçük olduğu saptanmıştır (1). Türkiye 'de bir yılda yaklaşık 13 milyon doğum olmakta ve bu doğumların %12'si prematüre doğum olarak gerçekleşmektedir. Bu da her yıl yaklaşık 150 bin prematüre bebeğin doğduğunu göstermektedir.

Gebelik yaşı tayininde bebeğin fiziksel bulguları ve nörolojik özellikleri değerlendirilir. En çok kullanılan 'Dubowitz yöntemi' genellikle artı/eksi iki haftalık bir kesinlik derecesi ile yaşamın birinci gününde gestasyon yaşının tahmin edilmesini sağlamaktadır. Dubowitz skrolama sistemi kulak kepçesinin sertliği, meme dokusunun büyüklüğü, lanugo kılları ve derinin değerlendirilmesi gibi fizik muayene bulguları ile bacak, kalça ve kolların fleksiyonu, boyun fleksör kaslarının tonüsü, eklem gevşekliği gibi 10 nörolojik muayene bulgusunun değerlendirilmesini içerir. Ballard yöntemi de Dubowitz yöntemine benzer bir skrolama yöntemidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar birlikte değerlendirilerek gebelik yaşı hesaplanır. Dubowitz skrolama sistemi 11 fizik ve 10 nörolojik muayene bulgusu içerdiğinden pek çok merkezde uygulama gücüğü vardır. Bundan dolayı Ballard ve arkadaşları Dubowitz skrolama sistemini 6 fizik ve 6 nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Yeni Ballard metodu özellikle immatür bebeklerde ve yoğun

bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde bebeği yerinden kaldırmak gerekmediğinden kolayca uygulanır. Bunun yanında annenin son adet tarihi yardımıyla yapılan hesaplamalar, radyolojik olarak kemik yaşının saptanması, fetal ultrasonografi, üç aşamalı gebelik yaşı belirleme yöntemi gibi yöntemlerle de gebelik yaşı hesaplanabilmektedir.

1948'de Dünya Sağlık Toplantısı'nda prematürite ya da immatürite'nin tanımı, 2500 gr'ın altında ya da 38 gebelik haftası dolmadan doğan bebekler için kullanılmıştır. Daha sonra doğum ağırlığı ortalamalarının gebelik haftasından bağımsız olarak farklı ırklarda farklı olabileceği gözlemlenmiştir. Bu düşünceye göre bazı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin prematüre olarak sınıflanmasına rağmen bu bebeklerin zamanında doğduğu görülmüştür. Daha sonraları bazı araştırmacılar, doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde olduğu için zamanında doğmuş diye sınıflanmış olan bebeklerin aslında prematüre olduğunu ortaya koymuşlardır. Tek başına gebelik yaşının ve doğum ağırlığının göz önüne alınmadığı, en sık görülen morbiditelerin ve mortalitenin aynı grupta görülebileceği bir alt grup sistemi oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma danışmanlık, hasta bakımı ve takibi epidemiyolojik ve araştırma çalışmalarında belirgin yarar sağlamıştır. Lubchenco ve Battaglia yenidoğanları ilk kez gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre sınıflayabildikleri bir sistem geliştirmişlerdir. Dokuz farklı kategori (prematüre, zamanında doğmuş ve postmatür gruplarının her birini gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) diye üç alt gruba ayırarak tanımlayan bu araştırmacılar

bu alt gruplarda mortalite riskini belirlemişlerdir. Prematüre, zamanında ve postmatür terimleri, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından tanımlanmıştır. Prematüre, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 hafta (259 gün)'dan önce doğması olarak tanımlanırken, zamanında doğmuş bebek 38. gebelik haftasının ilk gününden (260. gün) sonra 42. gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar için kullanılmıştır. Postmatür ise 43. gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekleri ifade etmektedir. Lubchenco ve Battaglia tarafından yapılan gebelik yaşı-doğum ağırlığı sınıflaması, gelişmiş fetal biyometrik ölçümlere ve daha uygun yapılan gebelik yaşı belirlemelerine göre oluşturulmuştur. SGA bebekler umbilikal damarların doppler incelemelerinin yardımı ile daha uygun bir şekilde alt gruplara ayrılabilmiştir. Bazı SGA bebekler “normal SGA” olarak sınıflanmış, bu bebeklerin sadece ultrasonografi ölçümleri küçük olup ek sorunları ve hastalıkları yoktur. Diğer bazı SGA bebeklerin fetal umbilikal kan akımları bozulmuştur, bu bebekler ise “fetal büyüme geriliğine bağlı SGA” olarak sınıflanabilmektedirler. Bu sınıflamalar sonucunda karışık bazı geniş gruplar daha küçük alt gruplara bölünerek her grup kendi risk ve sorunlarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Ancak yine de tam olarak uygun, açık ve hatasız bir sınıflandırmaya gereksinim vardır. Her fetüs ve yenidoğan bebek kendi yaşam koşullarını etkileyen, kendine özgü genetik, çevresel ve maternal faktörleri beraberinde taşır. Yenidoğanları bu özellikler açısından sınıflandırmak zordur.

2.1.2. Prematüriteye Eşlik Eden Sorunlar

Prematürelerin %30-40'ında periyodik solunum görülmesinin yanı sıra özellikle postnatal ilk haftada santral sinir sistemin immatüritesine bağlı prematüre apnesi de sıklıkla meydana gelmektedir. Ayrıca yine ilk haftada konjenital pnömoni, hava kaçağı sendromları, pulmoner hemoraji, patent duktus arteriosus başta olmak üzere hipotansiyon/hipertansiyon gibi dolaşım sorunları, elektrolit ve kan şekeri dengesizlikleri de görülebilmektedir.

Uzun dönemde ise mekanik ventilasyon ve oksijen gereken bebeklerde akciğer hasarı sonucu oluşan ve öncelikle ADDA yenidoğan hastalığı olan bronkopulmoner displazi (%23-28) gibi solunum sistemini ilgilendiren sorunlar meydana gelebilmektedir. Kronik fetal hipoksi ve postnatal akut hipoksik iskemik hasar birlikteliği GY'ye özgü nöropatolojik olaylara yol açmakta ve prematüre bebeklerde sıklıkla intraventriküler kanama, periventriküler lökomalaziye neden olabilmekte; nadiren de nöbet gelişimi görülmektedir. Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre ülkemizde 1 yılda doğan 1.300.000 bebeğin %2'sini ÇDDA yenidoğanlar oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda GY ve DA matüriteyi belirleme, yaşama durumunu öngörme, hastalık geliştirme riskini tayin etmede yol göstermektedir. Otuz iki hafta ve altında doğanlar, ÇDDA ve ADDA prematüreler yüksek riskli bebeklerdir, özellikle doğumdan sonra ilk bir hafta yakın izlemleri gerekmektedir. İmmatür organ fonksiyonları, almakta oldukları tedavilere bağlı komplikasyonlar, sahip oldukları konjenital veya

kazanılmış hastalıklara bağılı olarak bu hastalar multisistemik geniş spektrumda bir takım problemlerle karşı karşıya kalmaktadırlar. Örneğin akciğerlerde surfaktan yetersizliğı nedeniyle gelişen nöropatolojik olaylara yol açmakta ve prematüre bebeklerde sıklıkla intaraventriküler kanama, periventriküler lökomalaziye neden olabilmekte; nadiren de nöbet gelişimi görülmektedir. İntraventriküler kanama insidansı DA ve GY'nin azalması ile artmakta, risk 500 g doğan bir prematürede %70'e kadar çıkabilmektedir. Ek olarak prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin fonksiyonlarının henüz zayıf olmasına bağılı yavaş motilite ile birlikte beslenme intoleransı gelişebilmektedir. Yenidoğan döneminde sık görülen akkiz gastrointestinal hastalık olan nekrotizan enterokolit (NEK) prematürelerde %7, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda %9-14 oranında görülmekte ve ciddi mortalite ve morbite için risk oluşturmaktadır. Bebeklik döneminde büyüme geriliğı, nöromotor defisitler, nörogelişimsel gerilik, özellikle bilişsel fonksiyonlarda bozukluk görülebilmekte; risk gebelik haftası düştükçe artmaktadır. Erken çocukluk döneminde ise prematüre bebeklerde konuşma bozukluğu, görsel ve duyuşal kayıplar, algılama problemleri, dikkat eksikliğı, hiperaktivite, öğrenme güçlükleri term bebeklere göre daha fazla görülmektedir. Erişkin döneme geldiklerinde de bu bebeklerin boylarının ebeveyn boyunun ortalamasından kısa olduğı saptanmıştır (5). Retinada vaskülarizasyon defektine bağılı retinopati; immün matürasyon yetersizliğıne bağılı enfeksiyona yatkınlık; uzun süreli parenteral beslenme, enfeksiyonlar ve

uygulanan antibiyotik tedavilerine bağlı gelişen kolestaz; kalsiyumun yetersiz alımı, uzun süreli parenteral beslenme, malabsorbsiyon, immobilizasyon ve diüretik kullanımına bağlı oluşabilen osteopeni; ayrıca uzun süreli hastanede yatış ihtiyacı prematürleri bekleyen diğer uzun dönem sorunlar arasında sayılabilmektedir. Son yıllarda tüm dünya ile birlikte ülkemizde de yenidoğanların postnatal bakımındaki gelişmeler sonucunda aşırı prematürlerin yaşam oranlarında artış sağlanmışır. Prematüre retinopatisi %10, kilo alımında gerilik %24, boy kısalığı %17, baş çevresinin (BÇ) büyümesinde gerilik %10 oranında bildirilmiştir (3,4). Erişkin döneme geldiklerinde de bu bebeklerin boylarının ebeveyn boyunun ortalamasından kısa olduğu saptanmıştır (5). Hastalarda uygun ve daha az invaziv yöntemlerle yapay solunum desteği etkin şekilde kullanılmaya başlanmışır. Gebelik haftası 24-34. haftalar arasındaki olup erken doğum eylemine giren annelere doğumdan 48 saat önce uygulanan antenatal steroid tedavisi ile özellikle respiratuvar distres sendromu sıklığının ve şiddetinin azaldığı, oligodendrosit matürasyonunun hızlandığı, proinflatuvar sitokin salınım kaskadının inhibe olduğu (7), santral sinir sisteminde hasarlanmanın azalması ile serebral palsy riski ve intraventriküler kanama riskinde azalma olduğu (8), ek olarak patent duktus arteriozus, pnömotoraks ve nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonların sıklığının da azaldığı gösterilmiştir. Ancak antenatal steroid kullanımının çoklu doz ile enfeksiyon riskinin artırdığı, beyin ağırlığında azalmaya yol açtığı da unutulmamalıdır (9,10). Yine son

yıllardaki gelişmeler sonucu enfeksiyon etkenlerinin gösterilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin geliştirilmesi, uygun antibiyotik tedavisinin etkin şekilde seçilmesi, antibiyotiklere ulaşılabilirliğin artması ile enfeksiyonlar etkin şekilde tedavi edilebilmektedir.

2.1.3. Prematüre Bebeklerin Enteral ve Parenteral Beslenmesi

Daha erken gebelik haftalarında doğan bebeklerin yaşama oranı giderek artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde artık öncelik mortaliteyi önlemekten sekelsiz sağ kalımın artırılmasına kaymış; beslenme yetersizliğinin mortalite ve morbiditeye yol açabileceği, özellikle uzun dönem nörogelişimsel prognozu olumsuz yönde etkileyebileceği farkedildiğinden önlenmesi gereken bir durum olduğu anlaşılmıştır (11). Prematüre bebekler yaşamın ilk haftalarında gerekli besin desteğini tamamiyle enteral yoldan sağlayamadıkları için parenteral beslenmeye gereksinim duymaktadırlar (12). Katabolizmayı önleyecek enerji sağlama, pozitif nitrojen dengesine ulaşma, esansiyel yağ asitlerini temin etme, büyüme ve gelişme için destek verme amacıyla uygun parenteral beslenme protokollerinin uygulanması ile prematüre bebeklerin mortalite oranları azalmıştır (13,14).

Önceki yıllarda parenteral beslenme (TPN) üçüncü dördüncü günlerden sonra başlanırdı. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarla TPN ile beslenmenin en erken dönemde başlanması daha yararlı olabileceği

görüldü. Enteral beslenmenin de en erken dönemde başlanması büyüme geriliği ve sinirsel ve bilişsel gelişmeyi olumlu yönde etkilediği anlaşıldı.

Erken dönemde parenteral beslenmenin başlanması ve verilen substratların kalitesi büyüme ve gelişmede etkili olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 148 ADDA yenidoğan doğumdan sonra 18 aylık olana kadar izlenmiş, daha yüksek protein ve enerji alanların 18 aylık olduklarında Bayley Mental Gelişim İndeks'ine göre nörogelişimsel olarak daha iyi durumda oldukları saptanmıştır (15,16). Prematürelerin beslenmesinin düzenlenmesinde temel amaç aynı GY'de olup da doğmamış olan ve normal gelişen fetüsün intrauterin büyümesi ve gelişmesi için gerekli besin öğelerini benzer şekilde postnatal dönemdeki prematüre bebeğe de temin etmek ve postnatal büyüme hızının intrauterin normal büyüme ve gelişme hızında seyretmesini sağlamaktır (17,18,19). Beslenme enteral beslenme (EB) ve parenteral beslenme (PB) olmak üzere iki şekilde verilebilmektedir.

Parenteral beslenme, besin öğelerinin intravenöz (IV) olarak periferik veya santral venden verilmesidir. Santral ven kullanılarak hiperosmolar solüsyonlar uzun süre verilebilmektedir. Parenteral beslemede amino asitleri doğumdan hemen sonra başlanmalı, kısa sürede günde 3-3.5 gr/kg miktarına kadar kademeli olarak artırılmalıdır. İnterven z lipidler de yaşamın ilk 36 saat içinde başlanmalıdır. Lipid dozu da günde 1 gr/kg ile başlanıp 3 gr/kg'e kadar çıkılabilir. Bebek tamamen enteral beslenmeye geçene kadar TPN'ye devam edilmelidir. Glukoz

infüzyonuna dakikada en az 4 mg/kg miktarı ile başlanmalı, bebeğin kan şekeri izlenerek, her gün dakikada 1-2 mg/kg artırılmalıdır. Total parenteral beslenme ile bebeğe metabolik ihtiyaçları ve büyümesi için gerekli tüm besin öğeleri yani karbonhidratlar, lipid, aminoasit (aa) solüsyonları, elektrolitler, vitamin ve eser elementler IV olarak verilebilmektedir. Özellikle ÇDDA ve ADDA yenidoğanlar, konjenital gastrointestinal malformasyonu olanlar, mekonyum ileus, paralitik ileus, malabsorpsiyon, sepsis, nekrotizan enterokolit tablolarında bebekler parenteral beslenmeye ihtiyaç duymaktadırlar. Enteral beslenme ise oral, nazogastrik, orogastrik, varsa perkütan enterogastrostomi ile besin maddelerinin aralıklı veya devamlı şekilde verilmesidir (18). Yenidoğanlarda emme yutma nefes alma koordinasyonu 34. gestasyonel hafta civarında geliştiği için ancak bu dönemde ağızdan beslenme denenebilmektedir.

Total parenteral beslenme, uygun beslenmeyi sağlamak için glukoz, sentetik aa'ler, protein hidrolizatları, lipid, demineralizan kemik hastalığından korumak için kalsiyum, fosfor, prematürenin ihtiyacı olan elektrolitler, eser elementler ve vitaminleri içermelidir. İlk başlandığında içeriğinde glukoz ve aa bulunmalı, 24-48 saat içinde lipid eklenmelidir. Ayrıca yanı sıra ilk 24 saat içinde trofik beslenme başlanabilmektedir. Total parenteral beslenme prematüre bebekte yıkımı önlemek için 50-70 kcal/kg/gün, büyümenin sağlanması için 90-100 kcal/kg/gün enerji sağlamalıdır.

Parenteral beslenme denemelerine ilk kez 1660'larda damardan yağ ve şarap verilmesiyle başlanmıştır (20). Bidder Schimdt tarafından 1852 yılında genel iyilik halinin, kilo alımının ve nitrojen dengesinin sağlanması için protein desteğinin önemli olduğunu gösterilmiştir (21). Buradan yola çıkılarak fibrin ve kazein hidrolizatlarından oluşan IV aa solüsyonu geliştirilmiştir. Ancak hiperamonemi, asidoz gibi metabolik sorunlar gelişmesi nedeniyle o dönemde prematürelerin bu solüsyonları ilk postnatal günlerde tolere edemediği düşünülüp aa solüsyonları verilmemeye başlanmıştır. Ardından yapılan çalışmalarda bu komplikasyonların aa solüsyonlarının kompozisyonundaki yanlışlıklar ve imalat metodlarındaki sorunlara bağlı olduğu gösterilmiştir. Dudrick tarafından 1966'da tazi yavruları üzerinde yapılan çalışmada superior vena kava içerisine bir kateter yerleştirilip parenteral beslenme verilmesi denenmiş (22), 1967'de intestinal atrezi nedeni ile opere olan bir yenidoğanda postoperatif kilo kaybı gelişmesi üzerine bu şekilde beslenme hastaya uygulanmıştır (23). Başarı sağlanınca basitçe TPN endikasyonları belirlenmiş, 'kim yiyemiyor, kimin yememesi gerekiyor, kim yeterince yiyemiyorsa uygulanabilir' şeklinde standardize edilmiştir (24). Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi tarafından 1977 ve 1985'te PB içeriğindeki aa'lerin fetal büyüme oranı ve fetal vücut kompozisyonunu taklit eden bir postnatal büyüme oranını sağlama amacıyla verilmesi gerektiği açıklanmıştır. Miller tarafından 1986'da erken

dönemde parenteral beslenmeye başlamanın hastanede kalış süresini kısalttığını gösterilmiştir (23).

Total parenteral beslenme içeriğindeki lipid yüksek bir enerji kaynağı oluşturmaktadır. Prematüre bebeklere postnatal dönemde 0,5-1 g/kg/gün koruma amacı ile 1-4 g/kg/gün büyüme amacı ile lipid verilmelidir. İnfüzyon süresi 24 saate yayılarak klerens kolaylaştırılmaktadır. Lipid infüzyonu verilmeksizin sadece aa solüsyonu verilirse esansiyel yağ asitlerinde eksiklik meydana gelmektedir. Yakın zamana kadar hem enteral hem parenteral beslenmenin başlangıcı olası intolerans kaygısı ile gecikmekteydi. Total parenteral beslenmenin önemli bileşenlerinden olan aa solüsyonları açısından değerlendirildiğinde; eski jenerasyon aa solüsyonları kullanılırken TPN'nin yeterince güvenilir olmaması, toksik etkileri, bebeğin henüz immatür olan böbrek fonksiyonları, azotemi, metabolik asidoz, hiperamonemi, hiperaminoasidemi gibi komplikasyonların görülmesi nedeniyle aa başlanması yaşamın ileri günlerine kaydırılmaktaydı. Ancak bu durumun prematüre bebeklerde giderek artan protein açığına yol açtığı gösterildikten ve prematüre bebekler için daha uygun aa solüsyonları geliştirildikten sonra erken agresif TPN gündeme gelmiştir (25).

Enteral beslenmede de önceki yıllarda benzer durum söz konusu olduğundan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde klinisyenlerin daha çok kendi oluşturdukları beslenme protokollerini uygulamaları nedeniyle enteral beslenmeye geçişler gecikmekteydi. Ayrıca tam enteral beslenme

özellikle ÇDDA yenidoğanlarda genellikle entübasyon, hipotermi, enfeksiyon, hipotansiyon, gastrik rezidü gibi medikal problemler nedeni ile ertelenmekte, sonuçta bu bebeklerde enteral beslenmenin başlanması ilk 2 haftayı bulmaktaydı. Ancak artık beslenmenin öneminin anlaşılmasıyla erken malnutrisyonu önlemek için küçük prematüre bebeklerde doğum sonrası hemen PB başlanmakta ve mümkün olan en kısa sürede güçlendirilmiş anne sütü ya da preterm formullarıyla tam EB'ye geçiş sağlanmaya çalışılmaktadır.

Büyümenin geri kalmaması ve özellikle postnatal ilk haftalarda yüksek düzeyde olan protein döngüsünün karşılanması için verilen protein miktarı günler içinde artırılmalıdır (33,34). Protein döngüsü GY ile ters orantı göstermekte, ADDA yenidoğanlarda term bebeklere oranla 2 kat hızlı olmaktadır. Erken doğan bebeklerde plasenta aracılığı ile anneden alınan proteinin ani olarak kesilmesi ve hemen IV yolla yerine konulmaması sonucunda yetersiz protein alımı, postnatal dönemde glukoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelen metabolik şok ile endojen glukoz üretimi artmakta, glukoz intoleransı gelişmektedir. Erken aa verilmesiyle enerji sağlanmakta, katabolizma önlenmekte, glukoz toleransı artmakta, negatif nitrojen balansı geri döndürülmektedir (26). Böylece beslenme açığı azalır, kısa vadede daha iyi büyüme sağlanmaktadır (27). Total parenteral beslenme içerisindeki aa solusyonu koruyucu olarak 1,5-2,5 g/kg/gün dozunda başlanabilmektedir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda minimum 1,5 g/kg/gün dozunda ve

olabildiğince erken başlanması uygundur. Aminoasitler büyüme amacıyla ADDA yenidoğanlarda 3,5 g/kg/gün, 1000-2500 g arası doğan bebeklerde 3 g/kg/gün, 2500 g üzeri doğan bebeklerde 2,5 g/kg/gün dozlarında verilebilecekken ihtiyaç fazlaysa 4 g/kg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir (24). Her g protein başına 25 g protein olmayan kalori verilerek protein enerji oranı sağlanmalıdır.

Yenidoğan yoğun bakımlarında prematüre bebeklere ilk 5 günde 3 g/kg/gün dozuna kadar verilen aa miktarı ile bebeğin düzeltilmiş yaşı (DY) 36 hafta olduğunda büyümesinin daha iyi olduğu, BÇ geriliğinin daha az olduğu; takvim yaşı 18 ay olduğunda gerek fiziksel gelişimin gerekse geç dönem büyüme ve nörogelişimsel farklılaşmanın daha iyi olduğu gösterilmiştir (25,26,28). Braake tarafından ÇDDA yenidoğanlara postnatal ilk 2 saatte 2,4 g/kg/gün dozuna kadar başlanan aa solüsyonunun, aa miktarını daha düşük dozda başlayıp da yavaş artırma şeklindeki protokol ile aynı güvenlikte olduğu, üstelik anabolik bir süreç başlattığı gösterilmiştir (26,28). Ridout tarafından ADDA yenidoğanlara postnatal dönemde başlanan aa solüsyonları ile kan üre nitrojeni (BUN) değerinin ilk günlerde ilişkili olmadığı gösterilmiş, böylece artan BUN değerinin aminoasit solüsyonlarının toksisitesine bağlı olmadığı anlaşılmıştır (23,38). Yine de azotemi, metabolik asidoz, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperbilirubinemi, elektrolit imbalansı açısından dikkatli olunmalıdır.

Hiç enteral besin almayan bebekler karaciğer immatüritesi ve enfeksiyonlara inflamatuvar yanıt nedeniyle hepatik hasar, hepatik fibrozis

ve karaciğer yetmezliği açısından risk altındadırlar. Ayrıca küçük prematüreler erken enteral beslenmeye geçmezlerse DY'leri 24 aylık olduğunda gelişmelerinin göreceli olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir (29). Bu nedenle bir an önce enteral beslenmeye geçilmelidir. Fizyolojik olarak EB intrauterin dönemde başlamaktadır. Anne karnındaki fetüsün amniyon sıvısını yutması gastrointestinal gelişime katkıda bulunmaktadır. Yani erken doğan bebeklerde TPB alsalar bile bir yandan intralüminal beslenme başlatılarak gastrointestinal gelişim sağlanmaya çalışılmalıdır. Yaklaşık 12 ml/kg/gün enteral miktar ile beslenmeye başladıktan sonra örneğin enteroglukagon, gastrin, gastrik inhibitör peptid düzeyleri artmaktadır (30). Sadece TPB uygulanıyor ise bu gelişim gözlenmemektedir. Bu nedenle TPB ile yavaş hızda IV beslenme sağlanırken eş zamanlı olarak EB'ye güvenli şekilde başlanıp artırılarak devam edilmelidir. Birçok merkez NEK korkusu ile EB'ye başlamaktan çekince duymaktadır. Ancak EB ile indirekt hiperbilirubinemi ve kolestatik sarılık riski azalmakta, düşük volümde beslenme ile beslenme toleransı sağlanmakta, bebek TPB'nin komplikasyonlarından korunmaktadır (31).

Düşük doğum ağırlıklı prematürelerde bağırsak disfonksiyonu ve immatüritesi nedeni ile enteral beslenme sorun teşkil edebilmektedir. Bu nedenle özellikle GY'si 28 hafta ve altı olan yenidoğanlarda trofik beslenme ('minimal enteral beslenme (MEB)'-küçük hacimli -, 'priming'-bağırsak fonksiyonlarını başlatıcı-, 'besleyici olmayan'olarak da bilinir) en çok önerilen beslenmeye başlama yöntemidir (32). İlk kez 1986 yılında

Lucas tarafından prematürelere uygulanmaya başlanmıştır. Yine de bu beslenme şeklinin de henüz NEK açısından risk oluşturup oluşturmadığı net değildir (33). Berseth tarafından 2003’de yapılan çalışmada MEB (10 gün boyunca 20 ml/kg/gün sabit miktar) ile erken başlanıp yavaş hızda artırılan beslenme (günlük 20 ml/kg artışla 140 ml/kg/gün’e çıkan) şekli karşılaştırılmış, MEB grubunda %1,4, diğer grupta %10 oranında NEK geliştiği görülmüştür (34). Başka çalışmalarda ise buna karşıt olarak 15-20 ile 30-35 ml/kg/gün enteral beslenme artışının ÇDDA yenidoğanlarda morbidite açısından farkına bakılmış, farklılık bulunamamıştır (35,36). Sonuç olarak hemodinamik olarak stabil olan, beslenmeyi tolere edebilecek ÇDDA yenidoğanlara standardı olmamakla birlikte 1-8 gün içinde 2-20 ml/kg/gün miktarında küçük trofik beslenme şeklinde anne sütü veya anne sütü yoksa preterm formula başlanabilmektedir. Eğer bebeğin GY’si 33 hafta ve üzerindeyse ve ek morbiditesi yoksa tamamen EB doğrudan 70 ml/kg’dan başlanabilmektedir.

Parenteral beslenme yeterli denetimle verilmeyip dikkatsiz kullanılırsa sepsisemi, metabolik dengesizlik gibi sorunlara yol açabilmekte; kostik yapısı nedeni ile uzun dönem kullanımında santral kateterle verilmesi gerektiğinden katetere bağlı enfeksiyon, vasküler tromboz, kardiyak tamponad riski oluşturabilmektedir (25). Bu gibi nedenlerden dolayı biran önce enteral beslenmeye geçilmesi önerilmektedir. Enteral beslenmede öncelikle anne sütü tavsiye edilmektedir. Ancak tek başına anne sütü, postnatal dönemde aşırı prematüre bebeklerde yeterli

olmamaktadır (25). Enteral olarak verilecek anne sütüne protein, karbonhidrat, kalsiyum, fosfor, vitamin ve mineral desteği sağlayan anne sütü güçlendiricileri eklenmelidir (23).

Enteral beslenmede erken ve trofik besleme önemlidir, bağırsağın gelişimi ve ileriki beslenmeler için şarttır. Bağırsağın “fizyolojik uyarıcısı” besindir. İmmatür olan prematüre bağırsağı ve midesinde motilite de immatür olduğu için gastrik rezidü gelişmesi olağandır (37). Bu nedenle her rezidü hastalıklarla ilişkilendirilmemelidir. Trofik beslenmeye ilk gün başlanmalı, azar azar ve yavaşca artırılmalıdır. Beslenme miktarının artırılması gastrik rezidüler izlenerek yapılabilir. Patent duktus arteriosus tedavisi süresince beslenmeye ara vermeye gerek yoktur.

Yenidoğanda enteral beslenme geciktirildiğinde intestinal epitel hücre atrofisi görülebilir. Beraberinde akciğer hasarı varsa intestinal mukozal hasar görülebilir, bu da bağırsak lümeninden bakteri invazyonuna neden olabilir. Aşırı beslenme de bağırsakta bakterilerin çoğalmasına neden olabilir. Erken enteral beslenen bebeklerde beslenme intoleransı daha az görülmekte, hastanede yatış süresi süresi kısalmaktadır (38).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 120 kcal/kg/gün enerji ihtiyacı vardır. ÇDDA 'lı bebeklerin günde 1-1,5gr/kg depo protein kaybettikleri ve protein, yağ depolandığı 3. trimesteri kaçırdıkları için, katabolizmayı engellemek için 3,5 -4 gr/kg/gün protein almaları gerekmektedir. Anne sütü Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği gibi tüm bebekler, hem prematüre hem de bazı istisnalar dışında hasta bebekler için tercih edilen enteral

beslenme biçimidir. Anne sütünün protein, kalsiyum, fosfor içeriği 4-6 hafta içinde azaldığından anne sütü güçlendiricilerinin kullanılması gerekir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütünün avantajları; fizyolojik amino asit ve yağ profili, bu protein ve yağın kolay sindirilebilirliği, düşük renal solüt yükü olarak sayılabilir. Anti enfektif özellikleri ve içerdiği canlı hücreler sayesinde anne sütü prematüre bebeği enfeksiyondan ve özellikle nekrotizan enterokolitten koruyabilir (38).

2.2. Anne Sütü

Preterm bebeğin kendi anne sütü kısa dönem morbiditeyi engellemek ve uzun süreli sonuçları iyileştirmek için en iyi beslenme şeklidir. Preterm bebeğin beslenmesinde dikkat edilmesi gerekenler; 'intrauterin büyüme eğrilerine yakın büyüme hızı yakalamak, nosokomial enfeksiyon ya da nekrotizan enterokolit gibi beslenme ile ilişkili morbiditeleri engellemek, uzun dönem nörogelişimsel ve fiziksel büyümeyi optimize etmek',olarak sıralanabilir. Erken dönemdeki beslenme nörogelişimsel büyüme üzerinde büyük etki gösterir, perinatal beyin lezyonlarını engelleyebilir.

Anne sütü bağırsak matürasyonunu destekler. Bağırsağı ve bebeği enfeksiyondan korur. Uzun dönem yararlı etkileri vardır. Anne sütünde hücreler, laktoferrin, lizozim, oligosakkaritler, yağ asitleri ve sekretuar IgA gibi anti-enfektif özellikte olan maddeler vardır; bebeği nekrotizan

enterokolitten (NEK), sepsisten ve ölümden korur. Ayrıca bağırsak matürasyonunu uyarır, gastrik boşalmaya yardımcı olur, probiyotik etkileri vardır ve bebeği NEK'ten korur. Anne sütü mamalardan daha iyi tolere edilir (38).

Lucas tarafından da 1990'larda gösterildiği gibi, anne sütü daha iyi sindirildiği ve absorbe edildiği, NEK riskini azalttığı, vücut direncini artırdığı, nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği için öncelikle ve özellikle tercih edilmelidir. Özellikle ilk 6 ayda anne sütü alınmasının yetişkin dönemde insan sağlığını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (39). Amerikan Pediatri Akademisi tüm term bebeklere ek sıkıntısı yoksa tek başına anne sütü ile beslenmeyi önermektedir (40). Anne sütünden gelen enerjinin %13'ü protein, %50'si lipid, %38'i karbonhidrattan oluşmaktadır. Anne sütü whey/ kazein oranı kolostrum ve geçiş sütünde 90/10 iken, matür sütte 60/40'dır. İçeriğinde nöromodülatör özellik taşıyan taurinin konsantrasyonu fazla, prematüre bebeklerin metabolize edemediği aromatik aa'lerden olan fenilalanin ve tirozin konsantrasyonları düşüktür. Ayrıca anne sütünde metionin düzeyinin düşük, sistin düzeyinin yüksek olması prematüre bebeklerdeki sistationaz enziminin yetersizliği açısından avantaj sağlamaktadır. İçeriğindeki non protein nitrojen prematüre bebeklerin bağırsak maturasyonunu sağlamakta ve enfeksiyonlara karşı korumada önem taşımaktadır. Anne sütünün yağ içeriğinin %98'ini trigliseridler oluşturmaktadır. Bunlardan araşidonik asit ve doksoheksaenoik asit gibi uzun zincirli yağ asitleri beyin, retina

gelişimini desteklemektedir. Bu yağ asitleri prematüre bebeklerin anne sütünde daha fazla bulunmaktadır. Anne sütü ayrıca içerisindeki immunolojik faktörlerle (lökosit, IgA, lizozim, laktoferrin, bifidus faktörü) gastrointestinal ve bağışıklık sisteminin fonksiyonel olgunlaşmasını teşvik etmekte, bağırsak permeabilitesini azaltarak besin öğelerinin biyoyararlanımını artırmakta, bağırsak florasını oluşturarak enfeksiyon riskini azaltmakta, düşük renal solüt yük oluşturmaktadır (39).

2.2.1. Anne Sütünün İçeriği

Anne sütü beslenme, sağlık, immünolojik, gelişimsel, psikolojik, sosyal, ekonomik ve çevresel çok sayıda yararlar içermektedir. Anne sütü türe özgüdür ve diğer tüm yenidoğan beslenme yöntemlerinden özel ayrıcalıklar içermektedir. Anne sütünün içeriği, gestasyonel yaşa ve laktasyonun evrelerine göre değişmektedir. Doğumdan sonra salgılanmaya başlayan süt, ilk 5–7 gün kolostrum, 5–15. günlerde geçiş sütü (transitional) ve 15–20. günden sonrasında ise olgun süt olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengin süt (foremilk) ile emzirmenin sonundaki yağdan zengin son sütün (hindmilk) içerik açısından birbirinden farklı olduğunu göstermiştir (41,42). Anne sütünün içeriği laktasyonun evresine, örneğin alınma saatine, annenin beslenme derecesine, annenin bireysel özelliklerine göre değişmektedir. Anne sütü içeriğinin zamansal değişimini inceleyen çalışmalara ilave olarak, preterm anne sütlerinin, termde

doğanlarla karşılaştırılması amacıyla da bir takım çalışmalar yapılmıştır. Rassin D.K. ve ark. preterm anne sütlerinde, termlere göre daha yüksek oranda nitrojen ve daha düşük oranda laktoz bulunduğunu belirtmişlerdir (44). Başka bir çalışmada preterm anne sütünde, özellikle ilk üç haftada nitrojen içeriğinin fazla olduğu gösterilmiştir (33). Ancak, preterm ve term anne sütleri arasında protein, enerji, laktoz ve yağ içeriği açısından herhangi bir fark olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (44).  saatte bir alınan örneklerde anne sütünün nitrojen, laktoz, yağ ve miktar olarak değiştiği görülmüştür. Anne sütündeki nitrojenin %25'i protein olmayan nitrojendir.

2.2.1.1. Kolostrum

Postpartum ilk birkaç gün içinde salınan sarı, yapışkan, yoğun süt kolostrumdur. Kolostrum içerik olarak olgun süttten farklıdır. Kolostrum dansitesi 1040-1060 arasındadır, enerji içeriği 67 kcal/dL kadardır. Matür sütün enerji içeriği 75 kcal/dL 'dir. İlk 3 gün her beslenmede ortalama 2-20 ml süt oлуřur. Kolostrumda glukoz süt içine parasellüler yolla girer. Emzirme sırasında sütteki glukoz miktarı düşer, yağ oranı artar. Kolostrumun sarı rengi Beta karotenden kaynaklanır. Kolostrumdaki sodyum, potasyum, klor miktarı matür sttekinden fazladır. Kolostrumda protein, yağda çözünebilir vitaminler, mineraller, sekretuar immünglobulin, laktoferrin, oligosakkaritler, mononükleer hücreler geçiş ve matür sttekinden daha fazladır. Anne sütündeki yağ oranı kolostrumda

%2 iken, geçiş sütünde %2,9'a yükselir, matür sütte ise %3,6 'ya yükselir. Prepartum anne sütündeki yağ içeriğinin %93'n trigliserit oluştururken, bu oran kolostrumda %97'dir. Kolostrum, yenidoğan bağırsağında laktobacillus bifidus florasının oluşumunu kolaylaştırır (38). Kolostrum mekonyum çıkışını hızlandırır. Kolostrum antikor, antioksidantlar (askorbat benzeri madde, ürik asit) açısından zengindir. Kolostrum yağda çözünebilen vitamin A, karotenoidler, vitamin E açısından zengindir. Yapılan alışmalar postpartum 5. günde multiparlarda primiparlara göre anne sütü miktarının daha fazla olduğunu göstermektedir (45) Laktogenezin erken döneminde anne sütündeki sodyum miktarı yüksektir. Tamamen anne sütü ile beslenen bebeğin anne sütündeki sodyum 60 mmol 'dan 3. günde 20 mmol'e düşer. Morton ve arkadaşları 3. gündeki anne sütü sodyum miktarının yüksek olmasının emzirme başarısızlığını gösterebildiğini ne sürmüşlerdir (46).

2.2.1.2. Geçiş Sütü

Postpartum 7-10 günden 2. haftaya kadar olan dönemki anne sütü geçiş sütü olarak adlandırılır. Bu dönemde immünglobulin, protein düzeylerinin miktarı anne sütünde düşerken; laktoz, yağ, total enerji içeriği artar. Suda çözünebilen vitaminleri miktarı artar, yağda çözünebilen vitaminlerin miktarı azalır (38).

2.2.1.3. Olgun Süt

Postpartum 2. haftadan sonra protein ve solüt yük içeriği daha düşük olan olgun süt salınımı gerçekleşir ve 4. haftadan sonraki dönemde anne sütünün içeriğinde belirgin değişiklikler gözlenmez.

Tablo 1. Laktasyonun farklı evrelerinde anne sütünün macronutrient içeriği (g/100 ml)

	Kolostrum	Geçiş Sütü	Olgun Süt
Protein	1.5-1.7	0.9	0.8-0.9
Protein dışı nitrojen	0.5		0.45
Laktoz	4.1-5.8	5.4	6.8
Glukoz	0.2-1		0.2-0.3
Oligosakkarit	2.4	3-4	1.3
Lipid	2-3		3-5

2.2.1.4. Anne Sütünün Yağ İçeriği

Anne sütünde oransal olarak en fazla su bulunur. Daha sonra anne sütünde en yüksek oranda yağ bulunur. Anne sütündeki yağ yenidoğanın kalori ihtiyacının %50'sini sağlar, esansiel yağ asiti ve poliansatüre yağ asidi desteği sağlar. Anne sütünde yağ içeriği %3-5 arasında değişir. Yağ anne sütü içeriğindeki miktarı en değişken olan maddedir. Anne sütü yağ içeriği beslenme boyunca, bir memeden diğerine, günün farklı zamanlarında, bireye göre değişebilmektedir (38). Trigliseritler, digliseritler, monogliseritler, serbest yağ asitleri, fosfolipidler, glkolipidler, steroller, sterol esterleri anne sütü yağ içeriklerindendir. Anne sütünde saptanan en az 167 yağ asidi vardır. Annenin beslenmesindeki yağ içeriği anne

sütündeki yağ içeriğini değiştirebilir. Anne sütündeki uzun zincirli poliansature yağ asitleri (linoleik asit ve linolenik asit ürünleri) beyin ve sinir sistemi gelişimi için gereklidir. Yaşamın ilk 1 yılı insan beyin boyutunun iki katına ulaşır; ağırlık olarak 350 gramdan 1100 grama ulaşır. Bu büyümenin %85'i serebrumda olur, bu yapının içeriğinin %50-60'ı yağdan oluşur. Beyin yapısının %25 ini fosfolipidler oluşturur. Alfa-linolenik asit metaboliti olan dokosaheksaenoik asit (DHA) miktarı retinada gestasyonel 36-38 haftalar arasında en yüksek düzeydedir ve retinal gelişim için gereklidir. Bu yüzden anne sütünde olan DHA preterm bebeklerin beslenmesi için özellikle önemlidir. Miyelin oluşumu için linoleik asit, linolenik asit, esansiel yağ asitleri büyük önem taşır. Dick 'in yaptığı çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerin ileriki dönemde multiple skleroz olma ihtimali azalmaktadır, bunun nedeni olarak da anne sütündeki miyelin oluşumunu sağlayan yağ içeriğini göstermektedir.⁶⁶ Kolesterol büyüme, hücre bölünmesi için gereklidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde kan kolesterol düzeyi mama ile beslenenlere göre daha fazladır. Yapılan hayvan çalışmalarına göre postnatal erken dönemde yüksek kolesterol içeriği ile beslenmek, yaşamın ileriki dönemlerinde yüksek kolesterole bağlı komplikasyonları engellemektedir (47). Anne sütü kolesterol içeriği 9-41 mg/dL arasındadır. Anne sütü kolesterol içeriği ilk 1 ay azalmakta, postpartum 15. günde 20 mg/dL 'de stabilize olmaktadır (48).

2.2.1.5. Anne Sütünün Protein İçeriği

Protein anne sütü içeriğinin %0,9 'unu oluşturmaktadır. Anne sütü protein içeriği; kasein, serum albumin, alfa -laktalbumin, beta-laktoglobulin, immünglobulin, diğer glikoproteinlerdir. Anne sütündeki 20 amino asitin 8'i esansiyeldir ve plazmadan temin edilirler. Meme bezlerindeki alveoler epitel bazı esansiyel olmayan amino asitleri sentez edebilir. Anne sütündeki amino asitler; protein, peptit, serbest amino asit, glukozamin yapısında olabilir. Kasein; kalsiyum kaseinat, kalsiyum fosfat yapısında, yüksek prolin içerikli, pH 4 ve 5'te düşük çözünürlükte olan kompleks anne sütü proteindir. Kasein türe özgü amino asit kompozisyonuna sahiptir. Kunz ve Lönnerdal 'ın yaptığı çalışmaya göre; laktasyonun erken döneminde anne sütü kasein içeriği çok düşükken, laktasyonun ilerleyen dönemlerinde artar, sonra tekrar azalır. Anne sütü whey protein / kasein oranı erken sütte 90/10, matür sütte 60/40, geç laktasyonda 50/50'dir (49). Anne sütü sistin içeriği, inek sütünün aksine yüksektir. İnek sütü metionin içeriği yüksektir, metionin /sistin oranı inek sütünde anne sütündekinin 7 katıdır. Anne sütü metionin /sistin oranı 1'e yakındır. Anne sütü amino asit içeriğinin karakteristik iki özelliği; metionin /sistin oranı ve aromatik amino asitlerden fenilalanin, tirozin içeriğinin düşük olmasıdır. Taurin, anne sütünde fazla miktarda bulunan, inek sütünde ise bulunmayan, sülfür içeren bir amino asittir. Taurine safra asiti konjugasyonunda kullanılır. Sturman ve arkadaşları taurinin beyin ve retinada görev alan bir nörotransmitter ya da nöromodulator olduğunu iddia etmişlerdir (50). Anne

sütü nitrojen içeriğinin %25 'i protein olmayan nitrojendir, bu oran inek sütünde %5'tir. Anne sütü protein olmayan nitrojen içeriği;üre, kreatinine,kreatin, ürik asit, küçük peptitler, serbest amino asitlerdir. Whey protein adı altında alfa- laktalbumin, laktoferrin sayılabilir. Laktoferrin; demir bağlayan, anne sütündeki whey proteinlerinden biridir. Laktoferrin miktarı inek sütünde azdır, gastrointestinal sistemdeki demir bağımlı bakterilerin çoğalmasını engeller. Anne sütündeki major immünglobulin sekretuar immünglobulin A (slgA)'dır. slgA miktarı postnatal ilk 5 gün kolostrumda yüksek düzeydedir, daha sonra miktarı azalmaya başlar, postnatal 14. gün miktarı nerdeyse sıfırlanır. Anne sütündeki immünglobulinler yenidoğan bebeği virüs ve bakterilere karşı korur. Anne sütündeki musinler, sialik asit içeren glikoproteinler rotavirüs replikasyonunu engeller. Lizozim anne sütünde yüksek miktarda, inek sütünde düşük miktarda bulunan, anitimikrobial özelliği olan, Enterobacteriaceae ve gram-pozitif bakterilere karşı bakteriolitik özelliği olan spesifik bir proteindir. Anne sütündeki protein olmayan nitrojen içeriğinin %30-50'sini üre, %20 'sini nükleotitler oluşturur. Karnitin, gamma-trimetilamino-beta-hidroksi butirat 'tır ve anne sütünde 70-95 nmol/mL düzeyinde bulunur, uzun zincirli yağ asitlerin katabolizmasında gereklidir.

Tablo 2. Anne Sütünün Protein İçeriği

Protein	Gr./dL	%
Total protein (g/dl)	0,85-1,30	
Kazein (%protein)		30-40
Whey protein (%protein)		60-80
α -laktalbumin		0,22-0,46
Laktoferrin		0,1-0,5
Albumin		0,05
Lizozim		0,05
İmmünglobulinler		0,1-0,2
IgA		0,1
IgG		0,003
IgM		0,002
Diğer		0,07

2.2.1.6. Anne Sütünün Karbonhidrat İçeriği

Anne sütünde en fazla bulunan karbonhidrat, iki monosakkaritin birleşimi galaktoz ve glukoz) olan laktozdur. Laktoz anne sütünde yüksek oranda bulunur (anne sütünde 6.8 gr/dL, inek sütünde 4.9 gr/dL).Anne sütünde bulunan diğer karbonhidratlar; monosakkaritler, oligosakkaritler, peptit ya da protein bağımlı karbonhidratlar, glukoz, galaktozdur. Anne sütündeki oligosakkaritlerin miktarı inek sütündekinin 10 katı kadardır, bunların çoğu bifidus faktör aktivitesi taşır. İnek sütünde olmayan, anne sütünde olan fukoz, Laktobacillus bifidus 'un gastrointestinal florada çoğalmasını kolaylaştırır. Laktoz, merkezi sinir sistemi gelişiminde esansiyel olan galaktolipidlerin sentezi için gerekli olan galaktoz kaynağıdır ve laktoz bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır (38).

2.2.1.7. Anne Sütünün Elektrolit İçeriği

Anne sütünde en fazla bulunan katyonlar; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyumdur. Anne sütünde en fazla bulunan anyonlar; fosfat, klor, sitrattır. Anne sütün içindeki kalsiyum, fosfor, sodyum, demir, bakır, çinko, potasyum miktarı ilk 4 ay azalırken, magnezyum miktarı artar. İnek sütündeki sodyum miktarı anne sütündeki 3.6 katı kadardır (anne sütündeki sodyum 16 mg/dL, inek sütünde 50 mg/dL). Anne sütündeki potasyum miktarı, sodyum miktarına göre daha fazladır. Anne sütündeki fazla potasyum ve düşük sodyum miktarı fizyolojik olarak bebek için yararlıdır. İnek sütünde fosfor miktarı anne sütündeki altı katı, inek sütündeki kalsiyum miktarı anne sütündeki dört katı kadardır. İnek sütünün renal solüt yükü anne sütündekiden fazladır, bu yüzden mama ile beslenen bebeklerin kan üre düzeyleri daha fazladır ve hipernatremik dehidratasyon mama ile beslenen bebeklerde daha çok görülür. Kalsiyum / fosfor (Ca/P) oranı inek sütünde (1:4), anne sütüne (2:2) göre daha azdır. Anne sütündeki demirin %49'u emilebilirken, inek sütündeki demirin sadece %10'u emilebilir. Anne sütünde fazla miktarda bulunan laktoz, demir emilimini artırır. Anne sütünde çinko, bakır, selenyum, krom, manganez, molibden, nikel, iyot, flor gibi elementler de bulunur (38).

Anne sütün pH 'ı 6.7-7.4 arasındadır, ortalama 7.1 'dir. İnek sütün pH'ı 6.8'dir. Hem anne sütün hem de inek sütünün kalorik içeriği 65 kcal/dL'dir. Anne sütünün dansitesi 1.031 iken, inek sütününki 1.032'dir. Anne sütün osmolaritesi 286 mosmol/kg iken, inek sütünün osmolaritesi daha fazladır (350 mosmol).

İnek sütünün renal solüt yükü, anne sütünün renal solüt yükünden daha fazladır (inek sütününki 221 mosmol, anne sütününki 79 mosmol).

2.2.1.8. Anne Sütünün Vitamin İçeriği

Anne sütü vitamin A içeriği 75 ug/dL ya da 280 internasyonal ünite (IU) iken inek sütünde 41ug/dL ya da 180 IU'dir. Kolostrumda, matür süte göre 2 kat fazla vitamin A bulunur. Anne sütündeki vitamin A bebeğin gereksinimleri için yeterlidir. Prematür anne sütünün retinol içeriği, term anne sütünden daha fazladır. Anne sütü 40-50 IU/L vitamin D aktivitesi içerir, 25- hidroksivitamin D₃ bu aktivitenin %75'ini, vitamin D₂ ve D₃ aktivitenin %15 'ini oluşturur. Kolostrumda, matür süte göre daha fazla vitamin D bulunur. Tüm anne sütü ile beslenen bebeklerin postnatal dönemde vitamin D desteğine ihtiyaçları vardır. Vitamin E kas bütünlüğü için, eritrositleri hemolize karşı korumak için, diğer biyokimyasal ve fizyolojik hücre olayları için gereklidir. Anne sütünde, inek sütüne göre daha fazla vitamin E bulunur. Vitamin E miktarı kolostrumda 1.5 mg/dL, geçiş sütünde 0.9 mg/dL, matür sütte 0.25 mg/dL, inek sütünde 0.07 mg/dL'dir. Anne sütünde bulunan vitamin E, term bebeklerin beslenmesi için yeterlidir. Kolostrumdaki vitamin K düzeyi 2.3 ug/L, matür sütte 2.1 ug/L'dir, bebeğin gereksinimi olan 12 ug/gün'den azdır. Vitamin K intestinal floradan sentezlenir, doğumda 1 mg profilaksi yenidoğana uygulanır. Anne sütü 43 mg/dL vitamin C içerir. Anne sütünde biyokimyasal reaksiyonlarda önemli fonksiyonları olan vitaminlerden; vitamin B₁, vitamin B₂, niasin, vitamin B₆, pantotenik asit, folat, vitamin B₁₂ de içerir.

2.2.1.9. Anne Sütünün Enzim içeriği

Hamosh ve arkadaşları anne sütünde 20'den fazla aktif enzim olduğunu göstermişlerdir (38). Bu enzimler aktivitelerine göre üç grupta incelenebilir; laktasyonda meme bezlerindeki fizyolojik değişiklikleri yansıtan meme bezleri enzimleri, yenidoğanda sindirim işlemlerine yardımcı olan sindirim enzimleri, yenidoğanın gelişiminde yardımcı olan süt enzimleri. Anne sütü enzimlerinin çoğu whey proteindir, bazı enzimlerin miktarı kolostrumda matür süte göre daha fazladır. Polisakkarit sindiriminde esas görevli olan amilaz düzeyi, term yenidoğanda bile erişkin düzeyinin %0.2-0.5'i kadardır. Kolostrumda, amilaz düzeyi olgun süte göre daha fazladır. Anne sütü amilaz miktarı ilk 90 gün serumdaki miktarın 2 katı kadardır ve 6 ay boyunca serum düzeyinden fazla kalır. Anne sütü kaynaklı amilaz aktivitesi yenidoğan duodenumunda da aktif olarak kalır, pankreatik amilaz miktarı yenidoğanda düşük olduğu için nişastanın sindirimi için önemlidir. Amilazın bazı mikroorganizmaların büyümesini engellediği düşünülmektedir. Anne sütündeki yağın hemen hepsi sindirilebilir (38). Anne sütündeki lipaz ilk olarak 1901 'de saptanmıştır. Anne sütündeki lipaz, yağ bağırsağa gitmeden bebeğin enerji ihtiyacı için serbest yağ asitleri oluşumunu sağlar. Glukoz -6-fosfat dehidrojenaz, laktik ve malik asit dehidrojenaz, laktoz sentetaz, fosfatazlar, proteaz ve antiproteazlar, ksantin oksidaz anne sütünde bulunan diğer enzimlerdendir.

Anne sütünde bulunan lizozim ısıya dayanıklı, antimikrobial bir enzimdir. Lizozim, bakteri hücre duvarındaki N -asetilglukozamin ve N-

asetilmuramik asit arasındaki Beta bağıını hidrolize eder. Lizozim, Enterobacteriaceae ve gram pozitif bakterilere karşı bakteriolitiktir. Lizozim, mukopolisakkaritleri de hidrolize eder. Anne sütü lizozimi, antijenik ve serolojik olarak inek sütündekinden farklıdır. Anne sütündeki lizozim miktarı, inek sütündekinden 3000 kat daha fazladır, aktivite anne sütünde inek sütüne göre 1000 kat daha fazladır.

2.2.1.10. Anne Sütünün Hormon İçeriği

Anne sütünde ilk defa 1930'larda saptanan hormonlar da vardır. Anne sütünde; gonodotrophin serbestleştirici hormon, tiroksin serbestleştirici hormon, prolaktin, gonadotropinler, östrojen, progesteron, kortikosteroidler, eritropoietin, siklik adenosin monofosfat, siklik guanosin monofosfat ve prostaglandinler (PG), safra tuzları bulunur. Anne sütünde bulunan tiroid hormonlarının yenidoğanı hipotirodiden koruduğu düşünülmektedir. Anne sütünde, erişkin plazmasına göre 100 kat daha fazla prostaglandin E ve prostaglandin F bulunur. Anne sütünde bulunan prostaglandinlerin gastrointestinal motilite, peristalsis üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Prostaglandin sentez inhibitörlerinin patent duktus arteriosus kapanması için kullanılması, gastrointestinal sistemdeki mukozal bütünlüğü bozabileceği ve peristaltizmi yavaşlatabileceği için preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit riskini artırır. Anne sütünde bulunan epidermal growth faktör, epidermal ve epitel hücrelerin

çoğalmasını hızlandırır, anne sütünde inek sütündekinden daha fazla bulunur (anne sütünde 30-40 ng/mL, inek sütünde 2 ng/mL), (51).

2.2.3. Prematüre ve term anne sütlerinin karşılaştırılması

Prematüre bebeklerin anne sütünde total nitrojen, protein nitrojen, uzun zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri, kısa zincirli yağ asitleri sodyum, klor, magnezyum, demir düzeyleri term bebeklerin anne sütüne göre daha fazladır. Atkinson ve arkadaşlarının 1980 'de yaptığı çalışmada prematüre bebeklerin anne sütündeki nitrojen içeriğinin term bebeklerin anne sütünden daha fazla olduğu bulunmuştur (52,53,54). Laktasyonun ilk aylarında preterm anne sütünün protein içeriği 1,2-4 gr/dl kadardır ve term anne sütünden daha fazladır.

Tablo 3. Preterm ve term bebeklerde laktasyonun ilk 4 haftasında protein olmayan nitrojen içeriğinin karşılaştırılması

	term (mg/dl)	preterm (mg/dl)
Üre nitrojeni	12.1± 0,6	14.4± 0.6
Serbest aminoasit nitrojeni	3.6± 0.5	4.5 ±0.2
Ürk asit nitrojeni	0.43± 0.02	0.35±0.02
Amonyum nitrojeni	0.21± 0.03	0.28±0.02

Anderson ve arkadaşları preterm anne sütünde daha fazla yağ miktarı olduğunu bildirmişlerdir (55). Preterm anne sütündeki laktoz içeriği ilk ay 5,96-6,95gr/dl arasında iken term bebeğin anne sütünde 6,16-7,26 gr/dl arasındadır. Preterm anne sütü enerji içeriği term anne sütünden daha fazladır; pretermde 58-70 kcal/dl, termde 48-64 kcal /dl 'dir. Kalsiyum

ve fosfor miktarı preterm anne sütünde term anne sütüne göre minimal daha fazladır (14-16 mEq/L, 13-16 mEq/L kalsiyum için; 4,7-5,5 mM/L, 4-5,1 mM/L fosfor için). Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için hem term hem de preterm anne sütündeki kalsiyum ve fosfor yetersizdir. Preterm anne sütündeki magnezyum düzeyi 28-31 mg /L iken postnatal 28. günde 25 mg/L 'ye düşer, term anne sütünde ise 25-29 mg/L 'dir. Çinko düzeyi preterm anne sütünde daha fazladır; preterm anne sütünde 3,9-5,3 mg/L iken term anne sütünde 2,6-5,4 mg/L'dir.

Tablo 4. Prematüre doğan bebeklerin anne sütü içeriğinin term bebeklerin anne sütüne göre değişimi

Artanlar	Değişmeyenler
Total nitrojen	Volüm
Protein nitrojen	Kalori
Uzun zincirli yağ asitleri	Laktoz
Orta zincirli yağ asitleri	Linolenik asit
Kısa zincirli yağ asitleri	Potasyum
Sodyum	Kalsiyum
Klorür	Fosfor
Magnezyum	Bakır
Demir	Çinko
	Osmolalite
	Vitamin B ₁₋₁₂

Prematüre anne sütünde sodyum düzeyi (12,6-26,6 mEq/L) ve klor düzeyi (16,8-31,6 mEq/L), term anne sütündeki sodyum (8,5-22,3 mEq/L) ve klor (13,1-26,9 mEq/L) düzeyinden daha fazladır. Anne sütündeki whey proteini özellikle prematüre bebekler için önemlidir; 9 esansiyel amino asit ve prematüre bebek için esansiyel olan taurine, glisin, lösin, sistin gibi amino asitler içerir. Lubetsky ve arkadaşları preterm anne sütünde

kreamotokrit düzeyinde diurnal bir varyasyon saptamıştır (56) Kreamotokrit düzeyi akşam saatlerinde gündüz saatlerine göre daha yüksek bulunmuş ($7,2 \pm 2\%$ akşam, $5,4 \pm 1,2\%$). Preterm anne sütü yüksek oranda linoleik asit (total yağın %9'u) içerir. Anne sütündeki lipaz ve diğer bazı enzimler sayesinde bu yağ kolayca sindirilebilir. 1500 gramın altında doğan bebekler anne sütündeki yağın %90 'ını, inek sütü bazlı mamaların içindeki yağın ise sadece %68 'ini emebilir.

2.2.4. Prematüre Anne Sütü ile Beslenmenin Etkileri

Preterm anne sütündeki kalsiyum ve fosfor bebeğin hızlı kemik gelişimi için yeterli değildir. Riketsi engellemek için kalsiyum ve fosfor desteği verilmesi gerekir. Anne sütündeki taurine, kolesterol, ω -3 yağ asitleri, N-asetilnöroaminik asit beyin dokusu gelişiminde önemlidir. Lucas ve arkadaşlarının 1982 ve 1985 tarihleri arasında 1850 gramın altında doğan preterm bebekler üzerinde yaptığı çalışmada sadece anne sütü ile beslenen preterm bebekler mama ile beslenen preterm bebeklere göre 18 aylıkken Bayley gelişimsel testinde; 7,5 yaşındayken de Weschler zeka testinde daha başarılı olmuşlardır (57,58) Sadece anne sütü alan preterm bebekler, mama ile beslenen preterm bebeklerle kıyaslandığında yine bir çalışmada düzeltilmiş 3. ve 7. aylarda motor beceriler, düzeltilmiş 12. ayda bilişsel beceriler anne sütü ile beslenenlerde daha iyi bulunmuştur. Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, doğum sırası, cinsiyet, ebeveyn yaşı, ebeveyn sosyoekonomik ve eğitim düzeyine göre sınıflandırılmış preterm

bebeklerle yapılan bir başka çalışmada beslenmesinin %75'ini anne sütü olarak alan gruptaki preterm bebeklerin, beslenmesinin %50-75 ini ve %25 'ini anne sütü olarak alan bebeklere göre Brazelton nörogelişimsel skorları daha iyi bulunmuştur (59,60) Anne sütü ile beslenen pretermelerde retinopati daha az görülmektedir. Bunun nedeni olarak anne sütündeki uzun zincirli polienik yağ asitleri, antioksidan özellikli β -karoten, taurine, vitamin -E gösterilmektedir (61) Hylander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mama ile beslenen preterm bebeklerde, anne sütü ile beslenenlere göre prematüre retinopatisi 2.3 kat daha fazla bulunmuştur (62). Guatemala ve Cleveland 'da yapılan bir çalışmada günlük 15 ml kolostrum ile beslenme, preterm bebeklerde enfeksiyonu oranını düşürmüştür (63).

Anne sütü alan bebeklerde mide boşalması bifazik seyir izler; hızlı fazda ilk 20-25 dakikada midenin yarısı boşalır, 1 saat sonra 25 ml midayı terk eder. Mama ile beslenen bebeklerde mide boşalması lineer bir seyir izler; ilk 51 dakikada midenin yarısı boşalır, sonraki 1 saatte 19 ml midayı terk eder.

Anne sütü güçlendiricileri üretimi için donörden alınan anne sütünün krem tabakası protein tabakasından ayrılıp laktoz içeriği azaltılır, kısa sürede yüksek ısıya maruz bırakılır; bu ürün preterm bebeğe yüksek protein ve enerji desteği sağlar. Rönnholm ve arkadaşlarının doğum ağırlıkları 710 gramla 1510 gram arasında değişen ortalama 30 haftalık doğan 44 preterm bebekte yaptıkları çalışmada; sadece anne sütü alan,

anne sütü ve ek protein alan, anne sütü ve ek trigliserit alan, anne sütü ek protein ve ek trigliserit alan olmak üzere 4 grup oluşturulmuş. Ek protein desteği alan preterm gruplarında hem kilo hem de boy gelişimi diğer iki gruba göre 4-6 hafta daha hızlı gerçekleşmiştir (64).

Preterm anne sütündeki kolostrumun immünglobulin A, lizozim, laktoferrin, makrofaj -nötrofil-lenfosit hücre içeriği term bebeğin anne sütünden fazladır.

Nekrotizan enterokolit preterm ve diğer riskli bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Anne sütünün NEK gelişimini engelleyici etkileri vardır. 926 preterm bebekle yapılan bir çalışmada bu bebeklerin 51 'inde (%5,5) NEK geliştiği görülmüş. Mortalite %26 olarak bulunmuş. Sadece mama ile beslenen bebeklerde mortalite sadece anne sütü alanlara göre 6-10 kat daha fazla bulunmuştur. Anne sütü ve mamayı beraber alan grupta mortalite sadece anne sütü alanlara göre 3 kat daha fazla bulunmuştur (65).

2.2.5. Anne Sütünün Güçlendirilmesi

Anne sütü güçlendiricisi ilk kez 1986'da Madanlou tarafından protein, karbonhidrat ve mineral içeren alkol bazlı bir yapıda geliştirilmiştir (66). Gross 1987'de toz güçlendirici ve takviyeli preterm formula mamayı kullanmıştır (67). Zaman içinde güçlendiricilerin içerikleri geliştirilmiş,

içeriğindeki bileşenlerin standard miktarları belirlenmiştir (68). Burada amaç bebeğin artan ve değişen besin gereksinimlerini karşılamaktır.

Total protein miktarı genelde total nitrojen miktarının (Kjeldahl metoduyla saptanabilir) protein faktörü olan 6,25 ile çarpımı ile hesaplanır. Anne sütündeki kazein ve whey proteinine gerçek protein denir. Tüm whey proteinleri olmasa da bütün kazein proteinlerinin besleyici özelliği vardır. Whey proteinleri içerisinde laktoferrin, lizozim, immünglobulin sayılabilir. Beijers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada protein olmayan nitrojen prematürite derecesine bağlı ve %20-25 oranında, laktasyon boyunca miktarı arttığı gösterilmiş (69). Schanler ve Garza ortalama postnatal 16. günde olan ortalama doğum ağırlığı 1180 gram olan 29 haftalık preterm ÇDDA'lı bebeklerin kan amino asit düzeylerini incelediğinde anne sütü güçlendiricisi içeren anne sütü alanlarda taurine ve sistin yüksekken, mama ile beslenenlerde threonin, valin, metionin, lizin daha yüksek bulunmuştur (70). Anne sütü güçlendiricileri ile yapılan bir çalışmada preterm bebeklerin kilo, boy ve baş çevresi gelişiminde kısa dönemli gelişmeler saptanmış, kan üre nitrojen düzeyleri yükselmiştir. Uzun dönemdeki nörogelişimsel etkileri 1 yaşın üzerinde yeterli veri olmadığından bilinmemektedir. Anne sütünün güçlendirilmesi ÇÇDA'lı pretermelerde anne sütüne ek olarak nitrojen, kalsiyum, fosfor, vitamin desteği sağlamaktadır. Anne sütü güçlendiricisi kullanan preterm bebeklerde kilo alımı, boy uzaması, baş çevresi gelişimi almayanlardan daha hızlı olmaktadır. 12 preterm bebeğin 3 hafta boyunca 3 yöntemden

biriyle ek protein desteği aldığı bir çalışmada (geleneksel, ayarlanabilir güçlendirme, anne sütü proteini ile güçlendirme), ayarlanabilir güçlendirme yöntemiyle ek protein desteği alan preterm bebeklerde kilo alımı daha hızlı bulunmuş (71). Türkiye 'de anne sütü güçlendiricisi olarak sadece Eoprotin bulunmaktadır.

Tablo 5. Prematüre bebeğin protein, kalsiyum, sodyum ihtiyaı ve bunların premature anne sütündeki miktarları

	Protein (gr/100kkal)	Sodyum (mEq/100kkal)	Kalsiyum (mg/100kkal)
Prematüre bebeğin ihtiyaı	3,5	132	2,3
Prematüre anne sütündeki miktarı	1,5	43	0,8

Tablo 6. Eoprotin, anne sütü içeriklerinin karşılaştırılması

	3g Eoprotin	100 ml anne sütü	100 ml anne sütü +3g Eoprotin	1 lek Protifar
Enerji (kcal)	11	67	78	
Protein (g)	0.6	1.4	2	2.2
Yağ (g)	0.02	3.9	3.9	
Karbonhidrat (g)	2.1	6.64	8.7	
Kalsiyum (mg)	38	24.8	62.8	
Magnezyum (mg)	2.1	3.09	5.19	
Sodyum (mg)	20	24.8	44.8	
Potasyum (mg)	2.4	57	59.4	
Klorür (mg)	15	55	70	
Vitamin A (mg9	0.03	0.06	0.09	
Vitamin E (IU)	0.3	1.07	1.37	
Vitamin K (mcg)	0.2	0.2	0.4	
Vitamin C (mg)	15	11	26	

Anne sütünü zenginleştirmekteki hedefimiz enerji gereksinimine oranla protein ve mineral içeriğini arttırmak, ayrıca suya oranla protein, mineral ve enerji içeriğini arttırmaktır. Piyasada bulunan zenginleştiricilere ek olarak yetersiz beslenme durumunda; daha fazla zenginleştirici katılabilir, daha fazla protein veya yağ eklenebilir, hedefe varmak üzere zenginleştirme yapılabilir, kan üre azotu izlenerek zenginleştirme yapılabilir. Sonuç olarak zenginleştiriciler erken başlanabilir, standart beslenmeye geçene kadar zenginleştirme yapılabilir; birçok merkez 100 ml/kg beslenme sağlandıktan sonra zenginleştirmeye geçmektedir, ancak bu bir kural değildir, daha da erken başlanabilir.

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların beslenmesinin düzenlenmesinde hedef, Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi'nin önerdiği gibi postnatal büyümenin aynı postkonsepsiyonel yaştaki normal bir fetüsün intrauterin büyüme ve gelişme oranına yaklaşmasını başarmaktır (72). Amerikan Pediatri Akademisi 800-1200 g ağırlığındaki prematürelerin 4 g/kg/gün, 1200-1800 g ağırlığındaki prematürelerin ise 3.5 g/kg/gün protein almasını önermektedir. Ama pratikte ÇDDA yenidoğanların büyümeleri sınırlı bir düzeyde kalmaktadır. Özellikle ADDA yenidoğanlar postnatal 2-3 hafta olmadan doğum ağırlığına ulaşamamakta, çoğunda büyüme intrauterin büyümeye göre yavaş olmakta ve zaman içinde intrauterin büyümeden ciddi sapmalar meydana gelmektedir. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü'nün neonatal araştırma ağı çalışmalarına göre normal intrauterin

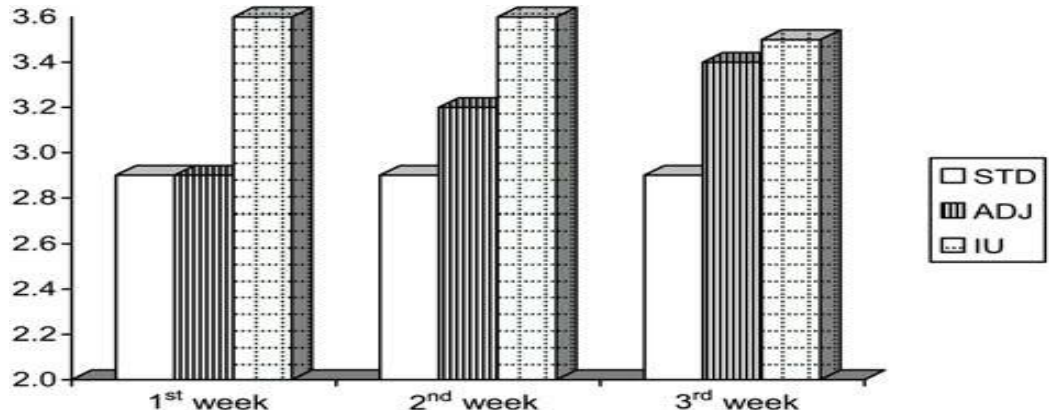
büyüme, her GY kategorisinde postnatal büyümeye göre daha fazladır. Buna bu bebeklerin hem hastanede, hem de taburculuk sonrasında intrauterin fetüslere göre daha az besin ögesi almasının ve ek morbiditelerinin katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Anne sütü birçok ihtiyacı karşılamasına karşın prematüre bebeklerde büyüme ve kemik mineralizasyonu için ek destekle takviye edilmeye ihtiyaç göstermektedir (73). Prematürelerin enerji ihtiyacı term bebekten %20-30, protein ihtiyacı %75-100 oranında daha fazladır. Hastaneye yatış süresince prematürelere anne sütü verilirken güçlendirici takviyesi yapılmazsa büyüme oranı düşüp, beslenme açığı oluşmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda düşük protein, düşük kalori, düşük sodyum, osteopeni riski, çinko eksikliği gibi risklerden kaçınmak için anne sütü takviye edilmelidir. Bu amaçla anne sütü güçlendiricileri kullanılmaktadır (74). Ancak bazı riskleri de vardır. Örneğin anne sütü güçlendiricisi alanlarda NEK riski sadece anne sütü alanlara göre fazla (75), ancak formula ile beslenenlere göre düşüktür. Anne sütü güçlendiricileri 34 haftadan küçük bebekler, ÇDDA prematüreler, daha büyük olup da sınırlı volüm alması gereken yenidoğanlar veya suboptimal büyüyenlerde kullanılabilir. Prematüre bebekler tam EB'yi 1 haftadan önce tolere edemeyeceği için ilk haftada yaklaşık 100 ml/kg/gün miktarında oral alıma ulaşmadan anne sütü güçlendiricileri kullanılmamaktadır. Önerilen kullanım dozu anne sütü güçlendiricisinin tipine göre değişir. Eğer anne sütüne ulaşamıyorsa 34 haftanın altında

doğın prematürelerde EB'de preterm formulaları kullanılmaktadır. Preterm formulalar inek sütü kaynaklı whey predominant protein, sebze kaynaklı lipid, orta zincirli trigliserid, uzun zincirli poliansature yağ asitleri, laktoz ve glukoz polimerlerinden oluşan karbonhidrat kompleksi, yaklaşık 2:1 oranında kalsiyum ve fosforun yanı sıra sodyum, demir gibi bazı mineral ve vitaminleri içermektedir. Preterm formulalarının enerji içeriğinin %10-14'ü protein, %40-51'i lipid, %36-47'si karbonhidrat tarafından oluşturulmaktadır (74). Ülkemizde anne sütü güçlendiricisi olarak Eoprotin kullanılmaktadır.

Enteral yoldan beslenen bir prematüre bebeğın büyüebilmesi için gerekli kalori ve protein bebeğın GY ve DA'ya göre değışmekle birlikte yaklaşık olarak 110-120 kcal/kg/gün kalori alımına, 3-4 g/kg/gün protein alımına ihtiyaç duyulmaktadır (52,54). Bu gereksinim 150-160 ml/kg/gün beslenme ile karşılanmaya çalışılmaktadır. Ancak çoğu zaman bu bebelere ek sorunları nedeniyle sıvı kısıtlamasına gidildiğinde istenilen kalori ve protein alımını gerçekleştirmek için ek besin desteklerine başvurulmaktadır. Amaçlanan günlük protein alımına ulaşamamasına neden olabilen bir diğer durum da anne sütünün protein içeriğinin her zaman beklenen düzeyde olmamasıdır. Özellikle doğumdan birkaç hafta sonra prematüre bebek anne sütü term bebek anne sütüne yaklaşmakta, yani protein içeriğı azalmaktadır. Bu durumda bebeğı verildiğı sanılan günlük protein miktarında da gerçekte azalma meydana gelmektedir. Polberger ve arkadaşları tarafından anne sütü protein içeriğinin değışken

olabileceğini gösterilmiştir (55). Buradan yola çıkarak büyümekte olan prematüre bebeklerde BUN değerlerine bakılarak günlük protein alımının ayarlanması fikri doğmuş ve bu şekilde daha iyi bir protein dengesi sağlandığı gösterilmiştir (76). Bu nedenle tam EB sağlandıktan sonra güçlendirilmiş anne sütü ile beslense bile bebeklere ek protein verilmesi giderek yaygınlaşan bir uygulama haline gelmektedir.



Grafik 1. Preterm bebeklerde standart ve ayarlanabilir anne sütü güçlendirilmesiyle, intrauterin protein alımının gr/kg/gün olarak karşılaştırılması

(Arslanoglu et al., 2010)

İki çeşit anne sütü güçlendirme yöntemi bulunmaktadır:

- Ayarlanabilir güçlendirme (Arslanoğlu Journal of Perinatology 2010): Hastanın gereksinimlerine göre güçlendirme esasına dayanır. Ayarlanabilir veya hastaya göre düzenlenen güçlendirmenin büyüme üzerine etkisi daha fazladır. Hastanın ilk haftadan sonraki BUN değerine göre protein desteği ve

güçlendirme düzenlenir. Günlük kilo alımı ve BÇ büyümesinde fark var. Bu yöntem daha pratik akılcı ve ucuz.

- Bireyselleştirilmiş güçlendirme (Polberger 1999): Bu destek yönteminde anne sütünün içeriği anlık ölçülüp eksikler yerine konuyor. Teknik olarak zor, pahalı cihazlar gerekir

Her iki güçlendirme yöntemiyle de grafikte görüldüğü gibi prematüre bebeklere optimum protein desteğini sağlamak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yeni yöntemler aranmalıdır.

2.3. Ünitemizdeki Beslenme Uygulaması

Ünitemizde 32 hafta ve altında doğan prematüre bebeklere ilk saatlerden itibaren glukoz ve aa içeren PB başlanıp, ilerleyen günlerde buna lipid, elektrolit, vitamin ve eser element solüsyonları eklenmektedir. Bebeğin aldığı sıvı, glukoz, aa ve lipid günlük olarak artırıldığında; 150ml/kg/gün sıvı, 8-10 mg/kg/dak glukoz, 3-4 g/kg/gün protein, 3 g/kg/gün lipid, günlük gereksinime göre elektrolit uygulaması şeklinde TPB düzenlenmektedir. TPB'nin yanı sıra mümkün olan en kısa sürede anne sütü ile (anne sütü yoksa preterm formulası ile) EB de başlanıp günlük miktar bebek tolere ettikçe artırılırken TPB'de bununla uyumlu olarak azaltılmaktadır. Bebeğin beslenmesi tümüyle enteral şekle dönüştüğünde anne sütüne güçlendirici eklenip giderek artırılarak önerilen en yüksek düzeye çıkılmaktadır. Ayrıca bebeklerin BUN ve prealbumin değerlerine

bakılarak beslenmeye ek protein katılmaktadır. Ünitimizde kan BUN değeri <10 mg/dl olan bebeklere önce Eoprotin anne sütü güçlendiricisi olarak verilmektedir, 100 ml anne sütüne 4 ölçeğe kadar çıkılmaktadır. İzlemde kan BUN değerlerine göre Protifar eklenmektedir. Ünitimizde bu şekilde anne sütü güçlendiricisine ek olarak protein ile beslenen prematürelde kilo alımının ve BÇ büyümesinin ek protein almayanlara göre daha iyi olduğu ve ayrıca bu bebeklerin 18 aylık Bayley skorlarının da daha yüksek olduğu saptanmıştır (yayınlanmamış veri).

2.4. Beslenmenin Monitörizasyonu

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların beslenme durumunu monitorize etmek için günlük sıvı alım miktarı ve besin alım miktarı hesaplanmalı; günlük VA, haftalık boy ve BÇ ölçümü yapılmalıdır. Verilen enerji takibi için başta idrar ve kan şekeri izlemi; verilen lipidlerde doz değişikliği yapılmadıysa haftalık trigliserid düzeyi bakılmalıdır. Verilen proteinin etkisinin izleminde doz değiştirilmediyse haftalık BUN ile birlikte haftalık albumin, total protein, prealbumin, asit baz dengesi bakılmalıdır. Serum elektrolitleri önce günlük sonra haftalık takip edilmelidir. Kalsiyum düzeyi bakılırken önce iyonize formu tayin edilip ardından düzey haftalık izlenmelidir. Magnezyum ve fosfor düzeyleri normal değerlere ulaşıldıktan sonra haftalık bakılmalıdır. Alkalen fosfataz ve diğer karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı haftalık alınmalıdır (77). Bu ölçümlerle preterm

bebeklerin büyümeleri en uygun seviyede tutulmaya çalışılır. Preterm bebeklerin anne sütlerine, anne sütü güçlendiricileri eklemek ve bunu gestasyonel yaşa göre standardize etmek için anne sütü protein miktarı çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir.

2.5. Protein Ölçüm Yöntemleri

Bir çözeltideki toplam protein miktarının belirlenmesi bilimsel araştırmalarda, gıda analizlerinde, endüstriyel ve biyoteknolojik birçok ürünün analizinde kullanılır. Günümüzde teşhis için önemli olan enzim ve serum proteinlerinin hemen hepsi otomasyonlu spektrofotometrik yöntem ve kitler kullanılarak yapılmaktadır.

Protein ölçüm yöntemlerini 'Kjeldahl, spektrometrik yöntemler (Biüre yöntemi, Bikinkoninik asit yöntemi, Lowry yöntemi), florimetrik yöntemler, boya bağlama yöntemleri, gravimetrik yöntemler olarak sıralanabilir. Protein ölçüm yöntemleri doğrudan (direkt) ve dolaylı (indirekt) yöntemler olarak iki kısımda incelenebilir. Doğrudan yöntemler proteinlerin fiziksel özelliklerinden yararlanılarak yapılır. Gravimetrik yöntemler, Kjeldahl yöntemi, amino asit analizleri, Ultravioleto spektroskopisi doğrudan yöntemlerdendir. Gravimetrik yöntemle ürün bir fırında kurutulduktan sonra kuru ağırlık bulunur. Kjeldahl yönteminde total nitrojen üzerinden protein miktarı ölçülür. UV spektroskopisi aromatik yan zincirlerin ışın absorpsiyonuna bağlıdır. Doğrudan yöntemler örnekteki

proteinin gerçek kütlesini ölçtüğü için avantajlıdır. Dolaylı yöntemler proteinin çeşitli kimyasal reaktiflerle oluşturduğu renkli bileşiklerin belirli dalga boylarında verdikleri absorbansa dayalı ölçümlerdir. Bu yöntemlerin dezavantajı; farklı proteinler farklı kolorimetrik reaktiflerle farklı reaksiyonlar verirler. Dolaylı yöntemler hızlı, spesifik, hassas olduklarından çok sık kullanılırlar. Dolaylı yöntemlerle çok düşük miktardaki çözeltideki protein bile hesaplanabilir.

Ultraviyole spektrofotometrik yöntemlerle proteinlerdeki amino asitlerin çeşitli dalga boylarında absorbans göstermesinden yararlanılarak protein ölçümü yapılır.

Lowry yöntemi, 1951 yılında Lowry tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Protein lmnde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Fosfomolibdik/ fosfotungstik asit zeltisinin (Folin Ciocalteau reaktifi) alkali koşullarda proteinlerdeki fenolik amino asitlerle verdiği reaksiyona dayanmaktadır. Oluşan kompleks 600-800 nm aralığında absorbsiyon piki verir. Lowry yöntemi tirozin ve triptofan içeriği fazla olan proteinlerle daha fazla hassasiyet gösterdiği için bu aminoasitler açısından zengin olan proteinlerle oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Lowry yöntemi hassasiyetinin fazla olması, uygulama kolaylığı nedeniyle özellikle gıda proteini tayininde çok sık kullanılır. Bire yöntemine göre 50-100 kat daha hassastır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' sinde doğmuş olan < 37 hafta gebelik haftasında olan preterm bebeklerin 1. haftadan başlayarak 5 hafta boyunca haftada bir anne sütü örnekleri alınmıştır. Çalışma Kasım 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında yapılmıştır. 108 prematüre bebeğin 5 hafta boyunca vücut ağırlıkları haftada bir, aldıkları anne sütü/formula miktarları her gün, aldıkları ek enteral protein/ güçlendirici destekleri, 1. ve 3. haftadaki BUN ve albumin/ prealbumin değerleri kaydedilmiştir. Prealbumin değeri olan hastalarda prealbumin, olmayan hastalarda albumin değeri kaydedilmiştir. Çalışma boyunca hasta taburcu olduysa hastanın takiplerine Yenidoğan Polikliniği'nde devam edilmiştir. Prematüre bebeklerin annelerinin gestasyonel diabet, gestasyonel hipertansiyon, hipertiroidi, hipotiroidi, erken membran rüptürü, antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri kaydedilmiştir. Prematür bebeklerin bazılarının anne sütleri hastanın ölmesi ya da taburculuk sonrasında iletişimin kaybolması gibi nedenlerden dolayı 5 haftaya tamamlanamamıştır.

Çalışmadan konjenital anomali veya deformasyon, kromozomal anomali, metabolik hastalık, miyopati, hamileliğinde alkol, sigara ve ilaç kötüye kullanımı olan anne bebekleri dışlanmıştır.

Çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 13.07.2011'de 278 etik kurul onam numarası ile onaylanmıştır (Ek 1). Ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Gruplar (n=108) :

Grup 1 (n=49) : < 32 gebelik haftasındaki bebeklerin anne sütü

Grup 2 (n=32) : (32-34/0) gebelik haftasındaki bebeklerin anne sütü

Grup 3 (n=27) : (34/1-36/6) gebelik haftasındaki bebeklerin anne sütü

Çalışmaya dahil edilen prematüre bebeklerin haftada bir alınan anne sütü örnekleri -80°'de saklanmıştır. Örnekler eritilip santrifüj edildikten sonra Lowry yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar g/dl olarak kaydedilmiştir.

3.1. Lowry Protein Tayini

Kullanılan Reaktifler:

A reaktifi: %2'lik Na_2CO_3 içinde 0,1 N'lik NaOH

B1 reaktifi: %2'lik Na-K tartarat

B2 reaktifi: %1'lik CuSO_4

Folin ciocalteu's fenol

Standart: 1 mg/ml bovine serum albumin (BSA) kullanılmıştır.

C solüsyonu: 1 ml B1+ 1 ml B2+ 33 ml A solüsyonu

Folin reaktifi: 1 hacim Folin ciocalteu's fenol + 1 hacim distile su

Tablo 7. Lowry Protein Tayini

Tüpler	BSA	Numune	Distile su	C solüsyonu
Kör	-	-	100 µl	2 ml
Standart 1	10 µl	-	90 µl	2 ml
Standart 2	20 µl	-	80 µl	2 ml
Standart 3	40 µl	-	60 µl	2 ml
Numune	-	10 µl	90 µl	2 ml

Deney tüpleri vortekslendikten sonra, 15 dakika bekletilmiştir. Daha sonra deney tüplerine 200 µl folin reaktifi eklenerek iyice vortekslenip ve 1 saat karanlıkta bekletilmiştir. Tüpler 750 nm'de köre karşı okunmuştur. Sonuçlar g/dL olarak hesaplanmıştır (78).

3.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen 108 prematüre bebeğin doğum tarihi, gestasyonel haftası, doğum kilosu ve haftalık vücut ağırlığı kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen premature bebeklerin aldıkları anne sütü/formula miktarları, ek anne sütü güçlendiricisi/ protein destekleri kaydedilmiştir. Prematüre bebeklerin 1. ve 3. haftadaki kan BUN ve prealbumin /albumin değerleri kaydedilmiştir.

3.3. İstatistik

Çalışmaya dahil edilen 108 prematüre bebek premature derecesine göre 24-31 hafta, 32,34 hafta 35-36/6 hafta olmak üzere 3 grup altında incelenmiştir. Hem 3 prematüre grup arasında anne sütü protein içeriğinin değişimi hem de tüm gruplarda 5 hafta boyunca anne sütünün protein içeriğinin değişimi incelenmiştir. Elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Elde edilen ortanca değerlerine göre çalışmaya dahil edilmiş tüm prematüre bebeklerin ve preterm derecesine göre ayrılmış premature bebeklerin anne sütlerinin persentilleri hesaplanmış ve grafikler çizilmiştir. Veriler Kruskal Varris Testi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğmuş olan 23-31/6. gebelik haftası arasındaki 49 prematüre (16 kız,33 erkek), 32-34. gebelik haftası arasındaki 32 prematüre(16 kız,16 erkek) ve 34/1-36/6 gebelik haftası arasındaki 27 (9 kız,18 erkek) prematüre bebeği ve annesini kapsamaktadır. Çalışma grubunun erkeklerde gestasyonel haftası 24-36 (ortalama 31,28±3,533- median 32), kızlarda 23- 36 hafta (ortalama 31,49±3,187-median 32), doğum ağırlığı erkeklerde 580-3100 gram arasında (ortalama 1623,28±656,902- median 1570), kızlarda 555-3000 gram arasında (ortalama 1715,37±567,590- median 1600) arasında değişmektedir (Tablo 1).

Tablo 8. Prematüre bebeklerin GY ve DA için tanımlayıcı değerleri

		Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)
GY	Erkek (n=67)	31,28±3,533	32 (24-36)
	Kız (n=41)	31,49±3,187	32 (23-36)
	Toplam (n=108)	31,36±3,392	32 (23-36)
DA	Erkek (n=67)	1623,28±656,902	1570 (580-3100)
	Kız (n=41)	1715,37±567,590	1600 (555-3000)
	Toplam (n=108)	1658,24±632,394	1595 (555-3100)

Postnatal hafta arttıkça 32-34 gestasyonel haftalar arasında prematüre bebeklerin naldıkları anne sütü miktarları artmaktadır (Tablo 9).

Postnatal hafta arttıkça 32-34 gestasyonel haftalar arasında prematüre bebeklerin naldıkları anne sütü miktarları artmaktadır (Tablo 10).

Tablo 9. 23-32 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve mama alım miktarlarının değişimi

Gebelik Haftası :<32 (n=49)		Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)
Anne Sütü Miktarı (ml)	1. Hafta	136,6 $\pm$ 214,4	36 (0-920)
	2. Hafta	356,9 $\pm$ 390	170,5 (0-1164)
	3. Hafta	692,5 $\pm$ 670,8	480 (0-2160)
	4. Hafta	936,5 $\pm$ 778,8	935 (0-2910)
	5. Hafta	1078,3 $\pm$ 842,4	1060 (0-3220)
Mama Miktarı (ml)	1. hafta	1,8 $\pm$ 12,8	0 (0-90)
	2. hafta	3,2 $\pm$ 18,2	0 (0-125)
	3. hafta	11,9 $\pm$ 68	0 (0-465)
	4. hafta	20,7 $\pm$ 101	0 (0-640)
	5. hafta	37,6 $\pm$ 187,7	0 (0-1210)*

* 3. ,4. ve 5. haftalarda aynı tek bebek anne kaynaklı nedenlerden dolayı esas olarak formül mama ile beslenmiştir. Formu mamalardan gelen protein miktarı ile ilgili bu grupta istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Tablo 10. 32-34 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve mama alım miktarlarının değişimi

Gebelik Yaşı: 32-34hf (n=32)		Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)
Anne sütü miktarı (ml)	1. Hafta	465,6 $\pm$ 356,7	445 (12-1440)
	2. Hafta	967,5 $\pm$ 568,1	960 (28-1953)
	3. Hafta	1483,7 $\pm$ 617	1680 (320-2520)
	4. Hafta	1898,6 $\pm$ 629,1	2050 (630-3360)
	5. Hafta	2078 $\pm$ 654,5	2230 (770-3540)
Mama miktarı (ml)	1. hafta	6,5 $\pm$ 23,1	0 (0-115)
	2. hafta	13,4 $\pm$ 56,2	0 (0-297)
	3. hafta	3,9 $\pm$ 9,4	0 (0-36)
	4. hafta	5,4 $\pm$ 12,9	0 (0-56)
	5. hafta	3,4 $\pm$ 11,6	0 (0-45)

Postnatal hafta arttıkça 32-34 gestasyonel haftalar arasında prematüre bebeklerin aldıkları anne sütü miktarları artmaktadır (Tablo 11).

Tablo 11. 34/1-36 gestasyonel haftalar arasında ve postnatal haftaya göre anne sütü ve formul mama alım miktarlarının değişimi

Gebelik Haftası: 34/1-36hf (n=27)		Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)
Anne Sütü Miktarı (ml)	1. Hafta	761,5 $\pm$ 487,2	890 (14-1680)
	2. Hafta	1347,8 $\pm$ 712,3	1400 (48-2864)
	3. Hafta	1895,4 $\pm$ 852,6	1930 (350-3360)
	4. Hafta	2014,7 $\pm$ 895,4	2210 (670-3560)
	5. Hafta	2227,3 $\pm$ 947,8	2310 (760-3780)
Mama Miktarı (ml)	1. Hafta	0	0 (0-0)
	2. Hafta	1,8 $\pm$ 6,2	0 (0-25)
	3. Hafta	2,4 $\pm$ 7,6	0 (0-35)
	4. Hafta	5,1 $\pm$ 16,7	0 (0-68)
	5. Hafta	8,1 $\pm$ 24	0 (0-90)

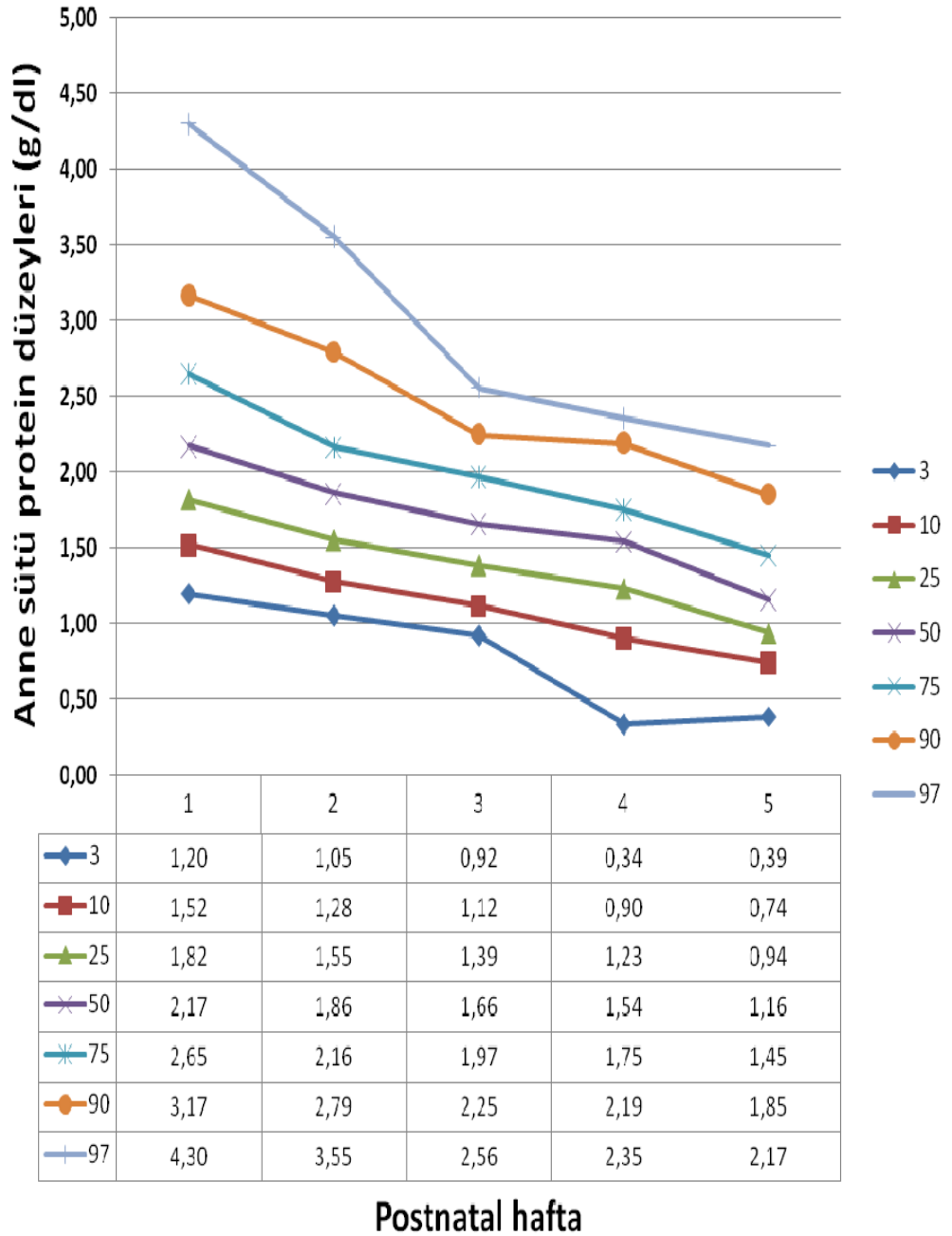
Çalışma grubuna dahil edilmiş tüm prematüre bebeklerin haftalık anne sütü proteinlerine bakıldığında, protein içeriğinin kademeli olarak azaldığı görülmektedir. Yani postnatal hafta arttıkça anne sütü protein düzeyi 108 prematüre bebekte istatistiksel olarak anlamlı azalmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin değişimi

Tüm bebekler (n=108)		Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)	*p
Anne sütü protein düzeyleri	1. hafta (n=108)	2,3 $\pm$ 0,7	2,1 (0,2-5,2)	< 0,0001
	2. hafta (n=101)	1,9 $\pm$ 0,6	1,8 (0,1-3,6)	< 0,0001
	3. hafta (n=100)	1,6 $\pm$ 0,4	1,6 (0,8-2,9)	< 0,0001
	4. hafta (n=89)	1,5 $\pm$ 0,4	1,5 (0,1-2,5)	< 0,0001
	5. hafta (n=85)	1,20 $\pm$ 0,4326	1,162 (0,04-2,23)	< 0,0001

* Friedman Testi

Prematüre bebeklerde anne sütü protein düzeyleri persentil eğrisi



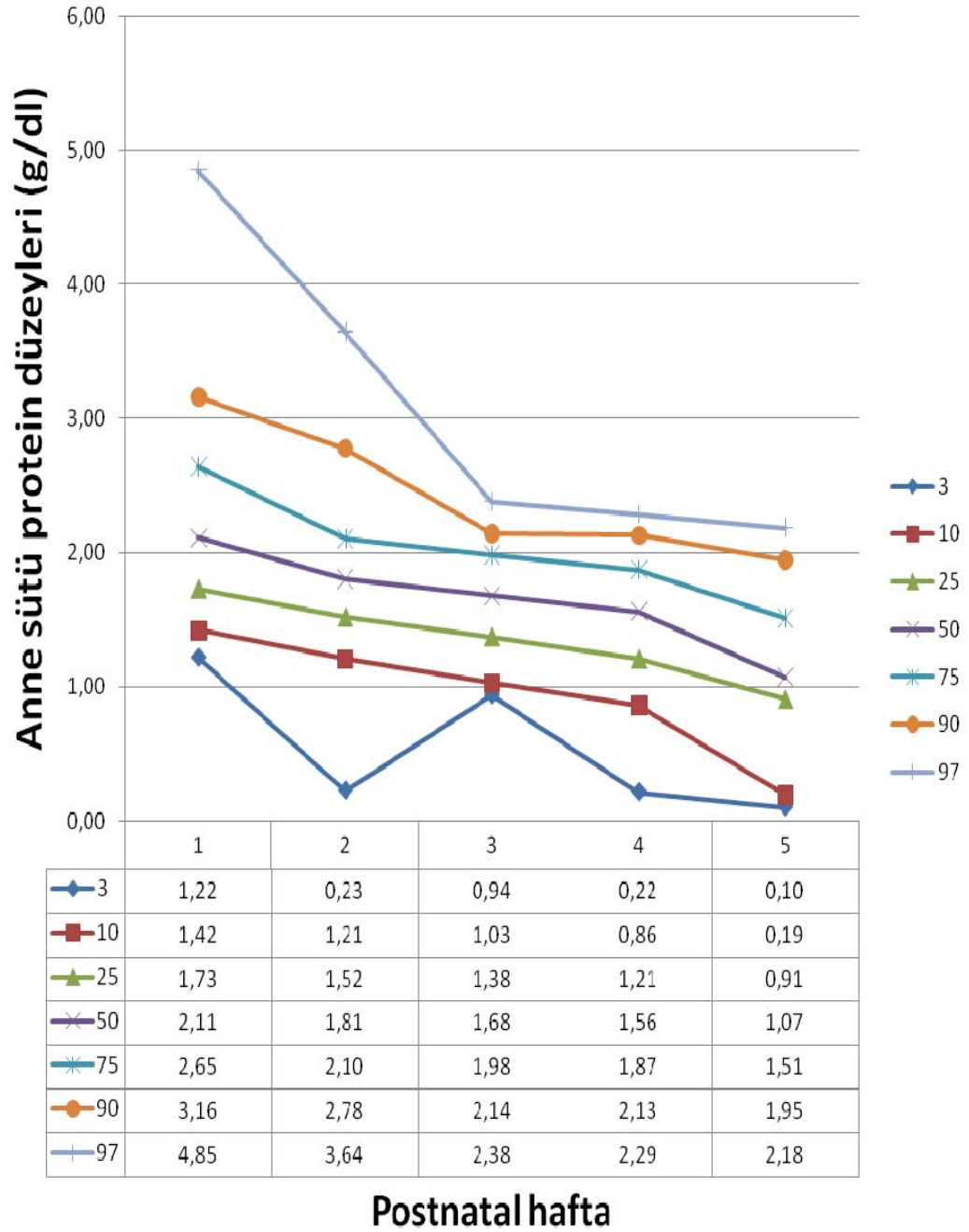
Grafik 2. Çalışmaya dahil edilmiş prematüre bebeklerin postnatal haftaya göre anne sütü protein içeriğinin değişimi

23-31 gestasyonel haftalar arası prematüre bebeklerin anne sütü protein içeriğinde de postnatal hafta arttıkça azalma görülmüştür (Tablo 13, Grafik 3). Kruskal Wallis testine göre 3 preterm derecesine göre anne sütü protein miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 12).

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen 23-31 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin değişimi

Anne Sütü Protein Düzeyi	n	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)	3.p	10.p	25.p	50.p	75.p	90.p	97.p
1. Hafta	49	2,2 $\pm$ 0,8	2,1 (1,17-5,2)	1,2	1,4	1,7	2,1	2,6	3,1	4,8
2. Hafta	48	1,8 $\pm$ 0,6	1,8 (0,1-3,6)	0,22	1,20	1,52	1,80	2,10	2,77	3,64
3. Hafta	47	1,6 $\pm$ 0,39	1,6(0,9-2,4)	0,93	1,02	1,37	1,67	1,98	2,14	2,37
4. Hafta	46	1,52 $\pm$ 0,48	1,5 (0,1-2,3)	0,21	0,86	1,21	1,56	1,87	2,29	2,28
5. Hafta	44	1,18 $\pm$ 0,48	1,07 (0,0-0,12)	0,10	0,61	0,90	1,07	1,50	1,94	2,18

Gebelik haftası 23-32 arası anne sütü protein düzeyleri persentil eğrisi



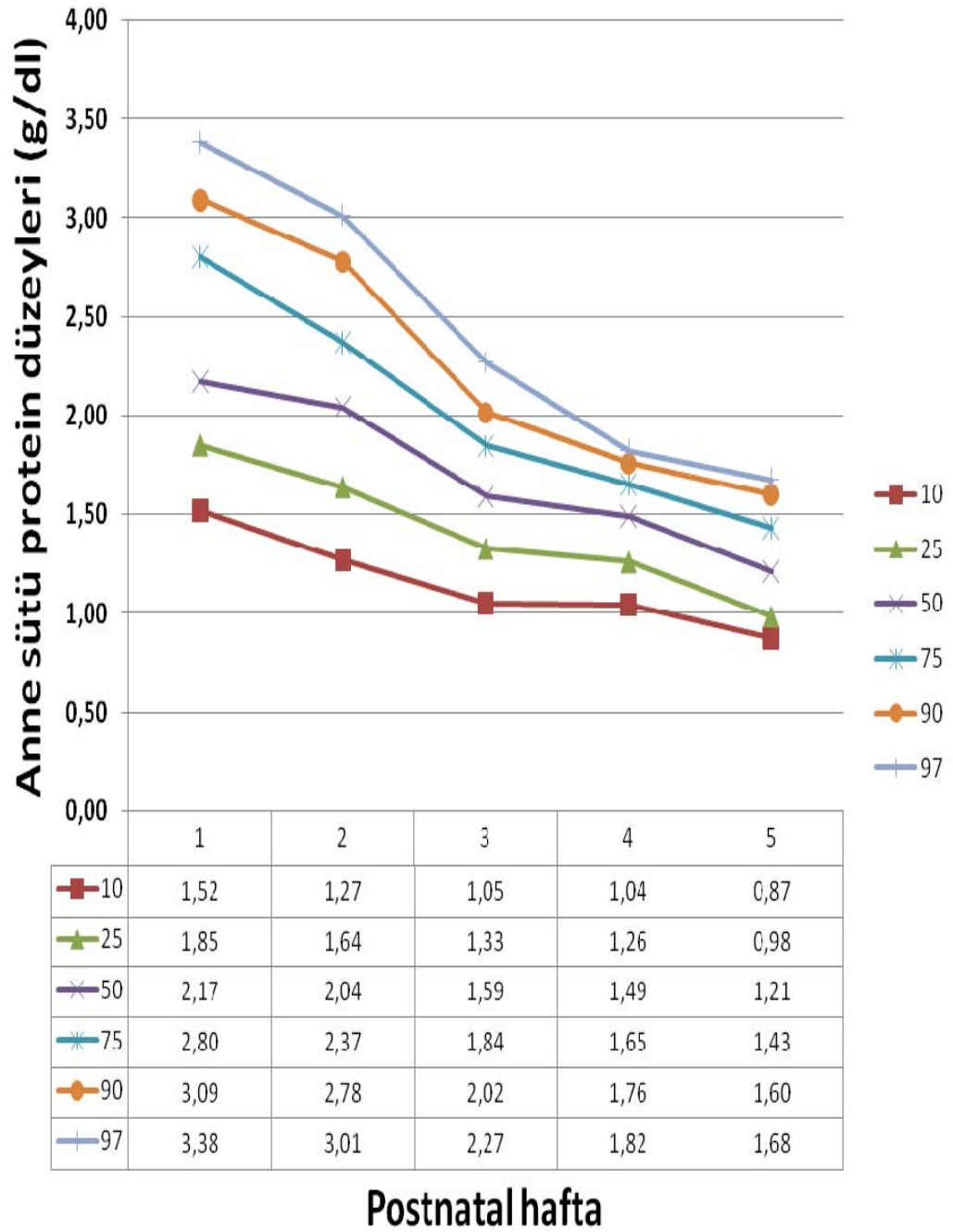
Grafik 3. 23-32 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi

32-34 gestasyonel haftalar arası prematüre bebeklerin anne sütü protein içeriğinde de postnatal hafta arttıkça azalma görülmüştür (Tablo 14, Grafik 4).

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen 32-34 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin değişimi

	n	Ortalama ±SD	Ortanca (Min-Max)	3.p	10.p	25.p	50.p	75.p	90.p	97.p
Anne sütü proteini 1. hafta	32	2,2±0,6	2,17 (0,21-3,38)	0,21	1,52	1,85	2,17	2,80	3,09	3,38
Anne sütü proteini 2. hafta	28	2,0±0,5	2,041 (1,07-3,01)	1,07	1,26	1,64	2,04	2,36	2,77	3,01
Anne sütü proteini 3. hafta	28	1,5±0,3	1,59 (0,81-2,27)	0,81	1,05	1,32	1,58	1,84	2,01	2,26
Anne sütü proteini 4. hafta	23	1,451±0,245	1,49 (0,952-1,82)	0,95	1,04	1,26	1,48	1,65	1,76	1,82
Anne sütü proteini 5. hafta	22	1,217±0,255	1,22 (0,77-1,67)	0,77	0,87	0,98	1,22	1,43	1,60	1,67

Gebelik haftası 32-34 arası anne sütü protein düzeyleri persentil eğrisi



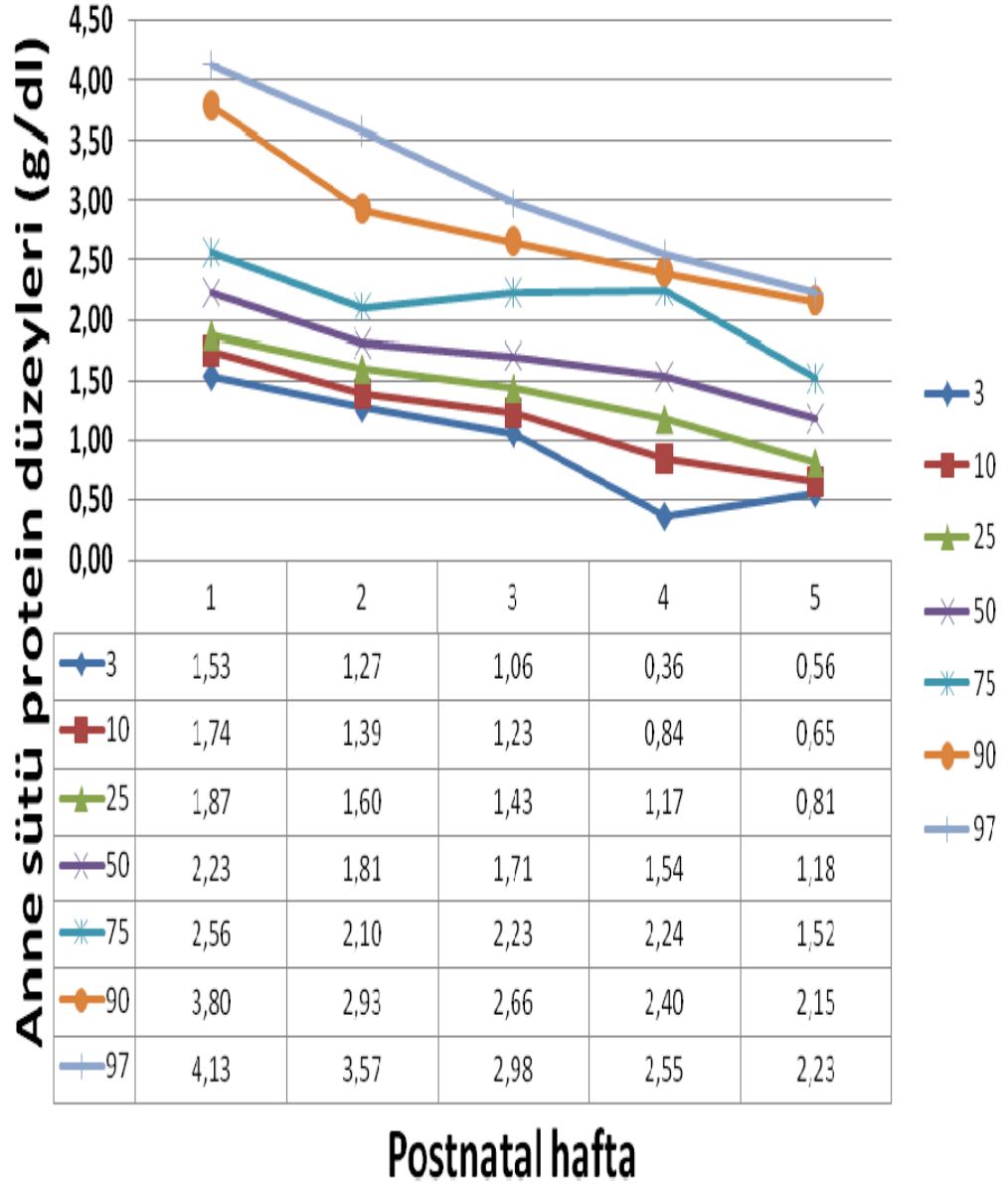
Grafik 4. 32-34 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi

34/1-36/6 gestasyonel haftalar arası prematüre bebeklerin anne sütü protein içeriğinde de postnatal hafta arttıkça azalma görülmüştür (Tablo 15, Grafik 5).

Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen 34/1-36/6 gestasyonel haftadaki prematüre bebeklerin 5. hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin değişimi

	n	Ortalama ± SD	Ortanca (Min-Max)	3.p	10.p	25.p	50.p	75.p	90.p	97.p
Anne sütü proteini 1. hafta	27	2,37±0,67	2,23 (1,53-4,12)	1,53	1,74	1,87	2,23	2,56	3,8	4,1
Anne sütü proteini 2. hafta	25	1,97±0,58	1,81 (1,27-3,57)	1,27	1,39	1,59	1,81	2,10	2,9	3,5
Anne sütü proteini 3. hafta	25	1,84±0,52	1,70 (1,05-2,0)	1,06	1,23	1,43	1,70	2,22	2,2	2,9
Anne sütü proteini 4. hafta	19	1,60±0,57	1,54 (0,36-2,55)	0,36	0,84	1,17	1,54	2,24	2,4	2,5
Anne sütü proteini 5. hafta	17	1,26±0,48	1,18 (0,56-2,23)	0,56	0,65	0,8	1,18	1,52	2,2	2,2

Gebelik haftası 35-37 arası anne sütü protein düzeyleri persentil eğrisi



Grafik 5. 34-36 gestasyonel haftalar arasında anne sütü protein içeriğinin postnatal haftaya ve persentillere göre değişimi

Anne sütü proteini ve ek protein/güçlendirici desteği toplamı premature bebekler için intrauterine büyümeyi sağlamak için gereken optimal protein desteğini sağlayamamaktadır (Tablo 16).

Tablo 16. Prematüre bebeklere verilen ek protein desteğinin postnatal 5 hafta boyunca değişimi

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)
Ek protein 1. hf (n=0)	0	0
Ek protein 2. hf (n=6)	0,0127 $\pm$ 0,128	0 (0-1,3)
Ek protein 3. hf (n=8)	0,112 $\pm$ 0,343	0 (0-1,8)
Ek protein 4. hf (n=20)	0,259 $\pm$ 0,509	0 (0-1,8)
Ek protein 5. hf (n=23)	0,34 $\pm$ 0,573	0 (0-2)

Tablo 17. Çalışma grubuna dahil edilen prematüre bebeklerin 1. ve 3. hafta BUN, prealbumin, albumin değerlerinin istatistiksel değişimi

	n	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama (Min-Max)
BUN 1.hf	108	15,80278 $\pm$ 8,883	15 (2-36)
BUN 3.hf	101	8,9455 $\pm$ 7,501	7(2-60)
Prealbumin 1.hf	30	7,6433 $\pm$ 4,731	7,5 (2-17)
Prealbumin 3.hf	34	8,9176 $\pm$ 6,569	8 (3,2-39)
Albumin1. hf	86	2,43 $\pm$ 0,336	2,4(1,89-3,5)
Albumin 3. hf	69	3,74 $\pm$ 0,634	3,8(2,8-8)

Prematüre bebeklerin kan BUN değerleri ilk haftada prerenal azotemi, hipoksi, dehidratasyon gibi prematüriteye bağlı ek morbiditelere bağlı olarak artabileceğinden, prematüre bebeğin protein rezervini gösterememektedir. Tablo 17’de postnatal 1. haftada olan kan BUN yüksekliği böyle açıklanabilir.

Tablo 18. Prematüre bebeklerde postnatal 5 hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin, Kruskal Wallis ve Friedman testine göre değişimi

	Anne Sütü Proteini Ortanca Değerleri					
	1.hf	2.hf	3.hf	4.hf	5.hf	
23-31/6.GH	2,11	1,80	1,676	1,561	1,075	p*<0.001
32-34 GH	2,17	2,04	1,588	1,488	1,221	p*<0.001
34/1-36/6 GH	2,234	1,812	1,706	1,54	1,18	p*<0.001
	p**=0,681	p**=0,413	p**=0,243	p**=0,473	p**=0,701	

p* Friedman testine göre 3 prematüre grubunda anne sütü protein içeriğinin postnatal 5 hafta boyunca istatistiksel olarak değişimi

p** Kruskal Wallis testine göre 3 prematüre grubunda, haftalara göre anne sütü protein içeriğinin istatistiksel değişimi

Tüm prematüre gruplar ve preterm derecesine göre 3 grup için postnatal 5 hafta boyunca anne sütü protein içeriğinin değişimi Friedman testi ile karşılaştırılmış ve haftalar arasındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için de Benforroni testi yapılmıştır. 3 preterm derecesine (<32 gestasyonel hafta – grup 1, 32-34 gestasyonel hafta - grup 2, 34/1-36/6 gestasyonel hafta –grup 3) göre yapılan Benforroni testinde ilk 2 grupta 5 postnatal haftaya göre anne sütü protein değişimi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur. 3. grupta yani geç prematüre grubunda postnatal 2. ve 3. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,169$). Geç prematüre grubunda 3. ve 4. postnatal haftalardaki anne sütü protein içeriği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,019$). Geç prematüre grubunda postnatal 4. ve 5. haftalar arasında anne sütü protein içeriğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.018$).

Tablo 19. 23-31/6 gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi

23-32. Gestasyonel Haftalarda Anne Sütü İçeriği		n	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)	*AAP önerisi
	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	49	0	0	
1. Hafta	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	49	2,2±0,8	2,02 (1,17-5,22)	3,5
	Total protein (g/kg)	49	2,2±0,8	2 (1,17-5,23)	
	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	48	0	0	
2. Hafta	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	48	1,8±0,6	1,73 (0,86-3,646)	3,5
	Total protein (g/kg)	48	1,8±0,6	1,73 (0,19-3,65)	
	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	47	0,07±0,2	0 (0-1,8)	
3. Hafta	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	47	1,63±0,3	1,68 (0,742-2,4)	3,5
	Total protein (g/kg)	47	1,7±0,4	1,71 (0,74-3,07)	
	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	46	0,2±0,4	0 (0-1,8)	
4. Hafta	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	46	1,5 ±0,459	1,55 (0,160-2,33)	3,5
	Total protein (g/kg)	46	1,77±0,616	1,85 (0,16-2,95)	
	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	45	0,42±0,581	0 (0-1,9)	
5. Hafta	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	45	1,21±0,467	1,167 (0,048-2,198)	3,5
	Total protein (g/kg)	45	1,64±0,70	1,62 (0,05-3,24)	

*AAP = Amerikan Pediatri Akademisi (72)

23-32. gestasyonel haftalar arasında prematüre bebeklerin anne sütlerindeki ölçülen ve ek olarak verilen protein toplamaları AAP'nin önerdiği 3,5/g/kg/gün 'ü sağlayamamaktadır (Tablo 19). Prematüre bebeğin fiziksel ve nörogelişimsel gelişimi için gereken protein, prematüre bebeklere verilmesi gerekenden az verilmektedir.

Tablo 20. 32-34. gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi

32-34. Gestasyonel Haftalarda Anne Sütü İçeriği		n	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)	*AAP önerisi
1. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	32	0	0	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	32	2,33±0,73	2,24 (0,212-4)	
	Total protein (g/kg)	32	2,3±0,74	2,23 (0,21-4,08)	
2. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	28	0,02±0,18	0 (0-1,3)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	28	1,9±0,56	1,92 (1-3,42)	
	Total protein (g/kg)	28	1,99±0,57	1,92 (1,04-3,42)	
3. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	28	0,11±0,36	0 (0-1,8)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	28	1,6±0,43	1,56 (0,794-2,43)	
	Total protein 3. hf (g/kg)	28	1,68±0,569	1,56 (0,79-3,38)	
4. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	23	0,26±0,51	0 (0-1,8)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	23	1,54±0,302	1,554 (0,952-2,12)	
	Total protein (g/kg)	23	1,80±0,605	1,64 (0,95-3,26)	
5. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	22	0,32±0,58	0 (0-2)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	22	1,28±0,289	2,64 (0,78-1,93)	
	Total protein (g/kg)	22	1,61±0,65	1,39 (0,7-3,4)	

*AAP = Amerikan Pediatri Akademisi (72)

Tablo 20’de görüldüğü gibi 32-34. gestasyonel haftalar arasında da anne sütünde haftalık ölçülen protein miktarı ve prematüre bebeklere verilen ek protein desteği miktarlarının toplamı, prematüre bebekler için AAP’nin önerdiği 3,5 g/kg/gün hedefine ulaşamamaktadır.

Tablo 21. 34/1-36/6 gestasyonel haftalar arasında postnatal 5 hafta için prematüre bebeklerin aldıkları anne sütünden gelen, ek protein, total protein ve anne sütünde hesaplanan protein miktarlarının değişimi

34/1-36/6. Gestasyonel Haftalarda Anne Sütü İçeriği		n	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)	*AAP önerisi
1. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	27	0	0	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	27	2,45±0,75	2,47 (1,53-4,2)	
	Total protein (g/kg)	27	2,44±0,75	2,24 (1,53-4,2)	
2. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	25	0	0	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	25	1,94±0,55	1,83 (1,27-3,57)	
	Total protein (g/kg)	25	1,94±0,55	1,83 (1,27-3,57)	
3. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	25	0,03±0,17	0 (0-1)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	25	1,8±0,5	1,76 (0,742-2,98)	
	Total protein (g/kg)	25	1,84±0,58	1,76 (0,74-3,56)	
4. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	19	0,06±0,26	0 (0-1,2)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	19	1,6±0,54	1,62 (0,36-2,55)	
	Total protein (g/kg)	19	1,66±0,7	1,62 (0,36-3,75)	
5. Hafta	Ek güçlendirici/protein (g/kg)	17	0,06±0,28	0 (0-1,2)	3,5
	Anne sütünde ölçülen protein (g/dl)	17	1,3±0,48	1,22 (0,56-2,23)	
	Total protein (g/kg)	17	1,4±0,64	1,32 (0,56-2,94)	

*AAP = Amerikan Pediatri Akademisi (72)

Tablo 21’de de görüldüğü gibi 34/1-36/6. gestasyonel haftalar arasında da anne sütünde haftalık ölçülen protein miktarı ve prematüre bebeklere verilen ek protein desteği miktarlarının toplamı, prematüre bebeklerin AAP’nin önerdiği 3,5 g/kg/gün hedefine ulaşamamaktadır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde perinatoloji ve neonatolojideki ilerlemelere paralel olarak prematürelerin yaşam şansları giderek artmaktadır. Bu durum uzun vadeli özellikle büyüme ve nörogelişimsel sonuçların da önemsenmesini beraberinde getirmiştir. Büyümeyi ve gelişmeyi en çok etkileyen prematürenin erken dönemdeki beslenmesidir. Beslenmenin temel ögesi olan proteinin ise bebeklerin hem erken dönem kilo kazanımı, baş çevresi büyümesini etkilerken hem de uzun vadeli olarak psikomotor gelişimlerini etkilediği gösterilmiştir (73,74,75). Prematüre beslenmesinde temel amaç intrauterin fetal büyümeye paralel bir büyüme hızının yakalanmasıdır. Yakın zamana kadar yapılan pekçok çalışmada prematüre bebeklere doğumdan sonra intrauterin yaşamdaki beslenmeye eşdeğer bir beslenme rejiminin sağlanamadığı ve özellikle ilk günden itibaren beslenme konusunda aktif bir tutum izlenemediğinde zaman içinde ciddi anlamda protein açığı olduğu gösterilmiştir. Anne sütü ise hem besinsel üstünlükleri, hem de bağışıklıkla ilgili, prematürenin NEK, sepsis gibi sorunlarına ve uzun vadede nörogelişimsel olumlu etkileri nedeniyle prematüre beslenmesinde de birincil olarak önerilmektedir. Ancak çalışmalarda prematüre anne sütünün besinsel içeriğinin gebelik haftası, postnatal yaş ve laktasyonun dönemlerine göre çok değişken olduğu gösterilmiştir (52,80). Özellikle protein içeriğinin postnatal hafta ilerledikçe

azaldığı bilinmektedir. Buna karşın literatürde özellikle çok küçük prematürelerin ve geç prematürelerin anne sütlerinin ana besin öğelerinin postnatal haftalarda nasıl değiştiği ayrıntılı incelenmemiştir.

Bizim çalışmamızda anne sütünün protein içeriğinin 108 prematüre bebekte, gebelik haftasına göre bölünmüş 3 grupta postnatal hafta arttıkça azaldığı saptanmıştır. 108 prematüre bebeğin anne sütü protein içeriği, kolostrum diye nitelendirilen birinci haftada en yüksek bulunmuştur (ort $\pm$ SD; 2,3 $\pm$ 0,7). Gebelik haftasına göre ayrılmış 3 grupta da anne sütü protein içeriği ilk haftada en yüksek bulunmuştur (<31 haftalık bebeklerde ort $\pm$ SD; 2,29 $\pm$ 0,84; 32-34 gebelik haftası arasındaki bebeklerde ort $\pm$ SD; 2,25 $\pm$ 0,6; 34/1-36/6 gebelik haftası arasındaki bebeklerde ise ort $\pm$ SD 2,37 $\pm$ 0,6).

Lemons ve arkadaşları 1982 yılında, 20 preterm ve 7 term bebeğin postnatal 56 güne kadar haftada ya da 2 haftada bir aldıkları anne sütü örneklerini karşılaştırarak yaptığı çalışmalarında, anne sütünün makronutrient, mikronutrient içerikleri ile birlikte protein düzeyini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada anne sütü protein nitrojen Kjeldahl yöntemiyle ölçülmüş ve 1,96-2,76 g/L arasında bulunmuştur. Bu değerler bizim Lowry yöntemiyle 100 ml de gram olarak ölçtüğümüz değerlere göre farklılık göstermektedir (80). Literatürde anne sütü protein düzeylerinin ölçüm yöntemine göre de farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bauer ve ark. (81) Lowry yöntemini kullandıkları çalışmalarında, postnatal 8 hafta boyunca çok düşük doğum ağırlıklı 102 prematürenin anne sütünde protein düzeyi

çalışmışlardır. 2,2-2.8 gr/dl aralığında bildirdikleri sonuçlar bizim bulgularımızla uyumludur. Her iki araştırmada da prematüre anne sütlerinde protein düzeyinin postnatal hafta arttıkça azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anne sütü protein içeriğinin postnatal hafta ilerledikçe tüm gruplarda azaldığı görülmektedir.

Prematüre bebeklerin yavaş büyüme hızı ve kötü nörogelişimsel prognozlarından esas olarak yetersiz protein alımı sorumludur. Anne sütü güçlendirmesinin temeli prematüre bebeğe postnatal hayatta gerekli olan mikro ve makronutrientleri sağlamaktır. Protein azlığı ve protein fazlalığının her ikisi de prematüre bebek için tehlikeli olabileceğinden optimal desteği sağlamak önemlidir. Anne sütü güçlendirilmesine rağmen prematüre bebeklerin büyüme hızı preterm formula ile beslenenlere göre daha yavaştır. Henrikson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada güçlendirilmiş anne sütü ile beslenen ÇÇDA'lı bebeklerin %58'inde taburculukta büyüme geriliği saptanmıştır (79). Büyüme geriliği yetersiz besin alımının da göstergesi olduğundan, prematüre bebeklerin nörogelişimsel prognozunu da iyileştirmek için, optimal protein desteğini sağlayacak pratik anne sütü güçlendirme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Prematüre bebeklerin protein ihtiyacı günde 3-4 gr/kg olacak şekilde term bebeklere göre daha yüksektir. Anne sütü protein içeriği çok değişken olduğundan ÇDD'lı ve prematüre bebeklere optimal protein desteği sağlamak zordur. Sadece kendi annelerinin sütüyle beslenen prematüreler intrauterin büyümeye benzer ideal büyümeyi yakalayamamaktadırlar (33.

gestasyonel hafta için 1,84 g/kg/gün, 34. gestasyonel hafta için 1,87 g/kg/gün, 35. gestasyonel hafta için 1.81g/kg/gün, 36. gestasyonel hafta için 1.8 g/kg/gün) (82).

Bu nedenle anne sütünün özel güçlendirici katkılarla zenginleştirilmesi önerilmektedir. Bu protein desteği miktarı her hastaya göre bireyselleştirilerek ya da standard yöntemle uygulanmaktadır.

Standart anne sütü güçlendirme yönteminde anne sütü protein içeriğinin belli bir değer olduğu kabul edilmektedir. Anne sütünün protein içeriği laktasyonun safhasına, postnatal haftaya göre değişmektedir. Bu nedenle standart güçlendirme yönteminde prematüre bebeklerin gerçekte aldığı total protein miktarı, kabul edilenden çoğunlukla daha azdır.

Arslanoğlu ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ek anne sütü güçlendiricisi ile prematüre bebeklerin intrauterin büyüme eğrilerini yakalayamadıkları, ancak ayarlanabilir (adjustable fortification) güçlendirme ile kan BUN değerlerine göre ek protein desteğinin ayarlanmasının tatmin edici olabileceği bildirilmiştir (71). Ancak BUN değeri prerenal azotemi, hipoksi, dehidratasyon gibi prematüre bebeklerin sık görülen ek morbiditeleriyle beraber olabileceğinden, prematüre bebeğin gerçek protein deposunu göstermeyebilir.

Hedefe yönelik güçlendirmede anne sütü protein içeriği ölçülerek hedef protein miktarına göre prematüre bebeğe ek destek verilmektedir. Bu yöntem Polberger ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır ve prematüre

bebeklerin protein alım miktarlarında ve büyüme hızlarında artış olmuştur (76). Ancak hedefe yönelik anne sütü güçlendirme yöntemi cihaz gerektirmesi nedeniyle pahalıdır.

Ülkemizde de bu amaçla Eoprotin (anne sütü güçlendiricisi) kullanılmaktadır. Çalışmamızda prematüre bebeklere 2. postnatal haftadan itibaren ek anne sütü güçlendiricisi (Eoprotin) verilmiştir. İkinci haftada ek anne sütü güçlendiricisi ortalama $0,0127 \pm 0,12$, 3. Haftada $0,112 \pm 0,343$, 4. haftada $0,259 \pm 0,509$, 5.haftada $0,34 \pm 0,573$ olarak eklenmiştir. Anne sütü protein ve ek protein desteği toplamı 3 prematüre grubunda da Amerikan Pediatri Akademisi ve ESPGAN tarafından prematüre bebekler için önerilen 3-4 gr/kg/gün hedefini yakalayamamıştır.

Prematüre bebeklerin alabildikleri ve verilen protein desteği miktarları, intrauterin büyüme hızını yakalamak için gerekenden az olduğundan; optimal desteği sağlamak için güvenilir, pratik, ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla biz çalışmamızda prematüre bebeklerin anne sütü protein düzeylerini 5 hafta boyunca ölçüp, gestasyonel haftaya göre 3 grup oluşturup her grup için persentil eğrileri oluşturduk. Bu persentil eğrileri postnatal anne sütündeki protein azalışını karşılayacak şekilde fazladan protein verilmesini sağlamakta faydalı olabilir.

Günümüzde aktif olarak yenidoğan ünitelerinde prematüre bebekleri izlerken tüm bu verilerden yararlanarak en uygun beslenme rejimini uygulamak ve yapılan her uygulamanın bu bebeklerde zeka düzeyini,

fiziksel sağlığı ve uzun dönemde yaşam kalitesini etkileyeceğinin farkında olmak gerekmektedir. Ayrıca hastalara standard uygulamalar yerine her hastaya özel durumları göz önüne alarak yaklaşmak önem taşımaktadır. Neonatoloji alanındaki tüm konular gibi beslenme de sürekli araştırılan ve değişen bir konuyu oluşturmaktadır. Prematürelere en uygun beslenme rejiminin seğimi için araştırma sonuçları yakından izlenmeli ve tedaviler güncellenmelidir.

Bu alışmanitemizdeki uygulamaya aşağıdaki yönlerden katkıda bulunmuştur;

- Preterm bebeklerin anne sütü protein içeriği postnatal hafta arttıķa azaldığından ek protein desteklerine ihtiyaç vardır.
- Preterm bebeklere verilen anne sütü güçlendiricisi/ek protein miktarları önerilen miktarlara göre yetersizdir.

Bu çalışmamız literatüre aşağıdaki açılardan katkıda bulunabilir;

- Ekstrauterin dönemde, preterm bebeklere verilen anne sütü güçlendiricileri/ ek protein destekleri intrauterin büyüme hızını yakalatacak miktarlara ulaşamamaktadır (82).
- Ayarlanabilir (adjustable fortification) güçlendirme için yn gösterici olarak kullanılan BUN değeri ek morbiditelere bağlı olarak yükselebileceğinden, prematüre bebeğin protein rezervini gösterebilecek ek tetkiklere ihtiyaç vardır.

- Anne sütü protein içeriği değişken olduğundan, protein desteği miktarı bireyselleştirilmelidir.
- Anne sütü protein içeriği değişken olduğundan, ek protein /anne sütü güçlendiricisi miktarı mevcut anne sütü protein içeriğine göre ayarlanabilir.

6. SONUÇ

1. Çalışma 41 kız,67 erkekten oluşan 108 prematüre bebekten oluşan grupla gerçekleştirilmiştir.
2. Prematüre bebekler gestasyonel hafta derecesine göre 23-31/6. gestasyonel hafta (49 bebek), 32-34 gestasyonel hafta (32 bebek), 34/1-36/6 gestasyonel hafta 27 bebek olarak ayrılmıştır.
3. Çalışma 23-31/6. gebelik haftası arasındaki 49 prematüre (16 kız,33 erkek), 32-34. gebelik haftası arasındaki 32 prematüre(16 kız,16 erkek) ve 34/1-36/6 gebelik haftası arasındaki 27 (9 kız,18 erkek) prematüre bebeği ve annesini kapsamaktadır.
4. Çalışma grubunun erkeklerde gestasyonel haftası 24-36 (ortalama $31,28 \pm 3,533$ - ortanca 32), kızlarda 23- 36 hafta (ortalama $31,49 \pm 3,187$ -median 32), doğum ağırlığı erkeklerde 580-3100 gram arasında (ortalama $1623,28 \pm 656,902$ - ortanca 1570), kızlarda 555-3000 gram arasında (ortalama $1715,37 \pm 567,590$ - ortanca 1600) arasında değişmektedir.
5. 108 prematüre bebeğin anne sütü protein içeriği, kolostrum diye nitelendirilen 1. haftada en yüksek bulunmuştur (tüm grupta 1. hafta anne sütü protein içeriği ortanca $2,3 \pm 0,753$).
6. Gestasyonel haftaya göre ayrılmış 3 grupta da anne sütü protein içeriği 1. haftada en yüksek bulunmuştur (23-31/6 gestasyonel haftada

mean $2,29 \pm 0,84$; 32-34 gestasyonel haftada $2,25 \pm 0,689$; 34/1-36/6 gestasyonel haftada $2,37 \pm 0,669$).

7. Tüm anne sütlerinde protein düzeyi postnatal yaş ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır
8. Her üç prematüre grubunda da postnatal 5 hafta boyunca anne sütü protein düzeyi azalmaktadır.
9. Prematüre bebeklerde anne sütü ve ek protein desteği ile verilen toplam protein desteğimiz AAP ve ESPGAN'ın önerilerinin altındadır.

7. ÖZET

Amerikan Pediatri Akademisi anne sütünün prematüre bebekler için tercih edilen bir beslenme tipi olduğunu belirtmiştir. Ayrıca anne sütü protein düzeyleri; ölçüm yöntemlerine, gebelik haftasına ve postnatal yaşa ve laktasyonunun dönemine göre değişmektedir. Prematüre doğan bebeklerde protein desteği konusunda hem pratik kullanımda sıkıntıların olması (ayarlanabilir, hedefe yönelik), hem de intrauterin büyüme hızına erişilemediğinden bu çalışma planlandı.

Bu çalışmanın amaçları; Gebelik haftasına göre ayrılan üç grupta (küçük-orta-geç prematüre); anne sütü protein düzeylerinin doğum sonrası beş hafta boyunca değişimini saptamak, prematüre anne sütünün protein içeriğinin gebelik haftası, postnatal yaş ve emzirmenin safhasına göre değişimini gösteren persentil eğrileri oluşturmak, prematüre bebeklere yapılacak protein desteğine karar vermede bu persentil eğrilerinin kullanılması ile güncel uygulamayı karşılaştırmaktır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğmuş olan 108 preterm bebeğin 1. haftadan başlayarak 5 hafta boyunca haftada bir anne sütü örnekleri alınmıştır. 108 prematüre bebeğin 5 hafta boyunca vücut ağırlıkları aldıkları anne sütü/formula miktarları her gün, aldıkları ek enteral

protein/ güçlendirici destekleri, 1. ve 3. haftadaki BUN ve albumin/ prealbumin değerleri kaydedilmiştir.

Çalışma 41 kız,67 erkekten oluşan 108 prematüre bebekten oluşan grupta gerçekleştirilmiştir. Prematüre bebekler gestasyonel hafta derecesine göre 23-31/6. gestasyonel hafta (49 bebek), 32-34 gestasyonel hafta (32 bebek), 34/1-36/6 gestasyonel hafta 27 bebek olarak ayrılmıştır. Gestasyonel haftaya göre ayrılmış 3 grupta da anne sütü protein içeriği 1. haftada en yüksek bulunmuştur (23-31/6 gestasyonel haftada mean $2,29\pm0,84$; 32-34 gestasyonel haftada $2,25\pm0,689$; 34/1-36/6 gestasyonel haftada $2,37\pm0,669$). Tüm anne sütlerinde protein düzeyi postnatal yaş ilerledikçe istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır. Prematüre bebeklerde anne sütü ve ek protein desteği ile verilen toplam protein desteğimiz AAP ve ESPGAN'ın önerilerinin altındadır.

8. SUMMARY

American Academy of Pediatrics states that human milk is the preferred way of nutrition for preterm babies. Also human milk protein content changes according to laktational stage, gestational age, postnatal age and human milk measurement method. Because of the reason that there is no practical way of human milk fotification (adjusted and targeted fortification) and growth rate in utero cann't be reached postpartum, we planned this study.

The goal of this study is in premature babies arranged according to gaestational age to find change of human milk protein in 5 postnatal week, to drive percentiles of change of human milk according to postnatal age, gestational week, laktational stage, to help using of these percentiles to optimize human milk fortification.

The human milk of preterm babies born in Gazi University Hospital and Sami Ulus Women and Child Hospital was collected one sample each week starting from first week until fifth week. During 5 week, weight, amount of human milk, formula, human milk fortifiction status were noted.

In the study there were 41 girls and 67 boys. In the first preterm grup 23-31/6. gestational week there were 49 babies, in 32-34 gestational week grup there were 32 babies, in the last gup 34/1-36/6 gestational week there were 27 babies.

In all groups human milk protein level was highest in the first week (23-31/6 gestational week mean $2,29 \pm 0,84$; 32-34 gestational week $2,25 \pm 0,689$; 34/1-36/6 gestational week $2,37 \pm 0,669$). In all groups human milk protein content decreased as postnatal age increases. The sum of fortification and human milk protein content can't reached the target of AAP and ESPGAN recommendations.

7. KAYNAKLAR

1. Goldenberg RL, Culhane FJ, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371(9606):75-84.
2. www.saglik.gov.tr.
3. Finnström O, Olausson PO, Sedin G. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998;87:1055-1060.
4. Anderson DM, William FH, Merkatz RB, et al: Length of gestation and nutritional composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 37:810, 1983.
5. Hack M, Schluchter M, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):e30.
6. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB, van de Akker CHP. Initial nutritional management of the preterm infant. *Early Human Development* 2009;85:691-695
7. Barres BA, Lazar MA, Raff MC. A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development. *Development* 1994;120:1097-1108
8. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children *Pediatrics* 1998;102:315-322.
9. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA. Effect of corticosteroid on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 1999;94:213-218.
10. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:320-327

11. Rigo J, Curtis De M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 2001;6:383-391
12. Erdem G, Erdoğan E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:185-192
13. Chaudhari S, Kadam S. Total Parenteral Nutrition in Neonates. *Indian Pediatrics* 2006;43:953-964.
14. Brine E, Ernst JA. Total Parenteral Nutrition for Premature Infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews Elsevier* 2004;4(3):133-155.
15. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month Developmental Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatric* 2009;123(5):1337-1343.
16. Schanler RJ. Parenteral nutrition in premature infants. *UpToDate* 2011;1-21
17. Uhing MR, Das UG. Optimizing Growth in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2009;36:165-176.
18. Adamkin DH. Nutrition Management of the Very Low-birthweight Infant. *NeoReviews* 2006;7:602-607.
19. Schutzman DL, Porat R, Salvador A, Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr* 2008;4(4):248-253.
20. Grant JP. Handbook of Total Parenteral Nutrition. W.B.Saunders Philadelphia 1980;1
21. Bidder f, Schmidt C. Die Verdauungssaefte und der Stoffwechsel. Leipzig, 1952.

22. Dudrick SJ, Vars SM, Rhodes JE. Growth of puppies receiving all nutritional requirements by vein. *Fortschritte der parenteralen Ernährung, Symposium der International Society of Parenteral Nutrition*. Munich 1967;Pallas Verlage:2.
23. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients by vein. *JAMA* 1968;203:860-861
24. Elhassan NO, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *Parenteral Nutrition* 2011;12(3):130-140.
25. Uhing MR, Das UG. Optimizing Growth in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2009;36:165-176.
26. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *The J of Pediatr Elsevier* 1998;132(6):948-953
27. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Largaia AM Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *The J of Pediatr* 2006;26:436-442.
28. Schutzman DL, Porat R, Salvador A, Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr* 2008;4(4):248-253.
29. Ridout E, Melera D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino acid intolerance in neonates with weight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005;25:130-133.
30. Morris BH, Miller- Loncar CL, Landry SH, Smith KE, Swank PR, Denson SE Feeding, Medical Factors, and Developmental Outcome in Premature Infants. *Clin Pediatr* 1999;38(8):451-457.
31. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut Hormones and 'Minimal Enteral Feeding'. *Acta Paediatr* 1986;75(5):719-723
32. Yu VYH, Simmer K. Enteral nutrition: practical aspects, strategy and management. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, eds.

Nutrition of the preterm infant. Scientific Basis and Practical Guidelines, 2nd. Cincinnati: Digital Education Publishing, Inc, 2005:311-332.

33. Moeller E. Optimizing Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit: A Look at Enteral Nutrition and the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Topics in Clinical Nutrition* 2012;27(3):250-259.
34. Kennedy KA, Tyson JE. Early versus delayed initiation of progressive enteral feeding for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *The Cochrane Library* 2005.
35. Berseth CL, Bisquera JA, Paie VU. Prolonging Small Feeding Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2003;111(3):529-534.
36. Rayyis SF, Ambalavana N, Wright L, Carlo WA. Randomized Trial of 'slow' versus 'fast' feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *The J of Pediatr* 1999;134(3):293-29
37. Billeaud C, Senterre J, Rigo J: Osmolality of the gastric and duodenal contents in low birth weight infants fed human milk or various formulae. *Acta Paediatr Scand* 71:799, 1982.
38. Breastfeeding and Human Lactation, Jan Riordan (Author), Karen Wambach (Author)
39. Caple J, Armentrout D, Huseby V, Halbardier B, Garcia J, Sparks JW, et al. Randomized, Controlled Trial of Slow Versus Rapid Feeding Volume Advancement in Preterm Infants. *Pediatrics* 2004;114(6):1597-1600.
40. Kramer M.S, Kakuma R "Optimal duration of exclusive breastfeeding: a review" *Adv Exp Med Biol* 2004;554:63-77.
41. Carias D, Velasquez G. Cioccia AM, Pinero D, Inciarte H, Hevia P. (1997) The effect of lactation time on the macronutrient and mineral composition of milk from Venezuelan women *Arch Lationam Nutr.* 47(2):110-7

42. Udosen EO, Ebong PE. (1992) Milk makronutrient levels during the first mount of term and preterm Nigerian mothers. *Trop Geogr Med.* 44(3):256-9
43. Schanler, RJ, Oh W. (1980) Composition of breast milk obtained from mothers of premature infants as compared to breast milk obtained from donors. *J. Pediatr.* 96: 679-81
44. Paul VK, Singh M, Srivastava LM, Arora NK, Deorari AK. (1997) Macronutrient and energy content of breast milk of mothers delivering prematurely. *Indian J. Pediatr.* 64: 379-82
45. Chen DC, Nommsen-Rivers L, Dewey KG, et al: Stress during labor and delivery and early lactation performance. *Am J Clin Nutr* 68:335, 1998.
46. Spark JW;. Human intrauterin growth and nutrient accretion. *Sem Perinatol* 1984;8:74-93
47. Wong WW, Hachey DL, Insull W, et al: Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res* 34:1403, 1993.
48. Harzer G, Haug M, Dieterich I, et al: Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 37:612, 1983.
49. Kunz C, Lönnerdal B: Re-evaluation of whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr Scand* 81:107, 1992.
50. Sturman JA, Rassin DK, Gaull GE: Taurine in the devel oping kitten: Nutritional importance. *Pediatr Res* 11:450, 1977.
51. Iacopetta BJ, Grieu F, Horlsberger M, et al: Epidermal growth factor in human and bovine milk. *Acta Paediatr Scand* 81:287, 1992.
52. Atkinson SA, Anderson GH, Bryan MH: Human milk: Comparison of the nitrogen composition in milk from mothers of premature and full-term infants. *Am J Clin Nutr* 33:811, 1980.

53. Atkinson SA, Radde IC, Chance GW, et al: Macromineral content of milk obtained during early lactation from mothers of premature infants. *Early Hum Dev* 4:5, 1980.
54. Hibbard CM, Brooke OG, Carter ND, et al: Variations in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: Implications for the feeding of preterm infants *Arch Dis Child* 57:658, 1982.
55. Guerrini P, Bosi G, Chierici R, et al: Human milk: Relationship of fat content with gestational age. *Early Hum Dev* 5:187, 1981. 79.
56. Lubetsky R, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S: Diurnal variations in creamatocrits from expressed breast milk of preterm infants. *Neonatal Fetal Nutr Metab abstract* no. 644. *Pediatr Res* 55:644, 2003.
57. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al: Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 335:1477, 1990t
58. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al: Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born premature. *Lancet* 339:261, 1992
59. Eidemann AI, Hoffman NW, Kaitz M: Cognitive deficits in women after childbirth. *Obstet Gynecol* 81:764, 1993
60. Braake FWJ, van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, van Goudoever JB. AminoAcid Administration to Premature Infants Directly After Birth. *The J of Pediatr* 2005;147(4):457-461.
61. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al: Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 64:142, 1996.
62. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R: Association of race, Apgar scores at five minutes and formula feeding with retinopathy of prematurity (ROP) among very low birth weight (VLBW) infants. *Pediatr Res* 41:199A, 1997

63. Committee on Nutrition, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition: Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 336:3, 1987.
64. Moro GE, Minoli I, Ostrom M, et al: Fortification of human milk: Evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20:162, 1995.107. Rönholm KAR, Perheentupa J, Siimes MA: Supplementation with human milk protein improves growth of small premature infants fed human milk. *Pediatrics* 77:649, 1986
65. LaGamma EF, Ostertag SG, Birenbaum H: Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis: Results of studying very low birthweight neonates. *Am J Dis Child* 139:385, 1985.
66. Modanlou HD, Lim MO, Hansen JW, Sickles V. Growth, biochemical status, and mineral metabolism in very-low-birth –weight infants receiving fortified preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:762-767.
67. Gross SJ. Bone mineralization in preterm infants fed human milk with and without mineral supplementation. *J Pediatr* 1987;111:450-458.
68. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants: a review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; issue1 Art. No: CD000343.
69. Beijers RJW, Graaf FVD, Schaafsma A, et al: Composition of premature breast milk during lactation: Constant digestible protein content (as in full term milk). *Early Hum Dev* 29:351, 1992.
70. Schanler RJ, Garza C: Plasma amino acid differences in very low birth weight infants fed either human milk or whey-dominant cow milk formula. *Pediatr Res* 21:301, 1987
71. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *Journal of perinatology* 2006;26:614-621

72. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976-986
73. Lucas A, Fewtrell M.S, Morley R, Lucas PJ, Baker B.A, Lister G, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996;64(2):142-151.
74. Klein, C. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *Journal of Nutrition* 2002;132(6 Suppl 1):1395S.
75. Sullivan S, Schanler R, Kim J.H, Patel AL, Lucas A et al. An Exclusively Human Milk Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk Based Products.J..*Pediatr* 2010;156(4):562–567e1.
76. Polberger S, Raiha NCR, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and bovine whey Individualized protein fortification of human milk for preterm fortifier. *J Pediatr Gastr Nutr* 1999;29:332-338.
77. Rigo J, Curtis De M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 2001;6:383-391.
78. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurements with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
79. Henriksen C, Westerberg AC, Ronnenstad A, Nakstad B, Veierod MB, Dreven CA et al. Growth and nutrient intake among very low birth weight infants fed fortified human milk during hospitalization. *Br J Nutr*. 2009;doi10.1017/S0007114509371755
80. James A Lemons, Lemuel Moye, Daniel Hall and Michael Simmons Differences in the Composition of preterm and term Human Milk During Early Lactation *Pediatric Res* 16:113-117 (1982)

81. Ziegler E, O'Donnell A.M. Nelson S.E., Fomon S.F. Body Composition of the reference fetus Growth 40:329 (1976)
82. Bauer J, Gerstl J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced. Clinical Nutrition 2011; 30: 215-220