

Klinik Araştırma

Prematüre Bebeklerde Ekstrauterin Büyüme Geriliğinin Düzeltilmiş 18. Ayda Nörogelişime Etkisi

Gülşah DEMİR^{1,a}, Sertaç ARSLANOĞLU², Kıymet ÇELİK³, Eda ARKAZ⁴

¹Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Acil, Gaziantep, Türkiye

²Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gelişimi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Bayley Gelişim Ölçeği kullanılarak, düzeltilmiş 18. ayda prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği ile yaşamın ilk ayındaki protein, lipid, enerji, karbonhidrat ve anne sütü alımının nörogelişim üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 62 prematüre bebek dahil edildi. Beslenme ve antropometrik ölçümler dahil olmak üzere doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası özellikleri hasta dosyalarından elde edildi. Düzeltilmiş 18. ayda rutin muayeneye getirilen prematüre bebekler Bayley Gelişim Ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Taburculuk sırasında 26 hastada (%41,9) ekstrauterin büyüme geriliği saptandı. Düzeltilmiş 18. ayda 19 bebeğin ağırlığı 10. persentilin altındaydı (%30,6). Bayley-II Tarama testinde bilişsel puan ortalaması 83,1±10,7, motor puan ortalaması 85,0±13,6 idi. Her iki ölçekte 70 puanın altında dokuz hasta vardı. Taburculukta ekstrauterin büyüme geriliği olan veya ağırlığı 10. persentilin altında olan bebeklerin bilişsel ve motor skorları ekstrauterin gelişme geriliği olmayan bebeklerin skorlarından daha düşüktü. Ekstrauterin büyüme geriliği olan grupta ilk hafta ve ilk 2 hafta lipid alımları ortalamasının daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla; p =0,029 ve p =0,010).

Sonuç: Nörogelişimi etkileyen birçok faktör olmasına rağmen ekstrauterin büyüme geriliğinin nörogelişim üzerinde etkili önemli bir faktör olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Infant, Prematüre, Büyüme ve Gelişme.*

ABSTRACT

The Impact of Extrauterine Growth Retardation On Neurodevelopment At Corrected 18 Month Age in Premature Infants

Objective: The aim of this study is to determine the impact of extrauterine growth retardation and the protein, lipid, energy, carbohydrate, human milk intake in the first month of life on neurodevelopment at corrected 18-month age in premature infants by using Bayley Scales of Infant Development.

Material and Method: Sixty-two preterm infants were included in the study. Antenatal, natal, postnatal characteristics including nutrition and anthropometrics were obtained from their charts. Premature infants brought for routine examination at corrected 18 month age were evaluated with the Bayley Scales of Infant Development.

Results: Twenty-six patients (%41,9) were extrauterine growth retardation at discharge. The weight of 19 infants (%30,6) were under 10th percentile at corrected 18 months of age. Mean cognitive score was 83,1±10,7 and mean motor score was 85,0±13,6 in Bayley-II Screening test. Nine patients were under 70 points in both scales. The scores cognitive and motor scales of infants who were extrauterine growth retardation at discharge or under 10th percentile according to the weight charts were lower than the scores of infants who were not extrauterine growth retardation. It was observed that the mean lipid intake in the first week and the first 2 weeks was lower in the extrauterine growth retardation group (p =0.029 and p =0.010), respectively.

Conclusion: Although there are many factors affecting neurodevelopment, extrauterine growth retardation appears to be an important factor affecting neurodevelopment.

Keywords: *Infant, Premature, Growth and Development.*

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Demir G, Arslanoğlu S, Çelik K, Arkaz E. Prematüre Bebeklerde Ekstrauterin Büyüme Geriliğinin Düzeltilmiş 18. Ayda Nörogelişime Etkisi. Fırat Tıp Dergisi 2025; 30(2): 127-134.

How to cite this article: Demir G, Arslanoğlu S, Çelik K, Arkaz E. The Impact of Extrauterine Growth Retardation On Neurodevelopment At Corrected 18 Month Age in Premature Infants. Fırat Med J 2025; 30(2): 127-134.

ORCID IDs: G.D. 0000-0001-7841-4682, S.A. 0000-0002-1636-9991, K.Ç. 0000-0002-4522-6885, E.A. 0000-0002-0450-8501.

Preterm doğumların artması ve bu bebeklerin yaşam şansı bulmasıyla bazı morbiditelerin de arttığı görülmektedir (1, 2). Bunlar arasında ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) ve nörogelişimsel bozukluklar önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde yenidoğan yoğun

bakım ünitelerinin temel hedefi bu bebekleri yaşatmanın yanı sıra morbiditeyi azaltmaktır. Bunun sağlanmasının temel yolu ise bu morbiditelere yol açan nedenleri tam olarak saptayabilmek ve bunları önlemeye yönelik düzenlemeleri yapmaktır.

^aYazışma Adresi: Gülşah DEMİR, Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Acil, Gaziantep, Türkiye

Tel: 0342 360 0888

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2023

Bu çalışma Uluslararası Demokrasi Üniversitesi Tıp Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (6-8 Aralık 2019, İzmir).

e-mail: gulsahdemir153781@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 13.08.2024

Ekstrauterin büyüme geriliği, yaşa göre vücut ağırlığının <10 persentilin altında olması olarak tanımlanır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda sık gözlenen bir durumdur (3, 4). Pretermelerde EUBG'nin sık olduğu, daha küçük gestasyon yaşı ve daha az doğum ağırlığına sahip olanlarda daha ağır olduğu, ilk hafta içinde saptanan EUBG'nin preterm bebekleri olumsuz etkilediği, uzun vadede nörokognitif fonksiyonların kazanılması üzerine olumsuz etkisinin olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (5, 6). Preterm bebeklerde nörogeleşimi olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri de beslenmedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler için agresif enteral ve parenteral beslenme stratejilerinin yaygın olarak uygulanmasına rağmen bu bebeklerde taburculuk sırasında ve sonrasında büyüme geriliği önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (7).

Yüksek riskli düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların bulunduğu merkezlerde bu hastaların gelişimsel özelliklerinin takibi için nörolojik muayene ile birlikte gelişimsel tarama testlerinin bir arada kullanılması önerilmektedir (8). Bu testlerden Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi (BGDT), 1-42 aylık çocuklarda bilişsel, dil, motor, sosyal ve duygusal gelişim ile adaptif davranışı değerlendiren altın standart bir araçtır (9). Bayley testi bebek ve çocuklarda yaşlarına uygun gelişimi değerlendirmeyi amaçlar. Mental skala, motor skala ve davranışsal skala olarak üç bölümden oluşur. Mental ve motor skala ile çocuğun kognitif, dil, kişisel, sosyal, ince ve kaba motor gelişimi değerlendirilir. Davranışsal skala ise çocuğun test sırasındaki davranışlarını değerlendirerek, motor ve mental skalaların açıklanmasına yardımcı olur. Üç skala birbirini tamamlayıcı özelliğe sahiptir. Bayley mental gelişim skalası, yüksek riskli ve prematüre bebeklerde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçüm metodudur (10).

Bu çalışmada amaç, taburculukta EUBG olan ve olmayan preterm bebeklerin düzeltilmiş 18. ayda nörokognitif gelişimlerini ve EUBG olan pretermelerde nörokognitif gelişimin etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek, varsa bununla ilişkili diğer faktörleri ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ileriye dönük olarak bir eğitim araştırma hastanesinde tıpta uzmanlık tezi olarak yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce hastane Etik Kurulu'ndan (22.10.2015 tarihli 2015/14-05 sayılı karar) onay alınmıştır. Bu makale Gülşah Demir'in 2016 yılındaki uzmanlık tezinden üretilmiştir. Çalışmamızda elde edilen tüm veriler, BGDT sonuçları dahil olmak üzere hasta dosyalarından ve rutin poliklinik kontrolü sırasında elde edilen kayıtlardan alınmış olduğundan katılımcı ailelerinden ayrıca yazılı onam alınmamıştır. Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Ünitesi'ne doğum sonrası ilk 72 saat içinde kabul edilmiş, 37.gestasyon haftasın-

dan küçük ve en az 14 gün boyunca hastanede yatarak izlenmiş 91 bebekten 62'si düzeltilmiş 18. ayında aileleri tarafından rutin kontrol amacıyla hastaneye getirildi ve çalışmaya alındı. Dosya kayıtlarında eksik bilgiye sahip olanlar, ilk 72 saatten sonra üniteye kabul edilenler, hastane yatışı sonrası 2 haftalık süreyi doldurmadan eksitus veya taburcu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ekstrauterin büyüme geriliği varlığı, anneye ait değişkenler, (anne yaşı, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, diyabet/gestasyonel diyabet, oligo/polihidramnios, idrar yolu enfeksiyonu, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, erken membran rüptürü), bebeğe ait demografik özellikler ve doğuma ilişkin değişkenler (cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı z skoru, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğum odasında sürfaktan, doğum odasında müdahale), üniteye yatış sırasında bebeğe uygulanan bazı özel tedavi ve girişimler (sürfaktan, santral venöz kateter, mekanik ventilasyon desteği, oksijen desteği, cerrahi girişimler, transfüzyon), majör morbiditeler (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, prematür retinopatisi, patent duktus arteriosus, kanıtlı sepsis, periventriküler lökomalazi), besin alımları (ilk dört hafta boyunca protein: g/kg/gün, karbonhidrat: g/kg/gün, lipid: g/kg/gün alımları, anne sütü kullanımları ve miktarları: ml/kg/gün) dosya kayıtlarından tarandı.

Çalışmaya alınan 62 bebeğe çocuk gelişimi uzmanı tarafından hastanemizdeki rutin uygulanmakta olan BGDT yapıldı. Bilişsel ve hareket puanları ayrı ayrı hesaplandı. Bu puanlar ile taburculukta ve düzeltilmiş 18. ayda ekstrauterin büyüme geriliği varlığı, anneye ait değişkenler, bebeğe ait demografik özellikler ve doğuma ilişkin değişkenler, üniteye yatış sırasında bebeğe uygulanan bazı özel tedavi ve girişimler, majör morbiditeler ve besin alımları arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik sonuçları: Kategorik ve ordinal değişkenlerin dağılımları yüzde olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ise dağılım ve yaygınlık ölçütleri ile birlikte verildi. (ortalama±SD, minimum-maksimum veya ortanca). Analitik istatistik sonuçları: Bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişken üzerine etkisi uygun testler seçilerek değerlendirildi. Sürekli bağımsız değişkenler için nörolojik gelişimi normal olan ve olmayan grupların ortalamaları t-testi ile karşılaştırıldı, analiz öncesi grupların normal dağılıma uygunluğu ve varyansların eşitliği değerlendirildi. Varyansların eşitliğinin gösterilmediği durumlarda t-testinin nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik ya da ordinal verilerin nörolojik gelişim üzerine etkisini değerlendirmek için ise ki-kare analizi kullanıldı. Tüm analitik istatistiklerde anlamlılık sınırı değeri p <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 62 bebekten 25'i kız (%40,3), 37'si erkek (%59,7) idi. Doğum ağırlığı ortalaması 1875±516 gr, alt ve üst sınırları ise 700-3800 gram idi. Gestasyon hafta ortalamaları SAT, USG ve Ballard'a göre sırasıyla, 32,7±2,6, 32,6±2,6 ve 32,4±2,6 hafta saptandı.

Anne kaynaklı risk faktörleri içinde en sık görülenler erken membran rüptürü (%37,1), idrar yolu enfeksiyonu (%11,3), oligohidramnios (%11,3) ve gebelik sırasında sigara kullanımı (%11,3) olarak saptandı. Erken membran rüptürü (EMR) 23 annede, EMR süresi 18-96 saat arasında olup, ortalama süresi 24,1±34,5 saatti.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 9'u (%14,5) normal vaginal doğum ile doğmuşken, 53 bebek (%85,5) sezeryan doğum ile dünyaya gelmişti. Apgar skorları birinci dakika 4-10, 5.dakika ise 6-10 arasında değişmekteydi.

Oksijen uygulaması öyküsü 37 hastada (%59,7), kan transfüzyon öyküsü 36 hastada (%58,1) mevcuttu. Umbilikal kateter 28 hastaya (%45,2) takılmıştı. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) 28 hastaya (%45,2) uygulanmışken, mekanik ventilatöre giren hasta sayısı 21 (%33,9) idi. Aminofilin/kafein tedavisini 23 hasta (%37,1) almıştı. Sürfaktan uygulaması 18 hastaya 1 ila 9 kez yapılmıştı. Transfüzyon (eritrosit, taze donmuş plazma, trombosit) 36 hastaya 1 ila 15 kez uygulanmıştı. Ortalama yatış süresi 41,1±30,5 gün idi ve 15 ila 171 gün arasında değişmekteydi.

En sık gözlenen major morbidite sepsisti (n=44; %71). Sepsis dışında 29 hastada (%46,8) prematüre retinopatisi (ROP), 15 hastada (%24,2) respiratuvar distres sendromu (RDS), 15 hastada (%24,2) nekrotizan enterokolit (NEC) ve 22 hastada (%35,5) patent duktus arteriosus (PDA) mevcuttu.

Doğumda 9 bebekte (%14,5) SGA, 3 bebekte (%4,8) LGA ve 50 bebekte (%80,6) AGA saptandı. Taburculukta 26 bebekte (%41,9) EUBG varken, düzeltilmiş 18. ayda 19 bebeğin (%30,6) ağırlığı 10 persentilin altında saptandı (Tablo 1).

Tablo 1.EUBG'nin değerlendirilmesi.

	Taburculukta EUBG	Düzeltilmiş 18. ayda EUBG
Var (n/%)	26/41,9	19/30,6
Yok (n/%)	36/58,1	43/69,4

EUBG: Ekstrauterin büyüme geriliği.

Taburculukta EUBG olanlar ve olmayanlar anne risk faktörleri, bebek risk faktörleri, klinik uygulamalar ve klinik sonuçlar bakımından kıyaslandığında benzer bulundu. Düzeltilmiş 18. ayda yapılan BGD'T testinde, tüm hasta grubunda bilişsel puan ortalaması ve hareket puan ortalaması sırasıyla 83,1±10,7 ve 85±13,6 saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Nörogelişimsel değerlendirme puanları.

	Ort±SD	Min-Maks
Bilişsel puan	83,1±10,7	50-99
Hareket puanı	85,0±13,6	49-99

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testinde 70 puan sınır olarak kabul edildiğinde her iki puan türünde de 9 hasta (%14,5), 70 puan altında kalmaktaydı. Taburculukta EUBG olan ve olmayanların nörogelişimsel değerlendirme puanlarının karşılaştırılması tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Taburculukta EUBG olan (n=26) ve olmayanların (n=36) nörogelişimsel değerlendirme puanlarının karşılaştırılması.

	Taburculukta EUBG	ort±SD	p
Bilişsel puan	yok var	86,0±8,6 79,2±12,1	0,010
Hareket puanı	yok var	88,5±11,7 80,2±14,9	0,001

EUBG: Ekstrauterin büyüme geriliği.

Taburculukta EUBG olanların nörogelişimsel değerlendirme puanları her iki kategoride de daha düşük saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,010 ve p=0,001). Düzeltilmiş 18. ayda ağırlıkları 10 persentil altında olan ve olmayanların nörogelişimsel değerlendirme puanlarının karşılaştırılması tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Düzeltilmiş 18. ayda, ağırlıkları 10 persentil altında olan (n=19) ve olmayanların (n=43) nörogelişimsel değerlendirme puanlarının karşılaştırılması.

	18. ayda EUBG	ort±SD	p
Bilişsel puan	yok var	85,1±10,0 78,9±11,1	0,005
Hareket puanı	yok var	87,0±13,2 80,6±14,0	0,003

EUBG: Ekstrauterin büyüme geriliği.

Buna göre düzeltilmiş 18.ayda ağırlıkları 10 persentil altında olanlarda bilişsel ve hareket puanı daha düşük saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; p=0,005 ve p=0,003).

Çalışmaya alınan bebeklerin her iki zaman değerindeki (taburculuk ve düzeltilmiş 18. ay) ağırlıkları, EUBG olup olmamalarına göre birlikte sınıflandırıldığında, grupların nörogelişimsel değerlendirme puanları istatistiksel olarak belirgin farklı saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. EUBG varlığına göre nörogelişimsel değerlendirme puanlarının karşılaştırılması.

	EUBG	n	ort±SD	P
Bilişsel puan	Sadece taburculukta	12	81,2±12,6	0,015
	Sadece 18. ayda	5	82,8±8,4	
	Taburculukta+18. ayda	14	77,5±11,9	
	Her iki zamanda da yok	31	86,6±8,7	
Hareket puanı	Sadece taburculukta	12	80,7±15,8	0,003
	Sadece 18. ayda	5	82,8±13,3	
	Taburculukta+18. ayda	14	79,8±14,6	
	Her iki zamanda da yok	31	89,5±11,3	

EUBG: Ekstraüterin büyüme geriliği.

Bu farkın düzeltme testi ile her iki zamanda da EUBG olanlar ile her iki zamanda da EUBG olmayanların oluşturduğu gruplardan kaynaklandığı görüldü.

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi bilişsel ve hareket puanları ortalamaları cinsiyete, mekanik ventilasyon varlığına, kan transfüzyonu varlığına, kafein/aminofilin alımına, sepsis öyküsüne, yatış süresi 45-60-90 günden az ve çok olanlara göre kıyaslandı. Mekanik ventilasyon alan ve almayan grup arasında hareket puanlarında, kan transfüzyonu alan ve almayan grup arasında hareket puanlarında fark saptandı (sırasıyla; $p = 0,021$ ve $p = 0,011$). Diğer parametreler açısından gruplar bilişsel ve hareket puanları bakımından benzerdi.

Taburculukta EUBG olan ve olmayan grup, ilk 4 hafta için almış oldukları enerji, protein, karbonhidrat, yağ ve anne sütü miktarları açısından karşılaştırıldığında; EUBG olan grupta ilk hafta ve ilk 2 hafta lipid alımları ortalamasının daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla; $p = 0,029$ ve $p = 0,010$). Diğer parametreler açısından EUBG olan ve olmayanlar benzerdi.

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi puanı 70 puan altında olanlar ve 70 puan üzerinde olanlar ilk 4 hafta için almış oldukları enerji, protein, karbonhidrat, yağ ve anne sütü miktarları açısından karşılaştırıldı. Bilişsel puan açısından, doğumdan sonra ilk üç günün enerji ortalaması, ilk 2 haftanın enerji ortalaması bilişsel puanı 70 üzerinde olan grupta daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, bilişsel puanı 70 üzerinde olan grup yaşamın birinci haftasında daha yüksek protein almıştı. Karbonhidrat, lipid ve anne sütü alımları her iki grupta benzer saptandı. Hareket puanı 70 puan altında olanlar ve 70 puan üzerinde olanlar ilk 4 hafta için almış oldukları enerji, protein, karbonhidrat, yağ ve anne sütü miktarları açısından karşılaştırıldığında; yaşamın ilk üç günü, ilk hafta, ilk 2 hafta ve ilk 4 hafta enerji alımı, yaşamın ilk 4 haftasında protein alımı, yaşamın ilk 2 ve 4 haftasında lipid alımı ve yaşamın ilk 4 haftasında anne sütü alımı hareket puanı 70 üzerinde olan grupta daha yüksek saptandı.

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi bilişsel puanı 70 puan altında olanlar ve 70 puan üzerinde olanlar ilk 4 hafta içindeki kilo artışları açısından karşılaştırıldığında; ilk 4 haftada kilo alımının (g/gün) bilişsel puanı 70 puan üzerinde olanlarda daha fazla olduğu ve bunun

da istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,003$). İlk bir hafta ve ilk 2 hafta kilo alımları her iki grupta benzerdi. Hareket puanı 70 puan altında olanlar ve 70 puan üzerinde olanlar ilk 4 hafta içindeki kilo artışları açısından karşılaştırıldığında; ilk 4 haftada kilo alımının (g/gün) hareket puanı 70 üzerinde olanlarda daha fazla olduğu ve bunun da istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,048$). İlk bir hafta ve ilk 2 hafta kilo alımları her iki grupta benzerdi.

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi bilişsel puanı 70 puan altında olanlar ve 70 puan üzerinde olanlar taburculuk sonrası toplam prematüre maması kullanım süresi, toplam term mama kullanım süresi, toplam anne sütü alım süresi, toplam demir kullanım süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı açısından karşılaştırıldı. Prematüre maması kullanım süresi aynı olmasına rağmen, bilişsel puanı 70 puan üzerinde olanların anne sütü alım süresi daha uzundu ($p = 0,021$). Diğer parametreler her iki grupta benzer bulundu. Hareket puanı 70 altında olanlar ve 70 üzerinde olanlar toplam prematüre maması kullanım süresi, toplam term mama kullanım süresi, toplam anne sütü kullanım süresi, toplam demir kullanım süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı açısından karşılaştırıldı. Prematüre mama kullanım süresi aynı olmasına rağmen, hareket puanı 70 üzerinde olanların term mama kullanım süresi daha kısa olarak saptandı ($p = 0,032$). Diğer parametreler heriki grupta benzer bulundu.

Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi bilişsel puanı 70 puan altında olanların ($n = 9$) üçünde kranial MR patolojik, altısında ise normaldi. Bir hastada görme ve işitme patolojik saptanırken diğer 8 hastada normal saptandı. Bilişsel puanı 70 puan üzeri olan 53 hastada ise görme, işitme bozukluğu ve nörolojik anormallik saptanmadı. Bayley Gelişimsel Değerlendirme Testi hareket puanı 70 puan altında olanların ($n = 9$) 5'inde kranial MR patolojik idi. Bir hastada işitme patolojik saptanırken diğer 8 hastada normal saptandı. Hareket puanı 70 puan üzeri olan 53 hastada ise işitme bozukluğu saptanmadı. Hareket puanı 70 puan altında olanlarda görme bozukluğu saptanmazken 70 puan üzerindeki olan bir hastada strabismus mevcuttu.

TARTIŞMA

Neonatoloji alanındaki gelişmeler çok düşük doğum ağırlıklı preterm infantlarda sağ kalım oranlarını artırmıştır (11). Ancak sağ kalımın artması beraberinde bazı morbiditelerin de artmasına yol açmıştır. Bunlardan biri de EUBG 'dir. Nutrisyonel koşulların iyileştirilmesine yönelik önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen EUBG önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Ekstraüterin büyüme geriliğinin birçok sonucu olabilir. Bunlardan biri de nörokognitif gelişim üzerine olan etkisidir. Bu nedenle oluşabilecek motor, duyu ve kognitif alanlarındaki gelişim geriliklerinin erken dönemde tanımlanabilmesi büyük önem taşımaktadır.

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel amaç intra-uterin büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdürecektir. Birçok çalışma EUBG insidansının prematüre bebeklerde yüksek olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada 1000 gram altında doğan prematürelerin taburculuk sırasında %89'unun ağırlıklarının 10 persentil altında kaldığı gösterilmiştir (12). Ehrenkranz ve ark.'nın (13) çalışmasında ise 24-29 gebelik haftasına sahip pretermilerin çoğunun vücut ağırlığının 10 persentilin altında olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, gestasyon yaşı ≤ 32 gestasyonel hafta olan 12323 pretermde EUBG insidansı ağırlık, boy ve baş çevresi için sırasıyla %34, %43 ve %19 olarak rapor edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise taburculukta EUBG insidansı çalışmanın yapıldığı dönem için 26/62 (%41,9) olarak saptanmıştır.

Ekstrauterin büyüme geriliğinin en önemli nedeni optimal olmayan beslenmedir. Bu, gerek infantın immatüritesinden kaynaklanan nedenlerle (beslenme intoleransı vb) gerekse eşlik edebilen hastalıklarla (geç sepsis vb) olabildiği gibi, üniterin parenteral ve enteral beslenme alışkanlıklarından da kaynaklanmaktadır (15).

Ekstrauterin büyüme geriliğinin orta ve uzun vadede çok önemli sonuçları bulunmaktadır. Aşırı erken doğan prematüre bebeklerle (28. gebelik haftasından önce doğan) yapılan bir çalışmada doğum sonrası kümülatif kilo kaybının fazla olmasının uzun vadede olumsuz nörogelişimsel sonuçları ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (16). Tan ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışma, kümülatif enerji ve protein eksikliğinin baş gelişimini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Kligenberg ve ark.'nın (18) bir çalışmasında preterm beslenmesinin erken dönemde sepsis, orta dönemde büyüme ve uzun vadede kognitif sonuçlar üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, EUBG'yi erken tanımak ve önlemek önemlidir.

Prematüre bebeklerin uzun süreli izleminde başta motor, sensörinöral, zeka, algı, dikkat, davranış, dil gelişimi, yönetimsel kapasite ve sosyal alanda sorunların ortaya çıktığı yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak bildirilmiştir (19). Ancak literatürde bu bebeklerdeki nörolojik ve gelişimsel sorunların standart tanımları, değerlendirme yöntemleri ve en uygun değerlendirme yaşları ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bu nedenle değişik merkezlerin sonuçlarının karşılaştırılmasında güçlükler yaşanmaktadır (19).

Bir çalışmada aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerin düzeltilmiş yaş 18.aydaki değerlendirilmesinde Bayley gelişim tarama testinde tüm motor bozukluklar %24, ağır nörolojik ve gelişimsel bozukluklar ise %18 oranında belirlenmiş, vakaların yalnızca %42'sinin nörolojik ve gelişimsel muayenesinin normal olduğu bildirilmiştir (20). Bir başka çalışmada da, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düzeltilmiş yaş 18-22. ayda anormal nörolojik muayene oranı %25, Bayley gelişim tarama testinde mental gelişim skorunun 70'in altında olma sıklığı %37 olarak saptanmıştır (21). Çalışmamızda, Bayley testinde 70

puan sınır olarak kabul edildiğinde her iki puan türünde de 9 hasta (%14,5) 70 puan altında kalmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca; çalışmaya alınan bebeklerin her iki zaman dilimindeki (taburculuk ve düzeltilmiş 18. ay) ağırlıkları, EUBG olup olmamalarına göre birlikte sınıflandırıldığında, grupların nörogelişimsel değerlendirme puanları istatistiksel olarak belirgin farklı saptandı ($p=0,015$, $p=0,003$). Bu farkın düzeltme testi ile her iki zamanda da EUBG olanlar ile her iki zamanda da EUBG olmayanların oluşturduğu gruplardan kaynaklandığı görüldü. Buradan elde edilen sonuçlar, EUBG olan grubun daha düşük Bayley test skorlarına sahip olma dışında, taburculuk sonrası süregelen büyüme geriliğinin de daha düşük Bayley test skorlarına neden olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Prematürelerde nörogelişimin değerlendirildiği çalışmalarda, nörogelişimin üzerine etkili birçok faktör araştırılmıştır. Suçlanan faktörler hakkında farklı çalışmalarda elde edilmiş farklı sonuçlar kesin bir yargıya varılmasını güçleştirmektedir. Erkek prematürelerin kızlara göre nörogelişimsel risklerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (22, 23). Bizim çalışmamızda cinsiyet farklılığının nörogelişim üzerine etkisi saptanmamıştır. Bir çalışma, annede sigara kullanımı öyküsünün prematüre bebeklerin gelişiminde farklılıklara yol açtığı ve bu farklılıkların gelişim sürdükçe devam ettiğini bildirmektedir (24). Gray ve ark. (25) bronkopulmoner displazili olguların 2 yaşta nörogelişimsel gelişimlerinin daha geri olduklarını rapor etmiştir. Majnemer ve ark. (26) bronkopulmoner displazi olanlarda (%71) olmayanlara (%19) göre nörogelişimsel geriliğin anlamlı olduğunu vurgulamıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde sepsis, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda da en sık morbidite olarak sepsis saptanmıştır. Nekrotizan enterokolit (NEK) ve sepsisin etiyopatogenezinde rol oynadığı bilinen proinflatuar sitokinlerin aynı zamanda nörogelişim üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (27, 28). Bir çalışmada sepsisli prematürelerin %20-30'unun bakteriyel menenjit ile komplike olduğu ve bu vakaların %27'sinde major nörolojik sorunlar geliştiği belirtilmektedir (29). Çalışmamızda nörogelişim üzerine etkili risk faktörleri de araştırılmış ve prematüre üzerine etkili anneye ait risk faktörü veya perinatal risk faktörü saptanmamıştır.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mekanik ventilasyon süresi ile nörolojik ve gelişimsel prognoz arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada 60 gün ve daha az ventile edilenlerde nörolojik sekelsiz sağ kalım %24, 60-90 gün ventile edilenlerde %7 olarak bildirilmiştir (30). Erdem ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada ise ventilatör desteği süresi ile serebral palsi gelişimi arasında bir ilişki tespit edilmezken, oksijen alma süresi ile serebral palsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda mekanik ventilatör ve kan transfüzyon öyküsü olanlarda, Bayley testinde hareket puanının daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0,021$ ve $p=0,011$).

Uygunsuz ve yetersiz beslenmeye bağlı doğum sonrası büyüme geriliği, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı

veya aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler için bir risktir. Bu ekstrauterin büyüme geriliği, uzun vadeli nörogelişim üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Enteral beslenme sağlanamadığında uygun protein ve enerji desteğiyle yoğun parenteral beslenmenin erken başlatılması beslenme açısından acil bir durumdur. Bu yaklaşım protein katabolizmasını önler ve pozitif protein dengesi ve doğum sonrası büyümenin elde edilmesine yardımcı olur (32). Erken dönemde olan protein kayıpları, yetersiz büyümeye sebep olan önemli delildir. Berry ve ark. (33, 34), prematüre bebeklerin hayatlarının ilk iki haftalarında aldıkları proteinin büyümelerinde bağımsız pozitif prognostik belirleyici olduğunu göstermiştir. Bu nedenle var olan protein deposunu korumak ve uygun protein birikimini sağlamak önemlidir. Erken aminoasit başlamanın daha uzun dönemde büyüme üzerine etkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir çalışmada, daha az miktarda aminoasit alan grupta 36. haftalarında ağırlığı <10 persentil olan bebek sayısı dört kat daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç erken neonatal dönemde suboptimal beslenmenin etkilerini ortaya koymaktadır (35). Kotsoopoulos ve ark. (36), 28. gebelik haftasından küçük bebeklerin bir grubuna doğum sonrası ilk 6 saatte 1,4-1,6 gr/kg/gün parenteral aminoasit, diğer grupta ikinci günden başlayarak 1gr/kg/gün aminoasit başlayarak yaptığı bir çalışmada erken aminoasit solüsyonu alan grupta EUBG insidansı daha düşük saptanmıştır.

Yağ asitlerinin vücutta çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında hücre içi sinyal iletiminin sağlanması, inflamatuvar yanıtların ortaya konması, nörolojik gelişimin sağlanması bulunmaktadır. Preterm doğum ile üçüncü trimesterde maternal-fetal yağ asidi iletiminin kesilmesi esansiyel yağ asitlerinin erken dönemde eksikliğine yol açmakta ve bu da görev aldığı mekanizmalar veya organ gelişimlerinde soruna yol açmaktadır. Çalışmamızda erken dönemde lipid alımının Bayley test skorlarını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

Vogt ve ark. (37), ELBW bebeklerde hayatlarının ilk haftasında verilen protein ile düzeltilmiş yaş 18. aylardaki Bayley mental gelişim skoru sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır. Tan ve ark. (38) standart beslenen ve hiperalimentasyon yapılan 29 haftadan küçük bebekler arasında yaptıkları çalışmada 40. haftadaki total beyin volümü ve postterm 3. aylarındaki Bayley mental gelişim skoru ve psikomotor gelişim skoru sonuçlarının erken beslenmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca yine Tan ve ark. (38) bu çalışmada, ilk bir yıldaki nörogelişimsel sonuçlarla 36. haftadaki büyüme sonuçlarının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzerdir.

Çalışmamızda taburculuk sırasında EUBG olan grupta hem mental hem de psikomotor gelişim skorları düşük

bulunmuş hatta 18. ayda halen 10 persentil altında kiloya sahip olanlarda bu skor değerleri daha düşük saptanmıştır. Bilişsel puanı ve hareket puanı 70 puan üzerinde olanlarda ilk 4 haftada kilo alımının (gram/gün) daha fazla olduğu saptanması da nörogelişim üzerine erken dönemde yeterli kilo alımının da etkili olabileceğini göstermektedir.

Lucas ve ark. (39), preterm ve term maması ile beslenmeyi kıyasladığında sadece preterm maması ile beslenenlerin düzeltilmiş yaş 18. aylarında Bayley psikomotor gelişim puanı sonuçlarının diğerine göre belirgin iyi olduğunu ortaya koymuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı ve 32. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerle yapılan bir çalışmada, anne sütüyle beslenenler prematüre maması kullananlara göre eşdeğer dönem için önemli ölçüde daha büyük bölgesel beyin hacimleri ve beyaz cevher mikro yapısal organizasyonu göstermiştir (40). Cooke ve ark. (41), 6. ayına kadar preterm maması ile beslenen erkeklerde baş büyümesinin term maması ile beslenenlere göre daha iyi olduğunu saptamıştır. Hack ve ark. (42) 8-9 yaşlarında değerlendirilen düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, 8. ayında yetersiz baş büyümesi olanların zeka, dil, konuşma, okuma ve heceleme skorlarının olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada yenidoğan döneminde ve taburcu olduktan sonraki dönemde yetersiz baş büyümesi, 16-36. aylarda motor ve bilişsel gecikmelerle ilişkili bulunmuştur (43). Çalışmamızda da prematüre maması kullanım süresi aynı olmasına rağmen, bilişsel puanı 70 puan üzerinde olanların anne sütü kullanma süresi daha uzun saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmayı küçük bir popülasyonda yürütmüş olmamızdır. Çalışmamız bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacaktır.

Prematürelerin uzun süreli izleminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Belli aralıklarla pediatrist, neonatolog, çocuk psikiyatristi, nörolog, çocuk gelişim uzmanı, psikolog, fizyoterapist, oftalmolog tarafından değerlendirilmesi, somatik ve nörogelişimsel alanda görülebilecek sorunların önceden saptanması, buna göre erken tedaviye alınması ve bu prematürelerin sağlıklı ve topluma uyum sağlamış bireyler olarak katılmaları önem taşımaktadır. Nörogelişimi etkileyen birçok faktör olmasına rağmen daha önceki çalışmalara ve bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlara bakıldığında EUBG'nin de önemli bir faktör olduğu görülmektedir.

Bu sebeple özellikle taburculukta EUBG saptanan prematüre bebeklere nörogelişimleri açısından daha dikkatli yaklaşmak ve buna göre tedavi yönlendirmelerini sağlamak önemlidir. Bu konuda uzun dönem nörogelişimsel sonuçları etkileyen faktörleri araştıran, yaklaşımı irdelleyen daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 152-4.
2. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003; 23: 392-5.
3. Smart JL. Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sci Suppl* 1990; 48: 21-41.
4. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261-4.
5. Şenol E, Aydemir Ş, Cömert S, Çöğürlü MT, Özdoğan T. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Prematüre Bebeklerde Ekstrauterin Büyüme Geriliği ve Etki Eden Faktörler. *J Child* 2017; 17: 107-13.
6. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1337-43.
7. Japakasetr S, Sirikulchayanonta C, Suthutvoravut U, Chindavijak B, Kagawa M, Nokdee S. Implementation of a Nutrition Program Reduced Post-Discharge Growth Restriction in Thai Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Nutrients* 2016; 8: 820.
8. Leonard CH, Piecuch RE, Cooper B. Use of Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with low birth weight infants. *J Pediatr Psychol* 2001; 26: 33-40.
9. Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, Quigley J, Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2021; 106: 108-12.
10. Hack M, Taylor HG, Drotar D et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005; 116: 333-41.
11. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE et al. Leiden Follow-Up Project on Prematurity. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 115: 396-405.
12. Steward DK, Pridham KF. Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31: 57-65.
13. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104: 280-9.
14. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 986-90.
15. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005; 25: 478-85.
16. Valentine G, Perez K, Wood T, Mayock D, Law J, Kolnik S et al. Time to Regain Birthweight and Association with Neurodevelopmental Outcomes among Extremely Preterm Newborns. *J Perinatol* 2024; 44: 554-60.
17. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 337-41.
18. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 56-61.
19. Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D ve ark. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 101-12.
20. Tommiska V, Heinonen K, Kero P et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 29-35.
21. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.
22. Bouwstra H, Dijk-Stigter GR, Grooten HMJ et al. Prevalence of abnormal general movements in three-month infants. *Early Hum Dev* 2010; 52: 456-61.
23. Chaudhari S, Kulkarni S, Pajnigar F, Pandit AN, Deshmukh S. A longitudinal follow of development of preterm infants. *Indian Pediatr* 1991; 28: 873-80.
24. Wittenberg JV. Psychiatric considerations in premature birth. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 734-40.
25. Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 128-34.

26. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 53-60.
27. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 2000; 106: 998-1005.
28. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 696-703.
29. Robert B, Lidia H. Prospective surveillance of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 75-80.
30. Walsh MC, Morris BH, Wragge LA et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005; 146: 798-804.
31. Erdem G, Bakar EE, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde İzlenen Prematüre Bebeklerin Nörolojik İzlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 185-92.
32. Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on parenteral nutrition in preterm infants. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53: 119-27.
33. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31: 56-60.
34. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997; 100: 640-6.
35. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006; 148: 300-5.
36. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006; 26: 749-54.
37. Vogt RA, Gargus RA, Stephens B, Tucker R, McKinley L, Mance M. Adequate first week protein and calorie intake is critical for 18 month developmental outcomes in ELBW infants. *PAS* 2005; 57: 1457.
38. 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: 342-6.
39. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317: 1481-7.
40. Ottolini KM, Andescavage N, Kapse K, Jacobs M, Limperopoulos C. Improved brain growth and microstructural development in breast milk-fed very low birth weight premature infants. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1580-7.
41. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001; 49: 719-22.
42. 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: 231-7.
43. Raghuram K, Yang J, Church PT et al. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *Pediatrics* 2017; 140: e20170216.