TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ KİTABI 2024

EDİTÖRLER:

Prof. Dr. Nilgün Kültürsay, Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen,

Prof. Dr. Canan Türkyılmaz, Prof. Dr. Emel Altuncu

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ KİTABI

Copyright © 2024

ISBN: 978-605-68344-0-0

Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi - 2018 Rehberimizin güncellemesinde, Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi - 2024 bir kitap olarak oluşturulmuş, kitabın özeti ayrıca rehber halinde Türk Neonatoloji Derneği' nin internet sitesinde sunulmuştur.

ÖNSÖZ

Prematüre bebeklerin bakımında bilimsel ve teknolojik alandaki gelişmelerle birlikte büyük mesafeler katedilmiş; bu alanda yapılan çalışmalar ve iyileştirmeler, her geçen gün bebeklerimizin hayatta kalma oranlarını ve yaşam kalitesini artırmıştır. Ancak prematüre bebeklerin beslenmesi gibi hayati öneme sahip alanlarda hala katedilmesi gereken çok yol vardır ve pek çok sorunun henüz net cevabı yoktur.

Bu kitap, Türk Neonatoloji Derneği'nin bu alandaki bilgi birikimi ve uzmanlığıyla hazırlanan önemli bir rehber niteliği taşımaktadır.

Gün geçtikçe prematüre bebeklerin beslenmesiyle ilgili yayınlanan makalelerin sayısı çığ gibi büyümektedir. Alanlarında uzman, yıllarca bu konuya emek ve zaman harcayan hocalarımız bu bilgileri titizlikle gözden geçirip süzerek ve kendi engin tecrübelerini katarak, kitabı en güncel yaklaşımlar ışığında hazırlamıştır. Her bir bölüm, teorik bilgi ve uygulamalı kılavuz niteliğinde, klinikte karşılaşılan sorunlara pratik çözümler sunmak amacıyla titizlikle kaleme alınmıştır. Bu kitap, prematüre bebeklerin beslenme ihtiyaçlarını karşılamada yenilikçi ve bilimsel yöntemlerin uygulanmasına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Türk Neonatoloji Derneği olarak bu eserin, gerek klinik uygulayıcılara gerekse akademik alanda çalışan meslektaşlarımıza önemli bir kaynak olacağına inanıyoruz. Ülkemizdeki prematüre bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişim süreçlerine katkıda bulunacak her bir çalışmanın çok kıymetli olduğu bilinciyle bu kitabın hazırlanmasında büyük emeği geçen değerli hocalarımız Prof. Dr. Nilgün Kültürsay, Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen, Prof. Dr. Canan Türkyılmaz ve Prof. Dr. Emel Altuncu 'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Esin Koç

Türk Neonatoloji Derneği Başkanı

YAZARLAR

Prof. Dr. Nilgün Kültürsay (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir)

Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul)

Prof. Dr. Canan Türkyılmaz (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara)

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 Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul).

YASAL UYARI VE TELİF HAKKI

Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Kitabı 2024 'ün her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu kitap, prematüre bebeklerde enteral beslenme konusunda son bilimsel gelişmeleri ve kanıtları sunarak, prematüre bebek bakımında görev alan hekim ve hemşirelere günlük pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada sözü edilen prematüre bebekler son derece heterojen bir grup olduğundan, bu kitaptaki bilgi ve önerilerin, her hastanıin kendi özelinde değerlendirilerek yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

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

İÇİNDEKİLER

I. KISALTMALAR

II. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

III. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ

1. PREMATÜRE BEBEĞİN BESLENMESİNİN KISA VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI

1.1. Beslenme ve Nörogelişim İlişkisi Nasıldır?

1.2. Beslenme ve Büyüme İlişkisi Nedir?

1.3. Fazla Besleme ve Hızlı Kilo Aldırmanın Zararları Var mıdır?

2. PREMATÜRE BEBEĞİN BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜ

2.1. Prematüre Beslenmesinde Anne Sütünün Önemi nedir?

2.2. Prematüre Beslenmesinde Anne Sütünün Temini ve Devamlılığının Sağlanmasında Önerilen Stratejiler Nelerdir?

2.2.1. Anne ve Ailenin Eğitimi

2.2.2. Sağlık Personelinin Eğitimi

2.2.3. Aile Merkezli Yenidoğan Bakımı

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

3.1. Enteral Sıvı Gereksinimi

3.2. Enteral Enerji Gereksinimi

3.3. Makro Besinler

3.3.1. Proteinler

3.3.2. Karbonhidratlar

3.3.3. Yağlar

3.4. Elektrolit, Mineral, Eser Element ve Vitaminler

3.4.1. Elektrolit ve Mineral Gereksinimi

3.4.2. Eser Element Gereksinimi

3.4.3. Vitamin Gereksinimi

3.4.3.1. Yağda Eriyen Vitaminler

3.4.3.2. Suda Eriyen Vitaminler

3.4.3.3. Multivitamin Desteği

4. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜNÜN SAĞLANMASI

4.1. Prematüre Bebeği Ne ile Besleyelim?

4.2. Prematüre Doğumun Ardından Süt Ne zaman Sağılmalıdır?

4.3. Prematüre Doğumun Ardından Süt Ne Sıklıkla Sağılmalıdır?

4.4. Prematüre Doğumun Ardından Süt Hangi Teknikle Sağılmalıdır?

4.5. Sağılmış Anne Sütü CMV Enfeksiyonuna Yönelik Pastörize Edilmeli midir?

5. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME KONTRENDİKASYONLARI

6. EMEREK BESLENEMEYEN PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME

6.1. Orogastrik veya Nazogastrik Sonda ile Besleme Endikasyonları Nelerdir?

6.1.1. Orogastrik Sonda ile mi, Nazogastrik Sonda ile mi Besleyelim?

6.1.2. Ne Tür Beslenme Sondası kullanalım?

6.2. Gastrostomi Kimlere Uygulanabilir?

6.3. Transpilorik veya Postpilorik Beslenme Ne zaman Denenebilir?

7. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME YÖNTEMLERİ

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

7.2. Beslenme Aralıkları Nasıl Olmalı?

8. PREMATÜRE BEBEKTE ENTERAL BESLENMEYE BAŞLAMA, ARTIRMA VE TAM ENTERAL BESLENMEYE GEÇİŞ

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

8.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalıdır?

8.2.1. Enteral Beslenmede Risk Grupları Nelerdir?

8.2.2. Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenme Nasıl Başlanır?

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

8.3. Enteral Beslenme Nasıl Artırılır?

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

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

8.6. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşma Süresini Kısaltan Stratejiler Nelerdir?

8.7. Beslenme İntoleransı Tanısı ve İzlemi Nasıl Olmalıdır?

8.7.1. Beslenme İntoleransını Nasıl Değerlendirelim?

8.7.2. Beslenme İntoleransını Değerlendirmede Görüntüleme ve Monitorizasyon Yöntemlerinin Yeri nedir?

9. PREMATÜRE BEBEĞİN EMEREK BESLENMEYE GEÇİŞ SÜRECİ

9.1. Prematüre Bebeklerde Emme-Yutma-Solunum Koordinasyonu Ne Zaman gelişir?

9.2. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenme Denemelerine Ne Zaman Başlanmalıdır?

9.2.1. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenmeye Hazır Olduğu Nasıl Değerlendirilir?

9.2.2. Emerek Beslenmeye Başlayan Prematüre Bebeğin Emme Becerisi Nasıl Değerlendirilir?

9.3. Prematüre Bebekte Emerek Beslenme Denemelerine Nasıl Başlanmalıdır?

9.4. Prematüre Bebeğin Emme Aralıkları Nasıl Belirlenmelidir?

9.5. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenmeye Geçişini Kolaylaştırıcı Yöntemler Nelerdir?

9.6. Emerek Beslenme Denemelerine Başlanmaması Gereken Durumlar ve Başarısızlık Nedenleri Nelerdir?

9.7. Emerek Beslenmenin Hazırlığı ve Takibinde Pratik Yaklaşım

9.8. Uykulu Prematüre Bebeği Nasıl Besleyebiliriz?

10. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜNÜN GÜÇLENDİRİLMESİ

10.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları ve İçeriği Nedir?

10.1.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları Nelerdir?

10.1.2. Anne Sütü Güçlendiricilerinin İçeriği Nasıldır?

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

10.2.1. Endikasyonlar Nelerdir?

10.2.2. Ne Zaman Başlanmalıdır?

10.2.3. Güçlendirilmiş Anne Sütü Ne Kadar Saklanabilir?

10.2.4. Anne Sütünü Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

10.2.4.1. Standart Güçlendirme Nasıl Yapılır?

10.2.4.2. Bireyselleştirilmiş Güçlendirme Nasıl Yapılır?

10.2.4.3. Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Ne Zaman Eklenebilir?

10.2.5. Emzirilen Bebeğe Güçlendirici Nasıl Verilebilir?

10.2.6. Güçlendirme Ne zaman Kesilmelidir?

10.2.7. Diğer Farklı Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

11. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜ YOKLUĞUNDA BESLENMESİ

11.1. Prematüre Bebekler İçin Donör Anne Sütü Kullanımı Ne Zaman Önerilir?

11.2. Prematüre Bebekler İçin Ne Zaman Formül Mama Kullanılabilir?

12. PREMATÜRE BEBEK BESLENMESİNDE İMMÜN DESTEKLEYİCİLERİN KULLANIMI

12.1. Prebiyotikler

12.2. Probiyotikler

12.3. Sinbiyotikler (Probiyotik-Prebiyotik Kombinasyonu)

12.4. Laktoferrin

12.5. Uzun Zincirli Yağ Asitleri (LCPUFA)

12.6. Diğer Biyoaktif Maddeler

13. GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN ENTERAL BESLENMESİ

14. PREMATÜRE BEBEKTE BESLENME VE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

14.1. Antropometrik İzlem Nasıl Yapılmalıdır?

14.1.1. Optimal Kilo Alım Hızı Ne Olmalıdır?

14.1.2. Büyüme Nasıl İzlenmelidir?

14.1.2.1. Fenton Büyüme Eğrisi (2013)

14.1.2.2. Z Skorları

14.1.2.3. Vücut Kitle İndeksi

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

14.3. Beslenmenin Biyokimyasal İzlemi Nasıl Yapılır?

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

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

15. PREMATÜRE BEBEĞİ TABURCULUĞA HAZIRLARKEN BESLENME VE EMZİRME YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

16. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİ

16.1. Taburculuk Sonrası Ne ile Besleyelim?

16.1.1. Tek Başına Anne Sütü ile Beslenme

16.1.2. Anne Sütünün Güçlendirilmesi: Kime, Ne zaman, Ne kadar Süreyle?

16.1.3. Formül Mama: Kime, Ne zaman, Hangi Formül Mama, Ne Kadar Süreyle?

16.2. Taburculukta Beslenme Algoritması

17. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİNİN İZLEMİ

17.1. İzlem Aralıkları Nasıl Olmalıdır?

17.2. Beslenme Öyküsü Nasıl Alınmalıdır?

17.3. Büyümenin İzlemi Nasıl Yapılmalıdır?

17.4. Biyokimyasal İzlem Sıklığı Ne Olmalıdır?

17.5. Vitamin-Çinko-Demir Desteği Nasıl Yapılmalıdır?

17.6. Tamamlayıcı Beslenmeye (Ek Gıda) Ne zaman Geçilmelidir?

IV. ESKİ REHBERE GÖRE FARKLILIKLAR

V. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ MİNİ CEP REHBERİ 2024

VI. EKLER

Ekler I. Anne Sütünün İçeriği

Ekler II. Formül Mamaların İçerikleri

Ekler III. Bebeğin Emme Becerisini ve Emerek Beslenmeye Hazırlık Sürecini Değerlendiren Ölçekler

VII. KAYNAKLAR

I. KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ADBG	Ayakta direkt batın grafisi
ADDA	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
AGA	Doğum ağırlığı gestasyon yaşına uygun
ALP	Alkalen fosfataz
ARA	Araşidonik asit
AS	Anne sütü
BÇ	Baş çevresi
BPD	Bronkopulmoner displazi
BUN	Kan üre azotu
CFU	Koloni oluşturan ünite
CMV	Sitomegalovirüs
CPAP	Sürekli pozitif havayolu basıncı
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA	Doğum ağırlığı
DDA	Düşük doğum ağırlıklı
DHA	Dokozahekzaenoik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
25-OHD	25-hidroksi vitamin D
EB	Enteral beslenme
EMBA	Avrupa Süt Bankası
EPA	Eikozapentaenoik asit
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
EUBK	Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖR	Gastroözofageal reflü
GR	Gastrik rezidü
IgA	İmmünglobulin A
İM	İntramusküler
İS	İnek sütü
İU	İnternasyonel ünite
İUBK	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
İVK	İntraventriküler kanama

LCPUFA	Uzun zincirli yağ asidi deriveleri
LG	Laparoskopik gastrostomi
LGA	Doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre büyük
MCT	Orta zincirli yağ asitleri
MEB	Minimal enteral beslenme
NEK	Nekrotizan enterokolit
NGS	Nazogastrik sonda
OFK	Orofarengeal kolostrum
OGS	Orogastrik sonda
PB	Parenteral beslenme
PDA	Patent duktus arteriyozus
PEG	Perkütanöz endoskopik gastrostomi
PF	Prematüre formül mama
PICO	P (Popülasyon), I (Müdahale), C (Karşılaştırılan), 0 (Sonuç)
PM	Postmenstrüel
PVC	Polivinilklorür
RDS	Repiratuvar distres sendromu
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
ROP	Prematürite retinopatisi
SF	Standart term formül mama
SGA	Doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre küçük
SİP	Spontan intestinal perforasyon
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TSF	Taburculuk sonrası formül mama
UADS	Umbilikal arter diyastol sonu
UNICEF	Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu
USG	Ultrasonografi
VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
VKİ	Vücut kitle indeksi
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

II. KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt düzeyleri 'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)' a göre birden dörde kadar sınıflanmıştır; 1 ve 2 ayrıca meta-analiz, randomize kontrollü çalışma, olgu-kontrol veya kohort çalışmasının kalitesine göre 1++, 1+, 2++, 2+ ve 2- şeklinde tekrar sınıflandırılmıştır[1].

Her bölümün sonuna çalışma grubunun önerileri konulmuştur. Bu öneriler için öneri düzeyi belirtilmiştir: A (Kuvvetle önerilir), B (Önerilir), C (Koşullu öneri), D (Uzman görüşü)

Kanıta dayalı tıp uygulamaları kapsamında klinik soru oluşturmada ve soruların yapılandırılmasında aşağıda açılımı verilen PICO formülü kullanılmıştır[2,3]:

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?)

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

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

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

Öneri belirtirken kullanılacak kanıt düzeyleri:

A	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	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi ya da 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
C	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi ya da 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 ya da 4 olan çalışmalar ya da 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

III. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİ

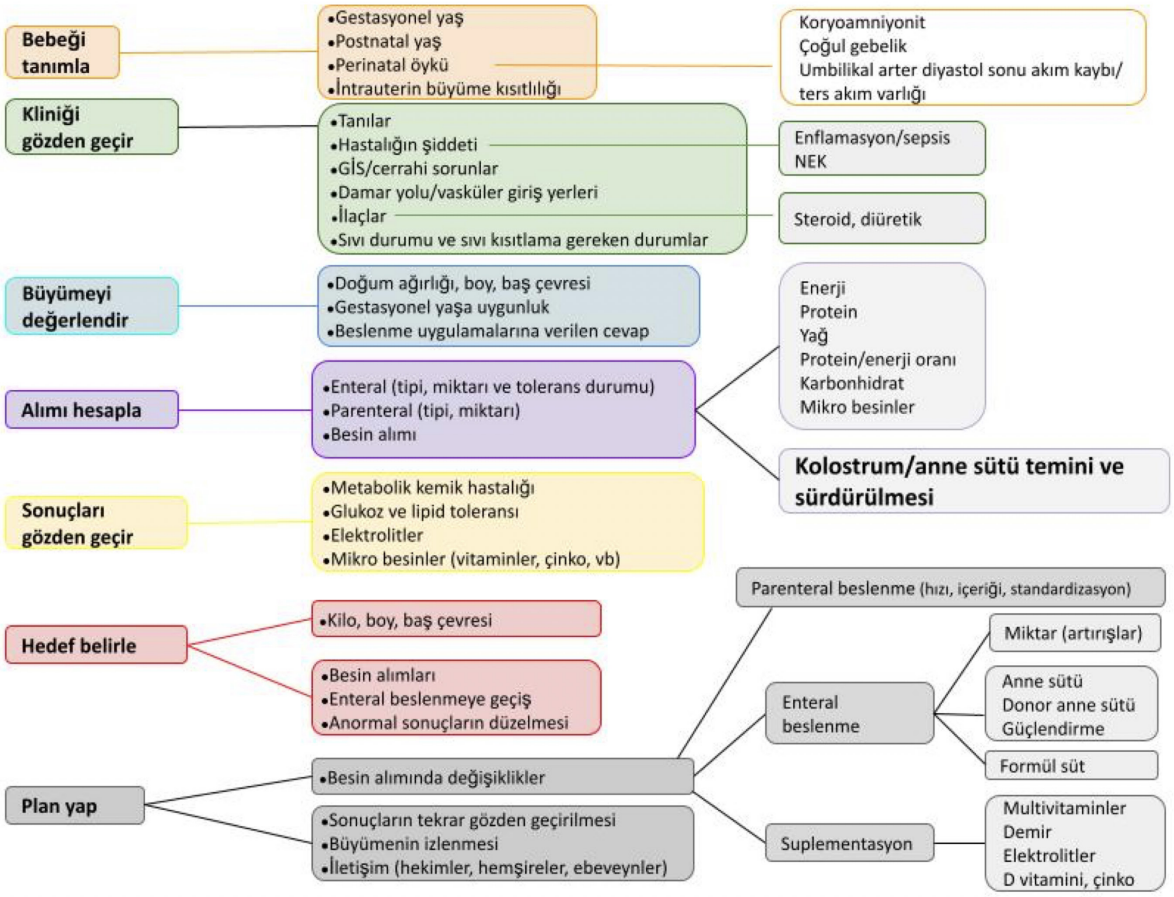
GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan dönemi, organların ileri düzeydeki plastisitesi ve beslenme/diğer çevresel uyarılara duyarlılığı nedeniyle kritik bir pencere olarak kabul edilir[4]. 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[5-7]. Erken enteral beslenme, prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin (GİS) immatüritesine karşın, optimal büyüme ve nörogelişimsel prognoz açısından büyük önem taşır[8]. 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[8,9]. 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[10]. Anne sütü alan bebekler, daha yavaş büyüseler de metabolik ve nörogelişimsel olarak daha avantajlıdırlar (Anne sütünün paradoksal etkisi)[11].

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[12,13]. Standard beslenme protokolleri, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) beslenme pratiğinde, istenmeyen sapmaları minimalize eder, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, parenteral beslenme (PB) sürecini kısaltır ve postnatal büyümeyi iyileştirir[4,14]. Hatta standardize protokollerin uygulanması ile NEK sıklığında azalma olduğu da gösterilmiştir[15,16].

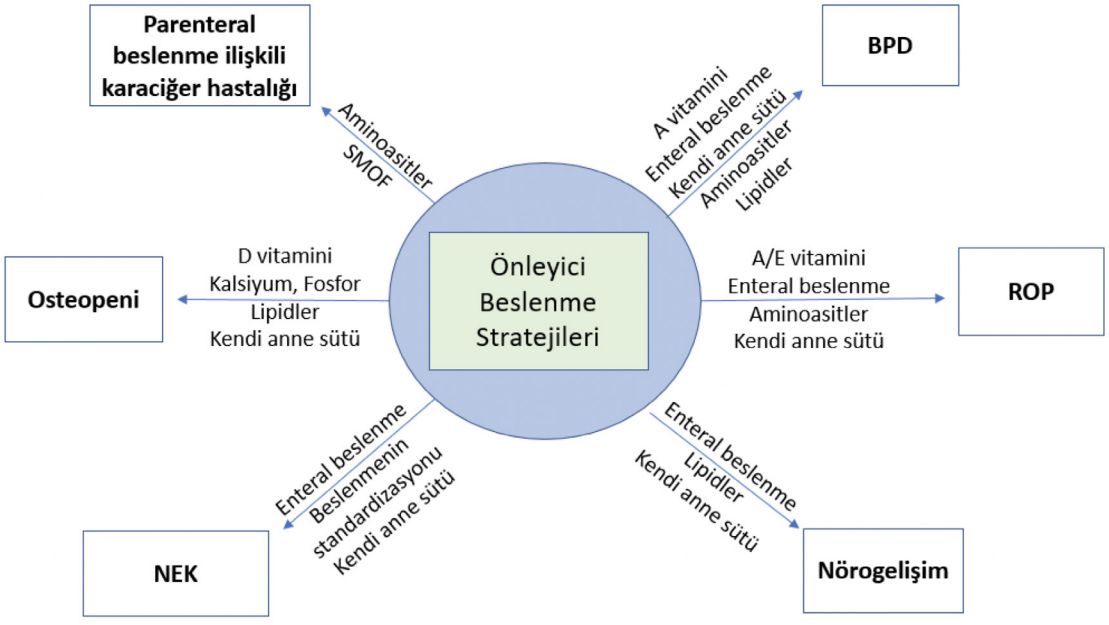
Prematüre bebeğin beslenmesinde uygulanması önerilen plan Şekil 1'de verilmiştir[8,17-19].



Şekil 1: Prematüre Bebeğin Beslenme Planı[17-19]

1. PREMATÜRE BEBEĞİN BESLENMESİNİN KISA VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Optimal beslenme, hem malnütrisyon ve postnatal büyüme kısıtlılığını, hem de sepsis, metabolik kemik hastalığı, BPD, NEK, ağır ROP gibi komorbiditeleri engellemek ve iyi bir nörogelişimsel sonuç elde etmek için gereklidir (Şekil 2)[9].



Şekil 2: Prematürelerdeki Olumsuz Sonlanımlar ve Potansiyel Önleyici Beslenme Stratejileri[9]

1.1. Beslenme ve Nörogelişim İlişkisi Nasıldır?

Beyin gelişiminin en hızlı olduğu term yaşa ve postterm ilk 2-3 aya kadar optimal beslenmenin önemi büyüktür ve nörogelişim açısından kritik dönem olarak kabul edilir[9,20-29]. Ancak beslenme yetersizliği dışında sosyal belirleyiciler, prenatal faktörler, genetik, YYBÜ' deki stres ve morbiditeler de hem büyümeyi hem nörogelişimsel prognozu doğrudan olumsuz etkileyebilirler.

Taburculukta veya postmenstrüel (PM) 36-40. haftada yetersiz tartı alımı, boy, baş çevresinin 3 veya 10 persantilden küçük olması tek başına prognostik anlam taşımaz. Beyin hasarı varlığı ve anne eğitimi nörolojik kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Taburculuk sonrası düzeltilmiş 3-24 ayda baş çevresinde küçüklük varlığında IQ düşüklüğü öngörülebilir[30,31]. Bunun için baş çevresinin büyümeyi erken yakalaması önemlidir.

Anne sütü alan bebekler, daha yavaş büyüseler de, metabolik ve nörogelişimsel olarak daha avantajlıdırlar (Anne sütünün paradoksal etkisi)[11]. Mevcut veriler AS güçlendiricilerinin, nörogelişime ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir[32].

1.2. Beslenme ve Büyüme İlişkisi Nedir?

Çok küçük prematüre bebeklerde optimal büyümenin tanımlanması ve sağlanması güçtür. Büyüme ve besin alımı konusunda genel hedefler tanımlansa da, her bebeğin bireysel durumu ve gereksinimlerinin saptanabilmesi, morbiditelerin önlenmesi, çocukluk ve erişkinlik dönemine kadar sağlık ve nörogelişimin desteklenebilmesi için beslenme konusundaki çalışmaların sürdürülmesine ihtiyaç vardır[33].

Prematüre bebeklerde hedeflenen optimal büyüme, belirlenen protokoller ile uygun protein/enerji verilerek sağlanabilir[12]. Prematüre bebeklerin postnatal sıvı/kilo kayıplarının ardından doğum persantillerinin altında, ama ona paralel olarak büyümeleri normal kabul edilebilir. Bu eğriden hızlı büyüme veya kayıp şeklinde sapmalara dikkat edilmelidir[34,35].

Prematüre bebeklerin düzeltilmiş term yaşta, term doğan bebeklerin doğum persantillerine ulaşmaları hedeflenmemelidir. Pek çok çalışmaya göre, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüreler PM 40. haftada term bebeklerin kilosuna nadiren ulaşırlar[36]. Bebekler emerek serbest beslenmeye başladıklarında intrauterin planlanan büyüme hızlarına ulaşabilirler[34]. Bu bebeklerin büyük çoğunluğunun normal popülasyondaki erişkin boy ve kiloya ulaştıkları bilinmektedir[37].

1.3. Fazla Besleme ve Hızlı Kilo Aldırmanın Zararları Var mıdır?

Hızlı kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) artışının, yani artmış yağ kitlesinin, doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre küçük (SGA) doğan bireylerde erişkin hastalık riskini (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve metabolik sorunlar) artırdığı ve yaşam beklentisini kısalttığı bilinmektedir[38,39]. Prematüre bebeklerde de büyümeyi hızlandırmanın, metabolik uzun dönem prognozu olumsuz etkileme kuşkusu vardır[40].

Prematürelerin term yaşta antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyonları, term doğan bebekten farklıdır[6,7]. Prematürelerde term yaşta fazla olan VKİ' nin genç erişkin dönemde devam ettiği[27,41] ileri sürülse de, son çalışmalar bunun geçici bir durum olduğunu göstermiştir[42,43]. Taburculuk sonrası daha yüksek protein ve enerji verilmesinin yağsız vücut kitlesinde artış, boy/baş çevresi kazanımı, akciğer, göz ve nörogelişim üzerine olumlu etkileri[44-46] olabileceği, aksine proteini az, enerjisi yüksek beslenmenin VKİ artışına ve erişkin tip hastalıklara sebep olacağı belirtilmiştir[47]. EPICure çalışmasında, < 26 haftada doğan bebeklerde, adölesan yaşta %8,7 oranında saptanan metabolik sendromun özellikle 2,5-6 yaş arası hızlı büyüme ile ilişkili olduğu, daha erken dönemlerdeki büyümenin olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir[48]. Prematüre SGA bebeklerde, ileride gelişen obezitenin sosyoekonomik faktörlerle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir[49].

Anne sütü ile beslenmenin, hem çocukluk çağı hem de erişkin obezitesini azalttığı bilinmektedir[50,51]. Orta ve geç prematürelerde (gebelik haftası 32-36[6/7]) yapılan bir çalışmada, emzirilen bebeklerin formül mama alanlara göre, yağ kitlesinin daha düşük, düzeltilmiş 3 aya kadar yağsız vücut kitlesi artışının daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu bebeklerde emzirmenin desteklenmesinin önemi vurgulanmıştır[52]. Prematürelerde emzirmenin çocukluk ve erişkin yaştaki obezite riskine etkisi araştırılmaya açık bir konudur.

Sonuç olarak, prematüre bebeklerde düzeltilmiş 12-18 aya kadar büyümeyi yakalamanın metabolik uzun dönem sorunlara neden olmadığı, nörogelişimi olumlu etkilediği; ancak 2 yaştan sonra büyümeyi yakalamanın olumsuz sonuçlarının olduğu gösterilmiştir[13,27,28,33,53-55].

2. PREMATÜRE BEBEĞİN BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜ

2.1. Prematüre Bebeğin Beslenmesinde Anne Sütünün Önemi Nedir?

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Türk Neonatoloji Derneği (TND), term bebekler gibi prematüre bebekler için de AS ile beslenmeyi hem kısa, hem uzun dönem yararları nedeniyle önermektedir[56-58]. Özellikle kendi annesinin sütü ile beslenme, hastanede yatan ÇDDA prematürelerde NEK, geç sepsis, BPD, ROP ve nörogelişimsel bozuklukların görülme sıklığını ve ciddiyetini belirgin azaltmaktadır. Daha da önemlisi, bu yararlar AS alım miktarı ile artmaktadır (Tablo 1)[50,56]. Anne sütünün yararları bebek hastaneden taburcu olduktan sonra da devam eder.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde AS ve emzirmenin desteklenmesi amacıyla, bütün dünyada kabul gören, DSÖ, Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu (UNICEF) ve Uluslararası Emzirme Danışmanları Derneği tarafından önerilen "Bebek Dostu Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri Programı" geliştirilmiştir[17,57,59,60]. T.C. Sağlık Bakanlığı da bu öneriyi desteklemektedir[61]. ***Bakınız TND Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Kitabı 2024.***

Tablo 1: Anne Sütünün Prematüre Bebeklerdeki Kısa ve Uzun Dönem Etkileri[50]

Anne Sütünün Prematüre Bebeklerdeki Kısa ve Uzun Dönem Etkileri
Prematüre sorunlarına yararları
• NEK sıklığını azaltır
• Geç başlangıçlı sepsis riskini azaltır
• BPD riskini azaltır
• ROP görülme sıklığını ve şiddetini azaltır
Gastrointestinal sisteme yararları
• Beslenme intoleransı ve gastroözofageal reflüyü azaltır
• Endokrin ve metabolik düzenleyici faktörlerin (gastrin, enteroglukagon, motilin, nörotensin gibi) salgılanmasını uyarır
• Mide pH'sının daha düşük olmasını, intestinal motilitenin uygun gelişimini, epitel geçirgenliğinin azalmasını sağlayarak gastrointestinal sistemi olgunlaştırır
• Besinler daha iyi emilir (özellikle yağlar, çinko, demir)
• İçerdiği oligosakkaridler, mikrobiyota ve diğer biyoaktif elemanlar ile bağırsakta bifidobakteri ve laktobasil ağırlıklı bir flora gelişimini sağlar
Uzun dönem yararları
• Solunum yolu enfeksiyonu ve bu nedenle hastaneye tekrar yatış oranını azaltır
• Kemik mineralizasyonunu artırır.
• Kardiyovasküler sonuçları iyileştirir, hipertansiyon ve ateroskleroz riski azalır
Nörogelişimsel yararları
• Nörogelişim skorlarını artırır
• Retinal ve nörolojik gelişimi iyileştirir
• Beyin ve beyaz cevherin hacminde ve ince yapısında belirgin daha iyi gelişim sağlar; verbal IQ'yu artırır; bilişsel, davranışsal ve akademik performansı olumlu etkiler
• Mental ve psikomotor gelişim ile davranışsal skorların daha iyi olmasını sağlar; Bayley II skorlarının aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelerde düzeltilmiş 24. ayda daha yüksek olmasını sağlar
• Anne zekasına göre düzeltildiğinde bile, IQ'nun daha yüksek olmasını sağlar

2.2. Prematüre Beslenmesinde Anne Sütünün Temini ve Devamlılığının Sağlanmasında Önerilen Stratejiler Nelerdir?

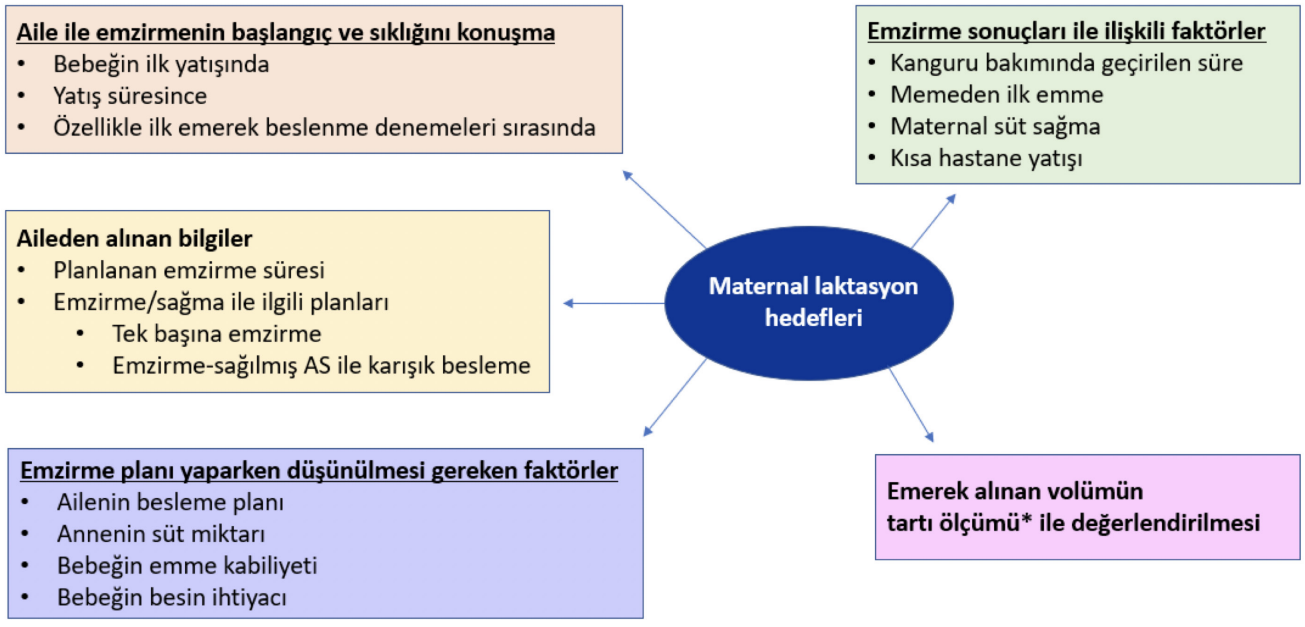
Prematüre doğan bebeğin AS ile beslenebilmesi için ilk günlerden itibaren annenin, ailenin ve tüm sağlık ekibinin eğitilmesi, AS temini ve emzirmenin desteklenmesi büyük önem taşır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Emzirmenin Başlatılması ve Sürdürülmesinde Önerilen Stratejiler[62]

Teşvik -Öneri-Eğitim	• Prenatal dönemden başlayarak annelerin emzirmeye teşvik edilmesi • Multidisipliner YYBÜ ekibinin aileye emzirmenin önemini anlatıp, emzirmeyi önerip desteklemesi • Eğitimli deneyimli emzirme danışmanı erişimi • YYBÜ ekibi ve hemşirelerin emzirme danışmanlığı konusunda eğitimi
Süt sağma tekniği	• Etkili ve uygun bir hastane tipi çiftli elektrikli süt pompasına erişimin sağlanması • Postpartum ilk saat içinde (en azından ilk 6 saatte) süt sağmanın başlatılması • Kolostrumun elle sağılmasının tercih edilmesi • Sonrasında elle sağma, pompa ile sağarken memeye masaj ve iki memenin aynı anda sağılması • Sık sağma (en az günde 5 kez, ideali 8-10 kez) • Memelerin tamamen boşaltılmasının sağlanması • 14 güne kadar günde > 500 mL süt miktarına erişilip, sürdürülmesinin hedeflenmesi
Aile merkezli bakım	• Bebek Dostu Hastane sertifikası alınması ve başarılı emzirmede 10 adımın uygulanması • Ailenin katılımının sağlanması • Ailelerin kısıtlamasız YYBÜ ye girmesi ve kalmasının sağlanması
Diğer destekler	• Ten tene temas, non-nutritif emme • Bebek hazır olduğunda doğrudan memeden emmeye geçilmesi • Annenin sigara içmesinin önlenmesi • Taburculuk planı ve sonrasında emzirmenin desteklenmesi ve izlenmesi

2.2.1. Anne ve Ailenin Eğitimi

Annenin emzirme hedeflerinin bilinmesi ve bu hedefe ulaşmak için planlı olarak desteklenmesi gerekir (Şekil 3)[10].



* Emerek alınan volümün "test tartısı" ile değerlendirilmesi: Bebeğin memeden emerek aldığı volümü tahmin etmek için bebek emzirme öncesi ve sonrası giysi, bez ve monitör probu değiştirilmeden elektronik bir terazi ile (min +1/-5 gr hassasiyette) tartılır. Her bir gram 1 mL anne sütü kabul edilir[63-65].

Şekil 3: Emzirme Hedefleri[10]

Annelerin AS/emzirme konusunda gebelikten itibaren başlatılan eğitimlerinin özellikle doğum sonrası ilk 2 haftada aşağıdaki konularda devam etmesi gereklidir:

- Prematüre annelerinde laktasyonun ikinci evresinin daha geç başlayacağı yani süt yapımının ve miktarında artmanın daha geç olacağı, anneye anlatılmalıdır. Erken dönemde az miktarlardaki sütün yeterli olduğu söylenmelidir.
- Bebeğin YYBÜ' den çıktıktan sonraki ihtiyaçlarının karşılanması için ilk günden itibaren sağılan ancak verilemeyen sütlerin uygun ortamda saklanması ve sağılan sütün hastaneye/üniteye soğutucuda ulaştırma konusunda bilgilendirilmelidir.
- Tam boşalmayan memelerde süt yapımı azalacağından, memelerin tam olarak boşaltılması gerektiği anlatılmalıdır. Elle sağma, pompa ile sağarken memeye masaj ve iki memenin aynı anda sağılması gibi sağılan miktarı artıran uygulamalar denenebilir.
- Süt pompaları, pompa kitleri ve diğer malzemelerin dikkatli seçilmesi son derece önemlidir. Pompalar, etkinliği kanıtlanmış (denenmiş), konforlu ve etkin olmalıdır. İdeali otomatik elektrikli çift pompa ile aynı anda iki göğsün sağılmasıdır. Emmeyi taklit eden yeni pompalar (Medela, Preemie Plus, Symphony, McHenry, IL) ile daha fazla süt sağılabildiği bildirilmektedir.
- Pompa ucu uygun boyda (meme başı ve areolayı kaplamalı) seçilmelidir. Pompa küçük ise süt kanallarını bloke eder; büyük olduğunda ise pompa areolayı fazlaca içine çeker, bu da ödeme yol açar. Emzirme sürecinde meme başı ödemi azaldıkça farklı boyda pompa ucu gerekebilir.
- Süt pompasının nasıl kullanılacağı, basınçlarının nasıl ayarlanacağı anlatılmalıdır. İlk uygulama laktasyon hemşiresi eşliğinde gerçekleştirilmelidir. Sağma işlemi sırasında meme başı rahat hareket ediyor olmalıdır ve annenin bu sırada uterin kramplar, kanama gibi hisler duyabileceği belirtilmelidir.
- Prematüre annelerinin sağabildikleri süt miktarı konusunda da bilgilendirilmeleri gerekir. Gerekli durumlarda hekim kontrolünde galaktagog (süt artırıcılar) denenebilir, ancak yararları tam kanıtlanmamıştır. Kısa süreli kullanılmalı (1-3 hafta), anne ve bebek yan etkiler yönünden yakından izlenmelidir.
- Tüm bu süreç kayıt altına alınmalıdır.

2.2.2. Sağlık Personelinin Eğitimi

Tüm sağlık personelinin (perinatolog, neonatolog, pediatrist, asistan, ebe ve hemşire) prematüre annelerine ilk günden itibaren öncelikle şu mesajı verecek şekilde eğitimli olmalarının emzirme oranını anlamlı şekilde yükselttiği bildirilmektedir:

"Senin sütün ilaçtır, bebeğini YYBÜ' deki yatışı ve sonrasında gelişebilecek pek çok sağlık sorunundan ve komplikasyonlardan korur".

Prematüre bebek doğuran/doğuracak annelere antepartum/ intrapartum /postpartum vizitlerle tecrübeli bir eğitim hemşiresi tarafından vizit yapılmalı ve emzirme ve süt sağma konularında eğitim verilmelidir. Emzirme desteği postnatal dönemde de sürmelidir.

Annenin sütünü ünitede sağması için uygun ortam sağlanmalıdır. Anne taburcu edildikten sonra da gerekirse sağma işlemine evde devam etmelidir.

2.2.3. Aile Merkezli Yenidoğan Bakımı

Anne ve baba yeterli bilgilendirilme yanında bebeklerinin bakımında yer alma hakkına da sahip olmalıdırlar. Bu nedenle YYBÜ' leri dünyada ve ülkemizde bu gereksinimi sağlayacak şekilde yapılandırılmaya başlanmıştır.

- Bebeğin beslenmesinde anne babanın desteklenerek doğrudan görev almalarının sağlanması ailenin bebeğe bakım isteklerini karşılamakta ve bebekle bağlanmalarını kolaylaştırmaktadır.
- Ailenin beslenmede, bakımda ve hatta tıbbi vizitlerde yer alması aile merkezli bakımın önemli bir parçası olarak hastane yatış süresini kısaltmakta ve hastaneye tekrar yatışları azaltmaktadır.
- Ülkemizde aile merkezli YYBÜ' leri yeni olarak oluşturulmaya başlanmıştır. Anne bebek uyum odaları da bu amaçla kullanılmaktadır.

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

Prematüre bebeklerin enteral ve parenteral gereksinimleri birbirinden farklıdır. Bu bebeklerin ihtiyaçları, tartı alım hızlarına, postnatal adaptasyon sürecinde yaşadıkları sorunlara ve stabil büyüme dönemine ulaşana kadar karşılaştıkları morbiditelere bağlı olarak değişkenlik gösterir[66].

Tablo 2' de dünyada kabul gören kuruluşlar ve TND Beslenme Grubunun, prematüre bebeklerin enteral sıvı, enerji ve makro besin gereksinimlerine ilişkin önerileri verilmiştir[4,67-73]. Günlük enerji, sıvı, karbonhidrat, yağ ve protein alım için detaylı literatür incelemesi ile Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2022 ve AAP 2019 önerileri birlikte değerlendirildiğinde, TND 2018 Rehberinden anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Eski önerilere göre günlük karbonhidrat ve lipid alım üst sınırlarının bir miktar daha yüksek olduğu görülmektedir. ESPGHAN, önceki önerilerde esansiyel yağ asitleri için, sadece dokozahekzaenoik asit (DHA) için günlük enteral alım miktarı bildirilirken, 2022 önerilerinde DHA'ya ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri (linoleik asit, alfa-linolenik asit), araşidonik asit (ARA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) için de günlük alım önerileri eklemiştir[4,74] .

TND 2024 Rehberinde bir önceki rehberde önerilene göre, sıvı miktarında belirgin bir değişiklik olmazken, günlük enerji, yağ ve karbonhidratların alım üst sınırları hafif yükseltilmiştir. ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak, rehbere DHA' ya ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri, ARA ve EPA için de günlük alım önerileri eklenmiştir.

Tablo 2: Prematüre Bebeklerin Enteral Sıvı, Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri[4,67-73]

Makro Besinler	AAP 2019[73]	ESPGHAN 2022[4]	TND 2018[72]	TND 2024
Enerji kkal/kg/gün En fazla	110-130	115-140 (160)	120-140	115-140 (160)
Sıvı mL/kg/gün Önerilen En az-en fazla	135-200	150-180 (135-200)	150-180 (200)	150-180 (135-200)
Protein g/kg/gün En fazla	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)
Karbonhidrat g/kg/gün g/100 kkal	11,6-13,2	11-15	10,5-12,0	11-15
Lipid g/kg/gün g/100 kkal	4,8-6,6	5-8 (9)	4,4-6,0	5-8 (9)
Linoleik asit *mg/kg/gün*	385-1540	385-1540		385-1540
Alfa-linolenik asit *mg/kg/gün*	>55	> 55		> 55
DHA *mg/kg/gün*	55-60	30-65		30-65
ARA *mg/kg/gün*	35-45	30-100		30-100
EPA *mg/kg/gün*	< 20	< 20		< 20

ARA: Araşidonik asit; DHA: Dokozahekzaenoik asit; EPA: Eikozapentaenoik asit

Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre günlük enerji ve makro besin alım önerileri ise Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Enteral Enerji ve Makro Besin Gereksinimleri[75]

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

3.1. Enteral Sıvı Gereksinimi

Prematüre bebeklerin sıvı gereksinimi immatür böbrek fonksiyonları, yüksek sıvı kayıpları ve vücut tartılarına oranla geniş yüzey alanına sahip olmaları nedeniyle, term bebeklerden fazladır. Enteral yolla bebeğe verilen gerek AS, gerekse formül mamaların önemli bir kısmını su oluşturur. Prematüre bebeklerin gestasyonel yaşı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK)'nın varlığı ve eşlik eden morbiditelere bağlı olarak sıvı ihtiyaçları farklılık gösterir. Pek çok çalışma prematüre bebeklerin büyümesi için 200 mL/kg/gün'e varan enteral alımların tolere edilebildiğini göstermektedir[4,67]. Daha yüksek volümler hastane yatışı sırasındaki tartı alımını hızlandırsa da, bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışma yoktur[76].

Dünyada kabul gören önemli derneklerin enteral beslenen prematüre bebeğin sıvı ihtiyacına ilişkin önerileri yukarıdaki Tablo 2'de sunulmuştur.

Kanıtlar:

1. Prematüre bebeklerde günlük sıvı ihtiyacı gestasyonel yaşı, İUBK'nın varlığı ve eşlik eden BPD veya patent duktus arteriyozus (PDA) gibi morbiditelere göre değişkenlik gösterebilir (Kanıt düzeyi 2++)[67,73,75,77].
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)[67,73,77].
3. Tam enteral beslenen prematüre bebekte uygun miktar belirlenirken sıvı dengesi, hidrasyonu ve renal fonksiyonları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi 2++)[67,73,75].

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).

3.2. Enteral Enerji Gereksinimi

Prematüre bebeklerin günlük 17-20 g/kg tartı alarak büyümeleri için 115-140 kkal/kg/gün enerjiye ihtiyaçları vardır[68]. Toplam kalori ihtiyacının önemli kısmını bebeğin istirahatte harcadığı enerji miktarı (49-65 kkal/kg/gün) belirler[78]. Verilmesi gereken enerji miktarı; istirahat halindeki enerji ihtiyacına, büyüme için gereken enerjinin eklenmesi ile hesaplanır. Bu hesaplamada kayıplar göz önünde bulundurulur[68].

Kısıtlı sayıda bebek ile yapılan bir çalışmada, bu değerin prematüre SGA ve doğum ağırlığı gestasyon yaşına uygun (AGA) bebekler için de benzer olduğu bildirilmiştir[79].

BPD'li hastalarda hastalığın fazına göre enerji ihtiyacı değişir. Akut fazda enerji ihtiyacı artar; ancak artan enerji ihtiyacının karbonhidratlardan sağlanması, karbondioksit üretimi ve dolayısıyla solunum iş yükünü artırarak daha fazla enerji harcanmasına yol açar[80]. BPD'li bebeklerde günlük enerji alımının 120-150 kkal/kg/günden daha fazla artırılması gerekebilir[9,81].

Kanıtlar:

1. Sağlıklı büyümekte olan küçük prematürelerde istirahat halindeki enerji ihtiyacı 60-70 kkal/kg/gündür (Kanıt düzeyi 1+)[68,73,82,83].
2. Prematüre bebeklerin büyümeleri için 115-140 kkal/kg/gün enerjiye ihtiyaçları vardır (Kanıt düzeyi 1+)[68,73,75,84].
3. Optimal büyüme ve uzun dönem prognozu sağlayacak hedef kalori verilirken, makro besinlerin de uygun oranlarda dağılımına dikkat edilmelidir (Kanıt düzeyi 1+)[68,73].
4. BPD'li bebeklerde günlük enerji alımının 120-150 kkal/kg/gün'den daha fazla artırılması gerekebilir (Kanıt düzeyi 1-)[9,68,80,81].

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).

3.3. Makro Besinler

3.3.1. Proteinler

Proteinler, tüm hücrelerde ana yapı taşı olup, enzim, hormon ve transport proteinleri olarak girdikleri fizyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Yeterli enerji, esansiyel yağ asitleri ve mikro besinlerin varlığında, protein alımının miktarı ve kalitesi, büyümenin ana belirleyicisidir. Bu nedenlerle, parenteral olarak erken postnatal saatlerde başlanan ve günlük artırılan protein desteğinin enteral beslenme ile devam ettirilmesi gerekir[73].

Dünyada kabul gören kuruluşların ve otörlerin enteral beslenen prematüre bebekler için önerdikleri protein ihtiyaçları 3,5-4,0 (en fazla 4,5) g/kg/gün'dür (Tablo 2 ve Tablo 3)[4,69,75].

Prematüre bebek doğuran annenin sütünün majör eksikliği protein komponentidir ve laktasyon ilerledikçe azalma iyice belirginleşir (***Ekler I, Tablo 1***)[85]. Bu nedenle, tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklerde volüm artırılmasının yapılamadığı ya da yeterli kalori ve makro besin alımına karşın, büyümenin yetersiz olduğu durumlarda, ihtiyacın karşılanabilmesi için AS' nin güçlendirilmesi gerekebilir *(**Bakınız Bölüm 10. Anne Sütünün Güçlendirilmesi**)*[4,86,87]. Güçlendirmeye rağmen yeterli büyümenin sağlanamadığı ve laboratuvarın bunu desteklediği durumlarda protein miktarının 4,5 g/kg/güne artırılması gerekebilir[69,75,86,87].

Proteinin yeterliliğini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan ve en pratik parametre üre ve kan üre azotu (BUN) düzeyidir. Üre-BUN değerlerini etkileyen pek çok metabolik neden olabileceği için protein ihtiyacının belirlenmesinde ideal bir belirteç olmadığı düşünülmektedir[4,69,86].

Total protein ihtiyacının hesaplanmasında miktarın yanında, protein kalitesi (esansiyel/non-esansiyel amino asit dağılımı gibi) ve protein/enerji oranının da göz önünde bulundurulması gerekir[69].

Glutamin, arginin veya taurinin eklenmesinin neonatal morbiditeyi azaltabileceği bildirilse de, diyete eklenmelerine ilişkin yeterli çalışma ve kanıt yoktur[88-90].

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++)[69,91-94].
2. Çok düşük doğum ağırlıklı (DDA) prematüre bebeklerin yaklaşık 4,0 g/kg/gün enteral protein ihtiyacı vardır (Kanıt düzeyi 2+)[4,69,73,74,95.]
3. Fazla protein alımı ile ilgili uzun dönemde saptanan olumsuz sonlanımlara bağlı olarak, enteral protein alımının 3,5-4,5 g/kg/gün ile sınırlanması önerilmiş ve bu miktarlar ile baş çevresi dahil, somatik büyümenin sağlandığı bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1-)[4,69,73,96].
4. Böbrek fonksiyonu ve sıvı dengesi sorunu olmayan bir bebekte yükselen üre düzeyi, alınan proteinin hepsinin protein sentezinde kullanılamayıp, okside olduğunu düşündürür. Bu durumda, non-protein kalori alımı gözden geçirilmeli veya protein alımı azaltılmalıdır (Kanıt düzeyi 1-)[69,73,97,98].
5. İdeal bir belirteç olmasa da, kan üre veya BUN düzeyi halen pratikte kullanılmakta ve yol gösterici olmaktadır. Özellikle çoklu güçlendirici kullanımına karşın yeterli büyümeyi gösteremeyen bebeklerde protein eklemek için BUN düzeyinden yararlanılabilir (Kanıt düzeyi 1-)[69,86,87,99].
6. Beslenmeye glutamin, arginin ve taurin eklenmesinin, neonatal morbiditeyi azalttığı yönünde kısıtlı sayıda olumlu çalışma vardır (Kanıt düzeyi 1-)[69,77,89,90].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Çok 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).

3.3.2. Karbonhidratlar

Anne sütü ve prematüre formül mama (PF)'lardaki non-protein kalorinin %40-45'ini karbonhidratlar oluşturur. Anne sütünün karbonhidrat konsantrasyonu oldukça stabildir ve doğumdan sonraki ilk ayda yaklaşık 6,2 g/100 mL'den 7,1 g/100 mL'ye kadar artar[100]. Anne sütündeki en önemli karbonhidrat kaynağı laktozdur. Laktozun yanı sıra serbest glukoz, galaktoz ve AS oligosakkaridleri de %15-30 oranında bulunur[101]. Glukoz polimerleri, güçlendiricilerde ve PF'lerde güvenle kullanılmakta ve kolaylıkla glukoza hidrolize olarak sistemik enerji üretimine katkıda bulunmaktadırlar[71,102].

Anne sütünün laktoz veya glukoz polimerleri ile tek yönlü güçlendirilmesi konusunda yeterli çalışma yoktur. 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. Güçlendirilmiş AS'de karbonhidrat miktarı 13,2 g/kg/günün üzerine çıkmakta ve boy, kilo ve baş çevresinde artış sağladığı bildirilmektedir[71].

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)[71,102,103].
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++)[71,104].
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+)[71,102].
4. Anne sütü güçlendiricileri veya PF' lerdeki optimal laktoz/toplam karbonhidrat oranı bilinmemektedir (Kanıt düzeyi 3)[71,102].

TND Beslenme Grubu Önerisi:

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

3.3.3. Yağlar

Yağlar günlük enerji ihtiyacının yaklaşık yarısını sağlar. Matür anne sütü 160-180 mL/kg/gün verildiğinde 7,0-8,1 g/kg/gün yağ sağlar[105]. Yeni ESPGHAN önerilerinde (5-8 g/kg/gün), AAP ve önceki ESPGHAN önerilerinden (4,8-6,6 g/kg/gün), daha yüksek miktarlarda lipid alımının önerildiği görülmektedir[4,70,73]. ESPGHAN önerisi, matür AS içeriği temel alınarak düzenlenmiştir[92,105]. Çalışmalar, bu düzeylerin prematürelerde de güvenle kullanılabileceğini göstermiştir[105].

Prematüre Bebeklerde Beslenmeye Uzun Zincirli Yağ Asitleri Eklenmeli midir?

Esansiyel yağ asitleri ve onların uzun zincirli yağ asidi (LCPUFA) deriveleri, eikosanoidlerin prekürsörleridir ve hücre membranlarının bileşiminde yer alırlar. Gebelik komplikasyonlarını ve prematüre doğumu azalttığına ilişkin kanıtlar vardır[106].

Normal koşullarda, plasental transfer ile fetüse geçerler ve erken beyin gelişiminde sinir sisteminin yapısı ve fonksiyonunda rol alırlar[107]. Doğumdan sonra da, anne dokularından artmış lipoprotein lipaz aktivitesi sayesinde meme dokusuna yönlendirilirler ve AS ile bebeğe geçerler. Maternal diyet ve genetik faktörler, bebeğin dokularında biriken yağ asidi miktar ve kompozisyonunu etkiler[107].

Fetüsun beyin ve retina dokusunda LCPUFA, en fazla 3. trimesterde biriktiği için prematüre bebeklerde DHA ve ARA depolarındaki eksikliğe bağlı nörogelişimsel olumsuz etkiler görülebilir[108].

Prematürelerde ayrıca esansiyel prekürsör yağ asitleri olan α-linolenik asit (18:3n-3) ve linoleik asit (18:2n-6)' in, DHA (22:6n-3)' ya ve ARA (20:4n-6)' ya dönüşümünde gerekli desatüraz aktiviteleri de yetersizdir. Parenteral lipid solüsyonları ise, prematürelerin LCPUFA gereksinimlerini karşılamak için ideal değildir. Anne sütünün DHA ve ARA içerikleri de anne diyetine bağlı olarak değişkendir[109,110].

Prematüre bebeklerde düşük DHA düzeyleri ile BPD arasında ve düşük ARA düzeyleri ile ROP ve geç sepsis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir[111,112]. Tüm bu nedenlerle formül mamalara, AS' ye veya anne diyetine eklenerek veya doğrudan bebeğe verilerek prematüre bebeklerde eksiklik giderilmeye çalışılmıştır[113].

Nörogelişimsel etkiler: Literatürde LCPUFA eklenmesinin yakın ve uzun dönem etkilerini araştıran çalışmaların farklı sonuçları olduğu görülmektedir. Cochrane meta-analizinde nörogelişimsel yarar saptanmamış ve bu sonuç, çalışmalardaki bebeklerin genellikle büyük prematüreler olması ve çalışmaların farklı yapıları ile açıklanmıştır[113]. Diğer iki meta-analizde ise, LCPUFA suplementasyonu ile mental developmental indeks skorlarında ve görsel keskinlikte geçici yarar gösterilmiştir[114,115]. Çalışmalardaki metodoloji, suplementasyon zamanı, LCPUFA dozu, kaynağı ve kontrol formül mamalardaki yağ asidi kompozisyonu farklılıkları nedeniyle mevcut kanıtlar tutarlı olamamaktadır. Özellikle < 29 haftada doğan bebeklerin daha fazla yararlandığı düşünülmektedir. Bazı morbiditelere etkileri aşağıda özetlenmiştir:

ROP: Evre 3 ve üzeri ROP sıklığında azalma saptanmıştır[116,117].

Büyüme: Etkisiz bulunmuştur[113].

BPD: Dört RKÇ' nin meta-analizinde ARA eklenmeksizin yüksek doz DHA (~90 mg/kg/gün) ile artmış BPD riski bildirilmiştir[118].

Prematüre bebekler için olası yararlarına rağmen ideal enteral LCPUFA kompozisyonu ve dozu henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Gebelere günde > 50 mg/kg DHA verilmesinin in utero fetal kan konsantrasyonlarını sağlayabildiği bildirilmiştir[119].

Gebelikte ve laktasyonda annelere 200-300 mg DHA önerilmektedir[120]. Maternal 1,2 g/gün üzerindeki DHA suplementasyonunun, uzun dönemde yararının olmadığı ve zararı da olabileceği için prematüre bebek annelerine önerilmemelidir[110].

Prematüre Bebeklerde Beslenmeye Orta Zincirli Yağ Asitleri Eklenmeli midir?

Orta zincirli yağ asitleri (MCT: medium chain triglycerides) AS' deki yağ asitlerinin %10' unu oluştururken, formüllerde %10 ila %80 aralığında değişen farklı oranlarda bulunmaktadırlar[73,121]. Olgunlaşmamış sindirim sistemine sahip yenidoğan bebekler tarafından daha kolay emilen MCT' lerin, formüllere farklı oranlarda eklenmesinin büyüme üzerine etkileri araştırılmıştır. Prematüre bebeklerde (en az 5 gün süreyle), düşük (< %30) ve yüksek (> %30) MCT içeren formüllerle beslenmenin kısa dönem büyüme üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında, fark olmadığı (çok düşük-düşük kanıt düzeyi) bildirilmiştir. Beslenme intoleransı ve NEK sıklığında da anlamlı fark bulunmamıştır. Dahil edilen çalışmaların küçük örneklem sayıları ve önemli uzun dönem sonuçları ortaya konulmadığından, halen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir[122]. ESPGHAN stabil büyüyen prematüreler için formüllere MCT eklenmesinin gerekmediğini, ancak olası faydaları nedeniyle %40' ı aşmayacak şekilde eklenebileceğini bildirmiştir[70].

Anne sütüne MCT eklenmesi, prematüre bebeklerde büyüme ve gelişimi desteklemek için bir strateji olarak araştırılmıştır. MCT takviyeli AS ile beslenen bebeklerin daha iyi büyüme sonuçları gösterdiği bulunmuşsa da, bu konudaki çalışmaların sayısı sınırlı olduğundan kanıta dayalı bir öneri yapılamamaktadır[123]. MCT içeren güçlendiricilerin farelerde anafilaksiye yol açması[124], daha yüksek osmolariteye sahip olması ve osmotik diyare riskini artırması nedeniyle rutin kullanımı önerilemez[125].

Kanıtlar:

1. Linoleik asit, linolenik asit ve MCT' ler için önceki önerilere göre önemli bir değişiklik yapmak için yeterli yeni veri bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi 2+)[70,113].
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+)[70,75,113-115].
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-)[70,75,126,127].
4. Prematüre bebek annelerine 1,2 g/gün üzerinde DHA suplementasyonu önerilmemelidir (Kanıt düzeyi 3)[110].
5. Prematüre bebeklerin beslenmesine EPA eklenmesini önerecek yeterli veri bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi 3)[70,128].

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).

3.4. Elektrolit, Mineral, Eser Element ve Vitaminler

3.4.1. Elektrolit ve Mineral Gereksinimi

Prematüre bebeklerde yeterli miktarda elektrolit ve mineral verilmesi, büyüme ve nörogelişimsel prognoz açısından büyük önem taşır. Tablo 4' te enteral beslenen prematüre bir bebeğin elektrolit ve mineral gereksinimleri sunulmuştur[4,73,74,129,130]. ESPGHAN 2022 rehberinde sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor gereksinimleri, 2010 yılı ESPGHAN önerilerine göre daha yüksek miktarlarda verilmiştir[4,74,129,130]. **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 4: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Elektrolit ve Mineral Gereksinimleri[4,73,74,129,130]

Elektrolitler	AAP 2019[73]	ESPGHAN 2010[74]	ESPGHAN 2022 [4]	TND 2024
Sodyum 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)
Potasyum 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
Klor 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)
Kalsiyum 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
Fosfor 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
Kalsiyum/fosfor (molar oran)		 1,6-1,8:1	 <1,4	 <1,4
Magnezyum 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

Devamı >

Kanıtlar[4,75,129-131]:

- Sodyum

- Günlük sodyum ihtiyacı 3-8 mEq/kg' dır[4,75,129].
- Prematüre bebeklerde günlük sodyum ihtiyacı, bebekler arasında, hatta klinik hastalık ve kullanılan ilaçlarla ilgili olarak değişkenlik gösterir (Kanıt düzeyi 2++)[129,132]. 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[133].
- Hiponatremi büyümeyi olumsuz etkiler, serum sodyumu normal sınırlar arasında saptansa da bazen ilave edilince büyüme hızlanır (Kanıt düzeyi 2-)[34,129,134]. 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[77,135].
- Güçlendirilmiş AS' deki sodyum da bazı prematüreler için yeterli olmayabilir (Kanıt düzeyi 2++)[129,136,137].
- Güçlendirilmiş AS' ye sodyum eklerken ozmolalitenin artacağı göz önünde bulundurulmalı ve ozmolalite ≤ 450 mOsm/kg olacak şekilde miktarı ayarlanmalıdır (Kanıt düzeyi 3)[4,138,139]. Belirlenen miktar gün içinde bölünerek verilmelidir (Kanıt düzeyi 2++)[4,138].
- Günlük sodyum alımının özellikle yüksek enerji ve protein alan ve idrarla fazla kaybı olan bebeklerde üst sınıra yakın verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 4)[129,135,140].

- Potasyum

- Potasyum somatik büyüme ve yağsız vücut kütlesinin oluşmasında önemlidir. Enteral protein alımı ile potasyum ihtiyacı korelasyon gösterdiğinden, protein artırıldığında potasyum ihtiyacının da artacağı unutulmamalıdır (Kanıt düzeyi 3)[129,140,141].
- Günlük alımın 2,3-4,6 mEq/kg aralığında olması ve büyümekte olan bebeklere üst sınırdan verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 2+)[75,129].

- Klor

- Günlük klor alımı 3-8 mEq/kg olarak önerilir (Kanıt düzeyi 4)[4,75,129].
- Klor alımı, enteral tuz eklenen bebeklerde sodyum alımına paraleldir (Kanıt düzeyi 2++)[129,142].
- 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++)[129,143].

- 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)[130,144,145].
- Optimal kemik gelişimi ve diğer yararları açısından, bu minerallerin verilmesi için önerilen miktarlar kesin değildir (Kanıt düzeyi 2+)[75,130].
- Yetersiz parenteral ve enteral fosfor alımı, erken ve geç hipofosfatemi riskini artırır (Kanıt düzeyi 3)[130,144].
- Prematüre doğan bebeklerde serum magnezyum seviyeleri geniş bir aralıkta değişkenlik göstermekte olup, sadece maternal faktörlerden (antenatal MgSO4 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[130].
- Dünya Sağlık Örgütü 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[131].

- 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)[130]. Yeterli kalsiyum birikimi için önerilen molar kalsiyum/fosfat oranı ≤ 1,4 (mg olarak ≤1,8)' tür[130].
- 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 bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 3)[4,75,130,146]. 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)[73,130,144].
- Magnezyum düzeylerinin PB sırasında takip edilmesi, enteral beslenen prematüre bebeklerde ise hipokalsemi saptandığında kontrol edilmesi önerilmektedir[147].

Beslenme grubu olarak aynen uygulamayı kabul ettiğimiz ESPGHAN önerileri aşağıda sunulmuştur[4,129,130]:

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 ulaşınca AS güçlendirilmeye başlanır (C).
- Yeterli kalsiyum birikimi için önerilen molar kalsiyum/ fosfat oranı ≤ 1,4 (mg olarak ≤1,8)' tür (C).
- Magnezyum düzeyine hipokalsemi saptandığında bakılmalı, düşüklüğünde eklenmelidir (C).

3.4.2. Eser Element Gereksinimi

Vücuttaki en önemli eser elementler arasında demir, çinko, bakır ve iyot sayılabilir. Tablo 5' te enteral beslenen prematüre bebeğin eser element gereksinimleri sunulmuştur[73,131,147]. ESPGHAN 2022 rehberinde, 2010 rehberine göre, çinko ve bakır ihtiyacı daha yüksek, manganezin üst sınırı daha düşük verilmiştir[74,147]. **Yeni rehbere, ESPGHAN 2022 önerilerine paralel olarak eser elementlerin günlük alım önerileri eklenmiştir.**

Tablo 5'te enteral beslenen prematüre bebeğin eser element gereksinimleri sunulmuştur[4,73,74,131,147].
Tablo 5: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Eser Element Gereksinimi[4,73,74,131,147]

Eser elementler	AAP 2019[73]	DSÖ 2022[131]	ESPGHAN 2010[74]	ESPGHAN 2022[4]	TND 2024
Demir mg/kg/gün	2-3	2-4	2-3	2-3 (6)	2-3 (6)
Çinko mg/kg/gün	1,4-2,5	1-3	1,1-2	2-3	2-3
Bakır µg/kg/gün	100-230		100-132	120-230	120-230
Selenyum µg/kg/gün	5-10		5-10	7-10	7-10
Manganez µg/kg/gün	1-15		<27,5	1-15	1-15
Flor µg/kg/gün	1,5-60		1,5-60		
İyot µg/kg/gün	10-55		11-55	11-55	11-55
Krom µg/kg/gün	0,03-2,25		0,03-1,23	0,03-2,25	0,03-2,25
Molibden µg/kg/gün	0,3-5		0,3-5	0,3-5	0,3-5

- Demir

Prematüre bebekler, düşük demir depoları, erken başlangıçlı eritropoez, iyatrojenik kan kayıpları ve büyümeyi yakalama gerekliliği nedeniyle daha fazla demire ihtiyaçlar duyarlar[148,149]. Prematürelerde demir profilaksinin başlanması gerektiği konusunda fikir birliği olmasına karşın başlama zamanı, doz ve devam etme süresi konusunda fikir birliği yoktur. İkinci ve 8. haftada başlanan profilaksiyi karşılaştıran bir meta-analizde, ikinci haftada başlanan grupta ferritin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur[148]. Düşük (2,1-3,6 mg/kg/gün) ve yüksek (3,4-7,1 mg/kg/gün) doz arasında ferritin düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Profilaksiye devam süresine ilişkin yeterli çalışma yoktur[148].

Dünya Sağlık Örgütü (2-4 mg/kg/gün) ve ESPGHAN (2-3 mg/kg/gün) profilaksiye 2. haftada başlanmasını önermektedir[4,148]. **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[150,151].

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++)[131,152-154].
2. Prematüre bebekler sık transfüze edildiklerinden serum ferritin düzeyleri aralıklı kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi 4)[147-149,154-156]. 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)[147-149].

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)[147,149].
4. Ferritin düzeyi normal düzeye yükselince, demir dozu ayarlanmalı, uzun süre > 3 mg/kg/gün devam edilmemelidir (Kanıt düzeyi 1-)[147,149,154,155.]
5. Tüm bebeklerde olduğu gibi, prematüre bebeklere de 6. aydan itibaren demirden zengin ek gıdalar başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 1+)[147,157].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Doğumda resüsitasyon gerekmeyen tüm prematüre bebeklerde göbek kordonu geç klemplenmelidir (A).
- Prematüre bebeklere demir profilaksisi 2-4. haftadan itibaren başlanarak doğum ağırlığı 2000-2500 gram aralığındakilere 1-2 mg/kg/gün, doğum ağırlığı 2000 gramın altında olanlara ise 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

Doku büyümesi ve farklılaşmasında önemli rolü olan, 300'den fazla koenzimin yapısına giren önemli bir eser elementtir[158,159]. Çinko birikiminin %60'ı son trimesterde gerçekleştiğinden, prematüre bebekler yaşama düşük çinko düzeyi ile başlarlar. Anne sütündeki çinko miktarı, kolostrumda daha yüksek iken, ilerleyen haftalarda giderek azalır[158]. Bu nedenle prematüre bebeklerin beslenmesine çinko eklenmesi gündeme gelmiştir.

Çinkonun enteral verilmesinin (> 3 mg/kg/gün) mortaliteyi orta derecede azalttığı (düşük kanıt düzeyi), erken dönemde (3-6. ayda) tartı alımına (orta kanıt düzeyi), boy uzamasına (düşük kanıt düzeyi) ve baş çevresi büyümesine (SGA bebeklerde daha belirgin) (düşük kanıt düzeyi) olumlu etkisi bildirilmiştir. Nörogelişim üzerine etkisini gösteren yeterli çalışma yoktur[160-162]. Prematürelerde sık rastlanan morbiditelere etkisi ise az veya yoktur (orta-düşük kanıt düzeyi)[160,162,163]. Bunun yanı sıra ishalden koruduğu da bildirilmiştir[160]. ESPGHAN 2022 Rehberinde uzman görüşü olarak, prematüre bebeklere günde 2-3 mg/kg enteral çinko alımını (düşük kanıt düzeyi) önermiştir[147]. Amerikan Pediatri Akademisi, BPD'li bebeklere hastanede yatarken çinko verilmesini (2 mg/gün, 12 saat ara ile) ve bu desteğe bebeğin diüretik tedavisi kesilene ve düzenli büyümesi başlayana kadar devam edilmesini önermektedir[164]. Yüksek dozlarda bakır ve demirin emilimini azalttığı bildirilmiştir[162].

Dünya Sağlık Örgütü, 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)[131]. 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 prematürede 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)[4,148,158-160].
2. Prematüre formül mama ile beslenen bebeklerde genellikle ihtiyaç karşılanabilmektedir[73,147]. Tek başına AS ile beslenen prematüre bebeklerde suplementasyon düşünülebilir (Kanıt düzeyi 2)[131].

3. Büyüme ve gelişme geriliği, akrodermatitis cilt bulguları, düşük serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi ve NEK cerrahisi ertesi ileostomiden yüksek miktarda kaybı olan prematüre bebeklerde serum çinko düzeyleri ölçülmelidir (Kanıt düzeyi 3)[165,166].
4. Düşük ALP düzeyleri, çinko eksikliğini akla getirmelidir (Kanıt düzeyi 3)[93,167].

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 5'te sunulmuştur[147].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Bakırın enteral alım için önerilen dozu 120-230 µg/kg/gün'dür. Çinko/bakır oranının 20'yi aşmaması önerilir (Kanıt düzeyi 4)[147] (D).
- Selenyumun enteral olarak 7-10 µg/kg/gün alınması önerilir (Kanıt düzeyi 1+)[147] (A).
- Manganezin enteral alımı için 1-15 µg/kg/gün dozu önerilir (Kanıt düzeyi 4)[147] (D).
- İyot alımı için önerilen doz 11-55 µg/kg/gün'dür (Kanıt düzeyi 4)[147] (D).
- Kromun enteral olarak 0,03-2,25 µg/kg/gün alımı önerilir (Kanıt düzeyi 4)[147] (D).
- Molibdenin 0,3-5 µg/kg/gün alımı önerilir (Kanıt düzeyi 4)[147] (D).

3.4.3. Vitamin Gereksinimi

Prematüre bebeklerde vitamin eklenmesinin klinik sonuçları etkilediği düşünülse de, minimum ihtiyacın ne olduğu konusu net değildir. Avrupa Besin Güvenliği Yetkilileri (European Food Safety Authority), term bebekler için ilk 6 aylık günlük ihtiyacı belirlerken 0,8 L/gün AS alımını temel almışlardır[168]. ESPGHAN'ın vitamin önerilerinde, verilecek miktar kg başına göre düzenlenmiştir[4,169]. Prematürelerin tartılarının daha küçük olduğu düşünüldüğünde term bebekler için önerilen miktarların yeterli olacağı bildirilmiştir. Formül mamalara, önerilenin daha üzerinde miktarlarda vitamin eklendiği görülmektedir.

Tüm rehberleri karşılaştıran sistematik derlemede, yağda eriyen vitaminler konusunda öneriler farklılık gösterirken, suda eriyen vitamin önerileri benzerlik göstermektedir[170].

Sonuç olarak, suda eriyen vitaminler için kanıta dayalı öneride bulunmak için yeterli veri yoktur. Günümüz önerileri, endüstrinin formül mamalara eklediği miktarları temel almaktadır. Genellikle de gerekenden fazla verilmekte ve bu durumun sonuçları olumsuz etkileyebilme olasılığı tartışılmaktadır.

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 6'da sunulmuştur.

3.4.3.1. Yağda Eriyen Vitaminler

- D Vitamini

Özellikle 1500 gramdan küçük prematüre bebeklerin D vitamini eksikliği geliştirme riski daha yüksektir[171,172]. Alınan D vitamini dozu ile serum 25-OH vitamin D (25-OH D) düzeyi, klinik sonuçlar, kemik yoğunluğu ve lineer büyüme ilişkileri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir[173-176].

Kemik metabolizmasındaki önemli rolünün yanında, D vitamini artık yeni bir nöroendokrin-immün modülatör olarak kabul edilmekte, eksikliğinde ise solunum problemleri ve ishal riskinin arttığı bilinmektedir[131,173]. D vitamini suplementasyonu, BPD' yi azaltmada (çok düşük kanıt düzeyi), tartı alımı ve boy uzamasında (orta kanıt düzeyi) ve nörogelişimsel bozukluğu azaltmada (çok düşük kanıt düzeyi) çok az yararlı olduğu ve mortaliteye etkisinin ise belirsiz (düşük kanıt düzeyi) olduğu bulunmuştur[131,177].

Ülkemizde annelerde ortalama D vitamini düzeyi 4,97-11,5 ng/mL, bebeklerde kordon kanında 4,29 - 11,1 ng/mL ve D vitamini eksikliği annelerde %94,2 ve bebeklerde %90 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir[178-180]. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise, D vitamini eksikliği annelerde yaklaşık %80 iken, bebeklerinde yaklaşık %40 olarak belirtilmiştir[181].

ESPGHAN, doğum ağırlığı < 1800 gram olan bebekler için, D vitamininin yaşamın ilk aylarında günde kilo başına 400-700 İU (günde en fazla 1000 İU) alımını önermektedir (Tablo 6)[169]. Dünya Sağlık Örgütü, başka bir kaynaktan D vitamini almayan, tek başına AS ile beslenen bebeklere tam enteral beslenmeye geçince günde 400-800 İU D vitamini başlanmasını ve bebek başka bir kaynaktan D vitamini alana kadar devam edilmesini önermektedir[131]. Ancak, maternal kaynaklı veya kolestaza bağlı D vitamini eksikliği olan prematüre bebekler, geçici olarak daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilirler (400-2000 İU/gün)[182,183].

Bebeklere D vitamini, tam enteral beslenmeye geçilince başlanmalı ve ozmolaliteye dikkat edilmelidir[182].

Amerikan Pediatri Akademisi ve ESPGHAN, güçlü kanıtlar olmamakla birlikte, dolaşımdaki 25-OH D konsantrasyonunun 20 ng/mL' nin üzerinde tutulmasını ve 50 ng/mL' nin üzerine çıkılmamasını önermiştir[169,184-186]. Serum 25-OH D < 10 ng/mL ise ağır eksiklik olarak tanımlanmıştır[172,184,185].

Prematüre bebeklerde D vitamininin rutin ölçülmesini öneren güçlü kanıtlar olmamasına karşın özellikle riskli (ÇDDA, BPD, 4 haftadan uzun PB, steroid veya fenobarbital/fenitoin tedavisi, malabsorbsiyon sendromları, kısa bağırsak, kolestaz, renal veya hepatik hastalık, besinine mineral eklenmesini tolere edemeyen) bebeklerde ölçülmesi önerilir[187]. Ayrıca klinik ve laboratuvar olarak prematürenin kemik hastalığı bulguları olan bebeklerde düzey ölçülmesi ve çocuk endokrin uzmanları ile beraber izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ölçümlere, ilk ay 3. haftadan itibaren başlanmalı, aylık ölçülen D vitamini düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Ölçümler, taburculuğa kadar her ay tekrarlanabilir[169].

D vitamini profilaksisine en az bir yaşına kadar devam edilmelidir. Uluslararası yeni rehberler, 18 yaşa kadar D vitaminine (400-800 İU/gün) devam edilmesini önermektedir[172,188].

Kanıtlar

1. Prematüre bebeklerde yeterli D vitamini alımı kemik sağlığı için önemlidir ve bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olabilir (Kanıt düzeyi 2+)[131,171-173].
2. D vitamini desteği, BPD' yi ve nörogelişimsel bozukluğu azaltmada çok az yararlı bulunmuştur, mortaliteye etkisi belirsizdir (Kanıt düzeyi 3)[131,177].
3. Tartı alımı ve boy uzamasına etkisi azdır (Kanıt düzeyi 1-)[131,177].
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++)[169,176,185,189-192].
5. Daha büyük prematürelere standart olarak günde 400 İU (hedef kan düzeyinin altında kalındığında en fazla günde 1000 İU) verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi 2+)[172,184,187].

6. Maternal D vitamini eksikliği veya kolestazı olan prematüre bebeklerin, geçici süre ile daha yüksek dozlara ihtiyacı olabilir (Kanıt düzeyi 1+)[169,183].
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)[169,185,186].
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)[169,182,184-186].

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 kolestazı 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 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 prematürelerde, 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

A vitamini, vücutta retina ve solunum yolları gibi birçok hücrenin büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen, bağışıklık sistemi üzerine etkili, antioksidan ve anti-enflamatuar özelliği olan bir vitamindir[193]. Prematüre bebekler hem retinol, hem de retinol bağlayıcı protein olarak düşük A vitamini depoları ile doğarlar[169].

İntramusküler (İM) A vitamini, BPD' yi azalttığını gösteren çalışmalar ve meta-analizler[194] sonucunda yaygın kullanılmıştır. İntramusküler A vitamini uygulanmasının, ROP, nosokomiyal sepsis ve BPD gibi prematürelik komplikasyonlarını azaltabileceği bildirilmiştir[194,195].

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise, A vitamininin BPD sıklığını azaltırken, NEK, ROP, sepsis, intraventriküler kanama (İVK) ve mortalite üzerine yararı gösterilememiştir. Bu sonuç, son yıllarda non-invaziv ventilasyon ve diğer koruyucu yöntemlerin daha sık kullanılması ile ilişkilendirilmiştir[196].

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, yüksek riskli bebeklerde BPD' yi azaltmadığı[197] ve hatta büyük bir sistematik derlemede BPD riskini azaltsa bile, BPD veya ölüm birlikte değerlendirildiğinde sonucu etkilemediği, bunun mortalitede artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir[198].

A vitamininin İM kullanımında enjeksiyonlarının ağrılı olması nedeniyle enteral A vitamini uygulaması yaygınlaşmış, ancak enteral A vitamini ile yapılan çalışmalar, BPD' yi azaltmada çelişkili sonuçlar vermiştir[169,194,199,200]. Bir meta-analizde, ÇDDA bebeklerde enteral A vitamininin mortalite, yatış süresi, ROP, BPD ve sepsis gibi yakın dönem sonuçlara etkisinin çok az veya olmadığı bildirilmiştir (düşük-orta kanıt düzeyi)[201]. Bir diğer meta-analizde ise, enteral yolun, BPD' yi azaltmada parenteral yol kadar etkili olduğu ifade edilmiştir[202].

Literatürde, A vitamini uygulaması için kesin bir öneride bulunulamamakta, ünitelerin kendi BPD sıklığına göre karar verebilecekleri söylenmektedir[194]. A vitamininin hangi dozda ve yolla, ne süre verileceğine ilişkin önerilerin kanıt düzeyi güçlü değildir[194,195,199]. ESPGHAN 2022 rehberi, günlük toplam A vitamini alımını kilo başına 1,333-3,300 İU (400-1000 µg retinol ester/kg/gün) aralığında önermiştir (Tablo 6)[4,199].

Dünya Sağlık Örgütü 2022 rehberi, enteral A vitamininin AS ile beslenen ve başka bir kaynaktan A vitamini almayan < 32 hafta ve < 1500 gram bebeklere verilebileceğini (düşük kanıt düzeyi); doz, başlangıç zamanı ve verilme süresi ile yeterli veri olmamakla birlikte, tam enteral beslenmeye geçilince başlanarak günde 1000-5000 İU A vitamininin, bebek başka bir kaynaktan A vitamini alana kadar sürdürülebileceğini önermektedir[131].

Fazla miktarda alınan A vitamini ise, intrakraniyal basıncı yükseltebilir[195,203]. Prematüre bebeklere verilirken dozlara dikkat etmek bu açıdan önemlidir. Yüksek dozlar, cilt ve muköz membran lezyonlarına ve kusmaya neden olabilir[194]. A vitamini desteğinin düzeltilmiş 18 ila 22. ay nörogelişimsel sonuçlara fayda veya zararı bulunamamıştır (düşük kanıt düzeyi)[204].

Kanıtlar:

1. İntramusküler A vitamini desteğinin ROP, nosokomiyal sepsis ve BPD gibi prematürelik komplikasyonlarını azaltabileceği bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1+)[194,195].
2. İntramusküler enjeksiyonlarının ağrılı olması önemli bir sorundur (Kanıt düzeyi 1+)[194].
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)[199,201,202].
4. ESPGHAN 2022 rehberi, günlük toplam enteral A vitamin alımını 1,333-3,300 İU/kg (400-1000 µg retinol ester/kg/gün) aralığında önermiştir (Kanıt düzeyi 1+)[169].
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+)[131].
6. A vitamini için, karaciğer bozukluğu olan bebeklerin daha yüksek, böbrek bozukluğu olanların ise daha düşük dozlara ihtiyacı olabilir (Kanıt düzeyi 2++)[183,205].

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

Doğum sonrası K vitamini profilaksisi, TND Doğum Salonu Yönetimi Rehberinde, uygulama kolaylığı nedeniyle, doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan bebeklere 0,5 mg; > 1500 gram doğanlara ise 1 mg tek doz İM olarak yapılması önerilmektedir[206] (***Bakınız TND Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2021***).

Enteral beslenen prematüre bebekler için, günlük K vitamini alımına ilişkin kesin bir doz önerisi bulunmamaktadır. Farklı ülkelerden 4,4-28 µg/kg/gün (~100 µg/kg/gün' e varan) aralığında değişen doz önerileri bildirilmiş ve ESPGHAN bu doz aralığında K vitamini kullanımını önermiştir (Tablo 6)[169]. Prematüre formül mamaları, günlük gereksinimleri karşılamak için yeterli miktarda K vitamini (39-85 µg/L) sağlayacak şekilde tasarlanmıştır[207]. Anne sütü güçlendiricileri kullanıldığında önerilen günlük alım miktarı olan 4,4 ila 28 µg/kg' a ulaşılabilmektedir[208,209]. Anne sütü düşük miktarda (1-3 µg/L) K vitamini içerse de, stabil büyüyen prematüre bebeklere ek doz K vitamini yapılmasını önerecek kanıt yoktur[208-210]. Ancak yüksek riskli prematüre (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kolestaz veya emilim bozukluğu gibi) bebeklerde ek K vitamini (mutlaka İM formu) kullanılmalıdır[183,211,210].

Kanıtlar

1. Yenidoğan bebekler, özellikle prematüre bebekler, düşük K vitamini düzeyleri nedeniyle K vitamini eksikliğine bağlı kanama yönünden yüksek risk taşırlar (Kanıt düzeyi 1++)[206,212,213].
2. Enteral beslenen prematüre bebeklerde günlük K vitamini ihtiyacı 4,4-28 µg/kg aralığındadır (Kanıt düzeyi 2++)[169,212].
3. Güçlendirilmiş AS ve formül mamalar ile önerilen miktarda K vitamini verilebilmektedir (Kanıt düzeyi 1+)[207-209].
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)[169,208-210,212,213].
5. Kolestaz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, emilim bozukluğu gibi K vitamini eksikliğine yol açan durumlarda daha yüksek dozlar gerekir (Kanıt düzeyi 2)[183,211,210].

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

E vitamini, hücre membranlarında yağ asidi peroksidasyonunu aktif olarak engelleyen önemli bir antioksidandır[214]. Yetersiz alım, emilim ve depolanma, yanısıra yüksek gereksinimleri nedeniyle, ÇDDA bebekler E vitamini eksikliği açısından riski altındadır[215]. Ancak 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[169,214,215]. Olgun AS'de ise, E vitamini içeriği oldukça değişken ve genellikle düşüktür; mevcut AS güçlendiricileri ile yeterli destek sağlanır.

Amerikan Pediatri Akademisi ve ESPGHAN prematüre bebeklerin günlük olarak 2,2-11 mg/kg E vitamini alınmasını önermektedir (Tablo 6)[73,169]. Uzamış kolestazı olan bebeklerde daha yüksek alımlar gerekebilir[183]. E vitamini tüm prematüre formül mamalarına 100 kkal başına 2,5-3 mg eklenmektedir. Prematüre retinopatisi, BPD ve İVK'nın önlenmesi veya tedavisi için yüksek dozlar önerilmez[216]. Enteral yoldan verilen E vitamini ile ilişkili toksisite raporları nadirdir, ancak plazma (veya serum) E vitamini konsantrasyonları 3,5 mg/dL'yi aştığında sepsis ve NEK riskinin arttığı bildirilmiştir[217].

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++) (B)[74,169,218].

3.4.3.2. Suda Eriyen Vitaminler

Beslenme grubu olarak aynen uygulamayı kabul ettiğimiz ESPGHAN' ın prematüre bebeklerde suda eriyen vitaminlerin enteral gereksinim önerileri aşağıda ve Tablo 6' da sunulmuştur[219].

TND Beslenme Grubu Önerileri (Prematüre formül mama içeriklerine dayalı olarak verilmiştir[219]:

- Tiamin (B1): 140 - 290 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Pantotenik asit (B5): 0,6 - 2,2 mg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Biotin (B8): 3,5 - 15 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Niasin (B3): 1100 - 5700 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Vitamin C (L-askorbik asit): 17 - 43 mg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Riboflavin (B2): 200 - 430 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Piridoksin (B6): 70 - 290 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Folat (folik asit)(B9/B11): 23 - 100 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).
- Kobalamin (B12): 0,1 - 0,6 µg/kg/gün (Kanıt düzeyi 3)[219] (D).

Aşağıdaki tabloda TND, AAP ve ESPGHAN' ın vitamin önerileri sunulmaktadır[4,73,169,219].

Tablo 6: Enteral Beslenen Prematüre Bebeğin Vitamin Gereksinimi[4,73,169,219]

Vitaminler	AAP 2019[73]	ESPGHAN 2022[4]	TND 2024
D vitamini ǂǂ, 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_1 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

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

ǂ Ayrıntılı bilgi için bakınız *Bölüm Yağda eriyen vitaminler, D vitamini*

D vitamini 10 mikrogram= 400 İU

3.4.3.3. Multivitamin Desteği

Prematüre formül mamalarında ve güçlendirilmiş AS' de çoğu vitamin yeterlidir. Bebek 180 mL/kg/gün formül mama alıyorsa multivitamin desteği gerekmez[131]. Güçlendirilmemiş AS alan ÇDDA bebeklere ise ağızdan multivitamin desteği verilmesi yaygın bir uygulama olup, preparatlar genellikle A, D, E, B grubu vitaminleri ve bazıları da beraberinde demir, folat, çinko ve magnezyum gibi mineralleri içerir. Multivitamin desteğinin prematüre ve DDA bebeklere etkisini değerlendiren sistematik analiz bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2022 Rehberi, multivitamin desteği verilmesinin, verilmemesine göre; kilo, boy ve nörogelişime etkisinin olmadığını veya çok az olduğunu (çok düşük kanıt düzeyi) ve diğer morbiditeler etkisi konusunda kanıt olmadığını bildirmiş, kullanımını önermemiştir[131].

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) (D)[131].

4. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENMESİNDE ANNE SÜTÜNÜN SAĞLANMASI

4.1. Prematüre Bebeği Ne ile Besleyelim?

Tüm prematüre morbiditelerinin azaltılmasında doza bağımlı olumlu etkileri nedeniyle ilk tercih anne sütü olmalıdır[50,56-58]. Anne sütü olmadığında ülkemizde AS bankası bulunmadığından ikinci seçenek prematüre formül mamalarıdır. Prematüre bir bebeğe, başka bir annenin sütü KESİNLİKLE verilmemelidir (Ayrıntılı bilgi için ***Bakınız TND Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Kitabı 2024***).

Yeterli AS' nin elde edilmesi ve sürdürülmesinde, annenin memesini doğumdan hemen sonra sağmaya başlaması önem taşır[220]. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin annelerinden 14. günde 500 mL' nin üzerinde sütü olanların, daha uzun süre süt üretebildikleri gösterilmiştir[56,221]. Bu nedenle bu hedefe ulaşmada annelerin memelerini ne zaman, ne sıklıkta ve hangi teknik ile sağacakları önem taşır. Tablo 7' de, postnatal günlere göre sağılması beklenen süt miktarı sunulmuştur[57].

Tablo 7: Postnatal Günlere Göre Sağılması Beklenen Süt Miktarı[57]

Postnatal Günler	Her Bir Sağmadaki Miktar (mL) (iki meme beraber)	Bir Gündeki Toplam Miktar (mL)*
İlk 1-2.gün	Damla- 20	Damla - 120
3.gün	25 - 45	160 - 360
4-5.gün	50 - 60	400 - 600
6-9.gün	75 - 90	600 - 720
≥ 10.gün	≥ 90	720

* El veya pompa ile 24 saat içinde en az 8 kez sağılma sonrası elde edilmesi beklenen miktar

4.2. Prematüre Doğumun Ardından Süt Ne Zaman Sağılmalıdır?

Bu konudaki optimal zamanlama henüz bilinmemektedir. Doğumdan sonra ilk saatte, 1-3. saatte veya 3-6. saat aralığında başlanması 6. haftada bakılan laktasyon üzerine benzer etkili bulunmuştur[222]. İlk 6- 8 saat içinde sağmaya başlanması önerilmektedir[220,222].

4.3. Prematüre Doğumun Ardından Süt Ne Sıklıkla Sağılmalıdır?

Sık sağmanın süt yapımını artırdığı bilinmektedir[220]. Optimal sağma sıklığının ne olduğu konusunda yeterli çalışma olmadığından fikir birliği yoktur. Amerikan Pediatri Akademisi 3-4 saatte bir sağmayı önermektedir[56].

Sütün hangi tarih ve saatte sağıldığı kabın üzerindeki etikette yer almalıdır. Sağılmış süt mümkün ise sağıldığı saate yakın bir saatte bebeğe verilmelidir[223].

4.4. Prematüre Doğumun Ardından Süt Hangi Teknikle Sağılmalıdır?

İlk sağımın elle ya da elektrikli pompa ile yapılmasını araştıran ve az sayıda olgu içeren çalışmalarda, iki tekniğin birbirine üstünlüğünü gösteren farklı sonuçlar elde edilmiştir[224,225]. İlk günlerde az miktarda olan kolostrumun setlerde kalabileceği düşünülerek elle sağma önerilebilir[226]. Geçiş döneminden sonra ise, etkin elektrikli pompalar (tercihen çift pompa) kullanılabilir[56,226,227]. Elektrikli pompa kullanımı, elle ve masaj yaparak, anne bebeğinin başında iken sağmanın süt miktarını artırdığı gösterilmiştir[56,226,228]. Bunun yanı sıra sütün sağılacağı kap, saklanması ve sağılmış sütün evden-hastaneye nasıl getirileceği konularında da aile bilgilendirilmelidir. Ünitelerin bu konularda hazırlanmış yazılı protokolleri olmalıdır (***Bakınız TND Term Bebeğin Beslenmesi Kitabı 2024***). Tüm bu aşamalarda ve/veya sorun yaşandığında, mümkün ise deneyimli bir laktasyon hemşiresinden destek alınmalıdır.

Kanıtlar:

1. İlk tercih anne sütüdür (Kanıt düzeyi 1++)[50,56-58,229].
2. Yeterli AS' nin elde edilmesi ve sürdürülmesinde annenin memelerini doğumdan hemen sonra sağmaya başlaması önem taşır (Kanıt düzeyi 1++)[50,56-58,220,226].
3. Sık sağmanın süt yapımını artırdığı bilinmektedir (Kanıt düzeyi 1+)[56,220,222,226,228].
4. Elle sağma, pompa ile sağarken masaj ve iki memenin aynı anda elektrikli pompa ile sağılması, miktarı artıran uygulamalardır (Kanıt düzeyi 1-)[50,222,224-227].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- İlk süt sağma işlemine 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).

4.5. Sağılmış Anne Sütü CMV Enfeksiyonuna Yönelik Pastörize Edilmeli midir?

Prematüre bebeğe sitomegalovirüs (CMV), AS ile geçebilir, nadiren sepsis benzeri bir tablo yaratabilir. Hastalık bulguları genellikle geç ortaya çıkabileceğinden 3. haftadan sonraki dönemde CMV semptomları açısından bebeklerin yakın izlemi önerilmektedir[230]. Çalışmaların bir kısmı AS kaynaklı enfeksiyonun prematürelerde çok ciddi sonuçları olmadığını, bu nedenle kesin bir öneride bulunmanın zor olduğunu bildirmektedir[230]. Yine de enfeksiyona ilişkin uzun dönem sonuçlar çok net olmadığından, seronegatif prematüre ve ÇDDA bebeklere CMV-pozitif AS verilmemesi önerilmektedir[231]. Bazı merkezlerde anne serolojisine rutin bakılmakta, ancak sonuç beklenmeden (kolostrumdan geçiş riski az olduğundan) kolostrum verilmektedir. Bazı merkezlerde ise tarama yapılmaksızın prematüre annelerinin sütleri bazı yöntemler ile virüsten arındırılmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemler; kısa süreli ısı uygulanması (beş saniye süre ile 62 derecede sütün tutulması), dondurma/çözme (-20 derecede 3 gün bekletme) ve Holder pastörizasyonudur[231]. CMV pozitif AS'lerin prematüre bebeklere dondurularak verilmesinin viral titreleri azalttığı, ancak tam bir eliminasyon sağlamadığı, dondurmanın pastörizasyon kadar etkili bir yöntem olmadığı bildirilmektedir[230]. Pek çok merkezde ise anne sütü, CMV yönünden herhangi bir araştırma ve uygulama yapılmaksızın bebeğe verilmektedir. Sonuçta, yaygın olarak kabul gören bir protokol henüz mevcut değildir.

Kanıtlar:

1. Anne sütü ile prematüre bebeğe CMV geçme riskine karşın, ciddi enfeksiyon geliştirme riski düşüktür (Kanıt düzeyi 2+)[230-232].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- CMV pozitif annelerin sütlerinin pastörizasyonu, sütün yararlı biyoaktif komponentlerinin kaybedileceği düşüncesiyle rutin olarak önerilmemektedir (B).

5. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME KONTRENDİKASYONLARI

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

Enteral Beslenme Kontrendikasyonları[18,19,233]:

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

6. EMEREK BESLENEMEYEN PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME

6.1. Orogastrik (OGS) veya Nazogastrik Sonda (NGS) ile Besleme Endikasyonları Nelerdir? Orogastrik veya NGS ile beslemenin başlıca endikasyonları şunlardır[77,93,233]:

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

6.1.1. Orogastrik Sonda ile mi, Nazogastrik Sonda ile mi Besleyelim?

Zorunlu burundan soluyucu olan yenidoğan bebeklerde burun deliğinin tıkanmaması amacı ile OGS tercih edilse de, OGS' nin tespit güçlüğü nedeniyle bazı term bebeklerde NGS de kullanılmaktadır. Nazogastrik sondanın hava-yolu direncini artırması ve havayolu kollapsına neden olması mümkündür. Ancak sistematik bir araştırmada prematüre bebeklerde OGS veya NGS kullanımı ile periyodik solunum, apne, desaturasyon ver beslenme intoleransı ile ilişkili bulunmamıştır[234]. Orogastrik sondalar, hipofarenkste vagal uyarı yaparak bradikardiye neden olabilir. Her iki sonda kullanımı ile de yanlış yerleşim, nazal hasar ve özofagus perforasyonu rapor edilmiştir. Yüksek olgu sayısına sahip bir RKÇ' de, stabil ve solunum desteği almayan > 28 hafta prematüre bebeklerde, NGS ile beslenenler, OGS ile beslenenlere göre tam enteral beslenmeye ve doğum ağırlığına daha hızlı ulaşmış ve aspirasyon, sondanın yer değiştirmesi gibi komplikasyonlara daha az rastlanmıştır[235]. Hangi yöntemin seçileceğine karar verilirken bebeğin respiratuvar durumu ve ünitenin deneyimi göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle solunum desteği alan bebeklerde mecburen OGS takılmakta, bazı ünitelerde solunum desteği sonlandırıldığında NGS' ye geçilmektedir[236].

Sonuç olarak, kesin bir öneride bulunmak için daha fazla sayıda olgu içeren RKÇ' lere ihtiyaç vardır[4].

Kanıtlar:

1. Nazogastrik ya da orogastrik yolla beslenmenin birbirlerine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt bulunamamıştır (Kanıt düzeyi 2)[234-236].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Emerek beslenemeyen prematüre bebekler OGS ya da NGS ile beslenebilirler. Solunum sıkıntısı varlığında özellikle OGS tercih edilir (C).

6.1.2. Ne Tür Beslenme Sondası Kullanalım?

Yenidoğan beslenme sondaları, geniş pH aralıklarında dayanıklı olmalı, prematüre bebeğin frajil dokularını travmatize etmemeli, iç çapı geniş, cidarı ince ve gerilmeye dayanıklı olmalıdır[237]. Sondalar, polivinilklorür (PVC), poliüretan veya silikondan yapılmakta, 3,5-10 Fr arasında bir boyutta ve farklı uzunlukta olabilmektedir. Malzemeler sertlik, dayanıklılık, yerleştirme kolaylığı ve maliyet açısından değerlendirilmelidir. Uzun yıllardır kullanılan PVC' den yapılmış beslenme sondaları nispeten ucuz, ancak serttir ve zamanla mide asidinin etkisiyle daha da sertleşirler. Ayrıca di-etilhekzil fitalat içermeleri ve özofagus perforasyonu gelişen vakaların bildirimi nedeniyle kulanılmamaya başlanmıştır[238].

Poliüretan sondalar, daha pahalı ancak vücut sıcaklığında daha yumuşak hale gelen ve dayanıklı bir materyal olduğundan daha fazla tercih edilmektedir[237].

Silikon sondalar yumuşak olduğundan az travmatiktir; ancak çeperi kalındır. Silikon sonda ile komplikasyon sıklığı verileri yoktur, ancak yumuşak sondalar yerleştirme sırasında daha fazla kıvrılma veya dönme eğilimindedirler[237].

Delikleri yanda veya altta olan sondaların kullanımına ilişkin yeterli çalışma ve net bir öneri yoktur. Quandt ve ark.' ları, grafi çekilmeden hemen önce az miktarda hava verilmesinin sondanın ucunun daha iyi görünmesini sağladığını bildirmişlerdir[239].

TND Beslenme Grubu Önerisi:

- Beslenme sondası olarak, geniş pH aralıklarında dayanıklı, en iyi performansı sağlayan, prematüre bebeğin frajil dokularını travmatize etmeyen, iç çapı geniş ve gerilmeye dayanıklı sonda seçilmeli, silikon veya poliüretan ince sondalar tercih edilmelidir (D).

6.2. Gastrostomi Kimlere Uygulanabilir?

Uzun süre memeden emememeyecek, 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[73,240-242].

Hangi bebeklerin gastrostomiye ihtiyaç duyduğunu gösteren bir kılavuz bulunmamaktadır. Gastrostomi gerektiren bebeklere endikasyonun erken konularak, taburculuk öncesinde gastrostomi açılmasının, hastanede yatış süresininin kısaltarak hastane maliyetini azaltması, aileye fiziksel ve duygusal avantajlar sağlaması gibi faydaları olabilir[243-245].

Gastrostomi tüpü; açık veya 'Stamm Tekniği', perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ve laparoskopik gastrostomi (LG) ile yerleştirilebilir. Daha az invaziv olan PEG ve LG teknikleri daha yaygın kullanılmaktadır. Laparoskopik gastrostomi yerleştirilmesi güvenli ve uygulaması kolay olup, sonuçlar PEG ile benzer bulunmuştur[246].

Laparoskopik gastrostomi ve PEG' i karşılaştıran bir meta-analizde PEG tekniği ile komplikasyon riskinin daha fazla, LG ile ameliyat süresi ve anestezi gereksiniminin daha az olduğu bildirilmiştir[247].

6.3. Transpilorik veya Postpilorik Beslenme Ne Zaman Denenebilir?

Cochrane meta-analizinde, gastrointestinal sorunlar ve mortalite riskinin transpilorik beslenme ile arttığını bildiren çalışmaların varlığı nedeniyle transpilorik beslenmenin, OGS/NGS ile beslenmeye üstünlüğü olmadığı ve tercih edilmemesi gerektiği belirtilmiştir[248]. Daha sonraki yıllarda, ADDA bebeklerde erken transpilorik beslenme ile gastrik beslenmeyi karşılaştıran ve erken transpilorik beslenme ile, ölüm veya BPD riskini daha düşük bulan retrospektif bir çalışma bildirilmiştir, ancak bu çalışmada da metodolojik sorunların olduğu görülmektedir[249]. Webbe ve ark.' ları da doğru yerleşim zorluğu, blokaj, pozisyonun değişebilmesi, midenin doğal mikrobiyolojik savun-

masının aşılmasıyla artan enfeksiyon riski nedeniyle transpilorik beslenmenin rutin kullanımını önermemişlerdir[34]. Retrospektif bir çalışmada (n=56) entübe bebeklerde fark bulunmazken, entübe olmayan ADDA bebeklerde transpilorik beslenme ile oksijenasyonun daha iyi olduğu bildirilmiştir[250].

Amerikan Pediatri Akademisi de, transpilorik beslenmenin, enerji alımında veya büyümede herhangi bir iyileştirme sağlamadığı ve önemli riskleri olabileceği ve ilk tercih olmaması gerektiği yorumunu yapmıştır[73].

Sonuç olarak, transpilorik beslenmenin OGS/NGS ile beslenmeye üstünlüğünü söylemek mümkün değildir. Bu yöntem, sadece üst GİS anomalilerinde, gastrik motilitenin yokluğunda, ciddi gastroözofageal reflü (GÖR) veya aspirasyon riski yüksek hastalarda uygulanmalı ve en kısa sürede gastrik yolla beslenmeye geçilmelidir[17].

Kanıtlar:

1. Transpilorik beslenme, enerji alımı veya büyümede artış sağlamayan ve belli riskleri olan bir yöntemdir (Kanıt düzeyi 3)[34,73,248].
2. Transpilorik beslenmenin, OGS/NGS ile beslenmeye üstünlüğü yoktur (Kanıt düzeyi 3)[17,34,248].
3. Transpilorik beslemenin OGS/NGS beslenmeye göre daha fazla riski vardır (Kanıt düzeyi 3)[34,73,248].

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 dönülmelidir. Kalıcı sorunları olan bebeklerde gastrostomi düşünülmelidir (D).

7. PREMATÜRE BEBEĞİN ENTERAL BESLENME YÖNTEMLERİ

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

Prematürelerin enteral beslenmesinde aşağıdaki yöntemler kullanılabilmektedir:

- Aralıklı bolus
  - Graviteye bağlı (15-30 dakika)
  - Enjektörle veya infüzyon pompası ile yavaş bolus (15 dakika)
  - Uzatılmış yavaş bolus (1 saat)
- Devamlı beslenme (İnfüzyon pompası ile 24 saat)

Tüm gestasyonel yaş grupları için aralıklı bolus beslenmenin, intestinal hormonların siklik salınımını sağlaması ve splanknik akımı daha fazla artırması nedeniyle, daha fizyolojik olduğu düşünülmektedir[251]. İki ayrı meta-analizde, devamlı ya da aralıklı bolus beslenmenin beslenme intoleransına, NEK sıklığına ve büyüme üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır (düşük kanıt düzeyi)[252,253]. Cochrane meta-analizinde[253], devamlı beslenmenin tam enteral beslenmeye geçişi bir gün geciktirdiği bildirilse de, yeni yapılan bir RKÇ' de, aralıklı ya da devamlı beslenme yöntemleri arasında tam enteral beslenmeye ulaşma zamanı açısından fark bulunmamıştır[254].

Aralıklı Bolus Beslenme:

Prematüre bebeklerin enteral beslenmesinde 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) yöntemleri kullanılmaktadır[253].

Aralıklı bolus beslenmede kullanılan iki yöntemi (graviteye bağlı bolus ve enjektöre basınç uygulayarak bolus) karşılaştıran tek bir çalışma olduğundan, iki yöntemin birbirine üstünlüğü konusunda kanıta dayalı yorum yapılamamıştır[254-256].

Aralıklı bolus beslenmede besinlerin verileceği optimal hız konusunda yeterli veri olmamakla birlikte 2 mL/dakika verilmesi önerilmektedir[257]. Enjektör ile basınçlı bolus yöntemi kullanılacak ise, kanıta dayalı olmamakla birlikte, 10-15 dakikada verilmesi önerilirken[258], DSÖ ise, bolus beslenmenin 10-30 dakika sürmesini tavsiye etmiş-

tir[259]. Bir saatlik uzatılmış yavaş infüzyon ile graviteye bağlı bolus beslenmeyi karşılaştıran bir çalışmada, tam enteral beslenmeye ulaşma süresi aynı, fakat yavaş infüzyon grubunda beslenme intoleransı daha az bulunmuştur[260].

Devamlı Beslenme:

Özellikle beslenme sorunları olan prematüre bebeklerde, devamlı beslemenin beslenme intoleransı, GÖR, apne, bradikardi ve tam enteral beslenmeye geçiş açısından daha faydalı olacağı düşünülmüşse de, beklenenin aksine devamlı beslenmenin avantajı gösterilememiş, hatta uzamış apne ve hipoksi ile ilişkili bulunmuştur[261]. Gastroözofageal reflüsü olan prematüre bebeklerde de devamlı beslenmenin daha avantajlı olacağı düşünülmekle birlikte, bu konuda öneri yapmak için yeterli çalışma yoktur[262].

Devamlı beslemenin, gastrointestinal emilim sorunu olan, intestinal cerrahi ertesinde ve transpilorik beslenen bebeklerde kullanılabileceği bildirilmektedir[262,263]. Ayrıca, aralıklı beslenmeyi tolere edemeyen doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde, devamlı beslenme yöntemi kullanılabilir, ancak buna geçmeden önce "yavaş bolus beslenme" (bir sonraki beslenme ile arada en az 1 saat olacak şekilde, bir saat süreyle verilmesi) denenebilir[260,264].

Devamlı beslemede en önemli sorun, lipid ve kalsiyum kaybıdır[265]. Bunun nedenleri, sütteki yağın çepere yapışması ve dansitesi az olan yağın üste çıkarak infüzyon sonunda enjektörde kalmasıdır. Bu sorunları engellemek için, en küçük boy enjektör seçilmeli, enjektöre sadece o öğün için planlanan miktar konmalı, enjektör dik yerleştirilmeli ve enjektör ile OGS arasındaki mesafe kısa olmalıdır. Enjektörde kalan süt, az miktarda steril su ile bebeğe verilmelidir[17].

Enteral beslenme yöntemleri için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 8'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+)[252-254,263,264,266].
2. Gastroözofageal reflüsü olan prematüre bebeklerde, aralıklı ya da devamlı beslenme yöntemlerinin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli çalışma yoktur (Kanıt düzeyi 2)[262].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

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

Tablo 8: Enteral Beslenme Yöntemleri-PICO ve Çalışmalar

Enteral Beslenme Yöntemleri	
PICO	**Popülasyon** – Prematüre ya da ÇDDA bebekler **Müdahale** – Enteral beslenmenin aralıklı verilmesi **Karşılaştırılan** – Enteral beslenmenin devamlı verilmesi **Sonuçlar** – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı, tam enteral beslenmeye geçiş
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	**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 yöntemi (devamlı, aralıklı graviteye bağlı bolus, infüzyon pompası ile bolus) - Süt tipi (AS, formül mama ve AS-formül mama karışık)
Anahtar kelimeler: Devamlı beslenme, aralıklı bolus beslenme, aralıklı yavaş bolus beslenme	

Devamı >

İlk yazar Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
Wang[252] 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
Premji[253] 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)
Dawson[256] 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
Kumar[254] 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

7.2. Beslenme Aralıkları Nasıl Olmalı?

Bebekler, bolus beslenmede, kısa aralıkla (1-2 saat ara ile) ya da daha uzun aralıklarla (3-4 saat ara ile) beslenirler[267]. Kısa aralıklarla beslenmede, öğün miktarı az olacağından daha iyi tolere edilebilir ve daha az mide distansiyonu yaratarak ciddi reflüyü azaltabilir. Uzun aralıklarla beslenmede ise, öğün başına daha fazla miktar verilmesi gastrik boşalımın uzamasına ve küçük bebeklerde beslenme intoleransına neden olabilir.

Bazı çalışmalarda beslenmenin 2 saat aralıklarla yapılmasının, 3 saat aralığa göre daha az mide distansiyonu, daha sık dışkılama, daha az hiperbilirubinemiye nedeni olduğu ve tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı gösterilse de, meta-analizlerde bu olumlu etkiler saptanmamıştır[266,268-271]. Bir meta-analizde, 2 saatte bir beslenmenin tam enteral beslenmeye geçiş süresini, beslenme intoleransını, NEK ve hipoglisemi oranlarını azaltmadığı, 3 saatte bir beslenen bebeklerin doğum ağırlığını daha erken yakaladıkları (çok düşük kanıt düzeyi), alt grup

analizinde ise, ADDA bebeklerin 2 saatte bir beslendiklerinde tam enteral beslenmeye daha erken geçtikleri bildirilmiştir[271]. Ünal ve ark.'larının çalışmalarında (n=100, < 32 hf, < 1250 g) da 2 saatte bir beslenmenin tam oral beslenmeye geçiş süresini kısaltmadığı gösterilmiştir[272]. Beslenme aralıklarının değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde, beslenmenin 2 ya da 3 saat ara ile yapılmasının tam enteral beslenmeye geçiş süresine ve diğer kısa dönem prognozlara etkisi gösterilmemiştir (düşük kanıt düzeyi)[270]. Bu nedenlerle hemşirelerin iş yoğunluğunun fazla olduğu ünitelerde ve bebeklerin daha az ellenmesi açısından, 3 saat aralarla beslenme tercih edilebilir.

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++)[266,269-272].
2. Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebeklerde 2 saat aralıkla beslenme, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırabilir (Kanıt düzeyi 2+)[270,271].

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).

8. PREMATÜRE BEBEKTE ENTERAL BESLENMEYE BAŞLAMA, ARTIRMA VE TAM ENTERAL BESLENMEYE GEÇİŞ

Beslenmenin AS ile erken başlanması, GİS'in ve intestinal floranın sağlıklı gelişimini sağlar; immüniteyi artırır; inflamasyonu ve NEK'i azaltır. Böylece, erkenden ve yüksek oranda besinin sağlanması, hem büyümeyi sağlar, hem de BPD, geç başlangıçlı sepsis, ROP ve nörogelişimsel gerilik gibi önemli morbiditeleri azaltır[8].

Erken enteral beslenmeye başlanması, uzun PB'nin getireceği kateter enfeksiyonu ve PB ilişkili kolestaz gibi birçok olumsuz durumu engeller[273,274]. Ancak yüksek riskli, ÇDDA ve ADDA bebeklerde, enteral beslenmeye başlama ve özellikle artırmanın nasıl olması gerektiği net değildir. Enteral beslenmeye erken başlanmasında fikir birliği olmasına karşın, özellikle 750 gram altı bebeklerde halen tartışmalıdır. Beslenmenin artırma hızı ve miktarı konusunda ise kesin öneride bulunmak için kanıtlar yeterli değildir[4,131,275]. **TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi 2024 Kitabı'na, 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.**

Prematüre bebeklerde beslenmenin başlanmasında ve ilerletilmesinde sık rastlanan sorunlar ve çekinceler Tablo 9'da sunulmuştur[8].

Tablo 9: Erken Enteral Beslenme Uygulamalarındaki Sorun ve Çekincelere Yönelik Çözüm Önerileri[8]

Sorun/Çekince	Öneriler
NEK veya SİP korkusu	Kanıta dayalı beslenme protokollerinin kullanımı
Dismotilite	Sedasyon ve paralitik kullanımının azaltılması
Kusma ve/veya karında şişkinlik	Solunumu bozan aşırı distansiyon veya NEK şüphesinde, non-invaziv ventilasyondan, invaziv ventilasyona geçilmesi Midenin dekomprese edilmesi Hemşirelik yaklaşımı (ör: midedeki havanın boşaltılması) Sürekli beslenme veya 2 saatte bir bolus beslenme Bolus beslenme infüzyon süresinin uzatılması Vücut pozisyonunun değiştirilmesi Hidrolize anne sütü güçlendiricisi kullanımı Transpilorik beslenme
Fazla miktarda gastrik rezidü	Rutin gastrik rezidü kontrolünün yapılmaması
Hemodinamik instabilite	PDA varlığında beslenmeye izin verilmesi (indometazin alıyorsa bile) Enteral beslenmenin başlatılıp başlatılamayacağını ve/veya devam edilip edilemeyeceğini belirlemek için ilaç kullanım eşiği (ör: vazopressin) de dahil olmak üzere üniteye özgü standardize beslenme rehberlerinin geliştirilmesi ve uygulanması

NEK: Nekrotizan enterokolit; PDA: Patent duktus arteriyozus; SİP: Spontan intestinal perforasyon

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

Amaç: Kolostrumun bukkal mukozaya verilerek, içerdiği immünolojik ve diğer koruyucu faktörlerin (Ig A, laktoferrin gibi), lenf dokusundan zengin orofarengeal bölgeden emilimi ile, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve NEK gibi morbiditelerin azaltılması amaçlanmaktadır. Bununla beraber, içerdiği oligosakkaridler ile bariyer fonksiyonu ve antioksidanlar (peroksidaz ve süperoksid dismutaz) ile immün hücrelerin korunmasına yardım eder, orofarengeal bölgede başlayan etkilerin ilerleyerek intestinal mukozaya kadar ulaşması ile sonuçlanır[276,277].

Uygulama: Doğum sonrası hemen başlanacak şekilde 0,2-0,5 mL kolostrum, 2-4 saatte bir ağız/yanak içine verilir; tercihan taze sağılmış ya da buzdolabındaki kolostrum insülin enjektörüne (1 mL'lik enjektör) çekilip, ucu çıkarılarak her iki taraftaki bukkal mukozaya akıtılır. Gavaj besleme ile aynı saate denk getirilmesi önerilir. Kolostrum 0,2 mL'den az ise steril su ile karıştırılabilir.

Süresi: Orofarengeal kolostrum (OFK) uygulanmasının, ne kadar süre devam ettirileceği net değildir. Yapılan çalışmalarda, OFK uygulama süresini 2-7 gün gibi kısa verenler olduğu gibi, oral beslenme zamanına kadar devam ettirenler de vardır[278-280]. Fu ve ark.'larının meta-analizinde 4 saatte bir olacak şekilde 8-10 gün verilmesi önerilmiştir[279]. Bu uygulamanın, bebek memeden emerek beslenene kadar sürdürülmesi uygun gibi görünmektedir (Düşük kanıt düzeyi).

Avantajları: 2000-2020 yılları arasında yapılan çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlerde, OFK uygulamasının NEK, geç başlangıçlı sepsis ve mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı etkisi görülmemiştir (düşük kanıt düzeyi)[278,281-284]. Bununla birlikte tam beslenmeye geçiş süresini kısalttığı (düşük kanıt düzeyi)[282,283] ve tükürükte ve serumda sekretuar IgA düzeylerini artırdığı (düşük kanıt düzeyi)[285,286] gösterilmiştir. Bu çalışmaların genel sonucu, OFK'nın NEK, geç başlangıçlı sepsis ve mortaliteyi azaltmadığı, ancak azalma eğilimi yarattığı yönündedir (düşük kanıt düzeyi)[232,281,283,287]. Çalışmalarda olgu sayısının az, uygulanan süt içeriği ve metodolojik farkların çok olması nedeniyle, bu erken meta-analizlerde olumlu etkileri gösterilememiş olabilir.

Nitekim yeni bir meta-analizde, OFK uygulamasının NEK, geç başlangıçlı sepsis ve VİP'i azalttığı ve tam enteral beslenmeye geçiş süresini kısalttığı bildirilmiştir[288]. Bir diğerinde NEK, geç başlangıçlı sepsis ve mortalite sıklığını azalttığı (orta kanıt düzeyi); BPD, ROP, İVK ve VİP sıklığını azaltabileceği (orta kanıt düzeyi), tam enteral beslenmeye geçiş süresini kısaltabileceği (düşük kanıt düzeyi) ve beslenme intoleransını azaltabileceği (çok düşük kalite

kanıt) gösterilmiştir[279]. Üçüncü bir meta-analizde de, NEK'te sınırda anlamlı azalma, kanıtlanmış sepsis ve mortalitede istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan azalma eğilimi görülmüştür[280]. Son iki yılda yayınlanan bu üç meta-analizin sonuçları, NEK te azalma yarattığı yönündedir[279,280,288].

En önemli ortak sonuç ise, incelenen hasta sayısı az olmasına rağmen hiçbir yan etki ya da aspirasyon ve/veya pnömoni dahil olmak üzere olumsuz bir olay görülmemiş olmasıdır[278,280,282-284,288]. Somatik yararlı etkilerinin yanında OFK uygulaması, ailenin erkenden süt getirme isteği ile aileyi bebeğin bakımına dahil etmekte ve maternal süt sağımını artırmaktadır. Bu nedenlerle, OFK uygulamasının prematüre bebeklerin rutin bakımının bir parçası olması gerektiği bildirilmiştir[288].

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

Prematüre bebeklerde orofarengeal kolostrum için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 10'da sunulmuştur.

Kanıtlar:

1. Orofarengeal kolostrum uygulanması, doğum sonrası hemen başlanacak şekilde 0,2-0,5 mL kolostrumun 2-4 saatte bir ağız/yanak içine verilmesidir (Kanıt düzeyi 1+)[278-280].
2. Kolostrum ile oral immünoterapinin prematüre bebeklerde, NEK, geç başlangıçlı sepsis ve mortaliteyi azaltıcı etkisi net değildir (Kanıt düzeyi 1+)[278,281-284,287]. 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[56,279,280,288].
3. Bildirilen herhangi bir yan etkisinin olmaması nedeniyle, prematüre bebeklere OFK verilmesi, duygusal ve immünolojik açıdan faydalı ve güvenilir görünmektedir (Kanıt düzeyi 1-)[56,278,280,282-284,288].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Orofarengeal kolostrum uygulamasına doğum sonrası hemen başlanmalıdır (A).
- Bebek emerek beslenene kadar sürdürülmesi düşünülebilir (D).

Tablo 10: Orofarengeal Kolostrum-PICO ve Çalışmalar

Orofarengeal Kolostrum	
PICO	**Popülasyon** – Prematüre ya da ÇDDA bebekler **Müdahale** – Orofarengeal kolostrum uygulaması (Bukkal kolostrum) **Karşılaştırılan** – Orofarengeal kolostrum uygulanmaması **Sonuçlar** – Mortalite, morbidite, büyüme, beslenme intoleransı
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	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) - 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) - Süt tipi (kolostrum, anne sütü)
Anahtar kelimeler: Orofarengeal kolostrum, bukkal kolostrum, oral immünoterapi	

Devamı >

Tablo 10: Orofarengeal Kolostrum-PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale Kolostrum/AS miktarı ve süresi	Sonuçlar
Nasuf[282] 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)
Panchal[281] 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
Tao[283] 2020 Çin Meta-analiz 9 RKÇ	< 34 hafta n=689	0,2 mL 2-7 gün	Hastanede yatış süresini azaltıyor
Alvarez[289] 2020 İspanya RKÇ	< 32 hafta n=100	0,2 mL/4 saatte bir 15 gün	NEK, geç sepsis azaltmıyor Pro-inflamatuar interlökinleri azaltıyor
Fallahi[290] 2021 İran RKÇ	< 1800 g n=156	Olgu grubu= 0,1 mL santrifüj edilen AS kreması Kontrol grubu= rutin bakım	NEK ve geç sepsisi azaltmıyor Mortaliteyi azaltıyor
Ma[287] 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
Ramos[291] 2021 Brezilya Meta-analiz 5 RKÇ	< 32 hafta n=764	0,2 mL/2-4 saatte bir	Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor
Maldonado[285] 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
Chen[286] 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

Devamı >

Tablo 10: Orofarengeal Kolostrum-PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale Kolostrum/AS miktarı ve süresi	Sonuçlar
Huo[288] 2022[288] 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
Slouha[284] 2023 Grenada Meta-analiz 25 RKÇ	< 37 hafta n=6752	0,2-0,5 mL	NEK, geç sepsis ve mortaliteyi azaltmıyor
Fu[279] 2023 Çin Meta-analiz 16 RKÇ	< 34 hafta n=1736	0,2-0,5 mL/2-8 saat-	NEK ve geç sepsisi azaltıyor VİP ve mortaliteyi azaltmıyor Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırıyor
Peng[280] 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: Ventilatör ilişkili pnömoni

8.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalıdır?

Enteral beslenmeye başlarken bebeklerin gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve risk gruplarına dikkat edilir (Tablo 14)[269,292].

8.2.1. Enteral Beslenmede Risk Grupları Nelerdir?

Prematüre bebeklerde küçük miktarlar ile trofik beslenmeye başlanmalı ve sonrasında bebeğin risk faktörleri belirlenerek uygun hızda artış yapılmalıdır. Prematüre bebekler risk faktörlerine göre yüksek, orta ve düşük riskli bebekler olarak ayrılır.

Yüksek Riskli Bebekler[17-19,293]

- Gebelik haftası < 28 hafta ve doğum ağırlığı < 1000 gram olan bebekler
- Prematüre SGA 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 Riskli Bebekler:

- 28-31 [6/7] hafta ve yüksek risk kriterlerini taşımayanlar

Düşük Riskli Bebekler:

- ≥ 32 hafta ve risk taşımayanlar

8.2.2. Risk Gruplarına Göre Enteral Beslenme Nasıl Başlanır?

Orta ve yüksek riskli bebeklere enteral beslenme, doğumdan hemen sonra minimal enteral beslenme (MEB) şeklinde başlanmalıdır[269,292].

Düşük riskli ve gestasyon haftası > 32 hafta olan bebeklerde beslenmeye 30-60 mL/kg ile başlanabilir. Bir meta-analizde (4 RKÇ, n=393), düşük riskli ÇDDA bebeklere, postnatal ilk saatlerde tam enteral beslenme (80 mL/kg/gün) başlanmış ve erken total enteral beslenmenin, 1000-1200 gram üzerinde olan bebeklerce iyi tolere edildiği, geç sepsis oranının düştüğü, tam enteral beslenmeye ve doğum ağırlığına daha erken ulaşıldığı, hastanede yatış süresinin de kısaldığı bildirilmiştir[294]. Erken tam enteral beslenmenin değerlendirildiği 2020 Cochrane meta-analizinde (6 çalışma, n=595, 1000-1500 g), MEB ile karşılaştırıldığında her ne kadar NEK oranlarında fark görülmese de, kanıtların erken tam enteral beslenmenin büyüme ve NEK üzerine etkisini göstermede yetersiz olduğu belirtilmiştir[295]. İngiltere' de 30-33 hafta arasındaki bebeklere postnatal ilk gün parenteral sıvı verilmeden tam enteral beslenme başlanması (60 mL/kg/gün) ile kademeli artırmanın karşılaştırıldığı FEED1 çalışması halen hasta alımına devam etmektedir[296].

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

Amaç; bebeği değil, bağırsağı beslemektir. Yapılan çalışmalarda, doğum sonrası 3-4 gün beslenmeyen bağırsakta atrofi geliştiği ve enzimatik aktivitenin azaldığı görülmüştür[297-300]. Erken küçük volümlerle başlanan enteral beslenme, bağırsak kan akımını, motiliteyi ve gastrointestinal hormonların salınımını artırır; intestinal epitel büyümesini hızlandırır ve yararlı mikrofloranın yerleşmesini sağlar[292].

Prematüre bebeklerde MEB' in avantajları Tablo 11' de özetlenmiştir. Nekrotizan enterokolit riskini artırma korkusuyla aç bırakılan bebeklerle kıyaslandığında, MEB' nin gastrointestinal maturasyonu hızlandırdığı, PB' ye bağlı metabolik komplikasyonları azalttığı, NEK riskini ve mortaliteyi artırmadığı bildirilmiştir[301].

Tablo 11: Minimal Enteral Beslenmenin Aç Bırakmaya Göre Avantajları[269,275,292,301,302]

Minimal Enteral Beslenmenin Aç Bırakmaya Böre Avantajları
Doğum ağırlığını daha kısa sürede yakalama
Beslenme toleransında artış
Parenteral beslenme süresinde kısalma
Enzim matürasyonunda artış
İntestinal geçirgenlikte azalma
Gastrointestinal motilitede düzelme, iyileşme
Hormonal yanıtların olgunlaşması
Mineral absorbsiyonunda ve mineralizasyonda artış
Fototerapi süresinde kısalma
Kolestaz sıklığında azalma

Minimal Enteral Beslenmeye Ne Zaman Başlanmalıdır?

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 14)[269,292,303,304]. Minimal enteral beslenmeye erken (ilk 72 saat) başlamanın, geç (> 72 saat) başlamaya göre, mortaliteyi azalttığı, sepsis riskini azaltabileceği, NEK ve İVK riskini ve beslenme intoleransını artırmadığı gösterilmiştir[305,306].

Bebekte düşük APGAR skoru, asidoz, RDS, PDA ve hemodinamik instabilite olduğunda dahi MEB, ilk 96 saatten daha geç başlanmamalıdır[302].

Özellikle mikro prematüre bebeklerde (< 750 g) MEB başlangıç zamanı, miktarı ve süresini değerlendiren çalışmalar çok azdır. Bu bebeklerde bağırsaktaki enzim eksiklikleri, enterik sinir sisteminin daha immatür olması ve buna bağlı olarak da bağırsak dismotilitesinin daha fazla olması, MEB başlanmasında ve artırılmasında daha dikkatli olmayı gerektirmektedir[269,293]. Bir çalışmada, 10-14 gün açlıktan sonra MEB başlanmış ve 7 gün devam edilmiştir. Bu çalışmada, MEB sonrası enteral beslenmenin yavaş artırılması (< 10 mL/kg/gün) ile NEK, cerrahi NEK ve NEK-ölüm birlikte sonlanımında belirgin azalma görülmüştür[307]. Ancak metabolik kemik hastalığı ve kolestazda artış saptanmıştır. Mikro prematüreler için, kanıt düzeyi yüksek olmayan tek bir çalışma ile MEB ve beslenmenin başlanmasının geciktirilmesini önermek halen mümkün değildir, ancak dikkatli olunmalıdır.

Doppler ultrasonografi (USG)' de UADS akım kaybı/ters akım veya İUBK olan ÇDDA bebekleri de içeren çalışmaların meta-analizinde, erken MEB' in NEK ve mortalite riskini artırmadığı saptanmıştır. Sadece, bağırsak perfüzyonunda azalma yaratabilecek kritik hastalıklar, intestinal obstrüksiyon ya da ileus olan olgularda MEB kontrendikedir[304,308,309]. Bebekte umbilikal kateter olması ve vazopressör ilaç veriliyor olması, MEB için kontrendikasyon değildir[17,309,310].

Minimal Enteral Beslenmede Miktar, İçerik ve Beslenme Aralığı Nasıl Olmalıdır?

Önerilen miktar 12-24 mL/kg/gün' dür (Tablo 14)[275,292]. İlk tercih anne sütü (kolostrum) olup, kolostrum temini için 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. Özellikle anne ile bebeğin beraberliği ve ten tene temasını erken dönemde sağlamak, AS' nin erken verilebilmesine yardımcı olur[311,312]. Anne sütünün ilk 72 saatte elde edilememesi durumunda, MEB' e PF (dilüe edilmeden) ile başlanabilir. Anne sütünü daha uzun süreli beklemek yerine, MEB' e PF ile başlanmasının prognostik açıdan zararı olmayacağı gösterilmiştir[313]. Proteini hidrolize edilmiş formüllerin, beslenme intoleransı ve NEK' i azaltıcı etkisi bulunmadığından PF' lerin yerine kullanılması önerilmemektedir[269,314].

Minimal enteral beslenmenin, doğum ağırlıklarına göre beslenme aralıkları: < 750 gram 4-6 saatte bir, 750-1000 gram 3-4 saatte bir, < 1250 gram doğan prematüre bebeklerde 2 saatte bir, daha büyük prematürelerde ise 3 saatte bir yapılması önerilmektedir[263,293].

Minimal Enteral Beslenmeye Ne Süre Devam Edilmeli ve Beslenme Ne Zaman Artırılmalıdır?

Minimal enteral beslenme süresi hakkında çeşitli görüşler vardır. MEB en fazla 1-3 gün sürdürülüp, bebek tolere ediyorsa beslenme artırılmaya başlanmalıdır.

Cochrane meta-analizinde, MEB' in 4 günden uzun sürdürülmesinin, NEK riski ya da mortalitede azalma yaratmadığı ve geç sepsiste artışa neden olduğu gösterilmiştir[315].

Üç günden kısa MEB yapılan bebeklerin, daha uzun MEB yapılanlara göre, tam oral beslenmeye daha erken geçtikleri, NEK ve mortalite sıklığının da benzer olduğu görülmüştür[316]. Erken progresif beslenme (1 günlük MEB sonrası artırma) yapılan bebeklerde, 4 günlük MEB sonrası artırma yapılanlara göre PB ve santral yol gereksinimi azalmış, ancak sepsis, büyüme geriliği ya da ölüm veya NEK birleşik oranlarında farklılık görülmemiştir[317].

Minimal enteral beslenmeyi uzatmanın riskli bebeklerde (SGA, UADS akım kaybı/ters akım olan) de, erken artırmaya göre, mortalite, NEK ve geç başlangıçlı sepsise olumlu etkisi görülmemiştir[308]. Ancak, ADDA bebeklerde MEB süresinin uzatılması ve artırmaya daha geç başlanması önerilmiştir[318].

Prematüre bebeklerde MEB için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 12' de 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+)[269,292,303,302].
2. Erken (ilk 72 saatte) başlanan MEB' in mortaliteyi azalttığı (Kanıt düzeyi 1+), sepsis riskini azaltabileceği (Kanıt düzeyi 1-), NEK ve İVK riskini artırmadığı (Kanıt düzeyi 1-), beslenme intoleransı ve doğum ağırlığını yakalamaya etkisinin çok az olduğu (Kanıt düzeyi 2++) gösterilmiştir[305,306].
3. Doğumdan itibaren aç bırakma ya da herhangi bir süre MEB yapmanın, hemen beslenmeye başlayıp artırmaya göre kesin bir avantajı bulunmamıştır (Kanıt düzeyi 1+)[275,303,308,315-317].
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+)[269,293,307,318].

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).

Tablo 12: Minimal Enteral Beslenme- PICO ve Çalışmalar

Minimal Enteral Beslenme	
PICO	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
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	Müdahalenin zamanı – Doğum ile 7 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 mL/kg/gün vs ≥ 15 mL/kg/gün) -Süt tipi (Anne sütü, formül mama ve anne sütü-formül mama karışık)
Anahtar kelimeler: Minimal enteral beslenme, erken enteral beslenme, trofik besleme	

Devamı>

Tablo 12: Minimal Enteral Beslenme- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
Morgan[303] 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
Salas[316] 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
Salas[317] 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
Kwok[308] 2019 İngiltere Meta analiz 10 RKÇ	ADDA SGA UADS akım kaybı 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
Young[315] 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)
Chitale[305] 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)
Bozkurt[319] 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
Gao[306] 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
Boscarino[301] 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

8.3. Enteral Beslenme Nasıl Artırılır?

Trofik beslenmeden enteral beslenmeye geçiş zamanı ve hızı ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Yavaş geçiş, büyüme ve nörogelişimi olumsuz etkilerken[23], hızlı geçiş ise beslenme intoleransı, NEK ve aspirasyon riski nedeniyle klinisyenleri temkinli olmaya itmekte ve beslenmenin artırılmasında risk gruplarına göre protokoller belirlenmektedir.

Ekstrauterin büyüme kısıtlılığının (EUBK) en sık geliştiği bu kritik dönemde, enteral beslenme, PB ile desteklenerek, hedeflenen protein ve non protein kalori verilmelidir[320].

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, AGA) enteral beslenmenin daha erken artırılmaya başlanması önerilmektedir (düşük kanıt düzeyi)[275,305,315].

Cochrane meta-analizinde (2022) (14 RKÇ, n=1551 bebek, yarısı İUBK), 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[315].

Artırmayı Hangi Miktarlarda Yapalım? Hızlı mı, Yavaş mı Artıralım?

Yavaş artırma, enteral alımı günlük 12-24 mL/kg artırmayı tanımlar[302,321] ve düşük volümlerle bağırsak motilitesini düzenleyerek NEK riskini ve beslenme intoleransını azaltmayı hedefler. Hızlı artırma ise, beslenmede günde 30-40 mL/kg artış yapılmasıdır[321].

Yavaş ve hızlı ilerletmeyi karşılaştıran çalışmaların Cochrane meta-analizinde (2021) (14 RKÇ, n=4033, ÇDDA), enteral beslenmeyi yavaş (24 mL/kg/gün) ilerletmenin, daha hızlı (30-40 mL/kg/gün) artırmaya göre NEK, ölüm ve beslenme intoleransını azaltmadığı gösterilmiştir. Beslenmeyi yavaş ilerletmek invaziv enfeksiyon riskini hafifçe artırmıştır. Erken beslenen ve daha hızlı artırılanlarda doğum ağırlığına ulaşma ve tam enteral beslenmeye geçiş daha erken olmuştur[321].

Cochrane meta-analizine alınan hastaların yaklaşık yarısını oluşturan SIFT (Speed of Increasing milk Feeds Trial) çalışmasında (çok merkezli RKÇ, < 32 hafta, < 1500 g, n=2804, %20'si UADS akım bozukluğu ve SGA bebek), yavaş artırış (18 mL/kg/gün) ile hızlı artırış (30 mL/kg/gün) karşılaştırıldığında, ölüm, NEK ve geç sepsis açısından fark saptanmamıştır[322].

Gebelik yaşı 35 haftadan ve doğum ağırlığı 2000 gramdan küçük 680 bebeği içeren 6 çalışmanın meta-analizinde, yavaş (20 mL/kg/gün'e kadar) ve hızlı artırışın (30 mL/kg/gün'e kadar) beslenme intoleransı ve NEK sıklığına etkisi saptanmamıştır. Ancak çalışmalarda yavaş artırış tanımı 10-15-20 mL/kg/gün gibi farklı miktarları içerirken, hızlı artırış gruplarında da 20-30-35 mL/kg/gün gibi farklı değerlerde artırışların aynı tanımda yer aldığı görülmektedir. Hızlı artırılanlarda doğum ağırlığını yakalamanın 3,7 gün daha kısa, tam beslenmeye geçişin 2,8 gün daha erken olduğu bulunmuştur. Hızlı artırmanın erken taburculuğu sağlayabileceği ve sağlık maliyetlerini düşürebileceği öne sürülmüştür[323].

Hastanede yatan prematüre ve DDA bebekler için DSÖ 2022 beslenme önerilerinde, beslenmenin günde 30 mL/kg'a kadar artırılmasını önermiş, AS veya formül mama ile beslenmede farklı hızda artış önermek için veri ve kanıtların yetersiz olduğunu bildirmiştir[131].

Meta-analizlerle, beslenmenin hızlı artırılmasının, yakın dönem sonuçlara olan olumlu etkileri gösterilirken[321,323], yeni çalışmalarda uzun dönem sonuçları verilmeye başlanmıştır. SIFT çalışmasında, günde 30 mL/kg veya 18 mL/kg artırış yapılan bebeklerde düzeltilmiş 24. ayda orta veya ağır nörogelişimsel sorunlar açısından fark bulunmamıştır. Ancak hızlı artırılan ve özellikle tek başına formül mama alan grupta daha belirgin olacak şekilde, orta ağır motor problemlerin arttığı gözlenmiştir (zayıf kanıt)[324]. Araştırıcılar, hızlı ilerletilen gruptaki kötü gelişimsel sonuçların, diyafram basısına bağlı gelişen kardiyorespiratuvar problemlerdeki artışa bağlanabileceğini düşünmüşlerdir[324]. Salas ise bu sonucu, geçiş döneminde enteral protein alımının yetersizliğine bağlamıştır[302]. Yang ve ark.'ları (2022) önemli bir kısmını SIFT çalışmasına alınan bebekleri içeren meta-analizlerinde (12 RKÇ, n=4291), beslenmenin hızlı (> 30 mL/kg/gün) artırıldığı grupta, yavaş (< 30 mL/kg/gün) artırılan gruba göre artmış nörogelişimsel risk olduğunu (düşük kanıt düzeyi) bildirmişlerdir[325]. Yang'ın meta-analizinde, sadece bir çalışmada ağırlıklı olarak formül mama kullanıldığı ve formül mama ile beslenen bebeklerde artırış hızı konusunda

bir sonuca varılamadığı belirtilmiştir[325]. Sonuç olarak ağırlıklı olarak formül mama ile beslenen bebeklerde yavaş artırış hızının seçilmesi konusunda veriler yetersizdir.

SIFT çalışmasında ayrıca ekonomik olarak da, beklenenin aksine hızlı artırma maliyet etkin bulunmamıştır[322].

Başlangıç günü ve günlük artırış hacmi açısından farklı yöntemlerin karşılaştırıldığı ve 39 çalışmayı (n=6982 bebek) içeren bir diğer ayrıntılı 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 (çok düşük kanıt düzeyi)[326].

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[275,294].

Yüksek Riskli Bebeklerde Artırış Hızı Nasıl Olmalıdır?

Birçok çalışma ve meta-analizde ADDA, İUBK veya SGA olan bebeklerde de, enteral beslenmeyi yavaş ilerletmenin, daha hızlı artırmaya göre NEK, ölüm ve beslenme intoleransını azaltmadığı gösterilmiştir[321,327]. Riskli (SGA, UADS akım kaybı/ters akım olan) bebeklerde, erken artırmanın mortalite, NEK ve geç başlangıçlı sepsise etkisi görülmemiştir[308,328].

Hızlı artırışı öneren meta-analizlerde genellikle yüksek riskli bebekler çalışmalardan çıkarılmış ya da çok küçük sayılarda temsil edilmişlerdir. Bu nedenle, bu bebek grubunda kesin önerilerde bulunmak için yeterli veri yoktur [269,293]. Viswanathan ve ark.'ları, tarihsel kontrolle yaptıkları çalışmalarında, mikro prematüre bebeklerde (< 750 g), 10-14 günlük açlık ardından yavaş enteral beslenme (7 gün süreli uzun MEB sonrası < 10 mL/kg/gün ile yavaş artırış) protokolü uygulamışlar, tam enteral beslenmeye çok geç ulaşmakla birlikte NEK, cerrahi NEK ve NEK-ölüm birlikte sonlanımında belirgin azalma saptamışlardır. Ayrıca, bu çalışmada, yavaş artırma ile geç sepsiste artış görülmemiş ve hastane yatışı uzamamıştır, ancak metabolik kemik hastalığı ve kolestazda artış saptanmıştır[307]. Bu nedenlerle yüksek riskli olarak tanımlanan bebeklerde, enteral beslenme daha yavaş ve dikkatli artırılmalı ve bebeğin kliniği dikkate alınmalıdır[131,269,293,329].

Prematüre bebeklerde enteral beslenmenin artırılması için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 13' 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 riskini artırdığı bulunmuştur (Kanıt düzeyi 1)[315].
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+)[275,321,322]. Ancak yüksek riskli bebeklerden < 1000 gram ve özellikle < 750 gram olan prematürelerde beslenme daha yavaş artırılmalıdır (Kanıt düzeyi 2-)[131,269,293,302,307,329].
3. Hızlı artırmanın, beslenme intoleransını artırıcı etkisi yok ya da azdır (Kanıt düzeyi 1-)[321-323,325]. Beslenmeyi hızlı artırma, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, doğum ağırlığını yakalama ve hastanede yatış süresini kısaltır ve invaziv enfeksiyonların sıklığını azaltabilir (Kanıt düzeyi 1+)[321,325].
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)[326].
5. Hızlı artırmanın, nörogelişimsel sonlanım üzerine etkileri belirsizdir, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır (Kanıt düzeyi: 1-)[23,324,325].

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 14'te verilen öneriler doğrultusunda yönetilebilir (D).
- Özellikle 1000 gram altı bebeklerde, beslenme bebeğin klinik durumu ve riskleri de göz önünde bulundurularak yavaş artırılmalıdır (B).

Tablo 13: Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar

Enteral Beslenmenin Artırılması	
PICO	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
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	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 ≥ 30-40mL/kg/gün) -Süt tipi (anne sütü, formül mama ve anne sütü-formül mama karışık)
Anahtar kelimeler: Enteral beslenmeyi artırma, erken enteral beslenme artışı	

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	**Popülasyon n=hasta sayısı**	**Müdahale ve süresi**	**Sonuçlar**
Karagöl[330] 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

Devamı >

Tablo 13: Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
Viswanathan[331] 2015 USA Retrospektif Olgu-kontrol	< 32 hafta %25'i SGA < 750 g 750-1000 g n=419	Yeni protokol: 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 (12x1mL) sonra her gün öğün başı 0,5mL artış Eski protokol: <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
Raban ve Modi[327] 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
Ahmed[332] 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
Tewari[333] 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 artırış Geç besleme: İlk 5-6 MEB' den sonra 10–15 mL/kg/gün artırış	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
Salas[317] 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
Dorling[324] 2019 SIFT (Speed of Increasing Feeds Trial) İngiltere RKÇ	< 32 hafta %35'i <1000g %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

Devamı >

Tablo 13: Enteral Beslenmenin Artırılması- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=hasta sayısı	Müdahale ve süresi	Sonuçlar
Oddie[321] 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)
Ramaswamy[326] 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 volum, < 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)
Canlas-Gubat[323] 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^2 = %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
Yang[325] 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 zamanının kısaltıyor (yüksek kanıt düzeyi) Hızlı artırma, hastane yatış süresini kısaltıyor (orta kanıt düzeyi) Hızlı artırma-nörogelişimsel bozukluğu hafifçe artırabilir
Young[315] 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

8.4. 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 14' te verilmiştir.

Tablo 14: 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 [a]	**Yüksek risk**		**Orta risk**	**Düşük risk**
Gestasyonel yaş	**< 28 hafta**		**28 - 31 [6/7] hafta**	**≥ 32 hafta**
Doğum ağırlığı	**< 750 g**	**750 - 999 g**	**1000 - 1499 g**	**≥ 1500 g**
MEB' e Başlangıç [b]	MEB [c]	MEB	MEB/EB [d]	EB
Miktar (mL/kg/gün) [b,e] **İlk 48 saat** **48-96 saat**	 10 10-15	 10-20 15-20	 20-30 ardından artırılabilir	 30-60 ardından artırılabilir
MEB' de Beslenme Aralığı (Saatte bir)	4-6	3-4	3	3
MEB süresi (saat)	48-96 [f]	48-72	0-24	EB başla ve artır
EB' nin Artırılması [e,g] (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

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[329].
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[326].
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.

8.5. 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 artırılmaz. Güçlendirilmiş AS veya PF alanlarda günde 150 mL/kg yeterli olabilir[34,75,275].

Tam enteral beslenmede hedeflenen miktara ulaşma süresi, < 1500 gram bebeklerde 12-15 gün, ≥ 1500 gram bebeklerde 3-8 gün içinde olarak önerilmektedir[293].

8.6. Tam Enteral Beslenmeye Ulaşma Süresini Kısaltan Stratejiler Nelerdir?

Tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırmaya yönelik stratejiler şunlardır[56,131,334,335]:

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

8.7. Beslenme İntoleransı Tanısı ve İzlemi Nasıl Olmalıdır?

Yenidoğanlarda beslenme intoleransı, GİS'in anatomik ve fonksiyonel immatüritesi ile ilişkili bir durumdur, ancak klinik bulgular daha ciddi gastrointestinal patolojilerle örtüşebilir[336]. Beslenme intoleransı tanısı, enteral beslenmeye geçişi yavaşlattığından daha uzun süre PB ve santral kateter kullanımına yol açarak, hastanede kalış süresinin uzamasına ve beraberinde, sepsis, kolestaz gibi sorunların gelişmesine, malnütrisyona ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlara yol açabilir[336-338].

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[339]. Ayrıntılı bilgi için ***Bakınız TND - NEK Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021***.

Antenatal magnezyum sülfat uygulamasına bağlı olarak gelişen hipermagnezemi, prematüre bebeklerde erken beslenme intoleransı ile ilişkili bulunmuştur[340,341]. Ancak, yeni bir meta-analizde, bu ilişki desteklenmemiştir[342].

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[343].

Bu kitapta, 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[344].

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

8.7.1. Beslenme İntoleransını Nasıl Değerlendirelim?

Beslenme intoleransı tanısını koymak güçtür. Tablo 15'te beslenme intoleransının klinik değerlendirmesinde yararlı olabilecek sorular yer almaktadır[302].

Tablo 15: Beslenme İntoleransının Klinik Değerlendirmesi

Beslenme İntoleransının Klinik Değerlendirmesi	
Beslenme	Hiç formül mama aldı mı? Beslenme miktarı nedir ve artırılabiliyor mu?
Motilite	Bağırsak sesleri hipoaktif veya yok mu? Bağırsak ansları belirgin görülüyor mu? Renk değişikliği ile birlikte abdominal distansiyon var mı? Karın çevresinde artış oldu mu? Kabızlık var mı? Kanlı dışkılama var mı?
İskemi	İdrar çıkışı az mı? İnotrop desteği alıyor mu? Laktat değeri yüksek mi? Hipotansiyon belirtileri var mı?
Sepsis	Kalp hızında değişiklik var mı? Oksijen ihtiyacında göreceli bir artış var mı? Apne ve bradikardi sıklığında artış var mı?

8.7.1.1. Gastrik Rezidü Takibi Yapalım mı?

Gastrik aspirasyonun GR volümünü doğru yansıtmadığının ve gastrik boşalmanın bebeğin matüritesi, aldığı ilaçlar, beslenme içeriği ve yöntemi, bebeğin pozisyonu, sondanın boyutu/pozisyonu ve bebeğin klinik durumundan etkilenebileceğinin bilinmesine rağmen, birçok merkezde GR volümü ölçümlerine devam edilmektedir[275,344-346].

Yedi çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, GR miktarının sağ yan ve yüzüstü pozisyonda, sol yan ve sırtüstü pozisyona göre daha az olduğu, yani mide boşalmasının hızlandığı gösterilmiştir[347]. Ancak sağ yan pozisyonun alt özofagus sfinkter gevşemesini ve GÖR'ü artırdığı akılda tutulmalıdır[348].

Başka bir meta-analizde (5 çalışma), rutin GR takibinin, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ile PB süresini uzattığı, invaziv enfeksiyon riskini artırdığı (orta kanıt düzeyi), doğum ağırlığına ulaşma süresini uzattığı ve beslenmeye ara verilme sıklığını artırdığı, taburculuk öncesi herhangi nedenle mortalite üzerine çok az etkili/etkisiz olduğu bildirilmiştir (düşük kanıt düzeyi)[291]. Ayrıca rutin GR takibinin NEK gelişimi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir[349,350]. Bunun yanısıra, rezidü kontrolü sırasında uygulanan aspirasyon, mide mukozasına hasar verebilir; mide asidi ve enzimlerinin kaybına yol açabilir[275,339].

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[19,275,293,339,344].

8.7.1.2. 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[318,330,351,352].

8.7.1.3. Gastrik Rezidünün Renginin Önemi Var mıdır?

Rezidünün rengi ile NEK ilişkisini inceleyen bir olgu-kontrol çalışmasında hemorajik rezidünün NEK için öngördürücü olduğu, rezidünün safra renginde olmasının ise önemsiz olduğu bildirilmiştir[353]. Özellikle klinik bulguların eşlik ettiği giderek artan veya persiste eden koyu renkli safra veya kan içeren rezidüler dikkate alınmalıdır (Şekil 4)[18,353].

Şekil 4: Gastrik Rezidü Renkleri[18]

8.7.1.4. Gastrik Rezidü Bakıldığında Gelen İçerik Geri Verilmeli midir?

Gastrik rezidü kontrolü sırasında aspire edilen mide içeriğinin geri verilmesinin, NEK, taburculuk öncesi herhangi bir nedenle mortalite, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, PB süresi ve yatış sırasında kilo alımı üzerine çok az etkili veya etkisiz olduğu bildirilmiştir (düşük kanıt düzeyi)[354]. Safra asitlerinin kaybı nedeniyle, aşırı kan içermediği takdirde, rezidünün geri verilmesi düşünülebilir[19,355].

8.7.1.5. Karın Çevresi Ölçümü Beslenme İntoleransının Takibinde Kullanılabilir mi?

Abdominal distansiyon, prematüre bebeklerde karın çevresinde artış veya bağırsak anslarında genişleme olarak tanımlanan yaygın bir belirti olup, klinik veya radyolojik olarak değerlendirilebilir. Abdominal distansiyon, non-invaziv solunum desteği alan bebeklerde de sık görüldüğünden, beslenme intoleransını öngörmede değeri düşüktür[344].

Karın çevresi ölçümü ile GR takibinin karşılaştırıldığı çalışmalar, karın çevresi takibi yapılan bebeklerde tam enteral beslenmeye geçişin daha erken olduğunu, NEK sıklığının benzer olduğunu göstermiştir[356,357].

8.7.1.6. Bağırsak Sesleri Beslenme İntoleransının Değerlendirilmesinde Kullanılabilir mi?

Motilite ve bağırsak sesleri, oskültasyonun zamanlaması ve beslenme durumuna bağlı olarak hastalar arasında değişiklik gösterir; ayrıca bağırsak seslerinin değerlendirilmesinde hekimler arasında da değişkenlik olabilir[357,358]. Bu nedenle tek başına beslenme intoleransını tanımlamada değerli değildir, ancak beslenme intoleransının diğer bulguları ile birlikte kullanılabilir.

8.7.1.7. Kusma Beslenme İntoleransının Bulgusu mudur?

Kusma sadece beslenme intoleransına özgü olmayıp, farklı etiyolojiler sonucunda da olabilir. Prematüre bebeklerde, GİS immatüritesi nedeniyle, mide boşalması ve gastroduodenal motilite zayıf, GÖR daha sıktır. Gastroözofageal reflüye bağlı regürjitasyon beslenme intoleransının göstergesi değildir[336].

Kusma içeriğinin rengi de, beslenme intoleransı için spesifik değildir. Term bebekte safralı kusma, bağırsak obstrüksiyonu açısından uyarıcı olabilirken, prematüre bebeklerde safralı kusma gastroduodenal motilite azlığı ve GÖR'e bağlı olabilir[339,359].

8.7.1.8. Gaita Özelliklerine Dikkat Edilmeli midir?

Prematüre bebeklerde spontan mekonyum çıkışı uzayabilir. Mekonyum çıkışında gecikme, enteral beslenmede gecikme ile ilişkilendirilmiştir[360,361]. Gecikme, distal bağırsak obstrüksiyonundan kaynaklanabileceği gibi, immatür bağırsak motilitesi veya doğumdan sonraki ilk günlerde enteral beslenmenin sınırlı olmasına (veya hiç olmamasına) bağlı olabilir[362,363].

Gaitada kan bulunması NEK açısından endişe verici olabilir; ancak spesifik değildir. Gaitada kan varlığı inek sütü proteini kaynaklı enterokolitin bir işareti olabileceği gibi[364], anal fissür, rektal uyarı veya lavman/fitil kullanıma bağlı travmaya sekonder olarak da görülebilir. Gaitada gizli kan, OGS kullanımına bağlı da saptanabilir. Bu nedenle, rutin olarak gaitada gizli kan testi spesifik değildir ve NEK gibi patolojileri öngördürmez[339,365].

8.7.1.9. Lavman Beslenme Toleransını Artırır mı?

Prematüre bebeklerde, bağırsak motilitesi ve nörotransmitterlerin immatüritesine sekonder mekonyum çıkışının uzun sürmesi veya olamaması nedeniyle tam enteral beslenmeye geçiş gecikebilir. Atılamayan mekonyum, bağırsakta mekanik obstrüksiyon yaratır; hastane yatışı ve PB süresini uzatarak enfeksiyon riskini artırır. Mekonyum pasajının erken olmasının beslenme toleransını artırdığı gösterilmiştir[362]. Mekonyum çıkışını kolaylaştırmak için, farklı çalışmalarda karın masajı, rektal uyarı, oral kontrast madde ve lavman önerilmiş[366,367], içlerinden pratikte en çok kullanılan serum fizyolojik veya gliserin ile lavman olmuştur.

Gliserin lavmanların enteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı bildirilmekle birlikte[362], NEK (≥ Evre 2) riskinde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür[368]. Gliserin lavmanlar, mikrobiyotayı bozarak veya uygulamanın yarattığı mekanik zararlanma ile NEK'e duyarlılığı artırır[369]. Meta-analizlerde ve yeni yayınlanan bir anket çalışmasında, gliserin lavman uygulaması ile NEK sıklığının değişmediği görülmüştür[370-372].

Farklı lavman maddeleri (serum fizyolojik, gliserin, kontrast madde) ve uygulamalarını değerlendiren bir meta-analizde de, NEK riskinde artış gösterilmemiştir[367]. Son yıllarda, erken postnatal yaşlarda uygulanan serum fizyolojik ve gliserin lavmanı karşılaştıran çalışmalarda, lavman gruplarında ciddi NEK olguları görülmemiştir[373]. Serum fizyolojik ile lavman yapılan bebeklerde, hiç yapılmayan gruba göre NEK oranları daha düşük bulunmuştur[374]. Gliserin lavman ve NEK ilişkisi kesin kanıtlanamamakla beraber, kullanımı ile ilgili endişeler devam etmektedir[369].

Olgu sayısı yüksek bir RKÇ'de, postnatal 48. saatten sonra mekonyum tamamen boşalıncaya kadar (gaita rengi sarıya dönene kadar) AS veya serum fizyolojik ile günde 2 kez yapılan (5 mL/kg) lavman uygulaması karşılaştırılmış ve bebeklerde AS ile yapılan lavmanların güvenli olduğu, mekonyumun temizlenmesi ile tam enteral beslenmeye geçiş süresini kısaltmada serum fizyolojik lavmandan daha etkili olduğu, NEK ve diğer morbidite oranlarında iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür[375]. Ancak AS ile lavman yapılan gruptaki 4 olguda anal ve kolorektal zararlanma olduğu bildirilmiştir.

Mikro prematüre (22-24 hafta) bebeklerde NEK sıklığının %10-12 olarak bildirildiği Japonya'da, NEK'i önlemek için kanıta dayandırılmadan klinisyen deneyimi olarak %25 gliserin solüsyonu (2 mg/kg) ile günde 2-3 kez lavmanın uygulandığı belirtilmektedir[376].

Sonuç olarak, AS, serum fizyolojik veya gliserin ile lavman yapılmasının yararları ve riskleri konusunda yeterli bilgi birikimi ve kanıt yoktur. Bununla birlikte, özellikle İVK riskinin yüksek olduğu ilk 3 günde lavman uygulamasının daha çok sayıda RKÇ'ye dayanarak önerilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

8.7.1.10. Apne, Bradikardi ve Desatürasyon NEK Gelişimini Ön Gördürür mü?

Sonda ile besleme, bebeklerde beslenme sonrası oksijen tüketiminde geçici bir artış, oksijenasyonda azalma, kalp atım hızında artış, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve akciğer hacminde azalma gibi bazı fizyolojik etkilere neden olabilir[339]. Sonda ile yavaş bolus (yerçekimi yoluyla) beslemeye göre, sonda ile hızlı bolus (enjektörle itme yoluyla) şeklinde beslemenin daha hızlı uygulanmasının, beslenme sonrası solunum hızını artırdığı ve kalp hızını azalttığı gösterilmiştir[256]. Bu kardiyorespiratuvar olayların, mideye verilen besinin neden olduğu hacim değişimiyle ilgili olduğu varsayılmaktadır. Hızlı gastrik beslenme, özellikle ÇDDA bebeklerde bradikardi ve apne ile sonuçlanan vagal stimülasyona da yol açabilir[377].

Apne, bradikardi ve desatürasyon beslenme intoleransı için spesifik olmayıp farklı durumlarla ilişkili olabilir[339] ve NEK'e özgün diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

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

Nekrotizan enterokolit şüphesinde sıklıkla düz radyografi ve USG'den faydalanılmaktadır. Yorumlama güçlüğü ve radyasyon maruziyeti direkt grafinin dezavantajları arasındadır. Ultrasonografi, NEK şüphesinde yol gösterici olabilir[339].

Sonuç olarak, yenidoğanda beslenme intoleransı tanısını koymak güçtür. Yukarıda bahsedilen bilgileri bir arada bulunduran skorlama sistemlerinin kullanılması yol gösterici olabilir *(**Bakınız TND - NEK Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021**)*.

Prematüre bebeklerde beslenme intoleransı ve gastrik rezidü takibi için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 16'da sunulmuştur.

Kanıtlar:

1. Beslenme intoleransı, spesifik olmayan belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir (Kanıt düzeyi 1+)[336,337,339,344].
2. Beslenme sonrası ilk yarım saat boyunca bebeğin yüzüstü pozisyonda yatırılması, mide boşalımını hızlandırır (Kanıt düzeyi 1-)[347].
3. Gastrik rezidü izlemi, prematüre bebeklerde bağırsak hasarının erken veya duyarlı göstergesi değildir (Kanıt düzeyi 2+)[275,349,350,378].
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+)[275,356,357,378-381]. NEK sıklığı ile ilişkisi sınırlıdır (Kanıt düzeyi 1+)[14,275,349,350,378,380-386].

5. Aspire edilen mide içeriği ile yeniden beslenme konusunda yeterli veri yoktur (Kanıt düzeyi 3)[19,275,354,355].
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)[370-372].

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).

Tablo 16: Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi- PICO ve Çalışmalar

Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi			
PICO	**Popülasyon:** Prematüre bebekler **Müdahale:** Rutin GR izlemi **Karşılaştırılan:** GR bakılmaması, karın çevresi ölçümü **Sonuçlar:** Tam enteral beslenmeye geçiş süresi, beslenmeye ara verilmesi, PB süresi, doğum ağırlığına ulaşma süresi, NEK, sepsis, hastanede yatış süresi		
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	**Müdahalenin zamanı:** Beslenme öncesi **Yer:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi **Alt gruplar:** -Gebelik haftası (≤ 32 hafta, 27-34 hafta, ≤ 33 hafta, < 37 hafta) - Doğum ağırlığı (≤ 1250 g, < 1500 g, 1500-2000 g, 750-2000 g)		
Anahtar kelimeler: Beslenme intoleransı, gastrik rezidü, gastrik rezidü miktarı			
Yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	**Popülasyon n=Hasta sayısı**	**Müdahale**	**Sonuçlar**
Kaur[356] 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
Torrazza[382] 2015 ABD RKÇ	23-32 hafta ≤ 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
Singh[379] 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

Tablo 16: Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

Yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
Thomas[357] 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
Parker[350] 2019 ABD RKÇ	≤ 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
Parker[383] 2020 ABD RKÇ	≤ 32 hafta < 1250 g n=143	Aspirasyon ve GR kontrolü - Yapılması - Yapılmaması	İki grupta da gastrointestinal sistem fonksiyonları, intestinal inflamasyon ve mukozal kanama benzer
Akar[387] 2020 Retro-prospektif Türkiye	≤ 33 hafta n=291	GR kontrolü - Yapılması - Yapılmaması	GR bakılmayanlarda tam enteral beslenmeye geçiş daha erken İki grup arasında NEK oranlarında fark yok
Kumar[384] 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
Purohit[385] 2022 Avustralya Retrospektif	n=80	GR izlemi - Yapılması - Yapılmaması	GR kontrolü ile ≥Evre 2 NEK arasında ilişkisi yok
Terek[380] 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
Elia[381] 2022 İtalya Retrospektif	< 32 hafta n=118	Seçici vs. rutin GR kontroli	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
Williams[386] 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

Devamı >

Tablo 16: Beslenme İntoleransı ve Gastrik Rezidü Takibi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

Yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n=Hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
Abiramalatha[378] 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)
Abiramalatha[354] 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: Randomize kontrollü çalışma

9. PREMATÜRE BEBEĞİN EMEREK BESLENMEYE GEÇİŞ SÜRECİ

Emerek beslenme prematüreler için de normal fizyolojik bir davranıştır; ancak prematüre bebeklerde beslenme sorunları daha sıktır. Bu nedenle, hastanede enteral beslenen prematüre bebekte emerek beslenmeye geçiş sürecinin yönetimi çok önemlidir.

Bu kitapta, 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 değerlendirilmesinde uzman görüşü olarak 'Preterm Bebek Emzirme Davranış Ölçeği' (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale) (PIBBS)[388], LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği[389,390] ve 'Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale)(POFRAS)[391]' nin kullanılması önerilmiştir. Hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük prematüre bebeklerde taburculuğa kadar "duyarlı beslenme" yöntemi yerine, "saatleri programlanmış beslenme" yönteminin kullanılması önerilere eklenmiştir.

9.1. Prematüre Bebeklerde Emme-Yutma-Solunum Koordinasyonu Ne Zaman Gelişir?

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[392]. Tablo 17' de prenatal dönemde oral motor yutma gelişim zamanı verilmektedir.

Tablo 17: Prenatal Dönemde Oral - Motor - Yutma Gelişimi[392]

Gebelik Yaşı (hafta)	Beceri
16-17	Yutma var (Amniyotik sıvıyı düzenler)
28	Arama, emme ve yutma refleksleri var
32	Öğürme refleksi ve non-nutritif emme var
34	Fonksiyonel emme-yutma-soluk alma paterni var
36	Koordineli nutritif emme var

9.2. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenme Denemelerine Ne Zaman Başlanmalıdır?

Prematüre bebeklerde emerek beslenmeye başlama kararında başlıca kriter bebeğin kardiyorespiratuvar olarak stabil olmasıdır[393]. Bunun yanı sıra sıklıkla bebeğin gestasyon haftası da emerek beslenmeye geçişte karar verdirici faktördür. Yaygın olan uygulama, bebeklerin PM 32-34. haftayı tamamladıklarında emerek beslenme denemelerine başlanmasıdır[266,393]. Genellikle, prematüre bebeklerin emme yutma koordinasyonunun gelişimini için PM 32-34. haftaya ulaşmaları beklense de, özellikle çok erken doğan (22-26 hafta) bebekler bu becerileri daha erken geliştirebilirler[394]. Ancak bir RKÇ' de PM 30. haftada emerek beslenmeye başlanmasının, tamamen emerek beslenmeye geçiş süresini kısaltmadığı bildirilmiştir[395]. Bazı çalışmalarda emerek beslenmeye daha erken başlanması[396] önerilse de, bu konuda kesin bir öneride bulunmak güçtür[266].

Prematüre bebeklerde emerek beslenmeye başlanmasında, PM yaşın tek başına belirleyici olmadığı, bebeklerin emerek beslenmeye hazır olup olmadığının değerlendirilmesinin (ipucu temelli besleme/ duyarlı *(responsive)* beslenme) önem taşıdığı belirtilmektedir[397]. Bebeklerin beslenmeye istekli olduklarını gösteren ipuçlarından bazıları, bebeğin aranması, ellerini ağzına götürmesi, dili ile dudaklarını yalaması, ağız çevresindeki uyarana doğru yönelmesi, emziği yalaması, beslenme süresince uyanıklığını sürdürebilmesi ve fleksiyon postürünü koruması, bunların yanında beslenmeyi kendisini sonlandırmasıdır. Bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre emme becerileri ve beslenmeye hazırlık süreci ***Ekler III, Tablo 1***' de sunulmuştur.

9.2.1. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenmeye Hazır Olduğu Nasıl Değerlendirilir?

Bebeklerin gösterdikleri ipuçlarına göre emerek beslenmeye hazır olup olmadığı anlamak için bazı skorlama yöntemlerinden yararlanılabilmektedir[398]. En sık önerilen skorlardan biri POFRAS 'Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale) olup, ülkemizde de geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır[391,399]. Gözlemsel bir ölçek olan POFRAS, hemşirelerin bebeği daha sistematik değerlendirmelerini sağlar (***Bakınız Ekler III, Tablo 2***)[399]. Beş kategoride değerlendirilen 18 parametre vardır: Bebeğin postmenstrüel yaşı, davranışsal durumu, tonusu, öğürme refleksi, dil hareketleri ve uyanık kalabilme durumu gibi parametreler değerlendirilir; her bir parametreden 0-2 skor alınarak en fazla 36 puan toplanabilir. Klinik validasyon çalışmaları, bebeği oral beslenmeye geçirmek için 30 ve üzeri değerlerin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.

9.2.2. Emerek Beslenmeye Başlayan Prematüre Bebeğin Emme Becerisi Nasıl Değerlendirilir?

Emerek beslenmeye başlayan bebekte emme becerisinin değerlendirilmesi önem taşır ve 'Preterm Bebek Emzirme Davranış Ölçeği' (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale) (PIBBS) bebeğin emme becerisini izlemek için kullanılabilecek bir ölçektir[388] (***Bakınız Ekler III, Tablo 3***). Bu ölçek arama, areolayı kavrama, memeye yerleşme ve sabit kalma, emme, en uzun emiş dalgaları (sucking burst) ve yutma gibi parametreleri içerir. Ölçeğin her bölümü

kendi içinde değerlendirilir ve ilerleyen günlerde bebeğin emme becerisindeki gelişimin izlenebilmesini sağlar[400]. PIBBS skorunun kullanılması için özel bir eğitim gerekmez.

Geç prematüre bebeklerde, ülkemizde term bebeklerde yaygın olarak kullanılan LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği kullanılabilir[389,390]***(Bakınız TND Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Kitabı 2024)***.

9.3. Prematüre Bebekte Emerek Beslenme Denemelerine Nasıl Başlanmalıdır?

Emerek beslemeye geçiş sürecinde ideal yöntemin hangisi olduğu ile ilgili veriler halen yetersizdir. Son çalışmalarda bu geçişin doğrudan anne memesi ile yapılmasının daha fizyolojik olduğu, biberondan kaçınılması gerektiği bildirilmektedir[334]. Bu uygulamada ünitenin koşulları da göz önünde bulundurulmalı, başlangıçta anne memesinin çok dolu olmaması ve sağılarak boşaltılmış anne memesi ile denemelere başlanması önerilmektedir. Annelerin sürekli bebekleriyle birlikte kalamadıkları ünitelerde, ilk denemelerde biberon, damlalık, enjektör ya da fincan gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin birbirine net üstünlükleri gösterilememekte, ünitelerin deneyiminin önemli olduğuna vurgu yapılmaktadır[57]. Prematüre bebeklerde fincan ile biberonun karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde, fincanla beslenen geç prematüre bebeklerin 6. ayda annesini emmeye daha çok devam ettiği (çok düşük kanıt düzeyi) bildirilmiştir[401]. Yedi çalışmanın incelendiği daha yeni bir Cochrane meta-analizinde, emerek beslenme denemelerinde fincan kullanılarak biberondan kaçınılmasının, eve tamamen memeden emerek taburcu edilme oranlarını artırdığı (düşük kanıt düzeyi) ve 6. ayda annesini emerek beslenmeyi sürdürmede daha başarılı sonuçlar yarattığı (orta kanıt düzeyi) belirtilmiştir[402]. Fincanla besleme, her yerde bulunabilen ucuz, uygulaması ve temizliği kolay bir yöntemdir ve bebeğin sütün kokusunu almasına, istediği miktarda sütü çekmesine ve yorulduğunda ara vererek dinlenmesine izin vermesi başlıca avantajlarıdır. Dezavantajları ise beslemenin uzun sürmesi, yorgunluk nedeniyle alınan miktarın yetersiz kalması ve kullanıcının sütü ağıza akıtmasının yaratacağı aspirasyon riski olarak sayılabilir[57]. Bu uygulamanın başarı ile yapılabilmesi için yeterli deneyimin kazanılması gerekir.

Enjektör ile beslenme, YYBÜ' de sıkça kullanılan bir yöntem olup, bebeğin ağzına besleyicinin belirlediği miktarın boşaltılması ile yapılır ve fincan ile beslemeye göre aspirasyon riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir[57]. Fincan ya da kaşık ile beslemede bebeğin elleri ile sütü dökmemesi için eller sarmalanmalı ve baş hafif yukarıda beslenmelidir. Son yıllarda el hijyenine özel önem verilerek uygulanan "parmakla besleme" yöntemi de kullanılmaktadır. Bu yöntemde, parmak üzerine adapte edilen sonda yardımıyla bebeğin parmağı emerek sütü alması sağlanmaktadır[403]. Bu yöntemle, emme becerisinin arttığı, anne memesinden emmeye geçiş ve taburculuk sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir[404].

9.4. Prematüre Bebeğin Emme Aralıkları Nasıl Belirlenmelidir?

Bebeklerin gösterdikleri açlık işaretlerine bakarak yapılan "duyarlı besleme" ya da "ipucu temelli besleme" yöntemi ile, bebeklerin beslenme aralarındaki dinlenme sürelerinin uzadığı, uyku-uyanıklık döngüsünün ve organize davranış paternlerinin daha iyi geliştiği düşünülse de, 2016 yılında yapılan Cochrane meta-analizinde, emerek beslenmede bebekleri bu yöntem ile beslemenin tam enteral beslenmeye geçişi kısaltmak (düşük kanıt düzeyi) dışında diğer önemli morbiditeleri azaltıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir[405]. Ancak meta-analize alınan çalışmaların eski ve metodolojik olarak zayıf ve çok heterojen olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte 25 çalışmanın değerlendirildiği yeni bir sistematik derlemede, sonuçların Cochrane meta-analizinin sonuçlarından farklı olmadığı ve "duyarlı besleme" yi önerirken dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır[398]. Talej ve ark.' ları 2022' de yaptıları sistematik derlemede, < 34 hafta bebeklerde duyarlı beslenmenin hastane yatışını kısalttığını (çok düşük kanıt düzeyi) ancak, yatış süresince ve taburculuktaki tartı alımını da azalttığını (çok düşük-düşük kanıt düzeyi), diğer morbiditelere etkisinin olmadığını bildirmişlerdir[406]. Dünya Sağlık Örgütü 2022 Beslenme Rehberinde, hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük bebeklerin "duyarlı beslenme" yöntemiyle beslenmesi şeklindeki eski önerisini değiştirmiş, "saatleri programlanmış beslenme" yöntemini önermiştir (düşük kanıt düzeyi, koşullu öneri)[131].

9.5. Prematüre Bebeğin Emerek Beslenmeye Geçişini Kolaylaştırıcı Yöntemler Nelerdir?

Ana hedef, bebeklerin anne memesini emerek taburcu edilmeleridir. Bu hedefe ulaşmak için yoğun bakım sürecinde bebeklerin emme/yutma becerilerini geliştirmeye yönelik stratejiler, mümkün olan en erken dönemde üni-

te pratiğine sokulmalı ve uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra bebeğin emzirme denemesi sırasındaki uyku/uyanıklık durumu, ortamın ışık ve ses özellikleri ve hemşirenin deneyimi de başarılı bir performansta önemli rol oynar[335].

Emerek beslenmeye geçişi hızlandırmaya yönelik stratejiler şunlardır[334,335,407]:

- **"Non-nutritif" beslenme:** Emmeye hazırlık sürecinde ilk günlerden itibaren emzik verilmesi, bebeğin emme becerisini destekler ve hızlandırır. Ancak özellikle OGS/NGS ile beslenmeden emerek beslenmeye geçiş döneminde emzik kullanılması önerilmemektedir. Bebeğin stabil olup, küvöz dışına alınabileceği en erken süreçte, ten tene temasın sağlanarak boş anne memesi ile tanıştırılması, emzirme başarısını çok olumlu etkilemektedir[408]. Başlangıçta anne memesi çok dolu olmamalı, sağılarak boşaltılmış anne memesi ile denemelere başlanmalıdır. Annenin bebeğin yanında bulunamadığı durumda ise, emzik ile emme becerisi desteklenebilir. Non-nutritif beslenmenin günde en az 1-3 kez, 2-10 dakika süresince yapılması önerilmektedir[409]. Meta-analizlerde, non-nutritif beslenmenin, doğum ağırlığına ulaşma, emerek beslenmeye başlama, tamamen emerek beslenmeye geçiş ve hastanede yatış süresini belirgin azalttığı gösterilmiştir[410,411]. Non-nutritif beslenenlerde beslenmeyenlere göre, tamamen emerek beslenmeye erişildiğinde ve taburculuktaki vücut ağırlığı başta olmak üzere kilo alımı da anlamlı olarak yüksektir[410,411].
- **Ten tene temas (Kanguru bakımı):** Kardiyorespiratuvar olarak stabil olan bebeğin, sadece bezi ve başlığı ile çıplak şekilde anne/babanın göğsüne yerleştirilerek ten tene temasının sağlandığı yöntemdir[412]. Ebeveyn-bebek arasındaki bağlanmayı ve duygusal yakınlaşmayı sağlar. Ten tene temasın emzirmeyi olumlu yönde desteklediği, annenin emzirme isteğini ve becerisini geliştirdiği, toplam AS alma/emzirme süresini artırdığı, özellikle çok küçük prematüre bebeklerin emzirilebilmelerini sağladığı bildirilmektedir[57]. Ayrıca bebekte solunum sorunlarını ve apneyi azaltırken, büyümesine olumlu etkileri vardır. Cochrane meta-analizinde, taburculukta ya da PM 40-41. haftada mortalite riskini, nozokomiyal enfeksiyon/sepsisi, hipotermiyi azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı, taburculuk ya da 1-3. ayda emzirilme oranlarını artırdığı bildirilmiştir[413]. Erken başlanan (< 24 saat) ten tene temasın mortalitede %33 azalma yarattığı gösterilmiştir[414]. Dünya Sağlık Örgütü ise 2022 önerisinde, ten tene temasın doğum sonrası mümkün olan en kısa sürede başlatılmasını ve günde mümkün olan en uzun süre (8-24 saat) uygulanmasını önermiştir[131].
- **Emerek beslenmeye geçişte oral/peroral stimülasyon:** Çene, yanaklar, dudak çevresi ve dile bir ucu pamuklu çubuk ya da parmakla uyarı verilmesidir. Oral uyaran girişimleri, prematüre bebeklerin sonda ile beslenmeden emerek beslenmeye geçişi sırasında günde 1-2 kez 15 dakika süre ile yaklaşık 10-15 gün süre ile uygulanmaktadır. Bu uygulamalara PM 29. haftadan itibaren başlanabilmekte ve prematüre bebeklerde emerek beslenmeye geçişi ve tartı alımını hızlandırdığı, aynı zamanda hastanede yatış süresini kısalttığı bildirilmektedir[407,415,416]. Cochrane meta-analizinde, parmakla oral stimulasyonun bazı potansiyel yararları olduğu bildirilmekle birlikte, emerek beslenmeye geçiş, hastanede yatış ve PB sürelerinde kısalma gösterilememiştir[417]. Çalışmaların çoğunlukla metodolojik olarak yetersiz, küçük sayıda hasta gruplarını içeren ve kanıt düzeyleri düşük çalışmalar olduğu belirtilmiştir.
- **Pozisyonlama-Ellerin sarmalanması-** Bebeğin başı ortada, boynu bükülmeden, omuz ve kalça düz bir hatta olacak şekilde tüm vücudu desteklenmelidir. Bebeğin kol ve bacaklarını fleksiyona getirerek fetal pozisyonu almasına izin verilmesi, emmeyi kolaylaştırmaktadır[57]. Fincan ya da kaşık ile beslemede bebeğin elleri ile sütü dökmemesi için ellerin sarmalanması, bebeğin davranışlarını organize etmesini kolaylaştırarak emme becerilerini artırabilir[418].
- **Koku stimülasyonu**- Anne sütü ile yapılan koku stimülasyonlarının prematüre bebeklerde emerek beslenme becerilerini geliştirdiği ileri sürülmüştür[419]. Ancak 2019 Cochrane meta-analizinde, sütün koku ve tadının, tamamen emmeye geçişe net bir etkisinin olmadığı, hastanede yatış süresini azalttığı, ancak bu sonuçların çok düşük kanıt düzeyinde olduğu bildirilmiştir[420].
- **Silikon meme ucu-** Silikon meme uçlarının emzirmeyi kolaylaştırdığı düşünülse de, çalışmalar bunu desteklememektedir[421].
- **Bebek dostu YYBÜ uygulaması:** Son yıllarda prematüre/DDA bebekler başta olmak üzere YYBÜ' de yatan özel bakım gerektiren riskli bebeklerde AS ile beslenmeyi ve emzirmeyi desteklemek amacıyla "Bebek Dostu YYBÜ Uygulaması", dünyadaki örneklerine paralel olarak ülkemizde de yaygınlaşmaktadır[335]. Anne sütünden ve kolostrumdan yararlanmayı artırmak üzere anne ile olabildiğince erken ten tene temas (Kan-

guru bakımı), ilk günden itibaren AS'nin sağılması, anne-bebek uyum odalarının kullanımı ve özel emzirme danışmanlığı esaslarına dayanır. Sonuç olarak, anne ve bebek ikilisinin bir arada olması emzirme başarısını olumlu etkilemektedir. Ayrıca bu uygulamada, annelerin gebelikten itibaren eğitilmesi, aile merkezli bakım ve taburculuk sonrası izlemi de içeren bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir[335].

Sonuç olarak, özellikle non-nutritif emme ve ten tene temasın emzirmeye geçişte en etkili yöntemler olduğu bildirilmektedir[415].

9.6. Emerek Beslenme Denemelerine Başlanmaması Gereken Durumlar ve Başarısızlık Nedenleri Nelerdir?

- Emerek beslenme denemelerinin, fizyolojik instabilitesi (desaturasyon, taşikardi, bradikardi, apne, hipotansiyon, perfüzyon bozukluğu) olan, deneme öncesi ya da sırasında stres bulguları (derin uyku, öksürük, boğulma) gösteren ve ventilatör tedavisi almakta olan bebeklerde ertelenmesi uygun olur[409,422].
- Nazal CPAP ya da yüksek akış nazal kanülde izlenen bebeklerin emerek beslenmeleri bazı ünitelerde denenmiş ve emerek beslenmeye geçişi hızlandırdığı[423] bildirilmiş olsa da, mikro aspirasyon riskinin olması temkinli olmayı gerektirmektedir. Güncel veriler ışığında non-invaziv mekanik ventilasyonda izlenen stabil bebeklerin emerek beslenmesi konusunda kesin bir öneride bulunulamamaktadır[424,425].
- Prematüre bebeklerde, emmelerinin zayıf olması ve çabuk uykuya dalmaları nedeniyle emerek beslenme sorunları daha sıktır. Ayrıca, emme-yutma-soluk alma koordinasyonunun immatüritesi de beraberinde siyanoz, boğulma, genze kaçırma gibi durumların sıklığını artırır[393,426]. Yaşanılan riskli durumlar beslenme yetersizliğine, tartı kaybına, hastanede yatış süresinin uzamasına ve uzun dönemde de yeme bozukluklarına yol açabilir[427].
- Özellikle BPD'li bebekler emerek beslenmeye geçişte zorluk yaşar[428].
- Sonda ile beslenmeden emerek beslenmeye geçişte zorluk yaşayan bebekler, bazı ünitelerde eve NGS ile taburcu edilmektedir[243]. Ülkemizde yaygın uygulama ağır nörolojik hasarı olan bebekler dışında, bebek tamamen emerek beslenene kadar taburculuğun ertelenmesidir.

9.7. Emerek Beslenmenin Hazırlığı ve Takibinde Pratik Yaklaşım

1.Emzirme öncesi devre:

a. Annenin postnatal ilk saatlerden itibaren süt sağmasının sağlanması
b. Non-nutritif emme
c. Oral/perioral stimulasyon
d. Ağıza kolostrum damlatılması
e. Mümkün ise laktasyon hemşiresinin izlemine alınması

2. Emerek beslenmeye başlama devresi:

a. Bebek ventilatörden ayrıldı mı? Emerek beslenmesine kontrendike bir durum var mı?
b. Rutin bakım sırasında fizyolojik stabilitesini koruyabiliyor mu?
c. Rutin bakımda davranışsal organizasyonunu koruyabiliyor mu?

Yukarıdaki soruların cevabı 'evet' ise beslenmeye hazır olup olmadığını değerlendir (skorla)

3. Bebeğin emmeye hazır olmasının değerlendirilmesi:

a. Bebek uyanık mı? Aranıyor mu? Ellerini ağzına götürüyor mu?
Dikkat: ağlama acıkmanın geç bir bulgusudur.
b. Yukarıdaki açlık belirtilerini gösteren bebeği memeye yerleştir.
c. Emzirmeyi değerlendir: Ünitenin belirlediği emzirme skorlamasını kullanarak bebeğin emme becerisindeki gelişmeyi değerlendir.

4. Bebek emerek beslenmeye hazır ise:

a. Günde bir ya da iki kez memeden, anne yok ise fincan/parmak besleme/biberon ile besleme denemesi yap.
b. Emerek beslenme başarılı ise yavaşça süreyi artır.
c. Emerek beslenme ilerletiliyor ise, beslenmeyi ve tartıyı değerlendir.

d. Beslenme miktarı artırılabiliyor ise, sıklığı da artırmaya başla.
e. Fizyolojik/davranışsal olarak stabil ise beslenmeyi artırarak tam enteral beslenmeye ulaş.
f. Beslenmeyi artıramıyor isen, bebeğin emmedeki etkinliğini ve memeye yerleşmesini kontrol et.
g. Emzirmeden sonra 3-4 saat geçtiği halde '*Emme isteği ipuçlarını*' göstermeyen bebeği sonda ile besle.
h. Hastanede var ise, laktasyon hemşiresinden destek al.

5. Eğer bebek emmeye hazır değil ise:

a. Emzirmeye hazırlık sürecine geri dön: oromotor stimulasyon, non-nutritif emme gibi
b. Emzirmeyi skorlamaya devam et
c. Anne sütü/formül mamayı ünitenin deneyimi doğrultusunda diğer yöntemler (parmak ile besleme, kap ile besleme, biberon, vb) ile vermeyi dene.
d. Anne sütünü sağdır.

6. Fizyolojik ya da davranışsal instabilite gelişir ise:

a. Deneme sıklığını azalt ya da birkaç gün ara ver.
b. Emzirmeye hazırlık sürecine geri dön: oromotor stümulasyon, non nutritif emme gibi.
c. Miktarı artırırken instabilite gelişir ise artırmayıp, aynı sıklıkta devam et.

7. Emerek beslenmenin başarıyla sürdürülmesi için öneriler:

a. Emerek beslenirken fizyolojik ve davranışsal durumu değerlendir.
b. Bebeğin beslenme yeterliliğine ve tartı alımına bak.
c. İlk günlerden itibaren anneyi destekle, beslenmeye katılmasını ve eğitimini sağla.
d. Taburcu etmeden önce annenin besleme/emzirme yeterliliğini değerlendir.
e. Bebekte medikal bir kontrendikasyon olmadıkça memeden emme denemelerine devam et.

9.8. Uykulu Prematüre Bebeği Nasıl Besleyebiliriz?

- Bebeğin üzerini açın ve yatakta "birkaç dakika" kendini uyarmasına izin verin. Eğer uyanmaz ise bir sonraki basamağa geçin.
- Bebeği soyup annenin göğsüne "ten-tene temas" edecek şekilde yerleştirin ve bekleyin. Yanıt alamaz iseniz bir sonraki basamağa geçin.
- Bebeğin vücuduna (vücudun ön ve arka yüzüne) nazikçe masaj yapın. Yanıt alamaz iseniz bir sonraki basamağa geçin.
- Sağılmış AS'yi bebeğin dudaklarına damlatın. Yanıt alamaz iseniz bir sonraki basamağa geçin.
- Non-nutritif emmeyi sağlayın. Yanıt alamaz iseniz birinci basamaktan tekrar başlayın.
- Aşırı uyarılan bebekler bazen kendilerini "kapatır". Bu durum gerçekleşir ise ten tene temas edecek şekilde annesine verip sakinleşmesini bekleyin. Yine isteksiz ise OGS ile besleyin.

Kanıtlar:

1. Bebeğin emerek beslenmesini kolaylaştıran girişimlere, bebeğin gestasyonel yaşına bakılmaksızın başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 3+)[266,409].
2. Non-nutritif beslenmeye, tercihen boşaltılmış (sağılmış) anne memesi ile mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır (Kanıt düzeyi 2+)[131,408].
3. Non-nutritif beslenme tamamen emerek beslenmeye geçiş süresini kısaltır (Kanıt düzeyi 1+)[410,411].
4. Ten tene temas, taburculukta ya da PM 40-41. haftada mortalite riskini, nozokomiyal enfeksiyon/sepsisi, hipotermiyi ve hastanede yatış süresini kısaltmaktadır (Kanıt düzeyi 1+)[413,414].
5. Oral stimülasyon uygulamaları yararlı olabilir (Kanıt düzeyi 3)[415-417].
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+)[401,402].
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[57,401,402].

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 morbiditelere etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 2)[131,398,405,406].

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. Ünitenin 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).

10. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜNÜN GÜÇLENDİRİLMESİ

10.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları ve İçeriği Nedir?

10.1.1. Anne Sütü Güçlendiricilerinin Yararları Nelerdir?

Prematüre bebeklerin term bebeklere göre büyüme için gerekli protein, enerji ve mineral ihtiyaçları daha fazladır[4,75]. Prematüre bebeklerin annelerinin sütü, mineral içeriği açısından yetersizdir ve özellikle 2. haftadan sonra protein ve kalori ihtiyacını da karşılamadığı bilinmektedir[429] (***Bakınız Ekler I, Tablo 1***). Bu eksiklik özellikle çok hızlı büyüyen ve gereksinimleri çok fazla olan 32 haftadan ve 1500 gramdan küçük bebekler için önem taşır. Büyümedeki yavaşlamanın yanı sıra, nörogelişim de olumsuz etkilenebilir[29]. 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[34,430].

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[431]. 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[431].

Dünya Sağlık Örgütü ve bazı otörler, AS güçlendiricilerinin büyümeye az etkili olması ve nörogelişime olumlu etkisinin gösterilememiş olması nedeniyle, rutin kullanılmamasını, ÇDDA bebeklere olgu bazında değerlendirilerek verilmesini önermişlerdir[34,56,131].

Çoklu bileşenli güçlendiriciler, ayrı ayrı besin takviyelerine tercih edilmektedir[432-434]. Çalışmalarda, AS'ye sadece protein eklenmesinin kısa ve uzun dönem etkileri konusunda yeterli ve güçlü kanıt yoktur[435].

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.

10.1.2. 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 olabilir. Çoklu bileşenli güçlendiricilerde glukoz polimerleri, protein, Ca, P, Mg, Na, K ve vitaminler (A, C, E, K) farklı içerik kombinasyonlarında ve miktarlarda bulunur (Tablo 18). Prematüre bebeklerde AS' nin güçlendirilmesinde çoklu bileşenli güçlendiricilerin kullanılması önerilmektedir.

Anne sütü güçlendiricileri farklı yapıda protein (tam protein, tam hidrolize veya kısmi hidrolize gibi) içeriklerine sahiptir.

Prematüre bebeklerin anne sütü, inek sütü (İS) kökenli ya da insan AS kökenli güçlendiriciler ile güçlendirilebilir.

- İnek Sütü Kökenli Güçlendiriciler

Dünyada 10' dan fazla çeşit İS kökenli çoklu bileşenli güçlendirici bulunmaktadır. İnek sütü kökenli ürünlerde protein içeriği; tam hidrolize, kısmi hidrolize ya da tam protein şeklinde olup, toz veya sıvı (asidifiye ve non-asidifiye) güçlendiriciler bulunmaktadır[87,436]. Güncel literatürde, enfeksiyon riski nedeniyle, özellikle Amerika' da sıvı güçlendiricilerin toz olanlara tercih edilmesi yönünde bir eğilim vardır[56].

İnek sütü proteininin olası alerjen etkisi nedeniyle son yıllarda hidrolize protein içeren güçlendiricilerin kullanılması gündeme gelmiştir. Bir çalışmada hidrolize protein içeren güçlendirici ile büyümenin daha iyi olması, içerdiği protein miktarının daha yüksek olmasına bağlanmıştır[437]. Aynı protein miktarında hidrolize ve tam protein içeren güçlendiricileri karşılaştıran yeterli çalışma ve birbirlerine üstünlükleri konusunda yeterli kanıt yoktur[438,439].

Ülkemizde 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. Ülkemizde bulunan güçlendiricilerin biri tam (Milupa-Eoprotin), diğeri (SMA-ASZ) kısmi hidrolize protein içerir. İki ürünün içerikleri Tablo 18' de sunulmuştur. Prematüre doğuran annenin matür anne sütüne (doğumdan 15 günden sonra) ülkemizdeki güçlendiricilerin katılmasıyla elde edilen içerik için ***Bakınız Ekler I, Tablo 2***.

Ülkemizde kullanılan iki preparatı karşılaştıran güçlü çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Tablo 18: Ülkemizdeki Anne Sütü Güçlendiricilerin İçerikleri

İçerikler	Birim	Eoprotin (100 g)	Eoprotin 4 gr toz	SMA- ASZ (100 g)	SMA-ASZ 4 g
Enerji	kkal	431	17	435	20
Yağ	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				
Karbonhidrat	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		
Protein	g	32,5 Hidrolize protein	1,3	35,5 Kısmi hidrolize protein	1,6
Vitaminler					
A Vitamini	mcg	5797	232	8875	356
D Vitamini	mcg (1mc-g=40İU)	138	5,5 (220 İU)	94	3,6 (144 İU)
E Vitamini	mg	88	2,6	100	4
K Vitamini	mcg	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	mcg	750	30	1000	40
Folat	mcg	1250	50		
B12 Vitamini	mcg	5	0,2	5	0,2
Biotin	mcg	62	2,5	87,5	3,6
C vitamini	mg	297	12	500	20
Mineraller					
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	mcg	≤213	≤8,5	0,06	0,004
Molibden	mcg	≤60	≤2,4	20	0,8
Selenyum	mcg	44	1,8	93	3,6
Krom	mcg	≤38	≤1,5	23	0,8
İyot	mcg	280	11	423	16,8
Diğerleri					
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: Dokozahekzaenoik asit; EPA: Eikozapentaenoik asit

- Anne Sütü Kökenli Güçlendiriciler

İnek sütü proteini ile erken tanışmanın yaratacağı kısa ve uzun dönem sorunlar nedeniyle AS' den elde edilen güçlendiriciler gündeme gelmiştir.

Birçok çalışmada, AS kökenli güçlendiricilerle beslenme toleransının arttığı, daha erken tam enteral beslenmeye geçildiği, büyüme ve gelişmenin daha iyi olduğu, geç sepsis, NEK, cerrahi NEK, mortalite ve birçok neonatal komplikasyonun azaldığı ve hatta bazı çalışmalarda uzun dönem nörogelişimsel yararları olduğu iddia edilmiştir[440-443].

Kanada' da İS ve AS kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada (< 1250 g, 127 bebek) ise, iki grup arasında beslenme intoleransı, mortalite ve diğer komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır[444].

Cohrane' nin 2019 yılında, ciddi taraflılık taşıyan, az sayıda vaka içeren ve düşük-çok düşük kanıt düzeyli çalışmaları dışladıktan sonra, sadece O'Connor' ın (OptiMoM) çalışmasını değerlendirmeye aldığı meta-analizinde, İS ve AS kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı gruplar arasında beslenme intoleransı, büyüme hızı, mortalite, sepsis, BPD ve ROP sıklığı açısından fark saptanmamıştır[445]. Farklı iki meta-analizde ise, AS kökenli güçlendiriciler ile NEK sıklığının daha az olduğunu bildirilmiştir[446,447].

Anne sütü ya da İS kökenli güçlendirici kullanılan gruplar arasında düzeltilmiş 18 ayda; mortalite, nörolojik bozukluk, Bayley bilişsel, dil ve motor skorları arasında fark saptanmamıştır[448]. Bir başka yeni çalışmada ise, doğum kilosu 1250 gramdan küçük bebeklerde düzeltilmiş 18-22. ayda bakılan Bayley gelişim skorlarında, AS kaynaklı güçlendiriciler lehine anlamlı kazanım olduğu bildirilmiştir[449].

İnek sütü kökenli güçlendiricilerle gelişebilecek NEK korkusu ile AS kökenli güçlendiricileri kullanan bazı ülkeler olmakla birlikte yararı kesin değildir ve AS güçlendiricilerinin kullanılması konusunda bazı maddi ve etik kaygılar mevcuttur[87].

ESPGHAN, NEK riskini azaltabileceği düşüncesi ile AS kökenli güçlendiricilerin düşük kanıt düzeyine karşın kullanılabileceğini, ancak rutin kullanımı için henüz öneride bulunulamayacağını belirtmiştir[86]. Ülkemizde AS kökenli güçlendirici bulunmamaktadır.

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

10.2.1. Endikasyonlar Nelerdir?

Aşağıda AS'yi güçlendirmede farklı otör ve kuruluşların önerileri sunulmuştur:

- 1500 gramdan ve 32 haftadan küçük bebekler[19,263]
- 1800-2000 gram altı ve 34-35 haftadan küçük olup, AS'nin 180-200 mL/kg/güne artırılamadığı bebekler[19,450]
- 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[19,450]
- Sıvı kısıtlaması nedeniyle yeterli enerji ve protein verilemeyen bebekler (BPD, konjenital kalp hastalıkları gibi)
- İUBK olan ve doğum ağırlığı < 10 persantil olan prematüre bebekler[19]
- Doğum ağırlığı < 1800-2000 gram olan prematüreler (AAP)[73]
- Doğum ağırlığı <1800 gramdan düşük bebekler, ya da önerilen miktarlarda beslendiği halde, büyüme geriliği saptanan prematüreler (ESPGHAN 2022)[86]
- Doğum ağırlığı < 1500 gram ya da < 32 hafta bebeklere olgu bazında değerlendirilerek (rutin değil) (DSÖ-2022)[131]
- Doğum ağırlığı < 1800 gramdan düşük prematürelere, enteral beslenme 50-80 mL/kg/güne ulaştığında bireyselleştirilmiş güçlendirme (Avrupa Süt Bankası (European Milk Bank Association) (EMBA))[87]
- 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 değerinin 4,2 mg/dL (1,5 mmol/L) altında 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[34,451].

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)

10.2.2. Ne Zaman Başlanmalıdır?

Bu sorunun cevabı net değildir ve klinik pratikte kanıta dayalı olmayan farklı uygulamalar yapılmaktadır[430]. Parenteral beslenmeden, enteral beslenmeye geçiş sırasında görülen büyümedeki yavaşlamanın engellenmesi için, AS'nin erken güçlendirilmesi yararlı olabilir[430,450,452-454]. Erken güçlendirmenin güvenli olduğu ve bebeklerde beslenme intoleransı ve NEK riskini artırmadığı, ancak büyüme ve hastanede yatış süresine etkisinin olmadığı bildirilmektedir[455,456]. Bir RKÇ'de ise, standart güçlendirmeye erken (enteral volüm < 60 mL/kg/gün iken) başlamanın, daha geç başlamaya göre büyümeyi hızlandırdığı, BPD'yi azalttığı ve NEK sıklığını arttırmadığı bildirilmiştir[457].

Güçlendirmeye erken (enteral beslenme < 100 mL/kg/gün) ya da geç (enteral beslenme ≥ 100 mL/kg/gün) başlamanın değerlendirildiği bir meta-analize sadece iki çalışma alınmış ve erken ya da geç başlamayı destekleyen kanıt bulunmamıştır[458]. ESPGHAN ise 40-100 mL/kg/güne ulaşıldığında AS'nin güçlendirilmesini önermektedir[86].

Karışık beslenen bebeklerde günlük alımın yarısından fazlası PF ile karşılanmak zorunda ise, AS'nin güçlendirilmesine gerek olmayabilir. Ancak büyüme geriliği varlığında veya volüm kısıtlaması gerektiğinde AS güçlendirilebilir[19].

10.2.3. Güçlendirilmiş Anne Sütü Ne Kadar Saklanabilir?

Yenidoğanda oral tolere edilebilen ozmolalite 400-480 mOsm/kg aralığındadır[139,459]. Anne sütüne güçlendirici ve ilaç katılmasının ozmolalitede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir[450,459] **(*Bakınız Ekler I, Tablo 3*).** Güçlendiriciler, AS ozmolalitesini %50 artırır; +4 derecede 24 saat saklandığında ozmolalite %10 daha artar[138,460].

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[223].

10.2.4. Anne Sütünü Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

Anne sütü standart veya bireyselleştirilmiş olarak güçlendirilebilir. Cochrane meta-analizinde orta-düşük kanıt düzeyinde bireyselleştirilmiş (hedefe yönelik ya da ayarlanabilir) güçlendirme ile standart güçlendirmeye göre kilo, boy ve baş çevresinde daha fazla artış sağlanmıştır[461]. Her iki bireyselleştirilmiş yöntem arasında ise kesin bir üstünlük kanıtlanmamıştır[461]. Gerek büyüme, gerek nörogelişimsel uzun dönem etkiler açısından yeterli kanıt yoktur; bu konuda yorum yapabilmek için daha fazla sayıda olgu içeren RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

10.2.4.1. Standart Güçlendirme Nasıl Yapılır?

Standart güçlendirme yapılırken, AS'nin içeriğine bakmadan her 100 mL AS'ye 4 gram güçlendirici katılır[87]. Başlangıç olarak 100 mL AS'ye 1-2 gram ile başlayıp birkaç gün içinde tam doz olan 4 gram/100 mL'ye çıkılır, ya da doğrudan tam doz ile güçlendirmeye başlanabilir. Bu konuda kesin bir kanıt ve öneri yoktur.

10.2.4.2. Bireyselleştirilmiş Güçlendirme Nasıl Yapılır?

Anne sütü protein içeriğinin bilinmemesi ve AS protein miktarının farklı annelerde ve değişik zaman dilimlerinde farklılık göstermesi nedeniyle, bireyselleştirilmiş AS güçlendirmesi önerilmektedir[462].

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[87].

Ayarlanabilir bireysel güçlendirmede; bebeğin serum BUN değerleri haftada bir ölçülerek güçlendirme uygulanır. Anne sütünün analiz edilmesi yönteminin pratik olmaması, bebeğin ihtiyaç ve yanıtının tam olarak değerlendirilememesi ve AS'ye güveni sarsma ihtimali nedeniyle, ayarlanabilir güçlendirme gündeme gelmiştir.

Hedeflenen, BUN değerinin 10-16 mg/dL arasında tutulmasıdır[87]. Güçlendirmenin etkilerinin değerlendirilmesinde, BUN düzeyinin yanında, büyüme (kilo, boy, baş çevresi), prealbumin, albumin, sodyum, kalsiyum, fosfor ve ALP düzeylerinin izlemi de çok önemlidir.

10.2.4.3. Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Ne Zaman Eklenebilir?

Güçlendirilmiş AS almalarına rağmen, yavaş büyüyen ve BUN < 10 mg/dL olan ÇDDA bebeklere protein eklenmesi gerekebilir. Eğer AS proteini ölçümlenemiyorsa Tablo 19'daki postnatal yaşa göre bildirilen tahmini AS protein miktarına göre 4,5 g/kg/günü geçmeyecek şekilde protein eklenir[99,462,463].

Ülkemizde bu amaçla kullanılabilecek tek preparat Protein Supplement (Aptamil) olup, 1 gramlık saşeler halinde, (1 kutuda 50 saşe) paketlenmiştir. İçeriğinde 1 gramda 0,8 g protein, 0,001 g yağ, 0,02 g karbonhidrat ve çok az miktarlarda Na, K, Ca, P, Mg, Mn, Cl ve Se bulunur ***(Bakınız Ekler I, Tablo 4).***

Tablo 19: Çoklu Güçlendirici ile Güçlendirilmiş Anne Sütüne Protein Eklenmesi[462]

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

10.2.5. 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 (Şekil 5)[464].

Şekil 5: Emzirme Sırasında Güçlendiricinin "Finger Feeder" ile Verilmesi[464]

Not: Enjektör ucuna takılan ara parça piyasada "Finger Feeder" adı ile ticari olarak satılmaktadır.

10.2.6. Güçlendirme Ne zaman Kesilmelidir?

Kesin bir öneri yoktur ve genellikle üniteler, kendi protokollerini oluşturur. 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 ölçümleri PM yaşa ve cinsiyete uygun büyüme eğrilerinde 25-50. persantile ulaştığında (SGA bebeklerde 10. persantile ulaşınca), güçlendiricilerin aşamalı olarak kesilmesidir[465].

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[87,450,466]. Güçlendirmenin sürdürülmesi kararı, taburculuk sonrası beslenme bölümünde sunulan algoritma uyarınca verilebilir (***Bakınız Bölüm 16. Taburculuk Sonrası Beslenme***).

10.2.7. Diğer Farklı Güçlendirme Yöntemleri Nelerdir?

Son sütün güçlendirilerek kullanımı:

Ön süte göre yağ içeriği daha fazla olan son sütün güçlendirilerek kullanılması da enerji alımını artırdığından uygun bir seçenek olarak önerilmiştir[467]. Ancak son sütün protein içeriği düşük olduğundan yeterli protein alımı kontrol edilmelidir.

Anne sütü kreması:

Anne sütü kremasının da büyümeyi hızlandırdığı[468] ve erken taburculuğu sağladığı ileri sürülmüştür[442].

İnek kolostrumu kökenli güçlendirici:

Çok DDA bebeklerde AS' nin güçlendirilmesinde inek kolostrumundan üretilen güçlendirici (n=115) ile standart İS kökenli güçlendiricinin (n=117) karşılaştırıldığı bir RKÇ' de (FortiColos), iki grup arasında kilo alımı, boy, baş çevresi büyümesi, NEK ve geç başlangıçlı sepsis oranlarında fark bulunmamış, AS' nin güçlendirilmesinde inek kolostrumu kullanılan bebeklerin daha fazla protein aldıkları ve plazma aminoasit düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür[469].

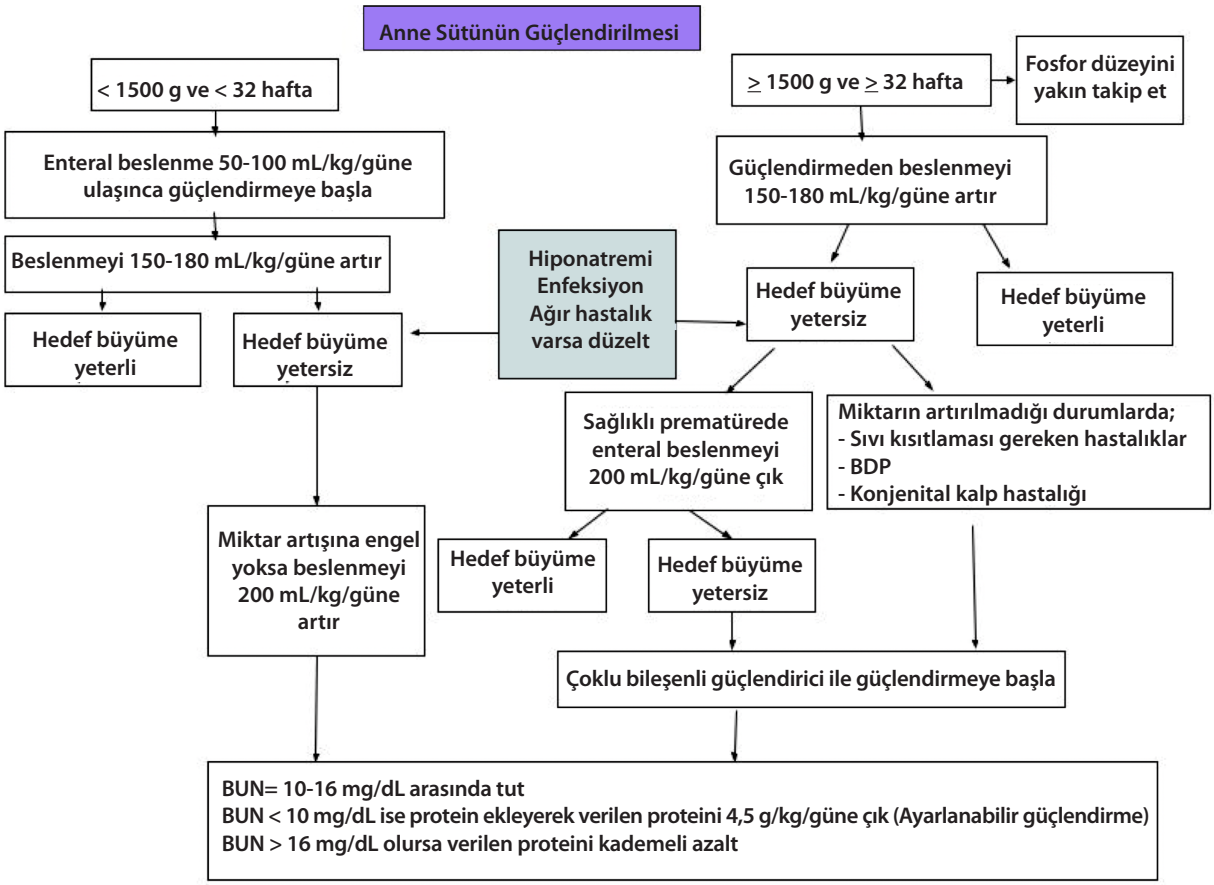
Prematüre bebeklerde AS' nin güçlendirilmesinde önerilen algoritma Şekil 6' da verilmiştir. Anne sütünün güçlendirilmesi için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 20' de sunulmuştur.

Kanıtlar:

1. Prematüre AS' nin besin içeriğini mevcut güçlendiricilerle desteklemek uygun bir yaklaşımdır (Kanıt düzeyi 1 +)[87,56,429-431,470].
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+)[87,430,431,455-458].
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+)[87,461,462].
4. AS güçlendirildiği halde büyümeyen ve BUN < 10 mg/dL olan prematürelere 4,5 g/kg/günü geçmeyecek şekilde protein eklenebilir (Kanıt düzeyi 3)[87,99,462,463].
5. Anne sütünden elde edilmiş güçlendiricilerin kullanımı NEK sıklığını azaltabilir, ancak kanıtlar yeterli değildir (Kanıt düzeyi 2+)[86,446,447].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Anne sütünün Şekil 6'daki 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/günü 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 6: Prematüre Bebeklerde Anne Sütünün Güçlendirilmesi[34,86,87,450]

Tablo 20: Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar

Anne Sütünün Güçlendirilmesi			
PICO		**Popülasyon** – Prematüre ya da ÇDDA bebekler **Müdahale** – Anne sütünün güçlendirilmesi **Karşılaştırılan**– Anne sütünün güçlendirilmemesi **Sonuçlar** – Mortalite, morbidite, büyüme, nörogelişimsel gelişim, izlem	
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**		**Müdahalenin zamanı** – Doğum ile 6 ay 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) -Güçlendiricinin tipi (çoklu bileşenli güçlendirici, protein ile güçlendirme, İS kökenli/ AS kökenli bazlı)	
Anahtar kelimeler: Anne sütünün güçlendirilmesi, çoklu bileşenli güçlendirici, protein ile güçlendirme			
İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	**Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı**	**Müdahale ve Süresi**	**Sonuçlar**
İnek sütü kökenli güçlendiricilerin değerlendirildiği meta-analizler			
Brown[431] 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)
Fabrizio[461] 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
Thanigainathan[458] 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

Tablo 20: Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
Gao[438] 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
Amissah[435] 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
İnek sütü kökenli güçlendiricilerin değerlendirildiği, standart ve bireyselleştirilmiş güçlendirme ile yapılan RKÇ' ler			
Biasini[433] 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 suplement (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
Reid[471] 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 suplement (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
Atchley[472] 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 suplement (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
Bulut[473] 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 suplement (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

Devamı>

Tablo 20: Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
Kadıoğlu Şimşek[463] 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 suplement (0,8g/dL)- hPA (4,5g/kg/gün) Olgu 2= AS + ASG ile güçlendirme (0,8 g protein/dL) + AS analizine göre protein suplement -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
Parat[474] 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/g) Süre= ~30 gün	Hastane yatışı sırasındaki antropometrik ölçümlerde fark yok
Rochow[475] 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
Mills[476] 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	Üç grup arasında antropometrik ölçümlerde ve yağ dokusunda fark yok
Cardoso[477] 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)
Anne sütü kökenli güçlendiriciler ile inek sütü kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı RKÇ' ler			
O'Connor[444] 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
Uthaya[478] 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
Anne sütü kökenli güçlendiriciler ile inek sütü kökenli güçlendiricilerin karşılaştırıldığı meta-analizler			
Premkumar[445] 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

Devamı>

Tablo 20: Anne Sütünün Güçlendirilmesi- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Beslenme tipi Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
Ananthan[383] 2020 Hindistan-Avustralya 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)
Grace[447] 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

11. PREMATÜRE BEBEĞİN ANNE SÜTÜ YOKLUĞUNDA BESLENMESİ

Annelerin kendi sütü prematüre bebekler için ilk seçenek olmalıdır[4,50,56-58]. Ancak AS olmadığında ya da zorunlu durumlarda, 'Süt Bankası' olan ülkelerde donör (banka) AS, eğer süt bankası yoksa, prematüre bebeklerin ihtiyaçlarına uygun hazırlanmış PF'lerin verilmesi gerekebilir.

11.1. Prematüre Bebekler İçin Donör Anne Sütü Kullanımı Ne Zaman Önerilir?

Süt Bankacılığı olan ülkelerde, AS'nin yetersiz olduğu durumlarda < 30 hafta ve < 1500 gram bebeklerde, pastörize edilmiş ve güçlendirilmiş banka sütünün, PF'ye tercih edilmesi önerilmektedir[4]. Pastörizasyon ile makro besin ve biyoaktif madde içeriğinde değişiklik olmakla beraber, pastörize donör sütü, PF'ye göre NEK riskini azaltmaktadır[479]. Ülkemizde AS bankası bulunmamaktadır.

11.2. Prematüre Bebekler İçin Ne Zaman Formül Mama Kullanılabilir?

Anne sütü olmadığında prematüre bebeklerin ihtiyaçlarına uygun PF genellikle taburculuğa veya 2,5 kilo olunca ya kadar kullanılır[480]. Güçlendirilmemiş AS'ye göre daha hızlı büyüme sağlarlar, ancak nörogelişimsel avantajları yoktur[481]. Sepsis, NEK sıklığında artma ve beslenme intoleransı nedeniyle PB süresinde uzama gibi sorunlar yaratabilirler[480].

Anne sütü ile karşılaştırıldığında, formül mamaların, mortalite, enfeksiyon, büyüme veya nörogelişimsel sonuçlara etkisi (çok düşük kanıt düzeyinde) çok az iken, NEK riskini artırırlar[482]. Prematüre formül mamasındaki artmış kalsiyum, fosfor ve vitamin içerikleri, büyüme ve vücut kompozisyonuna olumlu katkıda bulunur. Nörogelişimsel sonuçlarda standart term formül mama (SF)'ya göre iyileşme sağlanır[483,484].

Dünya Sağlık Örgütü, 2022 önerilerinde, < 1500 gram ve < 32 hafta bebekler için, AS olmadığında PF kullanılabileceğini (düşük kanıt), daha büyük prematüre bebekler için kanıtların yetersizliği nedeniyle her ikisinin (PF veya SF) de kullanılabileceğini belirtmiştir[131]. Prematüre formül mamaların, < 1500 g ve < 32 hafta bebekler için, SF'lere göre, tartı alımı, baş çevresi artışı ve nörogelişimde fayda sağlayabileceği (düşük kanıt düzeyi), mortalite ve NEK açısından aralarında fark olmadığı ya da çok az olduğu bildirilmiştir[131].

Prematüre Formül Mamaların İçeriği:

Prematüre formül mamaları, SF'lerden daha fazla protein, enerji, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor içerir; büyüme ve mineralizasyonu destekler[480]. Taurin, LCPUFA, nükleotid ve demir yönünden zenginleştirilirler (***Bakınız Ekler II, Tablo 1***).

Hem ARA ve hem de DHA fetal gelişim için gereklidir ve birinin eksikliği büyümeyi olumsuz etkiler. İdeal n6/n3 oranları kesin değildir[485]. Kanıtlar yetersiz olsa da formüllere %0,6 ARA ve %0,3 DHA (n-6/n-3 oranı:2/1) eklenmesinin daha iyi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır[126,486]. Avrupa Pediatri Akademisi ve Çocuk Sağlığı Vakfı (2020) önerisine göre, formül mamalarda DHA en az %0,3-tercihen %0,5 ve ARA en az DHA kadar olmalıdır[127]. ESPGHAN stabil büyüyen prematüreler için formüllere MCT eklenmesinin gerekmediğini, ancak olası faydaları nedeniyle %40'ı aşmayacak şekilde eklenebileceğini bildirmiştir[70].

ESPGHAN, yararları gösterilse de, prebiyotik ve probiyotiklerin PF'ye eklenmesini henüz onaylamamıştır[4,487,488].

Hidrolize proteinli PF giderek daha fazla kullanılmaktadır. İleri derecede hidrolize formülün motilin düzeyini ve gastrointestinal toleransı artırıp, ÇDDA ve ADDA bebeklerde erken büyümeyi hızlandırabildiği ve enfeksiyon riskini azaltabildiği ileri sürülmüştür[489-493]. Cochrane 2019 meta-analizinde, beslenme intoleransı ve NEK sıklığı üzerine etkisinin kanıtlanmadığı (düşük kanıt düzeyi) bildirilmiştir[494]. Yeni bir RKÇ'de hidrolize PF ile, beslenme intoleransında azalma olmakla birlikte, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin kısalmadığı ve taburculuk sonrası 6 aylık izlemde metabolik kemik hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir[495].

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[496]. Çin'de beslenme intoleransı olan prematüre bebeklerde hidrolize formül süt etkinliğini araştıran RKÇ hasta (n=190; <32 hafta, <1500 g) alımına devam etmektedir[497]. Hidrolize formüllerin ozmolaliteyi artırarak biyoyararlanımı olumsuz etkileyebilmesinin yanı sıra, hidroliz işlemi sırasında açığa çıkan son ürünlerden peptitlerin zararlı olabileceği (inflamasyon ve oksidatif streste artış gibi), uzun dönemde kronik inflamatuvar, nörodejeneratif ve metabolik hastalık riskini artırabileceği hipotetik olarak ileri sürülmüştür[138,498,499].

ESPGHAN uzman görüşü doğrultusunda, hidrolize PF'lerin, besinin bağırsakta geçiş süresini kısaltarak enteral beslenmenin daha hızlı ilerletilmesini sağlayabileceğinden erken dönemde özellikle beslenme intoleransı olan ÇDDA bebeklerde kullanılabileceğini belirtmiş; ancak uzun dönem prognoz üzerine etkisi bilinmediğinden rutin kullanımını önermemiştir[138].

Ülkemizde prematüre bebekler için üretilmiş hidrolize formül mama bulunmamaktadır; term bebekler için hazırlanmış hidrolize formüller prematüre bebeklerin ihtiyaçlarına göre uyarlanmadığından rutin kullanılmamalıdır (***Bakınız Ekler II, Tablo 2a, Tablo 2b***).

Ülkemizde term bebekler için bulunan özel formüller (Parsiyel/ ileri hidrolize ve aminoasit bazlı) hakkında ayrıntılı bilgi için Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Çocukluk Çağında Kullanılan Enteral Beslenme Ürünleri Rehberi incelenebilir[500].

Taburculuk sonrası formül mama (TSF), 100 mL'de 70-79 kkal içerir ve içeriği ile PF'den düşük, SF'den daha yüksek enerji (karbonhidrat 7,6 g/100 mL, yağ 4,0 g/100 mL), protein (1,8-1,9 g/100 mL) ve mineral (kalsiyum 80 mg/100 mL, fosfor 50 mg/100 mL) içerir[58,480,481]. Taburculuk sonrası formül mama, AS olmayan ve 33 haftadan önce doğan prematüre bebeklere verilebilir; bebek doğum persantilini yakaladığında SF'ye geçilebilir veya PM 40-52. haftaya kadar verilebilir[58,501]. Cochrane meta-analiz sonuçlarına göre, TSF ile beslenenlerde, SF ile beslenenlere göre 18. ayda büyüme ve mineralizasyon farkı saptanmamıştır[481]. Meta-analizde, uzun sürede kazanım belli olmadığı için önerilmemekle beraber, TSF'nin özellikle SGA doğan, BPD'li ve ADDA bebekler için yararlılığının olabileceği, SF ile beslenenlere göre kilo, boy farkı saptanmasa da protein/enerji oranında TSF ile elde edilen kazanımın yağsız vücut kitlesinde artış sağlayabileceği öngörülmektedir.

Yenidoğanda oral alım ile tolere edilebilen ozmolalite 400-480 mOsm/kg aralığındadır[139,459,502]. Bebeğe verilecek formül mamaların ozmolalitesinin güvenilir üst sınırı için yeterli kanıt olmaması nedeniyle, kullanıma hazır formül mamaların içine demir, vitamin ve sodyum eklenmek istendiğinde ozmolalitesinin daha da artacağı ve riskli olabileceği unutulmamalıdır[138].

Kanıtlar:

1. Doğum ağırlığı < 1500 gram ve < 32 hafta bebekler için AS olmadığında PF' ler kullanılabilir (Kanıt düzeyi 2)[77,131,480].
2. Prematüre formül mama ile, AS'ye göre, beslenme intoleransı, sepsis ve NEK riski daha fazladır (Kanıt düzeyi 1++)[480,482].
3. Prematüre formül mamalar, güçlendirilmemiş AS'ye göre daha hızlı büyüme sağlarlar, ancak nörogelişimsel avantajları yoktur (Kanıt düzeyi 1+)[481,482].
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)[131].
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+)[459,502,503].
6. Ozmolalitesi üst sınırda olan kullanıma hazır formül mamalara demir, vitamin veya sodyum eklendiğinde, yüksek ozmolalite nedeniyle riskli olabilir (Kanıt düzeyi 4)[459,503].
7. Hidrolize proteinli PF' ler, prematüre bebeklerde, gastrointestinal geçiş süresini kısaltır ve enteral beslenmenin ilerletilmesini kolaylaştırır (Kanıt düzeyi 1+)[138,490-492,496].
8. Hidrolize proteinli PF' lerin uzun dönem sonuçları iyileştirdiğine dair veri yoktur (Kanıt düzeyi 3)[494-496].

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).

12. PREMATÜRE BEBEK BESLENMESİNDE İMMÜN DESTEKLEYİCİLERİN KULLANIMI

Çok DDA bebeklerde immün destek ve NEK, sepsis gibi morbiditeleri azaltmak amacıyla sıklıkla araştırılan besin destekleriyle ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir. **2018 Rehberinden farklı olarak, ESPGHAN 2022[4] önerilerine paralel şekilde, DHA' ya ek olarak diğer esansiyel yağ asitleri, ARA ve EPA için de günlük alım önerileri de yeni rehbere eklenmiştir.**

12.1. Prebiyotikler

Anne sütü, bağırsakta fermente olan 200' den fazla farklı oligosakkarid içerir. Laktoz ve lipidlerden sonra AS' deki en büyük miktardaki bileşendir[487]. Kompleks glikanlar (fruktoz, galaktoz, N-asetil glukozamin, siyalik asit) yapısında olan ve "prebiyotik" olarak adlandırılan bu maddeler kolona intakt ulaşarak patojen bakterilerin adezyonunu ve çoğalmasını engeller; normal bağırsak florasının gelişimini sağlar. Fermantasyonları ile açığa çıkan kısa zincirli yağ asidleri kolonositlere ve tüm vücuda enerji verir. İmmün modulator etkileri mevcuttur. Monomerlerden sialik asit, beyin gangliozidlerinin yapı ve fonksiyonları için esansiyeldir ve nörotransmisyon ile hafızada rol alır[504,505].

Term ve prematüre bebek formüllerine bir tip GosFos bileşimi (%90 kısa zincirli galaktooligosakkarid ve %10 uzun zincirli fruktooligosakkarid) 8 gr/L ve 9 gr/L eklendiğinde, gaitada bifidobakteri sayısında artış, gaita pH' ında azalma, gaita sertliğinde azalma ve gastrointestinal geçişi hızlandırma gibi olumlu rolleri olduğu görülmüştür[506,507].

Anne sütü oligosakkaridlerinin bağırsaklara olumlu etkisi ve NEK oluşumunu engellemesi hayvan çalışmalarında gösterilmiştir[508,509].

Chi ve ark.' ları meta-analizlerinde (17 RKÇ, n=1322 prematüre bebek), prebiyotik alan bebeklerde sepsis ve mortalite hızlarının azaldığını, NEK sıklığının değişmediğini, ayrıca tam enteral beslenmeye geçiş süresinin kısaldığını bildirmişlerdir[510]. Ancak bu meta-analize alınan çalışmalarda önemli veri eksikliği, verilerin yanlış yorumlanması, viral ve bakteriyel enfeksiyonların karıştırılması, değerlendirmeye alınan en büyük çalışmada kültür kanıtlı sepsis yerine sepsis kuşkusunun kullanılması, bir çalışmada postbiyotik kullanılması, 5 çalışmada formül mama içindeki prebiyotiğin değerlendirmeye alınması, çalışmaya alınan bebek sayısının azlığı, her çalışmada farklı pre-

biyotiğin değerlendirilmiş olması gibi nedenlerle, bu meta-analizin sonuçları ciddi anlamda eleştirilmiştir. Bu nedenle bu eleştirilen RKÇ' lerin sonuçları da, 2024 ESPGHAN raporunda değerlendirmeye alınmamıştır[511]. Nötral oligosakkaridlerin (SCGOS/LCFOS) yalnız başına veya asidik oligosakkaridlerle birlikte kullanıldığı iki ayrı çalışmada, plasebo kullanılan kontrol grubu bebeklere göre NEK (≥ Evre 2) veya mortalite oranlarında azalma olmadığı, ancak sepsis sıklığında azalma eğilimi olduğu saptanmıştır[512,513].

Çoğu az sayıda bebek ile yapılmış, metodolojik sorunlar ve yanlılık içeren 7 çalışmanın Cochrane meta-analizinde (n=705, ÇDDA), NEK, ölüm, ciddi enfeksiyon riskinde minimal azalma veya benzer bulunmuştur (düşük kanıt düzeyi)[514].

Hastane yatışı sırasında 27-33 hafta arası 86 prematüre bebekte, AS oligosakkaridleri ve spesifik olarak da 2'-fukozillaktoz (2'-FL) ve lakto-N-neotetraoz (LNnT) ile plasebonun karşılaştırıldığı yeni bir RKÇ' de, morbidite ve mortalite benzer bulunmuş, tam enteral beslenmeye geçiş süresinde kısalma eğilimi ve açıklanamamakla birlikte baş çevresinde artış saptanmıştır[515].

Kanıtlar:

1. Anne sütü oligosakkaritleri, prematüre bebeğin bağırsak sağlığına pekçok olumlu etkisi olan eşsiz bir AS komponentidir (Kanıt düzeyi 2)[487,504,516,517].
2. Anne sütü oligosakkarit profillerindeki farklılıklar NEK ile ilişkili olabilir (Kanıt düzeyi 2)[487,516-519].
3. Anne sütü oligosakkaritleri, yapı ve fonksiyon olarak diğer oligosakkaritlerden farklıdır (Kanıt düzeyi 1)[520,521].
4. Prematüre bebeklerin beslenmesine ek olarak prebiyotik eklenmesi ile ilgili öneride bulunmak için kanıtlar yetersizdir (Kanıt düzeyi 2)[487,506,507,510,511,514].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Prematüre bebeklerde rutin prebiyotik kullanımı önerilmez (C).

12.2. Probiyotikler

Prematüre bebeklerin intestinal mikrobiyotası term bebeklerden farklı olarak daha az sayıda bakteri, daha az çeşitlilik ve daha fazla oranda potansiyel patojenik suşlar içermektedir. Ayrıca prematürelerde doğum şekli, antibiyotik maruziyeti, histamin antagonistlerinin kullanımı ve beslenme türü gibi birçok faktör mikrobiyotayı değiştirmektedir[522].

Özellikle *Proteobacteria* artışı, *Firmicutes* ve *Bacteroides* türlerinin göreceli azalmasıyla karakterize bağırsak disbiyozisi ile, NEK ve sepsis arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir[523].

Probiyotiklerin öne sürülen yararları, intestinal disbiyozisi önlemek, besin ögelerinin metabolizmasına yardımcı olmak ve bağırsak sağlığı için gerekli yan ürünleri sağlamaktır.

İndrio ve ark. tarafından *L. reuteri DSM 17938* eklenmesi ile formülle beslenen prematüre bebeklerde beslenme intoleransının azaldığı, mide boşalmasının hızlandığı, bağırsak ve immün fonksiyonların iyileştiği, hastane yatışının kısaldığı ve hastane masraflarının azaldığı gösterilmiştir[524].

Literatür verileri, probiyotiklerin prematürelerde NEK, geç başlangıçlı sepsis, tüm ölüm nedenleri ve beslenme intoleransının sıklığını azaltmada yararları olduğunu bildirmektedir (Tablo 21)[525-530].

Birçok meta-analizde ve bunların değerlendirildiği network meta-analizlerde, prematürelerde probiyotiklerin koşulsuz önerilmesi için etkinlik ve güvenlik sıkıntıları olduğu vurgulanmaktadır[488,525,531-534]. ESPGHAN ve AAP, çalışmaların birçoğundaki major kısıtlılıklar ve çalışma tasarımlarındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle probiyotik etkinliğinin çok değişken olabileceğine dikkat çekerek, temkinli davranmayı önermektedir[488,535]. Özellikle çok küçük prematüre bebeklerde yararını destekleyen veri olmayışı ve probiyotik sepsisi korkusu, RKÇ' lerde kullanılan probiyotik suşlarının çok heterojen olması ve yüksek kaliteli probiyotik ürünlerin temin edilememesi, probiyotiklerin yaygın kabul görmesini engellemektedir[488,530,535]. Bu nedenlerle prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı, koşullu öneri seviyesindedir.

Dünyada Kabul Gören Derneklerin Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanım Önerileri:

ESPGHAN 2020[488]:

'Çok düşük kesinlikte kanıt düzeyi' olduğu belirtilen 'koşullu önerileri' şunlardır:

- Probiyotik ürün vermeye karar verildiğinde, hastanede probiyotiğin içerdiği bakteri/fungus sepsisini saptayabilecek mikrobiyoloji uzmanının olması gereklidir.
- Prematürelerde potansiyel riskleri ve güvenliği ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu D-laktat üreten (örn *L. reuteri*) probiyotik türleri kullanılmamalıdır.
- Sadece güvenilirliği onaylı sertifikalı suşlar kullanılmalıdır (Sertifika en azından tür, saflık, viabilite ve antibiyotik duyarlılık/direnç profili içermelidir). Antibiyotik direnç genlerini transfer edebilen plazmidleri içermeyen suşlar kullanılmalıdır.
- Aileler, probiyotik kullanımının yararları ve riskleri konusunda yüz yüze ve yazılı materyal kullanılarak bilgilendirilmelidir.
- Her ünite probiyotik verme konusunda, ünitenin NEK ve sepsis sıklığına göre karar vermelidir.
- Tek veya kombine suşların klinik kullanım kararı, iyi tasarlanmış RKÇ' lerden elden edilen pozitif sonuçlara dayanmalıdır.
- Tekli suş kullanımında, tüm güvenlik konuları karşılanmak koşuluyla, *Lactobacillus rhamnosus GG,* Evre 2-3 NEK sıklığını azaltmak için $1x10^9$ CFU- $6x10^9$ CFU dozunda kullanılabilir (düşük kanıt düzeyi).
- 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$x10^8$ CFU dozunda) suşları prematürelerde Evre 2-3 NEK sıklığını azaltmak için kullanılabilir (düşük kanıt düzeyi).
- Mevcut veriler, optimal başlama zamanı ve tedavi süresini önermek konusunda net değildir. Her ünite kendi hasta grubunun risk durumuna göre hangi bebeklere ve ne süre ile vereceğine kendisi karar vermelidir.

Kanada Pediatri Derneği 2022[536]:

Çoklu probiyotik kombinasyonlarının sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı, > 1000 gram prematürelerde NEK sıklığını azaltmakla birlikte NEK' e bağlı mortaliteye etkisi olmadığını bildirmiştir.

Amerikan Gastroenteroloji Birliği 2020[537]:

Prematüre bebeklerde (< 37 hafta) NEK' i önlemede belli probiyotiklerin özel kombinasyonları (*Lactobacillus spp* ve *Bifidobacterium spp*) önerilmektedir (Koşullu öneri, orta/yüksek kalite kanıt).

Dünya Sağlık Örgütü 2022[131]:

Anne sütü ile beslenen < 32 hafta prematüre ve ÇDDA (< 1500 g) bebeklerde probiyotik kullanımı için koşullu onay vermektedir. Kanıtların probiyotiklerin 32 haftadan küçük prematürelerde mortalite, NEK ve invaziv enfeksiyonu azaltmada orta derecede yararı olduğunu gösterdiği belirtilmektedir. Özellikle prematüre veya DDA bebekler için formüle edilmiş, ulusal düzenleyicilerin onayından geçmiş, güvenli kullanım kılavuzu olan probiyotiklerin kullanılması ve kullanım kararının aile ile paylaşılması önerilmektedir. Öneride herhangi bir probiyotik türü veya formülasyonu (toz, damla) yer almamaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi 2021[535]:

Probiyotiklerin prematürelerde özellikle ADDA bebeklerde kullanımına karşı uyarıda bulunmaktadır. Amerika' da, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaç kategorisinde probiyotik ürünlerin bulunmayışı, etkinlik ve güvenlik verilerindeki çelişkiler, hassas gruplarda potansiyel zararları ve güncel kanıtların desteklememesi nedeniyle probiyotiklerin prematürelerde (özellikle < 1000 g) rutin kullanımı önerilmemektedir.

Prematüre Bebeklere Probiyotik Vermek Yeterince Güvenli mi?

Probiyotiklere bağlı bakteriyemi, hem intestinal translokasyon, hem de probiyotik hazırlanma sürecindeki kontaminasyona bağlı gelişebilir[538]. Özellikle saşe veya kapsül içinde toz şeklinde ünitede hazırlanan probiyotik formlarında ortama saçılma, yüzey alanlarına, tedavilere, kateter giriş bölgelerine ve hatta yenidoğan ünitesindeki diğer bebeklere çapraz kolonizasyon şeklinde kontaminasyon oluşabilir[538].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), prematüre bebeklere, hastanede yatarken NEK' i önlemek için verilen probiyotiklerin tehlikeli olabileceğini ve bu bebeklerin, probiyotiğin içindeki bakteri veya mayanın yaratacağı invaziv, potansiyel ölümcül hastalık veya enfeksiyon açısından risk altında olduklarını bildirmiştir ve 2023 yılında yayınladığı bir uyarı yazısında, hiçbir bebek için herhangi bir probiyotik ürünün, ilaç veya biyolojik ürün olarak kullanılmasını onaylamadığını bildirmiştir[539]. Ancak FDA' nın bu uyarısı üzerine, ESPGHAN grubunun ilgili otörleri ve EFCI (European Foundation for the Care of Newborn Infants) grubu ortak bir değerlendirme yapmış, probiyotiklerin NEK riskini ÇDDA bebeklerde %30-50 azalttığını, probiyotik sepsisi riskinin son derece düşük olduğunu, probiyotik suşlarının virulans ve antibiyotik direncinin azlığı nedeniyle kolayca tedavi edilebileceğini belirterek probiyotik kullanımının desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Daha etkin ve güvenli ürünler üretilmesinin beklenmesinin pek çok yaşama mal olabileceği belirtilmiştir[540].

Prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 21' 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+)[525-530,536].
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+)[527,535,538].
3. Çalışmalarda kullanılan suş veya suş kombinasyonlarının çeşidi, doz, metodoloji ve başlangıç/uygulama süresindeki farklılıklar nedeniyle, olumlu sonuçlara rağmen klinikte rutin kullanımı konusunda fikir birliği yoktur (Kanıt düzeyi 2)[488,530,535].
4. Ünitede kullanım kararı alınırsa, tüm güvenlik konuları karşılanmak koşuluyla, tekli suş kullanımında *Lactobacillus rhamnosus GG*, Evre 2-3 NEK' i azaltmak için $1x10^9$ CFU- $6x10^9$ CFU dozunda önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2)[488].
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$x10^8$ CFU dozunda) suşlarının prematürelerde Evre 2-3 NEK' i azaltmak için kullanılabileceği bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 2)[488].

TND Beslenme Grubu Önerileri:

- Mevcut kanıtlar doğrultusunda, probiyotiklerin prematüre bebeklerde rutin kullanımı önerilemez (B).
- Ünitede kullanılma kararı alındığında, doğum ağırlığı 1000-1500 gram ve gestasyon yaşı 32 haftadan küçük bebeklerde, ünitede 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).

Tablo 21: Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı-PICO ve Çalışmalar

Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı	
PICO	**Popülasyon** – Prematüre ya da ÇDDA bebekler **Müdahale** – Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılması **Karşılaştırılan** – Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılmaması veya plasebo **Sonuçlar** – Mortalite, morbidite, NEK, büyüme, nörogelişimsel sonlanım, izlem
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	**Müdahalenin zamanı** – Doğum ile 6 ay 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) -Probiyotiğin tipi, tekli veya çoklu suşlu probiyotikler, kullanım süresi
Anahtar kelimeler: Prematüre bebeklerde probiyotik kullanılması, tekli veya çoklu suşlu probiyotikler	

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	**Popülasyon n: hasta sayısı**	**Müdahale**	**Sonuçlar**
Sun[528] 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
Hagen[541] 2019 İngiltere Meta-analiz 9 RKÇ	< 34 hafta	*Bifidobacterium*-plasebo	*B breve* < 34 haftada NEK sıklığını azaltıyor *B breve* < 28 haftada NEK'i azaltmaya faydası yok *B lactis*- NEK sıklığını azaltıyor *B bifidum* ile çalışma yok *Bifidobacterium*- NEK sıklığını azaltıyor
Morgan[525] 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)
Deshmukh[527] 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)
Beghetti[531] 2021 İtalya Meta-analiz 51 RKÇ	< 37 hafta n=10 664	Probiyotik-plasebo	NEK'i azaltmada en etkin *Lactobacillus acidophilus* Subgrup analizinde, formül mama ile beslenenlerde biraz daha etkili olmakla birlikte hem AS hem formül mama ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium lactis Bb-12/B94* özellikle Evre ≥ 2 NEK'i azaltmada etkili

Tablo 21: Prematüre Bebeklerde Probiyotik Kullanımı-PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon n: hasta sayısı	Müdahale	Sonuçlar
Chi[533] 2021 Çin Meta-analiz 45 RKÇ	n=12 320	Probiyotik-plasebo	*Bifidobacterium* + *Lactobacillus*, mortalite ve NEK'i azaltıyor *Lactobacillus* + prebiyotik, NEK'i azaltıyor *Bifidobacterium* + prebiyotik, mortaliteyi azaltmada en etkili olabilir *Lactobacillus* + prebiyotik NEK'i azaltmada en etkili olabilir
Sharif[529] 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
Wang[526] 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

12.3. Sinbiyotikler (Probiyotik-Prebiyotik Kombinasyonu)

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır[542]. Prebiyotiklerin eklenmesi, probiyotik bakterilerin büyümesi ve intestinal kolonizasyonu hızlandırması için düşünülmüştür[543]. Sinbiyotiklerin etkisini araştıran Cochrane meta-analizinde (ÇDDA, n=925, 6 RKÇ), NEK ve mortalitede azalma (düşük veya çok düşük kanıt düzeyinde) olduğu ve ciddi enfeksiyon riskinde azalma etkisinin ise çok az veya olmadığı (çok düşük kanıt düzeyinde) belirtilmiştir[542]. Yeni bir sistematik derleme ve network analizde, tekli veya çoklu suşlu probiyotiklerin, prebiyotik veya laktoferrin ile kombinasyonunun morbidite ve mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir[526].

12.4. 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 meta-analizinde kanıtların güçlü olmadığı belirtilmektedir[544]. İngiltere' de 2203 prematüre bebekte yapılan ELFIN çalışmasında laktoferrin kullanımı ile enfeksiyon sıklığı, morbidite ve mortalitede fark bulunmamıştır[545]. ESPGHAN da yeterli kanıt olmadığını belirterek rutin kullanımını önermemiştir[487].

12.5. 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[486]. Formül mamalarda DHA en az %0,3-tercihen %0,5 ve ARA' nın en az DHA kadar olması önerilmektedir[127]. Ayrıntılı bilgi için ***Bakınız Bölüm 3. Makro Besinler-Yağlar*** ve ***Bölüm 11. Anne Sütü Yokluğunda Beslenme***- Prematüre bebekler için formül mama kullanımı

12.6. Diğer Biyoaktif Maddeler

Prematüre beslenmesinde biyoaktif suplementlerin (nükleotidler, inozitol, safra tuzu uyarılı lipaz, süt yağ globül membranı, lutein, zeaksantin, vb) yararları konusunda çalışmalar olmakla birlikte, diyete eklenmesi ile ilgili kanıtlar yetersizdir[487].

Kanıtlar:

1. Laktoferrin insan AS' de formül mamalara göre yüksek miktarlarda bulunur, ancak önerilen alt ve üst alım sınırları tam olarak belirlenememektedir (Kanıt düzeyi 2)[487,546]. Prematüre bebeklere sığır laktoferrin suplementasyonu ile yapılan çalışmalarda başta neonatal sepsis olmak üzere önemli sonuçlara etkisi tutarsızdır (Kanıt düzeyi 2+)[544-547]. Suplemental sığır laktoferrinin biyoaktivite ve fonksiyonel etkileri, doz ve üreticinin preparatına göre değişebilir (Kanıt düzeyi 2)[487,547,548].
2. Tekli ve çoklu suş probiyotiklerin; prebiyotikler veya laktoferrin ile kombinasyonu, morbidite ve mortalitede en büyük azalma ile ilişkilendirilmiştir (Kanıt düzeyi 1)[526].
3. Kolin alımının üst ve alt sınırları için yeterli bilimsel çalışma yoktur (Kanıt düzeyi 4)[487,549]. Anne sütü alan bebeklere kolin desteği için kanıt yoktur (Kanıt düzeyi 4)[487,550].
4. Süt yağ globül membranı, anti-enfektif, immün ve kognitif gelişimde önemli fonksiyonları olan AS' nin anahtar komponentidir (Kanıt düzeyi 2)[551-554]. Formüllere eklenen sığır süt yağ globül membranının biyoaktivite ve fonksiyonları, doza ve üretici preparatına bağlıdır (Kanıt düzeyi 3)[487].
5. Nükleotidler, AS' deki non protein nitrojenin önemli kısmını oluştururlar (Kanıt düzeyi 2-)[555]. Çalışmalarda, term ve prematüre bebeklerde büyüme veya diğer sağlık sonuçlarına etkisi gösterilememiştir (Kanıt düzeyi 2)[487,555-557].
6. İnozitol, erken postnatal yaşlarda esansiyel bir besindir ve prematüre bebeklerin anne sütünde konsantrasyonu yüksektir (Kanıt düzeyi 2)[558]. Yaklaşık 20-30 yıl önce yapılan çalışmalarda, prematüre bebeklere verildiğinde bir miktar yarar sağladığı öne sürülmüş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu kanıtlanamadığı gibi, suplementasyonunun mortalitede artışa neden olabileceği söylenmektedir (Kanıt düzeyi 2)[487,559,560].
7. Lutein ve zeaksantin esansiyel besinlerdir ve günlük ihtiyaç, genellikle AS veya formül mamalar ile karşılanır (Kanıt düzeyi 2)[561-563]. Prematürelere verilmesi, ek bir fayda sağlamamaktadır (Kanıt düzeyi 2+)[487,564,565].
8. Safra tuzu uyarılı lipaz (Bile-salt stimulated lipase), yağ sindirimi ve emilimi için gereklidir, ancak prematürelerde sekresyonu düşüktür (Kanıt düzeyi 2)[487,566]. Meme dokusunda üretilen safra tuzu uyarılı lipaz, AS' ye salgılanır, ancak konsantrasyonu pastörizasyon ile hızlıca azalır (Kanıt düzeyi 2)[567,568]. Prematüre beslenmesine eklendiğinde, büyüme veya diğer sağlık sonuçlarına etkisi gösterilememiştir (Kanıt düzeyi 2)[569,570].

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.

13. GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN ENTERAL BESLENMESİ

Gebelik haftası $34^{0/7}$-$36^{6/7}$ olan bebekler, geç prematüre olarak tanımlanmaktadır. Geç prematüreler tüm prematüre doğumların %70'ini, tüm doğumların ise %7'sini oluşturur ve sayıları giderek artmaktadır[57,571,572]. Bu bebeklerin besinsel gereksinimleri ile ilgili kesin öneriler ve güncel beslenme rehberleri bulunmamaktadır[572,573].

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[4,294].

Hem sağkalım hem de büyüme ve gelişme açısından yüksek riskli olmalarına karşın, geç prematüre bebekler sıklıkla term gibi kabul edilerek, birçok sorunları gözden kaçabilir. Oro-motor tonusta gevşeklik, emme-yutma-soluk alma eşgüdümü sorunlarına bağlı kavrama-emme zorlukları, uyku-uyanıklık/acıkma belirtilerinin olgunlaşmaması gibi nedenlerle doğumdan sonra erken dönemde bu bebekler, özellikle memeyi kavrama, etkin emebilme konusunda sıkıntı yaşarlar. Geç prematüre bebeklerin annelerine hem hastanede hem de taburculuk sonrası süreçte devamlılık gösteren, daha özel bir emzirme desteği verilmelidir. Uygun emzirme danışmanlığı ile etkin emzirme başarılmadan taburcu edilen bebeklerde AS alım yetersizliğine bağlı, hipoglisemi, sarılık, kilo kaybı veya kilo alım yetersizliği ile yeniden hastaneye yatışlar ve formül mama başlanması sıktır[571-573]. Bu nedenle özellikle AS alan geç prematüre bebeklere uygun taburculuk zamanlaması ve sonrasında da uygun izlem gereklidir.

Geç Prematüre Bebeklerde Emzirmenin Desteklenmesi Prensipleri[571-573]:

- Bu bebeklere özel emzirme danışmanlık politikası ve yöntemi geliştirilip uygulanmalı
- Anne-baba ile sağlık ekibi arasında iyi bir iletişim sağlanmalı
- Bebek-anne çiftine uygun ilk değerlendirme ve sonrasında izlemde tekrar değerlendirme planı yapılmalı
- Hastanede ve sonrasında yetkin bir emzirme danışmanlığı belli zaman aralıkları ile yapılmalı
- Sorunlar ön görülüp önlenmeli ve zamanında tanınıp yönetilmeli
- Bu bebeklerle ilgilenen tüm sağlık ekibi (hemşireler, ebeler emzirme danışmanları ve hekimler) ve anne-babalar bu riskli bebeklere özgü hassasiyetler ve sıkıntılar konusunda eğitilmeli
- Bu bebeklere özel bir taburculuk ve izlem rehberi geliştirilmeli
- Bu bebeklere verilen hizmet takip edilerek kalite geliştirme ve iyileştirme projeleri yapılmalıdır.

Geç Prematüre Bebeklere Erken Dönem İzlemde Özel Ek Yaklaşımlar Gereklidir[573]:

- İlk 24 saatte bu bebeklerle deneyimli daha yetkin bir sağlık ekibi ile tıbbi sorunları öngören ve tedavi eden bütüncül emzirme danışmanının desteği sağlanmalıdır.
- Anneler emzirme (kavrama, süre, erken acıkma belirtileri vb) konusunda hem yazılı bir belge ile hem de sözel ve uygulamalı olarak eğitilmelidir.
- Emzirme günde en az iki kez tercihan standart bir ölçekle değerlendirilmelidir.
- Bebek; vital bulguları, tartısı, idrar/gaita özellikleri ve AS'yi alabilmesi yönünden her 6-8 saatte bir monitörize edilmelidir.
- Bu bebeklerin hipoglisemi, sarılık, aşırı kilo kaybı ve dehidratasyon gibi sık görülen sorunlar yönünden yakın izlem gerekir. Doğum ağırlığına göre tartı kaybı; 24. saate kadar > %3 veya 72. saate kadar > %7 ise daha yakın izlem yapılmalı, tıbbi ve emzirme destek artırılmalıdır.
- Kavrama sorunu varsa çok ince silikon meme kalkanı kullanılabilir. Deneyimli danışman ekip meme kalkanına ihtiyaç kaybolana kadar emzirmeyi yakın takip etmelidir.
- Günlük test tartısı yaparak (emzirme öncesi ve sonrası tartmak) bebeğin memeden ne kadar süt alabildiği değerlendirilmelidir.
- Sağılmış AS ilk tercih olmak üzere, formül mama desteği gerekirse ilk gün 5-10 mL, sonrasında 10-30 mL olarak; anne, bebek veya sağlık ekibinin tercihine göre fincan, enjektör, emzirme ekleyicisi, biberon vb yöntemlerle verilmelidir. Fincan ile vermenin biberona göre emzirmenin devamlılığına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Uykuya meyilli olmaları nedeniyle uyanması beklenmeden destek verilmelidir.
- Bebeği yanında olmayan annelerin, günde en az 6-8 kez, elle masaj yaparak süt sağması teşvik edilmelidir.
- Geç prematüreler, hipotermi yönünden yakın izlenmelidir. Ten tene temas yaparken başlık ve çorap giydirerek sırtı örtülmeli, beşikte iken bir kat daha giydirilmelidir. Normotermiyi sağlamak üzere bazen aralıklı

kuvöze almak gerekebilir.

Taburculuk Planı

Bebek kardiyorespiratuvar olarak stabil, memeden emebiliyor veya desteği alabiliyor, en az 24 saattir hipotermi olmuyor ve kilo kaybı < %7 ise taburcu edilebilir[573]. Bebek taburcu edilirken, mutlaka beslenme planı ile taburcu edilmelidir. Eğer gerekiyor ise formül mama veya sağılmış süt, miktar, yöntem ve sıklığı belirlenmeli ve anneye sözlü ve yazılı bir bilgi verilmelidir.

İzlem Planı

- İlk kontrol taburculuktan 1-2 gün sonra olmalıdır.
- Takip eden izlem planı bebeğin risklerine, emzirme öyküsüne, gebelik haftasına ve doğum ağırlığına, fototerapi gereksinimi olasılığına göre yapılmalı, yakın kontrollerle izlenmelidir.
- Her kontrolde, emzirme öyküsü, uyku durumu, tartı, genel muayene ve emzirmenin muayenesi gerekir.
- Sağlıklı geç prematüre bebeklere nörogelişimsel prognozu iyileştirmek için demir profilaksisinin erken başlanması ve sürdürülmesi uygundur[574,575]. Tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyine göre, 1 yaşına kadar idame demir tedavisine devam edilebilir.

İzlemde Beslenme İlişkili Sorunlar ve Çözüm Önerileri

- Günde < 20 gram kilo alımı süt alımının yetersizliğini düşündürür ve > %7-10 kilo kaybı, aşırı tartı kaybı olarak değerlendirilmelidir. Emzirme ve/veya süt sağma sıklığı (> 8 kez/gün) artırılmalıdır.
- Bebek 30-40 dakikadan daha uzun emdiği halde tatmin olmuyorsa sağılmış süt desteği denenebilir ve test tartısı yapılabilir.

Çoğul Bebeklerde Beslenme ve İzlem

Çoğul bebeklerin emzirilmeleri her zaman daha zordur. Genellikle prematüre, geç prematüre veya erken term olurlar. İkiz veya üçüzlerde, AS' nin yeterli olmaması ve formül desteği gerekmesi olasıdır. Bebeklerin aynı anda emzirilmeleri zor da olsa denenmeli, teşvik edilmelidir. Bu süreçte anneye aile, akraba veya arkadaşlar tarafından sosyal destek verilmesi çok önemlidir.

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).

14. PREMATÜRE BEBEKTE BESLENME VE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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 (Şekil 7).

Büyüme, tartı alım hızı, Z skorları ve antropometrik ölçümlerin büyüme eğrisinde izlenmesi ile değerlendirilir[576].

2018 Rehberinden farklı olarak bu kitapta beslenme ve büyümenin izleminde Z skorlarının önemi vurgulanmış ve Z skorlarını içeren malnütrisyon göstergelerine dayanan evrelemenin kullanımı önerilmiştir (Tablo 22). Serum sodyum konsantrasyonu, total vücut sodyum deposunu göstermediğinden, 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 kitaba eklenmiştir.

14.1. Antropometrik İzlem Nasıl Yapılmalıdır?

ESPGHAN 2010 prematüre beslenmesinin hedefini, fetus büyümesine uygun büyümeyi ve fonksiyonel gelişmeyi sağlamak diye belirtmektedir[74]. Amerikan Pediatri Akademisi 2020 önerisinde ise, beslenme hedefini aynı PM yaştaki normal fetusun büyüme hızına ve benzer vücut kompozisyonuna ulaşmayı sağlayacak beslenme ve kanda bu besinlerin normal konsantrasyonlarını sağlamak olarak belirtmiştir[73].

Postnatal büyüme paterni, fetal büyümeden farklıdır. Prematüre bebekler sıklıkla erken doğuma da neden olan sorunlar nedeniyle aynı gestasyonel yaştaki fetustan daha küçük doğarlar ve daha yavaş büyürler. Bu nedenle, ağırlıkça taburculukta ya da PM 36-40. haftada doğum persantiline veya belli bir persantile (örneğin 10 veya 3 persantil) ulaşmaları beklenirse, intrauterin büyüme hızını aşmaları gerekir, yani büyüme normalden fazla hızlandırılmış olur[577].

14.1.1. Optimal Kilo Alım Hızı Ne Olmalıdır?

Prematüritenin derecesi, postnatal problemler, İUBK ve cinsiyet gibi faktörler nedeniyle optimal kilo alım hızı bilinmemektedir. Prematüre bebeklerde doğum ağırlığının yakalanması, bebeğin gestasyon haftası küçüldükçe gecikir[578].

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[578,579].

14.1.2. 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[577]. Sıklıkla term oluncaya kadar güncel bir intrauterin büyüme eğrisi kullanılır ve ardından term bebekler için geliştirilen eğrilere geçilir.

14.1.2.1. Fenton Büyüme Eğrisi (2013)

En sık kullanılan eğridir[580]. 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[580]. 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[581-583].

Son yıllarda, sağlıklı gebelerde fetal büyümenin 9. haftadan itibaren USG ile değerlendirilmesi ve ardından da DSÖ çocuk büyüme standartları ile birleştirilerek oluşturulan **"Intergrowth-21 Eğrileri"** de prematüre bebeklerin postnatal 2 yaşa kadar büyümesinin izlemi için önerilebilir[584]. Ancak eğrinin oluşturulmasında kullanılan prematüre bebek sayısının yetersizliği (34 haftadan küçük sadece 28 bebek) nedeniyle bu eğrinin kullanılması AAP tarafından 36 haftadan küçük prematüreler için önerilmemektedir[73].

Yeni büyük bir kohort çalışmada[35], önceki kohortlara göre[585] prematürelerin doğum ağırlıklarında bir değişiklik olmadığı, ancak erken kilo kayıplarının azaldığı, ardından da doğum ağırlıklarına daha hızlı ulaştıkları ve 34. haftadan itibaren doğum persantilinin alt paraleline yerleştikleri bildirilmiştir. Böylelikle major morbiditesi olmayan bebeklerin dahi ilk kilo kaybından sonraki büyüme döneminde, doğum persantilinin alt paralelinde seyrettiği ve PM 36.haftada da doğum persantillerinin altında bulunduğu belirtilmiştir. Cerrahi NEK, BPD, tedavi gerektiren ROP, ağır beyin hasarı gibi patolojileri olan ve ölen bebeklere bakıldığında, doğumdan kısa süre sonra sağlıklı bebeklerden daha düşük persantilde oldukları, persantil ayrışmasının başladığı ve sürdüğü bildirilmiştir[35].

Diyabetik annenin, doğum ağırlığı gestasyon yaşına büyük (LGA) bebeği, doğduğu persantilde büyümeyip persantil kaybederse, genetik potansiyeline dönüş olarak normal kabul edilebilir[586].

Prematüre bebeklerden, İUBK/SGA doğanların beslenme yönetimi ve büyüme izlemi AGA doğanlardan farklı değildir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı/SGA olan bebekler ilk günlerde AGA bebeklerden daha az kilo kaybederler[587,588].

"PreM Growth Study" verilerinde < 30 haftada doğan bebeklerde PM 36. haftada kiloca doğum persantilini yakalama oranı SGA prematürelerde (%14), AGA prematürelerden (%8) kısmen daha fazla bulunmuştur; çünkü SGA bebekler intrauterin olumsuz koşullardan kurtulunca uygun beslenme ile büyümeyi yakalayabilirler. Baş çevresi doğum persantilini yakalaması oranı ise, beynin korunması (brain sparing) nedeniyle 36 haftada AGA/LGA bebeklerde %23, SGA bebeklerde %31 olarak saptanmıştır[30,589]. Geç prematüre SGA bebeklerin %34' ünün 36. ayda boy ve kiloyu yakalayamadığı ve AS ile beslenen grupta büyümeyi yakalama oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir[590].

"PreM Growth Study" kohortunda 30 haftanın altında doğan ve major morbiditesi olmayan bebekler PM 36. haftada düşük büyüme eğrilerinde olsalar da, çoğunluğunun 3. yaşta büyümeyi yakaladığı görülmüştür. SGA doğanlarda AGA bebeklere göre boy (%16,7 ve %5,2) ve kiloca (%27,8 ve %3,5) geride kalma oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. Büyüme parametrelerindeki geriliğin kognitif skorları öngörmesi de sınırlı bulunmuştur[591].

14.1.2.2. 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[592]. Düşük Z skorunun, kilonun tek bir ölçümde 10 persantil altında bulunmasından daha fazla nörogelişimsel öngörü sağladığı bildirilmiştir[593]. Ancak PM 36. haftada kilo, boy ve baş çevresi Z skorlarının < -2 SD olmasının da, 3. yaşta nörogelişimsel geriliği öngörmediği gösterilmiştir[591]. Major morbiditeleri olmayan < 30 hafta doğan bebeklerden Z skorları 36. haftada < -2 SD olanların da çoğu 3 yaşında büyümeyi yakalar[591]. Bu nedenle gelişimin uzun süreli izlemi ve desteklenmesi çok önemlidir.

14.1.2.3. Vücut Kitle İndeksi

Büyümenin izleminde vücut kitle indeksi (VKİ) persantilleri de kullanılabilir[594].

14.2. 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[593].

Yeterli olmadığı bilinmekle birlikte, çoğu çalışma halen düzeltilmiş 36. gebelik haftasında veya taburculuktaki ağırlık gibi tek bir noktada, tek parametreli bir ölçüm kullanmaktadır. Prematüre bebeklerde EUBK, genellikle aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır[450,593,595-601]:

- 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)

Çok DDA bebeklerin büyük çoğunluğu taburculukta ağırlıkça 10 persantilin altında bulunmuştur[602]. Prematüre bebeklerin antenatal ve genetik özellikleri, postnatal dönem sorunları ve normalin varyasyonları olan ölçülerde olmaları (< 3 ve > 97 persantil de dahil) gibi beslenme dışı faktörler de büyümeyi etkilemektedir. Taburculukta veya PM 36-40. haftada EUBK tanımına uyan, yani kesitsel bir dönemde büyümesi yetersiz olan bebeklerde, bu durumun uzun dönem prognoz ile ilişkisi olmadığı, büyüme hızı izleminin ve özellikle de taburculuktan sonraki yetersiz büyümenin uzun dönem prognozu öngörmede daha anlamlı olduğu belirtilmektedir[595]. Bu nedenlerle, EUBK' nın tanımlanmasında, kilo dışındaki parametrelerin göz önüne alınmamasına ciddi eleştiriler gelmiştir ve kesitsel tanımların terk edilmesi istenmektedir[593,597,603].

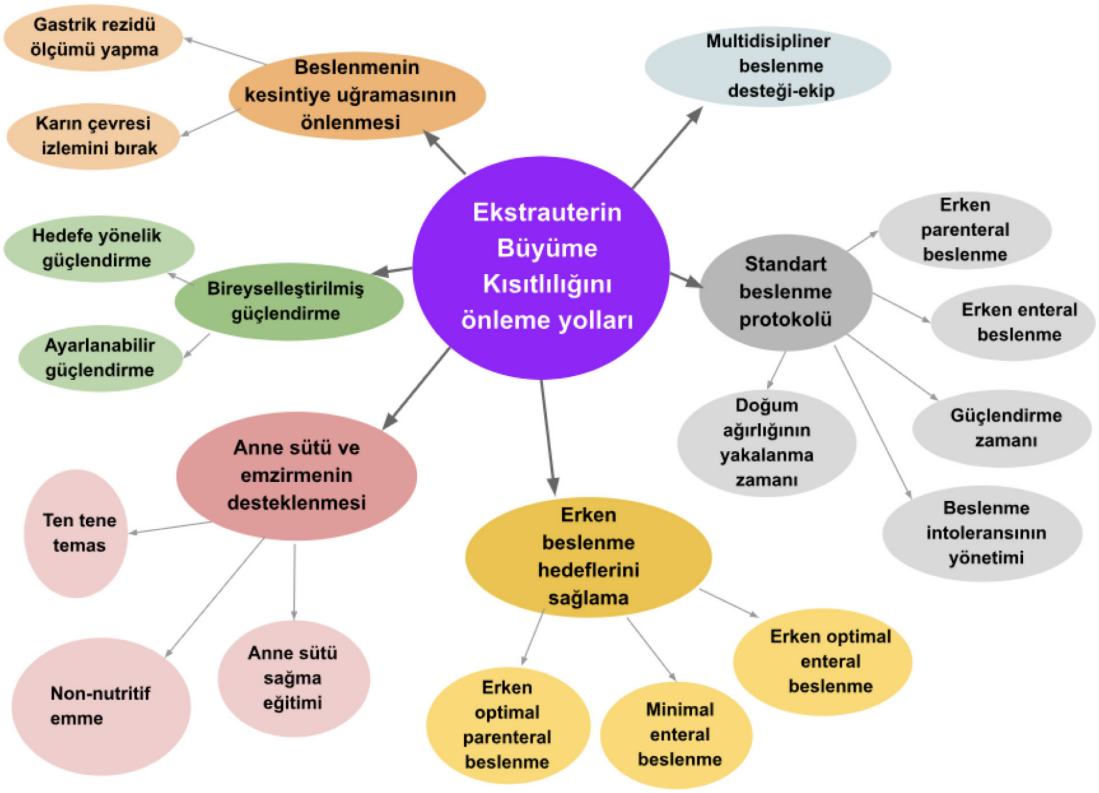
Son yıllarda, tek bir antropometrik ölçüm yerine birçok değişken birlikte değerlendirilerek malnütrisyon tanımı ve evrelemesi yapılması önerilmektedir (Tablo 22)[592]. Postnatal ilk 2 hafta fizyolojik tartı kaybı ve geçiş dönemi olduğundan, beslenmenin değerlendirilmesi, bebeğin önerilen besin miktarının ne kadarını alabildiği üzerinden yapılmalıdır (Tablo 8)[592].

Tablo 22: Prematüre ve Term Yenidoğan Bebeklerde Malnütrisyon Tanısı[35,592]

Prematüre ve Term Yenidoğan Bebeklerde Malnütrisyon Göstergeleri				
Bir belirteç gereken primer göstergeler				
Belirteç	**Hafif Malnütrisyon**	**Orta Malnütrisyon**	**Ağır Malnütrisyon**	**Belirteç Kullanımı**
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 gereksinimin ≤ %75 olması	Ardışık 5-7 gün protein enerji alımının hesaplanan gereksinimin ≤ %75 olması	Ardışık > 7 gün protein enerji alımının hesaplanan gereksinimin ≤ %75 olması	İlk iki hafta boyunca kullanılması tercih edilir.
İki veya daha fazla belirteç gereken primer göstergeler				
Belirteç	**Hafif malnütrisyon**	**Orta malnütrisyon**	**Ağır malnütrisyon**	**Belirteç kullanımı**
Doğum ağırlığına geri dönme (gün)	15-18	19-21	> 21	Besin alımı ile birlikte kullanılır
Lineer büyüme hızı	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranın < %75 olması	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranın < %50 olması	Büyümeyi sağlayacak lineer büyümenin beklenen oranın < %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 'Pedi-tools' (http://www.peditools.org/) uygulamaları kullanılabilir.

Ekstrauterin büyüme kısıtlılığının engellenmesi için beslenme açısından aşağıdaki yaklaşım önerilir (Şekil 7)[593].



Şekil 7: Ekstrauterin Büyüme Kısıtlılığını Önleme Yolları[593]

14.3. Beslenmenin Biyokimyasal İzlemi Nasıl Yapılır?

Beslenmenin biyokimyasal izleminde aşağıdaki parametreler değerlendirilmelidir (Tablo 23 ve Tablo 24).

- **Sodyum,** büyüme için gereklidir ve renal kayıplar, yetersiz alım (AS, güçlendirilmiş AS, PF), bazı klinik durumlar (ostomi, kısa bağırsak sendromu gibi) ve kullanılan ilaçlar (diüretikler, kafein gibi) nedeniyle prematüre bebeklerde hiponatremi gelişebilir[77,129,132,133]. Hiponatreminin büyümeyi olumsuz etkilediği[34,129] bilinmektedir, ancak serum sodyum konsantrasyonunun total vücut sodyum deposunu göstermediği ve hangi bebeğin beslenmesine sodyum eklenmesinden fayda göreceğini göstermediği düşünülmektedir[77]. Çünkü serum sodyumu normal sınırlar arasında saptansa da bazen ilave edilince büyümenin hızlandığı görülmüştür[34,77,134]. Bunun yanında, gestasyonel ve postnatal yaşa göre belirlenen normal idrar sodyumu düzeylerine göre saptanan düşüşler, total vücut sodyum düzeyindeki azalmayı daha erken yansıtır[135]. İdrar sodyum düzeyine göre beslenmeye eklenen sodyumun prematürelerin kilo alımını artırdığı gösterilmiştir[77,134,135]. Tablo 23'te < 30 hafta doğan bebeklerde beslenmeye sodyum eklenirken kullanılması önerilen eşik idrar sodyum düzeyleri verilmiştir. Buna göre ölçülen değerin bebeklerin postnatal yaşına göre verilen değerden düşük olması durumunda beslenmeye sodyum eklenebileceği bildirilmiştir[135].

Tablo 23: Beslenmeye Sodyum Eklenirken Kullanılması Önerilen Eşik Sodyum Düzeyi[135]

Postnatal Yaş (Hafta)	İdrar Sodyumu (mEq/L)	
	Gestasyonel Yaş	
	23–25 hafta	26 0/7–29 6/7 hafta
2-5. hafta	50	40
6-9. hafta	40	40
10-13. hafta	40	30
≥14. hafta	30	30

Ölçümlere postnatal 14. günden sonra başlanıp, iki haftada bir bakılması önerilir.
Ölçülen değer eşik değerin altında ise, bebeğin beslenmesine 4 mEq/kg/gün sodyum eklenir. Bebeğin güncel tartısına göre haftada bir doz düzenlenir. Bir sonraki ölçümde, idrar sodyum düzeyi halen eşik değerin altında ise, eklenen miktar 2 mEq/kg/gün daha artırılır.
Ölçümler, diüretik kullanımını izleyen ilk 48 saat içinde yapılmamalıdır.
Serum sodyum düzeyi < 135 mEq/L olduğunda, akut sıvı yüklenmesi (aşırı kilo alımı) yoksa, idrar sodyum düzeyine bakılmadan sodyum suplementasyonu yapılabilir.
Yüksek idrar sodyumu ile birlikte olan hiponatremi, patolojik düzeyde idrar sodyum kaybını düşündürür.
Sodyum suplementasyonuna, serum sodyumu >144 mEq/L olana kadar devam edilir.
Sodyum suplementasyonu bebek postmenstrüel 38. haftaya ulaştığında kesilir.

- **BUN** protein alımının yeterliliği hakkında yol göstericidir. Ancak üre/BUN değerlerini etkileyen pek çok metabolik neden olabileceği için protein ihtiyacının belirlenmesinde ideal bir belirteç olmadığı düşünülmektedir[34,69,99].
- **Kalsiyum, fosfor, ALP düzeyleri** beslenme ilişkili problemlere işaret edebilir. Prematürite osteopenisi ve rikets için yüksek riskli bebeklerde (1500 gramın altındaki bebekler, güçlendirilmemiş AS alan 1500-1800 gram arasındaki bebekler, uzun süre (> 4 hafta) PB kullanılan, diüretik tedavisi/sıvı kısıtlaması, uzun süre kortikosteroid kullanımı olan BPD'li veya NEK geçirmiş bebekler), kalsiyum, fosfor, ALP ve 25-OH D vitamini düzeyleri 3-4.haftadan itibaren izlenmelidir. Riketsin aktif fazında yüksek ALP (> 800 İU), düşük serum fosfor (< 4 mg/dL) görülür. Radyolojik değerlendirme de gerekir (Prematürenin metabolik kemik hastalığı izlemi için ***Bakınız*** **Bölüm 14.5'te Şekil 8**)[130,144,184].
- **Albumin** protein alımının değerlendirilmesinde kullanılır. Gebelik haftası 37 haftadan küçük bebeklerde serum albumin 2-2,7 mg/dL arasındadır. Serum albuminin yarı ömrü uzun olduğundan (≈ 20 gün) pratikte kullanımı sınırlıdır[604].
- **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[605]. Prematürelerde ortalama (SD) prealbumin düzeyi, doğumda 7,0 (1,7) mg/dL, postnatal 14. günde 9,5 (3,3) mg/dL ve postnatal 28. günde ise 8,7 (2,3) mg/dL' dir[606]. Enflamasyon, enfeksiyon, steroid kullanımında değeri kısıtlıdır[607].
- 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[77].
- 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.

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

Prematüre Bebeklerde beslenme ve büyümenin izleminde Tablo 24' teki parametreler değerlendirilir[4,58,63,144,156,184,293,608-610].

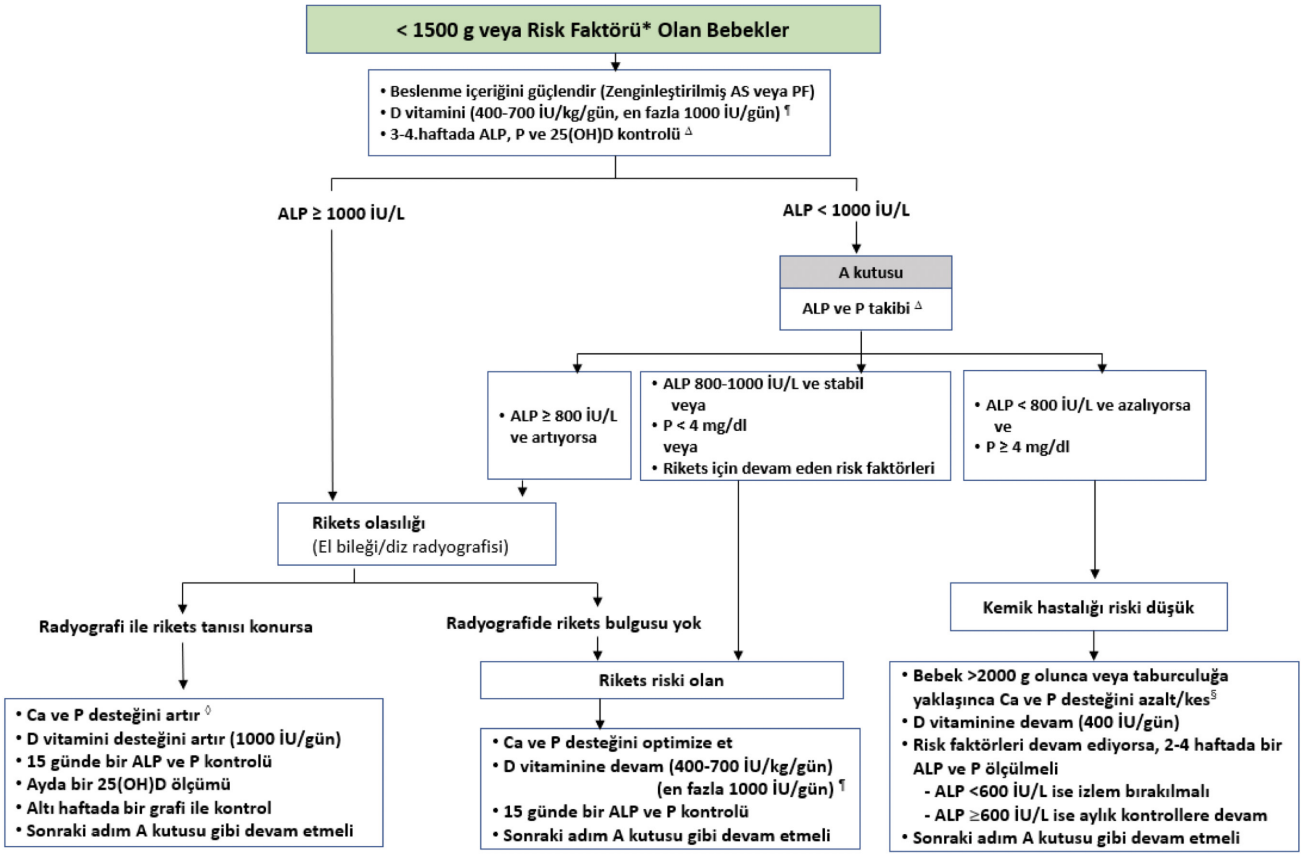
Tablo 24: Prematüre Bebeklerin Büyüme ve Biyokimyasal İzlem Parametreleri ve Uyarıcı değerler [4,58,63,144,156,184,293,608-610]

İzlem parametreleri			Hedef değerler	Uyarıcı Sınır Değerler
Büyüme Göstergeleri (Postmenstrüel 52. haftaya kadar)				
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
Biyokimyasal Göstergeler				
BUN (mg/dL)			10-16	< 10 veya > 16
Kalsiyum (mg/dL) (mmoL/L)			8-10,8 (2-2,7)	< 8 veya > 10,8
Fosfor (mg/dL)			> 5	< 4,5
Alkalen fosfataz (İU/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

14.5. 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[611]. Bu bebeklerin tanı ve tedavisindeki yaklaşım aşağıdaki algoritmada gösterilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8: Prematürenin metabolik kemik hastalığının İzlemi (Şekil modifiye edilmiştir[4,144,184])

ALP: Serum alkalen fosfataz; AS: Anne sütü; BPD: Bronkopulmoner displazi; İU: internasyonel 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 İUBK 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:

Erken dönemde besin eksikliği ve yavaş büyümenin yaratacağı nörokognitif riski ve aksine sonraki dönemde hızlı kilo almanın ve metabolik programlamanın teorik riskini klinisyen dikkatle değerlendirmelidir.

Ancak her bir prematüre bebek için vücut kitlesi ve kompoziyonu açısından hem nörogelişimsel hem de metabolik iyi prognozu sağlayacak optimal büyüme paterni, büyümeyi yakalamanın derecesi ve süresi ile ilgili kesin bir veri yoktur[33].

1. Prematüre bebeklerde optimal büyüme hedefi, hızı, EUBK tanımı ve ideal büyümeyi yakalama zamanı halen kesin değildir (Kanıt düzeyi 2+)[33,35,73,74,577,587,592].
2. Antropometrik ve biyokimyasal veriler büyüme izleminde yararlıdır (Kanıt düzeyi 2+)[73,577,587,608].
3. Antropometrik olarak baş çevresi, kilo ve boy birlikte ve seri ölçümlerle değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi 2++)[73,577,581-583,587,609].

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+)[73,578,579].
5. Büyüme izleminde, ilk 50 haftada Fenton ve sonrasında Olcay Neyzi veya DSÖ Eğrileri kullanılır (Kanıt düzeyi 2+)[73,581-583].
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+)[73,591-593,603].
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+)[30,34-37,585,589-591].
8. Sadece beslenme değil, genetik, perinatal ve sosyal nedenler büyümeyi etkileyebilir (Kanıt düzey 2++)[31,49,593,597].
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 intrauterin büyüme hızını aşmayı gerektirir. Normalin varyasyonları gözüne alınmalıdır (Kanıt düzeyi 2++)[577].
10. Postmenstrüel 36. haftada büyümede yetersizlik, beklenenin aksine olumsuz nörogelişimle ilişkili bulunmamıştır (Kanıt düzeyi 3)[30,31].
11. Çok DDA prematüre bebeklerde, düzeltilmiş term yaşta, VKİ artışı geçicidir, obezite ve metabolik hastalık riskini göstermez (Kanıt düzeyi 3)[42,43,48].
12. İlk 2 yaşta büyümeyi yakalamak prognozu olumlu etkiler (Kanıt düzeyi 2)[27,28,44-46,48,53,55,73].
13. Metabolik kemik hastalığı riski olan bebeklerin yakın izlemi gerekir (Kanıt düzeyi 1+)[4,13,28,33,54,73,144,184,587].

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 8' deki algoritmaya göre yapılabilir (C).

15. 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.
- **Ne ile beslendiği**: AS, güçlendirilmiş AS, PF veya karışık
- **Alınan miktar**: Annenin sağdığı süt miktarı veya memeden emiyorsa "test tartısı" ile hesaplanabilir. İyi kilo alıyorsa test tartısına gerek yok.
- **Beslenme yöntemi:** Emerek (memeden, biberon, fincan ve diğer), OGS/NGS ile veya gastrostomi tüpünden
- **Büyüme yeterliliği**: Haftalık kilo alımı, boy ve baş çevresi ölçümü büyüme eğrisine işlenir.
- **Beslenmenin yeterliliği**: Biyokimyasal (albümin/prealbümin, BUN, sodyum, fosfor, ALP) sonuçları değerlendirilir ve işlenir.

16. PREMATÜRE BEBEĞİN TABURCULUK SONRASI BESLENMESİ

Taburculuk sonrasında özellikle ileri derecede prematüre yenidoğanların nasıl besleneceği ile ilgili bilgiler az sayıda ve tartışmalıdır. 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[10].

16.1. Taburculuk Sonrası Ne ile Besleyelim?

Taburculuk sonrasında prematüre bebek beslenmesinde ilk seçenek anne sütüdür. Anne sütü olmadığında veya yetersiz olduğunda formül mamalar (SF, PF, TSF) kullanılabilir (Tablo 25) (***Bakınız Ekler II, Tablo 1, Tablo 2a, Tablo 2b)***.

16.1.1. Tek Başına Anne Sütü ile Beslenme

Anne sütünün uzun döneme yayılan yararları nedeniyle özellikle ÇDDA bebeklerde AS alımının ve emzirmenin taburculuk sonrasında da sürdürülmesi büyük önem taşır[612,613].

Sistematik bir meta-analizde, tek başına AS ile beslenen bebeklerin karışık veya formül mama ile beslenenlere göre, hem taburculukta, hem de sonrasında daha yavaş büyüdükleri, ancak vücut yağ kitlesinin daha az olduğu ve bu nedenle de uzun dönem nörokognitif ve metabolik sonuçların daha iyi olabileceği ileri sürülmüştür[46,614].

16.1.2. Anne Sütünün Güçlendirilmesi: Kime, Ne zaman, Ne kadar Süreyle?

Prematüre bebeklerde AS güçlendirilmesinin hastane yatışı sırasında büyümeyi hızlandırdığı gösterilmesine rağmen, taburculuk sonrası kullanımı ve uzun dönem etkileri konusunda veriler halen yetersizdir[465,615,616].

Taburculuk Sonrasında Anne Sütünün, Anne Sütü Güçlendiricileri ile Güçlendirilmesi

Taburculuktan sonra AS güçlendirilen veya tek başına AS ile beslenen bebekler karşılaştırıldığında, düzeltilmiş 12. ayda büyüme parametrelerinde fark olmadığı veya tek başına AS ile kilo ve boyda geri kalmanın minimal olduğu, bu farkın da düzeltilmiş 2.yaşta ortadan kalktığı gösterilmiştir[617,618]. Taburculuk sonrasında 4. aya kadar PF veya AS (tek başına veya güçlendirilmiş) alan bebekler karşılaştırıldığında, AS alan bebeklerde 6. yaşta verbal IQ ve motor skorların PF alanlardan iyi olduğu, AS'yi güçlendirmenin ek bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir[32].

Taburculuk sonrası, dönüşümlü öğünlerde AS'nin güçlendirilmesinin annelerce iyi tolere edildiği, annelerin AS ile büyümeyi yetersiz görüp formül mamaya geçmesini engelleyebileceği ve AS verme süresini azaltmadığı, hatta artırabildiği bildirilmiştir[617,619-621].

Taburculukta AS güçlendirilmesine devam edilmesinin, AS yanında formül mama verilmesine göre 3-4.ayda AS'nin devamına olumlu etki yaptığı, ancak büyümede iki grup arasında fark olmadığı da gösterilmiştir[622,623].

Sonuç olarak, AS'nin taburculuk sonrasında güçlendirilmesi, dönüşümlü öğünlerde PM 52. haftaya sürdürüle-

bilmekle beraber pratik değildir ve tek başına AS'ye üstünlüğünü gösteren yeterli veri yoktur. Suboptimal büyüseler bile AS ile beslenen bebeklerin nörogelişimsel avantajları devam etmektedir. Seçilmiş gruplarda taburculuk sonrası AS'nin güçlendirilmesi yapılabilir (***Bakınız Şekil 9: Taburculukta Beslenme Algoritması***).

Taburculuk Sonrasında Anne Sütünün Formül Mama ile Güçlendirilmesi

Taburculuk sonrasında çoklu güçlendirici bulunamadığı/alınamadığı takdirde, AS' yi güçlendirmede formüller (PF-likid formu tercih edilmelidir- veya TSF) kullanılmaktadır, ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Prematüre formül mamayla güçlendirilen AS ile beslenen bebeklerin, güçlendirilmemiş AS kullanan bebeklerden daha iyi büyüdükleri gösterilmiştir[624]. Chinnappan ve ark.'ları, 123 prematüre (< 34 hafta) bebekte taburculuk/PM 40. haftada yaptıkları RKÇ'de, AS'nin AS güçlendiricisi veya PF ile güçlendirilmesi karşılaştırılmış, iki grubun kilo alımları arasında fark saptanmamış ve beslenme intoleransı PF ile güçlendirilen grupta daha az bulunmuştur[625]. Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda, taburculuk sonrası AS' yi güçlendirmek için PF veya çoklu güçlendirici eklenerek yapılan güçlendirmenin büyümede benzer sonuçlar yarattığı saptanmıştır[626]. Koletzko ve ark.'ları da taburculuk sonrasında PF ve TSF'nin güçlendirmede kullanılabileceğini bildirmişlerdir[6].

Taburculuk Sonrası Dönemde Farklı Rehberlerin Anne Sütü Güçlendirme Önerileri

Taburculuk sonrası AS güçlendiricisinin başlanması ve verilme süresi ile ilgili görüş birliği yoktur.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP): Büyüme geriliği olan ve tek başına AS ile beslenen bebeklerde başlanmasını ve taburculuk sonrası en az 12 hafta boyunca devamını önermektedir[627].

ESPGHAN 2006: 1800 gramdan küçük, taburculukta PM yaşa uygun büyüyen bebeklerde term yaşa kadar, büyüme geriliği olan bebeklerde 3. aya kadar AS güçlendirilmesini önermektedir[634]. ESPGHAN 2022 rehberinde, taburculukta AS'nin güçlendirilmesi konusunda öneride bulunmamıştır.

Avrupa Süt Bankası (EMBA): Taburculukta büyüme geriliği olan bebeklerde AS güçlendirmenin en az PM 40. haftaya kadar devamını önermektedir[87].

İngiltere'de ise güçlendirmenin taburculukta büyüme parametrelerinde bir veya iki persantil kaybı olan bebeklere yetersiz büyümenin derecesine göre günde 4-6 öğün yapılması, izlemde büyüme hızı normale döndüğünde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir[19].

Koletzko ve ark: Taburculuk sonrasında PM yaşa göre persantil kaybı (kilo < 10 persantil) ve/veya doğuma göre kilo Z skorunda > 0,8-1 SD düşüş yaşayan, BPD gibi devam eden medikal sorunları olan, serum ALP > 600 İU/L veya fosfor < 5 mg/dL (1,6 mmol/L) ve BUN < 9 mg/dL (3,2 mmol/L) saptanan ÇDDA bebeklerin taburculuk sonrası beslenmeleri güçlendirilebilir. Bebeğin büyüme durumuna göre PM 40-52. haftaya kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir[450].

Taburculuk Sonrası Dönemde Güçlendiricinin Verilme Yöntemi

Emzirme ile dönüşümlü öğünlerde sağılmış AS'nin güçlendirilerek verilmesi veya emzirme sırasında çözülmüş toz ya da sıvı güçlendiricinin 'Finger feeder' kullanılarak verilmesi şeklinde yapılabilir (Şekil 5)[6,464].

Anne Sütü Güçlendiricisinin Kesilmesi

Güçlendiricilerin kesilme zamanı için de kesin bir öneri yoktur. Genel olarak uygulanan, bebeklerin özelliklerine göre bireysel karar verilmesi yönündedir. Değişik ünitelerde düzeltilmiş 6. haftada (PM 46. hafta) ya da düzeltilmiş 12. haftada (PM 52. hafta) kesilmesi önerilirken, bazı ünitelerde ancak bebekte büyümeyi yakaladıktan sonra kesilmesi önerilmektedir. Bebek kilosunu aynı persantilde devam ettirmeye başlayınca veya boya göre kilonun artış hızı fazla ise güçlendirme azaltılıp kesilebilir[621]. Ancak düzeltilmiş 2. ayda (PM 48. hafta) AS güçlendirilmesine rağmen büyüme geriliği devam ediyorsa durumun yeniden değerlendirilmesi gerekir[44].

16.1.3. Formül Mama: Kime, Ne Zaman, Hangi Formül Mama, Ne Kadar Süreyle?

Formül mama ile beslenen ve taburculukta 1800-2000 gram olan prematüreler, term bebekler için hazırlanan demir destekli SF ile devam ettirilebilirler. Taburculukta veya hemen öncesinde 1800-2000 grama ulaşan < 34 haftada doğmuş bebeklerden taburculukta 2 persantil düşme gösterenlerde veya evde oksijen tedavisi/BPD gibi yüksek enerji gereksinimi olan bebeklerde, eğer öncesinde PF ile besleniyorlarsa taburculukta SF yerine TSF'ye

geçiş önerilmiştir[19].

Taburculukta tam olarak memeden beslenmeyen (kısmen AS alan veya tek başına PF alan) prematüre bebeklerde term doğan bebeklere göre daha yüksek besin gereksinimlerini karşılamak için taburculuk sonrasında SF vermek yerine AS'ye ek olarak, ya da AS yoksa tek başına zenginleştirilmiş formüllerle (TSF veya PF) beslenmeye devam etmek veya yetersiz olan AS'ye eklemek büyümeyi hızlandırır[6].

Taburculukta AS'ye ek olarak TSF verilmesinin büyüme parametrelerine olumlu etkisi bildirilmiştir[628,629]. Bir RKÇ'de taburculuk ertesi SF'ye göre, zenginleştirilmiş TSF ile 1 yaşında DEXA ile artmış mineralizasyon etkisi gösterilse de, uzun dönem etkisi belli değildir[630].

Cochrane 2016 meta-analizinde TSF (74 kkal/100 mL) veya SF (67 kkal/100 mL) ile beslenmenin (11 çalışma) 12-18. ayda büyüme parametreleri ve mineralizasyona farklı etkisi bulunmamıştır (orta kalitede kanıt)[631]. Beş RKÇ'de, SF'ye kıyasla, PF (80 kkal/100 mL) ile 12-18. ayda 500 gram kilo, 5-10 mm boy ve 5 mm baş çevresinde kazanım saptanmıştır (orta kalitede kanıt). Nörogelişimi değerlendiren az sayıda çalışmada, PF ve SF ile beslenen gruplarda 18. ayda fark bulunmamıştır. Bu meta-analizin ardından yazarlar, TSF önerilmesi için yeterli kanıt olmadığını, taburculuk sonrası bir süre PF devamının ise, 18. ayda büyümeye olumlu etkisi olacağını ileri sürmüşlerdir[631].

Ancak Teller ve ark.'ları, yapılan meta-analizlerde, çalışmalardaki metodolojik farklar yüzünden belli alt gruplara olan önemli olumlu etkilerin gözden kaçtığını ileri sürmüşler ve kendileri, haritalama yöntemi ile kanıtların meta-analizini yaptıklarında, erkek bebekler, SGA, BPD gibi duyarlı grupların protein ve besin açısından zenginleştirilmiş taburculuk sonrası beslenmeden özellikle yararlandıklarını göstermişlerdir[632]. Zenginleştirilmiş TSF'nin olumsuz hiçbir etkisinin olmadığını, özellikle de erkek bebeklerde büyüme parametrelerini iyileştirdiğini, yağsız vücut kitlesini ve baş çevresini artırdığını belirtmişlerdir. Standart formül mamaya göre nörogelişimsel kazanımın gösterilememiş olması, prematüre bebeklerin serbest beslenme sırasında gereksinimlerini karşılayabilmek için aldıkları volümü artırabilmeleri ile açıklanmıştır. Özellikle belirtilen bu alt gruplarda yüksek protein/enerji oranın (2,5-2,7), ilk 6 ayda büyüme (özellikle boyda uzama) ve yağsız vücut kitlesi artışına olumlu etki yapacağı belirtilmiştir. Ancak boy ve kilodaki orantılı büyümenin izlenmesi ve sabit bir büyüme hızına ulaştıktan sonra aşırı beslenmeden kaçınılmasının önemli olduğu da vurgulanmıştır[632].

Nörogelişim açısından PF ve TSF ile yapılan çalışmaların nörogelişime etkileri konusunda kanıtlar yetersizdir[633].

ESPGHAN 2006 raporunda, formül mama ile beslenen bebeklerde taburculukta yaşa göre normal büyüme parametreleri varlığında SF'ye geçişi, ancak PM yaşa göre kilo alımı yetersiz olanlarda enerji, protein, iz element ve LCPUFA ile zenginleştirilmiş TSF'nin en az PM 40-52. haftaya kadar devamını önermiştir[634].

Eğer TSF kullanılıyorsa bebekler doğum persantilini yakaladıklarında SF'ye geçmek önerilmektedir. Çeşitli gruplarca TSF, bebek 3,5-4 kilo olana kadar ya da takvim yaşı 6-9 aya veya PM 40-52. haftaya kadar önerilmiştir[632,634].

Taburculuk sonrası PF ile beslenen bebekler, yüksek kalsiyum ve fosfor içerikleri nedeniyle hiperkalsemi ve hiperfosfatemi gelişimi açısından takip edilmelidir.

Yüksek Enerjili Formüller:

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 **(Bakınız *Ekler II, Tablo 3)*.**

Çin'de taburculukta EUBK olan ÇDDA 48 bebekte zenginleştirilmiş formül mama (100 kkal/100 mL ve 2,6 g protein /100 mL) ve TSF (74 kkal/100 mL ve 1,95 g protein/100 mL) ile ilk 1-6 ayda (düzeltilmiş yaşa göre 50 persantil kiloya ulaşıncaya kadar) beslenmenin etkileri karşılaştırıldığında, antropometrik Z skorları ilk 6 ayda benzer, ancak taburculuktan 6. aya kadar boy Z skorundaki artış (delta Z skoru) zenginleştirilmiş formül mama ile daha yüksek bulunmuştur[635].

Tablo 25'te AS, güçlendirilmiş AS ve taburculuk sonrası da kullanılan formül mamaların temel içerikleri verilmiştir.

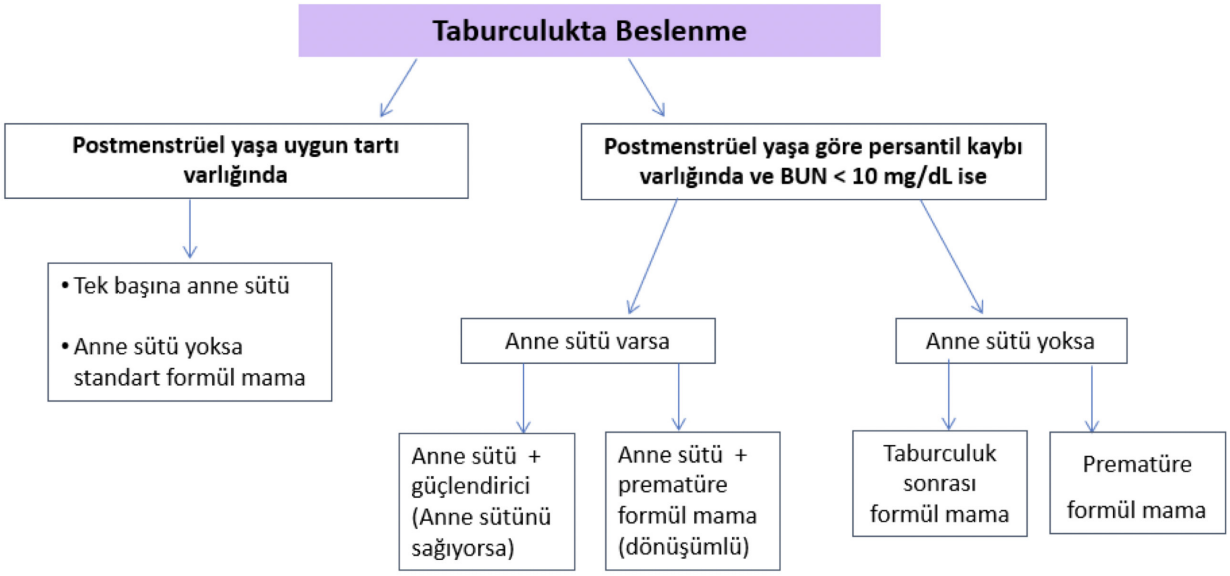
Tablo 25: Anne Sütü, Ülkemizde Bulunan Güçlendiriciler ile Güçlendirilmiş Anne sütü, Prematüre Formül, Taburculuk Sonrası Formül ve Standart Term Formül İçeriklerinin Karşılaştırması

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[69,91,92]. Bu tabloda hesaplamada 1 g/dl olarak kabul edilmiştir.

16.2. Taburculukta Beslenme Algoritması



Şekil 9: Taburculukta Beslenme Algoritması[4,18,19,58,87]

Prematüre bebeklerde taburculuk sonrası beslenme için oluşturulan PICO ve çalışmalar Tablo 26'da 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)[6,10,19,633].
2. Büyüme yanında yağsız vücut kitlesini artırmak ve makro-mikro besin eksikliklerini gidermek yanında aşırı beslenmeye yol açmamak da hedeflenmelidir (Kanıt düzeyi 2)[6,636].
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)[6,46,612-614,617].
4. İlk 6 ayda protein/enerji oranı 2,5-2,7 olacak şekilde güçlendirilmiş beslenmenin büyüme parametrelerine olumlu etkisi vardır (Kanıt düzeyi 2)[632].
5. Anne sütünün güçlendirilmesi büyümeyi hızlandırsa da, tek başına AS alımına göre nörogelişimsel yarar sağlamaz (Kanıt düzeyi 1++)[32,465,615,616].
6. Birçok ÇDDA prematüre bebek taburculukta büyüme geriliği gösterir ve uygun büyüme persantiline ulaşıncaya kadar en azından birkaç hafta ila ay zenginleştirilmiş besin desteği gerekebilir (Kanıt düzeyi 3)[6,19,44,628,630,631,634].
7. Erken bebeklikte boy uzaması ve boyla orantılı olarak kilo alımı metabolik sağlığı olumsuz etkilemeksizin yüksek nörogelişimsel skorlara ulaşılmasını sağlar (Kanıt düzeyi 3)[27,28,632].
8. Beslenme desteğinin gerektiğinde 12-16 hafta sürdürülmesi uygun olabilir (Kanıt düzeyi 3)[6,19,631,634].

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 alıyorlarsa güçlendirme yapılması, PF alıyorlarsa TSF veya PF ile devamı önerilir (B).
- Çoklu güçlendirici bulunamadığı/alınamadığı 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).

Tablo 26: Taburculuk Sonrası Beslenme- PICO ve Çalışmalar

Taburculuk Sonrası Beslenme	
PICO	**Popülasyon** – Prematüre ya da ÇDDA bebekler **Müdahale** – Beslenme ile optimal büyüme ve normal nörogelişim **Karşılaştırılan** – Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı ve nörogelişimsel gerilik **Sonuçlar** – Büyüme, ekstrauterin büyüme kısıtlılığı, morbidite, nörogelişimsel sonlanım
Zamanlama **Yer** **Alt gruplar**	**Müdahalenin zamanı** – Taburculuk sonrası ilk 6 ay **Yer** – Sağlık kurumu ya da yenidoğan polikliniği **Alt gruplar** -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)
Anahtar kelimeler: Taburculuk sonrası beslenme, optimal büyüme, ekstrauterin büyüme kısıtlılığı	

(Devamı>)

Tablo 26: Taburculuk Sonrası Beslenme- PICO ve Çalışmalar (Devamı)

İlk yazar, Kaynak Yıl Ülke Çalışma türü	Popülasyon Hasta sayısı	Müdahale ve Süresi	Sonuçlar
Zachariassen[617] 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
Young[631] 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
Teller[632] 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
Cerasani[614] 2020 İtalya Sistematik derleme 18 çalışma	< 1800 g < 32 hafta n= 1128	AS/Donor AS/formül mama ile beslenen bebeklerin taburculukta veya düzeltilmiş term yaşta büyümelerinin karşılaştırması	Tek başına AS ile beslenen bebeklerin karışık veya formül mama ile beslenenlere göre hem taburculukta hem de sonrasında daha yavaş büyüyor, ancak vücut yağ kitlesi daha az ve bu nedenle uzun dönem nörokognitif ve metabolik sonuçların daha iyi
Klamer[32] 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 3 grubun 6.yaşta değerlendirilmesi	AS alan bebeklerde 6. yaşta verbal IQ ve motor skorların PF alanlardan daha iyi AS'yi güçlendirme, ek bir katkı sağlamıyor
Lamport[622] 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 anne sütüne 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

17. 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 kilosu -1 SD' ye ulaşınca veya düzeltilmiş 6. ayda kesilmesi önerilmektedir[636].

17.1. İzlem Aralıkları Nasıl Olmalıdır?

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[637]. Büyümesi yetersiz olan bebekler daha sık kontrole çağrılmalıdır (ilk 4-6 hafta: 1-2 haftada bir). Ardından büyüme normalse ayda/2 ayda bir izlenebilir. Büyüme sorunu devam eden bebeklerde yakın izlem sürdürülmelidir.

17.2. Beslenme Öyküsü Nasıl Alınmalıdır?

Beslenme öyküsünde, bebeğin ne ile (AS/formül mama) ve nasıl beslendiği (memeden emerek/sağılmış sütü biberonla /emzirme yardımcıları ile vb) sorgulanmalıdır. Bebeğin 24 saatte aldığı miktar, aldığı toplam kalori ve protein miktarı hesaplanmalıdır. Bebek beslenmede formül mama alıyor ise annenin nasıl hazırladığı ve ne miktarda verdiği kontrol edilmelidir.

17.3. Büyümenin İzlemi Nasıl Yapılmalıdır?

Büyüme, tartı alım hızı, Z skorları ve antropometrik ölçümlerin büyüme eğrisinde izlenmesi ile değerlendirilir. Büyümeyi izlemek için PM 50. haftaya kadar Fenton Eğrileri[580], 50. haftadan sonra ise, düzeltilmiş yaş kullanılarak ülkemiz çocukları için geliştirilmiş "Olcay Neyzi Büyüme Eğrileri" veya "DSÖ Eğrileri" kullanılır[581-583].

Prematüre bebeklerde büyümenin izlemi için ***Bakınız Bölüm 14: Prematüre Bebekte Beslenme ve Büyümenin Değerlendirilmesi.***

Prematüre bebeklerin önce baş çevresi (ilk 6-8 ayda) büyümeyi yakalar ve baş çevresindeki hızlı büyüme nörokognitif fonksiyonun yakın bir göstergesidir. Büyümeyi sonra ağırlık (2-3 yaşta), daha sonra da boy (3-7 yaş) yakalar[637]. Büyümeyi yakalama ADDA ve komorbiditeleri olan bebeklerde gecikebilir[638].

İlk 2 yaşta büyümeyi yakalama prognostik olarak iyi iken, daha sonra hızlı kilo alarak büyümeyi yakalama metabolik ve kardiyovasküler sorunlarla ilişkili olabilir[53,55].

Büyüme Sorunu Olduğuna İşaret Eden Bulgular[637,639,640]

- Baş çevresinde düzeltilmiş 8. ayda yakalamanın olmaması
- Tartı ve boyda düzeltilmiş 2. yaşta yakalamanın olmaması
- Boya göre tartı anormalliklerinin (az/çok) olması

Düzeltilmiş Yaş Ne Zamana Kadar Kullanılmalıdır?

Prematüre bebeklerin büyüme ve nörogelişimini değerlendirmek için düzeltilmiş yaş kullanılması gerekir. Pekçok ulusal ve uluslararası rehber büyümenin değerlendirilmesinde, 24. aya kadar, nörogelişimin değerlendirilmesinde ise 36. aya kadar düzeltilmiş yaşın kullanılmasını önermektedirler[637,641-645]. Ancak bu konuda kesin bir fikir birliği sağlanmamıştır. Farklı büyüme hızlarına sahip oldukları için büyüme parametrelerinden, baş çevresi için 18. ay, tartı için 24. ay ve boy için ise 3-4 yaşa (40. ay) kadar düzeltilmiş yaşın kullanılması da önerilmektedir[637,642].

Çok küçük prematüre bebeklerde (23-25 hafta) ise en az 5 yaşına kadar düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilmekte, hatta bu sürenin ilk öğrenim yıllarına kadar uzatılabileceği bildirilmektedir[646-648].

17.4. Biyokimyasal İzlem Sıklığı Ne Olmalıdır?

Prematüre bebeklerin kontrole geldiklerinde taburculuk öncesinde alınmış kan değerleri göz önüne alınmalıdır (***Bakınız Bölüm 14.4' te Tablo 24: Prematüre bebeklerin büyüme ve biyokimyasal izlem parametreleri ve uyarıcı değerler***). Biyokimyasal tetkiklerin (sodyum, BUN, elektrolit, kalsiyum, fosfor, ALP vb) aralıkları da, gestasyon haftası, beslenme şekli, metabolik kemik hastalığı riskine ve kullanmakta olduğu ilaçlara (furosemid, tedavi dozunda D vitamini, fenobarbital gibi) göre belirlenir. Bilinen metabolik kemik hastalığı veya transfüzyon sınırına yakın anemisi olan, furosemid kullanan, yeterli büyümenin sağlanamadığı bebeklerde biyokimyasal değerlerin ve idrar kültürünün ayda bir kez kontrol edilmesi gerekebilir. Laboratuvar sonuçlarına ve bebeğin büyüme izlemine göre aralıklar açılabilir. Metabolik kemik hastalığı/rikets riski yüksek olan özellikle ÇDDA prematüre bebeklerin izlem protokolü Bölüm 14.5' te (Şekil 8) sunulmuştur.

17.5. Vitamin-Çinko-Demir Desteği Nasıl Yapılmalıdır?

Prematüre bebeklerin taburculuk sonrasında da D vitamini ve demir profilaksilerine devam edilir. Vitamin ve mineral önerileri 3.4.2 ve 3.4.3' te sunulmuştur.

17.6. Tamamlayıcı Beslenmeye (Ek Gıda) Ne Zaman Geçilmelidir?

- Bu konuda yeterli çalışma olmadığından kanıta dayalı önerilerde bulunulmamaktadır.
- 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.
- Beslenme sorunları, yeme güçlükleri, oromotor disfonksiyon ve aversiyon özellikle ADDA bebeklerde sık görülür. Bireyselleştirilmiş yaklaşım uygundur[44].
- Beslenme sorunları ve 2,5 yaşında büyüme geriliği ADDA her 5 bebekten 1'inde saptanmış, mekanik ventilasyonda kalınan gün sayısı ile ilişkili bulunmuştur[649].

Bu konu ile ilgili ayrıntılı bilgiye "***TND, Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018***" den ulaşılabilir[642]**.**

Kanıtlar:

1. Prematüre bebeklerin çoğu büyümeyi yakalar. Aşırı DDA ve morbiditeleri olan bebeklerde büyümeyi yakalama gecikebilir (Kanıt düzeyi 1)[35,37,586,638].
2. Prematüre bebeklerin önce baş çevresi (ilk 6-8 ayda) büyümeyi yakalar ve baş çevresinde büyümeyi yakalama olumlu nörogelişim ile ilişkilidir (Kanıt düzeyi 1)[30,31,643].
3. Büyümeyi sonra ağırlık (2-3 yaşta), daha sonra da boy (3-7 yaş) yakalar (Kanıt düzeyi 2)[637,642].
4. İlk 2 yaşta büyümeyi yakalamak metabolik prognozu olumlu etkiler (Kanıt düzeyi 2)[48,53,55,643].
5. Prematüre bebeklerin büyüme ve nörogelişimini değerlendirmek için düzeltilmiş yaş kullanılması gerekir (Kanıt düzeyi 1+)[643,645,646].
6. Büyümenin değerlendirilmesinde, 24. aya kadar, nörogelişimin değerlendirilmesinde ise 36. aya kadar düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi 1)[637,641,643-645].

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 güncellemesinde, Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi-2024 ayrı bir rehber halinde sunulmuştur.

TND Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi 2024 Rehberinde, TND 2018 Rehberine göre majör farklılıklar yoktur. 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 karbonhidratların alım üst sınırları hafif yükseltilmiştir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2022 önerilerine paralel olarak, dokozahekzaenoik asite 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 rehbere 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 beslenmeyi 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 başlanması, 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, bebek emerek beslenene kadar sürdürülmesi şeklinde değiştirilmiştir.
- Yeni rehberde, minimal enteral beslenmeye başlamak için kolostrumun 48 saat yerine 72 saate kadar beklenmesi 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 Davranış Ölçeği' (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale) (PIBBS), LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği ve 'Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale)(POFRAS) 'nin kullanılması önerilmiştir.
- Yeni rehbere TND Beslenme Grubunun uzman görüşü olarak, hastanede emerek beslenen 34 haftadan küçük prematüre bebeklerde taburculuğa kadar "duyarlı beslenme" yöntemi yerine, "saatleri programlanmış beslenme" yönteminin kullanılabileceği 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 yansı-

yan 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 düşünülebileceği belirtilmiştir.
- Bu rehberde metabolik kemik hastalığı riski olan bebekler için önleme ve izleme algoritması eklenmiştir.
- Taburculuk sonrası çoklu güçlendirici bulunamadığı/alınamadığı takdirde AS'yi güçlendirmede formüllerin (prematüre formül mama veya taburculuk sonrası formüller) kullanılabileceği düşük kanıt düzeyi ile uzman görüşü olarak eklenmiştir.
- Yeni rehbere 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 Türkyılmaz, Prof. Dr. Emel Altuncu

İlk günden itibaren PB, MEB ve orofarengeal kolostrum başla				
RİSK GRUPLARI [a]	**Yüksek Risk**		**Orta Risk**	**Düşük Risk**
Gestasyonel Yaş	**< 28 Hafta**		**28-31$^{6/7}$ Hafta**	**≥ 32 Hafta**
Doğum Ağırlığı	**< 750 g**	**750-999 g**	**1000-1499 g**	**≥ 1500 g**
MEB' e Başlangıç [b]	MEB [c]	MEB	MEB/EB [d]	EB
Miktar (mL/kg/gün) [b,e] **İlk 48 saat** **48-96 saat**	 10 10-15	 10-20 15-20	 20-30 Ardından artırılabilir	 30-60 Ardından artırılabilir
MEB' de Beslenme Aralığı (saatte bir)	4-6	3-4	3	3
MEB Süresi (saat)	48-96 [f]	48-72	0-24	EB başla ve artır
EB' nin Artırılması (mL/kg/gün) [e,g]	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 beklenebilir.** c: < 1000 g (özellikle < 750 g) bebeklere MEB başlanması geciktirilebilir. 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. g: Klinik olarak stabil bebeklerde rutin gastrik rezidü izlemi önerilmez.

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

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

ENETERAL BESLENME GEREKSİNİMLERİ	
Sıvı (mL/kg/gün)	150-180
Enerji (kkal/kg/gün)	115-140 (160)
Protein (g/kg/gün) **Protein/enerji oranı** (g/100 kkal)	3,5-4,0 (4,5) 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 **< 1800 g** **≥ 1800 g**	En az 12 ay süre ile 400-700 İU/kg/gün (en fazla 1000 İU) 400 İU/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	< 15
	Doğum ağırlığı > 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
Biyokimyasal Göstergeler				
BUN (mg/dL)			10-16	< 10 veya >16
Fosfor (mg/dL)			> 5	< 4,5
Alkalen fosfataz (İU/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 Formül (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

VI. EKLER

Ekler I. Anne Sütünün İçeriği

Tablo 1: Term ve Prematüre Anne Sütünün Farklı Postnatal Yaşlarda Enerji, Makro Besin ve Mineral İçeriği[92-94]

Ortalama ± 2SD	Enerji kkal/100 mL	Protein g/100 mL	Yağ g/100 mL	Laktoz g/100 mL	Oligosakkarid g/100 mL	Kalsiyum mg/100 mL	Fosfor mg/100 mL
Prematüre							
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)
Term							
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[69,91,92]. Bu tabloda hesaplamada 1g/dL olarak kabul edilmiştir.

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

Ürün	mOsm/kg H_2O	
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[139,459,650]

Tablo 4: Protein Ekinin İçeriği

İçerik	Birim	Protein Supplement (100 g)
ENERJİ	kkal	338
PROTEİN	g	82,1
Whey protein	g	41,1
Kazein	g	41,1
Whey/Kazein		50/50
YAĞ	g	0,1
KARBONHİDRAT	g	2,2
MİNERALLER		
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 Mamaların İçerikleri

Tablo 1: Ülkemizde Bulunan Prematüre Formül Mamalarının İçerikleri

İçerik (Her 100 mL'de)	Birim	Aptamil Prematil Toz	Aptamil Prematil Sıvı 70 mL*	Aptamil (TSF) (PDF) 100 mL	SMA Prematüre 70 mL*
ENERJİ	kkal	80	79	71	80
PROTEİN	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
YAĞ	g	3,9	3,9	3,8	3,9
MCT	g	22%			
LCPUFA		var	var	var	var
KARBONHİDRAT	g	8,4	8,3	7,2	8,4
PREBİYOTİK LİFLER	g	0,6	0,8	0,8	
MİNERALLER					
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		
VİTAMİNLER					
A	mcg-RE	361	366	100	468
D_3	mcg	3,1	3,1	1,8	4,1
E	mgα-TE	6	4,6	2,6	38
K_1	mcg	6,7	6,7	5,9	9,4
C	mg	18	17	12	15,7
B_1	mcg	140	140	90	150
B_2	mcg	200	200	160	214
Niasin	mg.	2,4	2,4	1,2	2,4
B_6	mcg	120	120	80	114
Folik Asit	mcg	35	35	32	41
B_{12}	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
NÜKLEOTİDLER	mg	3,4	3,4	3,2	
Böbrek Solüt Yükü	mOsmol/L	248	250	174	263

*100 mL'deki miktarlar verilmiştir.

Tablo 2: Özel Formül Mamalar
Tablo 2.a: Ülkemizde Bulunan İleri Hidrolize Protein İçeren Formül Mamaların İçerikleri

Her 100 ml'de	Ünite	Bebelac Pepti Junior 13.4 gr toz	Aptamil Pepti Syneo
ENERJİ	kkal	66	66
PROTEİN	g	1,8	1,6
Whey protein	g	1,8	1,6
Kazein	g		
Whey/Kazein		100/0	100/0
YAĞ	g	3,4	3,4
Doymuş Yağ Asidi	g	2,1	1,6
Tekli Doymamış Yağ Asidi	g	0,7	1,2
Çoklu Doymamış Yağ Asidi	g	0,6	0,6
Linoleik Asit	mg	439	448
Alfa Linolenik Asit	mg	53,8	54,3
Linoleik asit / Alfa Linolenik Asit		8,17	8,25
LCPUFA		VAR	VAR
AA	mg	16,6	16,5
DHA	mg	16,6	16,5
Eikozapentaenoik Asit	mg	3,6	3,6
KARBONHİDRAT	g	7,2	7,1
Laktoz	g	0,05	2,89
Maltodekstrin	g	6	
Siyalik Asit	mg		
Glukoz	g	0,2	0,3
Maltoz	g	0,8	0,3
Sukroz	g		
PREBİYOTİK LİFLER	g		0,5
MİNERALLER			
Na	mg	21,7	20,9
K	mg	75	87
Ca	mg	76	61
P	mg	47	35
Ca/P		1,63	1,75
Mg	mg	5,1	5
Fe	mg	0,72	0,54
Zn	mg	0,67	0,66
Cu	mcg	53	0,052
Mn	mcg	3	8
Cl	mg	43	51
I	mcg	13	13
Se	mcg	2,9	3
F	mcg	≤5,9	≤5,9

Molibden	mcg	≤5,9	≤5,9
Krom	mcg	≤5,9	≤5,9
VİTAMİNLER			
A	mcg-RE	59	58
D_3	mcg	1,7	1,7
E	mgα-TE	1,2	1,2
K_1	mcg	4,4	4,4
C	mg	9,3	9,1
B_1	mcg	70	70
B_2	mcg	140	140
Niasin	mg	0,43	0,88 (mg NE)
B_6	mcg	47	45
Folik Asit	mcg	8,4	8,8
B_{12}	mcg	0,16	0,16
Pantotenik Asit	mcg	535	574
Biotin	mcg	1,7	1,9
İnositol	mg	7,3	7,1
L-Karnitin	mg	2,1	2,1
Taurin	mg	5,4	5,3
Kolin	mg	19	22
NÜKLEOTİDLER	mg	2,3	2,3
Böbrek Solüt Yükü	mOsmol/L	158	x
Ozmolarite	mOsmol/L	200	148

Tablo 2.b: Ülkemizde Bulunan Aminoasit Bazlı Formül Mamalarının İçerikleri

Her 100 ml'de	Ünite	Neocate	Aptamil Pregomin Syneo
ENERJİ	kkal	67	68
PROTEİN	g	1,8	1,9
Fenilalanin	mg	98	104
Toplam Amino Asitler	g	2,1	2,2
Whey protein	g		
Kazein	g		
Whey/Kazein			
YAĞ	g	3,5	3,4
Doymuş Yağ Asidi	g	1,3	1,5
Tekli Doymamış Yağ Asidi	g	1,5	1,3
Çoklu Doymamış Yağ Asidi	g	0,56	0,55
Linoleik Asit	mg	453	445
Alfa Linolenik Asit	mg	45,6	45
Linoleik asit / Alfa Linolenik Asit		9,94	9,89
LCPUFA		VAR	VAR
AA	mg	16,6	17,1
DHA	mg	16,6	17,1
Eikozapentaenoik Asit	mg	0,04	0,04
KARBONHİDRAT	g	7,1	7,2
Laktoz	g		
Polisakkaritler	g	6,3	6,4
Glukoz	g	0,14	0,15
Maltoz	g	0,49	0,49
PREBİYOTİK LİFLER	g		0,64
MİNERALLER			
Na	mg	29,3	30
K	mg	72,9	74,8
Ca	mg	77,1	79,2
P	mg	50,2	51,5
Ca/P		1,53	1,54
Mg	mg	7,01	7,2
Fe	mg	1	1,02
Zn	mg	0,73	0,75
Cu	mcg	57	58
Mn	mcg	7	7
Cl	mg	53	54,4
I	mcg	14	14,3
Se	mcg	2,53	2,59
F	mcg		
Molibden	mcg	1,53	1,57
Krom	mcg	1,46	1,5

(Devamı>)

VİTAMİNLER			
A	mcg-RE	58,2	59,7
D_3	mcg	1,6	1,64
E	mgα-TE	1,48	1,37
K_1	mcg	6	6,17
C	mg	7,1	7,31
B_1	mcg	80	80
B_2	mcg	80	80
Niasin	mg	0,55	0,57
B_6	mcg	60	70
Folik Asit	mcg	9,2	9,51
B_{12}	mcg	0,19	0,19
Pantotenik Asit	mcg	410	420
Biotin	mcg	2,6	2,66
İnositol	mg	14,9	15,3
L-Karnitin	mg	1,3	1,37
Taurin	mg	4,3	4,44
Kolin	mg	18,5	19
NÜKLEOTİDLER	mg	2,3	2,39
Böbrek Solüt Yükü	mOsmol/L	175	183
Ozmolarite	mOsmol/L	310	360
Probiyotikler			Bifidobacterium Breve M16V

Tablo 3: Yüksek Enerji İçeren Formül Mamalar[500]

İçerik	Similac High Energy (Abbott) 100 mL	Infatrini (Nutricia) 100 mL
Enerji (kkal)	100	101
Protein (g)	2,6	2,6
Yağ (g)	5,4	5,4
Karbonhidrat (g)	10,1	10,3
Lif (g)	0,4 (GOS)	0,6 (%90 GOS/%10 FOS)
Nükleotid (mg)	3,5	4,3
Na	25	37
K	90	95
Ca	80	100
P	42	50
Ozmolarite (mOsm/L)	284	305
Ambalaj (mL)(sıvı)	200	200

Ekler III. Bebeğin Emme Becerisini ve Emerek Beslenmeye Hazırlık Sürecini Değerlendiren Ölçekler

Tablo 1: Gebelik Haftası ve Doğum Ağırlığına Göre Emme Becerileri ve Beslenmeye Hazırlık Süreci

Gebelik/Postmenstrüel Yaş (hafta) Doğum Ağırlığı (g)	Anne Memesindeki Davranışlar	Fincan ile Sağılmış Anne Sütü Verildiğinde Alınan Yanıtlar	Beslenmeye Hazırlık
<28 hafta **<1000 g**	Ağzını açma yoktur	Dilini öne çıkarma, yalama hareketi yoktur	Hazır değildir Parenteral beslenmeye ihtiyaç duyar, orogastrik sonda ile beslenebilir
28-31 hafta **1000-1500 g**	Ara ara, etkin olmayan emme çabası vardır	Ağzını açıp, dilini çıkararak sütü yalar. Solunum ve yutma hareketleri koordine değildir	Ağızdan beslenmeye hazırlığın ilk bulgularıdır. Orogastrik beslenme uygundur Ağızdan beslenmeye geçiş için fincan ile veya doğrudan sağılmış anne sütü küçük miktarlarda vermeye çalışılabilir
32-34 hafta **1300-1800 g**	Memeyi alabilir Emme çabası zayıftır	Ağzını açıp dilini öne uzatır, sütü yalayarak alır Solunum ve yutma hareketleri koordine olabilir	Fincan veya diğer yöntemler beslenmelerin çoğunda bu dönemde kullanılabilir Bazı beslenmelerde veya beslenmelerin bir bölümünde annenin memesine verilir
33-35 hafta **1600-2000 g**	Memeyi alır ve kavrar Düzenli emme dönemleri uzun bekleme süreleri ile olabilir	Ağzını açıp dilini öne uzatır Sütü yalayarak alır Solunum ve yutma hareketleri koordinedir Fincandan ve diğer beslenme seçenekleri ile emebilme yeteneği bu dönemde vardır	Beslenmenin bir kısmını veya tamamını annenin memesinden emerek alır Çoğunlukla yeterli beslenmeyi sağlamak için fincan veya farklı bir yöntem ile beslenme desteklenir
34-36 hafta **1800-2200 g**	Memeden etkili bir şekilde emme yeteneği vardır	Fincandan sütü emerek veya diğer beslenme seçenekleri ile emerek alabilme yeteneği vardır	Memeden emerek beslenir ve fincan veya diğer beslenme seçenekleri ile desteğe ihtiyaç duyabilir

Tablo 2: Preterm Bebeklerde Oral Beslenmeye Hazır Oluşluğu Değerlendirme Ölçeği (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale: T-POFRAS)[391,399]

Düzeltilmiş gestasyonel yaş	(2) ≥ 34 hafta	(1) 32 ile 34 hafta arası	(0) ≤ 32 hafta
Davranışsal organizasyon			
Davranışsal durum	(2) Uyanık	(1) Uykulu	(0) Uykuda
Genel duruş	(2) Fleksiyonda	(1) Kısmi fleksiyonda	(0) Ekstansiyonda
Genel tonus	(2) Normal	(0) Hipertonik	(0) Hipotonik
Ağız duruşu			
Dudakların duruşu	(2) Kapalı	(1) Yarı açık	(0) Açık
Dilin duruşu	(2) Düz	(0) Kalkık (0) Geride	(0) Dışarıda
Oral refleksler			
Arama refleksi	(2) Var	(1) Zayıf	(0) Yok
Emme refleksi	(2) Var	(1) Zayıf	(0) Yok
Isırma refleksi	(2) Var	(1) Kuvvetli	(0) Yok
Öğürme refleksi	(2) Var	(1) Ön bölgede var	(0) Yok
Besleyici olmayan emme (Test 1 dakika sürecektir)			
Dil hareketi	(2) Yeterli	(1) Bozulmuş	(0) Yok
Dil yuvarlama	(2) Var		(0) Yok
Çene hareketi	(2) Yeterli	(1) Bozulmuş	(0) Yok
Emme basıncı	(2) Kuvvetli	(1) Zayıf	(0) Yok
Emme ve duraklama	(2) 5-8 arası	(1) > 8	(0) <5
Sürdürülen ritim	(2) Ritmik	(1) Aritmik	(0) Yok
Uyanık durumu koruma	(2) Evet	(1) Kısmen	(0) Hayır
Stres belirtileri	(2) Yok	(1) En fazla 3	(0) 3' ten fazla
Tükürük birikimi	( ) Yok	( ) Var	
Burun kanatlarının titremesi	( ) Yok	( ) Var	
Deri renginde değişim	( ) Yok	( ) Var	
Apne	( ) Yok	( ) Var	
Tonusta değişkenlik	( ) Yok	( ) Var	
Postürde değişkenlik	( ) Yok	( ) Var	
Dil veya çene tremoru	( ) Yok	( ) Var	
Hıçkırık	( ) Yok	( ) Var	
Ağlama	( ) Yok	( ) Var	
Puan:……..			

Her bir parametreden 0-2 skor alınarak en fazla 36 puan toplanabilir. Bebeği oral beslenmeye geçirmek için 30 ve üzeri puan elde edilmelidir.

Tablo 3: Preterm Bebek Emzirme Davranış Ölçeği (Preterm Infant Breastfeeding Behavior Scale: PIBBS Skorlaması)[388]

Ölçek öğeleri	Olgunlaşma adımları
Aranma	Aranma göstermedi
	Biraz arandı
	Belirgin arandı
Areola kavrama (Memenin ne kadarının bebeğin ağzında olduğu)	Yok, bebek sadece memeye dokundu
	Memenin bir kısmı
	Tüm meme, areola değil
	Meme ve areolanın bir kısmı
Meme yerleşme ve sabit kalma	Hiç yerleşmedi, anne hissetmedi
	≤ 5 dakika yerleşti
	6–10 dakika yerleşti
	≥ 11–15 dakika yerleşti
Emme	Hiç emmedi veya sadece yaladı
	Yaladı ve tadına baktı, ama emmedi
	Tekli emişler, ara sıra kısa emiş dalgaları (2–9 emiş)
	Tekrarlayan (≥2) kısa emiş patlamaları, ara sıra uzun emiş dalgaları (≥10 emiş)
	Tekrarlanan (≥2) uzun emiş dalgaları
En uzun emiş dalgaları	1–5 ardışık emiş
	6–10 ardışık emiş
	11–15 ardışık emiş
	16–20 ardışık emiş
	21–25 ardışık emiş
	≥ 26–30 ardışık emiş
Yutma	Yutma fark edilmedi
	Ara sıra yutma fark edildi
	Tekrarlayan yutma fark edildi

Ölçeğin her bölümü kendi içinde değerlendirilir, kümülatif bir değer elde edilmez.

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
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. Ditzenberger G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. Crit Care Nurs Clin North Am. 2014;26(2):181-198. doi:10.1016/j.ccell.2014.02.003
6. Koletzko B, Li Z. Feeding after Discharge. World Rev Nutr Diet. 2021;122:325-339. doi:10.1159/000514767
7. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: A systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;130(3):e640-9. doi:10.1542/peds.2011-3379
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Lygerou I, Ilia 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
13. 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
14. Kaplan HC, Poindexter BB. Standardized feeding protocols: Evidence and implementation. World Rev Nutr Diet. 2021;122:289-300. doi:10.1159/000514746
15. Morris M, Bennett S, Drake L, et al. Multidisciplinary evidence-based tools for improving consistency of care and neonatal nutrition. J Perinatol. 2024;44(5):751-759. doi:10.1038/s41372-024-01963-x
16. 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
17. 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
18. 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/
19. Radbone L. Enteral feeding of preterm infants on the neonatal unit. NHS-East of England Neonatal Network. June 2023.
20. Cooke RJ. Postdischarge nutrition in preterm infants. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. Neonatology - A Practical Approach to Neonatal Diseases. 2nd ed. Springer; 2018.
21. Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infants- A randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(5):F342-6. doi:10.1136/adc.2007.124255
22. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009;123(5):1337-1343. doi:10.1542/peds.2008-0211
23. 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
24. Sériès T, Guillot M, Angoa G, et al. Does growth velocity affect associations between birth weight and neurodevelopment for infants born vvery preterm? J Pediatr. 2023;260:113531. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113531

25. Terrin G, De Nardo MC, Boscarino G, et al. Early protein intake influences neonatal brain measurements in preterms: An observational study. Front Neurol. 2020;11:885. doi:10.3389/fneur.2020.00885
26. Yang J, Chang SSY, Poon WB. Relationship between amino acid and energy intake and long-term growth and neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants. J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(6):820-826. doi:10.1177/0148607115572833.
27. 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
28. 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
29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. J Pediatr. 2016;175:93-99.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.027
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. J Intern Med. 2007;261(5):412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
39. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. Early Hum Dev. 2020;150:105187. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105187
40. Menon G, Davidson AL, Drake AJ, Embleton ND. Is preterm nutrition a trade-off between head and heart? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(3):F232-F234. doi:10.1136/archdischild-2018-315672
41. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1294-1302. doi:10.1210/jc.2011-2621
42. 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
43. Lin L, Amissah E, Gamble GD, et al. 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 quasirandomised controlled trials. PLoS Med. 2020;17(5):e1003122. doi:10.1371/journal.pmed.1003122
44. 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
45. 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
46. 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
47. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: A systematic review. Arch Dis Child. 2014;99(4):362-368. doi:10.1136/archdischild-2013-304615
48. 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/archdischild-2020-319328
49. 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
50. 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

51. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al. Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. Obes Facts. 2019;12(2):226-243. doi:10.1159/000500425
52. Kakaroukas A, Abrahamse-Berkeveld M, Hayes L, et al. Early infancy growth, body composition and type of feeding in late and moderate preterms. Pediatr Res. 2023;93(7):1927-1935. doi:10.1038/s41390-022-02317-z
53. 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
54. Taylor SN, Buck CO. Monitoring of growth and body composition: new methodologies. World Rev Nutr Diet. 2021;122:32-45. doi:10.1159/000514741
55. Raaijmakers A, Allegaert K. Catch-up growth in former preterm neonates: No time to waste. Nutrients. 2016;8(12). doi:10.3390/nu8120817
56. 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
57. 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
58. 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
59. İnternational lactation consultant association. NEO-BFHI: The baby - friendly hospital initiative for neonatal wards. İnternational lactation consultant association. Accessed June 21, 2024. https://ilca.org/neo-bfhi/
60. Maastrup R, Hannula L, Hansen MN, et al. The Baby-friendly hospital initiative for neonatal wards. A mini review. Acta Paediatr. 2022;111(4):750-755. doi:10.1111/apa.16230
61. T.C. Sağlık Bakanlığı. Anne Sütünün Teşviki ve Bebek Dostu Sağlık Kuruluşları Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Accessed June 21, 2024. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme-programlari/anne-sutunun-tesviki-bebek-dostu-skp.html
62. Valverde R, Dinerstein NA, Vain N. Mother's own milk and donor milk. World Rev Nutr Diet. 2021;122:212-224. doi:10.1159/000514733
63. 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
64. Rankin MW, Jimenez EY, Caraco M, et al. Validation of test weighing protocol to estimate enteral feeding volumes in preterm infants. J Pediatr. 2016;178:108-112. doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.011
65. Campbell DE, ed. Neonatology: For Primary Care. American Academy of Pediatrics, IL; 2020. doi:10.1542/9781610022255
66. Koletzko B, Wieczorek S, Domellöf M, Poindexter BB. Defining nutritional needs of preterm infants. World Rev Nutr Diet. 2021;122:5-11. doi:10.1159/000514739
67. 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.
68. 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.
69. de Pipaon MS, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Rigo J. Protein. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary Digital Content no.5:38-56.
70. Lapillonne A. Fat supply. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary Digital Content no.6:57-73.
71. 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.
72. 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
73. Kleinman RE, Greer FR, eds. Pediatric Nutrition. 8th ed. American Academy of Pediatrics; 2019:113-162. doi:10.1542/9781610023610
74. 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
75. Koletzko B, Wieczorek S, Cheah FC, et al. Recommended nutrient intake levels for preterm infants. World Rev Nutr Diet. 2021;122:191-197. doi:10.1159/000514772
76. Abiramalatha T, Thomas N, Thanigainathan S. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD012413. doi:10.1002/14651858.CD012413.pub3
77. 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.
78. Bauer J, Maier K, Hellstern G, Linderkamp O. Longitudinal evaluation of energy expenditure in preterm infants with birth weight less than 1000 g. Br J Nutr. 2003;89(4):533-537. doi:10.1079/BJN2002816

79. Abbas S, Keir AK. In preterm infants, does fluid restriction, as opposed to liberal fluid prescription, reduce the risk of important morbidities and mortality? J Paediatr Child Health. 2019;55(7):860-866. doi:10.1111/jpc.14498
80. Moya F, Salas AA. Preterm nutrition and pulmonary disease. World Rev Nutr Diet. 2021;122:400-416. doi:10.1159/000514766
81. 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
82. 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
83. 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
84. Karpen H, Poindexter B. Enteral nutrition. In: Gleason CA, Sawyer T, eds. Avery's Diseases of The Newborn. Vol 59. 11th ed.; 2024.
85. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. Ann Nutr Metab. 2011;58 Suppl 1:8-18. doi:10.1159/000323381
86. 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.
87. 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
88. 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
89. Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD004339. doi:10.1002/14651858.CD004339.pub4
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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.
94. Lawrence RA. Biochemistryof human milk. In: Breastfeeding: A guide for the medical profession. Elsevier; 2022:93-144.
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. Preterm human milk macronutrient and energy composition: A systematic review and meta-analysis. Clin Perinatol. 2017;44(1):165-172. doi:10.1016/j.clp.2016.11.010
101. Boyce C, Watson M, Lazidis G, et al. Preterm human milk composition: A systematic literature review. Br J Nutr. 2016;116(6):1033-1045. doi:10.1017/S0007114516003007
102. 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
103. 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
104. 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
105. 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
106. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD003402. doi:10.1002/14651858.CD003402.pub3
107. Basak S, Mallick R, Banerjee A, et al. Maternal supply of both arachidonic and docosahexaenoic acids is required for optimal neurodevelopment. Nutrients. 2021;13(6). doi:10.3390/nu13062061

108. 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
109. Vizzari G, Morniroli D, Alessandretti F, et al. Comparative analysis of docosahexaenoic acid (DHA) content in mother's milk of term and preterm mothers. Nutrients. 2022;14(21). doi:10.3390/nu14214595
110. 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
111. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. J Pediatr. 2011;159(5):743-749.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.04.039
112. Löfqvist CA, Najm S, Hellgren G, et al. Association of retinopathy of prematurity with low levels of arachidonic acid: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136(3):271-277. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.6658
113. Moon K, Rao SC, Schulzke SM, et al. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12(12):CD000375. doi:10.1002/14651858.CD000375.pub5
114. 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
115. 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
116. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, et al. Effect of enteral lipid supplement on severe retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2021;175(4):359-367. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5653
117. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, et al. Enteral docosahexaenoic acid and retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(7):874-882. doi:10.1002/jpen.1497
118. Marc I, Boutin A, Pronovost E, et al. Association between enteral supplementation with high-dose docosahexaenoic acid and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e233934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.3934
119. Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, et al. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. Early Hum Dev. 1981;5(4):355-366. doi:10.1016/0378-3782(81)90016-5
120. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 fatty acids and pregnancy. Rev Obstet Gynecol. 2010;3(4):163-171.
121. Łoś-Rycharska E, Kieraszewicz Z, Czerwionka-Szaflarska M. Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. Prz Gastroenterol. 2016;11(4):226-231. doi:10.5114/pg.2016.61374
122. Perretta L, Ouldibbat L, Hagadorn JI, Brumberg HL. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short-term growth of preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD002777. doi:10.1002/14651858.CD002777.pub2
123. Amissah EA, Brown J, Harding JE. Fat supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8(8):CD000341. doi:10.1002/14651858.CD000341.pub3
124. Li J, Wang Y, Tang L, et al. Dietary medium-chain triglycerides promote oral allergic sensitization and orally induced anaphylaxis to peanut protein in mice. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):442-450. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.011
125. Pereira-da-Silva L, Dias MP-G, Virella D, et al. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements. Eur J Clin Nutr. 2008;62(2):274-278. doi:10.1038/sj.ejcn.1602736
126. 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
127. 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
128. 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
129. 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.
130. 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.
131. 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
132. 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:10.2174/1573396310021405131020 53
133. 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
134. 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

135. 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
136. 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
137. 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
138. 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.
139. 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
140. 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
141. Besouw MT, Bockenhauer D. Potassium metabolism. In: Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Elsevier; 2019:31-46. doi:10.1016/B978-0-323-53367-6.00003-0
142. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. J Nutr. 2002;132(6 Suppl 1):1395S-577S. doi:10.1093/jn/132.6.1395S
143. 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
144. 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
145. 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
146. 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
147. Domellöf M. Trace elements. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary Digital Content no.10:102-115.
148. 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
149. 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
150. 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/DEMR_GB_TRKYE_PROGRAMI_UYGULAMA_REHBER.pdf
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. Domellöf M. Nutritional care of premature infants: microminerals. World Rev Nutr Diet. 2014;110:121-139. doi:10.1159/000358462
157. 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.0000000000000206
158. 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
159. 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
160. 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
161. Creed PV, Rose RS. Does enteral zinc supplementation affect growth and neurodevelopment in preterm infants? J Perinatol. 2023;43(6):823-826. doi:10.1038/s41372-023-01698-1
162. Staub E, Evers K, Askie LM. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD012797. doi:10.1002/14651858.CD012797.pub2
163. Alshaikh B, Abo Zeed M, Yusuf K, et al. Effect of enteral zinc supplementation on growth and neurodevelopment

of preterm infants: A systematic review and meta-analysis. J Perinatol. 2022;42(4):430-439. doi:10.1038/s41372-021-01094-7
164. Miller AN, Curtiss J, Kielt MJ. Nutritional needs of the infant with bronchopulmonary dysplasia. Neoreviews. 2024;25(1):e12-e24. doi:10.1542/neo.25-1-e12
165. 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
166. 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
167. 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
168. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for nutrients summary report. EFS3. 2017;14(12). doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121
169. 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.
170. Meiliana M, Alexander T, Bloomfield FH, et al. Nutrition guidelines for preterm infants: A systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2024;48(1):11-26. doi:10.1002/jpen.2568
171. 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
172. 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
173. Yang Y, Li Z, Yan G, et al. 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
174. Mathur NB, Saini A, Mishra TK. Assessment of adequacy of supplementation of vitamin D in very low birth weight preterm neonates: A randomized controlled trial. J Trop Pediatr. 2016;62(6):429-435. doi:10.1093/tropej/fmv110
175. 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
176. Cho SY, Park H-K, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. Ital J Pediatr. 2017;43(1):45. doi:10.1186/s13052-017-0361-0
177. 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
178. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(5):548-551. doi:10.3109/14767058.2014.924103
179. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012;26(1):53-60. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x
180. Baki Yildirim S, Koşar Can Ö. An investigation of vitamin D deficiency in pregnant women and their infants in Giresun province located in the Black Sea region of Turkey. J Obstet Gynaecol. 2019;39(4):498-503. doi:10.1080/01443615.2018.1539469
181. T.C. Sağlık Bakanlığı. D Vitamini Eksikligi Önleme ve Kontrol Programı. 2023. Accessed February 26, 2024. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenme-programlari/d-vitamini-eksikligi-onleme-kontrol-programi.html
182. Abrams SA. Vitamin D in preterm and full-term infants. Ann Nutr Metab. 2020;76 Suppl 2:6-14. doi:10.1159/000508421
183. Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, Montanari C, Zuccotti G, Verduci E. Fat-soluble vitamins deficiency in pediatric cholestasis: A scoping review. Nutrients. 2023;15(11). doi:10.3390/nu15112491
184. 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
185. 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
186. 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
187. Abrams SA. Vitamin D and bone minerals in neonates. Early Hum Dev. 2021;162:105461. doi:10.1016/j.earlhumdev.2021.105461
188. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175
189. 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
190. 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
191. 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

192. 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
193. Savani RC. Modulators of inflammation in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2018;42(7):459-470. doi:10.1053/j.semperi.2018.09.009
194. 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
195. 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
196. Ding Y, Chen Z, Lu Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(3):e23101. doi:10.1097/MD.0000000000023101
197. Rysavy MA, Li L, Tyson JE, et al. Should vitamin A injections to prevent bronchopulmonary dysplasia or death be reserved for high-risk infants? Reanalysis of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network randomized trial. J Pediatr. 2021;236:78-85.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2021.05.022
198. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, et al. Interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia inpreterm neonates: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. JAMA Pediatr. 2022;176(5):502-516. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.6619
199. 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
200. Rakshasbhuvankar 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
201. 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
202. Rakshasbhuvankar 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
203. Imdad A, Rehman F, Davis E, et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review. Campbell Systematic Reviews. 2021;17(1):e1141. doi:10.1002/cl2.1141
204. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months. Pediatrics. 2005;115(3):e249-54. doi:10.1542/peds.2004-1812
205. 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
206. 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
207. 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
208. 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.
209. 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
210. McKee-Garrett TM, Abrams SA. 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
211. 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
212. 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
213. 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.
214. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. Neonatal Netw. 2001;20(5):7-11. doi:10.1891/0730-0832.20.5.7
215. 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
216. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(3):CD003665. doi:10.1002/14651858.CD003665

217. Bell EF. Upper limit of vitamin E in infant formulas. J Nutr. 1989;119(12 Suppl):1829-1831. doi:10.1093/jn/119.12_Suppl.1829
218. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ. 1995;152(11):1765-1785.
219. 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.
220. 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
221. Hoban R, Patel AL, Medina Poeliniz C, et al. Human milk biomarkers of secretory activation in breast pump-dependent mothers of premature infants. Breastfeed Med. 2018;13(5):352-360. doi:10.1089/bfm.2017.0183
222. 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
223. 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
224. 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
225. 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
226. 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
227. 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
228. 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
229. 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.
230. 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
231. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: A guide for the medical profession. 9th ed. Elsevier; 2021:393-456.
232. 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.
233. Brigham and Women's Hospital. Enteral nutrition- Newborn medicine clinical practice guidelines. Brigham and Women's Hospital. Accessed July 26, 2024. https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/pediatric-newborn-medicine/pdfs/feeding-enteral-cpg.pdf
234. 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
235. 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
236. 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.
237. Wallace T, Steward D. Gastric tube use and care in the NICU. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2014;14(3):103-108. doi:10.1053/j.nainr.2014.06.011
238. Yong S-B, Ma J-S, Chen F-S, et al. Nasogastric tube placement and esophageal perforation in extremely low birth weight infants. Pediatr Neonatol. 2016;57(5):427-430. doi:10.1016/j.pedneo.2013.10.011
239. Quandt D, Schraner T, Ulrich Bucher H, Arlettaz Mieth R. Malposition of feeding tubes in neonates: is it an issue? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(5):608-611. doi:10.1097/MPG.0b013e31818c52a8
240. Tubbs-Cooley HL, Pickler RH, Meinzen-Derr JK. Missed oral feeding opportunities and preterm infants' time to achieve full oral feedings and neonatal intensive care unit discharge. Am J Perinatol. 2015;32(1):1-8. doi:10.1055/s-0034-1372426
241. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric dysphagia: Physiology, assessment, and management. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 5:24-31. doi:10.1159/000381372
242. Gantasala S, Sullivan PB, Thomas AG. Gastrostomy feeding versus oral feeding alone for children with cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(7):CD003943. doi:10.1002/14651858.CD003943.pub3
243. van Kampen F, de Mol A, Korstanje J, et al. Early discharge of premature infants < 37 weeks gestational age with nasogastric tube feeding: The new standard of care? Eur J Pediatr. 2019;178(4):497-503. doi:10.1007/s00431-018-03313-4
244. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Going home: Facilitating discharge of the preterm infant. Paediatr Child Health. 2014;19(1):31-42.

245. Khalil ST, Uhing MR, Duesing L, et al. Outcomes of infants with home tube feeding: Comparing nasogastric vs gastrostomy tubes. J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(8):1380-1385. doi:10.1177/0148607116670621
246. Zamakhshary M, Jamal M, Blair GK, et al. Laparoscopic vs percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion: A new pediatric gold standard? J Pediatr Surg. 2005;40(5):859-862. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.02.001
247. Baker L, Beres AL, Baird R. A systematic review and meta-analysis of gastrostomy insertion techniques in children. J Pediatr Surg. 2015;50(5):718-725. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.02.021
248. 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
249. Wallenstein MB, Brooks C, Kline TA, et al. Early transpyloric vs gastric feeding in preterm infants: a retrospective cohort study. J Perinatol. 2019;39(6):837-841. doi:10.1038/s41372-019-0372-3
250. Srivatsa B, Wesolowski A, Srivatsa KR, et al. Transpyloric feeding is associated with improved oxygenation compared with gastric feeding among nonintubated extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2023;255:175-180.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2022.11.025
251. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Postnatal surges in plasma gut hormones in term and preterm infants. Biol Neonate. 1982;41(1-2):63-67. doi:10.1159/000241518
252. 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
253. 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
254. Kumar V, Thakur A, Garg P, Kler N. Comparison of three modalities of feeding in preterm infants ≤ 32 weeks and ≤ 1,250 g: A randomized controlled trial. Am J Perinatol. 2024;41(S 01):e1792-e1799. doi:10.1055/a-2074-1960
255. Symon A, Cunningham S. Nasogastric feeding methods in neonates. Nurs Times. 1994;90(35):56-60.
256. 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
257. Winnipeg Regional Health Authority. Neonatal clinical practice guideline - Enteral feeding and nutrition for the preterm and high risk neonate. 2020. Accessed June 13, 2024. https://professionals.wrha.mb.ca/old/extranet/eipt/files/EIPT-035-031.pdf
258. Sankar MJ, Agarwal R, Mishra S, et al. Feeding of low birth weight infants. Indian J Pediatr. 2008;75(5):459-469. doi:10.1007/s12098-008-0073-y
259. World Health Organization. WHO recommendations on newborn health: Guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. May 2017. Accessed June 19, 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259269/WHO-MCA-17.07-eng.pdf?sequence=1
260. Yavanoglu Atay F, Bozkurt O, Sahin S, et al. A comparison of slow infusion intermittent feeding versus gravity feeding in preterm infants: A randomized controlled trial. Children (Basel). 2023;10(8). doi:10.3390/children10081389
261. Corvaglia L, Martini S, Aceti A, et al. Cardiorespiratory events with bolus versus continuous enteral feeding in healthy preterm infants. J Pediatr. 2014;165(6):1255-1257. doi:10.1016/j.jpeds.2014.07.043
262. 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
263. 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
264. 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
265. Rogers SP, Hicks PD, Hamzo M, et al. Continuous feedings of fortified human milk lead to nutrient losses of fat, calcium and phosphorous. Nutrients. 2010;2(3):230-240. doi:10.3390/nu2030240
266. van Goudoever JB, Meyer S, Embleton N. Feeding mode: Nasogastric versus orogastric tube feding, 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 no.14:158-164.
267. Siddell EP, Froman RD. A national survey of neonatal intensive-care units: Criteria used to determine readiness for oral feedings. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1994;23(9):783-789. doi:10.1111/j.1552-6909.1994.tb01953.x
268. Kumar J, Meena J, Debata P, et al. Three-hourly versus two-hourly feeding interval in stable preterm infants: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. 2022;181(5):2075-2086. doi:10.1007/s00431-022-04405-y
269. 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
270. 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

271. 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
272. Unal S, Demirel N, Bas AY, et al. 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
273. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in preterm infants. Clin Perinatol. 2016;43(2):355-373. doi:10.1016/j.clp.2016.01.012
274. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. Early Hum Dev. 2011;87 Suppl 1:S31-3. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.008
275. 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.
276. Walsh V, McGuire W. Immunonutrition for preterm infants. Neonatology. 2019;115(4):398-405. doi:10.1159/000497332
277. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, et al. Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. Front Immunol. 2021;12:604080. doi:10.3389/fimmu.2021.604080
278. 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
279. 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
280. 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
281. 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
282. 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
283. 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
284. 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
285. 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
286. 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
287. Ma A, Yang J, Li Y, et al. 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
288. 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
289. 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
290. 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
291. 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
292. 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
293. 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
294. Alshaikh 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
295. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, et al. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD013542. doi:10.1002/14651858.CD013542.pub2
296. Mitchell EJ, Meakin G, Anderson J, et al. The FEED1 trial: protocol for a randomised controlled trial of full milk feeds versus intravenous fluids with gradual feeding for preterm infants (30-33 weeks gestational age). Trials. 2022;23(1):64. doi:10.1186/s13063-021-05994-z
297. Wildhaber BE, Yang H, Spencer AU, et al. Lack of enteral nutrition- Effects on the intestinal immune system. J Surg Res. 2005;123(1):8-16. doi:10.1016/j.jss.2004.06.015

298. Niinikoski H, Stoll B, Guan X, et al. Onset of small intestinal atrophy is associated with reduced intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. J Nutr. 2004;134(6):1467-1474. doi:10.1093/jn/134.6.1467
299. Berseth CL, Lichtenberger LM, Morriss FH. Comparison of the gastrointestinal growth- promoting effects of rat colostrum and mature milk in newborn rats in vivo. Am J Clin Nutr. 1983;37(1):52-60. doi:10.1093/ajcn/37.1.52
300. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. Am J Physiol. 1993;264(6 Pt 1):G1046-51. doi:10.1152/ajpgi.1993.264.6.G1046
301. 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
302. 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
303. 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
304. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. Nutritional management of the critically ill neonate: A position paper of the ESPGHAN Committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;73(2):274-289. doi:10.1097/MPG.0000000000003076
305. 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
306. 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
307. 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
308. 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
309. Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. Nutrients. 2015;7(1):423-442. doi:10.3390/nu7010423
310. Havranek T, Johanboeke P, Madramootoo C, Carver JD. Umbilical artery catheters do not affect intestinal blood flow responses to minimal enteral feedings. J Perinatol. 2007;27(6):375-379. doi:10.1038/sj.jp.7211691
311. Quitadamo PA, Zambianco F, Palumbo G, et al. Trend and predictors of breastmilk feeding among very-low-birth-weight infants in NICU and at discharge. Nutrients. 2023;15(15). doi:10.3390/nu15153314
312. Hu X, Lu J, Zhang J, et al. Survey on human milk feeding and enteral feeding practices for very-low-birth-weight infants in NICUs in China Neonatal Network. BMC Pediatr. 2023;23(1):75. doi:10.1186/s12887-023-03862-0
313. Ofek Shlomai N, Patt YS, Wazana Y, et al. Early enteral feeding of the preterm infant-delay until own mother's breastmilk becomes available? (Israel, 2012-2017). Nutrients. 2022;14(23). doi:10.3390/nu14235035
314. Ng DHC, Klassen J, Embleton ND, McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD012412. doi:10.1002/14651858.CD012412.pub2
315. 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
316. 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
317. 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
318. 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
319. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, 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
320. Miller M, Donda K, Bhutada A, et al. Transitioning preterm infants from parenteral nutrition: A comparison of 2 protocols. J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(8):1371-1379. doi:10.1177/0148607116664560
321. 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
322. 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
323. 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
324. 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
325. Yang WC, 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
326. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Ahmed J, et al. Enteral feeding strategies in preterm neonates ≤ 32 weeks gestational Age: A systematic review and network meta-analysis. Ann Nutr Metab. 2021;77(4):204-220. doi:10.1159/000516640

327. 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 ≤ 1000 g in a resource-limited setting. Paediatr Int Child Health. 2016;36(4):288-295. doi:10.1179/2046905515Y.0000000056
328. 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
329. 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
330. 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
331. 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
332. 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.
333. 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
334. Davanzo R, Strajn T, Kennedy J, et al. From tube to breast: The bridging role of semi-demand breastfeeding. J Hum Lact. 2014;30(4):405-409. doi:10.1177/0890334414548697
335. 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.
336. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. Early Hum Dev. 2013;89 Suppl 2:S13-20. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013
337. 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
338. Moore TA, Pickler RH. Feeding intolerance, inflammation, and neurobehaviors in preterm infants. J Neonatal Nurs. 2017;23(3):134-141. doi:10.1016/j.jnn.2016.09.009
339. 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.
340. Junqueira EO, Marba STM, Caldas JP de S. Hypermagnesemia and feeding intolerance in preterm infants: A cohort study. J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(5):1054-1060. doi:10.1002/jpen.2336
341. Belden MK, Gnadt S, Ebert A. Effects of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal feeding tolerance. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017;22(2):112-117. doi:10.5863/1551-6776-22.2.112
342. Prasath A, Aronoff N, Chandrasekharan P, Diggikar S. Antenatal magnesium sulfate and adverse gastrointestinal outcomes in preterm infants- A systematic review and meta-analysis. J Perinatol. 2023;43(9):1087-1100. doi:10.1038/s41372-023-01710-8
343. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: A concept analysis. Adv Neonatal Care. 2011;11(3):149-154. doi:10.1097/ANC.0b013e31821ba28e
344. Ortigoza EB. Feeding intolerance. Early Hum Dev. 2022;171:105601. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105601
345. Parker L, Torrazza RM, Li Y, et al. Aspiration and evaluation of gastric residuals in the neonatal intensive care unit: State of the science. J Perinat Neonatal Nurs. 2015;29(1):51-59; quiz E2. doi:10.1097/JPN.0000000000000080
346. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, et al. Enteral nutrition practice recommendations. J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(2):122-167. doi:10.1177/0148607108330314
347. 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
348. Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. J Pediatr. 2004;145(2):194-200. doi:10.1016/j.jpeds.2004.05.026
349. 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
350. 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
351. Dhingra A, Agrawal SK, Kumar P, Narang A. A randomised controlled trial of two feeding schedules in neonates weighing. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(3):198-203. doi:10.1080/14767050802385749
352. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. J Pediatr. 2013;163(6):1592-1595.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.011
353. 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.0b013e31817b6dbe
354. 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

355. 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
356. 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
357. 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
358. Yen K, Karpas A, Pinkerton HJ, Gorelick MH. Interexaminer reliability in physical examination of pediatric patients with abdominal pain. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(4):373-376. doi:10.1001/archpedi.159.4.373
359. 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
360. Siddiqui MMF, Drewett M, Burge DM. Meconium obstruction of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(2):F147-50. doi:10.1136/adc.2010.190157
361. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(5):F376-9. doi:10.1136/adc.2008.138024
362. 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
363. Shinohara T, Tsuda M, Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. Pediatr Int. 2007;49(5):641-644. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02457.x
364. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food protein-induced enterocolitis instead of necrotizing enterocolitis? A neonatal intensive care unit case series. J Pediatr. 2018;200:270-273. doi:10.1016/j.jpeds.2018.04.048
365. 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
366. 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
367. 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
368. Livingston MH, Shawyer AC, Rosenbaum PL, et al. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: A meta-analysis. Pediatrics. 2015;135(6):1093-1106. doi:10.1542/peds.2015-0143
369. 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
370. Anabrees J, Shah VS, AlOsaimi 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
371. 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
372. 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
373. Ibrahim T, Li Wei C, Bautista D, et al. Saline enemas versus glycerin suppositories to promote enteral feeding in premature infants: A pilot randomized controlled trial. Neonatology. 2017;112(4):347-353. doi:10.1159/000477999
374. Shi, J, Hu Y, Gong X, et al. Warm saline enema and probiotics to promote feeding tolerance in preterm infants—A preliminary study. Int J Clin Exp Med. 2019;12:4266–4272.
375. Zheng L, Gai L, Wu Y, et al. Breast milk enema and meconium evacuation among preterm infants: A randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e247145. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.7145
376. Kusuda S, Masumoto K, Nakanishi H. Care of periviable micropreemies: The Japanese perspective. In: Martin RJ, Fanaroff AA, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 12th ed. Elsevier; 2025:687-703.
377. Kindley AD, Harris F. Heart rate changes during gauge feeding of neonates. Early Hum Dev. 1980;4(4):387-392. doi:10.1016/0378-3782(80)90043-2
378. 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
379. 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
380. Terek D, Celik M, Ergin F, et al. Omitting routine gastric residual checks may help to accelerate enteral feeds and postnatal growth in stable preterm infants. J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(5):1198-1202. doi:10.1002/jpen.2270
381. 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
382. 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

383. 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
384. 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
385. 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
386. 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
387. 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
388. Nyqvist KH, Sjödén 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
389. 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
390. 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
391. 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
392. 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
393. 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
394. Nyqvist KH. Early attainment of breastfeeding competence in very preterm infants. Acta Paediatr. 2008;97(6):776-781. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00810.x
395. Gerges A, Gelfer P, Kennedy K. Randomized trial of earlier versus later oral feeding in very premature infants. J Perinatol. 2018;38(6):687-692. doi:10.1038/s41372-018-0058-2
396. Lucas RF, Smith RL. When is it safe to initiate breastfeeding for preterm infants? Adv Neonatal Care. 2015;15(2):134-141. doi:10.1097/ANC.0000000000000167
397. White A, Parnell K. The transition from tube to full oral feeding (breast or bottle) – A cue-based developmental approach. Journal of Neonatal Nursing. 2013;19(4):189-197. doi:10.1016/j.jnn.2013.03.006
398. 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
399. 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
400. Lober A, Dodgson JE, Kelly L. Using the preterm infant breastfeeding behavior scale with late preterm infants. Clin Lactn. 2020;11(3):121-129. doi:10.1891/CLINLACT-D-20-00001
401. 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
402. 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
403. Karabayir N, Mertturk Potak E, Karaman S, et al. The finger feeding method and relactation. Cureus. 2022;14(4):e24044. doi:10.7759/cureus.24044
404. Buldur E, Yalcin Baltaci N, Terek D, et al. Comparison of the finger feeding method versus syringe feeding method in supporting sucking skills of preterm babies. Breastfeed Med. 2020;15(11):703-708. doi:10.1089/bfm.2020.0043
405. 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
406. 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
407. Anuk İnce D. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde oral beslenmeye geçişte sorunlar ve çözüm önerileri. Turkiye Klinikleri Neonatology. 2023; Tekin AN, editör. 2023 (Neonatolojide Gri Alanlar. 1. Baskı. Ankara:):p.55-60. Accessed January 29, 2024. https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-cok-dusuk-dogum-agirlikli-bebeklerde-oral-beslenmeye-geciste-sorunlar-ve-cozum-onerileri-102646.html
408. 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
409. 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

410. 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
411. 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
412. WHO. Kangaroo Mother Care: A Practical Guide. 1st ed. World Health Organization; 2003:48.
413. 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
414. 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
415. 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
416. 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
417. 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
418. Smith AP, Sweeney JK, Ross ES, Blackburn S. Effects of swaddling during bottle feeding in preterm infants. Adv Neonatal Care. 2023;23(2):182-191. doi:10.1097/ANC.0000000000001042
419. Davidson J, Ruthazer R, Maron JL. Optimal timing to utilize olfactory stimulation with maternal breast milk to improve oral feeding skills in the premature newborn. Breastfeed Med. 2019;14(4):230-235. doi:10.1089/bfm.2018.0180
420. Muelbert M, Lin L, Bloomfield FH, Harding JE. Exposure to the smell and taste of milk to accelerate feeding in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD013038. doi:10.1002/14651858.CD013038.pub2
421. Chow S, Chow R, Popovic M, et al. The use of nipple shields: A review. Front Public Health. 2015;3:236. doi:10.3389/fpubh.2015.00236
422. Lau C. To individualize the management care of high-risk infants with oral feeding challenges: What do we know? What can we do? Front Pediatr. 2020;8:296. doi:10.3389/fped.2020.00296
423. Hanin M, Nuthakki S, Malkar MB, Jadcherla SR. Safety and efficacy of oral feeding in infants with BPD on nasal CPAP. Dysphagia. 2015;30(2):121-127. doi:10.1007/s00455-014-9586-x
424. Rice JL, Lefton-Greif MA. Treatment of pediatric patients with high-flow nasal cannula and considerations for oral feeding: A review of the literature. Perspect ASHA Spec Interest Groups. 2022;7(2):543-552. doi:10.1044/2021_persp-21-00152
425. Leibel SL, Castro M, McBride T, et al. Comparison of Continuous positive airway pressure versus High flow nasal cannula for Oral feeding Preterm infants (CHOmP): Randomized pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. March 5, 2020:1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1735339
426. Purwandari H, Purnamasari MD, Mulyono WA, Huang MC. Preterm infant cues during breastfeeding and its measurement: A scoping review. BNJ. 2023;9(3):209-217. doi:10.33546/bnj.2445
427. Walton K, Daniel AI, Mahood Q, et al. Eating behaviors, caregiver feeding interactions, and dietary patterns of children born preterm: A systematic review and meta-analysis. Adv Nutr. 2022;13(3):875-912. doi:10.1093/advances/nmac017
428. Gewolb IH, Vice FL. Abnormalities in the coordination of respiration and swallow in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Dev Med Child Neurol. 2006;48(7):595-599. doi:10.1017/S0012162206001241
429. 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
430. 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
431. 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
432. Türkyılmaz C. Prematüre bebek beslenmesinde anne sütü ve güçlendiricileri. In: Hirfanoğlu İM, ed. Prematüre Bebek Beslenmesinde Güncel Yaklaşımlar. Clinik Pediatri Medikal Bülten; 2023:20-45.
433. Biasini A, Monti F, Laguardia MC, et al. High protein intake in human/maternal milk fortification for ≤ 1250 gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. Acta Biomed. 2018;88(4):470-476. doi:10.23750/abm.v88i4.5316
434. Mariani E, Biasini A, Marvulli L, et al. Strategies of increased protein intake in ELBW infants fed by human milk lead to long term benefits. Front Public Health. 2018;6:272. doi:10.3389/fpubh.2018.00272
435. 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
436. 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
437. Kim JH, Chan G, Schanler R, et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(6):665-671. doi:10.1097/MPG.0000000000001010

438. 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
439. Adamkin DH. Use of human milk and fortification in the NICU. J Perinatol. 2023;43(5):551-559. doi:10.1038/s41372-022-01532-0
440. Elliott MJ, Golombek SG. Evolution of preterm infant nutrition from breastfeeding to an exclusive human milk diet: A review. Neoreviews. 2022;23(8):e558-e571. doi:10.1542/neo.23-8-e558
441. Lucas A, Boscardin J, Abrams SA. Preterm infants fed cow's milk-derived fortifier had adverse outcomes despite a base diet of only mother's own milk. Breastfeed Med. 2020;15(5):297-303. doi:10.1089/bfm.2019.0133
442. Hair AB, Bergner EM, Lee ML, et al. Premature infants 750-1,250 g birth weight supplemented with a novel human milk-derived cream are discharged sooner. Breastfeed Med. 2016;11(3):133-137. doi:10.1089/bfm.2015.0166
443. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. Breastfeed Med. 2014;9(6):281-285. doi:10.1089/bfm.2014.0024
444. 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
445. 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
446. 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
447. 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
448. Hopperton KE, O'Connor DL, Bando N, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born < 1250 g: 18-month neurodevelopment follow-up of a randomized clinical trial. Curr Dev Nutr. 2019;3(12):nzz129. doi:10.1093/cdn/nzz129
449. Hair AB, Patel AL, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants fed an exclusive human milk-based diet versus a mixed human milk + bovine milk-based diet: A multi-center study. J Perinatol. 2022;42(11):1485-1488. doi:10.1038/s41372-022-01513-3
450. 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
451. 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
452. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, et al. From parenteral to enteral nutrition: A nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(4):489-497. doi:10.1177/0148607113487926
453. Brennan AM, Kiely ME, Fenton S, Murphy BP. Standardized parenteral nutrition for the transition phase in preterm infants: A bag that fits. Nutrients. 2018;10(2). doi:10.3390/nu10020170
454. Falciglia GH, Murthy K, Holl JL, et al. Energy and protein intake during the transition from parenteral to enteral nutrition in infants of very low birth weight. J Pediatr. 2018;202:38-43.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.010
455. 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
456. 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
457. 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
458. 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
459. Ellis ZM, 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
460. 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
461. 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
462. 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.
463. Kadıoğlu 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

464. 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
465. 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
466. Dorum BA, Ozkan H, Cakir SC, et al. What should be the protein target for adjustable Human Milk fortification in premature infants? Pak J Med Sci Q. 2019;35(1):277-281. doi:10.12669/pjms.35.1.337
467. Tewari VV, Kumar A, Singhal A, et al. Proportionate postnatal growth in preterm neonates on expressed breast milk feeding with selected fortification. Nutr Clin Pract. 2020;35(4):715-723. doi:10.1002/ncp.10494
468. Hair AB, Blanco CL, Moreira AG, et al. Randomized trial of human milk cream as a supplement to standard fortification of an exclusive human milk-based diet in infants 750-1250 g birth weight. J Pediatr. 2014;165(5):915-920. doi:10.1016/j.jpeds.2014.07.005
469. Ahnfeldt AM, Aunsholt L, Hansen BM, et al. Bovine colostrum as a fortifier to human milk in very preterm infants - A randomized controlled trial (FortiColos). Clin Nutr. 2023;42(5):773-783. doi:10.1016/j.clnu.2023.03.008
470. 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
471. 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
472. 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
473. 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
474. 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
475. 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
476. 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
477. 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
478. 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
479. 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
480. 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
481. 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
482. 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
483. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. Lancet. 1990;335(8704):1477-1481. doi:10.1016/0140-6736(90)93026-l
484. 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
485. Klevebro S, Juul SE, Wood TR. A more comprehensive approach to the neuroprotective potential of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants is needed-Should we consider maternal diet and the n-6:n-3 fatty acid ratio? Front Pediatr. 2019;7:533. doi:10.3389/fped.2019.00533
486. 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
487. 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 Contentno.18:197-213.
488. 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

489. 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
490. 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
491. 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
492. 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
493. 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
494. 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
495. 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
496. 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
497. Zhong Q, Lu Q, Peng N, Liang X-H. Amino acid-based formula vs. extensively hydrolyzed formula in the treatment of feeding intolerance in preterm infants: Study protocol for a randomized controlled trial. Front Nutr. 2022;9:854121. doi:10.3389/fnut.2022.854121
498. Peppa M, Mavroeidi I. Experimental animal studies support the role of dietary advanced glycation end products in health and disease. Nutrients. 2021;13(10). doi:10.3390/nu13103467
499. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. Adv Nutr. 2015;6(4):461-473. doi:10.3945/an.115.008433
500. Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği. Çocukluk çağında kullanılan enteral beslenme ürünleri rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği Rehberleri. 2019. Accessed July 11, 2024. https://pedgastro.org/doc/rehber/enteral_beslenme.pdf?v=1
501. Pereira-da-Silva L, Pissarra S, Gomes A, et al. Guidelines for enteral nutrition in infants born preterm: 2023 update by the Portuguese Neonatal Society. Part I. Nutrient requirements and enteral feeding approach during the hospital stay. Port J Pediatr. 2023;54(4). doi:10.24875/PJP.23000004
502. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. Pediatrics. 1976;57(2):278-285.
503. 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
504. 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
505. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human milk oligosaccharides and immune system development. Nutrients. 2018;10(8). doi:10.3390/nu10081038
506. 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
507. 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
508. Cilieborg MS, Bering SB, Østergaard MV, et al. Minimal short-term effect of dietary 2′-fucosyllactose on bacterial colonisation, intestinal function and necrotising enterocolitis in preterm pigs. Br J Nutr. 2016;116(5):834-841. doi:10.1017/S0007114516002646
509. Rasmussen SO, Martin L, Østergaard MV, et al. Human milk oligosaccharide effects on intestinal function and inflammation after preterm birth in pigs. J Nutr Biochem. 2017;40:141-154. doi:10.1016/j.jnutbio.2016.10.011
510. Chi C, Buys N, Li C, et al. 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
511. 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
512. Armanian A-M, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, et al. The effect of neutral oligosaccharides on reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized clinical trial. Int J Prev Med. 2014;5(11):1387-1395.
513. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2010;91(3):679-686. doi:10.3945/ajcn.2009.28625
514. 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

515. Hascoët J-M, Chevallier M, Gire C, et al. Use of a liquid supplement containing 2 human milk oligosaccharides: The first double-blind, randomized, controlled trial in preterm Infants. Front Pediatr. 2022;10:858380. doi:10.3389/fped.2022.858380
516. Bering SB. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Nutrients. 2018;10(10). doi:10.3390/nu10101461
517. 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
518. 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
519. 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
520. 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
521. 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
522. Neu J. The developing intestinal microbiome: Probiotics and prebiotics. World Rev Nutr Diet. 2014;110:167-176. doi:10.1159/000358465
523. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. Microbiome. 2017;5(1):31. doi:10.1186/s40168-017-0248-8
524. Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, et al. Probiotic supplementation in preterm: Feeding intolerance and hospital cost. Nutrients. 2017;9(9). doi:10.3390/nu9090965
525. 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
526. 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
527. 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
528. 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. Advances in Nutrition. 2017;8(5):749-763. doi:10.3945/an.116.014605
529. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. 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
530. Deshmukh M, Patole S. Probiotics for preterm infants—update 2024. Curr Treat Options Pediatr. January 25, 2024. doi:10.1007/s40746-024-00292-7
531. 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
532. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics for preterm infants: A strain-specific systematic review and network meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(1):103-122. doi:10.1097/MPG.0000000000001897
533. Chi C, Li C, Buys N, et al. Effects of probiotics in preterm infants: A network meta-analysis. Pediatrics. 2021;147(1). doi:10.1542/peds.2020-0706
534. Yu W, Sui W, Mu L, et al. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. Medicine (Baltimore). 2017;96(21):e6652. doi:10.1097/MD.0000000000006652
535. Poindexter B, Committee on Fetus and Newborn. Use of probiotics in preterm infants. Pediatrics. 2021;147(6). doi:10.1542/peds.2021-051485
536. Schneider R, Sant'Anna A. Using probiotics in paediatric populations. Paediatr Child Health. 2022;27(8):482-491. doi:10.1093/pch/pxac087
537. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2020;159(2):697-705. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.059
538. 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
539. 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
540. van den Akker CHP, Embleton ND, Lapillonne A, et al. Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI. J Pediatr Gastroenterol Nutr. April 4, 2024. doi:10.1002/jpn3.12204

541. Hagen PC, Skelley JW. Efficacy of Bifidobacterium species in prevention of necrotizing enterocolitis in very-low birth weight infants. A systematic review. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2019;24(1):10-15. doi:10.5863/1551-6776-24.1.10
542. 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
543. Nolan LS, Rimer JM, Good M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: A narrative review. Nutrients. 2020;12(10). doi:10.3390/nu12103052
544. 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
545. 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
546. 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
547. 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
548. 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
549. 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
550. 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
551. 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
552. 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
553. 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
554. 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
555. 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
556. Siahanidou 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
557. Axelsson I, Flodmark CE, Räihä 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
558. 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
559. 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
560. 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
561. 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
562. 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
563. 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
564. 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
565. 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
566. 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
567. 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
568. 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

569. 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
570. 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
571. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, et al. Feeding the late and moderately preterm infant: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):259-270. doi:10.1097/MPG.0000000000002397
572. Stewart DL, Barfield WD, Committee on Fetus and Newborn. Updates on an at-risk population: Late-preterm and early-term infants. Pediatrics. 2019;144(5). doi:10.1542/peds.2019-2760
573. Boies EG, Vaucher YE. ABM clinical protocol #10: Breastfeeding the late preterm (34-36 6/7 weeks of gestation) and early term infants (37-38 6/7 weeks of gestation), Second revision 2016. Breastfeed Med. 2016;11:494-500. doi:10.1089/bfm.2016.29031.egb
574. Luciano R, Romeo DM, Mancini G, et al. Neurological development and iron supplementation in healthy late-preterm neonates: A randomized double-blind controlled trial. Eur J Pediatr. 2022;181(1):295-302. doi:10.1007/s00431-021-04181-1
575. Ozdemir H, Akman I, Demirel U, Coşkun S, Bilgen H, Ozek E. Iron deficiency anemia in late-preterm infants. Turk J Pediatr. 2013;55(5):500-505.
576. Poindexter BB, Cormack BE, Bloomfield FH. Approaches to growth faltering. World Rev Nutr Diet. 2021;122:312-324. doi:10.1159/000514877
577. Modi N. UENPS-Growth and body composition of infant: Implications for subsequent health. UENPS İpocrates webinars. December 13, 2021. Accessed April 2, 2024. https://vimeo.com/657455957
578. Fenton TR, Griffin IJ, Groh-Wargo S, et al. Very low birthweight peterm 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
579. 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
580. 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
581. 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
582. 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.
583. The World Health Organization (WHO). WHO-growth charts. National Center for Health Statistics. Accessed July 7, 2024. https://www.cdc.gov/growthcharts/who-growth-charts.htm
584. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: The preterm postnatal follow-up study of the INTERGROWTH-21(st) Project. Lancet Glob Health. 2015;3(11):e681-91. doi:10.1016/S2214-109X(15)00163-1
585. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, et al, 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
586. 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
587. Zachariassen G, Johnson M, Fusch C, et al. Growth. ESPGHAN Committee of nutrition position paper on enteral nutrition for preterm infants. 2022; Supplementary Digital Content no.15:165-173.
588. Molony CL, Hiscock R, Kaufman J, et al. Growth trajectory of preterm small-for-gestational-age neonates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):8400-8406. doi:10.1080/14767058.2021.1974835
589. 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. Curr Dev Nutr. 2019;3:11-19. doi:10.1093/cdn/nzz048.
590. 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
591. Fenton TR, Samycia 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
592. 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
593. 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
594. 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
595. Fenton TR, Elmrayed S, Alshaikh B. Nutrition, growth and long-term outcomes. World Rev Nutr Diet. 2021;122:12-31. doi:10.1159/000514745
596. Bonnar K, Fraser D. Extrauterine growth restriction in low birth weight infants. Neonatal Netw. 2019;38(1):27-33. doi:10.1891/0730-0832.38.1.27

597. 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
598. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. Pediatrics. 1997;100(4):640-646.
599. Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. J Perinatol. 1998;18(4):252-258.
600. Villar J, Giuliani F, Barros F, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: A paradigm change. Pediatrics. 2018;141(2). doi:10.1542/peds.2017-2467
601. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000-2013. Pediatrics. 2015;136(1):e84-92. doi:10.1542/peds.2015-0129
602. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics. 1999;104(2 Pt 1):280-289. doi:10.1542/peds.104.2.280
603. 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
604. 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
605. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. J Clin Med. 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060775
606. Cardoso LEMB, Falção MC. Nutritional assessment of very low birth weight infants: Relationships between anthropometric and biochemical parameters. Nutr Hosp. 2007;22(3):322-329.
607. Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K, Scientific Division Committee on Plasma Proteins (C-PP), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. Clin Chem Lab Med. 2007;45(3):419-426. doi:10.1515/CCLM.2007.051
608. 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
609. 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
610. 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
611. 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
612. 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
613. 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
614. 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
615. 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
616. 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
617. 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
618. Toftlund LH, Agertoft L, Halken S, Zachariassen G. Improved lung function at age 6 in children born very preterm and fed extra protein post-discharge. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(1):47-54. doi:10.1111/pai.12981
619. Marino LV, Fudge C, Pearson F, Johnson MJ. Home use of breast milk fortifier to promote postdischarge growth and breast feeding in preterm infants: a quality improvement project. Arch Dis Child. 2019;104(10):1007-1012. doi:10.1136/archdischild-2018-315951
620. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. Pediatrics. 2008;121(4):766-776. doi:10.1542/peds.2007-0054
621. McCormick K, King C, Clarke S, et al. The role of breast milk fortifier in the post-discharge nutrition of preterm infants. Br J Hosp Med (Lond). 2021;82(3):42-48. doi:10.12968/hmed.2021.0101
622. 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
623. Gehl B, Brownell E, Power K, et al. Comparison of types of breast milk fortification at discharge from the neonatal intensive care unit and breast milk feeding rates and growth at 4 months corrected age. Breastfeed Med. 2020;15(10):655-661. doi:10.1089/bfm.2020.0022
624. 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
625. Chinnappan A, Sharma A, Agarwal R, et al. Fortification of breast milk with preterm formula powder vs human milk fortifier in preterm neonates: A randomized noninferiority trial. JAMA Pediatr. 2021;175(8):790-796. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0678

626. 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.
627. 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, IL; 2020. doi:10.1542/9781610022255-10
628. 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
629. Fernandes AI, Gollins LA, Hagan JL, Hair AB. Correction: Very preterm infants who receive transitional formulas as a complement to human milk can achieve catch-up growth. J Perinatol. 2022;42(11):1559-1559. doi:10.1038/s41372-022-01510-6
630. 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
631. 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
632. 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
633. Lucas A, Sherman J, Fewtrell M. Postdischarge nutrition in preterm infants. Neoreviews. 2022;23(8):e541-e557. doi:10.1542/neo.23-8-e541
634. 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
635. Yu MX, Zhuang SQ, Gao XY, et al. Effects of a nutrient-dense formula compared with a post-discharge formula on post-discharge growth of preterm very low birth weight infants with extrauterine growth retardation: A multicentre randomised study in China. J Hum Nutr Diet. 2020;33(4):557-565. doi:10.1111/jhn.12733
636. 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
637. 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
638. 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.
639. Nichols J. Normal growth patterns in infants and prepubertal children. Uptodate May 2024. Accessed June 28, 2024. https://www.uptodate.com/contents/normal-growth-patterns-in-infants-and-prepubertal-children
640. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. N Engl J Med. 1991;325(4):231-237. doi:10.1056/NEJM199107253250403
641. 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
642. 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
643. 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.
644. National Guideline Alliance (UK). Developmental follow-up of children and young people born preterm. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
645. 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
646. 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
647. Wilson-Ching M, Pascoe L, Doyle LW, Anderson PJ. Effects of correcting for prematurity on cognitive test scores in childhood. J Paediatr Child Health. 2014;50(3):182-188. doi:10.1111/jpc.12475
648. Aylward GP. Is It correct to correct for prematurity? Theoretic analysis of the Bayley-4 normative data. J Dev Behav Pediatr. 2020;41(2):128-133. doi:10.1097/DBP.0000000000000739
649. Alm S, Stoltz Sjöström E, Domellöf M. Prevalence and risk factors for post-discharge feeding problems in children born extremely preterm. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(4):498-504. doi:10.1097/MPG.0000000000003704
650. 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