

# TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

## PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ REHBERİ 2024



### **EDİTÖRLER:**

Nilgün Kültürsay, Hülya Selva Bilgen, Canan Türkyılmaz, Emel Altuncu



## **TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ**

**Copyright © 2025**

**ISBN:** 978-605-68344-0-0

İlk yayınlanma tarihi: 2014

Son güncellenme tarihi: 2024\*

\*Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi - 2018 Rehberimizin güncellemesinde, **PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ - 2024** ayrı bir rehber(\*\*) halinde sunulmuştur.

\*\*Bu rehber "Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi 2024 Kitabı"nın özeti olarak hazırlanmıştır. Rehberde yer alan konular ile ilgili ayrıntılı literatür bilgisi ve rehberde yer almayan diğer başlıkları okumak için <http://www.neonatoloji.org> adresinden kitaba ulaşılabilir.

## Rehber Geliştirme Grubu Üyeleri

Prof. Dr. Nilgün Kültürsay (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan BD, İzmir) (Grup başkanı, organizasyon, planlama, görev dağılımı, bölüm yazarı, yazıların revizyonu)

Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan BD, İstanbul) (Organizasyon ve planlamada destek, bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların revizyonu)

Prof. Dr. Canan Türkyılmaz (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan BD, Ankara) (Bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların ortak revizyonunda görev alma)

Prof. Dr. Emel Altuncu (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan BD, İstanbul) (Bölüm yazarı, kaynak tarama, PICO tabloları oluşturma, elektronik yazım ve kontroller, AGREE uyum kontrol)

Rehberin hazırlanması ve görev alacak kişilerin belirlenmesi "Türk Neonatoloji Derneği (TND)-Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi" doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Güncelleme bilgileri her bölümde ayrıntılı olarak ve koyu yazı ile verilmiş olup Bölüm IV'de ayrıca özetlenmiştir.

Oluşturulan soruların cevabı için Ocak 2018 - Mayıs 2024 arasındaki literatür sistematik olarak taranmıştır. 2018 yılında oluşturulan rehber, yeni literatürler ışığında gözden geçirilmiş ve mevcut öneriler güncellenmiştir. Rehber oluşturulurken literatür taraması için online veri tabanları (PubMed, Google Scholar, Cochrane, World Health Organization, ULAKBİM ve Sağlık Bakanlığı verileri,...) taranmış, ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar, meta-analizler, uzman görüşleri ve derlemeler, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Kanada, Yeni Zelanda, Avustralya ve Türkiye'den çeşitli ünite protokol örnekleri, The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), American Academy of Pediatrics (AAP), World Health Organization (WHO), United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) ve The American Academy of Breastfeeding Medicine (ABM) gibi dernek ve kuruluşların önerileri göz önüne alınarak, "Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi" doğrultusunda hazırlanmıştır.

## **YASAL UYARI VE TELİF HAKKI**

Bu rehber, prematüre bebeklerde enteral beslenme konusunda son bilimsel gelişmeler ve kanıtları sunarak uygulayıcıya (neonatolog ve prematüre bebek bakımında görev alan hekim ve hemşireler) günlük pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada sözü edilen prematüre bebekler son derece heterojen bir grup olduğundan, bu rehberdeki bilgi ve önerilerin, her hastanın kendi özelinde değerlendirilerek yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği' nin önerilerini içeren bu protokol, bir yıllık aralıklarla gözden geçirilecek, yapılan gözden geçirme/güncellemeler TND-Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme ve İzleme Komisyonu' na bir rapor ile bildirilecek ve önemli bilimsel yenilikler olduğunda internet ortamında güncellenecektir.

Bu rehberin hazırlanmasında yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır ve finansal destek alınmamıştır.

Rehbere ve kitaba TND web sitesinden (<http://www.neonatoloji.org>), rehberin soru ve cevaplar ile özetlenmiş haline Google play veya Android uygulamalar içerisinde "TND Mobil" başlığından erişilebilir.

Sorularınız için Prof. Dr. Nilgün Kültürsay' a [nilgun.kultursay@gmail.com](mailto:nilgun.kultursay@gmail.com) adresinden ulaşabilirsiniz.

# İÇİNDEKİLER

## I. KISALTMALAR

## II. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

## III. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ

### 1. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE SIVI, ENERJİ VE MAKRO BESİN GEREKSİNİMLERİ

#### 1.1. Enteral Sıvı Gereksinimi

#### 1.2. Enteral Enerji Gereksinimi

#### 1.3. Makro Besinler

##### 1.3.1. Proteinler

##### 1.3.2. Karbonhidratlar

##### 1.3.3. Yağlar

#### 1.4. Elektrolit, Mineral, Eser Element ve Vitaminler

##### 1.4.1. Elektrolit ve Mineral Gereksinimi

##### 1.4.2. Eser Element Gereksinimi

##### 1.4.3. Vitamin Gereksinimi

###### 1.4.3.1. Yağda Eriyen Vitaminler

###### 1.4.3.2. Suda Eriyen Vitaminler

###### 1.4.3.3. Multivitamin Desteği

### 2. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜNÜN SAĞLANMASI

### 3. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME KONTRENDİKASYONLARI

### 4. EMERЕК BESLENEMİYEN PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME

#### 4.1. Orogastrik veya Nazogastrik Sonda ile Besleme Endikasyonları Nelerdir?

#### 4.2. Gastrostomi Kimlere Uygulanabilir?

#### 4.3. Transpilorik veya Postpilorik Beslenme Ne zaman Denenebilir?

### 5. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME YÖNTEMLERİ

#### 5.1. Aralıklı Bolus, Uzatılmış Yavaş Bolus ya da Devamlı Beslenme: Ne Zaman Uygulanmalı?

#### 5.2. Beslenme Aralıkları Nasıl Olmalı?

### 6. PREMATÜRE BEBEKTE ENTERAL BESLENMEYE BAŞLAMA, ARTIRMA VE TAM ENTERAL BESLENMEYE GEÇİŞ

#### 6.1. Orofarengeal Kolostrum (Bukkal Kolostrum, Oral İmmünoterapi) Uygulanmalı mı?

#### 6.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalıdır?

##### 6.2.1. Enteral Beslenmede Risk Grupları Nelerdir?

##### 6.2.2. Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenme Nasıl Başlanır?

##### 6.2.3. Minimal Enteral Beslenme (Trofik Beslenme): Ne Zaman ve Nasıl Başlanır?

#### 6.3. Enteral Beslenme Nasıl Artırılır?

#### 6.4. Risk gruplarına Göre Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Nasıl olmalıdır?

6.5. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşılması Hedeflenen Zaman, Miktar ve Önerilen Üst Sınırlar Nelerdir?

6.6. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşma Süresini Kısaltan Stratejiler Nelerdir?

6.7. Beslenme İntoleransı Tanısı ve İzlemi Nasıl Olmalıdır?

6.7.1. Beslenme İntoleransını Nasıl Değerlendirelim?

6.7.2. Beslenme İntoleransını Değerlendirmede Görüntüleme ve Monitorizasyon Yöntemlerinin Yeri Nedir?

## **7. PREMATÜRE BEBEĞİN EMEREK BESLENMEYE GEÇİŞ SÜRECİ**

## **8. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜNÜN GÜÇLENDİRİLMESİ**

8.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları Nelerdir?

8.2. Anne Sütü Güçlendiricilerinin İçeriği Nasıldır?

8.3. Anne Sütünün Güçlendirilmesinin Endikasyonları, Başlama/Kesme Zamanı ve Yöntemleri Nelerdir?

8.3.1. Endikasyonlar Nelerdir?

8.3.2. Ne Zaman Başlanmalıdır?

8.3.3. Güçlendirilmiş Anne Sütü Ne Kadar Saklanabilir?

8.3.4. Anne sütünü Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

8.3.5. Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Ne Zaman Eklenmelidir?

8.3.6. Emzirilen Bebeğe Güçlendirici Nasıl Verilebilir?

8.3.7. Güçlendirme Ne zaman Kesilmelidir?

## **9. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜ YOKLUĞUNDA BESLENMESİ**

## **10. PREMATÜRE BEBEK BESLENMESİNDE İMMÜN DESTEKLEYİCİLERİN KULLANIMI**

10.1. Prebiyotikler

10.2. Probiyotikler

10.3. Sinbiyotikler (Probiyotik-Prebiyotik Kombinasyonu)

10.4. Laktoferrin

10.5. Uzun Zincirli Yağ Asitleri (LCPUFA)

10.6. Diğer Biyoaktif Maddeler

## **11. GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN ENTERAL BESLENMESİ**

## **12. PREMATÜRE BEBEKTE BESLENME VE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

12.1. Antropometrik İzlem Nasıl Yapılmalıdır?

12.1.1. Optimal Kilo Alım Hızı Ne Olmalıdır?

12.1.2. Büyüme Nasıl İzlenmelidir?

12.1.2.1. Fenton Büyüme Eğrisi (2013)

12.1.2.2. Z Skorları

12.1.2.3. Vücut Kitle İndeksi

12.2. Ekstrauterin Büyüme Kısıtlılığı- Malnütrisyonun Tanımı ve Evrelemesi Nasıl Yapılır?

12.3. Prematüre Bebeklerin Büyüme ve Biyokimyasal İzlem Parametreleri ve Uyarıcı Değerler Nelerdir?

12.4. Metabolik Kemik Hastalığı (Rikets ve Osteopeni) Riski Olan Bebeğin İzlemi Nasıl Yapılmalıdır?

### **13. PREMATÜRE BEBEĞİ TABURCULUĞA HAZIRLARKEN BESLENME VE EMZİRME YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **14. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİ**

### **15. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİNİN İZLEMİ**

## **IV. ESKİ REHBERE GÖRE FARKLILIKLAR**

## **V. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ MİNİ CEP REHBERİ 2024**

## **VI. EKLER**

Ekler I. Anne Sütünün İçeriği

Ekler II. Formül Mamalar ve Anne Sütü Güçlendiricilerinin İçerikleri

Ekler III. Oluşturulan Soruların PICO Formülü ve İncelenen Çalışmaların Tabloları

## **VII. KAYNAKLAR**

## **VIII. ŞEKİLLER**

Şekil 1: Gastrik Rezidü Renkleri

Şekil 2: Anne Sütünün Güçlendirilmesi

Şekil 3: Prematürenin metabolik kemik hastalığının İzlemi

Şekil 4: Taburculukta Beslenme Algoritması

## **IX. TABLOLAR**

Tablo 1: Prematüre Bebeklerin Enteral Sıvı, Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri

Tablo 2: Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Enteral Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri

Tablo 3: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Elektrolit ve Mineral Gereksinimleri

Tablo 4: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Eser Element Gereksinimi

Tablo 5: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Vitamin Gereksinimi

Tablo 6: TND Beslenme Grubunun Prematüre Bebeklerde Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Önerileri

Tablo 7: Çoklu Güçlendirici ile Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Eklenmesi

Tablo 8: Prematüre ve Term Yenidoğan Bebeklerde Malnütrisyon Tanısı

Tablo 9: Prematüre Bebeklerin Büyüme ve Biyokimyasal İzlem Parametreleri ve Uyarıcı Değerler





# I. KISALTMALAR

---

<b>AAP</b>	Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ADDA</b>	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
<b>AGA</b>	Doğum ağırlığı gestasyon yaşına uygun
<b>ALP</b>	Alkalem fosfataz
<b>ARA</b>	Araşidonik asit
<b>AS</b>	Anne sütü
<b>BP</b>	Bronkopulmoner displazi
<b>BUN</b>	Kan üre azotu
<b>CFU</b>	Koloni oluşturan ünite
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>ÇDDA</b>	Çok düşük doğum ağırlıklı
<b>DDA</b>	Düşük doğum ağırlıklı
<b>DHA</b>	Dokosaheksaenoik asit
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>25-OHD</b>	25-hidroksi vitamin D
<b>EB</b>	Enteral beslenme
<b>EFA</b>	Esansiyel yağ asitleri
<b>EPA</b>	Eikozapentaenoik asit
<b>ESPGHAN</b>	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
<b>EUBK</b>	Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>GR</b>	Gastrik rezidü
<b>GÖR</b>	Gastroözofageal reflü
<b>İM</b>	İntramusküler
<b>İS</b>	İnek sütü
<b>İU</b>	İnternasyonal ünite
<b>İUBK</b>	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
<b>İVK</b>	İntraventriküler kanama
<b>LCPUFA</b>	Uzun zincirli yağ asidi deriveleri
<b>MCT</b>	Orta zincirli yağ asitleri
<b>MEB</b>	Minimal enteral beslenme
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>NGS</b>	Nazogastrik sonda

<b>OFK</b>	Orofarengeal kolostrum
<b>OGS</b>	Orogastrik sonda
<b>PB</b>	Parenteral beslenme
<b>PDA</b>	Patent duktus arteriyozus
<b>PF</b>	Prematüre formül mama
<b>PICO</b>	P (Popülasyon), I (Müdahale), C (Karşılaştırılan), O (Sonuç)
<b>PM</b>	Postmenstrüel
<b>RDS</b>	Respiratuvar distres sendromu
<b>RKÇ</b>	Randomize kontrollü çalışma
<b>ROP</b>	Prematürite retinopatisi
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SF</b>	Standart term formül mama
<b>SGA</b>	Doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre küçük
<b>SİP</b>	Spontan intestinal perforasyon
<b>TND</b>	Türk Neonatoloji Derneği
<b>TSF</b>	Taburculuk sonrası formül mama
<b>UADS</b>	Umbilikal arter diyastol sonu
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VİP</b>	Ventilatör ilişkili pnömoni
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>YYBÜ</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



## II. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt düzeyleri 'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)' a göre belirlenmiş ve her bölümün sonuna çalışma grubunun önerileri ve öneri düzeyi belirtilmiştir: A (Kuvvetle önerilir), B (Önerilir), C (Koşullu öneri), D (Uzman görüşü)

Kanıt dayalı tıp uygulamaları kapsamında klinik soru oluşturmada ve soruların yapılandırılmasında aşağıda açılımı verilen PICO formülü kullanılmıştır<sup>2,3</sup>:

P (Patient/Population) = İlgili popülasyon (Hedef kitle, hasta popülasyonu kim?)

I (Intervention)= Müdahale/tedavi (İlgi alanı veya potansiyel müdahale nedir?)

C (Comparison)= Karşılaştırılan/alternatif müdahale/tedavi (Kontrol veya müdahale grubu var mı?)

O (Outcome)= Sonuç/sonlanım (İstenen sonuç nedir?)

### Literatür değerlendirirken kullanılacak kanıt dereceleri (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN))

<b>1++</b>	Kaliteli meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
<b>1+</b>	İyi yürütülmüş meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
<b>1-</b>	Meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi, ya da yanılma payı düşük randomize kontrollü çalışmalar
<b>2++</b>	Vaka kontrol ya da kohort çalışmalara ilişkin kaliteli, sistematik derlemeler Kaliteli ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi güçlü vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
<b>2+</b>	İyi yürütülmüş ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi orta derecede güçlü vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
<b>2-</b>	Yanılma payı yüksek, sınırlayıcı faktörleri olan ya da neden sonuç ilişkisi zayıf vaka kontrol ya da kohort çalışmaları
<b>3</b>	Analitik olmayan çalışmalar (vaka bildirimleri ya da vaka serileri)
<b>4</b>	Uzman görüşü

## Öneri belirtirken kullanılacak kanıt düzeyleri:

<b>A</b>	En az bir 1++ düzeyindeki meta-analiz, sistematik derleme veya RKÇ olan ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilen
	ya da esas olarak 1+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
<b>B</b>	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
	ya da 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
<b>C</b>	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
	ya da 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
<b>D</b>	Kanıt düzeyi 3 ya da 4 olan çalışmalar
	ya da 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

# III. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan dönemi, organların ileri düzeydeki plastisitesi ve beslenme/diğer çevresel uyarılara duyarlılığı nedeniyle kritik bir pencere olarak kabul edilir<sup>4</sup>. Bu kritik pencere döneminde prematüre bebekler beslenme yetersizliklerine daha duyarlıdır. Prematüre bebeklerin makro ve mikro besin gereksinimleri, vücut depolarındaki yetersizlikler, organların immatüritesi, akut hastalık durumları ve hızlı postnatal büyüme gerekliliği nedenleriyle term bebeklerden farklıdır<sup>5</sup>. Erken enteral beslenme (EB), prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin (GİS) immatüritesine karşın, optimal büyüme ve nörogelişimsel prognoz açısından büyük önem taşır<sup>6</sup>. Beslenme yetersizliği ise, ciddi kısa ve uzun dönem sorunlara yol açabilir.

Uygun beslenme, prematüre bebeklerde sık görülen sepsis, metabolik kemik hastalığı, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), ağır prematüre retinopatisi (ROP) gibi sorunları engellemek ve iyi bir nörogelişimsel sonuç elde etmek için gereklidir<sup>7</sup>. Anne sütü (AS) prematüre bebeklerde de tüm bebeklerde olduğu gibi ilk tercihtir. Prematüre doğan bebeğin AS ile beslenebilmesi için ilk günlerden itibaren annenin, ailenin ve tüm sağlık ekibinin eğitilmesi, AS temini ve emzirmenin desteklenmesi büyük önem taşır<sup>8</sup>. Anne sütü alan bebekler, daha yavaş büyüseler de metabolik ve nörogelişimsel olarak daha avantajlıdırlar (Anne sütünün paradoksal etkisi)<sup>9</sup>.

Prematüre bebeklerin optimal beslenmesi hakkında bir fikir birliği olmaması, uygulamada geniş farklılıklara yol açmaktadır. Prematüre bebeklerde hedeflenen optimal büyüme, belirlenen protokoller ile uygun protein/enerji verilerek sağlanabilir<sup>10,11</sup>. Standart beslenme protokolleri, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) beslenme pratiğinde istenmeyen sapmaları minimize eder, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, parenteral beslenme (PB) sürecini kısaltır ve postnatal büyümeyi iyileştirir<sup>4,12</sup>. Hatta standardize protokollerin uygulanması ile NEK sıklığında azalma olduğu da gösterilmiştir<sup>13</sup>.

**Bu rehber, yukarıdaki bilgiler ışığında, prematüre bebeklerde enteral beslenme konusunda son bilimsel gelişmeler ve kanıtları sunarak uygulayıcıya (neonatolog ve prematüre bebek bakımında görev alan hekim ve hemşireler) günlük pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır.**

## 1. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE SIVI, ENERJİ VE MAKRO BESİN GEREKSİNİMLERİ

Dünyada kabul gören kuruluşların, otörlerin ve Türk Neonatoloji Derneği (TND) Beslenme Grubunun, prematüre bebeklerin enteral sıvı, enerji ve makro besin gereksinimlerine ilişkin önerileri Tablo 1’de, bebeklerin doğum ağırlıklarına göre enerji ve makro besin alım önerileri ise Tablo 2’de sunulmuştur<sup>4,14-20</sup>.

**Sıvı miktarında, bir önceki rehberde önerilene göre belirgin bir değişiklik olmazken, günlük enerji, yağ ve karbonhidratların alım üst sınırları hafif yükseltilmiştir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2022 önerilerine paralel olarak, dokozahekzaenoik asit (DHA)’e ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri, araşidonik asit (ARA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) için de günlük alım önerileri eklenmiştir.**

**Tablo 1:** Prematüre Bebeklerin Enteral Sıvı, Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri<sup>4,14-20</sup>

<b>Makro Besinler</b>	<b>AAP 2019<sup>14</sup></b>	<b>ESPGHAN 2022<sup>4</sup></b>	<b>TND 2018<sup>15</sup></b>	<b>TND 2024</b>
<b>Enerji kkal/kg/gün En fazla</b>	110-130	115-140 (160)	120-140	115-140 (160)
<b>Sıvı mL/kg/gün Önerilen En az-en fazla</b>	135-200	150-180 (135-200)	150-180 (200)	150-180 (135-200)
<b>Protein g/kg/gün En fazla</b>	3,5-4,5	3,5-4,0 (4,5)	<1200 g:3,5-4,5 >1200 g:3,0-4,0	3,5-4,0 (4,5)
<b>Karbonhidrat g/kg/gün g/100 kkal</b>	11,6-13,2	11-15	10,5-12,0	11-15
<b>Lipid g/kg/gün g/100 kkal</b>	4,8-6,6	5-8 (9)	4,4-6,0	5-8 (9)
<b>Linoleik asit mg/kg/gün</b>	385-1540	385-1540		385-1540
<b>Alfa-linolenik asit mg/kg/gün</b>	>55	> 55		> 55
<b>DHA mg/kg/gün</b>	55-60	30-65		30-65
<b>ARA mg/kg/gün</b>	35-45	30-100		30-100
<b>EPA mg/kg/gün</b>	< 20	< 20		< 20

ARA: Araşidonik asid; DHA: Dokozaheksaenoik asit; EPA: Eikozapentaenoik asit

**Tablo 2:** Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Enteral Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri<sup>21</sup>

Makro Besinler	500-1000 g	1000-1500 g	1500-2000 g	2000-2500 g
<b>Enerji*</b> kkal/kg	110-130	110-130	110-130	105-125
<b>Protein</b> g/kg/gün	3,5-4,5	3,5-4,5	3,0-4,0	2,5-3,5
<b>Karbonhidrat</b> g/kg/gün	11-13	11-13	11-13	11-13

\*Tabloda verilen değerler stabil bebekler için önerilen en düşük değerlerdir. Bebeğin klinik durumu ve büyümesine göre bu değerlerin üzerine (en fazla 160 kkal/kg/gün) çıkılabilir.

### 1.1. Enteral Sıvı Gereksinimi

Prematüre bebeklerin gestasyonel yaşı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK)'nin varlığı ve eşlik eden morbiditelere bağlı olarak sıvı ihtiyaçları farklılık gösterir.

#### Kanıtlar:

1. Prematüre bebeklerde günlük sıvı ihtiyacı gestasyon haftası, İUBK' nin varlığı ve eşlik eden BPD veya patent duktus arteriyozus (PDA) gibi morbiditelere göre değişkenlik gösterebilir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>14,20-22</sup>.
2. Prematüre bir bebekte vücut homeostazı, kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonları için yeterli olan sıvı miktarı ile, besin ihtiyaçlarının karşılanması için gerekli olan sıvı miktarı farklı olabilir (Kanıt düzeyi 3)<sup>14,20,22</sup>.
3. Tam enteral beslenen bir prematüre bebekte uygun miktar belirlenirken sıvı dengesi, hidrasyonu ve renal fonksiyonları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>14,20,21</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebekler, vücut homeostazını sağlamak ve böbrek fonksiyonlarını korumak için en az 135 mL/kg/gün beslenmelidir (C).
- Stabil, büyüyen prematüre bebeklerde besin ihtiyacının sağlanması amacıyla beslenme miktarı 150-180 mL/kg/güne artırılmalıdır (A).
- Bazı prematüre bebeklerde klinik durumlarına bağlı olarak beslenme miktarı 200 mL/kg/güne kadar güvenle artırılabilir (C).
- Sıvı yüklenmesi açısından risk taşıyan PDA veya BPD' li bebeklerde, besin ihtiyacının karşılanabileceği ve büyümenin sağlanabileceği, daha düşük volümler (140-160 mL/kg/gün) tercih edilmelidir (C).

### 1.2. Enteral Enerji Gereksinimi

Prematüre bebeklerin günlük 17-20 g/kg tartı alarak büyümeleri için 115-140 kkal/kg/gün enerjiye ihtiyaçları vardır<sup>19</sup>.

## Kanıtlar:

1. Sağlıklı büyümekte olan küçük prematürelere istirahat halindeki enerji ihtiyacı 60-70 kkal/kg/gündür (Kanıt düzeyi 1+)<sup>14,19,23,24</sup>.
2. Prematüre bebeklerin büyümeleri için 115-140 kkal/kg/gün enerjiye ihtiyaçları vardır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>14,16,19,25</sup>.
3. Optimal büyüme ve uzun dönem prognozu sağlayacak hedef kalori verilirken, makro besinlerin de uygun oranlarda dağılımına dikkat edilmelidir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>14,19</sup>.
4. BPD' li bebeklerde günlük enerji alımının 120-150 kkal/kg/gün' den daha fazla artırılması gerekebilir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>7,19,26,27</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Sağlıklı büyüyen prematüre bebeklerin enerji ihtiyacı 115-140 kkal/kg/gündür (A).
- Yeterli büyümenin sağlanamadığı bebeklerde enerji ihtiyacı > 140 kkal/kg/gün olabilir; ancak, 160 kkal/kg/gün aşılmamalıdır (B).
- Protein /enerji oranı, 2,8-3,6 g/100 kkal olmalıdır (B).

## 1.3. Makro Besinler

### 1.3.1. Proteinler

Total protein ihtiyacının hesaplanmasında miktarın yanında, protein kalitesi (esansiyel/non-esansiyel amino asit dağılımı gibi) ve protein/enerji oranının da göz önünde bulundurulması gerekir<sup>16</sup>.

## Kanıtlar:

1. Prematüre doğum yapan annenin sütünde başlangıçta 1,5-2,0 g/dL olan protein miktarı, ikinci haftadan sonra 1,0-1,5 g/dL'ye düşer (Kanıt düzeyi 1++)<sup>16,28-31</sup>.
2. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin yaklaşık 4,0 g/kg/gün enteral protein ihtiyacı vardır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>4,14,16,21,32</sup>.
3. Fazla protein alımı ile ilgili uzun dönemde saptanan olumsuz sonuçlara bağlı olarak, enteral protein alımının 3,5-4,5 g/kg/gün ile sınırlandırılması önerilmiş ve bu miktarlar ile baş çevresi dahil, somatik büyümenin sağlandığı bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>4,14,16,33</sup>.
4. Böbrek fonksiyonu ve sıvı dengesi sorunu olmayan bir bebekte yükselen üre miktarı, alınan proteinin hepsinin protein sentezinde kullanılmayıp, okside olduğunu düşündürür. Bu durumda, non-protein kalori alımı gözden geçirilmeli veya protein alımı azaltılmalıdır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>14,16,34,35</sup>.
5. İdeal bir belirteç olmasa da, kan üre veya kan üre azotu (BUN) düzeyi halen pratikte kullanılmakta ve yol gösterici olmaktadır. Özellikle çoklu güçlendirici kullanımına karşın yeterli büyümeyi göstermeyen bebeklerde protein eklemek için BUN düzeyinden yararlanılabilir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>16,36-38</sup>.
6. Beslenmeye glutamin, arginin ve taurin eklenmesinin, neonatal morbiditeyi azalttığı yönünde kısıtlı sayıda olumlu çalışma vardır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>16,39-41</sup>.



**TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Çok düşük doğum ağırlıklı (DDA) prematüre bebeklere diğer makro ve mikro besinlerle beraber 3,5-4,0 (en fazla 4,5) g/kg/gün enteral protein verilmelidir (A).
- Tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklerde volüm artırılmasının yapılamadığı ya da yeterli kalori ve mikro besin alımına karşın büyümenin yetersiz olduğu durumlarda, büyümeyi olumsuz etkileyen başka nedenler dışlandığında, uygun bir protein kaynağı olmak koşulu ile verilen protein 4,5 g/kg/güne artırılabilir (A).
- Standart güçlendirme ile yeterli büyümenin sağlanamadığı bebeklerde belirli aralıklarla BUN düzeyi takibi yapılmalıdır. BUN < 10 mg/dL ise, protein 4,5 g/kg/güne kadar artırılabilir, BUN > 16 mg/dL (kan üre düzeyi > 34 mg/dL) olduğunda ise, sıvı dengesi ve böbrek fonksiyonlarında sorun olmayan bebeklerde, beslenmede yeterli kalori sağlanarak protein alımının azaltılması düşünülebilir (C).
- Neonatal morbiditeyi azaltmak için enteral beslenmeye glutamin, arginin ya da taurin eklenmesi konusunda kesin bir öneri yapılamamaktadır (B).

**1.3.2. Karbonhidratlar**

Anne sütü ve prematüre formül mama (PF) lardaki non-protein kalorisinin %40-45' ini karbonhidratlar oluşturur. Anne sütündeki en önemli karbonhidrat kaynağı laktozdur. Uygun enerji (115 - 140 kkal/kg/gün) ve protein alımı (3,5 - 4,0 g/kg/gün) sağlandığında, 11 - 15 g/kg/gün karbonhidrat alımının yeterli olacağı düşünülmektedir<sup>17</sup>.

**Kanıtlar:**

1. Prematüre bebeklerde sadece karbonhidrat alımının artırılmasının kısa ve uzun döneme ait sonuçlarını araştıran yeterli randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır; bu nedenle optimal alım aralığı belirsizdir (Kanıt düzeyi 2)<sup>17,42,43</sup>.
2. Gözlemsel veriler, güçlendirilmiş AS ile üst alım aralıklarında verilen karbonhidratın güvenli olduğunu, hastanede kilo artışını, boy ve baş çevresi büyümesini iyileştirdiğini göstermektedir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>17,44</sup>.
3. Formül mama ile beslenen prematüre bebeklerde, laktoza kıyasla glukoz polimerlerinin daha yüksek emilim oranlarından dolayı, güçlendirilmiş AS ile beslenen bebeklere göre daha düşük karbonhidrat alımı yeterlidir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>17,43</sup>.
4. Anne sütü güçlendiricileri veya PF' lerdeki optimal laktoz/toplam karbonhidrat oranı bilinmemektedir (Kanıt düzeyi 3)<sup>17,43</sup>.

**TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Prematüre bebeklerde günlük 11-15 g/kg karbonhidrat alımı önerilir (B).

**1.3.3. Yağlar**

Yeni ESPGHAN önerilerinde (5-8 g/kg/gün) Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve önceki ESPGHAN önerilerinden, (4,8-6,6 g/kg/gün) daha yüksek miktarlarda lipid alımının önerildiği görülmektedir<sup>4,14,18,45</sup>. ESPGHAN önerisi, matür AS içeriği temel alınarak düzenlenmiştir<sup>23,46</sup>. Fetusun beyin ve retina dokusunda en fazla 3. fetal trimesterde biriktiği için, prematüre doğan bebeklerde DHA ve ARA depoları yetersizdir<sup>47</sup>.

## Kanıtlar:

1. Linoleik asit, linolenik asit ve orta zincirli yağ asitleri (MCT) için önceki önerilere göre önemli bir değişiklik yapmak için yeterli yeni veri bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi 2+) <sup>18,48</sup>.
2. DHA takviyesi, intrauterin birikim hızına yakın bir alımın elde edilmesine yardımcı olabilse de nörogelişimsel sonuçlar üzerinde sınırlı ve geçici etkisi vardır (Kanıt düzeyi 1+) <sup>18,21,48-50</sup>.
3. Günlük DHA alım aralığı 30-65 mg/kg ve ARA/DHA oranının 1 ile 2 arasında tutulması hedeflendiğinde, ARA için güvenli günlük alım miktarı 30-100 mg/kg' dır (Kanıt düzeyi 1-) <sup>18,21,51,52</sup>.
4. Prematüre bebek annelerine 1,2 g/gün üzerinde DHA suplementasyonu önerilmemelidir (Kanıt düzeyi 3) <sup>53</sup>.
5. Prematüre bebeklerin beslenmesine EPA eklenmesini önerecek yeterli veri bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi 3) <sup>18,54</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Günlük olarak 4,8-8,1 g/kg yağ alımı önerilmektedir, ancak daha yüksek alımlar da güvenli olabilir (B).
- Orta zincirli trigliseritler toplam yağın %40' ını aşmamalıdır (B).
- Günlük olarak 385-1540 mg/kg linoleik asit ve en az 55 mg/kg linolenik asit alınmalıdır. Linoleik/linolenik asit oranının, ağırlıkça 5-15:1 olması kabul edilebilir orandır (B).
- Günlük olarak 30-100 mg/kg ARA alımı önerilir (B).
- Günlük DHA alım aralığı 30-65 mg/kg/gün olmalıdır (A).
- ARA/DHA oranı tercihen 1:1 ile 2:1 arasında tutulmalıdır (B).
- Günlük EPA alımı 20 mg/kg' ın altında olmalıdır (D).
- Prematüre bebek annelerine 1,2 g/gün üzerinde DHA suplementasyonu önerilmemelidir (C).

## 1.4. Elektrolit, Mineral, Eser Element ve Vitaminler

### 1.4.1. Elektrolit ve Mineral Gereksinimi

Tablo 3' te enteral beslenen prematüre bebeğin elektrolit ve mineral gereksinimleri sunulmuştur <sup>4,14,45,55,56</sup>. ESPGHAN 2022 rehberinde potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor gereksinimleri, 2010 yılı ESPGHAN önerilerine göre daha yüksek miktarlarda verilmiştir <sup>4,45,55</sup>. **Yeni TND rehberinde (2024), ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak sodyumun eklenebileceği üst sınır 8 mEq/kg/gün şeklinde yükseltilmiştir. Bunun yanı sıra potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor gereksinimleri de, daha yüksek miktarlarda önerilmiştir.**

**Tablo 3:** Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Elektrolit ve Mineral Gereksinimleri<sup>4,14,45,55,56</sup>

Elektrolit ve Mineraller	AAP 2019 <sup>14</sup>	ESPGHAN 2010 <sup>45</sup>	ESPGHAN 2022 <sup>4</sup>	TND 2024
<b>Sodyum</b> mEq/kg/gün (aralık-en fazla) mg/kg/gün (aralık-en fazla)	3,0-5,0 69-115	3,0-5,0 69-115	3,0-5,0 (8,0) 69-115 (184)	3,0-5,0 (8,0) 69-115 (184)
<b>Potasyum</b> mEq/kg/gün mg/kg/gün	2-5 78-195	1,69-3,4 66-132	2,3-4,6 89-179	2,3-4,6 89-179
<b>Klor</b> mEq/kg/gün (aralık-en fazla) mg/kg/gün (aralık-en fazla)	3,0-5,0 105-177	3,0-5,0 105-177	3,0-5,0 (8) 105-177 (284)	3,0-5,0 (8) 105-177 (284)
<b>Kalsiyum</b> mmol/kg/gün mg/kg/gün	3,0-5,0 120-200	3,0-3,5 120-140	3,0-5,0 120-200	3,0-5,0 120-200
<b>Fosfor</b> mmol/kg/gün mg/kg/gün	1,9-4,5 60-140	1,9-2,96 60-90	2,2-3,7 70-115	2,2-3,7 70-115
<b>Kalsiyum/fosfor</b> (molar oran)		1,6-1,8:1	<1,4	<1,4
<b>Magnezyum</b> mmol/kg/gün mg/kg/gün	0,2-0,3 4,3-7,2	0,3-0,6 8-15	0,4-0,5 9-12,5	0,4-0,5 9-12,5

1 mEq Na=1 mmol Na=23 mg Na; 1 mEq K = 1 mmol K =39 mg K; 2 mEq Mg =1 mmol Mg=24 mg Mg  
2 mEq Ca=1 mmol Ca=40 mg Ca; 1 mEq Cl=1 mmol Cl=35 mmol Cl; 2 mEq HPO3 =1 mmol P = 31 mg P

### Kanıtlar<sup>4,21,55-57</sup>:

#### - Sodyum

- Günlük sodyum ihtiyacı 3-8 mEq/kg' dır<sup>4,21,55</sup>.
- Prematüre bebeklerde günlük sodyum ihtiyacı, bebekler arasında, hatta klinik hastalık ve kullanılan ilaçlarla ilgili olarak değişkenlik gösterir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>55,58</sup>. Çok DDA bebeklerde (< 30 hafta) böbrek fonksiyonlarının gelişmemesi nedeniyle idrarla kayıplar fazladır ve 4. günden itibaren günde 7 mEq/kg'a varan sodyum ihtiyacı görülebilir<sup>59</sup>.
- Hiponatremi büyümeyi olumsuz etkiler, serum sodyumu normal sınırlar arasında saptansa da bazen ilave edilince büyüme hızlanır (Kanıt düzeyi 2-)<sup>55,60,61</sup>. Serum sodyum konsantrasyonu total vücut sodyum deposunu göstermediğinden gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenen normal idrar sodyumu düzeylerine göre saptanan düşüşler, total vücut sodyum düzeyindeki azalmayı daha erken yansıtır. İdrar sodyum düzeyine göre beslenmeye eklenen sodyumun, prematürelerin kilo alımını artırdığı gösterilmiştir<sup>22,62</sup>.
- Güçlendirilmiş AS'deki sodyum da bazı prematüreler için yeterli olmayabilir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>55,63,64</sup>.
- Güçlendirilmiş AS'ye sodyum eklerken ozmolalitenin artacağı göz önünde bulundurulmalı ve ozmolalite ≤ 450 mOsm/kg olacak şekilde miktarı ayarlanmalıdır (Kanıt düzeyi 3)<sup>4,65,66</sup>. Belirlenen miktar gün içinde bölünecek verilmelidir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>4,65</sup>.
- Günlük sodyum alımının özellikle yüksek enerji ve protein alan ve idrarla fazla kaybı olan bebeklerde üst sınıra yakın verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>55,62</sup>.

## - Potasyum

- Potasyum somatik büyüme ve yağsız vücut kütlelerinin oluşmasında önemlidir. Enteral protein alımı ile potasyum ihtiyacı korelasyon gösterdiğinden, protein artırıldığında potasyum ihtiyacının da artacağı unutulmamalıdır (Kanıt düzeyi 3)<sup>55,67,68</sup>.
- Günlük alımın 2,3-4,6 mEq/kg aralığında olması ve büyümekte olan bebeklere üst sınırdan verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>21,55</sup>.

## - Klor

- Günlük klor alımı 3-8 mEq/kg olarak önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>4,21,55</sup>.
- Klor alımı, enteral tuz eklenen bebeklerde sodyum alımına paraleldir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>55,69</sup>.
- Özellikle güçlendirici ile birlikte klor içeren elektrolitlerin metabolik asidoza yol açabileceği unutulmamalıdır. Metabolik asidoz gelişmemesi için güçlendirici veya PF'lerden alınan klor miktarı, alınan sodyum ve potasyum toplamından biraz daha düşük olmalıdır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>55,70</sup>.

## - Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum

- Çok DDA bebeklerde yetersiz mineral alımı, osteopeni ve kemik kırıklarına yol açabilir, ancak klinikte ideal kemik yoğunluğu ölçümlenme yöntemleri ve optimal mineral alımı konusunda fikir birliği yoktur (Kanıt düzeyi 3)<sup>56,71,72</sup>.
- Optimal kemik gelişimi ve diğer yararları açısından, bu minerallerin verilmesi için önerilen miktarlar kesin değildir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>21,56</sup>.
- Yetersiz parenteral ve enteral fosfor alımı, erken ve geç hipofosfatemini riskini artırır (Kanıt düzeyi 3)<sup>56,72</sup>.
- Prematüre doğan bebeklerde serum magnezyum seviyeleri geniş bir aralıkta değişkenlik göstermekte olup, sadece maternal faktörlerden (antenatal MgSO<sub>4</sub> verilmesi) değil, böbrek fonksiyonları, beslenme şekli (AS ve formül mama) ve ilaç tedavisi (diüretik, indometazin, ibuprofen, vb) gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Prematüre bebeklerde serum magnezyum düzeyleri için net referans aralıkları bildirilememekle birlikte, yaşamın ilk haftasında normal ortalama düzeyinin (2,13 mg/dL), kordon kanındakinden ve erişkinlerden daha yüksek olduğu, referans aralığının ise 1,11 ile 3,16 mg/dL arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>73</sup>.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni rehberinde, eski rehberinde önerilmiş olan, AS veya donör AS ile beslenen prematüre bebeklere yaşamın ilk bir ayında ek kalsiyum (120-140 mg/kg/gün) ve fosfor (60-90 mg/kg/gün) verilmesi önerisinden yeterli kanıt olmaması nedeniyle vazgeçmiştir<sup>57</sup>.
- ESPGHAN, yeterli birikim için kalsiyum alımını 120-200 mg (3,0-5,0 mmol)/kg/gün, fosfor alımını ise 70-115 mg (2,2-3,7 mmol)/kg/gün olarak önermektedir (Kanıt düzeyi 3)<sup>56</sup>. Yeterli kalsiyum birikimi için önerilen molar kalsiyum/fosfat oranı  $\leq 1,4'$  tür<sup>56</sup>.
- Anne sütü ile verilen magnezyumun %40-50' si emildiğinden, güçlendirilmiş AS ya da PF ile beslenen bebeklerin günde 9-12,5 mg (0,4-0,5 mmol)/kg magnezyum almasının yeterli olacağı bildirilmektedir (Kanıt düzeyi 3)<sup>4,21,56,73</sup>. Sadece AS ile beslenen bebekler için literatürde yeterli çalışma olmadığından öneride bulunulamamaktadır. Serum düzeyi düşük saptanırsa ( $< 1,7$  mg/dL veya  $< 0,7$  mmol/L) ekleme yapılabilir.
- Kalsiyum ve fosforun düzenli izlemi önerilmektedir (Kanıt düzeyi 3)<sup>14,56,72</sup>.
- Magnezyum düzeylerinin PB sırasında takip edilmesi, enteral beslenen prematüre bebeklerde ise hipokalsemi saptandığında kontrol edilmesi önerilmektedir<sup>21</sup>.

Beslenme grubu olarak aynen uygulamayı kabul ettiğimiz ESPGHAN önerileri aşağıda sunulmuştur<sup>4,55,56</sup>:

**TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Günlük sodyum alımı 3-8 mEq/kg önerilir (D).
- Günlük potasyum alımının 2,3-4,6 mEq/kg aralığında olması ve büyümekte olan bebeklere üst sınırdan verilmesi önerilir (B).
- Günlük klor alımı 3-8 mEq/kg olarak önerilir (D).
- Metabolik asidoz gelişmemesi için güçlendirici veya PF'lerden alınan klor miktarı, alınan sodyum ve potasyum toplamından biraz daha düşük olmalıdır (B).
- Yeterli birikim için kalsiyum alımı günlük 120–200 mg (3,0–5,0 mmol)/kg, fosfor alımı ise 70–115 mg (2,2–3,7 mmol)/kg olarak önerilir (C).
- Kemik mineralizasyonunu sağlamak için öncelikle PB'ye erken dönemde kalsiyum ve fosfor eklenmesi önerilir (B). Çok DDA (< 1500 g) ve < 32 hafta doğan prematüre bebeklerde, enteral beslenme 50-100 mL/kg'a ulaştınca AS güçlendirilmeye başlanır (C).
- Yeterli kalsiyum birikimi için önerilen molar kalsiyum/ fosfat oranı  $\leq 1,4'$  tür (C).
- Magnezyum düzeyine hipokalsemi saptandığında bakılmalı, düşüklüğünde eklenmelidir (C).

#### 1.4.2. Eser Element Gereksinimi

Tablo 4' te enteral beslenen prematüre bebeğin eser element gereksinimleri sunulmuştur<sup>14,45,57,74</sup>. ESPGHAN 2022 rehberinde, 2010 rehberine göre, çinko ve bakır ihtiyacı daha yüksek, manganezin üst sınırı daha düşük verilmiştir<sup>45,74</sup>. **Yeni rehber, ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak eser elementlerin günlük alım önerileri eklenmiştir.**

**Tablo 4:** Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Eser Element Gereksinimi<sup>4,14,45,57,74</sup>

Eser elementler	AAP 2019 <sup>14</sup>	DSÖ 2022 <sup>57</sup>	ESPGHAN 2010 <sup>45</sup>	ESPGHAN 2022 <sup>4</sup>	TND 2024
<b>Demir</b> mg/kg/gün	2-3	2-4	2-3	2-3 (6)	2-3 (6)
<b>Çinko</b> mg/kg/gün	1,4-2,5	1-3	1,1-2	2-3	2-3
<b>Bakır</b> µg/kg/gün	100-230		100-132	120-230	120-230
<b>Selenyum</b> µg/kg/gün	5-10		5-10	7-10	7-10
<b>Manganez</b> µg/kg/gün	1-15		<27,5	1-15	1-15
<b>Flor</b> µg/kg/gün	1,5-60		1,5-60		
<b>İyot</b> µg/kg/gün	10-55		11-55	11-55	11-55
<b>Krom</b> µg/kg/gün	0,03-2,25		0,03-1,23	0,03-2,25	0,03-2,25
<b>Molibden</b> µg/kg/gün	0,3-5		0,3-5	0,3-5	0,3-5

## - Demir

Dünya Sağlık Örgütü (2-4 mg/kg/gün) ve ESPGHAN (2-3 mg/kg/gün) profilaksiye 2. haftada başlanmasını önermektedir<sup>57,74</sup>. **Yeni önerilerde, başlama zamanı, TND 2018 önerilerine göre daha erkene çekilmiş ve ferritin düzeyine göre doz ayarlaması önerilmiştir.**

Devam süresi önceden 12-15 aya kadar bildirilirken, yeni ESPGHAN önerilerinde profilaksiye 6-12 aya kadar devam edilmesi (orta kanıt düzeyi) önerilmektedir. Ancak ülkemizde demir destekli ek gıdaya erişimdeki zorluklar ve demir eksikliği anemisinin yaygınlığı nedeniyle 12. aya kadar devam edilmesi uygundur<sup>75,76</sup>.

Bebeklere 6. ayda tam kan sayımı ve ferritin kontrolü yapılmalıdır.

### Kanıtlar:

1. Doğumda resüsitasyon gerekmeyen tüm prematüre bebeklerde göbek kordonu geç klemplenmelidir (Kanıt düzeyi 1++)<sup>57,77-79</sup>.
2. Prematüre bebekler sık transfüze edildiklerinden serum ferritin düzeyleri aralıklı kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74,78,80-83</sup>. Ferritin > 300 µg/L saptandığında, süregelen enflamasyon yok ve yükseklik sık uygulanan transfüzyona bağlı ise, tedaviye ara verilmeli, ferritin < 300 µg/L olduğunda tekrar başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 4)<sup>74,82,83</sup>.
3. Ferritin < 35-70 µg/L ise demir dozu > 3 mg/kg/gün (en fazla 6 mg/kg/gün)' e, belli bir süre artırılabilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74,82</sup>.
4. Ferritin düzeyi normal düzeye yükselince, demir dozu ayarlanmalı, uzun süre > 3 mg/kg/gün devam edilmemelidir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>74,78,81,82</sup>.
5. Tüm bebeklerde olduğu gibi, prematüre bebeklere de 6. aydan itibaren demirden zengin ek gıdalar başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>74,84</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Doğumda resüsitasyon gerekmeyen tüm prematüre bebeklerde göbek kordonu geç klemplenmelidir (A).
- Demir desteği 2-4. haftadan itibaren 2-3 mg/kg/gün önerilmektedir (A).
- Demir desteğine ve formül mama ile beslenen bebeklerde, demirle güçlendirilmiş formül mamalara taburculuk sonrası bebek 12 aylık olana kadar devam edilmelidir (B).
- Bebeklere 6. ayda tam kan sayımı ve ferritin kontrolü yapılmalıdır (D).
- Ferritin düzeyleri aralıklı kontrol edilmelidir (D).
- Ferritin < 35-70 µg/L ise demir dozu > 3 mg/kg/gün (en fazla 6 mg/kg/gün)' e, belli bir süre artırılabilir (D). Ferritin düzeyi normal düzeye yükselince, idame doza geri dönülmelidir (B).

## - Çinko

- ESPGHAN 2022 Rehberinde uzman görüşü olarak, prematüre bebeklere günde 2-3 mg/kg enteral çinko alımını (düşük kanıt düzeyi) önermiştir<sup>74</sup>. Dünya Sağlık Örgütü ise, tek başına AS ile beslenen, başka kaynaktan çinko almayan ve tam enteral beslenmeyi tolere eden prematüre bebeklere 1-3 mg/kg/gün çinko verilmesini ve başka kaynaklardan çinko alana kadar devam edilmesini önermektedir (düşük kanıt düzeyi, uzman görüşü)<sup>57</sup>. Matür AS' nin 100 mL' sinde 0,2-0,4 mg çinko bulunur. Ülkemizdeki AS güçlendiricileri 4 gramda 0,6-0,8 mg çinko içermektedir. Güçlendirilmiş AS ile günde 200 mL/kg beslenen prematürde dahi günlük ihtiyaç karşılanamamaktadır. **Bu yeni rehberde, TND 2018 Rehberine göre, tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklere enteral beslenmeyi tolere ettiklerinde günde 2-3 mg/kg çinko eklenebileceği önerisi getirilmiştir.**

## Kanıtlar:

1. Prematüre bebeklerin çinko ihtiyacı, term bebeklere göre biraz daha yüksektir ve günlük ihtiyaç 2-3 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74,85-87</sup>.
2. Prematüre formül mama ile beslenen bebeklerde genellikle ihtiyaç karşılanabilmektedir<sup>14,74</sup>. Tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklerde suplementasyon düşünülebilir (Kanıt düzeyi 2)<sup>57</sup>.
3. Büyüme ve gelişme geriliği, akrodermatitis cilt bulguları, düşük serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi ve NEK cerrahisi ertesi ileostomiden yüksek miktarda kaybı olan prematüre bebeklerde serum çinko düzeyleri ölçülmelidir (Kanıt düzeyi 3)<sup>88,89</sup>.
4. Düşük ALP düzeyleri, çinko eksikliğini akla getirmelidir (Kanıt düzeyi 3)<sup>29,90</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklere enteral beslenmeyi tolere ettiklerinde günde 2-3 mg/kg çinko eklenebilir (D).
- Çinkoya devam etme süresi net değildir. Genellikle ek beslenmeye geçilene kadar beslenmeye çinko eklenmesi önerilebilir (D).
- Büyüme ve gelişme geriliği, akrodermatitis cilt bulguları, düşük serum ALP düzeyi ve NEK cerrahisi ertesi ileostomiden yüksek miktarda kaybı olan prematüre bebeklerde serum çinko düzeyleri ölçülmeli ve eksiklik saptanması durumunda takviye yapılmalıdır (D).
- Yukarıda belirtilen risk grupları dışında çinko düzeyine bakılması pratik değildir ve önerilmez (D).

## - Diğer Eser Elementler

Beslenme grubu olarak aynen uygulamayı kabul ettiğimiz ESPGHAN'ın prematüre bebeklerde eser elementlerin enteral gereksinim önerileri Tablo 4' te sunulmuştur<sup>74</sup>.

### Kanıtlar ve TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Bakırın enteral alım için önerilen dozu 120-230 µg/kg/gün' dür. Çinko/bakır oranınının 20' yi aşmaması önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74</sup> (D).
- Selenyumun enteral olarak 7-10 µg/kg/gün alınması önerilir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>74</sup> (A).
- Manganezin enteral alımı için 1-15 µg/kg/gün dozu önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74</sup> (D).
- İyot alımı için önerilen doz 11-55 µg/kg/gün' dür (Kanıt düzeyi 4)<sup>74</sup> (D).
- Kromun enteral olarak 0,03-2,25 µg/kg/gün alımı önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74</sup> (D).
- Molibdenin 0,3-5 µg/kg/gün alımı önerilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>74</sup> (D).

## 1.4.3. Vitamin Gereksinimi

Prematüre bebeklerde minimum vitamin ihtiyacının ne olduğu konusu net değildir. Prematürelerin tartılarının daha küçük olduğu düşünüldüğünde term bebekler için önerilen miktarların yeterli olacağı bildirilmiştir<sup>4,91,92</sup>. **Eski rehberden (2018) farklı olarak yeni rehberde D vitamininin 1800 gram altı bebeklere kilo başına verilmesi önerisi getirilmiştir.**

Enteral beslenen prematüre bebeğin vitamin gereksinimleri Tablo 5' te sunulmuştur.



### 1.4.3.1.Yağda Eriyen Vitaminler

#### - D Vitamini

##### Kanıtlar

1. Prematüre bebeklerde yeterli D vitamini alımı kemik sağlığı için önemlidir ve bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olabilir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>57,93-95</sup>.
2. D vitamini desteği, BPD'yi ve nörogelişimsel bozukluğu azaltmada çok az yararlı bulunmuştur, mortaliteye etkisi belirsizdir (Kanıt düzeyi 3)<sup>57,96</sup>.
3. Tartı alımı ve boy uzamasına etkisi çok azdır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>57,96</sup>.
4. Yaşamın ilk aylarında < 1800 gram bebeklerin günde kilo başına 400-700 İU (günde en fazla 1000 İU) D vitamini ihtiyacı vardır (Kanıt düzeyi 2++)<sup>91,97-102</sup>.
5. Daha büyük prematürelere standart olarak günde 400 İU (hedef kan düzeyinin altında kalındığında en fazla günde 1000 İU) verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>93,103,104</sup>.
6. Maternal D vitamini eksikliği veya kolestazi olan prematüre bebeklerin, geçici süre ile daha yüksek dozlara ihtiyacı olabilir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>91,105</sup>.
7. Prematüre bebeklerde ideal D vitamini düzeyi ile ilgili güçlü önerileri oluşturabilecek yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İdeal serum D vitamini konsantrasyonunun yanı sıra kemik sağlığını değerlendirecek belirteçleri de ortaya koyan az sayıda çalışma bulunmaktadır (Kanıt düzeyi 4)<sup>91,100,106</sup>.
8. Prematüre bebeklerde D vitamini düzeyinin rutin ölçülmesini destekleyen güçlü kanıtlar olmamasına karşın, riskli bebeklerde ilk aylarda aylık düzey ölçümü yapılması ve verilen D vitamini dozunun ayarlanması önerilmektedir (Kanıt düzeyi 3)<sup>91,100,103,106,107</sup>.

##### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Yaşamın ilk aylarında < 1800 gram prematüre bebeklere, D vitamininin günde kilo başına 400-700 İU (10-17,5 µg) verilmesi önerilir ve günlük dozun 1000 İU (25 µg)'yi aşmaması tavsiye edilir (B).
- Daha büyük (≥ 1800 g) prematüre bebeklere D vitamininin günde 400 İU (10 µg) verilmesi yeterlidir (A).
- Maternal D vitamini eksikliği veya kolestazi olan prematüre bebeklerin daha yüksek dozlara ihtiyacı olabilir (B).
- Profilaksiye erken çocukluk dönemine (en az bir yaşına) kadar devam edilmelidir (A).
- Çok DDA (< 1500 g) ve riskli bebeklerde yaşamın 3. haftasından itibaren serum 25-OH vitamin D (25-OH D) düzeyi ölçülebilir (C). D vitamini düzeyi, düşük ya da yüksek bulunan bebeklerde D vitamini dozunun ayarlanması için ölçümler taburculuğa kadar her ay tekrarlanabilir (D).
- Güçlendirilmiş AS ve/veya formül mama verilen ÇDDA prematürelere, D vitamini desteği yapılırken alt sınırdan verilmesi ve 25-OH D düzeyine göre dozun ayarlanması önerilir (B).
- D vitamini, tam enteral beslenmeye geçilince başlanmalı ve ozmolaliteye dikkat edilmelidir (D).

#### - A Vitamini

##### Kanıtlar:

1. İntramusküler (İM) A vitamini desteğinin ROP, nosokomiyal sepsis ve BPD gibi prematürel komplikasyonlarını azaltabileceği bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>108,109</sup>.
2. İntramusküler enjeksiyonlarının ağırlı olması önemli bir sorundur (Kanıt düzeyi 1+)<sup>108</sup>.



3. Enteral A vitamini uygulamasının etkinliği konusunda olumlu ve olumsuz meta-analiz sonuçları vardır. Ayrıca dozu, gestasyon yaşına göre doz ayarlaması, başlangıç ve devam süresi belirsizdir (Kanıt düzeyi 4)<sup>110-112</sup>.
4. ESPGHAN 2022 Rehberi, günlük toplam enteral A vitamini alımını 1,333-3,300 İU/kg (400-1000 µg retinol ester/kg/gün) aralığında önermiştir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>45,91,113</sup>.
5. Dünya Sağlık Örgütü 2022 Rehberi, tek başına AS alan ÇDDA bebeklerde tam enteral beslenmeye geçildiğinde, enteral A vitamininin günde 1000-5000 İU başlanmasını önermektedir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>57</sup>.
6. A vitamini için, karaciğer bozukluğu olan bebeklerin daha yüksek, böbrek bozukluğu olanların ise daha düşük dozlara ihtiyacı olabilir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>105,114</sup>.

#### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Üniteler BPD sıklıklarına göre A vitamini desteğine karar vermelidir (D).
- Prematüre bebeklerde günlük toplam kilo başına 1,333-3,300 İU (400-1000 µg retinol ester/kg/gün) enteral A vitamini alımı önerilir (B).

### **- K Vitamini**

#### **Kanıtlar**

1. Yenidoğan bebekler, özellikle prematüre bebekler, düşük K vitamini düzeyleri nedeniyle K vitamini eksikliğine bağlı kanama yönünden yüksek risk taşırlar (Kanıt düzeyi 1++)<sup>115-117</sup>.
2. Enteral beslenen prematüre bebeklerde günlük K vitamini ihtiyacı 4,4-28 µg/kg aralığındadır (Kanıt düzeyi 2++)<sup>91,117</sup>.
3. Güçlendirilmiş AS ve formül mamalar ile önerilen miktarda K vitamini verilebilmektedir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>118-120</sup>.
4. Anne sütü düşük miktarda (1-3 µg/L) K vitamini içerse de, stabil büyüyen prematüre bebeklere ek doz K vitamini yapılmasını önerecek kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 4)<sup>91,116,117</sup>.
5. Kolestaz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, emilim bozukluğu gibi K vitamini eksikliğine yol açan durumlarda daha yüksek dozlar gerekir (Kanıt düzeyi 2)<sup>105,121,122</sup>.

#### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Doğum sonrası K vitamini profilaksisi, doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan bebeklere 0,5 mg; >1500 gram doğanlara ise 1 mg tek doz İM olarak yapılması önerilmektedir (A).
- Enteral beslenen prematüre bebeklerde günlük K vitamini ihtiyacı 4,4-28 µg/kg aralığındadır (B).
- Enteral beslenen prematüre bebeklerde K vitamini önerisinde bulunmak için yeterli çalışma yoktur. Risk gruplarına ek doz İM olarak K vitamini verilmesi düşünülebilir (kolestaz, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, emilim bozukluğu gibi) (D).
- K vitamininin emilim bozukluğu olan seçilmiş gruplarda İM ve daha yüksek dozda uygulanması gerekir (A).

### **- E Vitamini**

Prematüre doğum yapan annelerin sütü, term doğum yapanlara oranla daha yüksek miktarda E vitamini (4,5 mg/L) içerir ve prematüre bebekler kendi annelerinin sütünü aldıklarında yeterli E vitamini düzeyini koruyabilirler<sup>91,123</sup>.

### Kanıtlar ve TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Mevcut çalışmalara dayanarak, prematüre bebeklerde enteral E vitamini desteği, günlük doz 2,2-11 mg/kg/gün olarak önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>45,91,124</sup> (B).

### 1.4.3.2. Suda Eriyen Vitaminler

Beslenme grubu olarak aynen uygulamayı kabul ettiğimiz ESPGHAN'ın prematüre bebeklerde suda eriyen vitaminlerin enteral gereksinim önerileri aşağıda ve Tablo 5' te sunulmuştur<sup>92</sup>.

### Kanıtlar ve TND Beslenme Grubu Önerileri (Prematüre formül içeriklerine dayalı olarak verilmiştir<sup>92</sup>):

- Tiamin (B1): 140 - 290 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Pantotenik asit (B5): 0,6 - 2,2 mg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Biotin (B8): 3,5 - 15 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Niasin (B3): 1100 - 5700 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Vitamin C (L-askorbik asit): 17 - 43 mg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Riboflavin (B2): 200 - 430 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Piridoksin (B6): 70 - 290 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Folat (folik asit)(B9/B11): 23 - 100 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).
- Kobalamin (B12): 0,1 - 0,6 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)<sup>92</sup> (D).

Tablo 5' te TND, AAP ve ESPGHAN'ın enteral beslenen prematüre bebeğin vitamin gereksinimi önerileri sunulmaktadır<sup>4,14,91,92</sup>.

**Tablo 5:** Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Vitamin Gereksinimi<sup>4,14,91,92</sup>

Vitaminler	AAP 2019 <sup>14</sup>	ESPGHAN 2022 <sup>4</sup>	TND 2024
D vitamini ‡†, İU/kg/gün İU/gün Günlük En Yüksek Doz (İU)	400-1000	<1800 g: 400-700 ≥1800 g: 400 (1000)	<1800 g: 400-700 ≥1800 g: 400 (1000)
A vitamini, İU/kg/gün	400-1100	1333-3300	1333-3300
K <sub>1</sub> vitamini, µg/kg/gün	4,4-28	4,4-28	4,4-28
E vitamini (α-TE),mg/kg/gün	2,2-11	2,2-11	2,2-11
Tiamin (B1), µg/kg/gün	140-300	140-290	140-290
Riboflavin (B2), µg/kg/gün	200-400	200-430	200-430
Niasin (B3), µg/kg/gün	1000-5500	1100-5700	1100-5700
Pantotenik asit (B5), mg/kg/gün	0,5-2,1	0,6-2,2	0,6-2,2
Pridoksin (B6), µg/kg/gün	50-300	70-290	70-290
Kobalamin (B12), µg/kg/gün	0,1-0,8	0,1-0,6	0,1-0,6
Folat (B9/B11), µg/kg/gün	35-100	23-100	23-100
Vitamin C, mg/kg/gün	20-55	17-43	17-43
Biotin (B8), µg/kg/gün		3,5-15	3,5-15

‡ Verilen besinin (Anne sütü, formül mama, anne sütü zenginleştirici) içindeki miktar hesaplamalarda dikkate alınmalıdır.

†Ayrıntılı bilgi için Bakınız *Bölüm Yağda Eriyen Vitaminler, D Vitamini*

D vitamini 10 mikrogram= 400 İU

### 1.4.3.3. Multivitamin desteği

Prematüre formül mamalarında ve güçlendirilmiş AS' de çoğu vitamin yeterlidir. Bebek 180 mL/kg/gün formül mama alıyorsa multivitamin desteği gerekmez<sup>57</sup>. Güçlendirilmemiş AS alan ÇDDA bebeklere ise ağızdan multivitamin desteği verilmesi yaygın bir uygulamadır.

#### Kanıtlar ve TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre ve ÇDDA bebeklere, multivitamin desteği verilmesi konusunda kanıtlar yeterli değildir. Her bebek riskleri ve izlemi ile bütüncül değerlendirilip destek yönünden karar verilmelidir (Kanıt düzeyi 3)<sup>57</sup> (D).

## 2. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜNÜN SAĞLANMASI

Tüm prematüre morbiditelerinin azaltılmasında doza bağımlı olumlu etkileri nedeniyle ilk tercih anne sütü olmalıdır<sup>125-129</sup>. Bu nedenle ilk günlerden itibaren annenin, AS' nin temini ve emzirmenin sürdürülmesi için eğitilmesi ve desteklenmesi büyük önem taşır. Anne sütü olmadığında ülkemizde AS bankası bulunmadığından ikinci seçeneğ prematüre formülleridir. Prematüre bir bebeğe, başka bir annenin sütü KESİNLİKLE verilmemelidir<sup>4,6,7,57,129</sup>. Anne sütü ile ilgili ayrıntılı bilgi için **Bakınız TND Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Kitabı 2024**.

#### Kanıtlar:

1. İlk tercih anne sütüdür (Kanıt düzeyi 1++)<sup>125-129</sup>.
2. Yeterli AS' nin elde edilmesi ve sürdürülmesinde annenin memelerini doğumdan hemen sonra sağmaya başlaması önem taşır (Kanıt düzeyi 1++)<sup>125,126-128,130-132</sup>.
3. Sık sağmanın süt yapımını artırdığı bilinmektedir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>128,130-133</sup>.
4. Elle sağma, pompa ile sağarken masaj ve iki memenin aynı anda elektrikli pompa ile sağılması, miktarı artıran uygulamalardır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>130,131,134-136</sup>.
5. Anne sütü ile prematüre bebeğe sitomegalovirüs (CMV) geçme riskine karşı, ciddi enfeksiyon geliştirme riski düşüktür (Kanıt düzeyi 2+)<sup>137-139</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- İlk süt sağma işleme doğumdan hemen sonra ilk 6-8 saat içinde başlanmalıdır (B).
- İlk günlerde elle, ardından pompa ile sağılmaya geçilebilir. Sonrasında elektrikli çift pompa kullanımı tercih edilmelidir (B).
- Süt sağma sıklığı 3-4 saatte bir olmalıdır (B).
- CMV pozitif annelerin sütlerinin pastörizasyonu, sütün yararlı biyoaktif komponentlerinin kaybedileceği düşüncesiyle rutin olarak önerilmemektedir (B).

## 3. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME KONTRENDİKASYONLARI

Kontrendikasyonu olmayan tüm prematüre bebeklere doğumdan hemen sonra enteral beslenme başlanabilir.

#### Enteral beslenme kontrendikasyonları<sup>140-142</sup>:

- Ağır solunum sıkıntısı (Solunum sayısı >80/dk)
- Konjenital malformasyonlara bağlı GİS obstrüksiyonları
- NEK tanısı
- Yüksek inotrop tedavi desteği gerektiren hemodinamik düzensizlik ve çok tablosu
- Çoklu organ yetmezliği

## 4. EMERЕК BESLENEMEYEN PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME

### 4.1. Orogastrik (OGS) veya Nazogastrik Sonda (NGS) ile Besleme Endikasyonları Nelerdir?

Orogastrik veya NGS ile beslemenin başlıca endikasyonları şunlardır<sup>22,29,142</sup>:

- Gebelik haftası < 32-34 hafta olan prematürelere
- Emme /yutma disfonksiyonu olanlar veya ağızdan beslenemeyenler
- Kraniyofasiyal anomaliler nedeniyle ememeyenler
- Solunum sayısı 60-80/dk arasında olan respiratuar distres sendrom (RDS)' lu bebekler
- Ağızdan yetersiz beslenenlerde ek destek olarak

### Orogastrik sonda ile mi, nazogastrik sonda ile mi besleyelim?

#### Kanıtlar:

1. Nazogastrik ya da orogastrik yolla beslenmenin birbirlerine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt bulunamamıştır (Kanıt düzeyi 2)<sup>143-146</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Emerek beslenemeyen prematüre bebekler OGS ya da NGS ile beslenebilirler. Solunum sıkıntısı varlığında özellikle OGS tercih edilir (C).
- Beslenme sondası olarak, geniş pH aralıklarında dayanıklı, en iyi performansı sağlayan, prematüre bebeğin fragil dokularını travmatize etmeyen, iç çapı geniş ve gerilmeye dayanıklı sonda seçilmeli, silikon veya poliüretan ince sondalar tercih edilmelidir (D).

### 4.2. Gastrostomi Kimlere Uygulanabilir?

Uzun süre memeden ememeyecek, konjenital veya genetik anomalisi ya da ağır nörolojik hastalıkları olan bebeklerde, beslenme sondalarının aversiyon riski ve aspirasyon gibi komplikasyonlarını azaltmak ve bebeğin hastanede kalış süresini kısaltmak için gastrostomi sondası ile beslenme düşünülebilir<sup>14,147</sup>. Hangi bebeklerin gastrostomiye ihtiyaç duyduğunu gösteren bir kılavuz bulunmamaktadır.

### 4.3. Transpilorik veya Postpilorik Beslenme Ne Zaman Denenebilir?

#### Kanıtlar:

1. Transpilorik beslenme, enerji alımı veya büyümede artış sağlamayan ve belli riskleri olan bir yöntemdir (Kanıt düzeyi 3)<sup>14,61,148</sup>.
2. Transpilorik beslenmenin, OGS/NGS ile beslenmeye üstünlüğü yoktur (Kanıt düzeyi 3)<sup>61,148,149</sup>.
3. Transpilorik beslemenin OGS/NGS beslenmeye göre daha fazla riski vardır (Kanıt düzeyi 3)<sup>14,61,148</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebeklerde OGS/NGS ile beslenme transpilorik beslenmeye tercih edilir (C).
- Transpilorik beslenme özel durumlarda kullanıldığında da en kısa zamanda gastrik yola geri dönmelidir. Kalıcı sorunları olan bebeklerde gastrostomi düşünülmelidir (D).

## 5. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME YÖNTEMLERİ

### 5.1. Aralıklı Bolus, Uzatılmış Yavaş Bolus ya da Devamlı Beslenme: Ne Zaman Uygulanmalı?

Prematürelerin enteral beslenmesinde aralıklı bolus ve devamlı beslenme (infüzyon pompası ile 24 saat) yöntemleri kullanılmaktadır. Aralıklı bolus beslenmede, verilen miktar 2-3 saat arayla graviteye bağlı (15-30 dakika) bolus, enjektörle veya infüzyon pompasıyla yavaş bolus (15 dakika) veya infüzyon pompası ile uzatılmış yavaş bolus (1 saat) olarak verilir<sup>150</sup>.

Enteral beslenme yöntemleri konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 1'** de sunulmuştur.

#### Kanıtlar:

1. Aralıklı graviteye bağlı bolus beslenmenin, devamlı beslenmeye hafifçe üstün olduğu ve tercih edilebileceği, ancak daha fazla çalışma gerektiği bildirilmektedir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>146,150-154</sup>.
2. Gastroözofageal reflüsü (GÖR) olan prematüre bebeklerde, aralıklı ya da devamlı beslenme yöntemlerinin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli çalışma yoktur (Kanıt düzeyi 2)<sup>155</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Aralıklı graviteye bağlı bolus beslenme, devamlı beslenmeye tercih edilmelidir (B).
- Aralıklı beslenmeyi tolere edemeyen doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde öncelikli olarak bir saat süre ile uzun bolus ve yine tolere edemez ise devamlı beslenme denenebilir (C).

### 5.2. Beslenme Aralıkları Nasıl Olmalı?

#### Kanıtlar:

1. Beslenmenin 2 ya da 3 saat ara ile yapılmasının tam enteral beslenmeye geçiş süresine ve diğer kısa dönem prognozlara etkisi gösterilmemiştir (Kanıt düzeyi 2++)<sup>146,156-159</sup>.
2. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde 2 saat aralıkla beslenme, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırabilir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>157,159</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebeklerin, hemşirelerin iş yoğunluğu fazla olan ünitelerde ve bebeklerin daha az ellenmesi açısından 3 saat aralarla beslenmesi uygun olur (D).
- Sadece 1000 gram altındaki bebeklerin 2 saatte bir beslenmeleri önerilebilir (C). Bu bebeklerde, izlemde beslenme sorunu yaşanmadığında 3 saatte bir beslenmeye geçilebilir (D).

## 6. PREMATÜRE BEBEKTE ENTERAL BESLENMEYE BAŞLAMA, ARTIRMA VE TAM ENTERAL BESLENMEYE GEÇİŞ

Yüksek riskli, ÇDDA ve ADDA bebeklerde, enteral beslenmeye başlama ve özellikle artırmanın nasıl olması gerektiği halen tartışılmaktadır<sup>4,57,160</sup>. **Bu rehberde 2018 Rehberinden farklı olarak TND Beslenme Grubunun, <750 gram bebekler için MEB'in başlanması, sürdürülmesi ve enteral beslenmenin artırılmasına ilişkin önerileri uzman görüşü olarak eklenmiştir.**

### 6.1. Orofarengeal Kolostrum (Bukkal kolostrum, Oral immünoterapi) Uygulanmalı mı?

**2018 Rehberinde enteral beslenme ilerleyinceye kadar 3 saat ara ile bukkal kolostrum uygulama önerisi, bebek emerek beslenene kadar sürdürülmesi şeklinde değiştirilmiştir.**

Orofarengeal kolostrum (OFK) konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 2'** de sunulmuştur.

#### Kanıtlar:

1. Orofarengeal kolostrum uygulanması, doğum sonrası hemen başlanacak şekilde 0,2-0,5 mL kolostrumun 2-4 saatte bir ağız/yanak içine verilmesi ve bu uygulamanın bebek emerek beslenene kadar sürdürülmesidir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>161-163</sup>.
2. Kolostrum ile oral immünoterapinin prematüre bebeklerde, NEK, geç başlangıçlı sepsis ve mortaliteyi azaltıcı etkisi net değildir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>161,164-168</sup>. Ancak verilerin son yıllarda yapılan RKÇ'lerin de eklenerek değerlendirildiği meta-analizlerde, OFK uygulamasının, NEK ve geç başlangıçlı sepsis sıklığını azalttığı (Kanıt düzeyi 1+), mortaliteyi azaltabileceği (Kanıt düzeyi 1-) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresini kısaltabileceği (Kanıt düzeyi 1+) gösterilmiştir<sup>128,162,163,169</sup>.
3. Bildirilen herhangi bir yan etkisinin olmaması nedeniyle, prematüre bebeklere OFK verilmesi, duygusal ve immünolojik açıdan faydalı ve güvenilir görünmektedir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>128,161,163,165-167,169</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Orofarengeal kolostrum uygulamasının, doğum sonrası hemen başlanarak bebek emerek beslenene kadar sürdürülmesi düşünülebilir (B).

### 6.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalıdır?

Enteral beslenmeye başlarken bebeklerin gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve risk gruplarına dikkat edilir (Tablo 6)<sup>156,170</sup>.

#### 6.2.1. Enteral Beslenmede Risk Grupları Nelerdir?

Prematüre bebekler risk faktörlerine göre yüksek, orta ve düşük riskli bebekler olarak ayrılır.

##### **Yüksek riskli bebekler**<sup>140,141,149,171</sup>

- Gebelik haftası < 28 hafta ve doğum ağırlığı < 1000 gram olan bebekler
- Prematüre SGA (doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre küçük) ve/veya İUBK olan bebekler (< 2 persantil ve < 34 hafta)
- Gebelik haftası < 29 hafta ve antenatal Doppler incelemesinde umbilikal arter diyastol sonu (UADS) akım kaybı/ters akım varlığı
- Antenatal Doppler' de orta serebral arterde akım artışı (hipoksiye bağlı redistribüsyon, beyin koruyucu etki)
- Hemodinamik instabilite (ağır hipotansiyon, ventilatörde izlenen stabilize edilememiş bebekler)
- NEK veya gastrointestinal cerrahi geçirmiş bebekler
- Belirgin çoklu organ disfonksiyonu ile giden perinatal hipoksi-iskemi
- Ağır anemi
- Doğuştan bağırsak malformasyonları (omfalosel, gastroşizis, vb).

### **Orta risk:**

- 28-31<sup>6/7</sup> hafta ve yüksek risk kriterlerini taşımayanlar

### **Düşük risk:**

- ≥ 32 hafta ve risk taşımayanlar

## **6.2.2. Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenme Nasıl Başlanır?**

Orta ve yüksek riskli bebeklere enteral beslenme, doğumdan hemen sonra minimal enteral beslenme (MEB) şeklinde başlanmalıdır. Düşük riskli ve gestasyon haftası > 32 hafta olan bebeklerde beslenmeye 30-60 mL/kg ile başlanabilir<sup>156,170</sup>.

## **6.2.3. Minimal Enteral Beslenme (Trofik Beslenme): Ne Zaman ve Nasıl Başlanır?**

Klinik olarak stabil tüm prematüre ve ÇDDA bebeklere doğum sonrası kolostrum en erken zamanda temin edilmeli ve en kısa sürede- ilk 24 saat içinde, MEB başlanmalıdır (Tablo 6)<sup>156,170</sup>. Önerilen miktar 12-24 mL/kg/gün'dür<sup>160,170</sup>. İlk tercih anne sütü (kolostrum) olup 72 saat beklenebilir. **Yeni rehberde, 2018 Rehberine göre, MEB'e başlamak için kolostrumun 48 saat yerine 72 saate kadar beklenmesi önerilmiştir.** Ancak izleyen ekibin anne sütünün mümkün olduğunca erken temini konusunda anne ve aileyle yakın iletişim halinde olması gerekir.

Minimal enteral beslenme konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 3'** te sunulmuştur.

### **Kanıtlar:**

1. Minimal enteral beslenme, mümkün olan en kısa sürede (0-72 saat içinde) başlanacak şekilde, az miktarda (12-24 mL/kg/gün) kolostrum ile, miktarda artış yapmadan ilk 3-7 gün bağırsağın beslenmesidir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>156,167,172,173</sup>.
2. Erken (ilk 72 saatte) başlanan MEB'in mortaliteyi azalttığı (Kanıt düzeyi 1+), sepsis riskini azaltabileceği (Kanıt düzeyi 1-), NEK ve intraventriküler kanama (İVK) riskini artırmadığı (Kanıt düzeyi 1-), beslenme intoleransı ve doğum ağırlığını yakalamaya etkisinin çok az olduğu (Kanıt düzeyi 2++) gösterilmiştir<sup>174,175</sup>.
3. Doğumdan itibaren aç bırakma ya da herhangi bir süre MEB yapmanın, hemen beslenmeye başlayıp artırmaya göre kesin bir avantajı bulunmamıştır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>160,173,176-179</sup>.
4. Yeterli çalışma olmadığından doğum ağırlığı 1000 gram altı olan ve yüksek riskli prematüre bebeklerde MEB süresi 4-7 güne kadar uzatılabilir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>156,171,180,181</sup>.

### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Çok DDA bebeklere, doğumdan sonra mümkün olduğunca erken kolostrum ile MEB ve OFK uygulaması başlanmalıdır (B).
- Minimal enteral beslenmeye başlanması, İUBK, UADS akım kaybı/ters akım, düşük APGAR skoru, asidoz, RDS, PDA ve hemodinamik instabilite olması durumlarında bile 96 saatten fazla ötelenmemelidir (C).
- Kolostrum, 72 saate kadar elde edilemez ise, PF (dilüe edilmeden) ile MEB'e başlanabilir (C).
- Doğum ağırlığı < 750 gram bebeklerde MEB süresine bebeğin kliniğine göre karar verilir ve 4-7 güne kadar uzatılabilir (D).
- Doğum ağırlığı 750-1000 gram arası bebeklere minimal enteral beslenme 48-72 saat verilebilir (B).
- Doğum ağırlığı 1000-1500 gram bebeklerde MEB süresi 24 saat gibi kısa tutularak, bebek tolere ettiği oranda beslenme artırılabilir (20-30 mL/kg/gün) (B).
- Doğum ağırlığı 1500 grama yakın olan bebeklerde, MEB yapılmadan miktar doğrudan 20-30 mL/kg/gün başlanıp, ertesi gün artırılabilir (B).
- İlk günlerde yeterli miktarda AS yok ise önerilen alt sınırlardan başlanması ve artırılması uygundur (D).



### 6.3. Enteral Beslenme Nasıl Artırılır?

Trofik beslenmeden enteral beslenmeye geçişte ve beslenmenin artırılmasında risk gruplarına göre protokoller belirlenmektedir (Tablo 6).

#### **Artırmaya ne zaman başlayalım?**

Önceki öneriler, MEB'in 1-3 gün sürdürülmesi şeklindeyken, son yıllarda düşük riskli bebeklerde (doğum ağırlığı > 1000 gram, hemodinamik olarak stabil, doğum ağırlığı gestasyon yaşına uygun (AGA) bebekler) enteral beslenmenin daha erken artırılmaya başlanması önerilmektedir<sup>160,174,176</sup>.

Cochrane meta-analizinde, beslenme miktarını artırmaya daha geç (> 4-7 gün) başlamanın NEK ve ölüm riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Geç artırmaya başlama ile beslenme intoleransında hafif düşme görülürken, invaziv enfeksiyon riskinin arttığı bulunmuştur<sup>176</sup>.

Başlangıç günü ve günlük artışı hacmi açısından farklı yöntemlerin karşılaştırıldığı ve 39 çalışmayı (n=6982 bebek) içeren ayrıntılı bir network meta-analizde, beslenmeye erken başlanan (< 72 saat), orta miktarda volüm ile (20–30 mL/kg/gün) ve orta-erken dönemde artırılmaya başlanan (72 saat-7 gün) grupta NEK veya mortalite en düşük bulunmuştur<sup>182</sup>.

Orta ve geç prematüre bebeklerde (1500-2500 gram arasında ve 32-37 hafta) beslenmenin artırılması ile ilgili fazla çalışma yoktur. Klinik olarak stabil olan bu bebekler, genelde term bebek gibi kabul edilerek MEB yapılmadan doğrudan emerek ya da sonda ile tam enteral beslenmeye başlanır veya hızlı artırılır<sup>160,183</sup>.

#### **Yüksek riskli bebeklerde artışı hızı nasıl olmalıdır?**

Birçok çalışma ve meta-analizde riskli (IUBK, SGA, UADS akım kaybı/ters akım olan) bebeklerde de, enteral beslenmeyi yavaş ilerletmenin, daha hızlı artırmaya göre NEK, ölüm ve beslenme intoleransını azaltmadığı gösterilmiştir<sup>179,184,185</sup>. Ancak < 1000 gram bebeklerle ilgili yeterli veri olmadığından, bu bebek grubunda enteral beslenme daha yavaş ve dikkatli artırılmalı ve bebeğin kliniği dikkate alınmalıdır<sup>57,156,171,186</sup>.

Enteral beslenmenin artırılması konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 4'** te sunulmuştur.

#### **Kanıtlar:**

1. Beslenme miktarını artırmaya daha geç (> 4-7 gün) başlamanın NEK ve ölüm riskini azaltmadığı, geç artırmaya başlama ile beslenme intoleransında hafif düşme görüldüğü ve invaziv enfeksiyon riskinin arttığı bulunmuştur (Kanıt düzeyi 1)<sup>176</sup>.
2. Dördüncü günden itibaren beslenmeyi hızlı (30-40 mL/kg/gün) artırma ile yavaş (15-20 mL/kg/gün) artırma arasında NEK ve mortalite açısından bir fark bulunmamıştır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>160,184,187</sup>. Ancak yüksek riskli bebeklerden < 1000 gram ve özellikle < 750 gram olan prematürelere beslenme daha yavaş artırılmalıdır (Kanıt düzeyi 2-)<sup>57,156,171,172,180,186</sup>.
3. Hızlı artırmanın, beslenme intoleransını artırıcı etkisi yok ya da azdır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>184,187-189</sup>. Beslenmeyi hızlı artırma, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, doğum ağırlığını yakalama ve hastanede yatış süresini kısaltır ve invaziv enfeksiyonların sıklığını azaltabilir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>184,189</sup>.
4. Beslenmeye erken başlanan (< 72 saat), orta miktarda volüm ile (20–30 mL/kg/gün) ve orta-erken dönemde artırılmaya başlanan (72 saat-7 gün) bebeklerde NEK veya mortalite en düşük bulunmuştur (Kanıt düzeyi 1)<sup>182</sup>.
5. Hızlı artırmanın, nörogelişimsel sonlanım üzerine etkileri belirsizdir, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır (Kanıt düzeyi 1-)<sup>189-191</sup>.



**TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Stabil bebeklerde tolere ettikçe enteral beslenme özellikle AS alıyorsa 20–30 mL/kg/gün artırılabilir (A).
- İlk 72 saatte AS başlayıp orta miktarda volüm ile (20–30 mL/kg/gün) ve orta-erken dönemde (72 saat-7 gün) artırılmaya başlanması mortalite ve NEK riskini azalttığı için güvenlidir (A).
- Beslenmenin artırılması, risk grupları ve gebelik haftası/doğum ağırlığına göre, Tablo 6'da verilen öneriler doğrultusunda yönetilebilir (D).
- Özellikle 1000 gram altı bebeklerde, beslenme bebeğin klinik durumu ve riskleri de göz önünde bulundurularak yavaş artırılmalıdır (B).

**6.4. Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Nasıl Olmalıdır?**

TND Beslenme Grubunun prematüre bebeklerde risk gruplarına göre enteral beslenmeye başlama ve artırma önerileri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6:** TND Beslenme Grubunun Prematüre Bebeklerde Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Önerileri

İlk günden itibaren PB, MEB ve orofarengeal kolostrum başla. Ten tene temas ve non-nutritif emmeyi destekle				
Risk grupları <sup>a</sup>	Yüksek risk		Orta risk	Düşük risk
Gestasyonel yaş	< 28 hafta		28 - 31 <sup>6/7</sup> hafta	≥ 32 hafta
Doğum ağırlığı	< 750 g	750 - 999 g	1000 - 1499 g	≥ 1500 g
MEB'e Başlangıç <sup>b</sup>	MEB <sup>c</sup>	MEB	MEB/EB <sup>d</sup>	EB
Miktar (mL/kg/gün) <sup>b,e</sup>				
İlk 48 saat	10	10-20	20-30	30-60
48-96 saat	10-15	15-20	ardından artırılabilir	ardından artırılabilir
MEB'de Beslenme Aralığı (saatte bir)	4-6	3-4	3	3
MEB süresi (saat)	48-96 <sup>f</sup>	48-72	0-24	EB başla ve artır
EB'nin Artırılması <sup>e,g</sup> (mL/kg/gün)	10-15	20	20-30	30-40
EB'de Beslenme Aralığı (saatte bir)	2	2	3	3

EB: Enteral beslenme; MEB: Minimal enteral beslenme; PB: Parenteral beslenme; AS: Anne sütü

a: Bebeğin tartı ve gebelik haftası dışında taşıdığı risk faktörleri ve klinik bulguları göz önüne alınarak tablonun uygulanmasında izleyen hekim kategoriler arasında geçiş kararı verebilir.

**b: İlk tercih anne sütü (kolostrum) olup, kolostrum temini için 72 saat beklenebilir.**

c: < 1000 g (özellikle < 750 g) bebeklere MEB başlanması geciktirilebilir<sup>186</sup>.

d: Doğum ağırlığı 1000 grama yakın olan bebeklerde MEB başlanılır. Doğum ağırlığı 1500 grama yakın olan bebeklerde, MEB yapılmadan doğrudan 20-30 mL/kg/gün başlanıp, ertesi gün artırılabilir.

e: İlk günlerde yeterli miktarda AS yok ise tabloda verilen alt sınırlardan başlanır ve artırılır.

f: Doğum ağırlığı < 750 gram bebeklerde MEB süresine bebeğin kliniğine göre karar verilir ve 4-7 güne kadar uzatılabilir<sup>182</sup>.

g: Klinik olarak stabil bebeklerde rutin gastrik rezidü izlemi önerilmez.

NOT: İlk haftadan sonra günlük hesaplamalar yapılırken bebeğin doğum ağırlığı değil, günlük kilosu dikkate alınır.

## 6.5. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşılması Hedeflenen Zaman, Miktar ve Önerilen Üst Sınırlar Nelerdir?

Tam enteral beslenmede hedeflenen miktar 150-180 mL/kg/gün olup 200 mL/kg/gün' den fazla artırılamaz. Güçlendirilmiş AS veya PF alanlarda günde 150 mL/kg yeterli olabilir<sup>21,61,160</sup>.

Tam enteral beslenmede hedeflenen miktara ulaşma süresi, < 1500 gram bebeklerde 12-15 gün, ≥ 1500 gram bebeklerde 3-8 gün içinde olarak önerilmektedir<sup>171</sup>.

## 6.6. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşma Süresini Kısaltan Stratejiler Nelerdir?

Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırmaya yönelik stratejiler şunlardır<sup>57,128,192</sup>:

1. Bebek doğar doğmaz annenin memesi sağılmaya başlanmalı ve AS' nin devamlılığı için annenin olabildiğince çok bebeğin yanında olması sağlanmalı
2. Ten tene temas (kanguru bakımı), en kısa sürede (mümkün ise ilk 24 saat) başlanmalı ve sık aralıklar ile sürdürülmeli
3. Orofarengeal kolostrum verilmeli
4. Non-nutritif beslenme sağlanmalı
5. Bebek dostu YYBÜ uygulamaları ve aile merkezli bakım uygulanmalı

## 6.7. Beslenme İntoleransı Tanısı ve İzlemi Nasıl Olmalıdır?

Gastrointestinal immatürite ve dismotiliteden kaynaklanan gelişimsel beslenme intoleransı ile NEK, spontan intestinal perforasyon (SİP) ve bağırsak obstrüksiyonu gibi çeşitli durumlara bağlı ileusla ilişkili patolojik beslenme intoleransı arasında ayırım yapılmalıdır<sup>193</sup>. Ayrıntılı bilgi için **Bakınız TND - NEK Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021**.

Beslenme intoleransının literatürdeki en kapsamlı tanımı 'gastrik rezidü' (GR) miktarının önceki beslenmenin %50' sinden fazla olması, abdominal distansiyon ve/veya kusma ile kendini gösteren, enteral beslenmenin azaltılması, geciktirilmesi veya sürdürülememesidir<sup>194</sup>.

**Bu rehberde 2018 Rehberinden farklı olarak beslenme intoleransı bulgusu olmayan stabil bebeklerde gastrik rezidünün rutin takibinin yapılmaması önerisi eklenmiştir.**

Yenidoğanlarda beslenme intoleransı, spesifik olmayan şu belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir<sup>195</sup>.

### Beslenme İntoleransı Belirti ve Semptomları

- GR volümünde artış (eğer bakıldı ise bir önceki öğünün > %50)
- Abdominal distansiyon veya hassasiyet
- Karında eritem ve renk değişikliği
- Yeni başlayan kusma (özellikle safralı)
- Karın çevresinde artış
- Bağırsak anslarında belirginleşme
- Bağırsak seslerinde azalma/kaybolma
- Gaita sıklığında değişiklik
- Gaitada kan varlığı
- Apne, bradikardi ve desatürasyon

### 6.7.1. Beslenme İntoleransını Nasıl Değerlendirelim?

#### 6.7.1.1. Gastrik Rezidü Takibi Yapalım mı?

Rutin GR takibinin, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ile PB süresini uzattığı, invaziv enfeksiyon riskini artırdığı, doğum ağırlığına ulaşma süresini uzattığı ve beslenmeye ara verilme sıklığını artırdığı, taburculuk öncesi her-

hangi nedenle mortalite üzerine çok az etkili/etkisiz olduğu bildirilmiştir<sup>196</sup>. Ayrıca rutin GR takibinin NEK gelişimi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>160,197</sup>. Gastrik rezidü takibi, sadece beslenme intoleransı veya NEK'i düşündüren abdominal distansiyon, hassasiyet, kusma, kanlı gaita, apne ve ısı düzensizliği gibi klinik bulguların varlığında yapılmalıdır<sup>4,141,160,171,193,195</sup>.

#### 6.7.1.2. Artmış Gastrik Rezidüel Volüm Tanımı Nedir?

Normal kabul edilebilecek miktar konusunda fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda > 2-5 mL/kg veya önceki beslenmenin %33-50' sinden fazla olması artmış GR volümü olarak kabul edilmektedir<sup>141</sup>.

#### 6.7.1.3. Gastrik Rezidünün Renginin Önemi Var mıdır?

Rezidünün hemorajik olmasının NEK için öngördürücü olduğu, rezidünün safra renginde olmasının ise önemsiz olduğu bildirilmiştir<sup>198</sup>. Ancak özellikle klinik bulguların eşlik ettiği giderek artan veya persiste eden koyu renkli safra veya kan içeren rezidüer dikkate alınmalıdır (Şekil 1)<sup>140,198</sup>.

Süt	Limon	Hardal	Fıstık yeşili	Misket limonu	Avokado	Ispanak
Normal		Diğer belirteçlerle beraber değerlendirilmeli			Araştırılmalı	

Şekil 1: Gastrik Rezidü Renkleri<sup>140</sup>

#### 6.7.1.4. Gastrik Rezidü Bakıldığında Gelen İçerik Geri Verilmeli midir?

Safra asitlerinin kaybı nedeniyle, aşırı kan içermediği takdirde, rezidünün geri verilmesi düşünülebilir<sup>141</sup>.

#### 6.7.1.5. Karın Çevresi Ölçümü Beslenme İntoleransının Takibinde Kullanılabilir mi?

Abdominal distansiyon, non-invaziv solunum desteği alan bebeklerde de sık görüldüğünden, beslenme intoleransını öngörmede değeri düşüktür<sup>195</sup>.

#### 6.7.1.6. Bağırsak Sesleri Beslenme İntoleransının Değerlendirilmesinde Kullanılabilir mi?

Tek başına beslenme intoleransını tanımlamada değerli değildir, ancak beslenme intoleransının diğer bulguları ile birlikte kullanılabilir.

#### 6.7.1.7. Kusma Beslenme İntoleransının Bulgusu mudur?

Term bebekte safralı kusma, bağırsak obstrüksiyonu açısından uyarıcı olabilirken, prematüre bebeklerde safralı kusma gastroduodenal motilite azlığı ve GÖR'e bağlı olabilir. Beslenme intoleransını her zaman yansıtmayabilir<sup>193,199</sup>.

#### 6.7.1.8. Gaita Özelliklerine Dikkat Edilmeli midir?

Gaitada kan bulunması NEK açısından endişe verici olabilir; ancak spesifik değildir. Gaitada gizli kan testi NEK gibi patolojileri öngördürmez<sup>193,200</sup>.

#### 6.7.1.9. Lavman Beslenme Toleransını Artırır mı?

Mekonyum pasajının erken olmasının beslenme toleransını artırdığı gösterilmiştir<sup>201</sup>. Mekonyum çıkışını kolaylaştırmak için, farklı çalışmalarda karın masajı, rektal uyarı, oral kontrast madde ve lavman önerilmiş, içlerinden pratikte en çok kullanılan serum fizyolojik veya gliserin ile lavman olmuştur<sup>202,203</sup>. Lavman yapılması ve NEK ilişkisi kesin kanıtlanamamakla beraber, yararları ve riskleri konusunda yeterli bilgi birikimi ve kanıt olmadığından kullanımı ile ilgili endişeler devam etmektedir<sup>204</sup>. Bununla birlikte, özellikle İVK riskinin yüksek olduğu ilk 3 günde lavman uygulamasının daha çok sayıda RKÇ'ye dayanarak önerilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

### 6.7.1.10. Apne, Bradikardi ve Desatürasyon NEK Gelişimini Ön Görür mü?

Bu klinik bulgular, beslenme intoleransı için spesifik olmayıp farklı durumlarla ilişkili olabilir<sup>193</sup> ve NEK' e özgün diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

### 6.7.2. Beslenme İntoleransını Değerlendirmede Görüntüleme ve Monitorizasyon Yöntemlerinin Yeri Nedir?

Nekrotizan enterokolit şüphesinde sıklıkla düz radyografi ve ultrasonografi (USG)' den faydalanılmaktadır. Yorumlama gücü ve radyasyon maruziyeti direkt grafinin dezavantajları arasındadır. Ultrasonografi, NEK şüphesinde yol gösterici olabilir<sup>193</sup>.

Beslenme intoleransı ve GR takibi konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 5'** te sunulmuştur.

#### Kanıtlar:

1. Beslenme intoleransı, spesifik olmayan belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir (Kanıt düzeyi 1+) <sup>193,195,205,206</sup>.
2. Beslenme sonrası ilk yarım saat boyunca bebeğin yüzüstü pozisyonda yatırılması, mide boşalmasını hızlandırır (Kanıt düzeyi 1-) <sup>207</sup>.
3. Gastrik rezidü izlemi, prematüre bebeklerde bağırsak hasarının erken veya duyarlı göstergesi değildir (Kanıt düzeyi 2+) <sup>160,196,197,208</sup>.
4. Rutin gastrik rezidü izlemi, tam enteral beslenmeye geçiş ve PB süresini uzatır, sepsis sıklığını artırır (Kanıt düzeyi 1+), beslenmeye daha fazla ara verildiğinden doğum ağırlığına ulaşmayı geciktirir (Kanıt düzeyi 1+) <sup>160,196,209-213</sup>. NEK sıklığı ile ilişkisi sınırlıdır (Kanıt düzeyi 1+) <sup>12,160,196,197,208,212-218</sup>.
5. Aspire edilen mide içeriği ile yeniden beslenme konusunda yeterli veri yoktur (Kanıt düzeyi 3) <sup>141,219,220</sup>.
6. Beslenme intoleransının ve NEK riskinin azaltılması için AS, serum fizyolojik veya gliserin ile lavman yapılmasının yararları ve riskleri konusunda yeterli bilgi birikimi ve kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 3) <sup>221-223</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Beslenme sonrası ilk yarım saat yüz üstü yatış düşünülebilir (B).
- Klinik olarak stabil bebeklerde rutin GR izlemi önerilmez (B).
- Gastrik rezidü takibi, sadece beslenme intoleransı veya NEK'i düşündüren klinik bulguların varlığında yapılmalıdır (B).
- Gastrik rezidü bakılan bebeklerde, aspire edilen mide içeriğinin, aşırı kan ve çok yoğun safra içermediği takdirde, geri verilmesi düşünülebilir (D).
- Anne sütü, serum fizyolojik veya gliserin ile lavman yapılmasının yararları ve riskleri konusunda yeterli bilgi birikimi ve kanıt yoktur (D).

## 7. PREMATÜRE BEBEĞİN EMEREK BESLENMEYE GEÇİŞ SÜRECİ

İntrauterin hayatta 28. haftada arama, emme ve yutma reflekslerinin, 32. haftada ise öğürme refleksi ve non-nutritif emmenin olduğu bilinmektedir. Ancak, eş zamanlı emme-yutma-solunum koordinasyonunun oluşmasıyla birlikte, emmenin başlayıp sürdürülmesi bebekten bebeğe değişmekle beraber, genellikle 34. haftadan sonra olmaktadır<sup>146,224, 225</sup>.

**Bu rehberde 2018 Rehberinden farklı olarak, biberondan kaçınarak erken dönemden itibaren tercihan boşaltılmış anne memesi ile, anne yok ise emzik ile non-nutritif beslenmenin yapılması TND Beslenme Grubunun uzman görüşü olarak vurgulanmıştır. Memeden emmeye başlama ve sürdürmenin değeren-**

**dirilmesinde uzman görüşü olarak 'Preterm Bebek Emzirme Davranış Ölçeği'** (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale) (PIBBS)<sup>226</sup>, **LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği**<sup>227,228</sup> ve **'Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği'** (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale)(POFRAS)<sup>229,230</sup> 'nin kullanılması önerilmiştir. Hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük prematüre bebeklerde taburculuğa kadar "duyarlı beslenme" yöntemi yerine, "saatleri programlanmış beslenme" yönteminin kullanılması önerilere eklenmiştir. Ayrıntılı bilgi için **Bakınız TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Kitabı 2024.**

### **Kanıtlar:**

1. Bebeğin emerek beslenmesini kolaylaştıran girişimlere, bebeğin gestasyonel yaşına bakılmaksızın başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 3+)<sup>146,231</sup>.
2. Non-nutritif beslenmeye, boşaltılmış (sağılmış) anne memesi ile mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>57,232</sup>.
3. Non-nutritif beslenme tamamen emerek beslenmeye geçiş süresini kısaltır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>233,234</sup>.
4. Ten tene temas (kanguru bakımı), taburculukta ya da postmenstrüel (PM) 40-41. haftada mortalite riskini, nozokomiyal enfeksiyon/sepsisi, hipotermiyi ve hastanede yatış süresini kısaltmaktadır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>235,236</sup>.
5. Oral stimülasyon uygulamaları yararlı olabilir (Kanıt düzeyi 3)<sup>237-239</sup>.
6. Emerek beslenmeye başlanırken, ilk tercihin boşaltılmış anne memesi olması ve takviye gerektiğinde biberon kullanılmaksızın diğer yöntemlerin (fincan, enjektör, damlalık gibi) kullanılmasının, taburculukta ve 6. ayda memeden emzirme devamlılığını artırdığı gösterilmiştir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>240,241</sup>.
7. Biberonla veya fincanla beslenmenin birbirine üstünlük ve zorlukları vardır. Fincanla besleme oromotor gelişimi hızlandırır ve meme başı karmaşasını en aza indirir. Ancak ünite deneyimi gerektirir. Biberonla besleme sıklıkla daha pratik bulunmaktadır<sup>126,240,241</sup>.
8. Beslenme aralıklarının, bebeğin gösterdiği açlık işaretlerine göre yapılmasının (duyarlı besleme), tam enteral beslenmeye geçişi (düşük kanıt düzeyi) ve hastane yatışını kısalttığı (çok düşük kanıt düzeyi), bununla beraber, yatış süresince ve taburculuktaki tartı alımını da azalttığı (çok düşük-düşük kanıt düzeyi) ve diğer morbiditele- re etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 2)<sup>57,242-244</sup>.

### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Ten tene temas (kanguru bakımı), bebeğin gestasyonel yaşına bakılmaksızın her bebeğe başlanmalıdır (A).
- Emerek beslenmeye başlama zamanına, bebeğin genel durumuna ve becerisine göre karar verilmelidir. Genellikle 32. haftadan itibaren emerek besleme denemeleri başlanabilir (D).
- Non-nutritif beslenmeye boşaltılmış anne memesi veya anne yok ise emzik ile başlanmalıdır (B).
- Emerek beslenme denemelerine anne memesi ile başlanması tercih edilmeli, mümkün olduğunca biberondan kaçınılmalıdır. Ünitelerin deneyimi ve bebeğin emme becerisi göz önünde bulundurularak kapla/enjektörle besleme gibi alternatif yöntemler denenebilir. Ancak bu konuda yeterli deneyim olmayan ünitelerde biberon kullanımı da pratik olabilir (B).
- Hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük prematüre bebeklerde taburculuğa kadar "duyarlı beslenme" yöntemi yerine, "saatleri programlanmış beslenme" yönteminin kullanılması önerilir (D).

## 8. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜNÜN GÜÇLENDİRİLMESİ

### 8.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları Nelerdir?

Prematüre bebeklerin term bebeklere göre büyüme için gerekli protein, enerji ve mineral ihtiyaçları daha fazladır<sup>4,21</sup> ve yeterli desteğin verilememesi büyüme ve nörogelişimi olumsuz etkilemektedir. Prematüre bebekler için AS'nin mineral içeriğinin yetersiz olduğu, özellikle 2. haftadan sonra protein ve kalorinin de ihtiyacı karşılamadığı bilinmektedir (**Bakınız Ekler I, Tablo 1**). Bu nedenle ÇDDA bebeklerde AS'nin güçlendirilmesi tartışmalı olmakla beraber, önerilmektedir. Ancak, günümüzde kullanılan güçlendiricilerin içeriği, başlama ve sonlandırma zamanı konusunda kesin bir fikir birliğine varılamamıştır<sup>61</sup>.

Cochrane 2020 meta-analizinde AS'nin hastanede yatarken çoklu bileşenli güçlendiricilerle güçlendirilmesinin, kilo alımını (1,76 g/kg/gün), boy uzamasını (0,11 cm/hafta) ve baş çevresini (0,06 cm/hafta) düşük orta kanıt düzeyinde olumlu etkilediği, NEK üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>245</sup>. Meta-analize alınan çalışmaların olgu sayılarının az ve metodolojik olarak zayıf oldukları belirtilmiş, erken dönemde kazanılan kilo, boy ve baş çevresinin büyüme hızındaki artışın ve tam ispatlanamamış olan kemik mineralizasyonundaki olumlu etkinin, süt çocukluğunda devam etmediği görülmüştür<sup>245</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü ve bazı otoriteler, AS güçlendiricilerinin büyümeye az etkili olması ve nörogelişime olumlu etkisinin gösterilememiş olması nedeniyle, rutin kullanılmamasını, ÇDDA bebeklere olgu bazında değerlendirilerek verilmesini önermişlerdir<sup>57,61,128</sup>.

**2018 rehberinde < 1500 gram bebeklerde rutin başlanması, < 2000 gram bebeklerde opsiyonel olarak başlanabileceği belirtilmişti. Ancak son yıllarda yakın ve uzun döneme yansıyan etkileri ile ilgili güçlü kanıtların olmaması ve inek sütü proteini çekincesi nedeniyle eskisi kadar güçlü önerilememektedir.**

### 8.2. Anne Sütü Güçlendiricilerinin İçeriği Nasıldır?

Güçlendiriciler, tek bileşenli (protein, glukoz polimerleri ya da malto-dekstrinlerden oluşan karbonhidratlar ve orta zincirli ya da uzun zincirli yağlar) veya çoklu bileşenli (glukoz polimerleri, protein, mineral ve vitaminlerin farklı kombinasyonlarında) olabilir. Prematüre bebeklerde AS'nin güçlendirilmesinde çoklu bileşenli güçlendiricilerin kullanılması önerilmektedir.

Günümüzde kullanılan AS güçlendiricileri, inek sütü (İS) kökenli ya da insan AS kökenlidir. İnek sütü kökenli ürünler, toz veya sıvı güçlendiriciler şeklindedir<sup>37,246</sup>. Güncel literatürde, enfeksiyon riski nedeniyle, özellikle Amerika'da sıvı güçlendiricilerin toz olanlara tercih edilmesi yönünde bir eğilim vardır<sup>128</sup>. Ülkemizde sadece toz şeklinde, iki adet İS kökenli çoklu bileşenli güçlendirici bulunmaktadır. Bu ürünlerden ilki olan Eoprotin (Aptamil), (1 silme ölçek Eoprotin=1 g), 200 gramlık tek kutu halinde olup, hazırlanma önerisi, 100 mL AS'ye 4 ölçek katılmasıdır. Diğer ürün ise, SMA Anne Sütü Zenginleştirici (Nestle) 1 gramlık saşeler halinde paketlenmiş olup, 1 kutuda 72 saşe bulunmaktadır. Hazırlanma önerisi 100 mL AS'ye 4 g (4 adet saşe) katılması şeklindedir. İki ürünün içerikleri için **Bakınız Ekler II, Tablo 2**.

İnek sütü proteini ile erken tanışmanın yaratacağı kısa ve uzun dönem sorunlar nedeniyle AS'den elde edilen güçlendiriciler gündeme gelmiştir. ESPGHAN, NEK riskini azaltabileceği düşüncesi ile AS kökenli güçlendiricilerin düşük kanıt düzeyine karşın kullanılabilirliğini, ancak rutin kullanımı için henüz öneride bulunulamayacağını belirtmiştir<sup>4,36</sup>. Ülkemizde AS kökenli güçlendirici bulunmamaktadır.

### 8.3. Anne Sütünün Güçlendirilmesinin Endikasyonları, Başlama/Kesme Zamanı ve Yöntemleri Nelerdir?

#### 8.3.1. Endikasyonlar Nelerdir?

Aşağıda AS'yi güçlendirmede farklı otoritelerin önerileri sunulmuştur:

- 1500 gramdan ve 32 haftadan küçük bebekler<sup>141,153</sup>
- 1800-2000 gram altı ve 34-35 haftadan küçük olup, AS'nin 180-200 mL/kg/güne artırılmadığı bebekler<sup>141,247</sup>



- 1800-2000 gram altı ve 34 haftadan küçük doğup, hedef büyümeye ulaşamayan (günde < 15 g/kg' dan az tartı alan) ve BUN değeri < 10 mg/dL olanlar<sup>141,247</sup>
- Sıvı kısıtlaması nedeniyle yeterli enerji ve protein verilemeyen bebekler (BPD, konjenital kalp hastalıkları gibi)
- İUBK olan ve doğum ağırlığı < 10 persantil olan prematüre bebekler<sup>141</sup>
- Doğum ağırlığı < 1800-2000 gram olan prematürelere (AAP)<sup>14</sup>
- Doğum ağırlığı < 1800 gramdan düşük bebekler, ya da önerilen miktarlarda beslendiği halde, büyüme geriliği saptanan prematürelere (ESPGHAN 2022)<sup>36</sup>
- Doğum ağırlığı < 1500 gram ya da < 32 hafta bebeklere olgu bazında değerlendirilerek (rutin değil) (DSÖ-2022)<sup>57</sup>
- Doğum ağırlığı < 1800 gramdan düşük prematürelere, enteral beslenme 50-80 mL/kg/güne ulaştığında bireyselleştirilmiş güçlendirme (Avrupa Süt Bankası (European Milk Bank Association)(EMBA))<sup>37</sup>
- İngiltere' de ise rutin güçlendirme önerilmemektedir. Günde en az 200 mL/kg AS alan, araya giren başka bir hastalığı ve kronik sodyum eksikliği olmadığı kanıtlanan bebeklerde, günlük 14 g/kg' dan az kilo alımı ile protein alımının azlığına işaret eden BUN < 4,2 mg/dL (1,5 mmol/L) olması durumunda, güçlendirme önerilmektedir. Eğer çoklu bileşenli güçlendirici başlanmıyor ise, tüm ÇDDA prematüre bebeklere AS ile beraber rutin olarak enteral beslenme 10 mL/kg/gün iken başlanıp artırılacak şekilde oral fosfor desteği (günde iki kez 0,5-1 mmol dozunda) verilmesi önerilmektedir<sup>61,248</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- 1500 gramdan ve 32 haftadan küçük bebekler (C)
- 1800 gram altı ve 34 haftadan küçük olup, hedef büyümeye ulaşamayan, BUN değeri < 10 mg/dL olan bebekler (D)
- Sıvı kısıtlaması nedeniyle yeterli enerji ve protein verilemeyen bebekler (BPD, konjenital kalp hastalıkları gibi) (D)

### 8.3.2. Ne Zaman Başlanmalıdır?

Bu sorunun cevabı net değildir ve klinik pratikte kanıta dayalı olmayan farklı uygulamalar yapılmaktadır. ESPGHAN 40-100 mL/kg/güne ulaşıldığında AS' nin güçlendirilmesini önermektedir<sup>36</sup>.

### 8.3.3. Güçlendirilmiş Anne Sütü Ne Kadar Saklanabilir?

Yenidoğanda oral tolere edilebilen ozmolalite 400-480 mOsm/kg aralığındadır<sup>66,249</sup>. Anne sütüne güçlendirici ve ilaç katılmasının ozmolalitede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir<sup>247,249</sup> (**Bakınız Ekler I, Tablo 3**). Güçlendiriciler, AS ozmolalitesini %50 artırır; +4 derecede 24 saat saklandığında ozmolalite %10 daha artar<sup>65,250</sup>.

Kontaminasyon riski ve bekledikçe artan ozmolalite nedeniyle bebeğin tükettiği miktara göre, güçlendirme küçük volümlerde yapılmalı ve buzdolabında +4 derecede saklanan güçlendirilmiş AS, 24 saat içinde tüketilmelidir<sup>251</sup>.

### 8.3.4. Anne Sütünü Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

Anne sütü, standart veya bireyselleştirilmiş (hedefe yönelik ve ayarlanabilir) olarak güçlendirilebilir. Cochrane meta-analizinde, bireyselleştirilmiş güçlendirme ile standart güçlendirmeye göre kilo, boy ve baş çevresinde daha fazla artış sağlanmıştır. Her iki bireyselleştirilmiş yöntem arasında ise kesin bir üstünlük kanıtlanmamıştır<sup>252</sup>.

**Standart güçlendirmede;** AS' nin içeriğine bakmadan her 100 mL AS' ye 4 gram güçlendirici katılır<sup>37</sup>.

**Hedefe yönelik bireysel güçlendirmede;** AS, cihaz ile günlük ya da haftada iki kez analiz edilerek protein içeriği ölçülür ve ideal protein miktarı hedeflenerek ekleme yapılır<sup>37</sup>.

**Ayarlanabilir bireysel güçlendirmede;** bebeğin serum BUN değerleri haftada bir ölçülerek güçlendirme uygulanır<sup>37</sup>.

### 8.3.5. Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Ne Zaman Eklenmelidir?

Güçlendirilmiş AS almalarına rağmen, yavaş büyüyen ve BUN < 10 mg/dL olan ÇDDA bebeklere protein eklenmesi gerekebilir. Asıl hedeflenen, BUN değerinin 10-16 mg/dL arasında tutulmasıdır<sup>37</sup>. Güçlendirilmiş AS'ye 4,5 g/kg/günü geçmeyecek şekilde protein eklenir (Tablo 7)<sup>37,253</sup>. Ülkemizde bu amaçla kullanılacak tek preparat Protein Supplement (Aptamil) olup, 1 gramlık saşeler halinde (1 kutuda 50 saşe) paketlenmiştir (**Bakınız Ekler I, Tablo 4**).

**Tablo 7:** Çoklu Güçlendirici ile Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Eklenmesi<sup>253</sup>

Kan Üre Nitrojen (BUN)	Ayarlama		
<10 mg/dL (3,5 mmol/L)	Protein ile güçlendirme başla veya bir sonraki basamağa geç		
10-16 mg/dL (3,5-5,7 mmol/L)	Değişiklik yapma		
>16 mg/dL (5,7 mmol/L)	Protein ile güçlendirmeyi azalt		
Güçlendirici/Suplement	Eklenecek protein miktarı (g/dL Anne Sütü)		
Basamak	+1	+2	+3
Protein Supplement, g/100 mL	0,4	0,8	1,2

### 8.3.6. Emzirilen Bebeğe Güçlendirici Nasıl Verilebilir?

Genellikle güçlendiriciler sağılmış AS'ye eklenmektedir. Alternatif olarak memeyi emmekte olan bebeklere eş zamanlı olarak güçlendiriciler bir adaptör ara parça ile (Finger Feeder) ile de verilebilir (**Bakınız TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Kitabı - 2024**)<sup>254</sup>.

### 8.3.7. Güçlendirme Ne Zaman Kesilmelidir?

İyi büyüyen bebeklerde annesini tamamen emmeye başlayınca, bazı ünitelerde ise bebeğin tartısı 1800-2000 gram olunca ya da taburculuk sırasında güçlendirme kesilir. Bir diğer öneri ise, bebeğin tartı, boy ve baş çevresi ölçümlerinin, PM hafta ve cinsiyete uygun büyüme eğrilerinde 25-50. persantile ulaşıldığında (SGA bebeklerde 10. persantile ulaşıncaya), güçlendiricilerin aşamalı olarak kesilmesidir<sup>255</sup>.

Ancak büyümeyi yakalayamayan, metabolik kemik hastalığı riski olan ya da BPD'li bebeklerde PM 40-52 haftaya kadar ve bazen daha uzun süre devam edilir<sup>37,247</sup>. Güçlendirmenin sürdürülmesi kararı, taburculuk sonrası beslenme bölümünde sunulan algoritma uyarınca verilebilir (**Bakınız Bölüm 14. Taburculuk Sonrası Beslenme**).

Anne sütünün güçlendirilmesi konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 6'** da sunulmuştur.

### Kanıtlar:

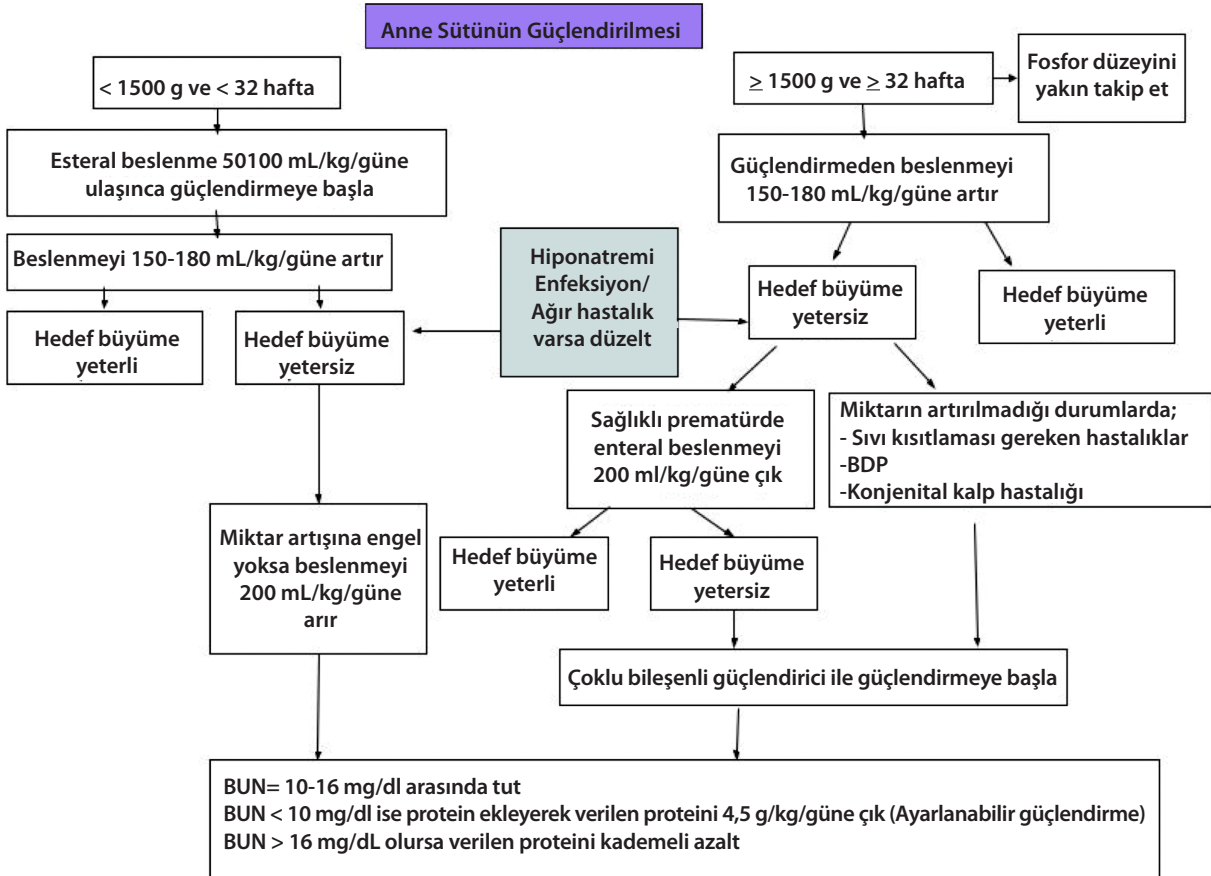
1. Prematüre AS' nin besin içeriğini mevcut güçlendiricilerle desteklemek uygun bir yaklaşımdır (Kanıt düzeyi 1+) <sup>37,128,245,256-258</sup>.
2. Güçlendirmeye başlamanın optimal zamanı kesin değildir, ancak erken başlanması, geç başlanması kadar güvenlidir ve kümülatif besin eksikliğini azaltma ve kemik mineralizasyonunu destekleme açısından yararlı olabilir (Kanıt düzeyi 2+) <sup>37,245,258-262</sup>.
3. Bireyselleştirilmiş (hedefli veya ayarlanabilir) güçlendirme stratejileri, standart güçlendirmeye üstündür ve AS' deki değişken protein içeriklerini karşılayabilir. Ancak, bireyselleştirilmiş (hedefli veya ayarlanabilir) stratejilerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (Kanıt düzeyi 2+) <sup>37,252,253</sup>.
4. Anne sütü güçlendirildiği halde büyümeyen ve BUN < 10 mg/dL olan prematürelere 4,5 g/kg/günü geçmeyecek şekilde protein eklenebilir (Kanıt düzeyi 3) <sup>37,38,253,263</sup>.



5. Anne sütünden elde edilmiş güçlendiricilerin kullanımı NEK sıklığını azaltabilir, ancak kanıtlar yeterli değildir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>36,264,265</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Anne sütünün Şekil 2' deki algoritmaya göre güçlendirilmesi uygundur (D).
- Çok DDA (< 1500 g) ve < 32 hafta doğan prematüre bebeklerde, enteral beslenme 50-100 mL/kg'a ulaşınca güçlendirmeye başlanabilir (C).
- Doğum ağırlığı 1500-1800 gram ve izlemde büyümesi yetersiz, BUN < 10 mg/dL olan bebeklerde AS güçlendirilebilir (D).
- Anne sütü güçlendirildiği halde büyümeyen ve BUN < 10 mg/dL olan prematürelere 4,5 g/kg/gün geçmeyecek şekilde protein eklenebilir (D).
- Çoklu bileşenli güçlendiricilerin kullanımı önerilir (A).
- Bireyselleştirilmiş (hedefli ya da ayarlanabilir) güçlendirme önerilir (A).
- Günümüz koşullarında ülkemizde olmadığı için donör AS' nin güçlendirilmesi ya da AS kökenli güçlendiriciler ile ilgili öneride bulunamamaktayız.



**Şekil 2:** Prematüre Bebeklerde Anne Sütünün Güçlendirilmesi<sup>36,37,61,247</sup>

## 9. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜ YOKLUĞUNDA BESLENMESİ

Annelerin kendi sütü prematüre bebekler için ilk seçenek olmalıdır<sup>4,125-128</sup>. Ancak AS olmadığında ya da zorunlu durumlarda, 'Süt Bankası' olan ülkelerde donör (banka) AS, eğer süt bankası yoksa, prematüre bebeklerin ihtiyaçlarına uygun hazırlanmış PF' lerinin verilmesi gerekebilir<sup>4</sup>. Pastörizasyon ile makro besin ve biyoaktif madde içeriğinde değişiklik olmakla beraber, pastörize donör sütü, PF' ye göre NEK riskini azaltmaktadır<sup>266</sup>. Ülkemizde AS bankası bulunmamaktadır.

Anne sütü olmadığında prematüre bebeklerin ihtiyaçlarına uygun PF genellikle taburculuğa veya 2,5 kilo olunca kadar kullanılır<sup>267</sup>. Güçlendirilmemiş AS' ye göre daha hızlı büyüme sağlarlar, ancak nörogelişimsel avantajları yoktur<sup>268</sup>. Anne sütü ile karşılaştırıldığında, formül mamalar NEK riskini artırır<sup>269</sup>. Prematüre mamalardaki artmış kalsiyum, fosfor ve vitamin içerikleri, büyüme ve vücut kompozisyonuna olumlu katkıda bulunur; nörogelişimsel sonuçlarda standart term formül mama (SF)' ye göre iyileşme sağlar<sup>270</sup>. Prematüre formül mamaları ile ilgili ayrıntılı bilgi için **Bakınız TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Kitabı - 2024**.

Hidrolize PF'lerin gastrointestinal toleransı artırır, ÇDDA ve ADDA bebeklerde erken büyümeyi hızlandırabildiği ve enfeksiyon riskini azaltabildiği ileri sürülmüştür<sup>271-275</sup>. Cochrane 2019 meta-analizinde, beslenme intoleransı ve NEK sıklığı üzerine etkisinin kanıtlanmadığı (düşük kanıt düzeyi) bildirilmiştir<sup>276</sup>. Prematüre beslenmesinde hidrolize formüllerin beslenme toleransına etkisini araştıran yeni bir meta-analizde ise, SF' lere göre hidrolize formüllerin beslenme intoleransını azalttığı ve tam enteral beslenmeye geçişi kısalttığı gösterilmiştir<sup>277</sup>. ESPGHAN uzman görüşü doğrultusunda, AS yokluğunda, ÇDDA bebeklerde erken enteral beslenmede, özellikle beslenme intoleransı varlığında prematüreler için üretilmiş hidrolize formüllerin denenebileceğini bildirmiştir<sup>65</sup>. Ancak ülkemizde prematüreler için üretilmiş hidrolize formül mevcut değildir.

### Kanıtlar:

1. Doğum ağırlığı < 1500 gram ve < 32 hafta bebekler için AS olmadığında PF' ler kullanılabilir (Kanıt düzeyi 2)<sup>22,57,267</sup>.
2. Prematüre formül mama ile, AS' ye göre, beslenme intoleransı, sepsis ve NEK riski daha fazladır (Kanıt düzeyi 1++)<sup>267,269</sup>.
3. Prematüre formül mamalar, güçlendirilmemiş AS' ye göre daha hızlı büyüme sağlarlar, ancak nörogelişimsel avantajları yoktur (Kanıt düzeyi 1+)<sup>268,269</sup>.
4. Prematüre formül mamalar, SF' lere göre, tartı alımı, baş çevresi artışı ve nörogelişimde fayda sağlayabilir, mortalite ve NEK açısından aralarında fark olmadığı ya da çok az olduğu bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 2)<sup>57</sup>.
5. Yenidoğanda oral tolere edilebilen ozmolalite 400 - 480 mOsm/kg aralığındadır. Bebeğe verilecek süt ürünlerinin ozmolaritesi < 400 mOsm/L (osmolalite < 450 mOsm/kg) olmalıdır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>249,278,279</sup>.
6. Ozmolalitesi üst sınırdaki kullanıma hazır formül mamalara demir, vitamin veya sodyum eklendiğinde, yüksek ozmolalite nedeniyle riskli olabilir (Kanıt düzeyi 4)<sup>249,278</sup>.
7. Hidrolize proteinli PF' ler, prematüre bebeklerde, gastrointestinal geçiş süresini kısaltır ve enteral beslenmenin ilerletilmesini kolaylaştırır (Kanıt düzeyi 1+)<sup>65,272-274,277</sup>.
8. Hidrolize proteinli PF' lerin uzun dönem sonuçları iyileştirdiğine dair veri yoktur (Kanıt düzeyi 3)<sup>276,277,280</sup>.

### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Annelerin kendi sütü prematüre bebekler için ilk seçenek olmalıdır (A).
- Doğum ağırlığı < 1500 gram ve < 32 hafta bebekler için, AS olmadığında PF' ler kullanılabilir (B).
- Doğum ağırlığı > 1500 gram bebekler için, PF veya SF kullanılabilir (C).

## 10. PREMATÜRE BEBEK BESLENMESİNDE İMMÜN DESTEKLEYİCİLERİN KULLANIMI

2018 Rehberinden farklı olarak, ESPGHAN 2022<sup>4</sup> önerilerine paralel şekilde, DHA' ya ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri, ARA ve EPA için de günlük alım önerileri de yeni rehberde eklenmiştir.

### 10.1. Prebiyotikler

Anne sütü oligosakkaritleri, laktoz ve lipidlerden sonra AS' deki en büyük miktardaki bileşendir<sup>281</sup>. Prebiyotiklerin formüllere eklendiğinde, gaita sertliğinde azalma ve gastrointestinal geçişi hızlandırma gibi olumlu rolleri olduğu görülmüştür<sup>282,283</sup>. Prebiyotik alan az sayıda bebek ile yapılmış, metodolojik sorunlar ve yanlılık içeren 7 çalışmanın Cochrane meta-analizinde NEK, ölüm, ciddi enfeksiyon riskinde minimal azalma veya benzer bulunmuştur<sup>284</sup>.

#### Kanıtlar:

1. Anne sütü oligosakkaritleri, prematüre bebeğin bağırsak sağlığına pek çok olumlu etkisi olan eşsiz bir AS komponentidir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,285-287</sup>.
2. Anne sütü oligosakkarit profillerindeki farklılıklar NEK ile ilişkili olabilir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,286-289</sup>.
3. Anne sütü oligosakkaritleri, yapı ve fonksiyon olarak diğer oligosakkaritlerden farklıdır (Kanıt düzeyi 1)<sup>290,291</sup>.
4. Prematüre bebeklerin beslenmesine prebiyotik eklenmesi ile ilgili öneride bulunmak için kanıtlar yetersizdir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,282-284,292,293</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebeklerde rutin prebiyotik kullanımı önerilmez (C).

### 10.2. Probiyotikler

Literatür verileri, probiyotiklerin prematürelerde NEK, geç başlangıçlı sepsis, tüm ölüm nedenleri ve beslenme intoleransının sıklığını azaltmada yararları olduğunu bildirmektedir<sup>294,295</sup>. ESPGHAN ve AAP, çalışmaların birçoğundaki major kısıtlılıklar ve çalışma tasarımlarındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle probiyotik etkinliğinin çok değişken olabileceğine dikkat çekerek, temkinli davranmayı önermektedir<sup>296,297</sup>. Özellikle çok küçük prematüre bebeklerde yararını destekleyen veri olmayışı ve probiyotik sepsisi korkusu, RKÇ' llerde kullanılan probiyotik suşlarının çok heterojen olması ve yüksek kaliteli probiyotik ürünlerin temin edilememesi, probiyotiklerin yaygın kabul görmesini engellemektedir<sup>295-298</sup>. Bu nedenlerle prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı, koşullu öneri seviyesindedir.

Prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 7'** de sunulmuştur.

#### Kanıtlar:

1. Probiyotiklerin, < 32 hafta ve 1000-1500 gram arası prematürelerde NEK, geç başlangıçlı sepsis, tüm ölüm nedenleri ve beslenme intoleransı sıklığını azaltmada yararları olduğu bildirilmektedir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>294,295,299-303</sup>.
2. Aşırı DDA (< 1000 g) bebeklerde, NEK, geç sepsis ve tüm mortalite nedenlerini önlemede etkili değildir. Az sayıda olgu içeren ve yetersiz sayıda çalışma nedeniyle etkinliği gösterilememiş olabilir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>297,302,304</sup>.
3. Çalışmalarda kullanılan suş veya suş kombinasyonlarının çeşidi, doz (CFU-koloni oluşturan ünite), metodoloji ve başlangıç/uygulama süresindeki farklılıklar nedeniyle, olumlu sonuçlara rağmen klinikte rutin kullanımı konusunda fikir birliği yoktur (Kanıt düzeyi 2)<sup>295-297</sup>.
4. Ünite kullanım kararı alınır, tüm güvenlik konuları karşılanmak koşuluyla, tekli suş kullanımında *Lactobacillus rhamnosus GG*, Evre 2-3 NEK' i azaltmak için  $1 \times 10^9$  CFU -  $6 \times 10^9$  CFU dozunda önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2)<sup>296</sup>.

5. Kombine kullanımda ise, tüm güvenlik konuları karşılanmak koşuluyla, *Bifidobacterium infantis Bb-02*, *Bifidobacterium lactis Bb-12* ve *D- Streptococcus thermophilus TH-4* (her biri  $3,0-3,5 \times 10^8$  CFU dozunda) suşlarının pre-matürelde Evre 2-3 NEK' i azaltmak için kullanılabileceği bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 2)<sup>296</sup>.

#### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Mevcut kanıtlar doğrultusunda, probiyotiklerin prematüre bebeklerde rutin kullanımı önerilemez (B).
- Ünite de kullanılma kararı alındığında, doğum ağırlığı 1000-1500 gram ve gestasyon yaşı 32 haftadan küçük bebeklerde, ünite de uygun koşullar sağlandığı takdirde, yukarıda belirtilen etkinlik ve güvenilirliği saptanmış suşlar, risk ve yararları aileye anlatılarak ve onam alınarak kullanılabilir (D).
- Doğum ağırlığı < 1000 gram bebekler için henüz rutin kullanımı önerilemez (B).

### **10.3. Sinbiyotikler (Probiyotik-Prebiyotik Kombinasyonu)**

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır<sup>305</sup>. Sinbiyotiklerin etkisini araştıran Cochrane meta-analizinde, NEK ve mortalitede azalma olduğu ve ciddi enfeksiyon riskinde azalma etkisinin ise çok az veya olmadığı belirtilmiştir<sup>305</sup>. Yeni bir sistematik derleme ve network analizinde ise, tekli veya çoklu suşlu probiyotiklerin, prebiyotik veya laktoferrin ile kombinasyonunun morbidite ve mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir<sup>300</sup>.

### **10.4. Laktoferrin**

Enteral rekombinant laktoferrin probiyotiklerle beraber veya ayrı olarak verildiğinde prematüre bebeklerde bakteriyel ve fungal geç sepsis, Evre 2 ve 3 NEK sıklığını azaltmaktadır. Ancak Cochrane analizinde kanıtların güçlü olmadığı belirtilmektedir<sup>306</sup>. İngiltere' de 2203 prematüre bebekte yapılan ELFIN çalışmasında laktoferrin kullanımı ile enfeksiyon sıklığı, morbidite ve mortalitede fark bulunmamıştır<sup>307</sup>. ESPGHAN da yeterli kanıt olmadığını belirterek rutin kullanımını önermemiştir<sup>281</sup>.

### **10.5. Uzun Zincirli Yağ Asitleri (LCPUFA)**

Kanıtlar yetersiz olsa da formüllere %0,6 ARA ve %0,3 DHA eklenmesinin daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır<sup>308</sup>. Formül mamalarda DHA en az %0,3-tercihen %0,5 ve ARA' nın en az DHA kadar olması önerilmektedir<sup>52</sup>.

### **10.6. Diğer Biyoaktif Maddeler**

Prematüre beslenmesinde biyoaktif supplementlerin (nükleotidler, inozitol, safra tuzu uyarılı lipaz, süt yağ globül membranı, lutein, zeaksantin, vb) yararları konusunda çalışmalar olmakla birlikte, diyet eklenmesi ile ilgili kanıtlar yetersizdir<sup>281</sup>.

#### **Kanıtlar:**

1. Laktoferrin insan AS' de formül mamalara göre yüksek miktarlarda bulunur; ancak önerilen alt ve üst alım sınırları tam olarak belirlenmemektedir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,309</sup>. Prematüre bebeklere sığır laktoferrin suplementasyonu ile yapılan çalışmalarda başta neonatal sepsis olmak üzere önemli sonuçlara etkisi tutarsızdır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>306,307,310</sup>. Sığır laktoferrinin biyoaktivite ve fonksiyonel etkileri, doz ve üreticinin preparatına göre değişebilir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,310,311</sup>.

2. Tekli ve çoklu suş probiyotiklerin; prebiyotikler veya laktoferrin ile kombinasyonu, morbidite ve mortalitede en büyük azalma ile ilişkilendirilmiştir (Kanıt düzeyi 1)<sup>296</sup>.
3. Kolin alımının üst ve alt sınırları için yeterli bilimsel çalışma yoktur (Kanıt düzeyi 4)<sup>281,312</sup>. Anne sütü alan bebeklere kolin desteği için kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 4)<sup>281,313</sup>.
4. Süt yağ globül membranı, anti-enfektif, immün ve kognitif gelişimde önemli fonksiyonları olan AS' nin anahtar komponentidir (Kanıt düzeyi 2)<sup>314-317</sup>. Formüllere eklenen sığır süt yağ globül membranının biyoaktivite ve fonksiyonları, doza ve üretici preparatına bağlıdır (Kanıt düzeyi 3)<sup>281</sup>.
5. Nükleotidler, AS' deki non protein nitrojenin önemli kısmını oluştururlar (Kanıt düzeyi 2-)<sup>318</sup>. Çalışmalarda, term ve prematüre bebeklerde büyüme veya diğer sağlık sonuçlarına etkisi gösterilememiştir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,318-320</sup>.
6. İnozitol, erken postnatal yaşlarda esansiyel bir besindir ve prematüre bebeklerin anne sütünde konsantrasyonu yüksektir (Kanıt düzeyi 2)<sup>321</sup>. Yaklaşık 20-30 yıl önce yapılan çalışmalarda, prematüre bebeklere verildiğinde bir miktar yarar sağladığı öne sürülmüş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu kanıtlanmadığı gibi, suplementasyonunun mortalitede artışa neden olabileceği söylenmektedir (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,322,323</sup>.
7. Lutein ve zeaksantin esansiyel besinlerdir ve günlük ihtiyaç, genellikle AS veya formül mamalar ile karşılanır (Kanıt düzeyi 2)<sup>324-326</sup>. Prematürelere verilmesi, ek bir fayda sağlamamaktadır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>281,327,328</sup>.
8. Safra tuzu uyarılı lipaz (Bile-salt stimulated lipase), yağ sindirimi ve emilimi için gereklidir, ancak prematürelere sekresyonu düşüktür (Kanıt düzeyi 2)<sup>281,329</sup>. Meme dokusunda üretilen safra tuzu uyarılı lipaz, AS' ye salgılanır, ancak konsantrasyonu pastörizasyon ile hızlıca azalır (Kanıt düzeyi 2)<sup>330,331</sup>. Prematüre beslenmesine eklendiğinde, büyüme veya diğer sağlık sonuçlarına etkisi gösterilememiştir (Kanıt düzeyi 2)<sup>332,333</sup>.

#### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Çok küçük prematüre bebeklere rutin laktoferrin suplementasyonunu önermek için kanıtlar yetersizdir (B).
- Prematüre bebeklerde henüz sinbiyotik kullanımı ile ilgili bir öneride bulunulamaz (B).
- Günlük kolin ihtiyacı 8-55 mg/kg' dır ve daha yüksek dozlar da güvenlidir (C). Kolin, prematüre formüllerinde bu gereksinimi karşılayacak miktarda bulunmalıdır (B). Prematüre bebeklere rutin destek önerilmemektedir (D).
- Çok küçük prematüre bebeklere rutin inozitol suplementasyonu önerilmez (A).
- Çok küçük prematüre bebeklere rutin olarak süt yağ globül membranı (B), nükleotid (B), lutein (B), zeaksantin (B) ve safra tuzu uyarılı lipaz (B) verilmesi önerilmez.

## **11. GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN ENTERAL BESLENMESİ**

Klinik olarak stabil olan bu bebekler, genelde term bebek gibi kabul edilerek MEB yapılmadan doğrudan emerek ya da sonda ile tam enteral beslenmeye başlanır veya hızlı artırılır<sup>4,183</sup>. Özellikle AS alan geç prematüre bebeklere uygun taburculuk zamanlaması ve sonrasında da beslenmenin izlemi önem taşır.

### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Her hastane kendi durumunu ve kaynaklarını dikkate alarak geç prematüre bebekler için bireysel taburculuk planı geliştirmeli, güvenli taburculuk koşulları karşılanmıyorsa taburculuk geciktirilmelidir (B).
- Doğum ağırlığı 1800 gramın altındaki bebekler, küçük prematürelerin enteral beslenmesi önerilerine göre beslenmelidir (B).
- Sağlıklı geç prematüre bebeklere nörogelişimsel prognozu iyileştirmek için demir profilaksisi 3.haftada başlanarak (doğum ağırlığı 2000-2500 gram aralığındakilere 1-2 mg/kg/gün, doğum ağırlığı 2000 gramın altında olanlara ise 2-3 mg/kg/gün) 12 aya kadar verilmelidir (B).
- Tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi 6. ayda kontrol edilir; 1 yaşına kadar idame veya sonuca göre tedavi dozunda demir desteğine devam edilebilir (D).
- Geç prematüre bebekler erken çocukluk döneminde (en az bir yaşına kadar) 400 İU/gün D vitamini desteği almalıdırlar (A).

## **12. PREMATÜRE BEBEKTE BESLENME VE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**2018 Rehberinden farklı olarak bu rehberde beslenme ve büyümenin izleminde Z skorlarının önemi vurgulanmış ve Z skorlarını içeren malnütrisyon göstergelerine dayanan evrelemenin kullanımı önerilmiştir (Tablo 8). Serum sodyum konsantrasyonu, total vücut sodyum deposunu göstermediğinden, yeni rehberde, yeterli büyümeyen prematüre bebekte serum düzeyi normal bile olsa, idrar sodyum düzeyi (gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenen normal değerlerden) düşük ise beslenmeye sodyum eklenmesinin düşünülebileceği belirtilmiştir. Metabolik kemik hastalığı riski olan bebekler için önleme ve izleme algoritması yeni rehberde eklenmiştir.**

Beslenmenin genel değerlendirilmesinde; bebeğin gereksinimleri ve gerçek besinsel alımı karşılaştırılarak, sıvı ve hidrasyon durumu ile beslenme yönteminin tolere edilmesi bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Antropometrik ölçümler, klinik ve biyokimyasal verilerle uygun beslenme desteği planlanmalıdır (Tablo 8 ve Tablo 9).

Büyüme; tartı alım hızı, Z skorları ve antropometrik ölçümlerin büyüme eğrisinde izlenmesi ile değerlendirilir (Tablo 8 ve Tablo 9)<sup>334</sup>.

### **12.1. Antropometrik İzlem Nasıl Yapılmalıdır?**

#### **12.1.1. Optimal Kilo Alım Hızı Ne Olmalıdır?**

Fizyolojik tartı kaybından sonra, hedeflenen tartı alımı, doğum ağırlığı < 2000 gram bebeklerde günde kilo başına 15-20 gram; doğum ağırlığı ≥ 2000 gram bebeklerde ise günde 25-30 gram olmalıdır<sup>335,336</sup>.

#### **12.1.2. Büyüme Nasıl İzlenmelidir?**

Prematüre bebeklerde, ağırlık günde bir defa, baş çevresi ve boy haftada bir ölçümlenerek büyüme eğrisine yerleştirilir ve persantilleri değerlendirilir. Çeşitli büyüme eğrileri olsa da, ideal büyüme eğrisi halen geliştirilmemiştir. Doğum ağırlığına göre kesitsel yapıldıklarından ideal değildirler<sup>337</sup>. Sıklıkla term oluncaya kadar güncel bir intrauterin büyüme eğrisi kullanılır ve ardından term bebekler için geliştirilen eğrilere geçilir.

#### **12.1.2.1. Fenton Büyüme Eğrisi (2013)**

En sık kullanılan eğridir<sup>338</sup>. Kız ve erkek çocuklar için ayrı geliştirilmiş bu eğri, hem yatışta intrauterin büyümeyi değerlendirmek için, hem de PM 50. haftaya kadar postnatal büyümeyi izlemek için kullanılır<sup>338</sup>. Bebeğin postmenstrüel yaşı, düzeltilmeden eğriye işaretlenir. Ellinci haftadan sonra ise, düzeltilmiş yaş kullanılarak ülkemiz çocukları için geliştirilmiş "**Olcay Neyzi Büyüme Eğrileri**" veya "**DSÖ Eğrileri**" kullanılır<sup>339-341</sup>.

### 12.1.2.2. Z Skorları

Bebeğin antropometrik ölçümlerinin (kilo, baş çevresi, boy) büyüme eğrisindeki ortanca (50. persantil) değerden ne kadar standart sapma (Standart Deviasyon, SD) gösterdiğini tanımlar. Postnatal 15 günden sonra (fizyolojik kilo kaybı döneminin ardından) büyümeyi değerlendirmek için kullanılabilir. Z skoruna göre hafif, orta, ağır malnütrisyon tanısı konur<sup>342</sup>.

### 12.1.2.3. Vücut Kitle İndeksi

Büyümenin izleminde vücut kitle indeksi (VKİ) persantilleri de kullanılabilir<sup>343</sup>.

## 12.2. Ekstrauterin Büyüme Kısıtlılığı-Malnütrisyonun Tanımı ve Evrelemesi Nasıl Yapılır?

Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı (EUBK), **longitudinal** (doğumdan belirli bir t zamanına kadar ağırlık kaybının > 1 SD olması) ve **kesitsel** (belirli bir t zamanında ağırlığın < 10. persantil olması) olarak tanımlanır<sup>344</sup>.

Yeterli olmadığı bilinmekle birlikte, çoğu çalışma halen düzeltilmiş 36. gebelik haftasında veya taburculuktaki ağırlık gibi tek bir noktada, tek parametrelili bir ölçüm kullanmaktadır. Prematüre bebeklerde EUBK, genellikle aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır<sup>344</sup>:

- Postnatal 36. haftada veya taburculukta persantil değerinin <3. veya <10. persantil olması
- Doğum ağırlığına göre Z-skorunda 1 veya 2 SD kayıp olması
- Taburculuk veya düzeltilmiş 36. gebelik haftasında kilo Z skorunun < -1,5 olması
- Doğuma göre düzeltilmiş 36. gebelik haftasında veya taburculuktaki Z-skorunda düşüş (delta-Z) (>0,8-1 SD azalma)

Son yıllarda, tek bir antropometrik ölçüm yerine birçok değişken birlikte değerlendirilerek malnütrisyon tanımı ve evrelemesi yapılması önerilmektedir (Tablo 8)<sup>342</sup>. Postnatal ilk 2 hafta fizyolojik tartı kaybı ve geçiş dönemi olduğundan, beslenmenin değerlendirilmesi, bebeğin önerilen besin miktarının ne kadarını alabildiği üzerinden yapılmalıdır (Tablo 8)<sup>340</sup>.



**Tablo 8:** Prematüre ve Term Yenidoğan Bebeklerde Malnütrisyon Tanısı<sup>342,345</sup>

<b>Prematüre ve Term Yenidoğan Bebeklerde Malnütrisyon Göstergeleri</b>				
<b>Bir belirteç gereken primer göstergeler</b>				
<b>Belirteç</b>	<b>Hafif malnütrisyon</b>	<b>Orta malnütrisyon</b>	<b>Ağır malnütrisyon</b>	<b>Belirteç kullanımı</b>
Yaşa göre ağırlık Z skorunda azalma	0,8-1,2 SD düşüş	1,2-2 SD düşüş	> 2 SD düşüş	Yaşamın ilk iki haftasında kullanımı uygun değil
Ağırlık artış hızı	Büyümeyi sağlayacak ağırlık artışının beklenenin < %75	Büyümeyi sağlayacak ağırlık artışının beklenenin < %50	Büyümeyi sağlayacak ağırlık artışının beklenenin < %25	Yaşamın ilk iki haftasında kullanımı uygun değil
Besin alımı	Ardışık 3-5 gün protein enerji alımının hesaplanan gereksiniminin ≤ %75 olması	Ardışık 5-7 gün protein enerji alımının hesaplanan gereksiniminin ≤ %75 olması	Ardışık ≥ 7 gün protein enerji alımının hesaplanan gereksiniminin ≤ %75 olması	İlk iki hafta boyunca kullanılması tercih edilir.
<b>İki veya daha fazla belirteç gereken primer göstergeler</b>				
<b>Belirteç</b>	<b>Hafif malnütrisyon</b>	<b>Orta malnütrisyon</b>	<b>Ağır malnütrisyon</b>	<b>Belirteç kullanımı</b>
Doğum ağırlığına geri dönme (gün)	15-18	19-21	> 21	Besin alımı ile birlikte kullanılır
Lineer büyüme hızı	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranının < %75 olması	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranının < %50 olması	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranının < %25 olması	- Yaşamın ilk 2 haftasında kullanımı uygun değildir - Hasta, stabil olmayan bebeklerde gecikebilir - Doğru boy ölçümü mümkün olduğunda diğer bir belirteç ile birlikte kullanılır
Yaşa göre boy Z skorunun düşüşü	0,8-1,2 SD düşüş	1,2-2 SD düşüş	> 2 SD düşüş	- Yaşamın ilk 2 haftasında kullanımı uygun değildir. Kritik hasta, stabil olmayan bebeklerde gecikebilir - Doğru ve kesin boy ölçümü mümkün olduğunda diğer bir belirteç ile birlikte kullanılır

Kilo, boy, baş çevresi persantillerinin ve Z skorunun hesaplanması için, TND mobil (<http://tndapp.neonatology.org.tr/>) ve 'Peditools' (<http://www.peditools.org/>) uygulamaları kullanılabilir.



### 12.3. Prematüre Bebeklerin Büyüme ve Biyokimyasal İzlem Parametreleri ve Uyarıcı Değerler Nelerdir?

Beslenmenin biyokimyasal izleminde aşağıdaki parametreler değerlendirilmelidir (Tablo 8).

- **Sodyum düşüklüğü;** büyümeyi olumsuz etkiler<sup>55,61</sup>. Serum sodyum konsantrasyonu total vücut sodyum deposunu göstermez. Serum düzeyi normal bile olsa idrar sodyum düzeyi, gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenen normal değerlerden düşük ise beslenmeye oral sodyum eklenmesi düşünülebilir<sup>22,60-62</sup>.
- **BUN/ üre düzeyi,** ideal belirteç olmadığı vurgulanmakla beraber, protein alımının yeterliliğinin takibinde halen kullanılmaktadır<sup>16,38,61</sup>.
- **Kalsiyum, fosfor, ALP düzeyleri** beslenme ilişkili problemlere işaret edebilir (Prematürenin metabolik kemik hastalığı izlemi için **Bakınız Bölüm 12.4' te Şekil 3**)<sup>56,72,103</sup>.
- **Albumin** protein alımının değerlendirilmesinde kullanılır. Gebelik haftası 37 haftadan küçük bebeklerde serum albumin 2-2,7 mg/dL arasındadır. Yarı ömrü uzun olduğundan pratikte kullanımı sınırlıdır<sup>346</sup>.
- **Prealbumin** (transtiretin), albuminden daha kısa yarı ömürlü (2-3 gün) bir serum proteini olduğundan, seri ölçümlerle beslenmedeki değişikliklerin protein durumuna etkisinin hızlı olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir<sup>347</sup>.
- Bebeklerin karşılaştığı çeşitli metabolik, renal, solunumsal, gastrointestinal sorunlar nedeniyle kan gazlarının, serum elektrolit, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, BUN ve kreatinin değerlerinin de yakın izlemi gereklidir<sup>22</sup>.
- Beslenmenin genel değerlendirilmesinde; bebeğin gereksinimleri ve gerçek besinsel alımı karşılaştırılarak, sıvı ve hidrasyon durumu ile beslenme yönteminin tolere edilmesi bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Antropometrik ölçümler, klinik, biyokimyasal verilerle uygun beslenme desteği planlanmalıdır.

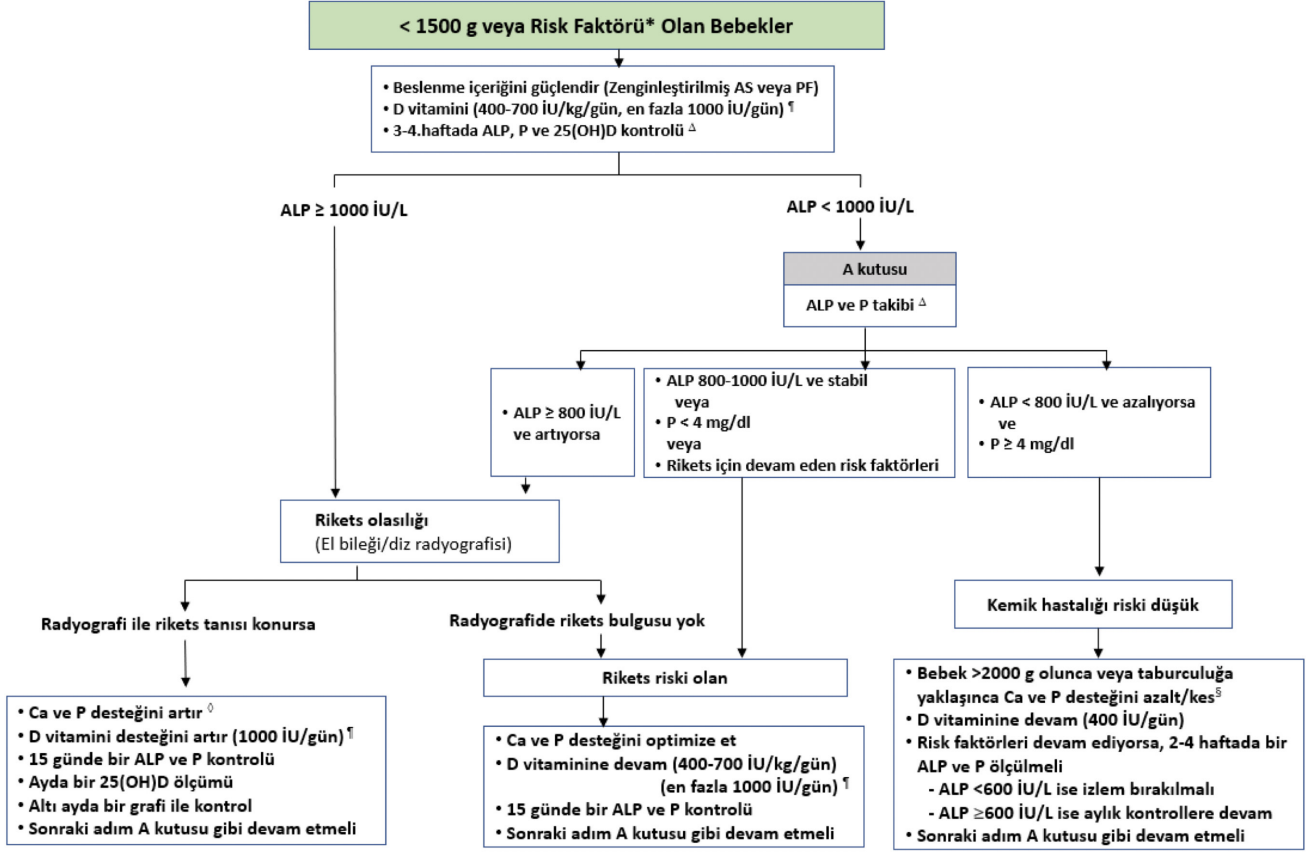
**Tablo 9:** Prematüre Bebeklerin Büyüme ve Biyokimyasal İzlem Parametreleri ve Uyarıcı Değerler<sup>4,72,80,103,125,171,348-351</sup>

İzlem parametreleri		Hedef Değerler	Uyarıcı Sınır Değerler	
<b>Büyüme Göstergeleri</b>				
Kilo alımı	DA < 2000 g	g/ kg/ gün	15- 20	< 15
	DA > 2000 g	g/ gün	25- 30	< 20
Yaşa- göre-ağırlık Z skorunda düşüş			Düşüş > 0,8 SD	
Boy uzaması (cm / hafta)			1	< 0,5
Baş çevresi büyümesi (cm / hafta)			0,5 - 1	< 0,5 veya > 1
<b>Biyokimyasal Göstergeler</b>				
BUN (mg/dL)			10-16	< 10 veya > 16
Fosfor (mg/dL)			> 5	< 4,5
Alkalin fosfataz (IU/L)			< 450	> 600
Prealbumin (mg/dL)			7-17	< 7
Sodyum (mEq/L)			135-145	< 135
Ferritin (mcg/L)			115 (35-267)	< 35-70 veya > 300
25 (OH) vitamin D (ng/mL) (nmol/L)			> 30 (75)	< 20 (50) veya > 50 (125)

BUN: Kan üre azotu; DA: Doğum ağırlığı; SD: Standart deviasyon

## 12.4. Metabolik Kemik Hastalığı (Rikets ve Osteopeni) Riski Olan Bebeğin İzlemi Nasıl Yapılmalıdır?

Prematürenin metabolik kemik hastalığı, kemik demineralizasyonu ile karakterli ve ÇDDA bebeklerde büyümede gecikme, maksimal kemik kitlesinde azalma ve kemik kırığına yol açabilen bir sorundur<sup>352</sup>. Bu bebeklerin tanı ve tedavisindeki yaklaşım aşağıdaki algoritmada gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Prematürenin metabolik kemik hastalığının izlemi (Şekil modifiye edilmiştir<sup>4,72,103</sup>)

ALP: Serum alkalin fosfataz; AS: Anne sütü; BPD: Bronkopulmoner displazi; İU: İnternasyonal ünite; NEK: Nekrotizan enterokolit; P: Serum fosfor; PF: Prematüre formül mama; 25(OH)D: 25-hidroksi D vitamini

\*Risk faktörleri: Çok düşük doğum ağırlıklı bebek, özellikle doğum ağırlığı < 3 p İÜBK olanlar, doğum ağırlığı 1500-1800 gram arasında olup tek başına AS ile beslenenler, 4 haftadan uzun parenteral beslenme kullanımı, diüretik/sıvı kısıtlama uygulanan BPD hastaları, uzun süre kortikosteroid kullanımı, NEK geçirme öyküsü, ağır karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar.

¶ Bakınız Bölüm D vitamini

Δ Doğumdan 3-4 hafta sonra ALP, P ve 25 (OH) D ölçmeye başla ve sonrasında bebek tam enteral beslenirken ALP düşmeye başlayana kadar 2 hafta aralarla ALP ve P, ayda bir 25 (OH) D ölçümünü tekrarla

◊ Hedef kalsiyum desteği 120-200 mg/kg/gün ve fosfor 70-115 mg/kg/gün. Mineral desteği, radyolojik bulgusu olan rikets olgularına üst sınır dozlarından, biyokimyasal olarak kemik hastalığı olanlara (yüksek ALP, düşük P) alt sınırlardan verilmelidir.

§ Rikets için ek risk faktörleri olan bebeklerde, yüksek mineral içerikli desteğin kesilmesi geciktirilmelidir

### Kanıtlar:

1. Prematüre bebeklerde optimal büyüme hedefi, hızı, EUBK tanımı ve ideal büyümeyi yakalama zamanı halen kesin değildir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>14,45,337,342,345,353,354</sup>.
2. Antropometrik ve biyokimyasal veriler büyüme izleminde yararlıdır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>4,14,348,353</sup>.
3. Antropometrik olarak baş çevresi, kilo ve boy birlikte ve seri ölçümlerle değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi 2+)<sup>14,337,339-341,350,353</sup>.
4. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk kilo kaybından sonraki büyüme fazında, hedeflenen tartı alımı < 2000 gram bebeklerde günde kilo başına 15-20 gram; ≥ 2000 gram bebeklerde ise günde 25-30 gram olmalıdır (Kanıt düzeyi 2+)<sup>14,335,336</sup>.

5. Büyüme izleminde, ilk 50 haftada Fenton ve sonrasında Olcay Neyzi veya DSÖ Eğrileri kullanılır (Kanıt düzeyi 2+) <sup>14,339-341</sup>.
6. Büyüme izleminde ve yetersiz beslenme tanısında kullanılması önerilen parametreler, yaşa göre ağırlık Z skorunda ve günlük kilo alma hızındaki düşüklüktür. Doğum ağırlığına ulaşma günü, lineer büyüme hızı, yaşa göre boy Z skorunda azalma da beslenme yetersizliğinin değerlendirilmesinde önerilen diğer parametrelerdir (Kanıt düzeyi 2+) <sup>14,342,344,355,356</sup>.
7. Prematüre bebekler major morbiditeleri olmasa bile doğum persantillerinin hemen altında ve ona paralel büyüyebilirler ve bu büyüme normaldir. Ancak bu eğriden kayıp veya hızlı büyüme şeklinde sapmalara dikkat edilmeli ve incelenmelidir (Kanıt düzeyi 2+) <sup>61,345,355,357-362</sup>.
8. Sadece beslenme değil, genetik, perinatal ve sosyal nedenler büyümeyi etkileyebilir (Kanıt düzeyi 2++) <sup>344,363-365</sup>.
9. Prematüre bebeklerin büyümeyi yakalaması için ağırlıkça taburculukta ya da PM 36-40. haftada doğum persantiline veya belli bir persantile (örneğin 10 veya 3 persantil) ulaşmasını beklemek gerçekçi değildir ve intra-uterin büyüme hızını aşmayı gerektirir. Normalin varyasyonları gözüne alınmalıdır (Kanıt düzeyi 2++) <sup>337</sup>.
10. Postmenstrüel 36. haftada büyümede yetersizlik, beklenenin aksine olumsuz nörogelişimle ilişkili bulunmamıştır (Kanıt düzeyi 3) <sup>357,363</sup>.
11. Çok DDA prematüre bebeklerde, düzeltilmiş term yaşta, VKİ artışı geçicidir, obezite ve metabolik hastalık riskini göstermez (Kanıt düzeyi 3) <sup>366-368</sup>.
12. İlk 2 yaşta büyümeyi yakalamak prognozu olumlu etkiler (Kanıt düzeyi 2) <sup>14,368-375</sup>.
13. Metabolik kemik hastalığı riski olan bebeklerin yakın izlemi gerekir (Kanıt düzeyi 1+) <sup>4,11,14,72,103,353,354,374,376</sup>.

#### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk kilo kaybından sonraki büyüme fazında, hedeflenen tartı alımı < 2000 gram bebeklerde günde kilo başına 15-20 gram; ≥ 2000 gram bebeklerde ise günde 25-30 gram olmalıdır (C).
- Büyüme izleminde, günlük kilo alma hızı yanında, kilo, boy ve baş çevresinin ilk 50 haftada Fenton Eğrisi ve sonrasında Olcay Neyzi veya DSÖ Eğrilerine göre izlemi önerilir (C).
- Yetersiz beslenme tanısında kullanılması önerilen parametreler, yaşa göre ağırlık ve boy Z skorlarında düşüklük, doğum ağırlığına ulaşmada gecikme, lineer büyüme hızında azalma veya durağanlıktır (C).
- Pratikte, TND mobil uygulaması ile kilo, boy, baş çevresi persantilleri ve Z skorunun hesaplanması önerilir (D).
- Metabolik kemik hastalığı riski olan bebekler için önleme ve izlem Şekil 3' teki algoritmaya göre yapılabilir (C).

### **13. PREMATÜRE BEBEĞİ TABURCULUĞA HAZIRLARKEN BESLENME VE EMZİRME YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Taburculuk öncesi iki hafta boyunca anneye emzirme eğitimi verilmeli ve bebeğin adaptasyonu desteklenmelidir. Taburculuk öncesinde anne ve bebeğin birlikte "anne-bebek uyum odalarında" yatırılarak adaptasyonun tam olarak sağlandığı hastanede gözlenmelidir. Taburculuk kararı verilince önce beslenmenin özellikleri saptanır. Bebeğin ne ile beslendiği (AS, güçlendirilmiş AS, PF veya karışık), alınan miktar, beslenme yöntemi (emerek, OGS/NGS ile veya gastrostomi tüpünden), büyüme ve beslenmenin yeterliliği değerlendirilir.

## 14. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİ

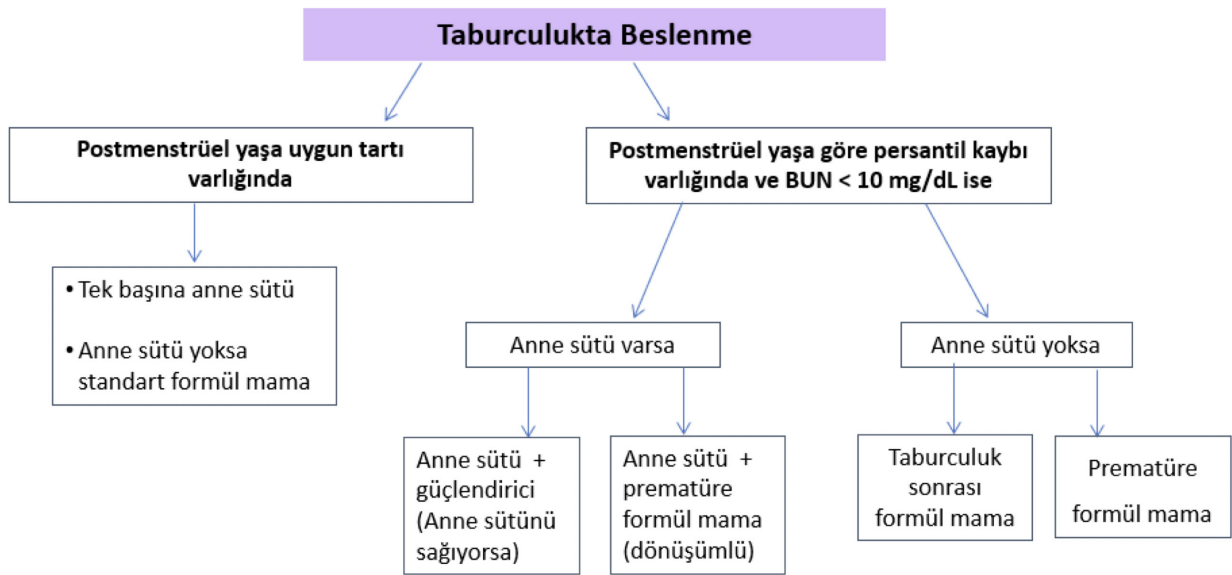
Taburculuk sırasındaki kilo, postmenstrüel yaş, hastane yatışı sırasında yaşanan büyüme geriliğinin düzeyi ve enerji ihtiyacını artıran solunumsal/kardiyak sorunlar gibi pek çok durum, taburculuk sonrası besin gereksinimlerini sağlamada göz önünde bulundurulmalıdır<sup>8</sup>.

Taburculuk sonrasında prematüre bebek beslenmesinde ilk seçenek anne sütüdür. Anne sütü alan bebekler, daha yavaş büyüseler de, metabolik ve nörogelişimsel olarak daha avantajlıdır (Anne sütünün paradoksal etkisi)<sup>9</sup>.

Taburculuk sonrasında PM yaşa göre persantil kaybı (kilo < 10 persantil) ve/veya doğuma göre kilo Z skorunda > 0,8-1 SD düşüş olan ve BUN < 10 mg/dL bulunan bebeklerde AS güçlendirmesine çoklu güçlendirici ile büyümeyi yakalayınca, PM 40-52. haftaya veya taburculuk sonrası 3 aya kadar devam edilebilir (Şekil 4)<sup>37,45,141,247,377</sup>. Çoklu güçlendirici bulunamadığı/alınmadığı takdirde, AS'yi güçlendirmede formüller (taburculuk sonrası formül mama (TSF) veya PF-likid formu tercih edilmelidir) kullanılmaktadır, ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Hastanede yatış sırasında da PF ile güçlendirilmiş AS ile beslenen bebeklerin, güçlendirilmemiş AS kullanan bebeklerden daha iyi büyüdükleri gösterilmiştir<sup>378</sup>. Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda, taburculuk sonrası AS'yi güçlendirmek için PF veya çoklu güçlendirici eklenerek yapılan güçlendirmenin büyümede benzer sonuçlar yarattığı saptanmıştır<sup>379</sup>. Koletzko ve ark.'ları da taburculuk sonrasında PF ve TSF'nin güçlendirmede kullanılabileceğini bildirmişlerdir<sup>5</sup>.

Taburculuk sonrasında AS olmadığı veya yetersiz olduğunda formül mamalar (PF, SF, TSF) kullanılabilir (Şekil 4).

Kısıtlı sıvı alımı gereken (BPD, konjenital kalp hastalığı gibi nedenlerle) ve/veya tartı alımı yetersiz olan bebeklerde PM 40. haftadan sonra, yüksek enerjili formül mamalar denenebilir.



Şekil 4: Taburculukta Beslenme Algoritması<sup>4,37,125,140,141</sup>

Taburculuk sonrası beslenme konusundaki PICO ve çalışmalar **Ekler III, Tablo 8'** de sunulmuştur.

### Kanıtlar:

1. Taburculuk sonrası beslenme planı bebeğin nutrisyonel eksiklikleri, büyüme öyküsü, hastalık durumu, emme kabiliyeti ve annenin laktasyon yeterliliği gibi özellikler göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş olarak yapılmalıdır (Kanıt düzeyi 2)<sup>5,8,141,380</sup>.
2. Büyüme yanında yağsız vücut kitlesini artırmak ve makro-mikro besin eksikliklerini gidermek yanında aşırı beslenmeye yol açmamak da hedeflenmelidir (Kanıt düzeyi 2)<sup>5,381</sup>.

3. Taburculuk sonrası beslenme planlarında AS alımı öncelikle desteklenmelidir. Anne sütü ile yavaş da büyüseler yağsız vücut kitlesi kazanımı ve nörogelişim açısından avantaj sağlanır (Kanıt düzeyi 2)<sup>5,371,382-385</sup>.
4. İlk 6 ayda protein/enerji oranı 2,5-2,7 olacak şekilde güçlendirilmiş beslenmenin büyüme parametrelerine olumlu etkisi vardır (Kanıt düzeyi 2)<sup>386</sup>.
5. Anne sütünün güçlendirilmesi büyümeyi hızlandırır da, tek başına AS alımına göre nörogelişimsel yarar sağlamaz (Kanıt düzeyi 1++)<sup>212,387-389</sup>.
6. Birçok ÇDDA prematüre bebek taburculukta büyüme geriliği gösterir ve uygun büyüme persantiline ulaşınca kadar en azından birkaç hafta ila ay zenginleştirilmiş besin desteği gerekebilir (Kanıt düzeyi 3)<sup>5,141,369,390-393</sup>.
7. Erken bebeklikte boy uzaması ve boyla orantılı olarak kilo alımı metabolik sağlığı olumsuz etkilemeksizin yüksek nörogelişimsel skorlara ulaşılmasını sağlar (Kanıt düzeyi 3)<sup>373,374,386</sup>.
8. Beslenme desteğinin gerektiğinde 12-16 hafta sürdürülmesi uygun olabilir (Kanıt düzeyi 3)<sup>5,141,392,393</sup>.

#### TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebeklerin taburculukta büyüme durumları ve klinik/laboratuvar parametreleri değerlendirilerek beslenmeleri planlanmalıdır (A).
- Anne sütü ile beslenme öncelikli olarak tercih edilir (A).
- Taburculukta PM yaşa göre büyümesi yetersiz olan ve/veya kronik hastalık durumu olan bebekler AS alıyorsa güçlendirme yapılması, PF alıyorsa TSF veya PF ile devamı önerilir (B).
- Çoklu güçlendirici bulunamadığı/alınmadığı takdirde AS'yi güçlendirmede formüller (PF-likid formu tercih edilmelidir- veya TSF) kullanılabilir (D).
- Bebeğin biyokimyasal parametreleri ve büyüme eğrisi yakından izlenerek AS güçlendirici veya TSF/PF azaltılarak tek başına AS veya SF'ye geçilir (B).

## 15. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİNİN İZLEMİ

Prematüre bebeklerin taburculuk sonrası izleminde her kontrolde ayrıntılı beslenme öyküsü alınmalı ve antropometrik (vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ölçümler, persantilleri ve Z skorları ile büyüme değerlendirilmelidir. Büyümenin izleminde biyokimyasal belirteçler ile birlikte büyümenin yeterliliğine karar verilmelidir. Aşırı hızlandırılmış büyümenin engellenmesi için taburculuk sonrası güçlendirilmiş beslenmenin, yaşa göre kilosunu -1 SD'ye ulaşınca veya düzeltilmiş 6. ayda kesilmesi önerilmektedir<sup>381</sup>.

Üniteden taburcu edilen bebeklerin ilk kontrol tarihi gestasyon haftası, beslenme şekli (memeden emerek, OGS/NGS, vb), BPD gibi morbiditeleri ve kullanmakta olduğu ilaçlara göre belirlenir. Özellikle 1500 gram altı doğan, memeden emerek taburcu olan prematürelerin ilk 48 saatte ve birinci haftada mutlaka kontrolü gerekir<sup>394</sup>. Büyümesi yetersiz olan bebekler daha sık kontrole çağrılmalıdır (ilk 4-6 hafta: 1-2 haftada bir). Ardından büyüme normale ayda/2 ayda bir izlenebilir. Büyüme sorunu devam eden bebeklerde yakın izlem sürdürülmelidir.

Büyüme, tartı alım hızı, Z skorları ve antropometrik ölçümlerin büyüme eğrisinde izlenmesi ile değerlendirilir. Büyümeyi izlemek için PM 50. haftaya kadar Fenton Eğrileri<sup>338</sup>, 50. haftadan sonra ise, düzeltilmiş yaş kullanılarak ülkemiz çocukları için geliştirilmiş "Olca Neyzi Büyüme Eğrileri" veya "DSÖ Eğrileri" kullanılır<sup>339-341</sup>.

Prematüre bebeklerin büyüme ve nörogelişimini değerlendirmek için düzeltilmiş yaş kullanılması gerekir. Pek çok ulusal ve uluslararası rehber büyümenin değerlendirilmesinde, 24. aya kadar, nörogelişimin değerlendirilmesinde ise 36. aya kadar düzeltilmiş yaşın kullanılmasını önermektedirler<sup>394-399</sup>.

Prematüre bebeklerin taburculuk sonrasında da D vitamini ve demir profilaksilerine devam edilir. Vitamin ve mineral önerileri **Bölüm 1.4'** te sunulmuştur.

Tamamlayıcı beslenmeye (ek gıda) geçilme zamanı ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Farklı kaynaklarda düzeltilmiş 3. ay ile 9. ay arasında başlanması önerilmektedir. Ek gıda başlama kararı için sadece bebeğin yaşı değil nöromotor gelişimi de önemlidir. Bebek destekli oturabilmeli, baş-boyun kontrolü iyi olmalı, dil "itme refleksi" azalmış olmalıdır. Bu konu ile ilgili ayrıntılı bilgiye "**TND, Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018**" den ulaşılabilir<sup>396</sup>.

### **Kanıtlar:**

1. Prematüre bebeklerin çoğu büyümeyi yakalar. Aşırı DDA ve morbiditeleri olan bebeklerde büyümeyi yakalama gecikebilir (Kanıt düzeyi 1)<sup>345,359,400,401</sup>.
2. Prematüre bebeklerin önce baş çevresi (ilk 6-8 ayda) büyümeyi yakalar ve baş çevresinde büyümeyi yakalama olumlu nörogelişim ile ilişkilidir (Kanıt düzeyi 1)<sup>357,363,397</sup>.
3. Büyümeyi sonra ağırlık (2-3 yaşta), daha sonra da boy (3-7 yaş) yakalar (Kanıt düzeyi 2)<sup>394,396</sup>.
4. İlk 2 yaşta büyümeyi yakalamak metabolik prognozu olumlu etkiler (Kanıt düzeyi 2)<sup>368,372,375,397</sup>.
5. Prematüre bebeklerin büyüme ve nörogelişimini değerlendirmek için düzeltilmiş yaş kullanılması gerekir (Kanıt düzeyi 1+)<sup>397,399,402</sup>.
6. Büyümenin değerlendirilmesinde, 24. aya kadar, nörogelişimin değerlendirilmesinde ise 36. aya kadar düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi 1)<sup>394,395,397-399</sup>.

### **TND Beslenme Grubu Önerileri:**

- Büyümenin izleminde antropometrik ölçümler ve biyokimyasal belirteçler ile büyümenin yeterliliğine karar verilmelidir (B).
- Prematüre bebeklerin taburculuk sonrası izleminde her kontrolde ayrıntılı beslenme öyküsü alınmalı ve antropometrik (vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ölçümler, persantilleri ve Z skorları ile büyüme değerlendirilmelidir (A).
- Büyüme ve nörogelişimin izleminde en az 24. aya kadar düzeltilmiş yaşın kullanılması gerekir (A).



# IV. ESKİ REHBERE GÖRE FARKLILIKLAR

Türk Neonatoloji Derneği (TND), Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi-2018 Rehberimizin güncelleme-sinde, Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi-2024 ayrı bir rehber halinde sunulmuştur.

TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi 2024 Rehberinde, TND 2018 Rehberine göre majör farklılıklar yok-tur. Yeni rehberde olan değişiklik ve farklılıklar aşağıda sıralanmıştır:

- Yeni rehberde kanıt düzeyleri ve önerilerin güçlülük dereceleri belirtilmiştir.
- Sıvı miktarında, bir önceki rehberde önerilene göre belirgin bir değişiklik olmazken, günlük enerji, yağ ve kar-bonhidratların alım üst sınırları hafif yükseltilmiştir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2022 önerilerine paralel olarak, dokozaheksaenoik aside ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri, araşidonik asit ve eikozapentaenoik asit için de günlük alım önerileri eklenmiştir.
- Yeni TND rehberinde (2024), ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak sodyumun eklenebileceği üst sınır 8 mEq/kg/gün şeklinde yükseltilmiştir. Bunun yanı sıra potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor gereksinimleri de, daha yüksek miktarlarda önerilmiştir.
- Yeni rehberde ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak eser elementlerin günlük alım önerileri eklenmiştir.
- Demir profilaksisine başlama zamanı, TND 2018 önerilerine göre daha erkene çekilmiş ve ferritin düzeyine göre doz ayarlaması önerilmiştir.
- Bu yeni rehberde, TND 2018 Rehberine göre, tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklere enteral beslen-meyi tolere ettiklerinde günde 2-3 mg/kg çinko eklenebileceği önerisi getirilmiştir.
- D vitamininin 1800 gram altı bebeklere kilo başına verilmesi önerisi getirilmiştir. Buna göre D vitamini, < 1800 gram bebeklere günde kilo başına 400-700 İU (günde en fazla 1000 İU), daha büyük prematürelere günde 400 İU (hedef kan düzeyinin altında kalındığında en fazla günde 1000 İU) verilmesi önerilmiştir.
- Bu rehberde 2018 Rehberinden farklı olarak TND Beslenme Grubunun, <750 gram bebekler için MEB' in baş-lanması, sürdürülmesi ve enteral beslenmenin artırılmasına ilişkin önerileri uzman görüşü olarak eklenmiştir.
- 2018 Rehberinde enteral beslenme ilerleyinceye kadar 3 saat ara ile bukkal kolostrum uygulama önerisi, be-bek emerek beslenene kadar sürdürülmesi şeklinde değiştirilmiştir.
- Yeni rehberde, minimal enteral beslenmeye başlamak için kolostrumun 48 saat yerine 72 saate kadar beklen-mesi önerilmiştir.
- 2024 Rehberine beslenme intoleransı bulgusu olmayan stabil bebeklerde gastrik rezidünün rutin takibinin yapılmaması önerisi eklenmiştir.
- Biberondan kaçınarak erken dönemden itibaren tercihan boşaltılmış anne memesi ile, anne yok ise emzik ile non-nutritif beslenmenin yapılması TND Beslenme Grubunun uzman görüşü olarak vurgulanmıştır. Memeden emmeye başlama ve sürdürmenin değerlendirilmesinde uzman görüşü olarak 'Preterm Bebek Emzirme Davra-nış Ölçeği' (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale) (PIBBS), LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği ve 'Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği (Preterm Oral Feeding Readiness Assess-ment Scale)(POFRAS) 'nin kullanılması önerilmiştir.

- Yeni rehberde TND Beslenme Grubunun uzman görüşü olarak, hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük prematüre bebeklerde taburculuğa kadar “duyarlı beslenme” yöntemi yerine, “saatleri programlanmış beslenme” yönteminin kullanılabilmesi eklenmiştir.
- Anne sütü güçlendiricilerinin 2018 Rehberinde <1500 gram bebeklerde rutin başlanması, < 2000 gram bebeklerde opsiyonel olarak başlanabileceği belirtilmişti. Ancak son yıllarda yakın ve uzun döneme yansıyan etkileri ile ilgili güçlü kanıtların olmaması ve inek sütü proteini çekincesi nedeniyle eskisi kadar güçlü önerilememektedir. Olgu bazında değerlendirme gerekmektedir.
- 2018 Rehberinden farklı olarak bu rehberde beslenme ve büyümenin izleminde Z skorlarının önemi vurgulanmış ve Z skorlarını içeren malnütrisyon göstergelerine dayanan evrelemenin kullanımı önerilmiştir.
- Serum sodyum konsantrasyonu, total vücut sodyum deposunu göstermediğinden, yeni rehberde, yeterli büyümeyen prematüre bebekte serum düzeyi normal bile olsa, idrar sodyum düzeyi (gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenen normal değerlerden) düşük ise beslenmeye sodyum eklenmesinin düşünülmesi belirtilmiştir.
- Bu rehberde metabolik kemik hastalığı riski olan bebekler için önleme ve izleme algoritması eklenmiştir.
- Taburculuk sonrası çoklu güçlendirici bulunmadığı/alınmadığı takdirde AS’ yi güçlendirmede formüllerin (prematüre formül mama veya taburculuk sonrası formüller) kullanılabilmesi düşük kanıt düzeyi ile uzman görüşü olarak eklenmiştir.
- Yeni rehberde Prematüre Enteral Beslenmesi Mini Cep Rehberi oluşturulup eklenmiştir.



# V. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ MİNİ CEP REHBERİ 2024



## Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Mini Cep Rehberi 2024

Prof. Dr. Nilgün Kültürsay, Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen, Prof. Dr. Canan Türkylmaz, Prof. Dr. Emel Altuncu

İlk günden itibaren PB, MEB ve orofarengal kolostrum başla				
RİSK GRUPLARI <sup>a</sup>	Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk	
Gestasyonel Yaş	< 28 Hafta	28-31 <sup>6/7</sup> Hafta	≥ 32 Hafta	
Doğum Ağırlığı	< 750 g	750-999 g	1000-1499 g	≥ 1500 g
MEB'e Başlangıç <sup>b</sup>	MEB <sup>c</sup>	MEB	MEB/EB <sup>d</sup>	EB
Miktar (mL/kg/gün) <sup>b,e</sup>				
İlk 48 saat	10	10-20	20-30	30-60
48-96 saat	10-15	15-20	Ardından artırılabilir	Ardından artırılabilir
MEB' de Beslenme Aralığı (saatte bir)	4-6	3-4	3	3
MEB Süresi (saat)	48-96 <sup>f</sup>	48-72	0-24	EB başla ve artır
EB' nin Artırılması <sup>e,g</sup> (mL/kg/gün)	10-15	20	20-30	30-40
EB' de Beslenme Aralığı (saatte bir)	2	2	3	3

EB: Enteral beslenme; MEB: Minimal enteral beslenme; PB: Parenteral beslenme; AS: Anne sütü  
a: Bebeğin tartı ve gebelik haftası dışında taşıdığı risk faktörleri ve klinik bulguları göz önüne alınarak tablonun uygulanmasında izleyen hekim kategoriler arasında geçiş kararı verebilir. b: İlk tercih AS (kolostrum) olup, kolostrum temini için 72 saat beklenmelidir. c: < 1000 g (özellikle < 750 g) bebeklere MEB başlanması geciktirilebilir. d: Doğum ağırlığı 1000 grama yakın olan bebeklerde MEB başlanır. Doğum ağırlığı 1500 grama yakın olan bebeklerde, MEB yapılmadan doğrudan 20-30 mL/kg/gün başlangıç, ertesi gün artırılabilir. e: İlk günlerde yeterli miktarda AS yok ise tabloda verilen alt sınırlardan başlanır ve artırılır. f: Doğum ağırlığı < 750 gram bebeklerde MEB süresine bebeğin kliniğine göre karar verilir ve 4-7 güne kadar uzatılabilir. g: Klinik olarak stabil bebeklerde rutin gastrik rezüdü izlemi önerilemez.

DİKKAT	
ANNE SÜTÜ	
Postpartum ilk saatlerden itibaren anne sütünün temini için süt sağmanın başlatılması, sürdürülmesi ve annenin desteklenmesi çok önemlidir	
İLK GÜNDEN İTİBAREN	
Ten tene temas ve non-nutritif emmeyi destekle	

İNTERAL BESLENME GEREKSİNİMLERİ	
Sıvı (mL/kg/gün)	150-180
Enerji (kkal/kg/gün)	115-140 (160)
Protein (g/kg/gün)	3,5-4,0 (4,5)
Protein/enerji oranı (g/100 kkal)	2,8-3,6
Sodyum (mEq/kg/gün)	3,0-5,0 (8,0)
Potasyum (mEq/kg/gün)	2,3-4,6
Klor (mEq/kg/gün)	3,0-5,0 (8,0)
Kalsiyum (mg/kg/gün)	120-200
Fosfor (mg/kg/gün)	70-115
Magnezyum (mg/kg/gün)	9-12,5

Eser Element ve Vitamin Gereksinimi				
Demir	2-3 mg/kg/gün (2-4. haftada başlanarak)			
D Vitamini	En az 12 ay süre ile 400-700 IU/kg/gün (en fazla 1000 IU)			
< 1800 g				
≥ 1800 g	400 IU/gün			

İZLEM PARAMETRELERİ	Hedef Değerler	Uyarıcı Sınır Değerler
Büyüme Göstergeleri (Postmenstrüel 52. haftaya kadar)		
Kilo alımı	Doğum ağırlığı < 2000 g g/kg/gün	15- 20
	Doğum ağırlığı > 2000 g g/gün	25- 30
Yaşa-göre-ağırlık Z skorunda düşüş		Düşüş > 0,8 SD
Boy uzaması (cm /hafta)	1	< 0,5
Baş çevresi büyümesi (cm /hafta)	0,5 - 1	< 0,5 veya > 1
Biyokimyasal Göstergeler		
BUN (mg/dL)	10-16	< 10 veya >16
Fosfor (mg/dL)	> 5	< 4,5
Alkalin fosfataz (IU/L)	< 450	> 600
Prealbumin (mg/dL)	7-17	< 7
Sodyum (mEq/L)	135-145	< 135
Ferritin (mcg/L)	115 (35-267)	< 35-70 veya > 300
25 (OH) vitamin D (ng/mL)	> 30	< 20 veya >50

İÇERİK	Prematürenin Matür Anne Sütü (100 mL)	Prematürenin Matür Anne Sütü 100 mL + 4 g SMA ASZ	Prematürenin Matür Anne Sütü 100 mL + 4 ölçek Eoprotin	Prematüre Formülü (PF) (100 mL)
Enerji (kkal)	70	90	87	80
Protein (g)	1	2,6	2,3	2,7-2,9
Karbonhidrat (g)	7	8,2	8,5	8,4
Yağ (g)	4,1	4,9	4,8	3,9
Kalsiyum (mg)	34	110	104	104-116
Fosfor (mg)	14	58	52	62-76

BESLENME SEÇENEKLERİ	
Anne sütü ilk seçenek	
Anne Sütü Güçlendiricisi	
< 1500 g ve < 32 hafta, enteral beslenme miktarı 50-100 mL/kg/olunca	< 1800 g ve < 34 hafta, hedef büyümeye ulaşmayan, BUN <10 mg/dL
SMA Anne Sütü Zenginleştirici (ASZ): 100 mL anne sütüne 4 g	Milupa Eoprotin: 100 mL anne sütüne 4 ölçek
Anne Sütü Olmadığında < 1500 g ve < 32 hafta için prematüre formül mama	
> 1500 g için prematüre/standart term formül mama	

# VI. EKLER

## Ekler I. Anne sütünün İçeriği

**Tablo 1:** Term ve Prematüre Anne Sütünün Farklı Postnatal Yaşlarda Enerji, Makro Besin ve Mineral İçeriği<sup>29-31</sup>

Ortalama ± 2SD	Enerji kkal/100 mL	Protein g/100 mL	Yağ g/100 mL	Laktöz g/100 mL	Oligosakkarid g/100 mL	Kalsiyum mg/100 mL	Fosfor mg/100 mL
<b>Prematüre</b>							
1. hafta	60 (45-75)	2,2 (0,3-4,1)	2,6 (0,5-4,7)	5,7 (3,9-7,5)	2,1 (1,3-2,9)	26 (9-43)	11 (1-22)
2. hafta	71 (49-94)	1,5 (0,8-2,3)	3,5 (1,2-5,7)	5,7 (4,1-7,3)	2,1 (1,1-3,1)	25 (11-39)	19 (8-21)
3.-4. hafta	77 (61-92)	1,4 (0,6-2,2)	3,5 (1,6-5,5)	6,0 (5,0-7,0)	1,7 (1,1-2,3)	25 (13-36)	14 (8-20)
10-12.hafta	66 (39-94)	1,0 (0,6-1,4)	3,7 (0,8-6,5)	6,8 (6,2-7,2)	Veri yok	29 (19-38)	12 (8-15)
<b>Term</b>							
1. hafta	60 (44-77)	1,8 (0,4-3,2)	2,2 (0,7-3,7)	5,8 (4,2-7,4)	1,9 (1,1-2,7)	26 (16-36)	12 (6-18)
2. hafta	67 (47-86)	1,3 (0,8-1,8)	3,0 (1,2-4,8)	6,2 (5,0-7,3)	1,9 (1,1-2,7)	28 (14-42)	17 (8-27)
3-4.hafta	66 (48-85)	1,2 (0,8-1,6)	3,3, (1,6-5,1)	6,7 (5,3-8,1)	1,6 (1,0-2,2)	27 (18-36)	16 (1-22)
10-12.hafta	68 (50-86)	0,9 (0,6-1,2)	3,4 (1,6-5,2)	6,7 (5,3-8,1)	Veri yok	26 (14-38)	16 (9-22)

**Tablo 2:** Anne Sütü, Ülkemizde Bulunan Güçlendiriciler ile Güçlendirilmiş Anne sütü, Prematüre Formül, Taburculuk Sonrası Formül ve Standart Term Formül İçeriklerinin Karşılaştırması

İçerik	Prematürenin Matür AS (100 mL)	Prematürenin Matür AS 100 mL + 4 g SMA ASZ	Prematürenin Matür AS 100 mL + 4 ölçek Eoprotin	Prematüre Formül (PF) (100 mL)	Taburculuk Sonrası Formül (TSF) (100 mL)	Standart Term Formül (SF) (100 mL)
Enerji (kkal)	70	90	87	80	71	67
Protein (g)	1*	2,6	2,3	2,7-2,9	2	1,3-1,4
Karbonhidrat (g)	7	8,2	8,5	8,4	7,2	7,6
Yağ (g)	4,1	4,9	4,8	3,9	3,8	3,4-3,5
Kalsiyum (mg)	34	110	104	104-116	83	35-54
Fosfor (mg)	14	58	52	62-76	48	32

AS: Anne sütü; ASZ: Anne Sütü Zenginleştirici

\*Prematüre bebeğin annesinin matür sütündeki protein içeriği annelerde 0,6-2,2 g/dL aralığında değişebilir<sup>16,28,31</sup>. Bu tabloda hesaplamada 1 g/dl olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 3:** Anne Sütünün İlaçlar ve Güçlendiriciler ile Ozmolalitesinde Meydana Gelen Değişiklikler

Ürün	mOsm/kg H <sub>2</sub> O	
Vitamin D solüsyonu	3614	
Sodyum Bikarbonat	2071	
Kalsiyum Karbonat	3456	
Kafein	3307	
Ferröz sülfat	4913	
Deksametazon	16043	
Sodyum klorid	1861	
Sodyum fosfat	627	
Kotrimoksazol	3956	
Nistatin	1192	
Anne Sütü	Hazırlandıktan 2 saat sonra: 23 saat sonra:	
Sağılmış Anne Sütü	290	296
Güçlendirilmiş Anne Sütü	416-446	423-479
Güçlendirilmiş Anne Sütü ve 1 g Protein Desteği	414-453	420-483

Yenidoğanda oral tolere edilebilen ozmolalite: 400-480 mOsm<sup>66,249,403</sup>

**Tablo 4:** Protein Ekinin İçeriği

İçerik	Birim	Protein Supplement (100 g)
<b>ENERJİ</b>	kkal	338
<b>PROTEİN</b>	g	82,1
Whey protein	g	41,1
Kazein	g	41,1
Whey/Kazein		50/50
<b>YAĞ</b>	g	0,1
<b>KARBONHİDRAT</b>	g	2,2
<b>MİNERALLER</b>		
Na	mg	750
K	mg	1226
Ca	mg	524
P	mg	516
Ca/P		50,4/49,6
Mg	mg	46
Fe	mg	-
Zn	mg	-
Cu	mg	-
Mn	mg	0,037
Cl	mg	97
I	mcg	-
Se	mcg	31

## Ekler II. Formül Mamalar ve Anne Sütü Güçlendiricilerinin İçerikleri

**Tablo 1:** Ülkemizde Bulunan Prematüre Formül Mamalarının İçerikleri

İçerik (Her 100 mL' de)	Birim	Aptamil Prematül Toz	Aptamil Prematül Sıvı 70 mL*	Aptamil (TSF) (PDF) 100 mL	SMA Prematüre 70 mL*
<b>ENERJİ</b>	kkal	80	79	71	80
<b>PROTEİN</b>	g	2,7	2,7	2	2,9
Whey protein	g	1,6	1,6	1,2	2
Kazein	g	1,1	1,1	0,8	0,8
Whey/Kazein		60/40	60/40	60/40	70/30
<b>YAĞ</b>	g	3,9	3,9	3,8	3,9
MCT	g	22%			
LCPUFA		VAR	VAR	VAR	VAR
<b>KARBONHİDRAT</b>	g	8,4	8,3	7,2	8,4
<b>PREBİYOTİK LİFLER</b>	g	0,6	0,8	0,8	
<b>MİNERALLER</b>					
Na	mg	70	70	70	56
K	mg	81	81	77	104
Ca	mg	104	101	87	116
P	mg	62	63	47	76
Ca/P		1,8	1,5	1,85	1,5
Mg	mg	7,9	7,4	7	8,14
Fe	mg	1,6	1,6	1,2	1,9
Zn	mg	1,1	1,1	0,9	1,5
Cu	mcg	80	80	60	100
Mn	mcg	6	6	7	5,5
Cl	mg	88	86	55	75
I	mcg	27	27	20	28
Se	mcg	4,5	4,5	1,7	5,2
F	mcg	<7,2	<7,1		
<b>VİTAMİNLER</b>					
A	mcg-RE	361	366	100	468
D <sub>3</sub>	mcg	3,1	3,1	1,8	4,1
E	mgα-TE	6	4,6	2,6	38
K <sub>1</sub>	mcg	6,7	6,7	5,9	9,4
C	mg	18	17	12	15,7
B <sub>1</sub>	mcg	140	140	90	150
B <sub>2</sub>	mcg	200	200	160	214
Niasin	mg.	2,4	2,4	1,2	2,4
B <sub>6</sub>	mcg	120	120	80	114
Folik Asit	mcg	35	35	32	41
B <sub>12</sub>	mcg	0,2	0,2	0,17	0,42
Pantotenik Asit	mcg	840	840	580	857
Biotin	mcg	3,6	3,6	3,1	6,28
İnositol	mg	24	24	21	22,8
L-Karnitin	mg	2,1	2,1	2,4	3,3
Taurin	mg	5,5	5,5	4,8	7,1
Kolin	mg	26	26	23	25
<b>NÜKLEOTİDLER</b>	mg	3,4	3,4	3,2	
<b>Böbrek Solüt Yükü</b>	mOsmol/L	248	250	174	263

\*100 mL'deki miktarlar verilmiştir.

**Tablo 2:** Ülkemizdeki Anne Sütü Güçlendiricilerin İçerikleri

İçerikler	Birim	Eoprotin (100 g)	Eoprotin 4 gr toz	SMA- ASZ (100 g)	SMA-ASZ 4 g
<b>Enerji</b>	kkal	431	17	435	20
<b>Yağ</b>	g	17,5	0,7	18,1	0,8
Doymuş	g	14,1	0,54	12,2	0,4
Tekli doymamış	g	2,7	0,1		
Çoklu doymamış	g	0,7	0,03		
Linoleik Asit	mg			958	38,4
Alfa Linoleik Asit	mg			417	16,8
ARA	mg	120	5,2		
DHA	mg	120	4,8	157	6,4
EPA	mg				
<b>Karbonhidrat</b>	g	37,1	1,5	32,4	1,2
Şekerler	g	1,9	0,076	2,1	0,08
Laktoz	g	0,53	0,021		
<b>Protein</b>	g	32,5 hidrolize protein	1,3	35,5 kısmi hidrolize protein	1,6
<b>Vitaminler</b>					
A Vitamini	mçg	5797	232	8875	356
D Vitamini	mçg (1mçg=40İU)	138	5,5 (220 İU)	94	3,6 (144 İU)
E Vitamini	mg	88	2,6	100	4
K Vitamini	mçg	409	16	200	8
B1 Vitamini	mg	3,4	0,13	3,75	0,16
B2 Vitamini	mg	4,3	0,17	5	0,2
Niasin	mg	57	2,3	37,5	1,6
Pantotenik Asit	mg	19	0,75	16,4	0,8
B6 Vitamini	mg	2,7	0,11	3,25	0,12
Folik Asit	mçg	750	30	1000	40
Folat	mçg	1250	50		
B12 Vitamini	mçg	5	0,2	5	0,2
Biotin	mçg	62	2,5	87,5	3,6
C vitamini	mg	297	12	500	20
<b>Mineraller</b>					
Sodyum	mg	824	33	918	36,8
Potasyum	mg	575	23	1210	48,4
Klor	mg	625	25	803	32
Kalsiyum	mg	1734	70	1890	76
Fosfor	mg	949	38	1095	44
Magnezyum	mg	125	5	100	4
Demir	mg	≤0,5	≤0,02	45	2
Çinko	mg	15	0,6	23,5	0,8
Bakır	mg	1	0,04	1,3	0,04
Manganez	mg	0,163	0,007	0,2	0,008
Flor	mçg	≤213	≤8,5	0,06	0,004
Molibden	mçg	≤60	≤2,4	20	0,8
Selenyum	mçg	44	1,8	93	3,6
Krom	mçg	≤38	≤1,5	23	0,8
İyot	mçg	280	11	423	16,8
<b>Diğerleri</b>					
L-karnitin	mg			66	2,6
Kolin	mg		0,78	215	8,8
İnositol	mg			111	4,4
Taurin	mg			50	2

ARA: Araşidonik asit; ASZ: Anne Sütü Zenginleştirici; DHA: Dokozaheksaenoik asit; EPA: Eikozapentaenoik asit

## Ekler III. Oluşturulan Soruların PICO Formülü ve İncelenen Çalışmaların Tabloları

**Tablo 1:** Enteral Beslenme Yöntemleri-PICO ve Çalışmalar

Enteral Beslenme Yöntemleri			
<b>PICO</b>		<p><b>Popülasyon</b> – Prematüre ya da ÇDDA bebekler  <b>Müdahale</b> – Enteral beslenmenin aralıklı verilmesi  <b>Karşılaştırılan</b> – Enteral beslenmenin devamlı verilmesi  <b>Sonuçlar</b> – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı, tam enteral beslenmeye geçiş</p>	
<p><b>Zamanlama</b>  <b>Yer</b>  <b>Alt gruplar</b></p>		<p><b>Müdahalenin zamanı</b> – Doğum ile 30 gün arası  <b>Yer</b> – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi  <b>Alt gruplar</b>                      - Doğumda gestasyonel yaş (&lt; 32 hafta, ≥32 hafta)                      - Doğum ağırlığı (&lt; 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)                      - Beslenme başlama zamanı (1., 2., 3., 4.,7, günler)-Beslenme yöntemi (devamlı, aralıklı graviteye bağlı bolus, infüzyon pompası ile bolus)                      - Süt tipi (AS, formül mama ve AS-formül mama karışık)</p>	
<b>Anahtar kelimeler:</b> Devamlı beslenme, aralıklı bolus beslenme, aralıklı yavaş bolus beslenme			
İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
<b>Wang</b> <sup>151</sup> 2020 Çin Meta-analiz 8 RKÇ	< 37 hafta < 2500 g n=707	Aralıklı ve devamlı besleme	Devamlı beslenme ile tam enteral beslenmeye geçiş daha uzun Devamlı ya da aralıklı bolus beslenmenin NEK sıklığına, beslenme intoleransına ve büyüme üzerine anlamlı etkisi yok Devamlı ya da aralıklı bolus beslenmenin DA ulaşma, yatış süresi ve PB süresine etkisi yok Subgrup analizinde (< 1000 g- > 1000 g), tam enteral beslenmeye geçiş süresi, DA ulaşma, yatış süresi üzerine etkisi yok
<b>Premji</b> <sup>150</sup> 2021 Kanada Cochrane Meta-analiz 9 RKÇ	< 1500 g n=919	Devamlı ve aralıklı graviteye bağlı bolus beslenme	Devamlı beslenme ile tam enteral beslenmeye geçiş 1 gün uzuyor (düşük kanıt düzeyi) Devamlı beslenmenin DA yakalama ve kilo alımına etkisi belirsiz (düşük kanıt düzeyi) Devamlı beslenmenin boy uzaması ve BÇ büyümesine etkisi yok ya da çok az (düşük kanıt düzeyi) Devamlı beslenmenin NEK gelişimine etkisi belirsiz (düşük kanıt düzeyi)
<b>Dawson</b> <sup>404</sup> 2021 Avustralya Cochrane Meta-analiz 1 RKÇ	Tek çalışma n=31	Aralıklı bolus puşe ve aralıklı graviteye bağlı bolus besleme	İki yöntemin karşılaştırılması- Tam enteral beslenmeye geçiş ve yan etkilerin ortaya çıkış süresine dair veri yok Diğer sonuçlara etkisini gösteren kanıtlar belirsiz İki yöntemin karşılaştırılması- solunum sayısı ve kalp hızına etkisi yok, desaturasyon ve apne verisi yok
<b>Kumar</b> <sup>152</sup> 2024 Hindistan RKÇ	< 32 hafta < 1250 g n=146	Devamlı beslenme Aralıklı graviteye bağlı bolus beslenme (15-30 dk) İnfüzyon pompası ile yavaş bolus (15 dk)	Üç yöntem arasında tam enteral beslenmeye ulaşma zamanı açısından fark yok

AS: Anne sütü; BÇ: Baş çevresi; ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı; DA: Doğum ağırlığı; NEK: Nekrotizan enterokolit; PB:Parenteral beslenme; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

**Tablo 2:** Orofarengeal Kolostrum-PICO ve Çalışmalar

<b>Orofarengeal Kolostrum</b>			
<b>PICO</b>	Popülasyon – Prematüre ya da ÇDDA bebekler Müdahale – Orofarengeal kolostrum uygulaması (Bukkal kolostrum) Karşılaştırılan – Orofarengeal kolostrum uygulanmaması Sonuçlar – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı		
<b>Zamanlama</b>	Müdahalenin zamanı – Doğum ile 30 gün arası Yer – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi		
<b>Yer</b>	Alt gruplar - Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) - Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) - Uygulama zamanı (1., 2., 3., 4., 7., günler) - Uygulama yeri (ağız/yanak içine) - Kolostrum miktarı (0,2 mL-0,5 mL, her 2-4 saatte bir)		
<b>Alt gruplar</b>	- Süt tipi (kolostrum, anne sütü)		
<b>Anahtar kelimeler:</b> Orofarengeal kolostrum, bukkal kolostrum, oral immünoterapi			
<b>İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü</b>	<b>Popülasyon n=Hasta sayısı</b>	<b>Müdahale Kolostrum/AS miktarı ve süresi</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>Nasuf</b> <sup>165</sup> 2018 İngiltere Cochrane Meta analiz 6 RKÇ	< 33 hafta n=335	Olgu grubu=0,1-0,5 mL Kontrol grubu= rutin bakım	NEK, geç sepsis ve mortaliteyi azaltmıyor (çok düşük kanıt düzeyi) Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor (çok düşük kanıt düzeyi) Yatış süresini azaltmıyor (çok düşük kanıt düzeyi)
<b>Panchal</b> <sup>164</sup> 2019 Avustralya Meta-analiz 9 çalışma	< 32 hafta n=1006	0,2 mL 2-7gün	NEK, geç sepsis ve mortaliteyi azaltmıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırmıyor Yatış süresini azaltmıyor
<b>Tao</b> <sup>166</sup> 2020 Çin Meta-analiz 9 RKÇ	< 34 hafta n=689	0,2 mL 2-7 gün	Hastanede yatış süresini azaltıyor
<b>Alvarez</b> <sup>405</sup> 2020 İspanya RKÇ	< 32 hafta n=100	0,2 mL/4 saatte bir 15 gün	NEK, geç sepsis azaltmıyor Pro-inflamatuvar interlökinleri azaltıyor
<b>Fallahi</b> <sup>406</sup> 2021 İran RKÇ	< 1800 g n=156	Olgu grubu= 0,1 mL santri- füj edilen AS kreması Kontrol grubu= rutin bakım	NEK ve geç sepsisi azaltmıyor Mortaliteyi azaltıyor
<b>Ma</b> <sup>168</sup> 2021 Çin Meta-analiz 8 RKÇ	< 32 hafta n=682	0,2 mL/3 saatte bir	NEK ve VİP' i azaltıyor Geç sepsis ve mortalite azalma eğiliminde Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor
<b>Ramos</b> <sup>407</sup> 2021 Brezilya Meta-analiz 5 RKÇ	< 32 hafta n=764	0,2 mL/2-4 saatte bir	Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor

Devamı &gt;

**Tablo 2:** Orofarengeal Kolostrum-PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale Kolostrum/AS miktarı ve süresi	Sonuçlar
<b>Maldonado</b> <sup>408</sup> 2022 İspanya RKÇ	< 32 hafta n=96	Olgu grubu= 0,3 mL kolostrum Kontrol grubu= 0,3 mL SF 4 gün (4 saatte bir) 7 ve 28. günde IgA	Olgu grubunda 28.günde serum IgA yüksek NEK, geç sepsis ve mortaliteyi azaltmıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor
<b>Chen</b> <sup>409</sup> 2022 Çin RKÇ	< 1500 g n=130 Olgu n=65 Kontrol n=65	Olgu grubu= bukkal kolostrum Kontrol grubu= bukkal SF 2,7,14.günde tükürükte IgA	Olgu grubunda 7.günde tükürükte IgA yüksek NEK, geç sepsis ve VİP' i azaltmıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor Yatışı süresini azaltmıyor.Mortalite verisi yok
<b>Huo</b> <sup>169</sup> 2022 <sup>169</sup> Çin Meta-analiz 11 RKÇ	< 32 hafta n=1173	0,2-0,5 mL	NEK, geç sepsis ve VİP' i azaltıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor Yatış süresini azaltıyor. Mortalite verisi yok
<b>Slouha</b> <sup>167</sup> 2023 Grenada Meta-analiz 25 RKÇ	< 37 hafta n=6752	0,2-0,5 mL	NEK, geç sepsis ve mortaliteyi azaltmıyor
<b>Fu</b> <sup>162</sup> 2023 Çin Meta-analiz 16 RKÇ	< 34 hafta n=1736	0,2-0,5 mL/2-8 saat- 15-45 güne kadar verilmiş	NEK ve geç sepsisi azaltıyor VİP ve mortaliteyi azaltmıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor
<b>Peng</b> <sup>163</sup> 2023 Çin Meta-analiz 12 RKÇ	< 32 hafta n=1330	0,2-0,5 mL/3 sa bir 2-5 gün	NEK' i azaltıyor Geç sepsis ve mortalitede azalma eğilimi yaratıyor

AS: Anne sütü; ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı; NEK: Nekrotizan enterokolit; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; VİP: Ventilator ilişkili pnömoni

**Tablo 3:** Minimal Enteral Beslenme- PICO ve Çalışmalar

Minimal Enteral Beslenme	
<b>PICO</b>	Popülasyon – Prematüre ya da ÇDDA bebekler Müdahale – Minimal enteral beslenmeye erken başlama (< 72 saat) Karşılaştırılan – Minimal enteral beslenmeye geç başlama (> 72 saat) Sonuçlar – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı
<b>Zamanlama</b>	Müdahalenin zamanı – Doğum ile 7 gün arası
<b>Yer</b>	Yer – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi
<b>Alt gruplar</b>	Alt gruplar -Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) -Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) -Beslenme başlama zamanı (1., 2., 3., 4.,7, günler) -Beslenme miktarı (< 15 mL/kg/gün vs ≥ 15 mL/kg/gün) -Süt tipi (anne sütü, formül mama ve anne sütü-formül mama karışık)
<b>Anahtar kelimeler:</b> Minimal enteral beslenme, erken enteral beslenme, trofik besleme	



**Tablo 3:** Minimal Enteral Beslenme- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
<b>Morgan</b> <sup>173</sup> 2013 USA Cochrane Meta-analiz 9 RKÇ	ADDA İUBK n= 754	MEB (24 mL/kg/güne varan) - İlk 96 saatte başlanan ve en az 7 gün verilen - İlk 7 gün aç bırakılan	Erken MEB' in NEK, mortalite ve beslenme intoleransına etkisi yok
<b>Salas</b> <sup>177</sup> 2017 USA RKÇ	< 28 hafta n= 192	MEB başlama: - İlk 3 günde - 4 gün ve sonrasında	İki grup arasında NEK ve mortalite oranları arasında fark yok Tam enteral beslenmeye geçiş süresi erken MEB başlananlarda daha kısa İnvaziv enfeksiyon verisi yok
<b>Salas</b> <sup>178</sup> 2018 USA RKÇ	< 28 hafta n=60	- 4 gün MEB-sonra artırma - 1 gün MEB sonra artırma	İki grup arasında NEK, invaziv enfeksiyon, mortalite oranları arasında fark yok Tam enteral beslenmeye geçiş süresi, 1 gün MEB' den sonra beslenmesi artırılanlarda daha kısa
<b>Kwok</b> <sup>179</sup> 2019 İngiltere Meta analiz 10 RKÇ	ADDA SGA UADS akım kayı olan Toplam n= 814	MEB başlama ve artırma: - İlk 48 sa MEB başlama ve 4 günden önce artırmaya geçiş - 4 gün açlık sonrası yavaş artırma	Erken MEB, NEK ve mortaliteyi artırmaz Erken MEB' in invaziv enfeksiyonları azaltıcı etkisi yok Erken MEB' in intoleransa faydalı etkisi yok
<b>Young</b> <sup>176</sup> 2022 USA Cochrane Meta analiz 14 RKÇ	< 1500 g n=1551	MEB başlama ve artırma zamanı: - 4 gün ve öncesinde artırma - 4-7 günden sonra artırma	Geç artırma NEK' i azaltmıyor (düşük kanıt düzeyi) Geç artırma, invaziv enfeksiyon riskini artırıyor (orta kanıt düzeyi) Geç artırma, mortaliteyi azaltmıyor (düşük kanıt düzeyi) Geç artırma, intoleransı hafif azaltıyor (düşük kanıt düzeyi)
<b>Chitale</b> <sup>174</sup> 2022 USA Meta analiz 14 RKÇ	< 37 hafta, < 2500 g; 8' i < 32 hafta, n=1505	MEB başlama: - 72 saatten önce - 72 saat ve sonrasında	Erken MEB, NEK' i artırmıyor (düşük kanıt düzeyi) Erken MEB, invaziv enfeksiyonu azaltıyor (düşük kanıt düzeyi) Erken MEB, mortaliteyi azaltıyor (orta kanıt düzeyi) Erken MEB, intoleransı azaltıyor (düşük kanıt düzeyi)
<b>Bozkurt</b> <sup>410</sup> 2022 Türkiye RKÇ	<1250 g n=199	MEB başlama ve artış: - 1 hafta artırmadan MEB - Her gün artış (20-25 mL/kg)	Her gün artıran grupta NEK hafif fazla İki grup arasında invaziv enfeksiyon, mortalite, beslenme intoleransı oranları ve tam enteral beslenmeye geçiş süresinde fark yok
<b>Gao</b> <sup>175</sup> 2023 Çin Multisenter (28 hastane) Kohort	<32 hafta n=2514	Enteral beslenme başlama - ilk 24 saatte - 24 saatten sonra	Erken enteral beslenme, beslenme intoleransını azaltıyor Erken enteral beslenme, geç sepsisi azaltıyor Erken enteral beslenme, NEK' i artırmıyor
<b>Boscarino</b> <sup>411</sup> 2021 RKÇ	<30 hafta n=80	MEB başlama (en az 4-5 mL/kg/gün) -Erken başlama (≤7.gün) -Geç başlama (>7.gün)	Erken enteral beslenme ile parenteral beslenme ile ilişkili metabolik komplikasyonlar azalır

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı; ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı; İUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı; MEB: Minimal enteral beslenme; NEK: Nekrotizan enterokolit; SGA: Doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre küçük; UADS: Umbilikal arter diyastol sonu

**Tablo 4:** Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar

Enteral Beslenmenin Artırılması			
<b>PICO</b>		Popülasyon – Prematüre ya da ÇDDA bebekler Müdahale – Enteral beslenmenin artırılmasına erken başlanması (< 72 saat) ve hızlı artırılması (30-40 mL/kg/gün) Karşılaştırılan – Enteral beslenmenin artırılmasına geç başlanması (> 72 saat) ve yavaş artırılması (15-24 mL/kg/gün) Sonuçlar – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı	
<b>Zamanlama Yer Alt gruplar</b>		Müdahalenin zamanı – Doğum ile 30 gün arası Yer – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi Alt gruplar -Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) -Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) -Beslenme başlama zamanı (1., 2., 3., 4.,7, günler) -Beslenme miktarı (< 15-24 mL/kg/gün vs ≥ 30-40 mL/kg/gün) -Süt tipi (anne sütü, formül mama ve anne sütü-formül mama karışık)	
<b>Anahtar kelimeler:</b> Enteral beslenmeyi artırma, erken enteral beslenme artışı			
<b>İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü</b>	<b>Popülasyon n=hasta sayısı</b>	<b>Müdahale ve süresi</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>Karagöl</b> <sup>412</sup> 2013 Türkiye RKÇ	< 32 hafta 750-1250 g n=92	5-6 gün MEB sonrası artırma; Yavaş artırma-20 mL/kg/gün Hızlı artırma- 30 mL/kg/gün	Hızlı/yavaş artırma-NEK' i etkilemiyor Yavaş artırma invaziv enfeksiyon riskini artırıyor Hızlı/yavaş artırma-mortaliteyi etkilemiyor Hızlı artırma- tam enteral beslenmeye geçiş süresi daha kısa Hızlı artırma-DA yakalama süresi daha kısa
<b>Viswanathan</b> <sup>413</sup> 2015 USA Retrospektif olgu-kontrol	< 32 hafta %25' i SGA < 750 g 750-1000 g n=419	<u>Yeni protokol:</u> Standardize yavaş enteral beslenme: < 750 g-7 gün MEB (12x0,5mL) sonra gün aşırı öğün başı 0,5 mL artış 750-1000 g=7 gün MEB (12x1 mL) sonra her gün öğün başı 0,5mL artış <u>Eski protokol:</u> <750 g=3-7 gün MEB (10 mL/kg/gün) sonra artış (15 mL/kg/gün) 750-1000 g=3-7 gün MEB (10 mL/kg/gün) sonra artış (15-20 mL/kg/gün)	Yavaş besleme NEK' i artırmaz ancak <750 g ' larda yavaş artırılanlarda NEK ve NEK+mortalite birlikte sonuçta belirgin azalma Yavaş artırma ile invaziv enfeksiyonlar artmıyor İki grup arasında mortalite farklı değil Yavaş beslenmede tam enteral beslenmeye geçiş süresi uzuyor İki grup arasında DA yakalama farklı değil
<b>Raban ve Modi</b> <sup>414</sup> 2016 Güney Afrika ve İngiltere	≤ 1000 g n=200	- Düşük volüm başlayıp yavaş artırma - Düşük volüm başlayıp hızlı artırma - Yüksek volüm başlayıp yavaş artırma - Yüksek volüm başlayıp hızlı artırma	Yüksek volüm başlayıp hızlı artırma iyi tolere ediliyor ve tartı alımı daha iyi Gruplar arasında NEK, beslenme intoleransı ve geç başlangıçlı sepsis açısından fark yok

**Tablo 4:** Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
<b>Ahmed</b> <sup>415</sup> 2017 Bangladeş RKÇ	< 35 hafta < 1500 g n=95	Yavaş grup: 1000-1250 g-10 mL/kg/gün 1250-1500 g-15 mL/kg/gün  Hızlı grup: 1000-1250 g-15 mL/kg/gün 1250-1500 g-20 mL/kg/gün	Hızlı /yavaş artırma- NEK'i etkilemiyor Hızlı/yavaş artırma-invaziv enfeksiyonları etkilemiyor Hızlı/yavaş artırma mortaliteyi etkilemiyor Hızlı artırma- tam enteral beslenmeye geçiş daha kısa Hızlı artırma-DA yakalama süresi daha kısa
<b>Tewari</b> <sup>416</sup> 2018, Hindistan RKÇ	27-32 hafta UADS akım kaybı/ters akım olan SGA ve İUBK olan n=62	Erken besleme: İlk 72 saat MEB' den sonra 10-15 mL/kg/gün artışı  Geç besleme: İlk 5-6 MEB' den sonra 10-15 mL/kg/gün artışı	Erken besleme ve artırma ile PB erken kesiliyor Erken besleme ve artırma ile DA yakalama daha erken Erken besleme ve artırma, NEK ve beslenme intoleransını artırmıyor
<b>Salas</b> <sup>178</sup> 2018 USA RKÇ	< 28 hafta n=60	4 gün MEB-sonra artırma vs 1 gün MEB sonra artırma	İki grup arasında NEK'te fark yok İki grup arasında invaziv enfeksiyonda fark yok İki grup arasında mortalitede fark yok Erken artırılanlarda, tam enteral beslenmeye geçiş 1 gün daha kısa
<b>Dorling</b> <sup>191</sup> 2019 SIFT (Speed of Increasing Feeds Trial) İngiltere RKÇ	< 32 hafta %35'i < 1000 g %21'i SGA %15'inde UADS akım kaybı var n=2804	Yavaş artırma (18 mL/kg/gün) Hızlı artırma (30 mL/kg/gün)	Hızlı ya da yavaş artırma- NEK ve geç sepsis açısından fark yok Hızlı ya da yavaş artırma karşılaştırıldığında, 24.ayda orta-ağır nörogelişimsel bozukluk açısından fark yok
<b>Oddie</b> <sup>184</sup> 2021 USA Cochrane Meta-analiz 14 RKÇ	< 1500 g n=4033	Yavaş artırma: (15-24 mL/kg/gün)  Hızlı artırma: (30-40 mL/kg/gün)	Yavaş artırma NEK'i azaltmıyor (orta kanıt düzeyi) Yavaş artırma invaziv enfeksiyonları hafif artırıyor (düşük kanıt düzeyi) Yavaş artırma mortaliteyi azaltmıyor (orta kanıt düzeyi) Yavaş artırma intoleransı hafif artırıyor (düşük kanıt düzeyi)
<b>Ramaswamy</b> <sup>182</sup> 2021 İngiltere Meta-analiz 39 RKÇ	≤ 32 hafta n=6982	16 farklı kombinasyon EB (erken başlama, < 72 sa) OB (orta-erken başlama, 72 sa-7 gün) GB (geç başlama, > 7 gün) EA (erken artırma, < 72 sa) OA (orta-erken artırma, 72 sa-7 gün) GA (geç artırma, > 7 gün) KV (küçük volüm, < 20 mL/kg/gün) OV (orta volüm, 20-30 mL/kg/gün) BV (büyük volüm, ≥ 30 mL/kg/gün)	Beslenmeye erken başlanan (< 72 saat), orta miktarda volüm (20-30 mL/kg/gün) ile, orta-erken dönemde (72 saat-7 gün) veya geç dönemde (>7 gün) artırılmaya başlanan grupta NEK veya mortalite en düşüktür (çok düşük kanıt düzeyi)

**Tablo 4:** Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
<b>Canlas-Gubat</b> <sup>188</sup> 2022 Filipin-İsveç Meta-analiz 6 RKÇ	< 35 hafta < 2000 g n=680	Yavaş artırma: < 20 mL/kg/g  Hızlı artırma: 20-35 mL/kg/gün  Yüksek heterojenite var (I <sup>2</sup> = %82)	Hızlı / yavaş artırma NEK' i etkilemiyor Hızlı / yavaş invaziv enfeksiyonları etkilemiyor Hızlı/yavaş artırma mortaliteyi etkilemiyor Hızlı artırma ile tam enteral beslenmeye geçişi daha kısa Hızlı artırma ile DA yakalama süresi daha kısa
<b>Yang</b> <sup>189</sup> 2022 USA Meta-analiz 12 RKÇ	n=4291	Yavaş artırma: < 30 mL/kg/gün  Hızlı artırma: ≥ 30 mL/kg/gün	Hızlı artırma-mortalite, NEK, sepsis ve beslenme intoleransını azaltıyor (orta kanıt düzeyi) Hızlı artırma-apneyi azaltabilir (düşük kanıt düzeyi) Hızlı artırma DA yakalama zamanını kısaltıyor (yüksek kanıt düzeyi) Hızlı artırma, hastane yatış süresini kısaltıyor (orta kanıt düzeyi) Hızlı artırma-nörogelişimsel bozukluğu hafifçe artırabilir
<b>Young</b> <sup>176</sup> 2022 USA Cochrane Meta-analiz 14 RKÇ	< 1500 g n=1551 Yarısı İUBK	Artırma zamanı 4 gün ve öncesinde  Artırma zamanı > 4-7 günden sonra  Çelişki: yarısında randomizasyon metodları açık değil, tümünde körleme yok	Geç artırma NEK' i azaltmıyor (düşük kanıt düzeyi) Geç artırma invaziv enfeksiyon riskini artırıyor (orta kanıt düzeyi) Geç artırma mortaliteyi azaltmıyor (düşük kanıt düzeyi) Geç artırma beslenme intoleransını hafif azaltıyor (düşük kanıt düzeyi)

DA: Doğum ağırlığı, ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı; İUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı; MEB: Minimal enteral beslenme; NEK: Nekrotizan enterokolit; PB: Parenteral beslenme; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; UADS: Umbilikal arter diyastol sonu

**Tablo 5.** Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi- PICO ve Çalışmalar

<b>Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi</b>			
<b>PICO</b>	<b>Popülasyon:</b> Prematüre bebekler <b>Müdahale:</b> Rutin GR izlemi <b>Karşılaştırılan:</b> GR bakılmaması, karın çevresi ölçümü <b>Sonuçlar:</b> Tam enteral beslenmeye geçiş süresi, beslenmeye ara verilmesi, PB süresi, doğum ağırlığına ulaşma süresi, NEK, sepsis, hastanede yatış süresi		
<b>Zamanlama</b>	<b>Müdahalenin zamanı:</b> Beslenme öncesi		
<b>Yer</b>	<b>Yer:</b> Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi		
<b>Alt gruplar</b>	<b>Alt gruplar:</b> - Gebelik haftası ( $\leq 32$ hafta, 27-34 hafta, $\leq 33$ hafta, $< 37$ hafta) - Doğum ağırlığı ( $\leq 1250$ g, $< 1500$ g, 1500-2000 g, 750-2000 g)		
<b>Anahtar kelimeler:</b> Beslenme intoleransı, gastrik rezidü, gastrik rezidü miktarı			
<b>Yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü</b>	<b>Popülasyon n=Hasta sayısı</b>	<b>Müdahale</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>Kaur</b> <sup>210</sup> 2015 Hindistan RKÇ	27-34 hafta $< 1500$ g n=144	GR vs. KÇ ölçümü	KÇ ölçülenlerde tam enteral beslenmeye geçiş daha erken KÇ ölçülenlerde beslenmeye ara verilmesi daha az KÇ ölçülenlerde PB süresi daha kısa İki grup arasında NEK ve sepsis oranlarında fark yok İki grup arasında DA ulaşma ve yatış sürelerinde fark yok
<b>Torrazza</b> <sup>214</sup> 2015 ABD RKÇ	23-32 hafta $\leq 1250$ g n=61	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	GR bakılmayanlarda tam enteral beslenmeye geçiş daha erken İki grubun beslenmenin 120 ve 150 mL/kg/güne ulaşma süresi benzer İki grup arasında NEK ve sepsis oranlarında fark yok İki grup arasında PB süresinde fark yok
<b>Singh</b> <sup>209</sup> 2018 Kanada RKÇ	$< 1500-2000$ g n=87	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	İki grup arasında tam enteral beslenmeye geçiş süresinde fark yok İki grup arasında DA ulaşma süresinde fark yok İki grup arasında NEK ve sepsis oranlarında fark yok
<b>Thomas</b> <sup>211</sup> 2018 Hindistan RKÇ	27-37 hafta 750-2000 g n=50	GR vs. KÇ ölçümü	KÇ ölçülenlerde tam enteral beslenmeye geçiş daha erken İki grup arasında beslenmeye ara verilmesi ve PB süresinde fark yok İki grup arasında sepsis oranı ve yatış süresinde fark yok
<b>Parker</b> <sup>197</sup> 2019 ABD RKÇ	$\leq 32$ hafta $< 1250$ g n=143	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	Enteral beslenme miktarı GR bakılmayanlarda postnatal 5. ve 6. haftada daha fazla İki grup arasında NEK oranlarında fark yok GR bakılmayanlarda yatış süresi daha kısa
<b>Parker</b> <sup>215</sup> 2020 ABD RKÇ	$\leq 32$ hafta $< 1250$ g n=143	Aspirasyon ve GR kontrolü - Yapılması - Yapılmaması	İki grupta da gastrointestinal sistem fonksiyonları, intestinal inflamasyon ve mukozal kanama benzer
<b>Akar</b> <sup>417</sup> 2020 Retro-prospektif Türkiye	$\leq 33$ hafta n=291	GR kontrolü - Yapılması - Yapılmaması	GR bakılmayanlarda tam enteral beslenmeye geçiş daha erken İki grup arasında NEK oranlarında fark yok
<b>Kumar</b> <sup>216</sup> 2021 Hindistan Meta-analiz 6 RKÇ	$< 37$ hafta n=451	Rutin gastrik aspirasyon - Yapılması - Yapılmaması	Gastrik aspirasyon yapılmayanlarda tam enteral beslenmeye geçiş daha erken İki grup arasında NEK oranlarında fark yok Gastrik aspirasyon yapılmayanlarda sepsis daha az ve yatış süresi daha kısa
<b>Purohit</b> <sup>217</sup> 2022 Avustralya Retrospektif	n=80	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	GR kontrolü ile $\geq$ Evre 2 NEK arasında ilişkisi yok

Yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
<b>Terek</b> <sup>212</sup> 2022 Türkiye Retrospektif	≤ 35 hafta n=60	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	GR bakılmayanlarda tam enteral beslenmeye geçiş daha erken GR bakılmayanlarda DA ulaşma daha erken İki grup arasında NEK oranlarında fark yok
<b>Elia</b> <sup>213</sup> 2022 İtalya Retrospektif	< 32 hafta n=118	Seçici vs. rutin GR kontrolü	Seçici GR kontrolü ile tam enteral beslenmeye geçiş daha erken Seçici GR kontrolü ile DA ulaşma daha erken İki grup arasında NEK oranlarında fark yok
<b>Williams</b> <sup>218</sup> 2023 ABD RKÇ	≤ 32 hafta ≤ 1250 g n=80	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	İki grup arasında tam enteral beslenmeye geçiş süresinde fark yok İki grup arasında DA ulaşma süresinde fark yok İki grup arasında NEK ve sepsis oranlarında fark yok İki grup arasında yatış süresinde fark yok
<b>Abiramalatha</b> <sup>196</sup> 2023 Cochrane Meta-analiz 5 RKÇ	< 37 hafta < 1500 g 750-2000 g n=423	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	GR kontrolü ile tam enteral beslenmeye geçiş daha geç (orta kanıt düzeyi) GR kontrolü ile beslenmeye ara verilmesi daha fazla (düşük kanıt düzeyi) GR kontrolü ile PB süresi daha uzun (orta kanıt düzeyi) GR kontrolü ile DA ulaşma daha geç (düşük kanıt düzeyi) GR kontrolün NEK gelişimine çok az etki/ etkisiz (orta kanıt düzeyi) GR kontrolü ile sepsis daha fazla (orta kanıt düzeyi)
<b>Abiramalatha</b> <sup>219</sup> 2023 Cochrane Meta-analiz 1 RKÇ	< 37 hafta < 2000 g	Mide aspiratının -Tekrar verilmesi -Verilmemesi	Tam enteral beslenmeye geçişe etkisi çok az/etkisiz (düşük kanıt düzeyi) DA ulaşmaya etkisi çok az/etkisiz (düşük kanıt düzeyi) NEK gelişimine etkisi çok az/etkisiz (düşük kanıt düzeyi)

DA: Doğum ağırlığı; GR: Gastrik rezidü; KÇ: Karın çevresi; NEK: Nekrotizan enterokolit; PB: Parenteral beslenme; RKÇ: Rando-mize kontrollü çalışma

**Tablo 6:** Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar

<b>Anne Sütünün Güçlendirilmesi</b>			
<b>PICO</b>	<b>Popülasyon</b> – Prematüre ya da ÇDDA bebekler <b>Müdahale</b> – Anne sütünün güçlendirilmesi <b>Karşılaştırılan</b> – Anne sütünün güçlendirilmemesi <b>Sonuçlar</b> – Mortalite, morbidite, büyüme, nörogelişimsel gelişim, izlem		
<b>Zamanlama</b> <b>Yer</b> <b>Alt gruplar</b>	<b>Müdahalenin zamanı</b> – Doğum ile 6 ay arası <b>Yer</b> – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi <b>Alt gruplar</b> -Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) -Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) -Güçlendiricinin tipi (çoklu bileşenli güçlendirici, protein ile güçlendirme, İS kökenli/ AS kökenli bazı)		
<b>Anahtar kelimeler:</b> Anne sütünün güçlendirilmesi, çoklu bileşenli güçlendirici, protein ile güçlendirme			
<b>İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü</b>	<b>Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı</b>	<b>Müdahale ve Süresi</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>İnek sütü kökenli güçlendiricilerin değerlendirildiği meta-analizler</b>			
<b>Brown</b> <sup>245</sup> 2020 İngiltere Cochrane Meta-analiz 18 RKÇ	< 32 hafta < 1500 g n=1456	Güçlendirme yapılmadan tek başına AS ile standart çoklu besinsel güçlendirmenin karşılaştırılması	Çoklu ASG ile hastanede tartı alımı (ort.1,76 g/kg/gün), boy uzaması (0,11 cm/hafta) ve BÇ (0,06 cm/hafta) artışı daha fazla (düşük-orta kanıt düzeyi) Geç sepsis, beslenme intoleransı veya NEK' te fark yok (düşük kanıt düzeyi) Düzeltilmiş 18 ayda Bayley ile mental, psikomotor gelişim skalasında fark yok (orta kanıt düzeyi)
<b>Fabrizio</b> <sup>252</sup> 2020 USA Cochrane Meta-analiz 7 RKÇ	< 32 hafta < 1500 g n=521	Standart güçlendirme ile ayarlanabilir ya da hedefe yönelik güçlendirmenin karşılaştırılması	Bireyselleştirilmiş çoklu ASG ile ağırlık artışı (ort.1,88 g/kg/gün), boy (0,43 mm/gün) ve BÇ (0,14 mm/gün) artışı daha fazla Geç sepsis, mortalite, NEK, ROP, osteopeni veya BPD de fark yok (çok düşük kanıt düzeyi) Nörogelişimsel sonuç bildiren çalışma yok Düzeltilmiş 12 ayda ağırlık, boy ve baş çevresi farklı değil
<b>Thanigainathan</b> <sup>262</sup> 2020 Hindistan Cochrane Meta-analiz 2 RKÇ	< 32 hafta < 1500 g n=237	Güçlendirmenin zamanı: -Erken (EB < 100 mL/kg/g) güçlendirme -Geç (EB > 100 mL/kg/g) güçlendirme	Ağırlık, boy, BÇ artışı farkı yok (düşük kanıt düzeyi) NEK, sepsis veya beslenme intoleransında fark yok (düşük kanıt düzeyi) Nörogelişim ve uzun dönem hakkında veri yok

Devamı &gt;



**Tablo 6:** Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
<b>Gao</b> <sup>418</sup> 2020 Avustralya Cochrane Meta-analiz 9 RKÇ	< 32 hafta < 1500 g n=861	Protein -Düşük (< 1 g protein/100 mL AS) -Orta (1-1,4 g protein/100 mL AS) -Yüksek (≥ 1,4 g protein/100 mL AS)	Yüksek protein ile güçlendirmede, orta protein düzeyi ile güçlendirmeye göre tartı alımında hafif artış (orta kanıt düzeyi) Orta protein düzeyiyle güçlendirmede, düşük protein ile güçlendirmeye göre tartı alımı ve boy uzamasında küçük artış (düşük-orta kanıt düzeyi) Nörogelişim ve uzun dönem hakkında veri yok
<b>Amisshah</b> <sup>419</sup> 2020 Yeni Zelanda Cochrane Meta-analiz 6 RKÇ	n=204	Olgu= Anne sütü Kontrol= AS + Protein	Protein suplementasyonu ile kilo, boy, BÇ artışı daha iyi NEK, hastane yatışı, beslenme intoleransına etkisi yok
<b>İnek sütü kökenli güçlendiricilerin değerlendirildiği, standart ve bireyselleştirilmiş güçlendirme ile yapılan RKÇ'ler</b>			
<b>Biasini</b> <sup>420</sup> 2018 İtalya	DA < 1250 g GH < 32 hafta Kendi AS Donor AS  Olgu n=34 Kontrol n=27	Olgu= AS + ASG (1,3 g protein/dL) ile güçlendirme + protein supplement (0,9 g/dL) (hPA 4,8 g/kg/gün) Kontrol= AS + ASG (1,3 g protein/dL) ile güçlendirme (hPA 3,5 g/kg/gün) Süre= %50 öğünde anneyi emene ya da taburcu olana kadar	Sadece < 1000 g bebeklerde kilo, boy, BÇ' de artış daha iyi 2. yaşta antropometrik z-skorlarında fark yok. Gelişim testinde, düzeltilmiş 1 ve 1,5 yaşta işitme ve dil beceri skorları daha yüksek
<b>Reid</b> <sup>421</sup> 2018 Avustralya	GH 28-32 hafta Kendi AS PF  Olgu n=31 Kontrol n=29	Olgu: AS + ASG (1,0 g protein/dL) ile güçlendirme + protein supplement (0,8 g/dL) (uPA 4,2 g/kg/gün) Kontrol: AS+ASG (1,0 g protein/dL) ile güçlendirme (uPA 3,5 g/kg/gün)  Süre: Emzirilene kadar/Düzeltilmiş 40. hafta	Hastane yatışı sırasındaki antropometrik ölçümlerde fark yok Diğer morbiditeler benzer
<b>Atchley</b> <sup>422</sup> 2019 USA	GH < 32 hafta DA ≥ 1000 g Kendi AS, Donor AS PF Olgu n=16 Kontrol n=17	Olgu= AS + ASG (ya da PF) ile güçlendirme + protein supplement (uPA 4,7 g/kg/gün) Kontrol= AS + ASG (ya da PF) ile güçlendirme (uPA 3,5 g/kg/gün)  Süre= 28 gün/taburculuk	Kilo ve boy uzama hızları benzer Yüksek protein grubunda BÇ' de az büyüme



**Tablo 6:** Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
<b>Bulut</b> <sup>423</sup> 2020 Türkiye	GH ≤ 32 hafta Kendi AS  Olgu n=16 Kontrol n=16	Olgu= AS + ASG ile güçlendirme (1,1 g protein/dL) + ekstra protein supplement (hPA 4,5 g/kg/gün) Kontrol= AS + ASG (1,1 g protein/dL) ile güçlendirme + BUN düşükse 0,8 g/dL ekstra protein (uPA 4,5 g/kg/gün)  Süre= 4 hafta	Yüksek protein alımı ile kilo alımı ve BÇ artışı daha iyi Boy uzamasında fark yok Diğer morbiditeler benzer
<b>Kadioğlu Şimşek</b> <sup>263</sup> 2019 Türkiye	GH < 32 hafta DA < 1500 g  Üç grup Olgu 1, n=20 Olgu 2, n=20 Kontrol n=20	Olgu 1= AS + ASG ile güçlendirme (0,8 g protein/dL) + BUN'a göre protein supplement (0,8g/dL)- hPA (4,5g/kg/gün) Olgu 2= AS + ASG ile güçlendirme (0,8 g protein/dL) + AS analizine göre protein supplement -hPA (3,5-4,5 g/kg/gün) Kontrol= AS + ASG ile güçlendirme (0,8 g protein/dL)-uPA (3,6 g/kg/gün) Süre= 4 hafta	Her iki olgu grubunda da, kontrol grubuna göre kilo, boy, BÇ artışı daha iyi Diğer morbiditeler benzer
<b>Parat</b> <sup>424</sup> 2020 USA	DA < 1500 g Kendi AS  Olgu n=17 Kontrol n=19	Olgu= Standart güçlendirme + AS analizine göre ekstra protein (hedef: 4,0 g/kg/gün) Kontrol= Standart güçlendirme (3,1 g/kg/gün) Süre= ~30 gün	Hastane yatışı sırasındaki antropometrik ölçümlerde fark yok
<b>Rochow</b> <sup>425</sup> 2021 Kanada	GH < 30 hafta Kendi AS Donor AS  Olgu n=52 Kontrol n=51	Olgu= AS + ASG ile güçlendirme (1,1 g protein/dL + Donor AS ise ek 0,4 g/dL) -hPA (4,5 g/kg/gün) Kontrol= AS + ASG ile güçlendirme (1,1 g protein/dL + Donor AS ise ek 0,4 g/dL)- uPA (4,5 g/kg/gün) Süre= > 21 gün	Yüksek protein alımı ile kilo alımı daha iyi Boy uzamasında ve BÇ artışında fark yok Diğer morbiditeler benzer
<b>Mills</b> <sup>426</sup> 2023 İngiltere	GH < 32 hafta n= 103 Kendi AS Donor AS PF	Güçlendirilmiş AS (n=34) Güçlendirilmemiş AS (n=35) PF (n= 34) Süre= düzeltilmiş 35.haftaya kadar PF	Üç grup arasında antropometrik ölçümlerde ve yağ dokusunda fark yok
<b>Cardoso</b> <sup>427</sup> 2023 Portekiz	< 32 hafta  Olgu n=57 Kontrol n=58	Olgu= Ölçüm sonrası güçlendirme Kontrol= Standart güçlendirme  Süre= 28 vs 23 gün kullanım sonrası	Hedefli güçlendirme ile kilo alımı, boy uzaması ve BÇ artışı daha iyi Düzeltilmiş term yaşta yağlanma daha az ve yağsız vücut kitlesi daha çok (daha çok enerji ve yağ almalarına rağmen)
<b>Anne sütü kökenli güçlendiriciler ile inek sütü kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı RKÇ' ler</b>			
<b>O'Connor</b> <sup>428</sup> 2018 Kanada	< 1250 g  Olgu n=64 Kontrol n=63	Kendi AS/Donor AS ile beslenen bebekler 100 mL/kg/gün EB' ye ulaşınca Olgu= AS kökenli güçlendirici Kontrol= İS kökenli güçlendirici	AS kökenli güçlendiricinin beslenme toleransı, mortalite ve morbiditelere etkisi yok

**Tablo 6:** Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
<b>Uthaya</b> <sup>429</sup> 2022 İngiltere	< 30 hafta  Olgu n=19 Kontrol n=19	Olgu= AS + AS kökenli güçlendirici  Kontrol= AS/PF + İS kökenli güçlendirici  Süre= Düzeltilmiş 40.haftada MRI ile yağ dokusuna bakılmış	Yağ dokusunda fark yok
<b>Anne sütü kökenli güçlendiriciler ile inek sütü kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı meta-analizler</b>			
<b>Premkumar</b> <sup>430</sup> 2019 USA Cochrane Meta-analiz 1 RKÇ	1 RKÇ (O'Connor) n=127	AS kökenli güçlendirici ile İS kökenli güçlendiricinin karşılaştırılması	Hastanede büyümede fark yok (çok düşük kanıt düzeyi) NEK, ölüm, beslenme intoleransı, sepsis, BPD, ROP fark yok (düşük kanıt düzeyi) Nörogelişimsel sonuçlar bildirilmemiş Uzun dönem sonuçlar değerlendirilmemiş
<b>Ananthan</b> <sup>383</sup> 2020 Hindistan-Avusturya Meta-analiz 6 RKÇ	n=389	AS kökenli güçlendirici ile İS kökenli güçlendiricinin karşılaştırılması	AS kökenli güçlendirici ile NEK' te azalma var ancak daha az kilo almışlar (düşük kanıt düzeyi)
<b>Grace</b> <sup>264</sup> 2021 Avustralya Meta-analiz 2 RKÇ	n=334	AS kökenli güçlendirici ile İS kökenli güçlendiricinin karşılaştırılması	AS kökenli güçlendirici ile NEK' te azalma var (düşük kanıt düzeyi) Diğer morbiditelere etkisi yok

AS: Anne sütü; ASG: Anne sütü güçlendirici; BÇ: Baş çevresi; BPD: Bronkopulmoner displazi; DDA: Düşük doğum ağırlığı; EB: Enteral beslenme; hPA: Hedeflenen protein alımı; İS: İnek sütü; NEK: Nekrotizan enterokolit; PF: Prematüre formül mama; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; ROP: Prematüre retinopatisi; uPA: Ulaşılan protein alımı

**Tablo 7:** Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı-PICO ve Çalışmalar

<b>Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı</b>	
<b>PICO</b>	<b>Popülasyon</b> – Prematüre ya da ÇDDA bebekler <b>Müdahale</b> – Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılması <b>Karşılaştırılan</b> – Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılmaması veya plasebo <b>Sonuçlar</b> – Mortalite, morbidite, NEK, büyüme, nörogelişimsel sonlanım, izlem
<b>Zamanlama</b>	<b>Müdahalenin zamanı</b> – Doğum ile 6 ay arası
<b>Yer</b>	<b>Yer</b> – Sağlık kurumu ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesi <b>Alt gruplar</b> - Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) - Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
<b>Alt gruplar</b>	- Probiyotik türü, tekli veya çoklu suşlu probiyotikler, kullanım süresi
<b>Anahtar kelimeler:</b> Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılması, tekli veya çoklu suşlu probiyotikler	

**Tablo 7:** Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı-PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n:hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
<b>Sun</b> <sup>301</sup> 2017 Avustralya Meta-analiz 32 RKÇ	< 32 hafta < 1500 g  n=8998	Probiyotik- plasebo	Probiyotikler, - NEK' i azaltıyor - Geç sepsisi azaltıyor - Mortaliteyi azaltıyor - Hastane yatış süresini azaltıyor
<b>Hagen</b> <sup>431</sup> 2019 İngiltere Meta-analiz 9 RKÇ	< 34 hafta	<i>Bifidobacterium</i> - plasebo	<i>B breve</i> < 34 haftada NEK sıklığını azaltıyor <i>B breve</i> < 28 haftada NEK' i azaltmaya faydası yok <i>B lactis</i> - NEK sıklığını azaltıyor <i>B bifidum</i> ile çalışma yok <i>Bifidobacterium</i> - NEK sıklığını azaltıyor
<b>Morgan</b> <sup>299</sup> 2020 Kanada Meta-analiz 63 RKÇ	n=15 712	Probiyotik- plasebo	Tekli veya çoklu suşlu probiyotikler, tüm ölümleri azaltıyor (orta-yüksek kanıt düzeyi) Çoklu suşlu probiyotikler, NEK' i azaltıyor (orta kanıt düzeyi) Çoklu suşlu probiyotikler, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor (orta kanıt düzeyi) Tekli suşlu probiyotikler, hastane yatışını azaltıyor (orta kanıt düzeyi)
<b>Deshmukh</b> <sup>302</sup> 2021 Avustralya Meta-analiz 30 randomize olmayan kontrollü çalışma	18 ülke < 37 hafta n=77 018	Alt grup - < 1000 g - Tekli/çoklu	Probiyotikler, - ≥ Evre 2 NEK' i azaltıyor (orta kanıt düzeyi) - Geç sepsisi azaltıyor (düşük kanıt düzeyi) - Mortaliteyi azaltıyor (düşük kanıt düzeyi)
<b>Beghetti</b> <sup>432</sup> 2021 İtalya Meta-analiz 51 RKÇ	< 37 hafta n=10 664	Probiyotik- plasebo	NEK' i azaltmada en etkili <i>Lactobacillus acidophilus</i> Subgrup analizinde, formül mama ile beslenenlerde biraz daha etkili olmakla birlikte hem AS hem formül mama ile beslenen bebeklerde <i>Bifidobacterium lactis Bb-12/B94</i> özellikle Evre ≥ 2 NEK' i azaltmada etkili
<b>Chi</b> <sup>433</sup> 2021 Çin Meta-analiz 45 RKÇ	n=12 320	Probiyotik- plasebo	<i>Bifidobacterium</i> + <i>Lactobacillus</i> , mortalite ve NEK' i azaltıyor <i>Lactobacillus</i> + prebiyotik, NEK' i azaltıyor <i>Bifidobacterium</i> + prebiyotik, mortaliteyi azaltmada en etkili olabilir <i>Lactobacillus</i> + prebiyotik NEK' i azaltmada en etkili olabilir
<b>Sharif</b> <sup>294</sup> 2023 İngiltere Cochrane Meta-analiz 60 RKÇ	< 32 hafta n=11 156	Probiyotik	NEK riskini azaltıyor (57 RKÇ) Mortaliteyi anlamlı olarak azaltıyor (54 RKÇ) Geç başlangıçlı invaziv enfeksiyonlara etkisi küçük (49 RKÇ) Düşük ve orta kalitede kanıtlar olduğundan yazarlar, bu konudaki pratik uygulamalara ve rehber önerilerine kılavuzluk yapacak yüksek kaliteli çalışmalar gerek olduğunu bildirmişlerdir
<b>Wang</b> <sup>300</sup> 2023 Çin Meta-analiz 106 RKÇ	n=25 840	Tekli/çoklu probiyotik- plasebo	Çoklu suşlu probiyotikler tüm ölümleri azaltıyor (orta-yüksek kanıt düzeyi) Çoklu suşlu probiyotik ± oligosakkarid ile kombine edilirse, NEK' i azaltmada etkili Tek suşlu probiyotik+laktoferrinle kombine edilirse, sepsisi azaltmada etkili Çoklu suşlu probiyotik±oligosakkarid ile kombine edilirse, beslenme intoleransını azaltıyor Tek suşlu probiyotikler, beslenme intoleransını azaltıyor Tek/çoklu suşlu probiyotikler, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor Tekli suşlu probiyotikler, hastane yatışını azaltıyor

AS: Anne sütü; DDA: Düşük doğum ağırlığı; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; NEK: Nekrotizan enterokolit

**Tablo 8:** Taburculuk Sonrası Beslenme- PICO ve Çalışmalar

Taburculuk Sonrası Beslenme			
<b>PICO</b>	<b>Popülasyon</b> – Prematüre ya da ÇDDA bebekler <b>Müdahale</b> – Beslenme ile optimal büyüme ve normal nörogelişim <b>Karşılaştırılan</b> – Ekstraüterin büyüme kısıtlılığı ve nörogelişimsel gerilik <b>Sonuçlar</b> – Büyüme, ekstraüterin büyüme kısıtlılığı, morbidite, nörogelişimsel sonlanım		
<b>Zamanlama</b> <b>Yer</b> <b>Alt gruplar</b>	<b>Müdahalenin zamanı</b> – Taburculuk sonrası ilk 6 ay <b>Yer</b> – Sağlık kurumu ya da yenidoğan polikliniği <b>Alt gruplar</b> - Doğumda gestasyonel yaş (< 32 hafta, ≥ 32 hafta) - Doğum ağırlığı (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) - Uygulama zamanı (taburculukta, düzeltilmiş term yaşta, postnatal ilk 6 ay) - Beslenme tipi (AS, güçlendirilmiş AS, formül mama)		
<b>Anahtar kelimeler:</b> Taburculuk sonrası beslenme, optimal büyüme, ekstraüterin büyüme kısıtlılığı			
<b>İlk yazar, Kaynak</b> <b>Yıl</b> <b>Ülke</b> <b>Çalışma türü</b>	<b>Popülasyon</b> <b>Hasta sayısı</b>	<b>Müdahale ve Süresi</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>Zachariassen</b> <sup>385</sup> 2011 Danimarka Olgu-kontrol çalışması	DA < 2250 g GH < 32 hafta n= 320	Taburcu sonrası beslenmede -AS -Güçlendirilmiş AS -Formül mama Düzeltilmiş term yaş, 2, 4, 6 ve 12. ayda karşılaştırılması	Taburculuktan sonra AS' nin güçlendirilmesi, tek başına AS ile beslenmeye göre, düzeltilmiş 12. ayda büyüme parametrelerinde fark yaratmıyor
<b>Teller</b> <sup>386</sup> 2016 Hollanda Meta-analiz 31 çalışma	n= 2004 < 37 hafta < 2500 g Çok heterojen	Taburculuk sonrası -TSF (74 kkal/100 mL) -SF (67 kkal/100 mL) -PF (80 kkal/100 mL)	İlk 6 ayda yüksek Protein/Enerji oranı (2,5-2,7), büyüme (özellikle boyda uzama) ve yağsız vücut kitlesi artışına olumlu etki yapıyor
<b>Young</b> <sup>392</sup> 2016 İngiltere Cochrane 16 çalışma	n= 1251	Taburculuk sonrası -TSF (74 kkal/100 mL) -SF (67 kkal/100 mL) -PF (80 kkal/100 mL)	TSF veya SF ile beslenmenin 12-18 ayda büyüme parametreleri ve mineralizasyona farklı etkisi yok (orta kalitede kanıt) PF ile SF' ye kıyasla 12-18. ayda kilo, boy ve baş çevresinde kazanım saptanmıştır (orta kalitede kanıt) Nörogelişimi değerlendiren az sayıda çalışmada, PF ve SF ile beslenen gruplarda 18. ayda fark bulunmamıştır
<b>Cerasani</b> <sup>383</sup> 2020 İtalya Sistemik derleme 18 çalışma	< 1800 g < 32 hafta n= 1128	AS-Donor AS-formül mama ile beslenen bebeklerin taburculukta veya düzeltilmiş term yaşta büyümelerinin karşılaştırılması	Tek başına AS ile beslenen bebeklerin karışık veya formül mama ile beslenenlere göre taburculukta ve sonrasında daha yavaş büyüyor, ancak vücut yağ kitlesi daha az ve bu nedenle uzun dönem nörokognitif ve metabolik sonuçların daha iyi
<b>Klamer</b> <sup>388</sup> 2022 Danimarka İzlem çalışması	DA < 2250 g GH < 32 hafta n= 320	Taburculuk ile düzeltilmiş 4 ay arasında -Tek başına AS ile beslenme -Güçlendirilmiş AS ile beslenme -PF ile beslenme 6.yaşta değerlendirme	AS alan bebeklerde 6. yaşta verbal IQ ve motor skorların PF alanlardan daha iyi AS' yi güçlendirme, ek bir katkı sağlamıyor
<b>Lampert</b> <sup>434</sup> 2024 USA Olgu-kontrol çalışması	GH < 34 hafta n= 125	Taburculuk sonrası -AS' nin güçlendirilmesi -Taburculuk sonrası formül mama kullanımı	İki grup arasında Fenton Z skorları, kilo, boy ve BÇ' de fark yok Güçlendirilmiş AS ile AS' ye devam etme oranları daha yüksek

AS: Anne sütü; ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı; PF: Prematüre formül mama; SF: Standart formül mama; TSF: Taburcu sonrası formül mama

# VII. KAYNAKLAR

1. TND. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi. Türk Neonatoloji Derneği. January 1, 2023. Accessed June 7, 2024. [https://neonatology.org.tr/uploads/tnd\\_tani\\_ve\\_tedavi\\_rehberi\\_gelis.pdf](https://neonatology.org.tr/uploads/tnd_tani_ve_tedavi_rehberi_gelis.pdf)
2. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837-840. doi:10.1136/adc.2005.071761
3. Çakmakkaya ÖS. Kanıta dayalı tıp: Temel kavramlar, öğrenme teorileri, eğitim yaklaşımları ve ölçme-değerlendirme yöntemleri ile ilgili derleme. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2021;20(60):122-136. doi:10.25282/ted.720785
4. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN Committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
5. Koletzko B, Li Z. Feeding after discharge. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:325-339. doi:10.1159/000514767
6. Thoene M, Anderson-Berry A. Early enteral feeding in preterm infants: A narrative review of the nutritional, metabolic, and developmental benefits. *Nutrients*. 2021;13(7). doi:10.3390/nu13072289
7. Rodriguez S, de la Cruz D, Neu J. Nutrition strategies to prevent short-term adverse outcomes in preterm neonates. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. January 22, 2024:e000801. doi:10.1136/bmjnph-2023-000801
8. Taylor SN, Martin CR. Evidence-based discharge nutrition to optimize preterm Infant outcomes. *Neoreviews*. 2022;23(2):e108-e116. doi:10.1542/neo.23-2-e108
9. Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000834. doi:10.1136/bmjopen-2012-000834
10. Lygerou I, Iliia S, Briassoulis P, et al. The impact of estimated energy and protein balances on extrauterine growth in preterm infants. *Nutrients*. 2023;15(16). doi:10.3390/nu15163556
11. Embleton ND, Wood CL, Pearce MS, et al. Early diet in preterm infants and later cognition: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2021;89(6):1442-1446. doi:10.1038/s41390-021-01368-y
12. Kaplan HC, Poindexter BB. Standardized feeding protocols: Evidence and implementation. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:289-300. doi:10.1159/000514746
13. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: An updated systematic review. *J Perinatol*. 2017;37(7):827-833. doi:10.1038/jp.2017.37
14. Kleinman RE, Greer FR, eds. *Pediatric Nutrition*. 8th ed. American Academy of Pediatrics; 2019:113-162. doi:10.1542/9781610023610
15. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018. Accessed April 3, 2024. [https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi-preterm\\_ve\\_hasta\\_term\\_bebegi\\_bes.pdf](https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi-preterm_ve_hasta_term_bebegi_bes.pdf)
16. de Pippaon MS, van den Akker CHP, van Goudoever JB, et al. Protein. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.5:38-56.
17. Moltu SJ, Johnson M, van den Akker C, et al. Carbohydrates. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.7:74-81.
18. Lapillonne A. Fat supply. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.6:57-73.
19. Johnson MJ, Moltu SJ. Energy. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.4:19-37.
20. Iacobelli S, Fusch C. Water. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.3:12-18.
21. Koletzko B, Wiczorek S, Cheah F-C, et al. Recommended nutrient intake levels for preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:191-197. doi:10.1159/000514772
22. Poindexter BB, Martin CR. Nutritional support for the preterm infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Vol 42. 12th ed. Elsevier; 2025:720-738.
23. Bell EF, Johnson KJ, Dove EL. Effect of body position on energy expenditure of preterm infants as determined by simultaneous direct and indirect calorimetry. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):493-498. doi:10.1055/s-0036-1593476
24. Abranches AD de, Soares FVM, Villela LD, et al. Energy expenditure, growth, and nutritional therapy in appropriate and small for gestational age preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(6):652-657. doi:10.1016/j.jped.2017.09.005
25. Karpen H, Poindexter B. Enteral nutrition. In: Gleason CA, Sawyer T, eds. *Avery's Diseases of The Newborn*. Vol 59. 11th ed. ; 2024.



26. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: A literature review and clinical approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12). doi:10.3390/ijerph18126245
27. Moya F, Salas AA. Preterm nutrition and pulmonary disease. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:400-416. doi:10.1159/000514766
28. Maly J, Burianova I, Vitkova V, et al. Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1):F50-F56. doi:10.1136/archdischild-2016-312572
29. Colaizy TT, Demauro SB, McNelis KM, Poindexter BB. Enteral nutrition for the high-risk neonate. In: Gleason CA, Juul SE, eds. *Avery's Diseases of The Newborn*. Vol 68. 10th ed. Elsevier; 2018.
30. Lawrence RA. Biochemistry of human milk. In: *Breastfeeding: A guide for the medical profession*. Elsevier; 2022:93-144.
31. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14:216. doi:10.1186/1471-2431-14-216
32. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):225-244. doi:10.1016/S0095-5108(02)00007-6
33. Tonkin EL, Collins CT, Miller J. Protein intake and growth in preterm infants: A systematic review. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14554698. doi:10.1177/2333794X14554698
34. Bhatia J, Mena P, Denne S, García C. Evaluation of adequacy of protein and energy. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S31-6. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.051
35. Fusch G, Mitra S, Rochow N, Fusch C. Target fortification of breast milk: Levels of fat, protein or lactose are not related. *Acta Paediatr*. 2015;104(1):38-42. doi:10.1111/apa.12804
36. Fusch C. Breast milk fortification. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.19:214-233.
37. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, et al. Fortification of human milk for preterm infants: Update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on human milk fortification. *Front Pediatr*. 2019;7:76. doi:10.3389/fped.2019.00076
38. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? *J Perinatol*. 2006;26(10):614-621. doi:10.1038/sj.jp.7211571
39. Moe-Byrne T, Brown JVE, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD001457. doi:10.1002/14651858.CD001457.pub5
40. Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004339. doi:10.1002/14651858.CD004339.pub4
41. Garg BD, Kabra NS. Role of amino acid supplementation in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates - A review of current evidences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2349-2366. doi:10.1080/14767058.2017.1342797
42. Amissah EA, Brown J, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD000280. doi:10.1002/14651858.CD000280.pub3
43. Huff KA, Denne SC, Hay WW. Energy requirements and carbohydrates in preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:60-74. doi:10.1159/000514736
44. Klingenberg C, Muraas FK, Isaksen CE, et al. Growth and neurodevelopment in very preterm infants receiving a high enteral volume-feeding regimen - A population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1664-1672. doi:10.1080/14767058.2017.1414796
45. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91. doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0
46. Rochow N, Möller S, Fusch G, et al. Levels of lipids in preterm infants fed breast milk. *Clin Nutr*. 2010;29(1):94-99. doi:10.1016/j.clnu.2009.07.002
47. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Dietary implications of polyunsaturated fatty acids during pregnancy and in neonates. *Life (Basel)*. 2023;13(8). doi:10.3390/life13081656
48. Moon K, Rao SC, Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD000375. doi:10.1002/14651858.CD000375.pub5
49. Wang Q, Cui Q, Yan C. The effect of supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids during lactation on neurodevelopmental outcomes of preterm infant from infancy to school age: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2016;59:54-61.e1. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.017
50. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, et al. n-3 Fatty acid supplementation in mothers, preterm infants, and term infants and childhood psychomotor and visual development: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2018;148(3):409-418. doi:10.1093/jn/nxx031

51. Alshweki A, Muñuzuri AP, Baña AM, et al. Effects of different arachidonic acid supplementation on psychomotor development in very preterm infants; A randomized controlled trial. *Nutr J.* 2015;14:101. doi:10.1186/s12937-015-0091-3
52. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):10-16. doi:10.1093/ajcn/nqz252
53. Santoro K, Martin CR. Lipids and long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants. *Clin Perinatol.* 2022;49(2):381-391. doi:10.1016/j.clp.2022.02.007
54. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CHL, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: Updated recommendations. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S37-47. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.052
55. Iacobelli S, Domellöf M, Moltu SJ. Electrolytes. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.8:82-88.
56. Rigo J, Mihatsch W, Embleton N, Domellof M, Moltu S, van den Akker C. Minerals. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.9:89-101.
57. Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: Health policy. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102155. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102155
58. Suarez-Rivera M, Bonilla-Felix M. Fluid and electrolyte disorders in the newborn: Sodium and potassium. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(2):115-122. doi:10.2174/157339631002140513102053
59. Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RSC, et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(2):F149-58. doi:10.1152/ajprenal.00439.2013
60. Isemann B, Mueller EW, Narendran V, Akinbi H. Impact of early sodium supplementation on hyponatremia and growth in premature infants: A randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(3):342-349. doi:10.1177/0148607114558303
61. Webbe J, Uthaya S, Modi N. Nutrition for the micro preemie: Beyond milk. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101344. doi:10.1016/j.siny.2022.101344
62. Segar DE, Segar EK, Harshman LA, et al. Physiological approach to sodium supplementation in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2018;35(10):994-1000. doi:10.1055/s-0038-1632366
63. Ziegler EE, Carlson SJ, Nelson SE. Interventional strategies to promote appropriate growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74:181-192. doi:10.1159/000348769
64. Maas C, Wiechers C, Bernhard W, et al. Early feeding of fortified breast milk and in-hospital-growth in very premature infants: A retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 2013;13:178. doi:10.1186/1471-2431-13-178
65. Mihatsch W, Embleton ND. Osmolarity and hydrolysed protein. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.17:189-196.
66. Chandran S, Chua MC, Lin W, et al. Medications that increase osmolality and compromise the safety of enteral feeding in preterm infants. *Neonatology.* 2017;111(4):309-316. doi:10.1159/000454667
67. Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, et al. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(10):1088-1093. doi:10.1038/ejcn.2011.79
68. Besouw MT, Bockenbauer D. Potassium metabolism. In: *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology.* Elsevier; 2019:31-46. doi:10.1016/B978-0-323-53367-6.00003-0
69. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr.* 2002;132(6 Suppl 1):1395S-577S. doi:10.1093/jn/132.6.1395S
70. Iacobelli S, Kermorvant-Duchemin E, Bonsante F, et al. Chloride balance in preterm infants during the first week of life. *Int J Pediatr.* 2012;2012:931597. doi:10.1155/2012/931597
71. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101086. doi:10.1016/j.siny.2020.101086
72. Abrams SA. Management of bone health in preterm infants. Uptodate. February 2024. Accessed March 26, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bone-health-in-preterm-infants>
73. Rigo J, Pieltain C, Christmann V, et al. Serum Magnesium levels in preterm infants are higher than adult levels: A systematic literature review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(10). doi:10.3390/nu9101125
74. Domellöf M. Trace elements. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.10:102-115.
75. T.C. Sağlık Bakanlığı. Demir Gibi Türkiye Programı Uygulama Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Accessed June 25, 2024. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/DEMIR\\_GB\\_TRKYE\\_PROGRAMI\\_UYGULAMA\\_REHBER.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/DEMIR_GB_TRKYE_PROGRAMI_UYGULAMA_REHBER.pdf)
76. Emre F, Oguz O. Prevalence of anemia and iron deficiency anemia among elementary school children in Turkey. *Ann Med Res.* 2021;28(3):490. doi:10.5455/annalsmedres.2020.02.116

77. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, et al. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):e210102. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0102
78. Alm S, Stoltz Sjöström E, Nilsson Sommar J, Domellöf M. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth. *Acta Paediatr.* 2020;109(7):1354-1360. doi:10.1111/apa.15115
79. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD003248. doi:10.1002/14651858.CD003248.pub4
80. Domellöf M. Nutritional care of premature infants: Microminerals. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:121-139. doi:10.1159/000358462
81. Domellöf M, Georgieff MK. Postdischarge iron requirements of the preterm infant. *J Pediatr.* 2015;167(4 Suppl):S31-5. doi:10.1016/j.jpeds.2015.07.018
82. Domellöf M. Meeting the iron needs of low and very low birth weight infants. *Ann Nutr Metab.* 2017;71 Suppl 3:16-23. doi:10.1159/000480741
83. Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, et al. Enteral iron supplementation in preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092I
84. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-129. doi:10.1097/MPG.000000000000206
85. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, et al. Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients.* 2015;7(12):10427-10446. doi:10.3390/nu7125542
86. Giles E, Doyle LW. Zinc in extremely low-birthweight or very preterm infants. *Neoreviews.* 2007;8(4):e165-e172. doi:10.1542/neo.8-4-e165
87. Sinha B, Dudeja N, Chowdhury R, et al. Enteral zinc supplementation in preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092J
88. Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, et al. Low zinc status and absorption exist in infants with jejunostomies or ileostomies which persists after intestinal repair. *Nutrients.* 2012;4(9):1273-1281. doi:10.3390/nu4091273
89. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, et al. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr.* 2013;225(1):13-17. doi:10.1055/s-0032-1312610
90. Cho Y-E, Lomeda R-AR, Ryu S-H, et al. Zinc deficiency negatively affects alkaline phosphatase and the concentration of Ca, Mg and P in rats. *Nutr Res Pract.* 2007;1(2):113-119. doi:10.4162/nrp.2007.1.2.113
91. Meyer S, Haiden N, Moltu SJ, Domellöf M. Vitamin A, D, E, K. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.12:128-142.
92. Gerasimidis K. Water soluble vitamins. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.11:116-127.
93. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr.* 2022;29(4):312-325. doi:10.1016/j.arcped.2022.02.008
94. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res.* 2014;75(1-1):75-80. doi:10.1038/pr.2013.174
95. Yang Y, Li Z, Yan G, Jie Q, Rui C. Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants - An updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(22):3065-3074. doi:10.1080/14767058.2017.1363731
96. Kumar M, Shaikh S, Sinha B, et al. Enteral vitamin D supplementation in preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092K
97. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants < 32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0185950. doi:10.1371/journal.pone.0185950
98. Bozkurt O, Uras N, Sari FN, et al. Multi-dose vitamin d supplementation in stable very preterm infants: Prospective randomized trial response to three different vitamin D supplementation doses. *Early Hum Dev.* 2017;112:54-59. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.07.016
99. Fort P, Salas AA, Nicola T, et al. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:132-138.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.028
100. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701. doi:10.1097/MPG.0b013e31828f3c05
101. Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F161-6. doi:10.1136/fn.80.3.f161
102. Munshi UK, Graziano PD, Meunier K, et al. Serum 25 hydroxy vitamin D levels in very low birth weight infants receiving oral vitamin D supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):676-679. doi:10.1097/MPG.0000000000001831



103. Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-83. doi:10.1542/peds.2013-0420
104. Abrams SA. Vitamin D and bone minerals in neonates. *Early Hum Dev*. 2021;162:105461. doi:10.1016/j.earlhum-dev.2021.105461
105. Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, et al. Fat-soluble vitamins deficiency in pediatric cholestasis: A scoping review. *Nutrients*. 2023;15(11). doi:10.3390/nu15112491
106. Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, et al. [Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases]. *Arch Pediatr*. 2017;24(9):817-824. doi:10.1016/j.arcped.2017.06.016
107. Abrams SA. Vitamin D in preterm and full-term infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 2:6-14. doi:10.1159/000508421
108. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD000501. doi:10.1002/14651858.CD000501.pub4
109. Kumar A, Anjankar A. A narrative review of vitamin A supplementation in preterm and term infants. *Cureus*. 2022;14(10):e30242. doi:10.7759/cureus.30242
110. Ye Y, Yang X, Zhao J, et al. Early vitamin A supplementation for prevention of short-term morbidity and mortality in very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:788409. doi:10.3389/fped.2022.788409
111. Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, et al. Enteral low-dose vitamin A supplementation in preterm or low birth weight infants to prevent morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092L
112. Rakshashbhuvankar AA, Pillow JJ, Simmer KN, Patole SK. Vitamin A supplementation in very-preterm or very-low-birth-weight infants to prevent morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(6):2084-2096. doi:10.1093/ajcn/nqab294
113. Rakshashbhuvankar AA, Simmer K, Patole SK, et al. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia: A randomized trial. *Pediatrics*. 2021;147(1). doi:10.1542/peds.2020-009985
114. Anderson CE, Tuokkola J, Qizalbash L, et al. Assessment and management of vitamin status in children with CKD stages 2-5, on dialysis and post-transplantation: Clinical practice points from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. April 4, 2024. doi:10.1007/s00467-024-06303-x
115. Oygür N, Önal EE, Zenciroğlu A. National guidelines for delivery room management. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S3-S17. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01803
116. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn*. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):191-192.
117. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):123-129. doi:10.1097/MPG.0000000000001232
118. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. The challenge to define the optimal prophylactic regimen for vitamin K deficiency bleeding in infants. *Acta Paediatr*. 2021;110(4):1113-1118. doi:10.1111/apa.15566
119. Shearer MJ, Clarke P. Vitamin K metabolism in the fetus and neonate. In: Polin R, Abman S, Rowitch D, Benitz W, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 6th ed. Elsevier; 2021:303-310.
120. Fiesack S, Smits A, Rayyan M, et al. Belgian consensus recommendations to prevent vitamin K deficiency bleeding in the term and preterm infant. *Nutrients*. 2021;13(11). doi:10.3390/nu13114109
121. Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):41-47. doi:10.1136/archdischild-2011-301029
122. McKee-Garrett TM, Abrams SA. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. February 2024. Accessed March 5, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant>
123. Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, et al. Vitamin A and E status in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2011;31(7):471-476. doi:10.1038/jp.2010.155
124. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1995;152(11):1765-1785.
125. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S109-S118. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01811
126. WHO. Protecting, promoting and supporting breastfeeding: The baby-friendly hospital initiative for small, sick and preterm newborns. 2020. Accessed June 4, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005648>

127. Meek JY, Noble L, Section on Breastfeeding. Policy statement: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1). doi:10.1542/peds.2022-057988
128. Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, et al. Promoting human milk and breastfeeding for the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2021;148(5). doi:10.1542/peds.2021-054272
129. Moltu SJ, Domellöf M, van den Akker CHP. Human milk nutrient composition: Evidence base and justification. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no. 2:6-11.
130. Parker LA, Cacho N, Bendixen MM, et al. Measures of lactation outcomes in women delivering preterm infants. *Nurs Res*. 2021;70(3):193-199. doi:10.1097/NNR.0000000000000502
131. Parker LA, Sullivan S, Kruger C, Mueller M. Timing of milk expression following delivery in mothers delivering preterm very low birth weight infants: A randomized trial. *J Perinatol*. 2020;40(8):1236-1245. doi:10.1038/s41372-020-0688-z
132. Ru X, Huang X, Feng Q. Successful full lactation achieved by mothers of preterm infants using exclusive pumping. *Front Pediatr*. 2020;8:191. doi:10.3389/fped.2020.00191
133. Acuña-Muga J, Ureta-Velasco N, de la Cruz-Bértolo J, et al. Volume of milk obtained in relation to location and circumstances of expression in mothers of very low birth weight infants. *J Hum Lact*. 2014;30(1):41-46. doi:10.1177/0890334413509140
134. Ohyama M, Watabe H, Hayasaka Y. Manual expression and electric breast pumping in the first 48 h after delivery. *Pediatr Int*. 2010;52(1):39-43. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02910.x
135. Lussier MM, Brownell EA, Proulx TA, et al. Daily breastmilk volume in mothers of very low birth weight neonates: A repeated-measures randomized trial of hand expression versus electric breast pump expression. *Breastfeed Med*. 2015;10(6):312-317. doi:10.1089/bfm.2015.0014
136. Morton J, Hall JY, Wong RJ, et al. Combining hand techniques with electric pumping increases milk production in mothers of preterm infants. *J Perinatol*. 2009;29(11):757-764. doi:10.1038/jp.2009.87
137. van den Akker CHP, Haiden N, Zachariassen G, Moltu SJ. Breast milk (Buccal colostrum, donor human milk, and pasteurisation of mother's own milk to reduce Cytomegalovirus transmission). ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.16;174-188.
138. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired Cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1937-45. doi:10.1542/peds.2013-0076
139. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*. 9th ed. Elsevier; 2021:393-456.
140. Granger C. Enteral nutrition of preterm infants. *NHSGGC Guidelines*. January 1, 2023. Accessed February 13, 2024. <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/enteral-feeding-of-preterm-infants/>
141. Radbone L. Enteral feeding of preterm infants on the neonatal unit. NHS-East of England Neonatal Network. June 2023.
142. Enteral Nutrition- Newborn medicine clinical practice guidelines of Brigham and Women's Hospital. Accessed July 26, 2024. <https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/pediatric-newborn-medicine/pdfs/feeding-enteral-cpg.pdf>
143. Watson J, McGuire W. Nasal versus oral route for placing feeding tubes in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD003952. doi:10.1002/14651858.CD003952.pub3
144. Badran AT, Hashish M, Ali A, Shokeir M, Shabaan A. Nasogastric versus orogastric bolus tube feeding in preterm infants: Pilot randomized clinical trial. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1526-1532. doi:10.1055/s-0040-1713865
145. Komatsu T, Furukawa T, Kobayashi D, et al. Influences of orogastric and nasogastric tubes on sucking pressure during bottle feeding in immature infants. *Kobe J Med Sci*. 2023;69(1):E25-E32.
146. van Goudoever JB, Meyer S, Embleton N. Feeding mode: Nasogastric versus orogastric tube feeding, bolus vs continuous, when to start oral (breast)feeding (and stop tube feeding). ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content Content no.14:158-164.
147. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric dysphagia: Physiology, assessment, and management. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 5:24-31. doi:10.1159/000381372
148. Watson J, McGuire W. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD003487. doi:10.1002/14651858.CD003487.pub3
149. Wight N, Kim J, Rhine W, et al. Nutritional support of the very low birth weight (VLBW) infant: A quality improvement toolkit. Stanford, CA: California Perinatal Quality Care Collaborative. Updated version of 2018.; 2023. Accessed February 10, 2024. <https://cpqcc.org/resources/primary-care-preterm-infants-children>
150. Sadrudin Premji S, Chessell L, Stewart F. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for preterm infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD001819. doi:10.1002/14651858.CD001819.pub3

151. Wang Y, Zhu W, Luo B-R. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):775-783. doi:10.1038/s41430-019-0522-x
152. Kumar V, Thakur A, Garg P, Kler N. Comparison of three modalities of feeding in preterm infants  $\leq 32$  weeks and  $\leq 1,250$  G: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e1792-e1799. doi:10.1055/a-2074-1960
153. Mustapha M, Wilson KA, Barr S. Optimising nutrition of preterm and term infants in the neonatal intensive care unit. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2021;31(1):38-45. doi:10.1016/j.paed.2020.10.008
154. Goswami I, Alshaikh B. Gavage feeding practices in VLBW infants: Physiological aspects and clinical implications. *Neoreviews.* 2017;18(2):e105-e117. doi:10.1542/neo.18-2-e105
155. Richards R, Foster JP, Psaila K. Continuous versus bolus intermittent intragastric tube feeding for preterm and low birth weight infants with gastro-oesophageal reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD009719. doi:10.1002/14651858.CD009719.pub3
156. Bozzetti V, Martin CR. The practice of enteral nutrition in very low and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 2021;122:265-280. doi:10.1159/000514743
157. Razak A. Two-hourly versus three-hourly feeding in very low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):898-906. doi:10.1055/s-0039-1691767
158. Unal S, Demirel N, Bas AY, Arifoğlu İ, Erol S, Ulubas Isik D. Impact of feeding interval on time to achieve full oral feeding in preterm infants: A randomized trial. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):783-788. doi:10.1002/ncp.10244
159. Ibrahim NR, Van Rostenberghe H, Ho JJ, Nasir A. Short versus long feeding interval for bolus feedings in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD012322. doi:10.1002/14651858.CD012322.pub2
160. Haiden N. Feeding mode: Minimal enteral feeding, feed advancement, gastric residuals and timeline of parenteral and enteral nutrition. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.13:143-157.
161. Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(9):1467-1472. doi:10.1111/jpc.15529
162. Fu ZY, Huang C, Lei L, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2023;144:104527. doi:10.1016/j.ijnurstu.2023.104527
163. Peng B, Yu L, Qian J, et al. Oral application of mother's own milk for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: An updated meta-analysis of RCTs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023;2023:7378064. doi:10.1155/2023/7378064
164. Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2019;10(6):1152-1162. doi:10.1093/advances/nmz033
165. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD011921. doi:10.1002/14651858.CD011921.pub2
166. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: A meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(8):1122-1131. doi:10.1038/s41430-019-0552-4
167. Slouha E, Anderson ZS, Ankrah NMN, et al. Colostrum and preterm babies: A systematic review. *Cureus.* 2023;15(7):e42021. doi:10.7759/cureus.42021
168. Ma A, Yang J, Li Y, Zhang X, Kang Y. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89(1):54-62. doi:10.1038/s41390-020-0854-1
169. Huo M, Liu C, Mei H, et al. Intervention effect of oropharyngeal administration of colostrum in preterm infants: A meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:895375. doi:10.3389/fped.2022.895375
170. Assad M, Jerome M, Olyaei A, et al. Dilemmas in establishing preterm enteral feeding: Where do we start and how fast do we go? *J Perinatol.* 2023;43(9):1194-1199. doi:10.1038/s41372-023-01665-w
171. Toronto NICU Guideline. Toronto SickKids NICU nutrition guideline. Published online February 2023. Accessed April 3, 2024. <https://torontocentreforneonatalhealth.com/wp-content/uploads/2023/05/JM-February-2023-NICU-Yellow-Card.pdf>
172. Salas AA, Travers CP. The practice of enteral nutrition: Clinical evidence for feeding protocols. *Clin Perinatol.* 2023;50(3):607-623. doi:10.1016/j.clp.2023.04.005
173. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD000504. doi:10.1002/14651858.CD000504.pub4
174. Chitale R, Ferguson K, Talej M, et al. Early enteral feeding for preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092E

175. Gao L, Shen W, Wu F, et al. Effect of early initiation of enteral nutrition on short-term clinical outcomes of very premature infants: A national multicenter cohort study in China. *Nutrition*. 2023;107:111912. doi:10.1016/j.nut.2022.111912
176. Young L, Oddie SJ, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD001970. doi:10.1002/14651858.CD001970.pub6
177. Salas AA, Kabani N, Travers CP, et al. Short versus extended duration of trophic feeding to reduce time to achieve full enteral feeding in extremely preterm infants: An observational study. *Neonatology*. 2017;112(3):211-216. doi:10.1159/000472247
178. Salas AA, Li P, Parks K, et al. Early progressive feeding in extremely preterm infants: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):365-370. doi:10.1093/ajcn/nqy012
179. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151159. doi:10.1053/j.semperi.2019.06.007
180. Viswanathan S, Merheb R, Wen X, et al. Standardized slow enteral feeding protocol reduces necrotizing enterocolitis in micropremies. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(2):171-180. doi:10.3233/NPM-171680
181. Kempley S, Gupta N, Linsell L, et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: Analysis from a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(1):F6-F11. doi:10.1136/archdischild-2013-304393
182. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Ahmed J, et al. Enteral feeding strategies in preterm neonates  $\leq$  32 weeks gestational age: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(4):204-220. doi:10.1159/000516640
183. Alshaiikh B, Dharel D, Yusuf K, Singhal N. Early total enteral feeding in stable preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1479-1486. doi:10.1080/14767058.2019.1637848
184. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD001241. doi:10.1002/14651858.CD001241.pub8
185. Anne RP, Aradhya AS, Murki S. Feeding in preterm neonates with antenatal Doppler abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(2):202-209. doi:10.1097/MPG.0000000000003487
186. Banait N, Basu S, Desai P, et al. Feeding of low birth weight neonates. *Journal of Neonatology*. 2020;34(1-2):28-51. doi:10.1177/0973217920938522
187. Dorling J, Hewer O, Hurd M, et al. Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(18):1-94. doi:10.3310/hta24180
188. Canlas-Gubat IG, Gubat JA, Gaspi SAD. Rapid versus slow feeding advancement in preterm low birth weight neonates: A systematic review and meta-analysis. *Acta Med Philipp*. 2022;56(6). doi:10.47895/amp.v56i6.3538
189. Yang W-C, Fogel A, Lauria ME, et al. Fast feed advancement for preterm and low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092G
190. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-1261. doi:10.1542/peds.2005-1368
191. Dorling J, Abbott J, Berrington J, et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1434-1443. doi:10.1056/NEJMoa1816654
192. Hand IL, Noble L. Premature infants and breastfeeding. In: Lawrence RA, Lawrence RM, eds. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*. Vol 14. 9th ed. Elsevier; 2021:502-545.
193. Ortigoza EB. Monitoring of feeding tolerance in preterm infants. In: Neu J, Pointdexter B, Polin RA, eds. *Neonatology Questions and Controversies: Gastroenterology and Nutrition*. 4th ed. ; 2024:81-94.
194. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: A concept analysis. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(3):149-154. doi:10.1097/ANC.0b013e31821ba28e
195. Ortigoza EB. Feeding intolerance. *Early Hum Dev*. 2022;171:105601. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105601
196. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ramaswamy VV, et al. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD012937. doi:10.1002/14651858.CD012937.pub3
197. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of gastric residual evaluation on enteral intake in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):534-543. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0800
198. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, et al. Necrotizing enterocolitis: Risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):437-442. doi:10.1097/mpg.0b013e31817b6d8e
199. Mohinuddin S, Sakhuja P, Bermundo B, et al. Outcomes of full-term infants with bilious vomiting: Observational study of a retrieved cohort. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):14-17. doi:10.1136/archdischild-2013-305724
200. Pickering A, White R, Davis NL. Routine fecal occult blood testing does not predict necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(2):171-178. doi:10.3233/NPM-16915120
201. Shim S-Y, Kim H-S, Kim D-H, et al. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2007;92(1):67-72. doi:10.1159/000100804



202. Song WS, Yoon HS, Kim SY. Clinical and growth outcomes after meconium-related ileus improved with gastrografin enema in very low birth weight infants. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0272915. doi:10.1371/journal.pone.0272915
203. Deshmukh M, Balasubramanian H, Patole S. Meconium evacuation for facilitating feed tolerance in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2016;110(1):55-65. doi:10.1159/000444075
204. Iijima S. Clinical dilemma involving treatments for very low-birth-weight infants and the potential risk of necrotizing enterocolitis: A narrative literature review. *J Clin Med*. 2023;13(1). doi:10.3390/jcm13010062
205. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 2:S13-20. doi:10.1016/j.earlhum-dev.2013.07.013
206. Neu J, Zhang L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: What is it and what can we do about it? *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):93-99. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb02162.x
207. Halemani K, Issac A, Dhiraaj S, Mishra P. Efficacy of body position on gastric residual in preterm infant: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(6):262-270. doi:10.3345/cep.2021.01508
208. Riskin A, Cohen K, Kugelman A, et al. The impact of routine evaluation of gastric residual volumes on the time to achieve full enteral feeding in preterm infants. *J Pediatr*. 2017;189:128-134. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.054
209. Singh B, Rochow N, Chessell L, et al. Gastric residual volume in feeding advancement in preterm infants (GRIP study): A randomized trial. *J Pediatr*. 2018;200:79-83.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.04.072
210. Kaur A, Kler N, Saluja S, et al. Abdominal circumference or gastric residual volume as measure of feed intolerance in VLBW infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):259-263. doi:10.1097/MPG.0000000000000576
211. Thomas S, Nesargi S, Roshan P, et al. Gastric residual volumes versus abdominal girth measurement in assessment of feed tolerance in preterm neonates: A randomized controlled trial. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(4):E13-E19. doi:10.1097/ANC.0000000000000532
212. Terek D, Celik M, Ergin F, et al. Omitting routine gastric residual checks may help to accelerate enteral feeds and post-natal growth in stable preterm infants. *J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(5):1198-1202. doi:10.1002/jpen.2270
213. Elia S, Ciarcià M, Miselli F, et al. Effect of selective gastric residual monitoring on enteral intake in preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):30. doi:10.1186/s13052-022-01208-7
214. Torrazza RM, Parker LA, Li Y, et al. The value of routine evaluation of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2015;35(1):57-60. doi:10.1038/jp.2014.147
215. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of aspiration and evaluation of gastric residuals on intestinal inflammation, bleeding, and gastrointestinal peptide level. *J Pediatr*. 2020;217:165-171.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.10.036
216. Kumar J, Meena J, Mittal P, et al. Routine prefeed gastric aspiration in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(8):2367-2377. doi:10.1007/s00431-021-04122-y
217. Purohit G, Mehkarkar P, Athalye-Jape G, et al. Association of gastric residual volumes with necrotising enterocolitis in extremely preterm infants-A case-control study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):253-260. doi:10.1007/s00431-021-04193-x
218. Williams S, Bostain R, Couch N, et al. Routine versus no assessment of gastric residual volumes in preterm infants receiving enteral feeding via intermittent feeding tubes: A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2211200. doi:10.1080/14767058.2023.2211200
219. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ramaswamy VV, et al. Re-feeding versus discarding gastric residuals to improve growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD012940. doi:10.1002/14651858.CD012940.pub3
220. Athalye-Jape G, Nettleton M, Lai C-T, et al. Composition of coloured gastric residuals in extremely preterm infants-A nested prospective observational study. *Nutrients*. 2020;12(9). doi:10.3390/nu12092585
221. Anabrees J, Shah VS, AIOsaimi A, AlFaleh K. Glycerin laxatives for prevention or treatment of feeding intolerance in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD010464. doi:10.1002/14651858.CD010464.pub2
222. Burchard PR, Lay R, Ruffolo LI, et al. Glycerin suppositories and enemas in premature Infants: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;149(4). doi:10.1542/peds.2021-053413
223. Gross M, Hummler H, Haase B, et al. Interventions for promoting meconium passage in very preterm infants-A survey of current practice at tertiary neonatal centers in Germany. *Children (Basel)*. 2022;9(8). doi:10.3390/children9081122
224. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):105-117. doi:10.1002/ddrr.16
225. Lau C. Development of infant oral feeding skills: What do we know? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):616S-21S. doi:10.3945/ajcn.115.109603
226. Nyqvist KH, Sjöden PO, Ewald U. The development of preterm infants' breastfeeding behavior. *Early Hum Dev*. 1999;55(3):247-264. doi:10.1016/s0378-3782(99)00025-0
227. Gür E, Kural B. İyi kavrama ve etkin emzirme. In: Karabayır N, ed. *Her Hekimin Anne Sütü ile Beslenme Konusunda Bilmesi Gerekenler. Vol Sosyal Pediatri Özel Konular*. 1.baskı. ; 2021:31-36. Accessed February 4, 2024. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-iyi-kavrama-ve-etkin-emzirme-94837.html>

228. Jensen D, Wallace S, Kelsay P. LATCH: A breastfeeding charting system and documentation tool. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1994;23(1):27-32. doi:10.1111/j.1552-6909.1994.tb01847.x
229. Fujinaga CI, de Moraes SA, Zamberlan-Amorim NE, et al. Clinical validation of the Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2013;21 Spec No:140-145. doi:10.1590/s0104-11692013000700018
230. Çamur Z, Çetinkaya B. The validity and reliability study of the Turkish version of the Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale (T-POFRAS). *JPR.* 2021;8(3):225-232. doi:10.4274/jpr.galenos.2020.35682
231. Bakker L, Jackson B, Miles A. Oral-feeding guidelines for preterm neonates in the NICU: A scoping review. *J Perinatol.* 2021;41(1):140-149. doi:10.1038/s41372-020-00887-6
232. Fucile S, Wener E, Dow K. Enhancing breastfeeding establishment in preterm infants: A randomized clinical trial of two non-nutritive sucking approaches. *Early Hum Dev.* 2021;156:105347. doi:10.1016/j.earlhumdev.2021.105347
233. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001071. doi:10.1002/14651858.CD001071.pub3
234. Zhao S, Jiang H, Miao Y, et al. Effects of implementing non-nutritive sucking on oral feeding progression and outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2024;19(4):e0302267. doi:10.1371/journal.pone.0302267
235. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD002771. doi:10.1002/14651858.CD002771.pub4
236. Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2023;8(6). doi:10.1136/bmjgh-2022-010728
237. Lin T, Hu J, Zhang L, et al. Promoting enteral tube feeding safety and performance in preterm infants: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2022;128:104188. doi:10.1016/j.ijnurstu.2022.104188
238. Fucile S, McFarland DH, Gisel EG, Lau C. Oral and nonoral sensorimotor interventions facilitate suck-swallow-respiration functions and their coordination in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):345-350. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.09.007
239. Greene Z, O'Donnell CP, Walshe M. Oral stimulation for promoting oral feeding in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD009720. doi:10.1002/14651858.CD009720.pub3
240. Flint A, New K, Davies MW. Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD005092. doi:10.1002/14651858.CD005092.pub3
241. Allen E, Rumbold AR, Keir A, et al. Avoidance of bottles during the establishment of breastfeeds in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD005252. doi:10.1002/14651858.CD005252.pub5
242. McFadden A, Fitzpatrick B, Shinwell S, et al. Cue-based versus scheduled feeding for preterm infants transitioning from tube to oral feeding: the Cubs mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess.* 2021;25(74):1-146. doi:10.3310/hta25740
243. Talej M, Smith ER, Lauria ME, et al. Responsive feeding for preterm or low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092F
244. Watson J, McGuire W. Responsive versus scheduled feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD005255. doi:10.1002/14651858.CD005255.pub5
245. Brown JV, Lin L, Embleton ND, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD000343. doi:10.1002/14651858.CD000343.pub4
246. van den Akker CHP, Embleton ND, Vermeulen MJ, van Goudoever JB. Meeting protein and energy requirements of preterm infants receiving human milk. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2021;96:72-85. doi:10.1159/000519397
247. Picaud J-C, Vincent M, Buffin R. Human milk fortification for preterm infants: A review. *World Rev Nutr Diet.* 2021;122:225-247. doi:10.1159/000514744
248. Modi N. The implications of routine milk fortification for the short and long-term health of preterm babies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26(3):101216. doi:10.1016/j.siny.2021.101216
249. Ellis Z-M, Tan HSG, Embleton ND, et al. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(3):F333-F340. doi:10.1136/archdischild-2018-315946
250. Piemontese P, Liotto N, Menis C, et al. Effect of target fortification on osmolality and microbiological safety of human milk over time. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):381-385. doi:10.1097/MPG.0000000000002589
251. Steele C. Best practices for handling and administration of expressed human milk and donor human milk for hospitalized preterm infants. *Front Nutr.* 2018;5:76. doi:10.3389/fnut.2018.00076
252. Fabrizio V, Trzaski JM, Brownell EA, et al. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD013465. doi:10.1002/14651858.CD013465.pub2
253. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, et al. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: A new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3 Suppl):65-67.
254. Thanhaeuser M, Kreissl A, Lindtner C, et al. Administration of fortifier by finger feeder during breastfeeding in preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(5):748-754. doi:10.1016/j.jogn.2017.05.005

255. Gu X, Shi X, Zhang L, et al. Evidence summary of human milk fortifier in preterm infants. *Transl Pediatr.* 2021;10(11):3058-3067. doi:10.21037/tp-21-476
256. Bergner EM, Taylor SN, Gollins LA, Hair AB. Human milk fortification: A practical analysis of current evidence. *Clin Perinatol.* 2022;49(2):447-460. doi:10.1016/j.clp.2022.02.010
257. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):831-837. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.10.001
258. Hair AB, Scottoline B, Good M. Dilemmas in human milk fortification. *J Perinatol.* 2023;43(1):103-107. doi:10.1038/s41372-022-01502-6
259. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, et al. Early versus delayed human milk fortification in very low birth weight infants-A randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:126-131.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.056
260. Godden B, Collins CT, Hilditch C, et al. Does early compared to late fortification of human milk for preterm infants improve clinical outcomes? *J Paediatr Child Health.* 2019;55(7):867-872. doi:10.1111/jpc.14499
261. Huston R, Lee M, Rider E, et al. Early fortification of enteral feedings for infants < 1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(2):215-221. doi:10.3233/NPM-190300
262. Thanigainathan S, Abiramalatha T. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD013392. doi:10.1002/14651858.CD013392.pub2
263. Kadioğlu Şimşek G, Alyamaç Dizdar E, Arayıcı S, et al. Comparison of the effect of three different fortification methods on growth of very low birth weight infants. *Breastfeed Med.* 2019;14(1):63-68. doi:10.1089/bfm.2018.0093
264. Grace E, Hilditch C, Gomersall J, et al. Safety and efficacy of human milk-based fortifier in enterally fed preterm and/or low birthweight infants: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(2):137-142. doi:10.1136/archdischild-2020-319406
265. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Human milk-derived fortifiers compared with bovine milk-derived fortifiers in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1325-1333. doi:10.1093/advances/nmaa039
266. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD002971. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5
267. Hay WW, Hendrickson KC. Preterm formula use in the preterm very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(1):15-22. doi:10.1016/j.siny.2016.08.005
268. Walsh V, Brown JVE, Askie LM, et al. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(8). doi:10.1002/14651858.CD004204.pub3
269. Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's own milk compared with formula milk for feeding preterm or low birth weight infants: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092D
270. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr.* 2009;155(2):229-234. doi:10.1016/j.jpeds.2009.02.030
271. Gu C-Y, Jiang H-F, Wang J-X. [Effect of extensively hydrolyzed formula on growth and development of infants with very/extremely low birth weight]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017;19(8):852-855. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.002
272. Mihatsch WA, Franz AR, Högel J, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002;110(6):1199-1203. doi:10.1542/peds.110.6.1199
273. Baldassarre ME, Di Mauro A, Fanelli M, et al. Shorter time to full preterm feeding using intact protein formula: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16). doi:10.3390/ijerph16162911
274. Mihatsch WA, Högel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(2):196-198. doi:10.1080/080352501300049442
275. He W, Pan J-H. [Clinical effect of extensively hydrolyzed formula in preterm infants: an analysis of 327 cases]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017;19(8):856-860. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.003
276. Ng DHC, Klassen JR, Embleton ND, McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD012412. doi:10.1002/14651858.CD012412.pub3
277. Li M, Fang Y, Lian Y, et al. Effect of hydrolyzed formulas on gastrointestinal tolerance in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):10173-10180. doi:10.1080/14767058.2022.2122794
278. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: Does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F166-9. doi:10.1136/adc.2011.300492
279. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics.* 1976;57(2):278-285.
280. Yin L, Ma J, Liu H, et al. Clinical observation of extensively hydrolysis protein formula with feeding intolerance in preterm infants. *Front Pediatr.* 2022;10:871024. doi:10.3389/fped.2022.871024
281. Embleton ND, Carnielli V. Supplemental bionutrients, lactoferrin, choline, milk fat globule membrane, human milk oligosaccharides, bile-salt stimulated lipase, lutein, nucleotides. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.18:197-213.

282. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(3):F178-81. doi:10.1136/fn.86.3.f178
283. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(3):291-295. doi:10.1097/00005176-200203000-00014
284. Sharif S, Oddie SJ, Heath PT, McGuire W. Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD015133. doi:10.1002/14651858.CD015133.pub2
285. Singh RP, Niharika J, Kondepudi KK, et al. Recent understanding of human milk oligosaccharides in establishing infant gut microbiome and roles in immune system. *Food Res Int.* 2022;151:110884. doi:10.1016/j.foodres.2021.110884
286. Bering SB. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Nutrients.* 2018;10(10). doi:10.3390/nu10101461
287. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, et al. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020;12(1). doi:10.3390/nu12010266
288. Masi AC, Embleton ND, Lamb CA, et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. *Gut.* 2021;70(12):2273-2282. doi:10.1136/gutjnl-2020-322771
289. Autran CA, Kellman BP, Kim JH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut.* 2018;67(6):1064-1070. doi:10.1136/gutjnl-2016-312819
290. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, et al. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:143-169. doi:10.1146/annurev-nutr-071813-105721
291. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):619-622. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001
292. Indrio F, Dinleyici EC, Berni Canani R, et al. Prebiotics in the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(3):728-742. doi:10.1002/jpn3.12134
293. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: A meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(5):657-670. doi:10.1038/s41430-018-0377-6
294. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub6
295. Deshmukh M, Patole S. Probiotics for preterm infants—Update 2024. *Curr Treat Options Pediatr.* January 25, 2024. doi:10.1007/s40746-024-00292-7
296. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664-680. doi:10.1097/MPG.0000000000002655
297. Poindexter B. Committee on Fetus and Newborn. Use of probiotics in preterm infants. *Pediatrics.* 2021;147(6). doi:10.1542/peds.2021-051485
298. FDA raises concerns about probiotic products sold for use in hospitalized preterm infants. October 26, 2023. Accessed March 17, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-raises-concerns-about-probiotic-products-sold-use-hospitalized-preterm-infants>
299. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight Infants: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology.* 2020;159(2):467-480. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.096
300. Wang Y, Florez ID, Morgan RL, et al. Probiotics, prebiotics, lactoferrin, and combination products for prevention of mortality and morbidity in preterm infants: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(11):1158-1167. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.3849
301. Sun J, Marwah G, Westgarth M, et al. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: A meta-analysis. *Adv Nutr.* 2017;8(5):749-763. doi:10.3945/an.116.014605
302. Deshmukh M, Patole S. Prophylactic probiotic supplementation for preterm neonates-A systematic review and meta-analysis of nonrandomized studies. *Adv Nutr.* 2021;12(4):1411-1423. doi:10.1093/advances/nmaa164
303. Schneider R, Sant'Anna A. Using probiotics in paediatric populations. *Paediatr Child Health.* 2022;27(8):482-491. doi:10.1093/pch/pxac087
304. Underwood MA, Umberger E, Patel RM. Safety and efficacy of probiotic administration to preterm infants: Ten common questions. *Pediatr Res.* 2020;88(Suppl 1):48-55. doi:10.1038/s41390-020-1080-6
305. Sharif S, Heath PT, Oddie SJ, McGuire W. Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3(3):CD014067. doi:10.1002/14651858.CD014067.pub2
306. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD007137. doi:10.1002/14651858.CD007137.pub6



307. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, et al. Enteral lactoferrin to prevent infection for very preterm infants: the ELFIN RCT. *Health Technol Assess.* 2018;22(74):1-60. doi:10.3310/hta22740
308. Heath RJ, Klevebro S, Wood TR. Maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid intake and risk of neurodevelopmental impairment in premature infants. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):700. doi:10.3390/ijms23020700
309. Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, et al. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(3):143-149. doi:10.1016/j.siny.2013.02.001
310. ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10170):423-433. doi:10.1016/S0140-6736(18)32221-9
311. Razak A, Hussain A. Lactoferrin supplementation to prevent late-onset sepsis in preterm infants: A meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2021;38(3):283-290. doi:10.1055/s-0039-1696676
312. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014;12(7):3760. doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
313. Bernhard W, Böckmann K, Maas C, et al. Combined choline and DHA supplementation: A randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):729-739. doi:10.1007/s00394-019-01940-7
314. Brink LR, Lönnerdal B. Milk fat globule membrane: The role of its various components in infant health and development. *J Nutr Biochem.* 2020;85:108465. doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108465
315. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S60-5. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.077
316. Timby N, Lönnerdal B, Hernell O, Domellöf M. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *Pediatr Res.* 2014;76(4):394-400. doi:10.1038/pr.2014.110
317. Timby N, Domellöf E, Hernell O, et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860-868. doi:10.3945/ajcn.113.064295
318. Wang L, Mu S, Xu X, et al. Effects of dietary nucleotide supplementation on growth in infants: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):1213-1221. doi:10.1007/s00394-018-1640-2
319. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiriou I, Anagnostakis D. Serum lipids in preterm infants fed a formula supplemented with nucleotides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(1):56-60. doi:10.1097/00005176-200401000-00013
320. Axelsson I, Flodmark CE, Råihä N, et al. The influence of dietary nucleotides on erythrocyte membrane fatty acids and plasma lipids in preterm infants. *Acta Paediatr.* 1997;86(5):539-544. doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb08927.x
321. Cavalli C, Teng C, Battaglia FC, Bevilacqua G. Free sugar and sugar alcohol concentrations in human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):215-221. doi:10.1097/01.mpg.0000189341.38634.77
322. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD000366. doi:10.1002/14651858.CD000366.pub4
323. Phelps DL, Watterberg KL, Nolen TL, et al. Effects of myo-inositol on type 1 retinopathy of prematurity among preterm infants <28 weeks' gestational age: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(16):1649-1658. doi:10.1001/jama.2018.14996
324. Bettler J, Zimmer JP, Neuringer M, DeRusso PA. Serum lutein concentrations in healthy term infants fed human milk or infant formula with lutein. *Eur J Nutr.* 2010;49(1):45-51. doi:10.1007/s00394-009-0047-5
325. Cena H, Castellazzi AM, Pietri A, et al. Lutein concentration in human milk during early lactation and its relationship with dietary lutein intake. *Public Health Nutr.* 2009;12(10):1878-1884. doi:10.1017/S1368980009004807
326. Mackey AD, Albrecht D, Oliver J, et al. Plasma carotenoid concentrations of infants are increased by feeding a milk-based infant formula supplemented with carotenoids. *J Sci Food Agric.* 2013;93(8):1945-1952. doi:10.1002/jsfa.5996
327. Cota F, Costa S, Giannantonio C, et al. Lutein supplementation and retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(1):175-180. doi:10.1080/14767058.2020.1712700
328. Romagnoli C, Giannantonio C, Cota F, et al. A prospective, randomized, double blind study comparing lutein to placebo for reducing occurrence and severity of retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:147-150. doi:10.3109/14767058.2011.607618
329. Hernell O, Bläckberg L. Digestion of human milk lipids: Physiologic significance of sn-2 monoacylglycerol hydrolysis by bile salt-stimulated lipase. *Pediatr Res.* 1982;16(10):882-885. doi:10.1203/00006450-198210000-00016
330. Lindquist S, Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: An update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):314-320. doi:10.1097/MCO.0b013e328337bbf0
331. Andersson Y, Sävman K, Bläckberg L, Hernell O. Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(10):1445-1449. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00450.x
332. Casper C, Carnielli VP, Hascoet J-M, et al. rhBSSL improves growth and LCPUFA absorption in preterm infants fed formula or pasteurized breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):61-69. doi:10.1097/MPG.0000000000000365
333. Casper C, Hascoet J-M, Ertl T, et al. Recombinant bile salt-stimulated lipase in preterm infant feeding: A randomized phase 3 study. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0156071. doi:10.1371/journal.pone.0156071

334. Poindexter BB, Cormack BE, Bloomfield FH. Approaches to growth faltering. *World Rev Nutr Diet.* 2021;122:312-324. doi:10.1159/000514877
335. Fenton TR, Griffin IJ, Groh-Wargo S, et al. Very low birthweight preterm infants: A 2020 evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2022;122(1):182-206. doi:10.1016/j.jand.2021.02.027
336. Fenton TR, Griffin IJ, Hoyos A, et al. Accuracy of preterm infant weight gain velocity calculations vary depending on method used and infant age at time of measurement. *Pediatr Res.* 2019;85(5):650-654. doi:10.1038/s41390-019-0313-z
337. Modi N. Growth and body composition of infant: Implications for subsequent health. UENPS İpocrates webinars. December 13, 2021. Accessed April 2, 2024. <https://vimeo.com/657455957>
338. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59. doi:10.1186/1471-2431-13-59
339. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev.* 2008;34(4):454-463. doi:10.1111/j.1365-2214.2008.00813.x
340. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresive vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:1-14.
341. The World Health Organization (WHO). Growth charts. National Center for Health Statistics. Accessed July 7, 2024. <https://www.cdc.gov/growthcharts/who-growth-charts.htm>
342. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, et al. Identifying malnutrition in preterm and neonatal populations: Recommended indicators. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(9):1571-1582. doi:10.1016/j.jand.2017.10.006
343. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics.* 2015;135(3):e572-81. doi:10.1542/peds.2014-2777
344. Bagga N, Panigrahi N, Germain A, et al. Extrauterine growth restriction: Need for an accurate definition. *Newborn (Clarksville).* 2023;2(3):198-202. doi:10.5005/jp-journals-11002-0072
345. Greenbury SF, Angelini ED, Ougham K, et al. Birthweight and patterns of postnatal weight gain in very and extremely preterm babies in England and Wales, 2008-19: A cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(10):719-728. doi:10.1016/S2352-4642(21)00232-7
346. Johnson MJ, Wiskin AE, Pearson F, et al. How to use: Nutritional assessment in neonates. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(3):147-154. doi:10.1136/archdischild-2014-306448
347. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *J Clin Med.* 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060775
348. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: New concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 2010;38(3):233-238. doi:10.1515/JPM.2010.073
349. Noble LM, Okogbule-Wonodi AC, Young MA. ABM Clinical Protocol #12: Transitioning the breastfeeding preterm infant from the neonatal intensive care unit to home, Revised 2018. *Breastfeed Med.* 2018;13(4):230-236. doi:10.1089/bfm.2018.29090.ljn
350. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional assessment in preterm infants: A practical approach in the NICU. *Nutrients.* 2019;11(9). doi:10.3390/nu11091999
351. Siddappa AM, Rao R, Long JD, et al. The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology.* 2007;92(2):73-82. doi:10.1159/000100805
352. Engan M, Vollsæter M, Øymar K, et al. Comparison of physical activity and body composition in a cohort of children born extremely preterm or with extremely low birth weight to matched term-born controls: A follow-up study. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000481. doi:10.1136/bmjpo-2019-000481
353. Zachariassen G, Johnson M, Fusch C, Domellöf M, Moltu SJ, Embleton ND. Growth. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary digital content no.15:165-173.
354. Young A, Beattie RM, Johnson MJ. Optimising growth in very preterm infants: Reviewing the evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;108(1):2-9. doi:10.1136/archdischild-2021-322892
355. Fenton TR, Samyia L, Elmrayed S, et al. Growth patterns by birth size of preterm children born at 24-29 gestational weeks for the first 3 years. *Paediatr Perinat Epidemiol.* May 15, 2024. doi:10.1111/ppe.13081
356. Gounaris AK, Sokou R, Gounari EA, et al. Extrauterine growth restriction and optimal growth of very preterm neonates: State of the art. *Nutrients.* 2023;15(14). doi:10.3390/nu15143231
357. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(3):606-614. doi:10.1038/s41372-020-00855-0
358. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2431-13-92
359. Hack M, Schluchter M, Cartar L, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e30-8. doi:10.1542/peds.112.1.e30
360. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, Neonatal Data Analysis Unit and the Preterm Growth Investigator Group. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: A UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):F34-40. doi:10.1136/archdischild-2012-303536

361. Fenton T, Nasser R, Sauve R, et al. Weight, length, and head circumference Z-scores at 36 weeks are not accurate in predicting neurodevelopmental impairment in preterm infants less than 30 weeks gestation (P11-062-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3:nzz048.P11-062-19. doi:10.1093/cdn/nzz048.P11-062-19
362. Vizzari G, Morniroli D, Tiraferri V, et al. Postnatal growth of small for gestational age late preterm infants: Determinants of catch-up growth. *Pediatr Res*. 2023;94(1):365-370. doi:10.1038/s41390-022-02402-3
363. Fenton TR, Goldberg D, Alshaikh B, et al. A holistic approach to infant growth assessment considers clinical, social and genetic factors rather than an assessment of weight at a set timepoint. *J Perinatol*. 2021;41(3):650-651. doi:10.1038/s41372-020-00785-x
364. Elmrayed S, Metcalfe A, Brenner D, et al. Are small-for-gestational-age preterm infants at increased risk of overweight? Statistical pitfalls in overadjusting for body size measures. *J Perinatol*. 2021;41(8):1845-1851. doi:10.1038/s41372-021-01050-5
365. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *J Perinatol*. 2020;40(5):704-714. doi:10.1038/s41372-020-0658-5
366. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, et al. Critical examination of relationships between early growth and childhood overweight in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2021;41(12):2774-2781. doi:10.1038/s41372-021-01182-8
367. Lin L, Amissah E, Gamble GD, Crowther CA, Harding JE. Impact of macronutrient supplements on later growth of children born preterm or small for gestational age: A systematic review and meta-analysis of randomised and quasi-randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2020;17(5):e1003122. doi:10.1371/journal.pmed.1003122
368. Ni Y, Beckmann J, Hurst JR, et al. Size at birth, growth trajectory in early life, and cardiovascular and metabolic risks in early adulthood: EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(2):149-155. doi:10.1136/archdisc-hild-2020-319328
369. Haiden N. Postdischarge nutrition of preterm infants: Breastfeeding, complementary foods, eating behavior and feeding problems. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2021;96:34-44. doi:10.1159/000519399
370. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: A narrative review. *Nutrients*. 2019;11(9). doi:10.3390/nu11092029
371. Ramel SE, Haapala J, Super J, et al. Nutrition, illness and body composition in very low birth weight preterm infants: Implications for nutritional management and neurocognitive outcomes. *Nutrients*. 2020;12(1). doi:10.3390/nu12010145
372. Raaijmakers A, Allegaert K. Catch-up growth in former preterm neonates: No time to waste. *Nutrients*. 2016;8(12). doi:10.3390/nu8120817
373. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: Effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(4):e899-906. doi:10.1542/peds.2011-0282
374. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, et al. Preterm infant linear growth and adiposity gain: Trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr*. 2013;163(6):1564-1569.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.032
375. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7-16. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.048
376. Taylor SN, Buck CO. Monitoring of growth and body composition: new methodologies. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:32-45. doi:10.1159/000514741
377. Stellwagen LM, Kim JH, Hurst NM. Optimizing nutrition for the preterm, very low-birth-weight infant after discharge from neonatal intensive care. In: Campbell DE, ed. *Neonatology: For Primary Care*. American Academy of Pediatrics-Iltasca, IL; 2020. doi:10.1542/9781610022255-10
378. Gupta V, Rebekah G, Sudhakar Y, et al. A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(15):2507-2515. doi:10.1080/14767058.2018.1554046
379. Murguia-Peniche MT, Hill RJ. International perspective: Management of nutrition in preterm infants in settings with limited resources. In: *Neonatology Questions and Controversies: Gastroenterology and Nutrition*. Vol 12. 4th ed. Elsevier; 2024:153-161.
380. Lucas A, Sherman J, Fewtrell M. Postdischarge nutrition in preterm infants. *Neoreviews*. 2022;23(8):e541-e557. doi:10.1542/neo.23-8-e541
381. Joosten K, Vermeulen M. Principles of feeding the preterm infant. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;59:320-327. doi:10.1016/j.clnesp.2023.12.016
382. Morag I, Harel T, Leibovitch L, et al. Factors associated with breast milk feeding of very preterm infants from birth to 6 months corrected age. *Breastfeed Med*. 2016;11:138-143. doi:10.1089/bfm.2015.0161
383. Cerasani J, Ceroni F, De Cosmi V, et al. Human milk feeding and preterm infants' growth and body composition: A literature review. *Nutrients*. 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041155
384. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F23-7. doi:10.1136/fn.84.1.f23

385. Zachariassen G, Faerk J, Grytter C, et al. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge. *Pediatrics*. 2011;127(4):e995-e1003. doi:10.1542/peds.2010-0723
386. Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM. Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr*. 2016;35(4):791-801. doi:10.1016/j.clnu.2015.08.006
387. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD004866. doi:10.1002/14651858.CD004866.pub4
388. Klamer A, Toftlund LH, Grimsson K, et al. IQ was not improved by post-discharge fortification of breastmilk in very preterm infants. *Nutrients*. 2022;14(13). doi:10.3390/nu14132709
389. Beggs MR, Bando N, Unger S, O'Connor DL. State of the evidence from clinical trials on human milk fortification for preterm infants. *Acta Paediatr*. 2022;111(6):1115-1120. doi:10.1111/apa.16283
390. Fernandes AI, Gollins LA, Hagan JL, Hair AB. Very preterm infants who receive transitional formulas as a complement to human milk can achieve catch-up growth. *J Perinatol*. 2019;39(11):1492-1497. doi:10.1038/s41372-019-0499-2
391. Koo WWK, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: Effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1357-1364. doi:10.1093/ajcn/84.6.1357
392. Young L, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD004696. doi:10.1002/14651858.CD004696.pub5
393. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):596-603. doi:10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7
394. Griffin IJ. Growth management in preterm infants. Uptodate. February 8, 2023. Accessed June 21, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/growth-management-in-preterm-infants>
395. Lowe J, Wong J. Primary Care for Preterm Infants & Children: A CPQCC Provider Toolkit. . California Perinatal Quality Care Collaborative. 2023. Accessed June 20, 2024. [https://www.cpqcc.org/sites/default/files/pdf/toolkit/Primary%20Care%20Toolkit\\_FINAL\\_112723.pdf](https://www.cpqcc.org/sites/default/files/pdf/toolkit/Primary%20Care%20Toolkit_FINAL_112723.pdf)
396. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S180-S195. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01817
397. Wilson-Costello D, Payne AH. The outcome of neonatal intensive care. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, eds. *Klaus and Fanaroff's Care of the High-Risk Neonate*. Vol 19. 7th ed. Elsevier; 2020:437-446.e2.
398. National Guideline Alliance (UK). *Developmental follow-up of children and young people born preterm*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
399. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics*. 2008;122(5):1119-1126. doi:10.1542/peds.2008-2174
400. Mosca F. Early nutrition: Effects on infants' growth and body composition. In: Saavedra JM, Dattilo AM, eds. *Early Nutrition and Long-Term Health. Mechanisms, Consequences, and Opportunities*. Elsevier; 2017.
401. Fenton TR, Dai S, Lalari V, Alshaikh B. Neonatal and preterm infant growth assessment. *Clin Perinatol*. 2022;49(2):295-311. doi:10.1016/j.clp.2022.02.001
402. Doyle LW, Anderson PJ. Do we need to correct age for prematurity when assessing children? *J Pediatr*. 2016;173:11-12. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.038
403. Sherriff J, McLeod G. Breast milk additives and infant formula. In: Patole S, ed. *Nutrition for the Preterm Neonate: A Clinical Perspective*. Springer Netherlands; 2013:153-171. doi:10.1007/978-94-007-6812-3\_8
404. Dawson JA, Summan R, Badawi N, Foster JP. Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD005249. doi:10.1002/14651858.CD005249.pub3
405. Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients*. 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020413
406. Fallahi M, Shafiei SM, Taleghani NT, et al. Administration of breast milk cell fractions to neonates with birthweight equal to or less than 1800 g: A randomized controlled trial. *Int Breastfeed J*. 2021;16(1):63. doi:10.1186/s13006-021-00405-0
407. Xavier Ramos M de S, Martins C da C, Souza ES, et al. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: Meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2021;55:59. doi:10.11606/s1518-8787.2021055003051
408. Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, et al. Effect of oropharyngeal administration of colostrum in premature newborns ≤ 32 weeks of gestation on the immune response and neonatal morbidity: A double-blind randomized clinical trial. *Front Pediatr*. 2022;10:891491. doi:10.3389/fped.2022.891491
409. Chen L-L, Liu J, Mu X-H, et al. Oropharyngeal administration of mother's own milk influences levels of salivary sIgA in preterm infants fed by gastric tube. *Sci Rep*. 2022;12(1):2233. doi:10.1038/s41598-022-06243-2
410. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, et al. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: A prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(2):341-347. doi:10.1080/14767058.2020.1716723



411. Boscarino G, Conti MG, Di Chiara M, et al. Early enteral feeding improves tolerance of parenteral nutrition in preterm newborns. *Nutrients*. 2021;13(11). doi:10.3390/nu13113886
412. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250 g. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(2):223-228. doi:10.1177/0148607112449482
413. Viswanathan S, McNelis K, Super D, et al. Standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(6):644-654. doi:10.1177/0148607114552848
414. Raban S, Santhakumaran S, Keraan Q, et al. A randomised controlled trial of high vs low volume initiation and rapid vs slow advancement of milk feeds in infants with birthweights  $\leq 1000$  g in a resource-limited setting. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(4):288-295. doi:10.1179/2046905515Y.0000000056
415. Ahmed F, Mannan MA, Dey AC, et al. Randomized controlled trial of slow versus rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes in very low birth weight neonates. *Mymensingh Med J*. 2017;26(2):318-326.
416. Tewari VV, Dubey SK, Kumar R, et al. Early versus late enteral feeding in preterm intrauterine growth restricted neonates with antenatal Doppler abnormalities: An open-label randomized trial. *J Trop Pediatr*. 2018;64(1):4-14. doi:10.1093/tropej/fmx018
417. Akar S, Turgut M. Do we control gastric residuals unnecessarily in premature newborns? AGRA study: Avoidance of gastric residual aspiration. *World J Ped Surgery*. 2020;3(1):e000056. doi:10.1136/wjps-2019-000056
418. Gao C, Miller J, Collins CT, Rumbold AR. Comparison of different protein concentrations of human milk fortifier for promoting growth and neurological development in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD007090. doi:10.1002/14651858.CD007090.pub2
419. Amissah EA, Brown J, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD000433. doi:10.1002/14651858.CD000433.pub3
420. Biasini A, Monti F, Laguardia MC, et al. High protein intake in human/maternal milk fortification for  $\leq 1250$  gr infants: Intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Biomed*. 2018;88(4):470-476. doi:10.23750/abm.v88i4.5316
421. Reid J, Makrides M, McPhee AJ, et al. The effect of increasing the protein content of human milk fortifier to 1.8 g/100 mL on growth in preterm infants: A randomised controlled trial. *Nutrients*. 2018;10(5). doi:10.3390/nu10050634
422. Atchley CB, Cloud A, Thompson D, et al. Enhanced protein diet for preterm infants: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):218-223. doi:10.1097/MPG.0000000000002376
423. Bulut O, Coban A, Uzunhan O, et al. Effects of targeted versus adjustable protein fortification of breast milk on early growth in very low-birth-weight preterm infants: A randomized clinical trial. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):335-343. doi:10.1002/ncp.10307
424. Parat S, Raza P, Kamleh M, et al. Targeted breast milk fortification for very low birth weight (VLBW) infants: Nutritional intake, growth outcome and body composition. *Nutrients*. 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041156
425. Rochow N, Fusch G, Ali A, et al. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(1):54-63. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.031
426. Mills L, Chappell KE, Emsley R, et al. Preterm formula, fortified or unfortified human milk for very preterm infants, the PREMFOOD study: A parallel randomised feasibility trial. *Neonatology*. December 13, 2023;1-11. doi:10.1159/000535498
427. Cardoso M, Virella D, Papoila AL, et al. Individualized fortification based on measured macronutrient content of human milk improves growth and body composition in infants born less than 33 weeks: A mixed-cohort study. *Nutrients*. 2023;15(6). doi:10.3390/nu15061533
428. O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing  $<1250$  g: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):108-116. doi:10.1093/ajcn/nqy067
429. Uthaya S, Jeffries S, Andrzejewska I, et al. Randomised controlled trial of human derived breast milk fortifier versus bovine milk fortifier on body composition in very preterm babies. *Early Hum Dev*. 2022;171:105619. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105619
430. Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). doi:10.1002/14651858.CD013145.pub2
431. Hagen PC, Skelley JW. Efficacy of Bifidobacterium Species in prevention of necrotizing enterocolitis in very-low birth weight infants. A systematic review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(1):10-15. doi:10.5863/1551-6776-24.1.10
432. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, et al. Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: A network meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(1). doi:10.3390/nu13010192
433. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of probiotics in preterm Infants: A network meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;147(1). doi:10.1542/peds.2020-0706
434. Lamport L, Weinberger B, Maffei D. Human milk fortifier after neonatal intensive care unit discharge improves human milk usage rates for preterm infants. *J Nutr*. 2024;154(2):610-616. doi:10.1016/j.tjnut.2023.12.003

