



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN
BÜYÜME GERİLİĞİ VE BESİNSEL
FAKTÖRLERİN ROLÜ**

Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN
BÜYÜME GERİLİĞİ VE BESİNSEL
FAKTÖRLERİN ROLÜ**

Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

İSTANBUL
Şubat, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ VE BESİNSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

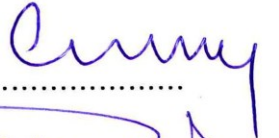
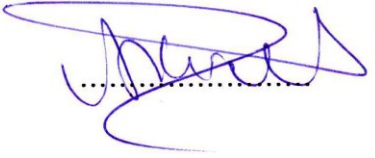
Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU


.....

Üyeler:

Doç. Dr. Cengiz Nettekci
Dr. Asuman Kural


.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 17/02/2020

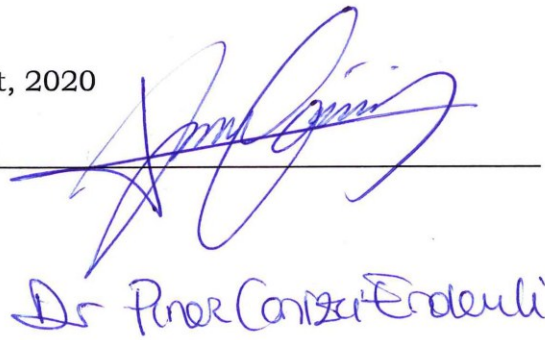
Yazar Bildirimi

“PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ VE BESİNSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2020

İmza:



Dr Pınar Canızci Erdemli

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız ve eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Aynı anda her türlü duyguyu bir arada yaşadığım tüm tez sürecimde anlayışlı ve yardımcı yaklaşımıyla beni yönlendiren sevgili tez danışmanım, Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği'nin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ve bilgileriyle aydınlanmama yardımcı olan değerli hocalarım ve uzman abi, ablalarım,

Yapamayacağımı zannettiğim her şeyi aslında yapabileceğimi bana öğreterek gösteren ve beni koruyup kollayan tüm kıdemlilerime,

Her zor ana bir çözüm yaratan, asistanlığımın gizli kahramanları, canım eşkıdemlerim Elvan ZENGİN, Maral DALKILIÇ, Samet PAKSOY, Utku ŞENARAS, Caner ASLAN başta olmak üzere yan yana omuz omuza sayısız gün ve geceler geçirdiğim ikinci ailem tüm asistan arkadaşlarıma, ekip olmayı yaşayarak öğrenmeme yardımcı olan tüm hastane personeli ile diğer sağlık çalışanlarımıza,

Bir gece vakti mecburi hizmet nöbetindeyken pediatriist olma fikrini bir tohum olarak aklıma yerleştiren o güzel çocukla beraber, bakışları ile kalbimi fetheden, bazen kederim bazen şaşkınlığım ama çoğunlukla hayranlığım olan tüm çocuklarıma, bebeklerime özellikle prematürelere,

Uzak ya da yakın demeden varlıklarıyla beni destekleyen tüm dostlarıma,

Sevgilerini bir an bile eksik etmeden beni hep destekleyen, bugünlere getiren, iyi bir insan olmayı öğretmeye devam eden dünyalara bedel bir tanecik anneciğim ve babacığım ile birlikte anneannem ve dedem başta olmak üzere tüm aileme, akademisyen olma hayalini daha çocukken kurabilmeme vesile rahmetli dedeciğime,

Sevginin ve şefkatin her tonunu yaşatarak beni pamuklara saran canım eşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Pınar CANIZCI ERDEMLİ

Özet

PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ VE BESİNSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Giriş-Amaç: Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YDYBÜ) tıbbi ve teknikolojik gelişmeler sonucunda sağ kalım oranları artmış ve prematürüitenin getirdiği morbiditeler de artmıştır. Artık YDYBÜ'lerinin temel hedefi, hayata tutunan bu bebeklerin yaşam kalitesini arttırmak, morbiditeleri en aza indirmek ve zamanında doğan bebeklerle eşit koşullara kavuşturmadır. Bu hedefin temelinde de yeterli ve uygun beslenmeyi sağlamak yer almaktadır. Prematüre bebekler için en uygun beslenme koşullarının arayışı ve gelişimi sürmekteyken, ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) halen önemli bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir. Ülkemizdeki prematüre bebeklerde EUBG'ne neden olan besinsel faktörleri araştıran bir çalışma henüz literatürde mevcut değildir. Dolayısıyla çalışmamız; kendi ünitemizde takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki EUBG prevalansını ve bu EUBG'ne sebep olan besinsel faktörleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01 Ocak 2018- 01 Ocak 2019 tarihleri arasında yatarak izlenmiş 137 prematüreden, çalışma kriterlerine uyan 101 bebek ile retrospektif kesitsel bir çalışma planlandı. Bilgiler (bebeklerin antenatal perinatal ve maternal özellikleri, yatış sürecinde gelişen morbiditeler ve klinik uygulamalar, antropometrik ölçüm ve beslenme özellikleri) hastanemizin arşiv dosya kayıtları ve elektronik bilgi işlem sisteminden elde edildi. Bebeklerin düzeltilmiş 36. ve 40. gestasyon haftası ile taburculuk vücut ağırlıklarının 2013 Fenton eğrilerine göre <10. persantilin altında olması; EUBG olarak tanımlandı. EUBG prevalansı, risk faktörleri belirlenerek; besin alımlarıyla olan ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 101 prematüre bebeğin ortalama gestasyon haftası 31,1 ($\pm 2,9$) ve ortalama doğum ağırlığı 1630,6 ($\pm 716,9$) saptandı. Bebeklerin %54,5'i kız, %17,8'i aşırı preterm, %35,6'sı çok preterm, %46,5'si ise orta ve geç pretermdi. Doğum ağırlığına göre bebeklerin %21,8'i 1000 gramın altında, %24,8'i 1000-1500 gramın arasında idi. Doğumda

SGA 17 bebekte saptandı (%16,8). Tüm bebeklerde 36. GH, 40.GH ve taburculuk EUBG oranı sırasıyla %42,4, %33,3, %32,7 olarak bulundu. SGA bebeklerde EUBG oranı anlamlı derecede yüksek görüldü (%94,1). Besinsel olmayan risk faktörleri arasında SGA doğmak, antenatal durum ve patolojiler (GHT, preeklamsi, eklampsi, HELLP sendromu, hipotiroidik anne bebeği olmak), kültür kanıtlı sepsis ile taburculuk EUBG arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. Besinsel faktörlerin büyüme hızı ile ilişkisi değerlendirildiğinde diğer besin öğeleri ile büyüme hızı arasında pozitif bir ilişki bulunmakla birlikte, en kuvvetli korelasyonun 2. ve 3. haftalardaki protein alımı ile bu haftalardaki büyüme hızı arasında olduğu saptandı. Ayrıca 3. hafta karbonhidrat, protein, enerji alımları arttıkça vücut ağırlığı z skor farkının azaldığı, boy z skoru farkının ise 2. hafta lipid, anne sütü ve enteral alım artışı ile azaldığı saptandı. Karıştırıcı faktörlerin etkisi giderildikten sonra yapılan analizde ise 1. ve 2. hafta protein alımının taburculuk EUBG olanlarda anlamlı derecede yüksek, 1. hafta AS alım miktarının ise anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Yıllar içerisindeki prematüre beslenmesindeki önemli gelişmelerin sayesinde EUBG oranları azalmış olsa da, önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada büyüme hızı ve büyüme z skor farkının besin alımları arttıkça olumlu yönde etkilendiği, büyüme hızını arttıran en önemli ve sabit faktörün ise protein alımı olduğu gösterilmiştir. Karıştırıcı risk faktörleri dışlandığında ise EUBG olanlarda protein alımının daha yüksek, anne sütü alımının ise daha az olduğu gösterilmiştir. Sonuçların tekrarlanabilirliğini sınamak ve son sonucu irdelemek açısından bu çalışmanın genişletilerek sürdürülmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Yenidoğan, Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG), Nutrisyonel faktörler

Abstract

EXTRAUTERINE GROWTH RETARDATION IN PREMATURE BABIES AND THE ROLE OF NUTRITIONAL FACTORS

Introduction: During the last decades, survival of premature babies has increased due to the medical and technical developments in the neonatal intensive care units (NICU). Now, the main goal in NICU care is to increase the quality of life of these babies, to minimize the morbidity and to provide equal health conditions with counterpart term babies. An adequate and appropriate nutrition is the core of this goal. Although the research to develop of the optimal nutritional conditions for premature babies continues, the extrauterine growth retardation (EUGR) continues to be an important problem. To our knowledge there isn't a published study addressing relationship between nutritional factors and EUGR in Turkish NICUs. Therefore, our study aims to find out the prevalence of EUGR among the premature babies in our NICU and related nutritional and non-nutritional factors.

Material and Methods: A retrospective cross-sectional study was planned with 101 out of 137 infants who were hospitalized in the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital NICU between 01 January 2018 and 01 January 2019, and meeting the criteria of the study. The data (antenatal, perinatal and maternal features of babies, clinical management and morbidities developed during hospitalization, anthropometric measurements and nutritional features) was obtained from our archive files and electronic data information processing system. EUGR was defined a body weight <10.percentile according to 2013 Fenton curves at corrected 36th and 40th gestational weeks and at discharge EUGR prevalence and risk factors were determined, and the relationship of EUGR, growth rates, z score differences with nutritional intake was investigated.

Results: The average gestational week of 101 premature babies included in the study was 31.1 (\pm 2.9) and the average birth weight was 1630.6g (\pm 716.9). Females made up 54.5% of the babies; 17.8% were extremely preterm, 35.6% were very preterm, 46.5% were medium and late preterm.

According to birth weight, 21.8% were ELBW and 24.8% between 1000- <1500 grams. At birth 17 babies were found to be SGA (16.8%). EUGR ratios at 36th, 40th gestational weeks and at the discharge were 42.4%, 33.3%, 32.7% respectively, in all babies. EUGR ratio was significantly higher in SGA babies (%94,1). There was a relationship between culture-proven sepsis and EUGR (p:0,028), but no significant relationship was found between discharge EUGR and gender, IVH, ROP, NEC, BPD, H-PDA, invasive or non-invasive respiratory support duration, antibiotic use, surgical operations, and postnatal steroid therapy.

Among the non-nutritional risk factors SGA at birth, antenatal pathologies and culture-proven sepsis were found to be associated with EUGR at discharge. When the association of nutritional factors with the growth rates were evaluated, although almost all nutritional intakes were correlated with an improved growth; the strongest positive correlations were between the protein intakes in the 2nd and 3rd weeks of life and respective growth rates. Furthermore it was shown that the higher carbohydrate, protein, and energy intakes in the 3rd week were correlated with a decrease in body weight z score differences. A similar correlation was found between the length z score difference and lipid, enteral, and human milk intakes in the second week. Following the adjustment of confounding factors, it was shown that 1st and 2nd week protein intakes were higher, and 1st week human milk intakes were lower in the group with EUGR at discharge.

Conclusion: Although EUGR is decreasing due to the improvements in preterm infant feeding, it continues to be a problem. In this study it was shown that growth rate and the growth z scores were affected positively with higher nutritional intakes. The most constant and stronger nutritional intake improving the growth rate was the protein intake. When the non-nutritional factors were adjusted, it was show that infants with EUGR had higher protein and lower amount of human milk. This study is planned to be enlarged and continued to ensure the replicability of the results and analyze further the latter finding.

Keywords: Premature, Neonate, Extrauterine growth retardation (EUGR), Nutritional factors

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PREMATÜRİTE	4
2.1.1 Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlığına Göre Sınıflanması	4
2.1.2 Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftasına Göre Sınıflanması	5
2.2 PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	7
2.2.1 Fenton Eğrileri	10
2.3 PRETERM BİR BEBEĞİN BESLENMESİ VE ÖNEMİ	13
2.3.1 Preterm Bebeklerde Protein Desteği ve Önemi	15
2.3.2 Preterm Bebeklerde Glukoz Desteği ve Önemi	16
2.3.3 Preterm Bebeklerde Lipid Desteği ve Önemi.....	17
2.3.4 Preterm Bebeklerde Enerji Desteği ve Önemi	18
2.4 EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ	20
2.4.1 Tanımı ve İnsidansı	20
2.4.2 EUBG ile İlişkili Prematüre Morbiditeleri	21
2.4.2.1 Beslenme Intoleransı ve NEK.....	21
2.4.2.2 RDS ve BPD.....	23
2.4.2.3 PDA	25
2.4.2.4 IVK.....	27
2.4.2.5 Sepsis ve Antibiyotik kullanımı.....	28
2.4.2.6 ROP.....	29
2.4.3 EUBG'nin Önemi.....	31
2.4.4 Prematürelerde EUBG Gelişmesini Önlemeye Yönelik Beslenme Stratejileri	32
2.4.4.1 Anne Sütü Güçlendiricileri	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1 ÇALIŞMANIN KURGUSU	35
3.2 ÇALIŞMA GRUBUNA DAHİL OLMA/DIŞLAMA KRİTERLERİ	35
3.3 VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ.....	36
3.4 ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ	37
3.5 TANIMLAMALAR	38
3.5.1 Genel Özellikler	38
3.5.2 Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojiler	39
3.5.3 Yatış Sırasında Gelişen Major Morbiditeler, Klinik Uygulama ve Tedaviler.....	40
3.5.4 Beslenme Özellikleri	41
3.5.5 Büyüme Parametreleri.....	41

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	42
4. BULGULAR	43
4.1 GENEL ÖZELLİKLER	43
4.2 ÜNİTEDE YATIŞ SÜRECİNDE GELİŞEN MAJOR MORBİDİTELER VE UYGULAMALAR	46
4.3 BESLENMEYE İLİŞKİN VERİLER	48
4.4 BÜYÜME PARAMETRELERİ	52
4.4.1 EUBG	52
4.4.2 Z Skorları	53
4.4.3 Ortalama Büyüme Hızları	53
4.5 BÜYÜME PARAMETRELERİ İLE BESİN ALIMLARININ İLİŞKİSİ.....	54
4.6 TABURCULUK EUBG İLE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN İLİŞKİSİ	57
4.6.1 Genel Özellikler	57
4.6.2 Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojiler	57
4.6.3 Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditeler, Klinik Uygulama ve Tedaviler.....	57
4.7 KARIŞTIRICI FAKTÖRLER DIŞLANDIKTAN SONRA TABURCULUK EUBG İLE BESİN VE ENERJİ ALIMLARININ İLİŞKİSİ	61
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	63
5.1 TARTIŞMA.....	63
5.1.1 EUBG Sıklığı	63
5.1.2 EUBG ile Besin ve Enerji Alımı Dışındaki Faktörler	66
5.1.3 Büyüme Parametreleri ile Besin ve Enerji alımı	68
5.2 SONUÇ	73
Kaynaklar	76
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	94

Şekil Listesi

2.1:	Lubchenco İntrauterin Büyüme Eğrisi	6
2.2:	Ortalama Büyüme Hızı Hesaplanması	10
2.3:	2013 Yılında Revize Edilmiş Fenton Büyüme Eğrileri - Kız Yenidoğan.....	11
2.4:	2013 Yılında Revize Edilen Fenton Büyüme Eğrileri - Erkek Yenidoğan.....	12
2.5:	İntrauterin Hayatta Görülen 3 Fetal Şant	27
2.6:	Ekstrauterin Hayatta DA Açıklığı	27
4.1:	Çalışmaya Alınan Bebeklerin Gestasyon Haftalarına Göre Dağılımı	44
4.2:	Prematürelerin Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı	44
4.3:	Prematürelerin Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftaları ile Uyumuna Göre Dağılımı	44
4.4:	Doğum ile Taburculuk Arasındaki Z skor Değişimi	53

Tablo Listesi

2.1:	Prematüre Bebeklerin Doğum Gestasyon Haftalarına Göre Prematürite Derecelerinin Sınıflandırılması	4
2.2:	Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Sınıflanması	5
2.3:	Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftasıyla Uyumuna Göre Sınıflanması	5
2.4:	İntrauterin Büyüme Eğrileri.....	6
2.5:	Fetusun Vücut Ağırlığına Göre Kilo Alım Hızı ile Protein, Enerji Gereksinimleri	19
2.6:	Yenidoğan Ünitelerinde Prematüre Bebeklerde Önerilen Parenteral Enerji, Protein, Lipid ve Karbonidrat Alımları.....	19
2.7:	Modifiye Bell Kriterlerine Göre NEK Evrelemesi	23
2.8:	Yeni BPD Tanı Kriterleri.....	25
2.9:	IVK'da Papile Evrelemesi.....	28
2.10:	Doğumdaki Gestasyon Haftasına Göre Önerilen İlk Göz Muayenesi Zamanı	30
2.11:	ICROP Sınıflaması	31
2.12:	Yenidoğan Ünitelerinde Prematüre Bebeklerde Önerilen Enteral Enerji, Protein, Lipid ve Karbonidrat Alımları.....	34
4.1:	Çalışmaya Alınan Bebeklerin Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı	43
4.2:	Bebeklerle İlgili Demografik Özellikler ve Doğum Bilgileri.....	45
4.3:	Antenatal, Perinatal ve Maternal Durum ve Patolojiler	46
4.4:	Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditeler.....	47
4.5:	Klinik Uygulama ve Tedaviler.....	47
4.6:	Beslenmeye İlişkin Genel Özellikler - 1	48
4.7:	Beslenmeye İlişkin Genel Özellikler - 2.....	50
4.8:	Besin ve Enerji Alımları (Tüm Prematüreler)	51
4.9:	EUBG – Prematüriteye Göre.....	52
4.10:	EUBG – Doğum Ağırlığı ile Gestasyonel Haftanın Uyumuna Göre ...	52
4.11:	Ortalama Büyüme Hızı (g/kg/gün)	54
4.12:	Besin ve Enerji Alımları ile Ortalama Büyüme Hızı ve Z Skorlarının İlişkisi	55
4.13:	Taburculuk EUBG ile Besin Alımı İlişkisi.....	56

4.14: Taburculuk EUBG ile Genel Özelliklerin İlişkisi -1.....	58
4.15: Taburculuk EUBG ile Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojilerin İlişkisi1	59
4.16: Taburculuk EUBG ile Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditelerin İlişkisi.....	60
4.17: Taburculuk EUBG ile Klinik Uygulama ve Tedavilerin İlişkisi - 1	60
4.18: Taburculuk EUBG ile Klinik Uygulama ve Tedavilerin İlişkisi - 2....	61
4.19: Karıştırıcı Faktörler Dışlandıktan Sonra Taburculuk EUBG ile Besin ve Enerji Alımlarının İlişkisi	62



ADDA.....	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ADJ	Adjustable Anne Sütü Güçlendirme
AFD	Akut Fetal Distres
AGA	Gebelik Yaşına Uygun
AS.....	Anne Sütü
ASG	Anne Sütü Güçlendiricisi
BÇ	Baş Çevresi
BPD	Bronkopulmoner Displazi
BUN.....	Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
C/S.....	Sezaryen ile Doğum
CPQCC	Kaliforniya Perinatal Kalite Bakım İşbirliği (California Perinatal Quality Care Collaborative)
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA.....	Düşük Doğum Ağırlıklı
DİK	Damar İçi Koagülasyon (Dissemine Intravascular Coagulation)
DY	Düzeltilmiş Yaş
EMBA	Avrupa Anne Sütü Bankaları Derneği (European Milk Bank Association)
EMR	Erken Membran Ruptürü
EPO	Eritropoietin
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.)
EUBG	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
FAS.....	Standart Güçlendirilmiş (Fortifiye) Edilmiş Anne Sütü
GDM.....	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGK.....	Gaytada Gizli Kan
GH.....	Gestasyonel Hafta
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
GİS	Gastrointestinal Sistem
HFO	Yüksek Frekanslı Osilasyon (High Frequency Oscillation)
H-PDA	Hemodinamik anlamlı PDA
ICROP.....	Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflaması (International Classification of Retinopathy of Prematurity)

INTERGROWTH-21 ..	The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century
İUBG.....	İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
LGA	Gebelik Yaşına Göre Büyük (Large for Gestational Age)
MDI	Zeka Gelişim İndeksi (Mental Development Index)
MEB	Minimal Enteral Beslenme
MV.....	Mekanik Ventilasyon
N-CPAP.....	Burundan Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
NEK.....	Nekrotizan Enterokolit
NICHID	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)
NSD	Normal Spontan Doğum
PBV	Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PM.....	Postmenstrüel
PN.....	Postnatal
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
SAE	Serbest Anne Emzirmesi
SAS.....	Sağılmış Anne Sütü
SGA	Gestasyon Yaşına Göre Küçük (Small for Gestational Age)
STD	Standart Anne Sütü Güçlendirme
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPN.....	Total Parenteral Nutrisyon
UNICEF	Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (United Nations International Children's Emergency Fund)
VA.....	Vücut Ağırlığı
WAPM.....	Dünya Perinatal Tıp Derneği (World Association of Perinatal Medicine)
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YDYBÜ.....	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

37. gestasyon haftası (GH) tamamlanmadan önce (≤ 36 hafta+6gün) doğan bebekler prematüre olarak adlandırılmaktadır. Zaman içerisindeki prematüre doğum sayısının artışı ve prematüre bebeklerin yaşam sürelerinin uzaması, beraberinde bir takım morbiditelerde de artışa neden olmaktadır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde son 20 yılda beslenme pratiğinde çok önemli gelişmeler olduğu ve “erken yoğun beslenme” üzerinde yoğunlaşıldığı halde, prematürelere, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde beslenme yetersizliği ve buna bağlı olarak da prematüre morbiditelerinden biri olan “Ekstrauterin Büyüme Geriliği” (EUBG) halen önemini korumaktadır (1-3). Beyin ve diğer organların gelişimi için çok kritik olan bu erken postnatal dönemde yetersiz beslenme ve büyüme geriliğinin, ileride uzun vadede büyüme geriliğinin devamı, nörobilişsel gelişim geriliği ve renal fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3-8). Ayrıca prematüre bebeklerde anne sütü ile beslenmenin, ekstrauterin dönemdeki büyüme ve gelişimleri sırasında karşı karşıya kaldıkları morbiditelerden ROP, NEK, BPD ve sepsis insidansını azalttığı, uzun dönemde nörokognitif gelişimi desteklediği ve taburculuk sonrası yeniden hastane başvuru sayısını azalttığı bilinmektedir (9-16). Anne sütünün adölesan dönemde, lipid profilini, leptin ve insülin metabolizmasını iyileştirici, hipertansiyondan koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (16). Amerikada YDYBÜ’nde emzirmeye başlama oranlarının yaklaşık %35 ve YDYB taburculuğunda anne sütü ile besleme oranlarının yaklaşık %50-60 civarında olduğu tahmin edilmektedir (14). Bu sebeplerle prematüre bebeklerin beslenmesinin erken ve yoğun bir şekilde başlatılması, temelde anne sütü içeriğiyle devam etmesi, emzirmenin desteklenmesi gereklidir.

Büyüme geriliğinin varlığını tespit etmek ve önlemek için bebeklerin büyüme parametrelerinin (vücut ağırlığı, baş çevresi ve boy) düzenli takibi ve çeşitli yöntemlerle değerlendirilmeleri gereklidir. Prematürite arttıkça ve doğum ağırlığı düştükçe, postnatal seyir daha karmaşık hale gelmekte, besin gereksinimleri ile alımları arasındaki fark artmakta ve bunun da bir sonucu olarak EUBG şiddeti artmaktadır (4).

Preterm infantların düzeltilmiş yaşları terme ulaştığında, vücut ağırlıklarının term doğmuş akranlarından daha düşük olduğu ve term bebeklerin aksine; vücut kompozisyonlarında yağ kitlesinin fazla, protein kitlesinin daha az olduğu kanıtlanmıştır (2, 17). Hayatın ilk haftalarında yetersiz miktarda protein alımı prematüre bebeklerin ekstrauterin büyüme hızını yavaşlattığı, kısmen buna bağlı olarak da hastane yatışı süresince kazanılan yağsız kütle oranındaki azalmanın nörokognitif gelişim geriliği ile direkt ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (18-20). Oysa mevcut öneriler; prematüre bir bebeğin, aynı gestasyonel yaştaki bir fetüs ile denk bir büyüme hızı ve kompozisyona sahip olması için gereken tüm besinleri sağlamaktır. Bu nedenle yeterli miktarda beslenme, prematüre bebeklerde EUBG'ni önlemek için oldukça önemlidir (4, 21).

Prematüre bir bebeğin annesine ait anne sütü, her ne kadar term bir bebeğin anne sütünden daha fazla miktarda protein ve enerji içermekte olsa da, bu içerik tek başına yeterli olmamaktadır (22, 23). Prematüre bir bebeği anne sütünden mahrum bırakmadan kendi persantiline uygun çizgide büyüme ve gelişmesini sürdürebilmesi amacıyla anne sütü güçlendiricileri (ASG) ile desteklenmeli her bir bebek için önerilere uygun ayrı bireysel beslenme stratejisi izlenmelidir (1).

Ülkemizdeki prematüre bebeklerin EUBG'ni etkileyen bazı faktörleri saptamaya yönelik birkaç çalışma olsa da, hangi besinsel faktörlerin etkilediğine dair halen bir literatür verisi mevcut değildir. Çalışmamız, kendi ünitemizde takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki EUBG prevelansını ve bu EUBG'ne sebep olan besinsel faktörleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Prematürite bir dünya sorunudur. World Health Organization (WHO)'nun 2018'deki açıklamasına göre her yıl tüm dünyadaki doğumların yaklaşık %11'ini oluşturmak üzere 15 milyona yakın prematüre doğum olmakta ve bu sayı her yıl artış göstermektedir (24, 25). Amerika'da da son 10 yıl içerisinde her 10 bebekten birinin prematüre olduğu açıklanmıştır (26). Chawanpaiboon ve arkadaşlarına ait 2019'da Lancet'te yayınlanan, 1990-2014 yıllarına ait 170 ülke ve 1241 veri noktasının dahil edildiği çalışmaya ait sonuçlara göre 2014 yılındaki doğumların dünyada %10,6 ve Türkiye'de %12,4'sinin prematüre doğum olduğu tahmin edilmektedir (27, 28). WHO, UNICEF ve London School of Hygiene & Tropical Medicine tarafından, 2019 da Lancet'te yayınlanan çalışmada ise 2015 yılına ait tahmini DDA (<2500gr) doğum sayısının 20,5 milyon ve prevelansının yaklaşık %14,6 olduğu belirtilmiştir (29).

Dünyada çeşitli maternal, fetal ve çevresel faktörlerin sonucunda prematüre ve DDA bebek doğum sayısındaki artışa ek olarak; antenatal steroid kullanımının yaygınlaşması ile YDYBÜ'lerindeki teknik ve tıbbi ilerlemeler sayesinde hayatta kalan prematüre ve DDA bebek sayısı da artmaktadır.

Artık YDYBÜ'lerinin temel hedefi, hayata tutunan bu bebeklerin yaşam kalitesini arttırmak, morbiditelerini en aza indirmek ve zamanında doğan bebeklerle eşit koşullara kavuşmalarına imkan yaratmaktır. Bu hedefin temelinde de yeterli ve uygun beslenmeyi sağlamak yer almaktadır. Prematüre bebekler için en uygun beslenme koşullarının arayışı ve gelişimi süredursun, EUBG halen önemli bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir.

2.1 PREMATÜRİTE

37. GH tamamlanmadan (≤ 36 hafta+6gün) doğan ve prematüre olarak adlandırılan bebeklerin değişkenlik gösteren morbidite ve mortaliteleri nedeniyle ortaya çıkan ihtiyaçlar sonucunda, aynı zamanda prematürite derecelerine göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo-2.1) (30-33).

Tablo 2.1: Prematüre Bebeklerin Doğum Gestasyon Haftalarına Göre Prematürite Derecelerinin Sınıflandırılması

Prematürite tanımı	Gestasyon Haftası	Gestasyon yaşı (gün)
Aşırı preterm	< 28 +0/7	140-195
Çok preterm	28+0/7 – 31+6/7	196-223
Orta preterm	32+0/7 – 33+6/7	224-238
Geç preterm	34+0/7 – 36+6/7	239-259

Prematüre doğuma sebep olabilen risk faktörleri oldukça çeşitlidir. Anneye ait pregestasyonel, gestasyonel veya reproduktif öyküsüyle ilişkili sebeplerin yanı sıra, fetal nedenler de suçlanabilmektedir (32).

Prematüritenin bir sonucu olarak; başta EUBG olmak üzere RDS, apne, PDA, İVK, NEK, ROP gibi kısa vadede ve BPD, reaktif havayolu hastalıkları, işitme ve görme kaybı, nörokognitif gelişimsel patolojiler, metabolik sendromlar gibi orta ve uzun vadeli komplikasyonlar gelişebilmektedir (9-14, 31, 34, 35).

2.1.1 Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlığına Göre Sınıflanması

Düşük doğum ağırlığı (DDA), <2500gr altında doğan bebekleri tanımlar ve prematüritenin ve/veya SGA doğumun bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. 2011 yılındaki verilere göre tüm dünyada prevalansı %15,5 civarında olmakla birlikte, bunun da %96,6'sı gelişmekte olan ülkelerde doğmaktadır. Prematüre bebeklerin doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir (Tablo-2.2) (36).

Tablo 2.2: Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarına Göre Sınıflanması

Tanım	Doğum ağırlığı
İri Bebek	> 4000 gr üzeri
Normal Doğum Ağırlığı	2500 – 4000 gr arası
Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)	< 2500 gr altı
Çok Düşük Doğum Ağırlığı (ÇDDA)	< 1500 gr altı
Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı (ADDA)	< 1000 gr altı

2.1.2 Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftasına Göre Sınıflanması

Fetüsün anne karnındaki büyüme ve gelişiminin, kendi potansiyelinin gerisinde kalması, intrauterin büyüme eğrilerine göre <10. persantilin altında seyretmesi “İntrauterin Büyüme Geriliği” (İUBG) olarak ifade edilmektedir (37). Küçük bir nüansla; yeni doğmuş infantın doğum ağırlığının, standart büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde gestasyonel yaşına göre <10. persantilin altında kalması ise “Small for Gestational Age” (SGA) olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca Lubchenco ve Battaglia tarafından geliştirilen bu sınıflandırmaya göre 10. ila 90. persantil arasında doğan bebekler “Appropriate for Gestational Age” (AGA) ve > 90. persantilin üzerinde doğanlar ise “Large for Gestational Age” (LGA) olarak adlandırılmıştır (Tablo-2.3) (Şekil-2.1) (38, 39).

Doğum ağırlıklarının gebelik yaşına göre sınıflandırıldığı bu bebeklerin mortalite ve morbiditeleri; tıpkı prematürite derecesine göre ayrılan gruplar gibi birbirinden farklılıklar göstermektedir (8, 34, 40).

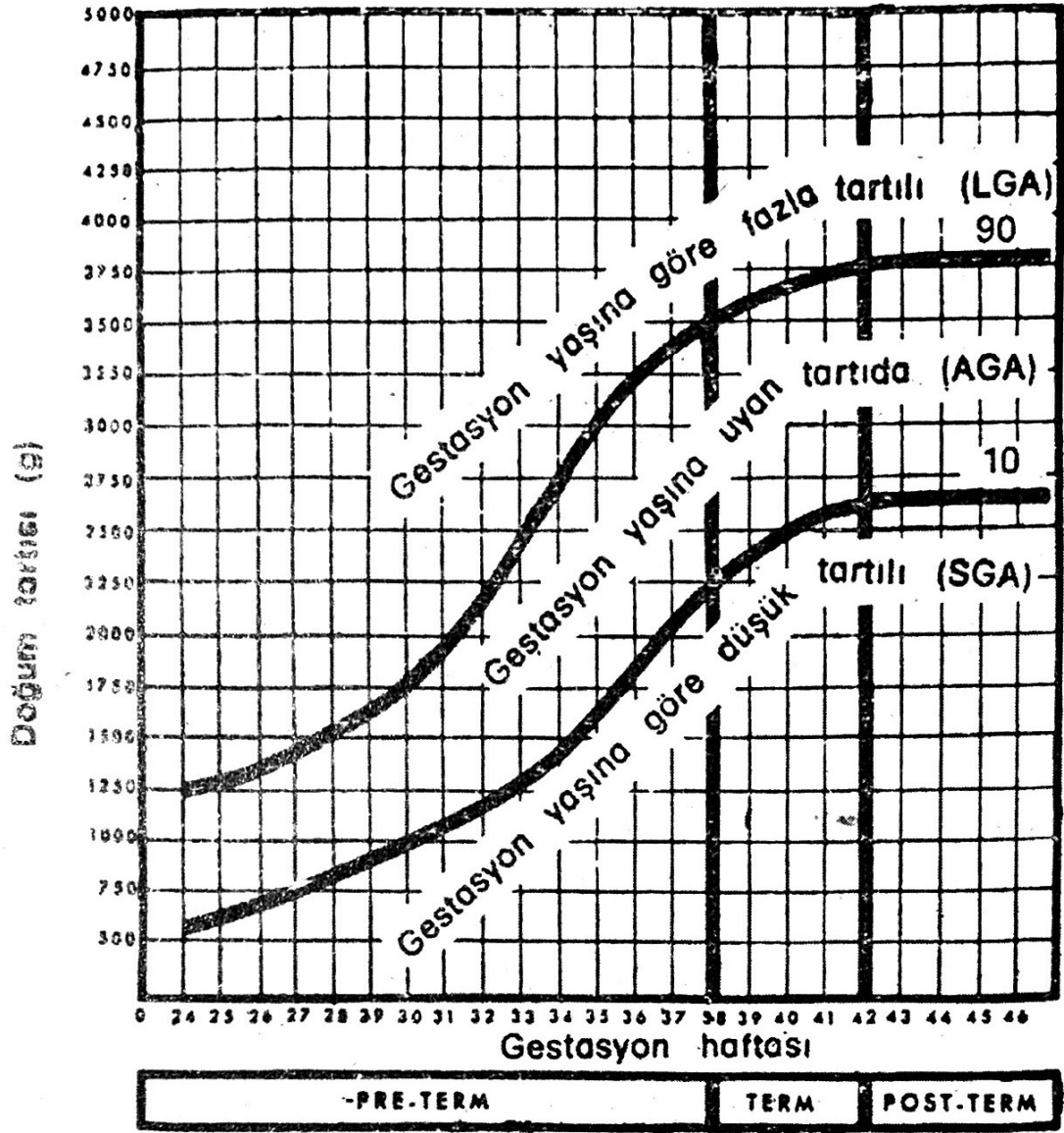
Lubchenco ve Battaglia sonrasında 20’ye yakın yayınlanmış intrauterin büyüme eğrisi mevcut olup bazıları Tablo-2.4’te paylaşılmıştır.

Tablo 2.3: Prematüre Bebeklerin Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftasıyla Uyumuna Göre Sınıflanması

Tanım	Gestasyon Haftasına göre Ağırlık Persantili
SGA	< 10. persantil
AGA	10-90. persantil
LGA	> 90. persantil

Tablo 2.4: İntrauterin Büyüme Eğrileri

Büyüme Eğrisi	Tarih	Sayı	Süre (Hafta)	Merkez
Lubchenco	1941 - 1961	5,635	24-43 hafta	Denver (A.B.D.)
Babson - Benda	1959 - 1963	300	26-78 hafta	Kanada
Zang	1989	3,427,000	22-44 hafta	A.B.D.
Thomas	1996 - 1998	27,229	22-42 hafta	A.B.D.
Karna	1992 - 1997	975	23-29 hafta	A.B.D.
Ovalı	1999 - 2002	2,481	25-42 hafta	Türkiye



Şekil 2.1: Lubchenco İntrauterin Büyüme Eğrisi

2.2 PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Lucas ve arkadaşları tarafından 1998 de yayınlanan ve 1982-1984 yılları arasında <1850gr doğup hayatta kalabilen 360 preterm bebeği inceleyen randomize kontrollü çalışmada; erken dönemde yetersiz beslenme ile YDYBÜ ve sonrasındaki büyüme trendindeki geriliğin, çocukluk dönemindeki nörokognitif işlevleri kalıcı olarak azalttığı kanıtlanmıştır (7). O günden sonra da bu konu üzerinde yapılan çalışmalar, EUBG'nin nörokognitif işlevlerin yanı sıra, diğer prematüre morbiditelerini ve mortaliteyi de arttırdığını kanıtlamaya devam etmiştir (8, 34, 41-43).

Tam tersi bir durum olarak, gereğinden hızlı ve fazla miktarda büyüyen preterm bebekler de gelecekte farklı morbiditelerin (hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendromlar, kardiyovasküler patolojiler) riskini taşımaktadır (44, 45). Bu nedenle büyümenin yakın izlemi son derece önemlidir.

Otörler, ünitelerde yatmakta olan prematüre bebeklerde büyümenin izlenmesi, değerlendirilmesi için önerilerde bulunmuş, EUBG'nin engellenmesi için en uygun beslenme stratejilerini geliştirmiş ve en güncel yaklaşım olarak erken yoğun beslenmenin önemini vurgulamışlardır (1).

Büyüme izlemi için çeşitli yöntemler mevcuttur; standart büyüme eğrileri kullanılabilir, ortalama büyüme hızları veya z skorları hesaplanabilir.

Büyüme eğrileri ilk olarak 1963-1966'da Lubchenco ve arkadaşları tarafından intrauterin büyümeyi gösterecek şekilde geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Ardından Babson ile Benda'nın eğrileri yayınlanmış ve bu eğriler Fenton tarafından geliştirilerek 2003 Fenton eğrileri ortaya çıkmıştır (46). 2013 yılında WHO'nun verileri ile 4 milyon gibi büyük miktarda prematüre bebeğe ait bilgilerin dahil edilmesi sonucunda kendi ünitemizde de kullanmakta olduğumuz kız ve erkek cinsiyetler için ayrı ayrı revize edilen Fenton eğrilerinin en son hali yayınlanmıştır (47).

Bunca çalışmaya rağmen prematüreler için optimum büyüme paterni halen net olarak bilinmemektedir. Bir yenidoğan prematürenin, intrauterin döneme uygun olarak büyümesinin doğru olduğunu düşünenler kadar,

doğru olmadığını savunanlar da vardır (17). Bu bakış açısıyla ortaya çıkan INTERGROWTH-21 (The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century) çalışması, postnatal dönemde standart beslenme ve bakım ile sağlıklı bir şekilde büyüyen bebeklerin ölçümlerini kullanarak ekstrauterin büyüme eğrilerini oluşturmayı amaçlamıştır. Bu çalışmanın isimleri, INTERGROWTH-21 eğrilerinin kullanımı ile EUBG tanı insidansının azalacağını belirtmektedir. Bu ifadeyle uyumlu olarak Tüzün ve arkadaşlarının 2017’de yayınladığı kıyaslamada; Fenton standartlarına göre EUGR olarak değerlendirilen her beş durumdan neredeyse birinin INTERGROWTH-21 standartlarına göre normal aralıkta olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca INTERGROWTH-21 standartlarına göre SGA olarak değerlendirilen her dört durumdan birinin de Fentona göre normal aralık içinde olduğu tespit edilmiştir (48). Fetus, prematüre ve term yenidoğanların intra ve ekstrauterin büyüme izlemini uluslararası olarak standardize edebilmek amacıyla yola çıkan INTERGROWTH-21 çalışmasının 2014 ve 2015’te yayınlanan sonuçları da kimi çalışmalarda kullanılmaktadır. Ancak standart eğrilerden biri olarak kabul görmesi için uzun vadeli ve mevcut standart eğrilerle kıyaslayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (49, 50).

Uluslararası standartların yanı sıra, her toplumun demografik, genetik ve çevresel özelliklerindeki çeşitlilik dikkate alındığında, topluma özgü büyüme eğrilerinin oluşturulması da gereklidir. Ülkemizde bu konuya yönelik ilk çalışma Ovalı tarafından, 1999-2002 yıllarında ve 25-42 GH’ları arasında doğan 2481 bebeğin taranması ile gerçekleştirilmiş ve 2003’te Türk infantlarını yansıtan intrauterin büyüme eğrileri olarak yayınlanmıştır (51).

Prematüre bebeklerin ekstrauterin büyüme izleminde; doğduktan sonra intrauterin büyümeyi aynı nicelik ve nitelikte dışarıda sürdürememeleri, hayatın ilk günlerinde fizyolojik tartı kaybı yaşamaları ve vücut kompozisyonlarının fetustan daha farklı gelişiyor olması gibi nedenlerle, intrauterin büyüme eğrileri yerine ekstrauterin büyüme eğrileri tercih edilmesinin daha akılcı bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (50).

Büyüme hızı; günlük veya haftalık olarak vücut ağırlığı, haftalık baş çevresi ve boy ölçümleri ile takip edilebilmektedir.

Bugüne dek ortalama kilo alma hızını hesaplamaya yönelik oluşturulan yöntemlerin kullanıldığı ilk makaleler; 1947'de gr/kg/gün, 1966'de gr/gün ve 1979'da z skorları için yayınlanmıştır (52-54).

Şimdiye kadar çeşitli çalışmalarda farklı formülasyonlar ile gr/kg/gün hesaplamaları oluşturulmuş ve kullanılmıştır (19, 55, 56). Fakat bu yöntemlerden hangisinin daha pratik ya da güvenilir olduğuna yönelik kesin ortak bir karar mevcut değildir. Bizim çalışmamızda, bir sonraki haftanın ilk gününe ait vücut ağırlığından, önceki haftanın ilk gününe ait vücut ağırlığı çıkarılarak, önce haftanın gün sayısına, ardından haftanın aritmetik vücut ağırlık ortalamasına bölünerek gr/kg/gün cinsinden kilo alma hızları hesaplanmıştır (Şekil-2.2).

Fenton'un 2017'de yayınladığı kapsamlı literatür araştırmasında görüldüğü üzere; preterm bebeklerin ekstrauterin büyüme izlemleri ile ilgili yapılan 1543 çalışmada: kilo alma hızını hesaplamak için en sık kullanılan yöntem gr /kg /gün (% 40) ve bunu takiben gr /gün (% 32) olmuş; çalışmaların % 29'unda ise intrauterin veya büyüme tablolarına göre hesaplanan z skorundaki değişiklikleri büyüme hızı olarak kullanılmıştır (57).

Z skorları ise; bebekte ölçülen değer (vücut ağırlığı, boy veya baş çevresi olarak), ortalama ölçüm değerinin üzerinde veya altında saptanan standart sapma değerini gösteren bir yöntemdir. Standart büyüme eğrilerinde belirtilen 3.persantilin ne kadar altında veya 97.persantilin ne kadar üzerinde olduğunu bize göstererek, büyümenin daha net değerlendirilmesine olanak sağlayabilmektedir (58). Fenton'un 2017'de yayınladığı aynı literatür araştırmasına göre; yapılan çalışmalarda z skorlarının hesaplanması için kullanıldığı en sık bildirilen referans eğrileri: 2003 yılında Fenton (%25), 1969'da Usher ve McLean (%12), 2013'te Fenton ve Kim (%8), 2010'da Olsen ve ark. 2010 (%7), Babson 1976 (%7) ile 1998'de Cole ve arkadaşları (%7) tarafından yayınlanan eğriler olmuştur (57). Prematüre bir bebekte, fizyolojik tartı kaybı sonrası doğum ağırlığına ulaştıktan sonraki hedeflenen tahmini büyüme hızları:

- Vücut ağırlığı: 15-20gr/kg/gün
- Boy: 1cm/hafta
- Baş çevresi: 0,7cm/hafta olarak belirtilmektedir (1, 59-62).

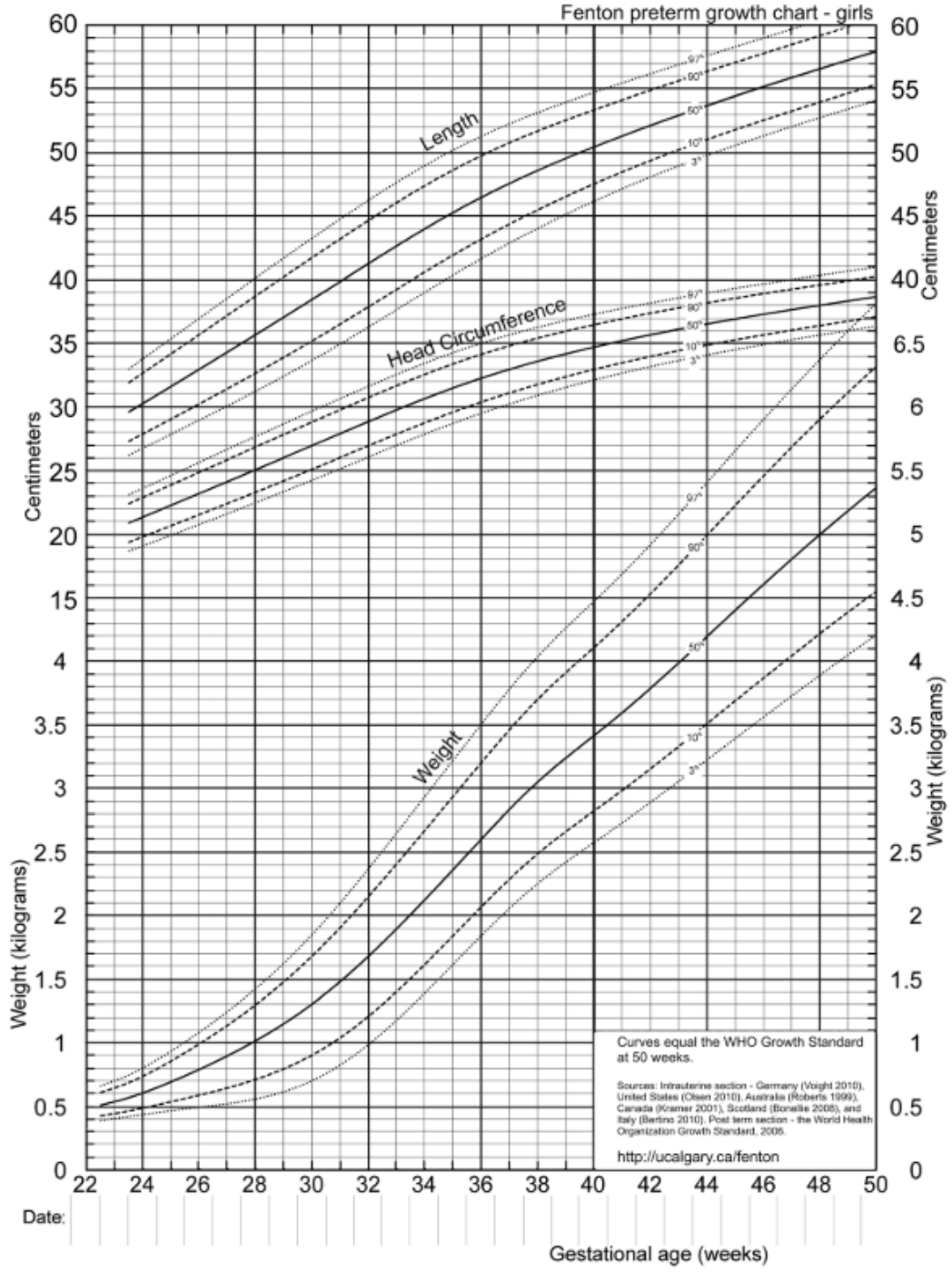
$$\frac{W(n) - W(1)}{[D(n) - D(1)] \times \left(\frac{W(n-1) + W(n-2) + \dots + W(1)}{D(n) - D(1)} \right)}$$

Şekil 2.2: Ortalama Büyüme Hızı Hesaplanması
(W: Ağırlık, D: Gün, n: Son gün 1: İlk gün)

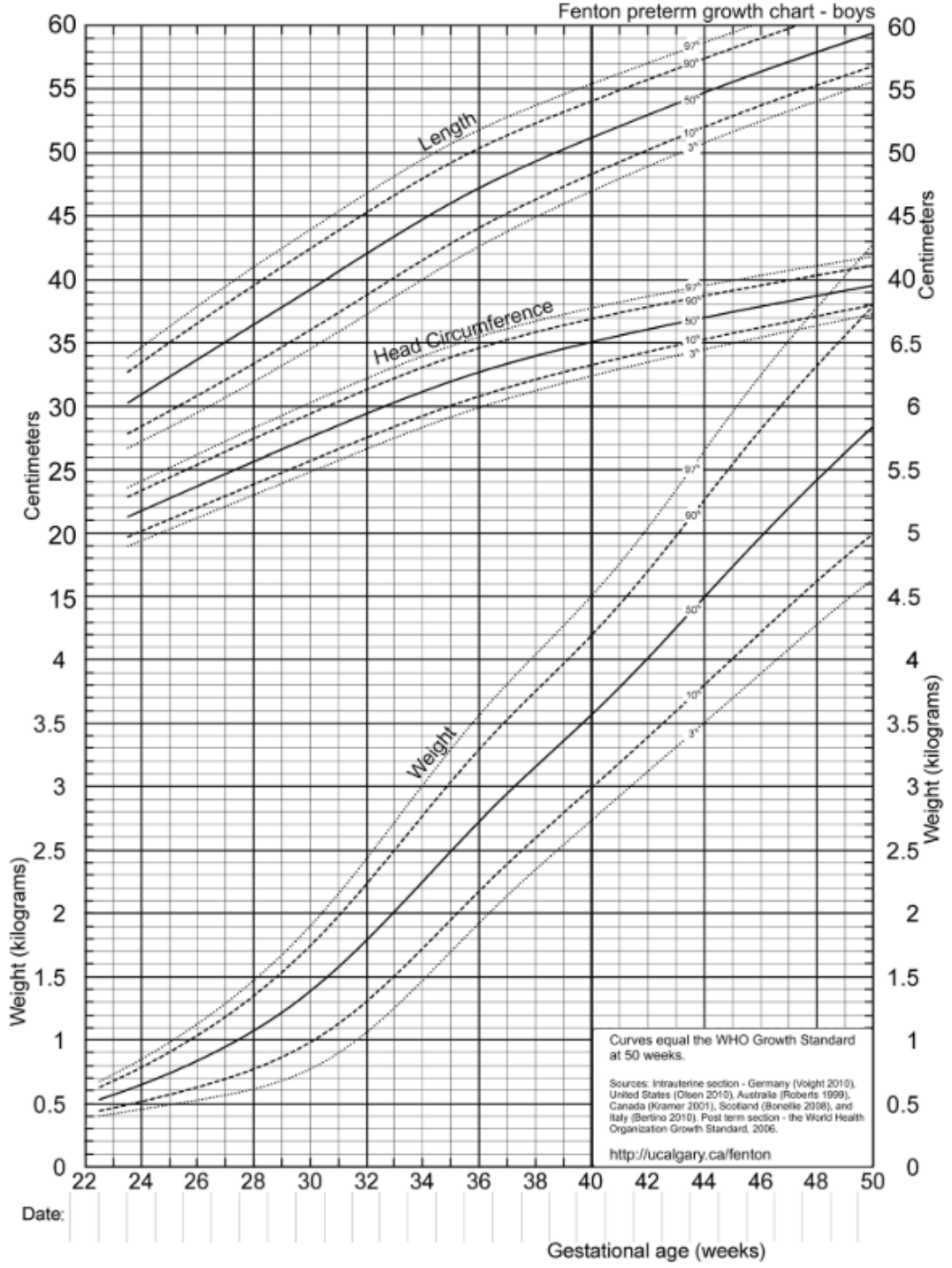
2.2.1 Fenton Eğrileri

Preterm bebeklerin ekstrauterin büyüme takibinde en sık kullanılan standart eğri, Babson ve Benda eğrileri esas alınarak geliştirilen ve 2013 yılında yenilenen Fenton büyüme eğrileridir (Şekil 2.3 ve 2.4) (46, 47, 57). Çalışmaya alınan örnek sayısının fazlalığı göz önüne alındığında güvenilirliği artan ve 20 ila 50. gestasyon haftaları arasında ekstrauterin büyümeyi değerlendirebilmemizi sağlayan bu eğrilerin yenilenmesi ile kız ve erkekler için ayrı eğriler oluşturulmuştur. Bu eğrilere göre <10.persantilin altında kalan bebekler EUBG olarak kabul edilmektedir (47).

Türk Neonatoloji Derneği (TND), 50. GH'ya kadar büyüme izleminde Fenton eğrilerinin kullanılmasını, 50.GH'dan sonra "Olçay Neyzi" ve WHO eğrilerinin kullanılmasını desteklemektedir. Prematüre bebeklerin ekstrauterin büyüme izlemi taburculuk sonrasında da devam etmeli, vücut ağırlığı için 24, baş çevresi için 18 ve boy için 4 yaşına kadar düzeltilmiş yaş (DY) kullanılmalıdır (63).



Şekil 2.3: 2013 Yılında Revize Edilmiş Fenton Büyüme Eğrileri - Kız Yenidoğan



Şekil 2.4: 2013 Yılında Revize Edilen Fenton Büyüme Eğrileri - Erkek Yenidoğan

2.3 PRETERM BİR BEBEĞİN BESLENMESİ VE ÖNEMİ

Prematüre bebekler, son trimesteri uygun şekilde anne karnında yaşayamadıkları için, oldukça az miktarda besin depolarına sahiptir. Vücutlarının büyük bir yüzdesinin sudan oluşmasının yanı sıra, kalan kısmın büyük miktarı da proteindir (64). Organ ve kas yapılarını oluşturan bu protein, sahip oldukları en büyük enerji deposudur. Fakat yapısal proteini enerji amaçlı kullandıkları takdirde, fonksiyonel kayıp yaşamaları kaçınılmaz olmaktadır (65).

Doğduktan sonra anneden ayrı geçirecekleri bu süreçte, gastrointestinal sistemlerinin immatüritesinin de etkisiyle enteral beslenmeye başlamak ve devamlılığını sağlamak güçtür. Pretermelerde postnatal dönemde ihtiyaç duyulan besin maddelerini (protein, lipid, karbonhidrat, enerji, sıvı, elektrolit, eser element ve vitaminler) sağlayabilmek amacıyla; tam enteral beslenmeye ulaşana kadar veya ulaştıktan sonra bile gastrointestinal disfonksiyon,NEK gibi sebeplerle ve perioperatif dönemlerde tek başına ya da enteral beslenmeye ek olarak parenteral beslenmeye ihtiyaç duyulmaktadır (19, 65).

Literatürde parenteral beslenen ilk yenidoğan vakası 1968'de "Tüm besinleri ven yoluyla alan bir bebek" adıyla yayınlanmıştır (66). Günümüzde çoğunlukla <32 GH ve <1500gr bebeklerde (bazı ünitelerde <30 GH veya <1250gr) doğduktan sonra parenteral beslenme başlanmaktadır (63, 65). Parenteral uygulamalar yaygınlaşıp, yeni gelişmelerin artarak devam etmesine rağmen; halen intravenöz beslenme içeriklerinin dozları ve izlemi ile ilgili tam bir fikir birliği mevcut değildir. Ancak en güncel ve önemli gelişmelerden biri, parenteral beslenme başlanırken, kritik hasta olmayan, stabil bir bebek olduğu ve majör bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece, doğar doğmaz ilk tercih olarak anne sütü ile birlikte "minimal enteral beslenme" (MEB veya trofik beslenme) nin de başlatılmasıdır. Enteral beslenmenin gastrointestinal sistemin gelişimine yönelik etkisinin aslında fetal dönemde amniyon sıvısının yutulması ile başladığına dair görüşler trofik beslenmenin amacını desteklemektedir. Örneğin; 3. trimester sonlarında fetus tarafından yutulan amniyon sıvısının, term bir bebeğin

anne sütünden aldığı günlük sıvının tamamını ve proteinin %25'ini sağlayabildiği görülmüştür (67)

Doğduktan sonraki ilk günlerde MEB başlanan ÇDDA bebeklerde NEK ve beslenme intoleransında artış olmadığı ve üstelik anne sütü ile başlanan MEB'nin ise NEK'ten koruyucu olduğu bilinmektedir (68, 69).

Asfiksi, tedavi gerektiren PDA, arteryel umbilikal katater varlığı ve hemodinamik instabilite gibi, klinisyenlerin enteral beslenmeyi ertelemeye yatkın olduğu durumlarda enteral beslenmenin ertelenmesinin; sanıldığından aksine NEK riskini azaltmadığı ve hatta gastrointestinal olgunlaşmanın da gecikmesine, parenteral beslenme süresi ile hastane yatış süresinin uzamasına ve beraberinde parenteral beslenmeyle ilişkili sepsis dahil pek çok mortalite ve morbiditenin riskinde artışa sebep olduğu kanıtlanmıştır (6, 70).

Enteral beslenmenin başlangıcı kadar, sürdürülmesi ile ilgili de tartışmalar ve farklı çalışmalar mevcuttur. Bir dönem yapılan çalışmalarda enteral beslenmenin yavaş atırılmasının NEK ve mortalite üzerine iyileştirici bir etkisi olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiş, ancak bu kanıtların devamı gelmemiş, hatta tam enteral beslenmeye geçişin gecikmesi ve hastane yatış süresinin uzayıp enfeksiyon riskini artması ile ilişkili olduğu, malnutrisyon, EUBG ve nörokognitif gerilikle sonuçlanabildiği görülmüştür (43, 71).

Tüm yenidoğanlar için enteral beslenmede 1. tercihin anne sütü olduğu dünyaca kabul görmüş bir gerçektir. Uluslararası bilimsel otoriteler (ESPGHAN 2013, AAP 2012, WAPM 2010, Milano ESPGHAN/AAP/EMBA konsensusu 2015) tarafından da belirtildiği üzere; tüm prematüre bebekler için ilk tercih edilecek enteral besin, her bebeğin kendi anne sütüdür. 2. tercih (özellikle ÇDDA bebekler için) "Anne Sütü Bankaları"ndan elde edilen donör anne sütü, 3. ve son tercih ise prematüre mamasıdır (16, 72-74). Ülkemizde hali hazırda aktif çalışmakta olan bir anne sütü bankası bulunmamakta ancak kurulum aşaması devam etmektedir (75).

Özetle; prematüre bebeklerde doğduktan sonra erken ve yoğun bir şekilde parenteral beslenmeye, minimal enteral beslenme ile birlikte başlamak; enteral beslenmeyi ilk tercih olarak anne sütü ile, ADDA bebeklerde 15-

25ml/kg/gün ve ÇDDA bebeklerde ise 20-40ml/kg/gün arttırarak en yakın zamanda tam enteral beslenmeye ulaşmak hedeflenmektedir (75).

Prematüre bebeklerin beslenmesinde uygulanabilecek makrobesin ve bazı mikrobeseinlerin verilme önerileri, önemleri, enteral beslenmeye geçildiğinde anne sütü ile birlikte hedeflenen makrobesin alımına ulaşma stratejileri; aşağıda başlıklar halinde incelenmiştir.

Uluslararası bilimsel otoritelerin önerileri doğrultusunda hazırlanan parenteral ve enteral makrobesin ve enerji alım hedefleri sırasıyla Tablo 2.6 ve Tablo 2.12 de gösterilmiştir.

32-34 GH'nın altındaki prematüre bebeklerde henüz emme yutma koordinasyonu gelişmemiştir. Bu nedenle enteral beslenmeye çoğunlukla gastrik sonda ile başlanmaktadır. Sonda ile beslenme sırasında emzik, sağılmış anne memesi gibi yöntemlerle besleyici amaç gütmeyen (non-nutritif) emmenin; gastrointestinal motiliteyi geliştirdiğini, kilo alımını arttırdığını, hastanede kalış süresini azalttığını kanıtlayan çalışmalar sonucunda bu konudaki destekleyici görüşler giderek güçlenmiştir (76). Besleyici olmayan emmenin etkisine ilişkin 19 deneysel ve yarı deneysel çalışmanın yakın tarihli bir sistematik incelemesinde, hastanede yatış süresinde azalmaya eğilim olduğu görülmüş, herhangi bir olumsuz sonuç tespit edilmemiştir (77).

2.3.1 Preterm Bebeklerde Protein Desteği ve Önemi

Plasentanın gelişmekte olan fetusa anabolizma için gerekenden daha fazla miktarda protein akışı sağladığı bilinmektedir. 3,5 gr/kg/gün protein akışına karşın, fetüs günde yalnızca 1,8-2,2gr yapısal protein oluşturmaktadır. Geri kalan proteini ise okside ederek enerji üretiminde kullanmaktadır (67). Dolayısıyla erken dönemde yüksek miktarda protein desteği sağlanmazsa, katabolizma nedeniyle yapısal proteinlerin kaybedilmesi kaçınılmazdır.

Prematürite arttıkça, prematüre bebeklerin anne sütündeki protein miktarının da artıyor olması, prematüre bebeğe postnatal protein desteğini yüksek tutmamız gerektiğinin bir kanıtı olarak gösterilebilir (22, 23).

Ziegler 2007'de prematürelere ihtiyacı olan protein ve enerji düzeylerini vücut ağırlıklarına göre hesaplamıştır. Ziegler'e göre 500-1200gr arası prematüre bebeklerin günlük enteral protein ihtiyacı 4gr/kg/gündür, vücut ağırlığı arttıkça protein ihtiyacı 3,4/gr/kg/güne kadar azalma göstermektedir (78). AAP Beslenme Komitesinin ilk 2005'te yayınlanıp ardından 2014'te güncellenen önerileri, hayatın ilk 4-7 gününden itibaren ADDA ve ÇADDA bebeklerin stabil oldukları dönem için sırasıyla 3,5-4 gr/kg/gün ve 3,2-3,8 gr/kg/gün protein alımının uygun olacağını belirtilmiştir (79). Hali hazırda intravenöz protein desteğinin düşük başlanıp yavaş arttırılması gerektiğini ya da yüksek miktarda başlanmasının bir zararı olduğunu kanıtlayan bir kaynak mevcut değildir (67).

Doğumdan sonra erken dönemde yüksek protein desteği sağlanarak, protein katabolizması engellenmeli ve yağsız vücut kitlesinde artışa destek olunmalıdır. Aksi takdirde EUBG ve nörokognitif gelişim gerilikleri ortaya çıkmaktadır (18-20).

Bu doğrultuda uluslararası otoritelerin önerilerine göre; ÇDDA bebeklere doğumdan hemen sonra ≥ 2 gr/kg/gün parenteral protein desteği başlanmalı, 2.günde 3,5gr/kg/güne ve ADDA bebeklerde 4.günde 4gr/kg/güne ulaşılmalıdır (80).

2.3.2 Preterm Bebeklerde Glukoz Desteği ve Önemi

Anne karnında iken fetusun kan glukoz düzeyi tamamen anneye bağımlıdır. Glukojenoliz ve glukoneogenez katkısı yok denecek kadar azdır. Umblikal kord klemplenerek anne ile arasındaki akış ortadan kaldırıldıktan sonra, kan glukoz düzeyini sabit tutabilmek için glukojenoliz ve glukoneogenez döngüleri devreye girer. Term bir bebeğin vücut glukojen ve kahverengi yağ deposu enteral beslenme başlayana kadar 2-3 saat boyunca kan glukozunu yeterli düzeyde tutabilmektedir. Ancak preterm bebekler, vücutta besin depolanması için gereken son trimesteri anne karnında yaşayamadıkları ve dolayısıyla karaciğer glukojen ve kahverengi yağ doku depoları son derece az miktarda olması nedeniyle glukoz homeostazını bir term kadar sağlayamazlar. Eksojen glukoz sağlanmadığı durumda glukojen ve depo yağ dokusunun da yetersizliği nedeniyle; yapısal protein ve aminoasitler yıkılarak glukoz dengesine katılır (80).

Nöral dokunun primer yakıtının glukoz olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda vücuttaki glukozun çoğunu nöral doku kullanmakta ve vücut nöral doku oranı diğer yaş gruplarına göre çok daha yüksek olduğundan, glukoz oksidasyon hızları da daha yüksektir. Glukoz oksidasyon hızı term bir yenidoğanda 3-5mg/kg/dk iken, prematürite arttıkça 8-9mg/kg/dk'ya kadar yükselmektedir (81, 82).

Yenidoğanlarda hedeflenen kan glukoz düzeyi 60-150mg/dL'dir. Bu düzeyi sabit tutabilmek için de sürekli glukoz infuzyon desteği gereklidir. Parenteral glukoz desteğine 6 mg/kg/dk ile başlayıp, gerekli oldukça maksimum 12mg/kg/dk'ya kadar çıkılabilmektedir. ADDA bebeklerde doğumdan sonraki ilk günlerde hiperglisemi gelişebildiği için başlangıç olarak 4mg/kg/dk glukoz infuzyonu önerilmektedir (63). Hipergliseminin prematüre bebeklerde artmış mortalite, IVK, sepsis ve kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

Ek olarak erken dönemde yoğun parenteral protein desteği, endojen insülin salınımını uyararak, bu bebeklerde ilk günlerde görülen hiperglisemi sıklığını da azaltmaktadır. >200mg/dL nin üzerinde seyreden ciddi hiperglisemi durumlarına bolus ve infuzyon şeklinde insülin ile müdahale gerekebilmektedir (63).

Prematüre bir bebeğin hem hipoglisemi/hiperglisemi yaşamasını engellemek, hem glukoneogenez ile katabolizma sürecine girip yapısal protein ve yağ doku kaybını engellemek için yeterli miktarda protein ve lipidin yanı sıra muhakkak kan glukoz düzey takibi ile uygun miktarda glukoz da sağlanması gereklidir.

2.3.3 Preterm Bebeklerde Lipid Desteği ve Önemi

Üçüncü trimestera kadar fetusa lipid geçişi minimaldir. Endojen yağ doku birikimi son trimesterde gerçekleşmektedir. Bu nedenle bu döneme dek fetusun esas enerji kaynakları glukoz ve proteindir. Prematüre doğmuş bir bebeğe verilecek lipid desteğinin öncelikli amacı, enerjiden ziyade nöral doku gelişiminin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için uzun zincirli çoklu-doymamış yağ asitlerinin esansiyel öncüllerini (linoleik ve linolenik asit) sağlamaktır (83). Doğum sonrasında prematüre bir bebeğe esansiyel yağ asitleri verilmezse, eksiklikleri nedeniyle 72 saat içerisinde biyokimyasal

bulguları gelişmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin eksikliğini önlemek için 0,5-1 gr/kg/gün intravenöz lipid desteği yeterli olabilmekte; ancak erken dönemde yüksek miktarda lipid desteğinin sağlanması da nörolojik gelişimi uzun dönemde iyileştirmektedir (67, 84).

Öte yandan erken dönemde intravenöz lipid desteğinin, kronik akciğer hastalığı, pulmoner vasküler direnç artışı, alveoler gaz değişiminde yetersizlik, albüminin yağ asitlerince kullanılmasına ikincil bilirubin toksisitesi, sepsis, serbest oksijen radikalleri gibi potansiyel yan etkileri olabileceği yönünde çekinceler olmuştur (83). Fakat 5 büyük randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir Cochrane incelemesinde erken dönemde lipid desteğinin akciğer ile ilgili olumsuz bir etkisi bulunmadığı görülmüştür (85).

Sonuç olarak beyin ve diğer nöronal doku gelişiminin sağlıklı bir şekilde devamı ve protein dışı enerji kaynağı olması açısından, ÇDDA bebeklerde ilk günden 2gr/kg/gün intravenöz lipid desteği vermenin güvenli olduğu, özellikle ADDA bebeklerde 2gr/kg/gün ile başlayıp 3-4gr/kg/güne kadar çıkılması gerektiği belirtilmiştir (80).

2.3.4 Preterm Bebeklerde Enerji Desteği ve Önemi

Normalde anne karnında geçirmeleri gereken son trimester dönemini dışarıda klinisyene bağımlı olarak yaşamakta olan prematüre bebeklerin, mevcut durumunu koruyabilmesi için gereken enerji miktarı 70kcal/kg/gündür (78). Preterm bir bebek, nonprotein enerji kaynaklarını (lipid ve karbonhidrat) yetersiz miktarda aldığı takdirde; meydana gelen negatif enerji dengesi nedeniyle katabolik sürece girerek, büyümesi için verildiği zannedilen proteini ve bazen de yapısal proteinlerini enerji üretimi için kullanmak zorunda kalabilmektedir (80).

Yapılan çalışmalarda protein alımı sabit iken non-protein kaynaklı enerji alımı arttırıldığında, vücuttaki protein birikimin arttığı, kilo alımının ve uzun dönemde nörolojik gelişimin olumlu yönde etkilendiği görülmüştür (20, 84). Hiltunen ve arkadaşları, ADDA bebeklere hayatın ilk 7 gününde verilen enerji miktarının, düzeltilmiş 2 yaşa kadarki büyüme ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (86).

Prematüre bir bebek büyüdükçe protein gereksinimi azalmakta ve enerji ihtiyacı artmaktadır. Ziegler, fetusların vücut ağırlıklarına göre ihtiyaç duydukları protein, enerji miktarları ile protein/enerji oranlarındaki değişimleri 2011 yılında yaptığı çalışma ile açıkça göstermiştir (Tablo 2.5) . Dolayısıyla bu bebekler, erken ve yoğun protein desteği sağlansa bile mutlaka enerji miktarını bazal ihtiyacın üzerine çıkacak şekilde nonprotein enerji kaynakları ile desteklenmelidir.

Tablo 2.5: Fetusun Vücut Ağırlığına Göre Kilo Alım Hızı ile Protein, Enerji Gereksinimleri (87)

	Vücut ağırlığı (gram)			
	500-999	1000-1499	1500-2199	2200-3000
Fetusun kilo alımı (gr/kg/gün)	19	17,4	16,4	13,4
Protein (gr/kg/gün)	4	3,9	3,7	3,4
Enerji (gr/kg/gün)	106	115	123	130
Protein/Enerji (gr/100kcal)	3,8	3,4	3	2,6

Tablo 2.6: Yenidoğan Ünitelerinde Prematüre Bebeklerde Önerilen Parenteral Enerji, Protein, Lipid ve Karbonhidrat Alımları (80)

	ADDA			ÇDDA		
	İlk gün*	Geçiş dönemi**	Büyüme dönemi***	İlk gün	Geçiş dönemi	Büyüme dönemi
Enerji (kcal/kg/gün)	60-80	80-100	105-115	60-70	70-90	90-100
Protein (gr/kg/gün)	≥2	2.gün:3,5, 4.gün:4'e ulaşılacak	4	≥2	3,5	3,2-3,8
Lipid (gr/kg/gün)	≥2	3-4	3-4	1-2	1-3	3-4
Karbonhidrat (gr/kg/gün)	7	8-15	13-17	7	5-12	9,7-15

* İlk gün: Bebeğin doğduğu gün

** Geçiş dönemi: Fizyolojik tartı kaybından sonra, doğum ağırlığının yeniden yakalandığı, 4-7 gün arasında değişen dönem

*** Büyüme dönemi: Bebeğin fizyolojik ve metabolik olarak stabil hale geldiği, postnatal 4 ile 7 günden sonraki dönem

2.4 EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ

2.4.1 Tanımı ve İnsidansı

EUBG tanımı genellikle taburculuktaki antropometrik ölçümlerin (vücut ağırlığı başta olmak üzere, boy, baş çevresi) standart büyüme eğrilerine göre <10. persantilin altında olması ve/veya <-1,28 z skorunun altında olması olarak ifade edilmektedir (8, 41, 88, 89). Kimi çalışmalarda postnatal 28 günde veya bebek 36, 37, 40. gestasyon haftalarına ulaştığında da EUBG açısından değerlendirildiği görülmüştür (90). Literatürde ekstrauterin büyüme geriliği ya da kısıtlılığı, postnatal büyüme geriliği veya yetersizliği gibi eş tanımlar mevcuttur (86, 88, 91). EUBG'ni değerlendirmek için kullanılan standart büyüme eğrilerinden en kabul göreni, 2013'te revize edilmiş olan Fenton eğrileridir (57).

EUBG çoğunlukla prematüre ve ÇDDA bebeklerin sorunudur. 2003 yılında Clark ve arkadaşları; 124 YDYBÜ'ne ait, 23-34 GH'ları arasındaki 24,371 prematüre bebekte EUBG insidansını ağırlık, uzunluk ve baş çevresi için sırasıyla %28, %34 ve %16 olmak üzere oldukça sık olarak değerlendirmiştir. Aynı çalışma gebelik yaşı ile doğum ağırlığının azalması sonucunda EUBG sıklığının arttığını çok net göstermiştir (88).

Vermont Oxford Network veri tabanından elde edilen 2000-2013 yıllarında 501 ile 1500 gram arasında doğan 362.833 bebeğe ait verilerin arandığı büyük çaplı bir çalışmada taburculukta EUBG olan bebeklerin yüzdesi, günümüze yaklaştıkça gerileme göstermiş ve %64,5'ten %50,3'e düşmüştür (90).

2017 yılında ülkemizde Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinden 1500 gram altındaki 108 bebekte EUBG'ni %75 gibi yüksek bir oranda saptamışlardır (92). Kavurt ise aynı yıl Diyarbakır'da 124 prematüre bebekten 46'sında %36,5 gibi bir oranla EUBG olduğunu ve düşük doğum ağırlığının EUBG ile ilişkisini göstermiştir (93).

2.4.2 EUBG ile İlişkili Prematüre Morbiditeleri

2.4.2.1 Beslenme İntoleransı ve NEK

Prematüre bebeklerin enteral beslenmesi, gastrointestinal sistemlerinin (GİS) immatüritesi nedeniyle kritik bir konudur. Özellikle 28 GH'ından erken doğan (aşırı preterm), ADDA ve SGA bebekler, enteral beslenme için yüksek risklidir (63). Kanıtlara dayalı güncel öneriler MEB'ye erken başlayıp, bebek tolere ettiği sürece güvenli ve hızlı arttırmışlarla tam enteral beslenmeye ulaşılması yönündedir. Ancak beslenme intoleransı ve NEK, bu hedefin önünde duran ve YDYBÜ'ndeki mortalite ve morbiditelerde artışa neden olan önemli bir sorundur (94). Minimal enteral beslenmenin başlanmasını izleyen bu zorlu süreçte, prematüre bir bebekte görülebilecek çeşitli klinik bulgular, klinisyenleri beslenme intoleransı ve daha da önemlisi NEK açısından uyarmalıdır.

Kusma, gastrik rezidülerde artış ve dışkılama alışkanlıklarındaki değişiklikler, prematürenin GİS immatüritesinden kaynaklı fizyolojik durumlar olabilmektedir. Fakat rezidülerin ya da dışkının kanlı olması, abdominal çevre ölçümlerinde artış veya gözle görünür abdominal distansiyon, apne/bradikardi/desatürasyon sıklığında belirginleşme ve letarji bulgularının varlığında; bebekler patolojik beslenme intoleransı ve NEK açısından değerlendirilmelidir (6, 95).

Yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan acillerinden biri NEK olup, NEK'e sebep olan en büyük risk faktörü de prematüredir. İnsidansı doğum ağırlığı ve özellikle de GH ile ters orantılı olmakla birlikte, görülen vakaların %90'ı enteral beslenmekte olan prematürelerdir (94, 96). İlk kez 19.yüzyılın sonlarına doğru tanımlanan bu gastrointestinal sorunun klinik evrelemesi Bell ve arkadaşları tarafından yapılmış, 1986'da modifiye edilerek bugün kullanılmakta olan Modifiye Bell Kriterleri oluşturulmuştur (tablo 2.7). NEK'li olguların 1/3'ü Evre IA ve IB olup yalnızca şüphelidir ve hızla düzelir. Evre I ve II sıklıkla medikal tedavi ile düzelebilmekteyken, Evre III genelde cerrahi tedavi gerektirir (96).

Prematüre bebeklerin enteral beslenmesinin; >1250gram bebeklerde 3 saatte bir, ≤1250 gram bebeklerde 2-3 saatte bir yapılmasının ve ADDA

bebeklerde 15-25ml/kg/gün, ÇDDA bebeklerde ise 20-40ml/kg/gün hızla arttırılması önerilmektedir (75, 97).

Enteral beslenme, gastrointestinal mukozayı da beslemekte, yenilenme kabiliyetini güçlendirmekte, mukozal büyüme faktörlerinin ve lokal hormonların salınımını arttırarak gastrointestinal sistemin nörolojik gelişimini uyarmakta, emilim ve motilitesini düzenlemektedir (6, 98). Dolayısıyla enteral beslenmenin mümkün mertebe devamlılığını sağlamak, gastrointestinal sistemin olgunlaşmasını desteklemek için son derece gereklidir.

Beslenme intoleransı ve NEK bulgularına hakim olmak, gereksiz yere enteral beslenmenin kesintiye uğramaması için önem arz eder. Yapılan çalışmalara göre; eğer klinik olarak stabil bir bebekte, beslenme intoleransına ait belirtiler bulunmuyor, bakılan mide rezidüleri <4-5ml/kg'ın altında veya bir önceki öğünün <%50'sinden az ise; enteral beslenmeyi azaltmak, öğün atlamak ya da kesmek gerekli değildir (6, 97).

NEK korkusu ile enteral beslenmeye başlamanın ertelenmesi ya da mevcut beslenmenin yavaş arttırılması, sanıldığı gibi aksine NEK'e yönelik bir koruma sağlamamakla birlikte; tam enteral beslenmeye geçme zamanını geciktirip hastanede yatış süresini de uzatarak sepsis sıklığını arttırmakta, bebeklerde malnutrisyona yol açarak EUBG ve nörokognitif geriliklere neden olmaktadır (43, 70, 71, 99).

Antenatal steroidlerin kullanımı, formül mamalar yerine anne sütünün tercih edilmesi, standardize beslenme protokollerinin uygulanması, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması preterm bebekleri NEK'ten ve NEK'in getireceği sonuçlardan korumak için önerilmektedir (96).

Tablo 2.7: Modifiye Bell Kriterlerine Göre NEK Evrelemesi (96)

	NEK	Sistemik bulgular	Abdominal bulgular	Radyolojik bulgular
I A	Şüpheli	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji	Artmış mide rezidüsü, hafif abdominal distansiyon, kusma, GGK pozitifliği	Normal veya bağırsaklarda hafif dilatasyon, ileus
I B	Şüpheli	Evre IA ile aynı	Gaytada aşık kan	Evre IA ile aynı
II A	Kesin NEK (hafif hasta)	Evre IA ile aynı	Evre IA ile aynı + Bağırsak seslerinin yokluğu, belirgin abdominal distansiyon, +/-hassasiyet	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis
II B	Kesin NEK (orta derecede hasta)	Evre IIA ile aynı + Hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Evre IIA ile aynı + Bağırsak seslerinin yokluğu, abdominal hassasiyet, abdominal selülit, +/- sağ üst kadranda kitle	Evre IIA ile aynı + Yaygın pnömatozis, assit +/- portal vende gaz
III A	İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)	Evre IIB ile aynı + Hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve solunumsal asidoz, DİK, nötropeni	Evre IIB ile aynı + Peritonit bulguları, karın duvarında ödem, eritem, endurasyon	Evre IIB ile aynı + Belirgin assit, sabit barsak ansı
III B	İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon var)	Evre IIIA ile aynı + Artmış şok bulguları	Evre IIIA ile aynı + Perforasyon bulguları	Evre IIIA ile aynı + pnömoperitoneum

DİK: Damar içi koagülasyon, GGK: Gaytada gizli kan

2.4.2.2 RDS ve BPD

Surfaktan adı verilen ve tip 2 alveollerde üretilerek salınan fosfolipidden zengin bir madde, alveollerde yüzey gerilimini azaltarak kollapsı önler (100). Mikroorganizmaların opsonizasyonunu da önlediği bilinen surfaktan, özellikle son trimesterde yeterli miktarda üretilmektedir (101). Bu nedenle RDS (Respiratuvar Distres Sendromu) sıklığı GH ile ters orantılıdır ve prematüre bebekler, özellikle de 28 GH altındaki aşırı pretermiler, sıklıkla surfaktan yetersizliğinin başrol oynadığı RDS için yüksek risk altındadır

(33, 102). Kliniğe hayatın ilk birkaç saati içerisinde gelişen takipne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, inleme, siyanoz gibi solunum yetmezliği bulguları ile yansıyor, akciğerde radyografik buzlu cam ve hava bronkogram görünümleri ile desteklenerek tanı koyulur (103).

İnvaziv ve non invaziv mekanik destek ihtiyacı gerektirebilen bu tablo; hava kaçaklarına, hipotansiyona ve EUBG'ne de neden olmakta ve antenatal steroid uygulamaları ile çoğu prematüre bebekte engellenebilmektedir (101, 104, 105). 2016 Avrupa Konsensus Rehberi; erken doğum tehdidi olan ve <34GH'dan küçük tüm gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermektedir. Antenatal steroidlerin kullanımının yaygınlaşması sonucunda prematüre bebeklerde RDS görülme sıklığı ve mortalite azalmış; fakat yaşam oranlarının artmasıyla BPD (Bronkopulmoner Displazi) sıklığı artmıştır (106, 107) .

RDS gelişen prematürelere; patofizyolojinin temelindeki sürfaktan maddesinin intratrakeal olarak akciğere verilmesi, oldukça yüz güldüren bir tedavi yöntemidir. 2016 Avrupa Konsensus Rehberi; hedef saturasyonu %90-94 arasında tutmak için eğer; ≤26 GH daki bebeklerde >%30, >26 GH bebeklerde >%40 fiO2 ihtiyacı varsa erken dönemde surfaktan kullanımını önermektedir. Surfaktan kullanımının; ventilasyon ilişkili hava kaçağı sendromlarını, BPD gelişimini ve mortaliteyi azalttığı, taburculuk sonrası EUBG gelişmesine karşı önleyici olduğu kanıtlanmıştır (91, 108).

Fetus ya da yenidoğan bir prematürenin akciğer maturasyonunu bozabilen her durum (IUBG, fetal enfeksiyonlar, koryoamnionit, maternal sigara kullanımı, ventilasyon desteklerine bağlı travmalar vb) BPD'ye neden olmaktadır (107). 2001 yılında National Institute of Child Health and Human Development/ National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases tarafından oluşturulan yeni BPD tanı kriterleri, TND tarafından da kabul görmüş olup ülkemizde uygulanmaktadır (Tablo 2.8) (109, 110).

BPD, EUBG ve nörolojik gelişim geriliğine sebep olabilmektedir (43, 106, 111). Radmacher ve arkadaşlarının 2003'teki çalışmasında EUBG olan prematüre bebeklerde, büyüme geriliği olmayanlara göre daha fazla miktarda BPD saptandığı gösterilmiştir (41). Tozzi'nin 2018 de yayınladığı

çalışmasında ise anlamlı bir fark saptanmasa da BPD'nin EUBG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

Öte yandan BPD tedavisinde kullanılmakta olan steroidlerin de yan etkisi olarak EUBG görülmekte, kısa ve uzun vadede nörolojik gelişim kısıtlanabilmektedir (43, 110). 2007'de yayınlanan bir çalışma, BPD nedeniyle deksametazon alan ÇDDA bebeklerin, prepubertal boylarının daha kısa olduğu görülmüştür (113).

Tablo 2.8: Yeni BPD Tanı Kriterleri (110)

Doğum gestasyon yaşı	<32 GH	≥32 GH
Değerlendirme zamanı (hangisi erkense)	PM 36. haftada veya taburcu olurken	PN >28- <56.günde veya taburcu olurken
	≥28 gün, >%21 oksijen ile tedavi edilmiş olmak VE	
Hafif BPD	PM 36. haftada veya taburcu olurken Oda havasında olmak	PN 56.günde veya taburcu olurken Oda havasında olmak
Orta BPD	PM 36. haftada veya taburcu olurken <%30 oksijen ihtiyacı	PN 56.günde veya taburcu olurken <%30 oksijen ihtiyacı
Ağır BPD	PM 36. haftada veya taburcu olurken ≥%30 oksijen veya PBV veya N-CİPAP ihtiyacı	PN 56.günde veya taburcu olurken ≥%30 oksijen veya PBV veya N-CİPAP ihtiyacı

PM: Postmenstrüel, PN:Postnatal, PBV:Pozitif Basınçlı Ventilasyon, N-CİPAP: Nazal-sürekli pozitif havayolu basıncı

2.4.2.3 PDA

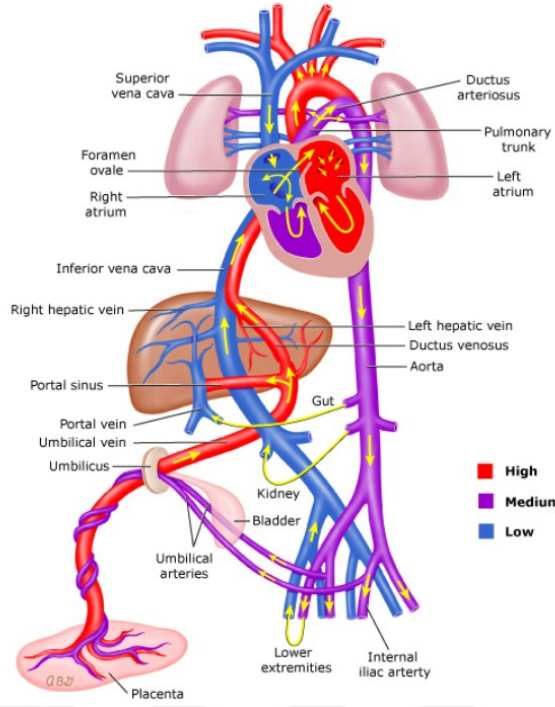
İntrauterin dönemdeki 3 önemli fetal şant vardır. Fetal dönemde hayati önem arz eden şantlardan biri; pulmoner arter ve aort arasındaki kan akışını sağlayan Duktus Arteriozus'un (DA), çeşitli nedenlerle postnatal 3. günden itibaren kapanmaması veya yeniden açılması ile ortaya çıkan tablo, Patent Duktus Arteriozus (PDA) olarak adlandırılmaktadır (114). Bu durum PDA bağımlı kalp hastalıkları için faydalı olabilecek iken, diğer bebeklerde sorun oluşturmaktadır. Term bebeklerde ilk 72 saat içerisinde %100 kapanmakta iken; 24.GH'da doğan bebeklerin %90'ında DA açık kalmaktadır (115). Bebeklerin prematür iteleri artıp doğum ağırlıkları azaldıkça, PDA gelişme riski artmaktadır (115, 116).

Ekstrauterin dönemde açık kalan DA'tan sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma doğru kan kaçıışı sonucunda, pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyon meydana gelir ve bu durum hemodinamik ya da klinik olarak anlamlı PDA olarak tanımlanır (117). Üfürüm, tartı alımında yetersizlik, oligüri, metabolik asidoz, solunum desteği ile oksijen ihtiyacı, pulmoner konjesyon bulguları ve müdahale gerektiren hipotansiyon gibi klinik bulgular görülebilir, grafi ve ekokardiyografi ile tanı desteklenebilmektedir (117, 118).

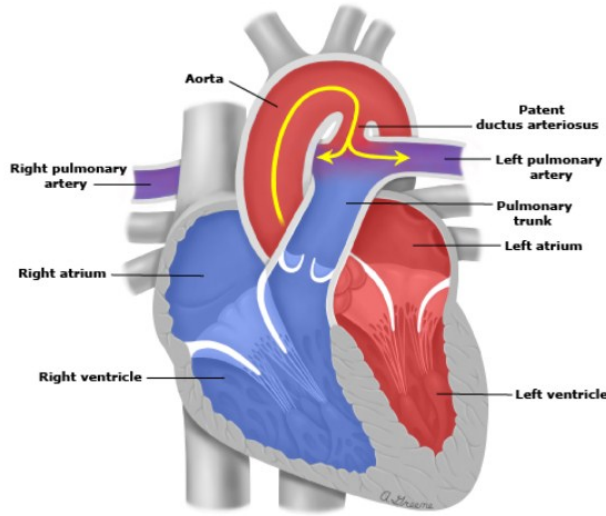
PDA'lı prematürelere hangilerine, ne zaman ve ne şekilde tedavi verilmesi gerektiğine ilişkin bir konsensusa varılamamıştır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen ekokardiyografik bulgular, medikal ya da cerrahi tedavi seçenekleri halen tartışma konusudur (115, 117). Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin, prematürede hemodinamik anlamlı PDA klinik bulguların varlığında, tanı için önerdiği ekokardiyografik tanı ölçütleri:

- Duktus çapı $\geq 1,4$ mm/kg, Sol atrium çapı/Aort kökü (La: Ao) $>1,4$
- Duktal şantın yönü ve akım hızı
- Pulse Doppler akım paterni
- Duktal şant akımının diğer bulgularıdır. Tekrarlayan ölçümler ve klinik bulguların takibi ile tedavi kararı verilmektedir (114).

Pulmoner ve kardiyak yetmezlik bulguları ile kliniğe yansıyan "Hemodinamik anlamlı PDA'un, BPD, NEK, İVK ve EUBG ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5, 112, 118). PDA'su olup, bu sebeple medikal tedavi alan prematürelere, enteral beslenme için riskli gruptadır, ancak çalışmalarda bu sebeple beslenmenin geciktirilmesi ile NEK sıklığında bir azalma görülmemiştir (63). Lima ve arkadaşları 2014'te, Lee ve arkadaşları 2018'de tedavi gerektiren PDA'nın EUBG'ni arttırdığını, Latal ve arkadaşları da nörolojik gelişimde geriliğe yol açabildiğini kanıtlamışlardır (5, 104, 105)



Şekil 2.5: İntrauterin Hayatta Görülen 3 Fetal Şant (119)



Şekil 2.6: Ekstrauterin Hayatta DA Açıklığı (119)

2.4.2.4 İVK

Germinal matriks 24-34. GH'larında belirgin olup, glial hücrelerin üretimini ve serebral kortekse göçünü sağlayan, yaygın ve hızlı proliferasyon göstermesi nedeniyle de oldukça fragil immatür vasküler bir yapıdır. Prematürenin önemli morbiditelerinden biri olan intraventriküler

kanamalar, en sık germinal matriksten kaynaklanmaktadır. ÇDDA bebeklerde %25 kadar görülen İVK'nın, mental retardasyon, serebral palsi, hidrosefali hatta psikiyatrik bozukluklar gibi önemli sonuçları olabilmektedir. Geçmişten bugüne giderek artan prematüre doğum sayısındaki artışa rağmen, İVK sıklığında belirgin bir artış görülmemiştir (120).

Prematüritenin artıp doğum ağırlığı azalması, transport, RDS ve mekanik ventilasyonla ilişkili durumlar, PDA gibi faktörler İVK riskini arttırırken, antenatal steroidlerin kullanımı, geç kordon klemplenmesi, sürfaktan uygulamasının İVK için koruyucu olduğu görülmüştür (33, 106, 118, 121, 122). Ciddi İVK'nın (Papil sınıflamasına göre evre 3 ve 4) EUBG (vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ve nörolojik gelişim geriliği için risk faktörü olduğu bilinmektedir (Tablo 2.9) (5, 43, 123).

Tablo 2.9: İVK'da Papile Evrelemesi (124)

İVK'da Papile Evrelemesi	
Evre I	Germinal matriks kanaması
Evre II	Ventriküllerin içerisine yayılan ve ventriküler dilatasyon olmayan kanama
Evre III	Ventriküllerin içerisine yayılan ve ventriküler dilatasyonun eşlik ettiği kanama
Evre IV	Ventriküllerin ve beyin parankimi içerisine yayılan kanama

2.4.2.5 Sepsis ve Antibiyotik kullanımı

Fetus, anne karnında son derece steril bir ortamda iken, doğumla birlikte pek çok mikroorganizma ile tanışır. Bu tanışma, olması gerekenden ne kadar erken gerçekleşirse, özellikle ÇDDA olmak üzere prematüre bebeklerde immatürite, epitelyal mukozal bariyerin zayıflığı ve de maruz kaldıkları invaziv işlemler nedeniyle, enfeksiyon ve sepsis riski de o kadar fazladır (33, 125).

Klinik ve laboratuvar olarak tanı koyulabilen bu enfeksiyöz kaynaklı inflamatuvar durum; prematüre bebeklerin enerji ihtiyacını ve katabolizmayı arttırmaktadır (126). Sepsis, özellikle klinik olarak stabil olmayanlarda enteral beslenme kesilip parenteral beslenmeye geçilebilmesi

gibi sebeplerde rölatif malnutrisyona sebep olunmakta ve artmış katabolizmanın da etkisiyle EUBG'ne neden olabilmektedir (41, 43, 105).

Klinik ve laboratuvar bulguların olup etkenin gösterilemediği durum “Klinik sepsis”, klinik sepsise ek olarak etkenin kanıtlanabildiği durum “Kanıtlı sepsis” olarak adlandırılmaktadır. Klinik belirtilerin varlığından bağımsız olarak bir bebekte risk etmenlerinin bulunması ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların görülmesi durumu ise şüpheli sepsis olarak adlandırılmakta, her üç durumda da muhtemel hedeflere yönelik antibiyotik tedavisi başlanabilmektedir (125). Gastrointestinal sistem florasının kilo alımı üzerindeki arttırıcı etkisi bilinmekte ve antibiyotik kullanımı bu florayı bozarak NEK ve büyüme geriliğine neden olabilmektedir (127, 128).

2.4.2.6 ROP

Retina vaskülarizasyonu anne karnında genelde 40.GH'ya dek devam eder (129). Kan oksijen saturasyonunun sabit olduğu, karanlık ve dış ortamdan izole olan anne karnı, retinal gelişim için optimum ortamdır. Ancak bu gelişim tamamlanmadan taburcu olan prematüre bebekler, yüksek miktarda oksidatif strese maruz kalır, uzun zincirli yağ asit sentez kabiliyetleri de zayıftır. Özellikle solunum desteği sırasında meydana gelen saturasyon dalgalanmalarının anjiogenez üzerindeki etkileri nedeniyle retina gelişimi risk altındadır (14, 129). Ekstrauterin dönemde retina vaskülarizasyonun bozulması ROP olarak adlandırılmakta olup, WHO'nun da belirttiği üzere gelişmiş dünyada önlenebilir körlüğün başta gelen üçüncü nedenidir (14). Uzun vadede en önemlisi görme kaybı olmak üzere pek kötü sonuca sebep olabilmektedir. Prematürelerin diğer pek çok morbiditeleri gibi, ROP da gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak görülmektedir. Hangi bebeklerin ne zaman ROP açısından taranması gerektiğine dair yaklaşım farklılıkları görülebilmekle beraber, temelde Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisininin 2013 önerileri TND tarafından kabul edilmektedir. Buna göre doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/veya ≤ 30 GH'da doğan bebekler ile >30 GH'dan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram olup klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması uygundur. Tarama zamanı doğumda <27 GH'dan küçük olan bebeklerde PM

31. haftada, ≥ 27 GH olan bebeklerde ise PN 4. haftada yapılması önerilmektedir (Tablo 2.10) (130). Bu taramalarda tespit edilen muayene bulgularının sınıflamasında uluslararası ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.11)(129, 130).

1989 ve 1997 yılları arasında tek merkezde doğan 951 adet prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, %21'inde ROP ve yüzde 5'inde şiddetli ROP gelişmiştir (Evre ≥ 3) (131). TND'nin 2014 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada ise ÇDDA prematüre bebeklerde ROP sıklığı % 42, şiddetli ROP sıklığı %8,2 olarak görülmüştür (130). ROP ile EUBG'nin önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sebebi net olarak anlaşılacakla birlikte, şiddetli ROP saptanan bebeklerde kalori ihtiyacının arttığı ve erken yoğun beslenme ile önlenebildiğine dair kanıtlar mevcuttur (89).

Tablo 2.10: Doğumdaki Gestasyon Haftasına Göre Önerilen İlk Göz Muayenesi Zamanı (130)

İlk tarama zamanı		
Doğumdaki Yaş (GH)	Postmenstrüel yaş	Postnatal hafta
≤ 27	31	≥ 4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
≥ 32	≥ 36	4

Tablo 2.11: ICROP Sınıflaması (130)

Zon	Evre
Zon I: Optik siniri merkez alan 30 derecelik alan	Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran beyaz demarkasyon hattı varlığı
Zon II: Optik siniri merkez alan, Zon I'in çevresinde nazalde ora serrataya ulaşmış, temporalde ekvatora teğet geçen dairesel alan	Evre 2: Demarkasyon hattında beyaz-pembe renkli yüzeyden kabarık yapı (ridge)
Zon III: Zon II'nin temporalinde yarımay şeklinde kalan alan	Evre 3: Ridge üzerinde vitreusa uzanan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
	Evre 4: Parsiyel retina dekolmanı
	4A: Makulada dekolman yok
	4B: Makulada dekolman var
	Evre 5: Total retina dekolmanı

2.4.3 EUBG'nin Önemi

Ekstrauterin büyümeyi, her yönüyle intrauterin büyüme ile benzer hale getirmek ve EUBG'ni önlemeye yönelik çabaların en önemli sebebi; prematüre bebeklerin sahip oldukları potansiyele uygun bir hayat sürdürebilmesini sağlama arzusudur. Halen anne karnında bulunan yaşlıları ile aynı kompozisyonda ve aynı hızda büyümeleri; beraberinde nörolojik, kognitif, metabolik ve tüm organ sistemlerinin gelişiminin de benzer olabilmesini sağlayarak, onları henüz olgunlaşmadan dünyaya gelmenin kötü sonuçlarından koruyacaktır. Hayatın erken dönemlerinde büyüme geriliği yaşayan prematüre bebekler, ileri dönemde nörolojik ve bilişsel olarak geride kalabilmekte, antropometrik ölçüm değerlerinde yaşlılarını yakalamakta zorlanmakta ve hatta yakalayamamaktadır (18, 43). EUBG'nin nörolojik geriliğe ek olarak, diğer prematüre morbiditelerini ve mortaliteyi de arttırdığı bilinmektedir (8, 34, 41-43).

Guellec ve arkadaşlarının ekstra ve intrauterin gelişim geriliğinin uzun dönem etkilerini araştırdığı çalışmasında, AGA olup postnatal dönemde büyüme kısıtlılığı olan ve SGA olup aynı büyüme eğrisinde devam eden bebeklerde sepsis, nörolojik patolojiler, bilişsel gerilik, BPD ve NEK gibi morbiditelerin anlamlı derecede arttığı görülmüştür (34).

2.4.4 Prematürelere EUBG Gelişmesini Önlemeye Yönelik Beslenme Stratejileri

Öncelikle EUBG'nin en önemli sebebinin prematürite ve düşük doğum ağırlığı olduğunu, EUBG'ni engellemek için temelde müdahale edilmesi gereken konunun prematüre doğum insidansını azalmak olduğunu vurgulamak gereklidir (88). Engellenemeyen erken doğumlarla dünyaya gelen prematürelere ise büyüme geriliğini engellemek için süregelen pek çok çalışma ile geliştirilmekte olan önemli stratejiler mevcuttur.

Prematüre ve özellikle ÇDDA bebeklerin beslenmesi ile ilgili olarak AAP, ESPGHAN ve World Association of Perinatal Medicine (WAPM) Working Group on Nutrition gibi uluslararası bilimsel otoritelerin vurguladığı hedefler;

- Aynı gestasyonel yaştaki bir fetüsün büyüme hızına ve vücut kompozisyonuna eşdeğer fonksiyonel bir büyüme ve gelişme sağlamak
- Kanda ve dokularda makro ve mikrobesein düzeylerinin sürekli yeterliliğini sağlamak
- Ekstrauterin büyüme geriliğini önlemek
- NEK ve diğer prematüriteye bağlı komorbiditelerin riskini azaltmak
- Hem kısa hem de uzun vadedeki sağlık göstergelerini ve nörokognitif gelişimi iyileştirmektir (67, 79, 80, 132).

Bu hedeflere ulaşmak için eskiden “agresif beslenme” olarak adlandırılan, şimdilerde ise “erken ve yoğun beslenme” olarak güncellenen, yaşamın ilk döneminde daha yoğun protein, enerji ve lipid desteği verme konusunda giderek güçlenen bir görüş mevcuttur (1).

YDYBÜ'ler arasında ve hatta ünitelerin kendi içerisinde dahi beslenme uygulamalarındaki değişikliklerin, prematüre bebeklerin büyüme izlem sonuçlarında farklılıklara neden olduğu bilinmektedir (123, 133, 134). Bu farklılıkları en aza indirgeyebilmek için, kanıta dayalı standardize beslenme rehberleri oluşturulmuş ve ünitelerde bunların kullanımları ile olumlu sonuçlar alınmıştır (135, 136). Standardize beslenme rehberlerinin kullanımıyla birlikte; parenteral beslenme ve tam enteral beslenmeye

ulaşma süresinde kısıalma, bebeklerin büyüme hızlarında ivmelenme ile NEK ve sepsise karşı korunmada artış elde edilmiştir (135, 137, 138).

2.4.4.1 Anne Sütü Güçlendiricileri

Prematüre anne sütünün protein içeriği term anne sütünden daha yüksektir. Ancak yine de ihtiyacı karşılayacak miktarda protein içermemektedir (22, 23, 139). Ayrıca laktasyonun ilerleyen gün ve haftalarında sütteki protein içeriği giderek azalmakta ve neredeyse term anne sütü içeriğiyle benzer hale gelmektedir (140). Bu nedenle preterm bebeğin hem anne sütü almaya devam edebilmesi ve anne sütünün faydalarından mahrum kalmaması, hem de ihtiyacı olan protein ve enerji desteğini (Tablo 2.12) verebilmek amacıyla multikomponent güçlendirici ve protein destekleyici preparatlar geliştirilmiştir. Güncel olarak 3 çeşit anne sütü güçlendirme tekniği mevcuttur:

1. Standart Anne Sütü Güçlendirmesi: En yaygın kullanılan anne sütü güçlendirme yöntemidir (1). Klasik olarak enteral anne sütü alım miktarı 50-100ml/kg/gün e ulaştığında, 100ml anne sütüne standart miktarda “multikomponent (protein, karbonhidrat/yağ, kalsiyum, fosfor ile diğer mineral ve vitaminleri içeren) anne sütü güçlendiricisi” eklenerek uygulanır. Yapılan çalışmalarda prematüre mamayla beslenen bebekler ile karşılaştırıldığında standart güçlendirilmiş anne sütü alan bebeklerin daha yavaş büyüdüğü ve yaklaşık yarısında taburculukta EUBG olduğu görülmüştür (141, 142). Bunun nedenleri irdelenmiş; standart güçlendirme ile aslında hedeflenen protein alımına ulaşamadığı anlaşılarak diğer güçlendirme metodları geliştirilmiştir (143).
2. Bireyselleştirilmiş Anne Sütü Güçlendirmesi:
 - a. Adjustable Güçlendirme: Standart anne sütü güçlendiricisi kullanılırken, o andaki anne sütündeki protein miktarının aslında varsayılandan daha düşük olduğunu, anne sütü içeriklerinin bireyden bireye değiştiğini ve her bir prematüre bebeğin ihtiyacında farklılıklar olabildiğini göz önüne alarak geliştirilmiş bir yöntemdir (144).

Kendi ünitemizde ve pek çok merkezde daha güvenle kullanılan ve etkinliği kanıtlanan bu yöntemde; enteral anne sütü alım miktarı 50-80ml/kg/güne ulaştığında öncelikle standart güçlendirme uygulanır. İzlemede haftada iki veya bir kez kan üre azotu (BUN) ölçülerek multikomponent güçlendirici eklenen anne sütüne, gereklilik halinde izole protein desteği eklenir. Protein alım miktarının uygun olduğunu gösteren BUN düzeyi: 10-16mg/dL olarak kararlaştırılmıştır. <10mg/dL ise protein desteği artırılır, >16mg/dL ise azaltılır (1).

- b. Targeted Güçlendirme: İlk kez 1999 da geliştirilip kullanılmaya başlanan, anne sütünün analizi sonucunda hedeflenen protein düzeyine ulaşmak için ne kadar miktarda protein eklemek gerektiğini gösteren yöntemdir (145). Standart güçlendirme yönteminden daha etkili olsa da, zaman ve teknik yeterlilik istemesi nedeniyle pahalı ve zahmetlidir. Güçlendirme annenin süt içeriğine göre yapıldığı için, tam anlamıyla bebeğin protein ihtiyacını karşılayıp karşılamadığı kestirilemez (75).

Uluslararası otoritelerin önerisiyle; 1800 gram altındaki prematüre bebeklere anne sütü verilirken mutlaka öncelikle standart güçlendirme ve ardından bireysel güçlendirme seçeneklerinden biri uygulanmalıdır (1).

Tablo 2.12: Yenidoğan Ünitelerinde Prematüre Bebeklerde Önerilen Enteral Enerji, Protein, Lipid ve Karbonhidrat Alımları (63, 132, 146-148)

	AAP¹ 2009	ESPGHAN² 2010	Ziegler ve ark 2011	Münih 2014³	TND⁴
Enerji (kcal/kg/gün)	105-130	110-135	105-127	110-130	120-140
Protein (g/kg/gün)	3,5-4	4.0-4.5 (<1 kg) 3.5-4.0 (1-1.8 kg)	3.9-4.0	3,5-4,5	3.0- 4.0(>1.2kg) 3.5-4.5(<1.2 kg)
Lipid (g/kg/gün)	-	4,8-6,6	-	4,8-6,6	4,4-6
Karbonhidrat (g/kg/gün)	-	11,6-13,2	-	11,6-13,2	10,5-12

1-AAP: Amerikan Pediatri Akademisi, 2-ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, 3-Münih 2014: Münih uzman konsensüsü, 4-TND: Türk Neonatoloji Derneği

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN KURGUSU

Çalışmamız; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne 01.03.2016 - 28.02.2019 tarih aralığındaki üç yıllık dönemde yatarak izlenen $\geq 23+0/7$ ve $\leq 36+6/7$ gestasyon haftasındaki prematüre bebeklerde EUBG prevalansı ve EUBG ile ilişkili beslenme faktörlerini saptamak amacıyla retrospektif tek merkezli kesitsel bir araştırma olarak planlandı ve araştırmaya, hastanemiz Yerel Etik Kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. 2016 ve 2017 yıllarına ait dosya kayıtlarındaki yetersizlik, ünite için standardize edilen beslenme protokolünün klinik uygulamaya tam anlamıyla yansımalarının vakit alması ve süre kısıtlaması nedenleriyle tarih aralığı 01.01.2018 - 01.01.2019 olarak yeniden düzenlendi.

3.2 ÇALIŞMA GRUBUNA DAHİL OLMA/DIŞLAMA KRİTERLERİ

01.01.2018 - 01.01.2019 tarihleri arasında izlenen ve dosya taramasına alınan 137 bebekten, hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Ünitesi'ne doğum sonrası ilk 3 gün içinde kabul edilmiş, 37 gestasyon haftasından küçük, 23 gestasyon haftasına eşit veya büyük, en az 7 gün boyunca hastanede yatarak izlenmiş olan ve kriterleri karşılayan toplam 101 bebek çalışmaya alındı ve bu hastaların arşiv ve elektronik dosya kayıtları tarandı.

- Dosya kayıtlarında günlük beslenme değerleri ile ilgili eksik bilgiye sahip olanlar,
- Postnatal ilk 3 günden sonra ünitemize kabul edilenler

- Hastane yatışı sırasında 7 günlük süreyi doldurmadan ölen veya taburcu olanlar
- Yaşamla bağdaşmayan; sendrom, majör konjenital anomali, ağır metabolik hastalık ön tanısı olan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Bebeklerin 2 tanesi postnatal 3 günden sonra yatış, 20 tanesi 7 gün dolmadan taburculuk, 4 tanesi yaşamla bağdaşmayan durumlar, 10 tanesi ise bebek arşiv ve/veya elektronik dosya kayıt eksiklikleri nedeniyle dışlandı.

3.3 VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Verilerimiz, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivinden alınan hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden (Nucleus®) elde edildi.

Çalışmamızdaki tüm bebeklerin antropometrik ölçümleri; Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize ait elektronik hasta tartısı (SECA® marka) ve mezurası kullanılarak, her bebeğin kendi bakım hemşireleri tarafından ağırlık takibi günlük, boy ve baş çevresi takibi ise haftalık olacak şekilde yapıldı.

Bebeklerin beslenme özellikleri (parenteral beslenme ve enteral beslenme bilgileri), antropometrik ölçümleri (doğum ağırlığına ulaşma günü, doğum, 36. GH, 40.GH ve taburculuktaki ağırlık, boy ve baş çevresi) dosyalarından kaydedildi. Günlük tartı takipleri kullanılarak haftalık büyüme hızları gr/kg/gün olarak hesaplandı, boy ve baş çevrelerine ait haftalık ölçümleri kaydedildi.

Bebeklerin günlük toplam protein (gr/kg/gün), karbonhidrat (gr/kg/gün), lipid (gr/kg/gün), enerji alımları (kcal/kg/gün), enteral anne sütü/formül mama kullanım oranları (%) ve miktarları (ml/kg/gün) dosyalardaki günlük gözlemlerden elde edilen bilgilerle hesaplandı. Tam enteral ve oral beslenmeye geçiş, serbest anne emzirmesine başlama günleri, standart veya adjustable ASG alıp almadıkları ile ilişkili bilgiler kaydedildi.

Bebeklerin annelerine ait pregestasyonel bilgileri (hipotiroidi, hipertansiyon, sigara kullanımı, pregestasyonel diyabet, tekrarlayan düşük ve trombofili, yardımcı üreme teknikleri, nöropsikiyatrik hastalıkları ve diğer sistemik

hastalıklar ile madde kullanımları), gestasyonel bilgileri (çoğul gebelik varlığı, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gebelik kolestazi, EMR, plasenta yerleşim anomalileri ve diğer gestasyonel durum ve patolojileri), bebeğe ait antenatal, natal ve postnatal bilgileri (gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, doğum boy ve baş çevresi, cinsiyeti, doğum şekli, antenatal steroid tedavisi, doğum salonunda resüsitasyon gereksinimi), bebekle ilgili olan klinik uygulamalar (invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, cerrahi girişimleri, tedavileri), eşlik eden diğer klinik durumların varlığı (BPD, NEK, İVK, ROP, PDA, sepsis), yatış süreleri dosyalardan ve hastane elektronik yazılımından elde edildi.

3.4 ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ

Ünitemizde güncel veriler ışığında uyguladığımız beslenme protokolüne göre; parenteral beslenme başlanan prematüre bebeklere ilk günden 2gr/kg/gün protein, 1 gr/kg/gün lipid ve 6 mg/kg/dakika (8,6 gr/kg/gün) olacak şekilde glukoz başlanmaktadır. Parenteral beslenmedeki protein 3.5-4 g/kg/gün, lipid 3-3.5 g/kg/güne ulaşacak şekilde kademeli olarak arttırılarak 110-130 kcal/kg/gün enerji alımı hedeflenmektedir. İlk 48 saat içerisinde ilk tercih anne sütü olacak şekilde 10-20 ml/kg minimal enteral beslenme başlanmakta, beslenme toleransı takip edilerek miktar arttırılmaktadır. >32-34 GH'da emme-yutma koordinasyonu gelişmediği için orogastrik sonda uygulanmaktadır. Klinik stabil bebeklere mümkün olan en kısa sürede kanguru bakımı verilmekte ve non nutritif emme başlatılmaktadır. Doğum ağırlığı 1750 gramın altında olan veya <34. GH'dan küçük doğan bebeklerde anne sütü güçlendirilmektedir. Enteral anne sütü alım miktarı 50-80 ml/kg/gün olduğunda, 25 cc sağılmış anne sütüne 1 ölçek standart anne sütü güçlendiricisi eklenerek yapılmaktadır. Haftada 1-2 kez kan üre azotu (BUN) ölçülmekte, gerekli görülürse adjustable güçlendirmeye geçilmektedir. Ünitemizin uyguladığı anne sütü güçlendirme şeması Tablo 2.9'da verilmiştir. BUN <10mg/dL ise protein desteğinde bir üst düzeye, >16mg/dL ise bir alt düzeye geçilmektedir. Hedef BUN düzeyine (10-16mg/dL) ulaşılmış ise uygulamada değişiklik yapılmamaktadır (75).

Tablo 3.1: Adjustable Güçlendirmenin Uygulanış Şeması (Arslanoğlu ve ark. 2012 Güncellenmiş Adjustable Protokolü) (75)

Güçlendirici/supleman	Güçlendirme Düzeyleri ve Süte Eklenecek Güçlendirici/Supleman miktarı (100 ml 'Anne sütü' için)					
	-2	-1	0 Standart	+1	+2	+3
Multikomponent AS Güçlendiricisi: -Aptamil Eoprotein®	2 ölçek	3 ölçek	4 ölçek (4.4 g)	4 ölçek (4.4 g)	4 ölçek (4.4 g)	4 ölçek (4.4 g)
Protein Suplemanı: -Protein Supplement® -Protifar®			-	0.5 g	1 g	1.5 g

* Bu tabloda; 2006 yılında etkinliği kanıtlanan⁽¹⁴⁴⁾ ve 2012 yılında güncellenen⁽¹⁴⁹⁾ 'Adjustable Güçlendirme protokolü ülkemizdeki ürünlere uyarlanmış olarak sunulmaktadır. Ülkemizde multikomponent AS Güçlendiricisi olarak tek ürün bulunmaktadır: Aptamil Eoprotein (Nutricia).

* Güncellenmiş 2012 Adjustable Güçlendirme protokolüncelene⁽¹⁴⁹⁾: Standart güçlendirme yapılırken ek olarak protein ilavesi gerekiyorsa (BUN düzeylerine göre); 100 ml anne sütüne 1. düzeyde 0.4, 2. düzeyde 0.8, 3. düzeyde ise 1.2 g protein eklenmesi önerilmektedir. Ülkemizde bulunan ve prematüre bebeklerin beslenmesinde bu amaçla kullandığımız iki preparat; 'Protein Supplement'(Nutricia) ve 'Protifar'(Nutricia) 1gram toz preparatlarında sırasıyla 0.82 ve 0.87 gram protein içermektedirler. Bu nedenle 100 ml anne sütüne 'Düzye 1'de 0.5', 'Düzye 2'de 1' ve 'Düzye 3' te 1.5 g' protein suplemanı eklenmesi 2012 önerilerini tam olarak karşılayacaktır.

3.5 TANIMLAMALAR

3.5.1 Genel Özellikler

Gestasyon haftası (GH): Son adet tarihi (SAT) esas alınarak belirlendi. SAT bilinmeyen ve USG ölçümleri ile SAT arasında >2 hafta fark olan bebeklerde Ballard skorlaması esas alındı.

AGA/SGA/LGA: Fenton eğrisi esas alındı. Doğum ağırlıkları gebelik yaşına göre 10. ve 90. persentil arasında olan bebekler "appropriate for gestational age (AGA)", 10. persentilin altında olan bebekler "small for gestational age (SGA)" ve 90. persentilin üzerinde olan bebekler ise "large for gestational age (LGA)" olarak tanımlandı (Tablo 2.3).

Doğumda resusitasyon: Doğum odasında aktif canlı olmayan veya hedeflenen sürede hedeflenen oksijen saturasyon düzeyine ulaşamayan

bebeklerde; serbest oksijen, T-Parça veya ambu ile pozitif basınçlı ventilasyon, entübasyon, intratrakeal veya venöz adrenalin kullanımı gerekliliği olarak tanımlandı.

Doğumda N-CPAP: Resusitasyon ihtiyacına bakılmaksızın, doğum odasından YDYBÜ'ne transferi sırasında N-CPAP kullanılması olarak tanımlandı.

3.5.2 Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojiler

Antenatal steroid tedavisi: 34 GH'dan küçük prematürelde doğumdan önce uygulanmakta olan 24 saat arayla 12 mg betametazonun tamamlandığı bebekler "Komplet", tek dozun yapılabildiği bebekler "İnkomplet" olarak tanımlandı (102)

GDM (Gestasyonel Diabetes Mellitus): Daha öncesinde olmayıp, ilk kez gebelikte ortaya çıkan diyet veya insülinle regüle olan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlandı.

EMR: Doğumdan eylemi başlamadan önce gerçekleşen amniyotik membran rüptürü olarak tanımlandı. Çalışmaya 18 saatten uzun süren uzamış EMR'ler alındı.

GHT: Daha önce olmayıp, ilk kez gebelikte ortaya çıkan sistolik ≥ 140 mmHg ve diastolik ≥ 90 mmHg seyreden kan basıncı değerleri olarak tanımlandı.

Preeklampsi/Eklampsi/HELLP sendromu: GHT'na gebelikte gelişen proteinürinin eşlik etmesi "Preeklampsi", Preeklampsiye nörolojik bulguların eşlik etmesi "Eklampsi" olarak tanımlandı. GHT'ye eşlik ettiği görülen hemoliz bulguları, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeninin bulunduğu HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromlu anneler de bu gruba alındı.

Gebelik kolestazi: Daha öncesinde olmayıp ilk kez gebelikte gelişen, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinin artış gösterdiği intrahepatik kolestaz olarak tanımlandı.

Plasenta yerleşim anomalileri: Bir kadın doğum hekimi tarafından ultrasonografik olarak belirlenmiş plasenta previa olarak tanımlandı.

Plasenta dekolmanı: Plasentanın doğum eyleminden önce uterus duvarından spontan ayrılması olarak tanımlandı.

Akut fetal distress (AFD): Anne karnında iken kan oksijen miktar ve sunumunun yetersizliğine yanıt olarak fetusta gelişebilecek durumların, bir kadın doğum hekimi tarafından ultrasonografi ve non-stress test (NST) aracılığıyla belirlenerek tanı koyulması ile tanımlandı.

Prezentasyon anomalileri: Bebeğin oksiput haricindeki herhangi bir vücut bölümü ile doğum kanalına girmiş olması olarak tanımlandı.

3.5.3 Yatış Sırasında Gelişen Major Morbiditeler, Klinik Uygulama ve Tedaviler

İntraventriküler Kanama (İVK): Bir radyoloji hekimi tarafından yapılan transfontanel ultrasonografide saptanan bulgularla Papile sınıflamasına göre tanımlandı (Tablo 2.9). Tüm evreler çalışmaya alındı.

Nekrotizan Enterokolit (NEK): Modifiye Bell kriterlerine göre tanımlandı (Tablo 2.7).

Bronkopulmoner Displazi (BPD): Tablo 2.8'deki tanı kriterleri göz önüne alınarak tüm evreler çalışmaya dahil edildi.

Patent Duktus Arteriyozus (PDA): Bir pediatrik kardiyoloji hekimi tarafından ekokardiyografide saptanan soldan sağa veya iki yönlü şantlı duktus açıklığı olarak tanımlandı. Duktus çapı $>1,4\text{mm}$, sol atrium çapının aort kök çapına oranı $(LA/Ao) >1,4$ olan, hastanın klinik durumunu bozan, medikal veya cerrahi tedavi gerektiren; hemodinamik olarak anlamlı PDA'lar çalışmaya alındı.

ROP: <28 . GH da doğan prematürel PM düzeltilmiş 31. GH'da ve ≥ 28 . GH'da doğan prematürel postnatal 4. haftada oftalmolojik olarak taranmakta olup, taranan bu prematürelde saptanan vazoproliferatif retinal hastalık olarak tanımlandı. Hastaları muayene eden göz hekimin bulguları esas alınarak, yatış süresince saptanan zon ve evre olarak en ağır ROP bulgusu kabul edildi (Tablo 2.10 ve 2.11).

Sepsis: Sepsis ile uyumlu klinik bulguları olan bebeklerden; kan/BOS kültüründe üreme olanlar “Kültür kanıtlı sepsis”, kültür üremesi olmayanlar “Klinik sepsis” olarak tanımlanmıştır.

Postnatal steroid tedavisi: BPD nedeniyle intravenöz deksametazon protokol tedavisi alan bebekler dahil edildi (107).

3.5.4 Beslenme Özellikleri

Parenteral beslenme: İntravenöz olarak protein ve/veya lipid desteğinin alınması kabul edildi.

Enteral beslenme: Oral veya gastrik sonda ile anne sütü ya da formül mama alınması olarak kabul edildi.

Tam enteral beslenmeye geçiş günü: Bebeklerin parenteral nutrisyon ve sıvı alımlarının tamamen kesildiği ilk gün kabul edildi.

Oral beslenmeye kısmi/tam geçiş günü: Bebeklerde oral beslenmenin ilk kez başarılı en az bir öğün olarak verilebildiği ilk gün “kısmi”, tüm öğünlerin başarılı olarak oral verilebildiği ilk gün ise “tam” geçiş günü olarak kabul edildi.

Serbest anne emzirmesi (SAE): Nutritif veya nutritif olmayan, anne memesi ile bebek temasının sağlandığı emzirme olarak tanımlandı.

Anne sütü güçlendirme süresi (ASG): Standart (STD) ve standarda ek olarak adjustable güçlendirme (ADJ) yapılan toplam gün alındı.

3.5.5 Büyüme Parametreleri

Ortalama büyüme hızı: Günlük vücut ağırlığı verilerinden, Şekil 2,2’ deki formül kullanılarak haftalık olarak gr/kg/gün cinsinden hesaplandı.

EUBG: Postmenstrüel 36, 40. haftalar ve taburculuktaki vücut ağırlık ölçümleri Fenton eğrisine göre değerlendirildiğinde <10. persentilin altında olması olarak tanımlandı.

Z skorları: Doğum ve taburculuktaki vücut ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri, Calgary Üniversitesinin Fenton eğrilerine göre hesaplama yapan programları kullanılarak elde edildi (150).

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis ve Mann Whitney U Testleri kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin grup içi değişimi Friedman Testi ile yapılmıştır. Tekrarlı ölçümlerdeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması Tekrarlı Ölçümler Analizi ile yapılmıştır. Karıştırıcı faktörleri dışlamak amacıyla multiple binary lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Analizlerde P-değerinin 0.05'in altında ve regresyon modelinde ise 0,1'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

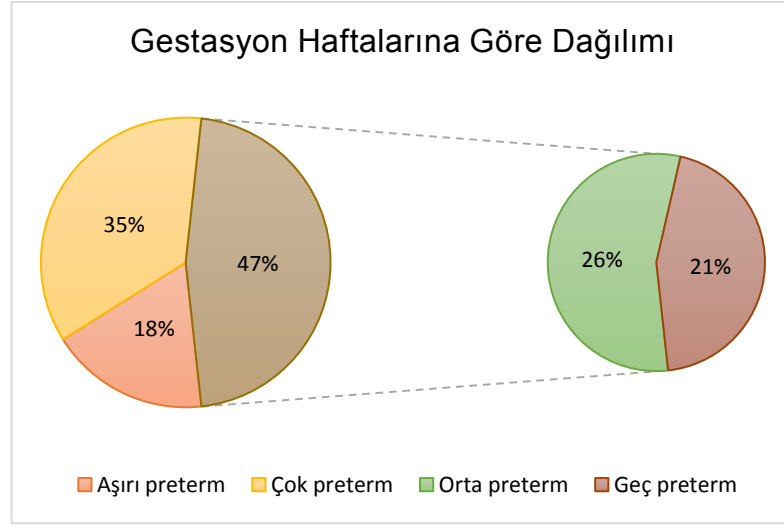
BULGULAR

4.1 GENEL ÖZELLİKLER

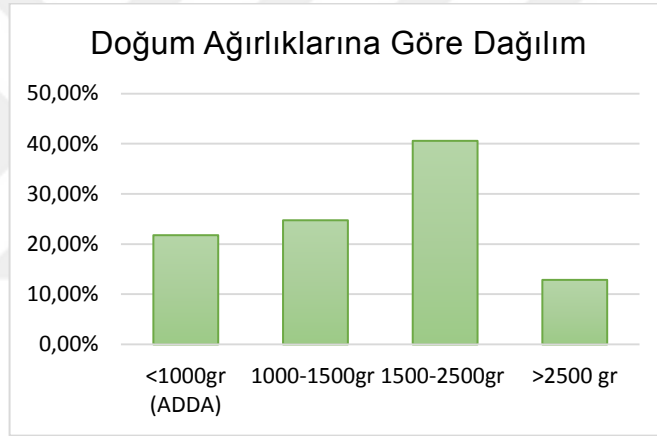
Bu çalışmaya 01.01.2018 – 01.01.2019 tarihleri arasında doğan, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve çalışma kriterlerini karşılayan 55 kız (%54,5) ve 46 erkek (%45,5) olmak üzere toplam 101 prematüre bebek alındı. Bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı Tablo 4.1, Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi çalışma grubundaki bebeklerin 54'ü (%53,5) aşırı ve çok preterm, 47'si (%46,5) ÇDDA idi. Doğumda SGA 17 (%16,8) bebekte saptandı.

Tablo 4.1: Çalışmaya Alınan Bebeklerin Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı

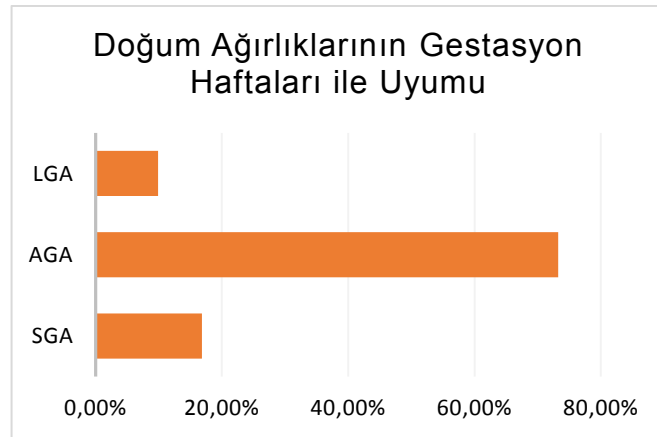
	N	%
Gestasyon haftasına göre prematürite		
Aşırı Preterm	18	17,8
Çok Preterm	36	35,6
Orta Preterm	26	25,7
Geç Preterm	21	20,78
Doğum ağırlığına göre dağılım		
ADDA (<1000 g)	22	21,8
1000 - <1500 g	25	24,8
1500-2500 g	41	40,6
≥2500 g	13	12,9
Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı		
AGA	74	73,3
SGA	17	16,8
LGA	10	9,9



Şekil 4.1: Çalışmaya Alınan Bebeklerin Gestasyon Haftalarına Göre Dağılımı



Şekil 4.2: Prematürelere Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı



Şekil 4.3: Prematürelere Doğum Ağırlıklarının Gestasyon Haftaları ile Uyumuna Göre Dağılımı

Çalışma grubunun demografik özellikleri ve doğum bilgileri Tablo 4.2’de yer almaktadır.

Tablo 4.2: Bebeklerle İlgili Demografik Özellikler ve Doğum Bilgileri

	Ortalama	s.s
Doğum kilosu (g)	1630,6	±716,9
Doğumda baş çevresi (cm)	28,4	±3,4
Doğumda boy (cm)	40,0	±5,3
Gestasyon yaşı (hafta)	31,1	±2,9
Taburculukta gestasyon yaşı (hafta)	36,9	±2,2
	N	%
Cinsiyet		
Kız	55	54,5
Erkek	45	45,5
Çoğul gebelik	15	14,9
Doğum şekli		
NSV	15	14,9
C/S	86	85,1
Doğumda resusitasyon	63	63,6
Doğumda N-CPAP	59	59,6

Kruskal Wallis Testi/Ki-Kare Testi; NSV: Normal spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen doğum, N-CPAP: Nazal sürekli pozitif havayolu basıncı, s.s: Standart sapma

Çalışmaya alınan bebeklerde saptanan antenatal, perinatal ve maternal durum ve patolojiler Tablo 4.3’te özetlenmiştir. Tüm bebeklerde en sık görülen antenatal,perinatal durum ve patoloji Preeklampsi/eklampsi/HELLP sendromu (%26,7), maternal durum ve patoloji ise sigara kullanımınıdır (%10,9).

Prematürelerin %82,6’sı antenatal steroid uygulanmış olarak, %55,4 ise antenatal steroid dozları tamamlanmış olarak doğmuştur. 9 bebeğin antenatal steroid bilgisine ulaşılammıştır.

Tablo 4.3: Antenatal, Perinatal ve Maternal Durum ve Patolojiler

	N	%
Antenatal steroid tedavisi		
Komplet	51	55,4
İnkomplet	25	27,2
Yok	16	17,4
Antenatal durum ve patolojiler	82	81,2
Eklampsi, preeklampsi, HELLP	27	26,7
Erken membran ruptürü	15	14,9
Plasenta yerleşim anomalisi	12	11,9
Gestasyonel diyabet	9	8,9
Gestasyonel kolestaz	5	5,0
Gestasyonel hipertansiyon	5	5,0
Diğer*	39	38,6
Maternal hastalık ve durumlar	44	43,6
Sigara	11	10,9
Hipertansiyon	6	6,0
Hipotiroidi	5	5,0
Nöropsikiyatrik hastalıklar	4	4,0
Trombofili	4	4,0
Diğer**	20	19,8

Ki-Kare Testi;

*: Koryoamnionit, koryoanjiom, IVF (in vitro fertilizasyon), poli/oligo/anhidroamnios, İUBG, çoğul gebelik, antenatal kardiyak ve pulmoner patolojiler

** : Kronik enfeksiyonlar (Hepatit B,Hepatit C vb), nefrotik sendrom, madde veya alkol kullanımı, hemato-onkolojik hastalıklar, diyabet ve diğer endokrinolojik hastalıklar, kardiyak ve pulmoner hastalıklar

4.2 ÜNİTEDE YATIŞ SÜRECİNDE GELİŞEN MAJOR MORBİDİTELER VE UYGULAMALAR

Tablo 4.4 ve 4.5'te sırasıyla üniteye yatış sürecinde gelişen büyümeyi etkileyebilecek majör morbiditeler ve önemli klinik uygulamalar verilmiştir. Bu tablolarda veriler hem tüm grupta ele alınmakta, hem de bebekler prematüritenin ağırlığına göre 3 gruba ayrılarak (aşırı preterm, çok preterm ve orta/geç preterm bebekler) ayrı ayrı değerlendirilip karşılaştırılmaktadır.

Tablo 4.4'te verilen majör morbiditeler değerlendirildiğinde; beklendiği gibi aşırı pretermelerde BPD, İVK ve ROP (sırasıyla %88,9, %22,2, %82,4) orta/geç pretermlere göre (sırasıyla %2,1, %2,4, %9,1) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Yine aşırı preterm grupta, H-PDA, klinik ve kültür kanıtlı sepsis oranları (sırasıyla %61,1,%100, %77,8) diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksektir.

Tüm bebeklerde yatış sürecinde en sık gelişen morbidite klinik sepsis (%63,4), ardından ROP (%61,0) olmuştur. Çalışmaya alınan hiçbir prematürde Evre 2 ve üzeri NEK gelişmemiş olup yalnızca 9 bebekte (%8,9) Evre 1 şüpheli NEK saptanmıştır.

Tüm bebeklerde BPD oranı %25,7'dir. BPD'lerin % 57,7'si hafif, 11,5'i ağır olarak değerlendirilmiştir. Bebeklerin %90,6'da İVK gözlenmemiş, gelişen İVK'ların ise yalnızca birinin Evre 3 olduğu saptanmış, Evre 4 kanama da görülmemiştir (Tablolarda yer almayan veri).

Tablo 4.4: Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditeler

	Doğum haftasına göre prematürite								P
	Aşırı		Çok		Orta/Geç		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
NEK (Evre \geq 2)	0	0	0	0	0	0	0	0	***
NEK (Evre 1)	5	27,8	3	8,3	1	2,1	9	8,9	***
BPD	16	88,9	9	25,0	1	2,1	26	25,7	<0,001
H-PDA	11	61,1	5	13,9	1	2,1	17	16,8	<0,001
İVK	4	22,2	4	11,1	1	2,4	9	9,4	0,049
ROP	14	82,4	21	67,4	1	9,1	16	61,0	<0,001
Sepsis	18	100,0	26	72,2	20	42,6	64	63,4	<0,001
Kültür kanıtlı sepsis	14	77,8	11	30,6	9	19,2	34	33,7	<0,001

Ki-Kare Testi; NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, H-PDA: Hemodinamik anlamlı Patent Duktus Arteriozus, İVK:İntraventriküler Kanama, ROP: Prematüre retinopatisi

Tablo 4.5: Klinik Uygulama ve Tedaviler

	Doğum haftasına göre prematürite								P
	Aşırı		Çok		Orta/Geç		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Surfaktan	18	100,0	27	75,0	19	40,4	64	64,4	<0,001
CPAP	17	94,4	36	100,0	45	95,7	98	97,0	0,409
Konvansiyonel ventilasyon	17	94,4	19	52,8	16	34,0	52	51,5	<0,001
HFO	5	27,8	0	0,0	1	2,1	6	5,9	<0,001
PDA tedavisi	11	61,1	5	13,9	1	2,1	17	16,8	<0,001
Cerrahi operasyon	4	22,2	2	5,6	2	4,3	8	7,9	0,045
Antibiyotik tedavisi	18	100,0	31	86,1	29	61,7	78	77,2	0,001
Postnatal steroid tedavisi	9	50	2	5,6	0	0	11	10,9	0,621

Ki-Kare Testi; CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı, HFO: Yüksek frekanslı osilasyon, PDA: Patent Duktus Arteriozus

Surfaktan, konvansiyonel ventilasyon, HFO, PDA tedavisi, cerrahi operasyon ve antibiyotik kullanma oranı aşırı pretermelerde diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.5). Tüm grupta ortalama CPAP, konvansiyonel ventilasyon, HFO ve antibiyotik uygulama süreleri sırasıyla 233,5. 89,8, 190,3 saat ve 13,7 gündür. Aşırı preterm bebeklerde CPAP, konvansiyonel ventilasyon ve antibiyotik kullanma süreleri diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). (Veriler tablo halinde verilmemiştir).

4.3 BESLENMEYE İLİŞKİN VERİLER

Tablo 4.6 ve 4.7'de beslenmeye ilişkin genel özellikler tüm grupta ve prematüritenin ağırlığına göre ayırdığımız 3 farklı grupta karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.6: Beslenmeye İlişkin Genel Özellikler - 1

	Doğum haftasına göre prematürite								P	
	Aşırı		Çok		Orta/Geç		Total			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Parenteral beslenme	18	100,0	36	100,0	41	87,2	95	94,1	0,03	
Anne Sütü ile Beslenme	18	100,0	36	100,0	46	97,9	100	99,0	0,56	
Yalnızca Anne Sütü ile Beslenme*	18	100,0	36	100,0	41	87,2	95	94,1	0,03	
Anne Sütü Güçlendirmesi	17	94,4	34	94,4	25	53,2	76	75,3	<0,001	
Adjustable Güçlendirme	15	83,3	14	38,9	5	10,6	34	33,7	<0,001	
Taburculukta AS	14	77,8	30	83,3	40	85,1	84	83,2	0,779	
Taburculukta AS	<%50	5	35,7	9	30,0	9	22,5	23	27,4	0,815
	%50-99	3	21,4	5	16,7	10	25,0	18	17,8	
	%100	6	42,9	16	53,3	21	52,5	43	42,6	
Taburculukta ASG	14	77,8	23	63,9	22	46,8	59	58,4	0,054	
Taburculukta ASG	STD	5	35,7	19	82,6	22	100,0	46	78,0	<0,001
	ADJ	9	64,3	4	17,4	0	0,0	13	22,0	

Ki-Kare Testi; AS: anne sütü, ASG: Anne sütü güçlendirme, STD: standart ASG, ADJ: Adjustable ASG, *:dominant (yatış sürecinin %50'sinden daha uzun sürede sadece AS ile beslenme)

Çalışmaya alınan bebeklerin beslenmelerine ait genel özellikler Tablo 4.6 ve 4.7'de gösterilmiştir. Parenteral beslenme, yalnızca anne sütü ile beslenme oranları ile ASG, STD, ADJ oranları orta/geç preterm grubunda diğerlerine

göre daha düşüktür. Taburculukta ADJ oranı aşırı pretermelerde diğerlerine göre daha yüksektir. (p:<0,001).

Çalışmaya alınan bebeklerden %94,1'inde (n:95) parenteral beslenme gerekmiştir. Dış merkezden YDYBÜ'mize ilk üç gün içerisinde transfer edilen ve annesi farklı bir hastanede yatmakta olan yalnızca bir bebek yatışı süresince AS ile beslenemeyip sadece formül mama almıştır. Diğer bebeklerin hepsi AS ile beslenmiş olup, taburculukta AS ile beslenme oranı %83,2'dir. Bebeklerin %42,6'sı yalnızca AS ile beslenerek taburcu olmuştur (n:43/101). Bebeklerin %75,3'üne ASG ve %33,7'sine ADJ güçlendirme uygulanmış ve %58,4 bebek (n:59) ASG ile taburcu edilmiştir. Bunların %22'si taburculukta ADJ güçlendirme almaktadır (n:13/59).

Serbest anne emzirmesi (SAE) başlatılabilen bebek sayısı 85 olup, bu bebeklerin 69'unda taburculukta da SAE devam edilmiştir. Taburculukta SAE oranı aşırı pretermelerde daha düşüktür (Tablolarda yer almayan veri; p:0,02)

Tablo 4.7: Beslenmeye İlişkin Genel Özellikler - 2

	Doğum haftasına göre prematürite								p
	Aşırı		Çok		Orta/Geç		Total		
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
Parenteral beslenme başlangıç zamanı (gün)	1,3	±,5	1,3	±,5	1,4	±,7	1,4	±,6	0,579
Parenteral protein başlama zamanı (gün)	1,3	±,5	1,3	±,5	1,4	±,7	1,4	±,6	0,579
Parenteral lipid başlama zamanı (gün)	1,3	±,5	1,3	±,5	1,4	±,7	1,4	±,6	0,579
Parenteral karbonhidrat başlama zamanı (gün)	1,0	±,00	1,0	±,0	1,0	±,0	1,0	±,0	1,000
Parenteral beslenme süresi (toplam gün)	24,8	±6,2	17,1	±10,5	6,7	±5,4	13,6	±10,4	<0,001
Enteral beslenme başlangıç günü	1,9	±,9	2,2	±2,1	2,1	±2,4	2,1	±2,1	0,563
Anne sütü başlangıç günü	2,0	±,8	2,1	±1,6	2,2	±2,1	2,1	±1,8	0,694
Yalnızca anne sütü ile beslenme süresi (toplam gün)*	51,1	±26,2	28,2	±16,9	11,3	±10,9	24,4	±22,1	<0,001
AS alınan toplam gün	63,2	±25,7	36,9	±13,5	18,7	±11,8	33,1	±22,5	<0,001
Standart anne sütü güçlendirme başlangıç zamanı (gün)	15,8	±5,29	11,7	±6,6	9,2	±4,2	11,8	±6,0	<0,001
Adjustable anne sütü güçlendirici başlama zamanı (gün)	46,6	±13,4	35,9	±15,3	19,2	±6,9	38,2	±16,2	0,002
ASG başlanan AS alım miktarı (ml/kg/gün)	70,5	±14,3	66,4	±16,3	82,1	±36,1	72,4	±25,0	0,386
Anne sütü güçlendirme süresi (toplam gün)	45,4	±24,5	24,8	±13,1	7,4	±10,0	20,4	±20,2	<0,001
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün)	25,2	±7,2	17,2	±8,3	8,8	±5,3	14,6	±9,1	<0,001
Oral beslenmeye kısmi geçiş zamanı (gün)	50,0	±15,9	21,3	±14,7	6,6	±5,7	19,3	±19,3	<0,001
Tam oral beslenmeye geçiş zamanı (gün)	68,3	±14,4	34,5	±16,6	11,4	±9,9	29,4	±24,5	<0,001
SAE başlama zamanı (gün)	64,2	±17,5	33,4	±15,5	14,5	±10,7	28,8	±22,1	<0,001

Kruskal Wallis Testi; AS: Anne sütü, ASG: Anne sütü güçlendirici, SAE: Serbest anne emzirmesi, Ort: Ortalama, s.s.:Standart sapma, *:dominant (yatış sürecinin %50'sinden daha uzun sürede sadece AS ile beslenme)

Besin ve Enerji Alımları

Tablo 4.8' de tüm gruplarda 4 haftalık karbonhidrat, protein, lipid, enerji, anne sütü (ml/kg/gün ve %) ve enteral beslenme miktarlarındaki (ml/kg/g) değişim incelenmiştir. Tüm prematürelde 1. haftada ortalama 8,5 gr/kg/gün karbonhidrat, 3,0 gr/kg/gün protein, 2,9 gr/kg/gün lipid ve 68,7 kcal/kg/gün enerji alımı sağlanmıştır. Tüm bebeklerde ilk hafta %71,6 oranda anne sütü ile ortalama 20,2 ml/kg/gün MEB uygulanmıştır. 4 haftalık incelemede karbonhidrat, lipid, enerji, anne sütü ve enteral beslenme miktarlarında düzenli bir artış olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Protein miktarı ve anne sütüyle beslenme oranı ilk haftaya göre ikinci hafta artmış sonrasında azalma göstermiştir ($p<0,001$). 4. haftada ortalama 13,6 gr/kg/gün karbonhidrat, 3,7 ($\pm 0,62$) gr/kg/gün protein, 5,8 gr/kg/gün lipid, 120,2 kcal/kg/gün enerji alımına ulaşılmıştır. Enteral beslenme miktarı ortalama 129,7 ml/kg/gün ve anne sütü alımı %76,1'e ulaşmıştır (Tablo 4.8).

Tüm prematürelde ilk gün ortalama 6,8 gr/kg/gün karbonhidrat, 1,5 gr/kg/gün protein, 0,8 gr/kg/gün lipid ve 36,4 kcal/kg/gün enerji alımı sağlanmıştır (Tablolarda yer almayan veri).

SGA bebeklerde 1. Haftada ortalama 9,3 gr/kg/gün karbonhidrat, 3,3 gr/kg/gün protein, 2,9 gr/kg/gün lipid ve 72 kcal/kg/gün enerji alımı sağlanmıştır (Tablolarda yer almayan veri).

Tablo 4.8: Besin ve Enerji Alımları (Tüm Prematürel)

	1. hafta		2. hafta		3. hafta		4. hafta		p
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
Karbonhidrat (g/kg/g)	8,5	$\pm 1,6$	11,7	$\pm 2,9$	12,7	$\pm 2,1$	13,6	$\pm 2,2$	<0,001
Protein (g/kg/g)	3,0	$\pm 0,6$	3,8	$\pm 1,0$	3,7	$\pm 0,7$	3,7	$\pm 0,6$	<0,001
Lipid (g/kg/g)	2,9	$\pm 0,6$	5,0	$\pm 1,2$	5,5	$\pm 1,3$	5,9	$\pm 1,4$	<0,001
Enerji (kcal/kg/g)	68,7	$\pm 10,7$	104,6	$\pm 24,4$	113,4	$\pm 20,6$	120,2	$\pm 22,1$	<0,001
Anne sütü (ml/kg/g)	20,2	$\pm 18,1$	74,5	$\pm 49,4$	89,5	$\pm 53,6$	98,9	$\pm 58,5$	<0,001
Anne sütü (%)	71,6	$\pm 24,0$	83,4	$\pm 24,6$	77,9	$\pm 31,1$	76,1	$\pm 30,9$	<0,001
Enteral (ml/kg/g)	28,8	$\pm 27,2$	93,6	$\pm 52,7$	117,9	$\pm 50,8$	129,7	$\pm 50,7$	<0,001

Friedman Testi; Ort: Ortalama s.s:Standart sapma

4.4 BÜYÜME PARAMETRELERİ

EUBG, doğum ve taburculuk z skor farkları ve ortalama büyüme hızları, tüm grupta ve prematüritenin ağırlığına göre ayrı ayrı değerlendirildi.

4.4.1 EUBG

Tüm bebeklerde taburculukta %32,7 (n:33) oranda EUBG saptanmıştır. 36. GH'da ölçümleri yapılabilen 59 bebeğin % 42,4'ünde (n:25) ve 40.GH'da ölçümü yapılabilen 9 bebeğin %33,3'ünde (n:3) EUBG saptanmıştır. Taburculukta EUBG görülenlerin %45,5 'inin çok preterm ve %48,5'inin SGA olduğu görülmüştür.

Aşırı pretermilerin %22,2'sinde, çok pretermilerin %41,7'sinde, AGA bebeklerin %23.0'ında ve SGA bebeklerin %94,1'inde taburculukta EUBG saptanmıştır. Çok ve aşırı preterm bebekler kendi aralarında değerlendirildiğinde toplam taburculuk EUBG oranı %35,2(n:19/54), 1500 gram altındaki tüm prematürelere ise taburculuk EUBG oranı %51 'dir (n:24/47)(Tabloda verilmeyen veri).

Tablo 4.9'da 36. GH, 40.GH ve taburculuk EUBG oranları doğum haftasına göre prematürite grupları arasında karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.10'da EUBG oranları doğum haftasına göre ağırlık grupları arasında karşılaştırılmıştır. SGA bebeklerde 36.GH, 40.GH ve taburculuk EUBG oranı AGA ve LGA olanlara göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4.9: EUBG – Prematüriteye Göre

	Doğum haftasına göre prematürite								p
	Aşırı		Çok		Orta/Geç		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
EUBG 36.GH	5	33,3	9	56,3	11	39,3	25	42,4	0,39
EUBG 40.GH	1	33,3	1	50,0	1	25,0	3	33,3	0,83
EUBG taburculuk	4	22,2	15	41,7	14	29,8	33	32,7	0,30

Ki-Kare Testi

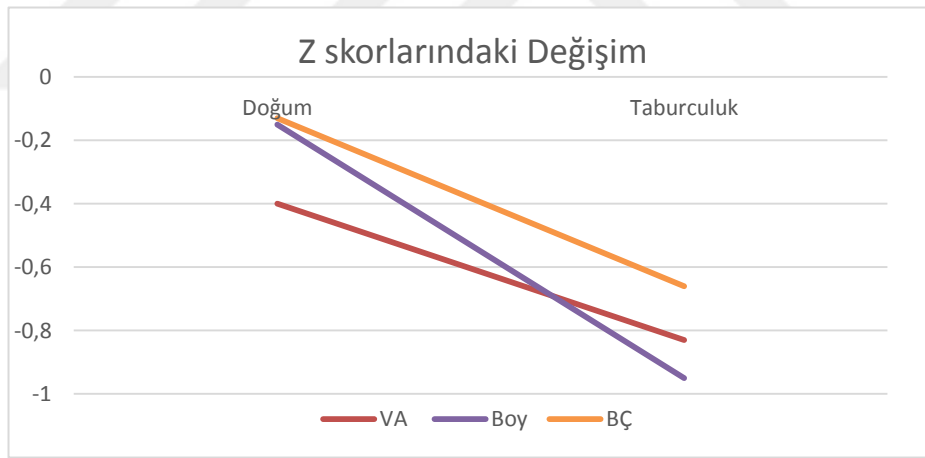
Tablo 4.10: EUBG – Doğum Ağırlığı ile Gestasyonel Haftanın Uyumuna Göre

	Doğum haftasına göre ağırlık sınıflaması								p
	AGA		SGA		LGA		Total		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
EUBG 36.GH	11	26,8	14	93,3	0	,0	25	42,4	<0,001
EUBG 40.GH	1	16,7	2	100,0	0	,0	3	33,3	0,07
EUBG taburculuk	17	23,0	16	94,1	0	,0	33	32,7	<0,001

Ki-Kare Testi

4.4.2 Z Skorları

Tüm bebeklerde doğum ve taburculuk arasındaki ortalama vücut ağırlığı (VA), boy ve baş çevresi (BÇ) z skor farkları sırasıyla -0,8 ($\pm 0,5$), -0,8 ($\pm 1,0$), -0,8 ($\pm ,9$) saptanmıştır (Şekil 4.4). Taburculuk ortalama vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi z skorları ise sırasıyla -0,8 ($\pm 1,0$), -1,0 ($\pm 1,3$) ve -0,7 ($\pm 1,1$) olarak izlenmiştir. Boy ve baş çevresi z skor farkları sepsis ile ilişkili olarak saptanmıştır (Tablolarda yer almayan veri).

**Şekil 4.4:** Doğum ile Taburculuk Arasındaki Z skor Değişimi

4.4.3 Ortalama Büyüme Hızları

Büyüme hızındaki 4 haftalık değişim Tablo 4.11'de incelendiğinde 2. haftaya kadar artış, 2. haftadan sonra azalma ve 3. haftada tekrar artış olduğu görülmüştür. Ortalama büyüme hızları ile prematürite, doğum ağırlığı ya da AGA/SGA/LGA grupları içerisinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (Tablolarda yer almayan veri).

Tablo 4.11: Ortalama Büyüme Hızı (g/kg/gün)

	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max	p
1. hafta	-3,8	±11,4	-4,3	-31,2	26,3	<0,001
2. hafta	17,5	±11,5	17,1	-21,8	54,7	
3. hafta	16,4	±9,5	16,7	-6,6	54,9	
4. hafta	17,8	±11,1	18,1	-16,2	52,1	

Friedman Testi; Ort: Ortalama, s.s: Standart sapma, Min: En düşük, Max: En yüksek

4.5 BÜYÜME PARAMETRELERİ İLE BESİN ALIMLARININ İLİŞKİSİ

Büyüme hızı ve z skoru farkları ile besin değerleri arasındaki korelasyon Tablo 4.12'de verilmiştir.

1. hafta karbonhidrat, enerji alım miktarı ve anne sütü alım oranı arttıkça 1. hafta büyüme hızı aynı yönde artış göstermektedir. 2. hafta karbonhidrat, protein ve enerji alımı ile 2. hafta büyüme hızı aynı yönde koreledir. 3. hafta karbonhidrat, protein, lipid, enerji, anne sütü alım miktarları ile 3. hafta büyüme hızı aynı yönde korele görülmüştür. 4. hafta protein alımındaki artış ile aynı haftadaki büyüme hızında da artış görülmüştür. VA z skor farkı ile 3. hafta karbonhidrat, protein, enerji alımları aynı yönde koreledir (Karbonhidrat, protein, enerji alımları arttıkça z skor farkı pozitifleşmekte, fark azalmaktadır.). Boy z skor farkı ile 2. hafta lipid, anne sütü alım miktarları, 1. 2. ve 3. hafta enteral beslenme miktarları aynı yönde korele görülmüştür. 2. ve 3. haftada protein alımı, aynı haftalardaki ortalama büyüme hızıyla aynı yönde kuvvetli korelasyon göstermiştir.

Taburculukta EUBG olanlarda 1. hafta ve 2. hafta protein alım miktarları daha yüksek iken 2. hafta enteral alım miktarı (ml/kg/gün) daha düşüktür (Tablo 4.13).

Pareteral beslenme süresinin uzunluğu ve tam enteral beslenmeye geçişteki gecikme, EUBG ile ilişkili görülmüştür (Tablolarda yer almayan veri).

Tablo 4.12: Besin ve Enerji Alımları ile Ortalama Büyüme Hızı ve Z Skorlarının İlişkisi

	Büyüme hızı 1. hafta		Büyüme hızı 2. hafta		Büyüme hızı 3. Hafta		Büyüme hızı 4. hafta		VA z skoru fark		Boy z skoru fark		BÇ z skoru fark	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Karbonhidrat 1. hafta	,255**	0,010	-,232*	0,020	-0,011	0,922	-0,001	0,996	0,063	0,534	0,167	0,107	-0,106	0,306
Karbonhidrat 2. hafta	0,132	0,188	,300**	0,002	0,071	0,523	-0,073	0,549	0,127	0,207	0,161	0,119	0,088	0,396
Karbonhidrat 3. hafta	0,151	0,167	,234*	0,031	,301**	0,005	0,089	0,467	,331**	0,002	0,088	0,437	0,143	0,205
Karbonhidrat 4. hafta	0,105	0,384	-0,102	0,399	,282*	0,017	0,212	0,081	0,135	0,262	-0,054	0,660	0,136	0,269
Protein 1. hafta	0,039	0,700	,309**	0,002	-0,037	0,739	0,178	0,144	0,132	0,187	-0,134	0,195	-0,069	0,509
Protein 2. hafta	0,042	0,674	,645**	0,000	0,087	0,430	0,070	0,569	0,154	0,125	-,225*	0,029	-0,085	0,410
Protein 3. hafta	0,114	0,300	,254*	0,019	,416**	0,000	,259*	0,031	,331**	0,002	-0,147	0,193	0,057	0,614
Protein 4. hafta	-0,054	0,655	-0,086	0,476	0,227	0,057	,361**	0,002	0,131	0,277	-0,224	0,067	0,025	0,842
Lipid 1. hafta	0,069	0,495	0,058	0,564	0,087	0,432	0,103	0,401	0,094	0,348	0,114	0,273	0,151	0,143
Lipid 2. hafta	0,054	0,589	0,092	0,365	0,129	0,240	0,042	0,731	0,094	0,348	,218*	0,034	0,110	0,287
Lipid 3. hafta	0,023	0,836	-0,048	0,661	,257*	0,018	0,097	0,428	0,164	0,133	0,153	0,176	0,167	0,139
Lipid 4. hafta	0,056	0,645	-0,194	0,105	0,226	0,059	0,116	0,344	0,051	0,670	0,028	0,822	0,128	0,296
Enerji 1. hafta	,204*	0,041	-0,040	0,689	0,046	0,677	0,022	0,859	0,106	0,292	0,150	0,147	0,008	0,936
Enerji 2. hafta	0,102	0,311	,251*	0,012	0,127	0,248	0,017	0,888	0,140	0,163	0,152	0,141	0,091	0,382
Enerji 3. hafta	0,104	0,345	0,116	0,289	,326**	0,003	0,071	0,563	,271*	0,012	0,103	0,361	0,176	0,118
Enerji 4. hafta	0,040	0,743	-0,133	0,269	,281*	0,018	0,194	0,111	0,080	0,505	-0,071	0,565	0,178	0,146
Anne sütü ¹ 1. hafta	0,196	0,054	-0,182	0,075	0,063	0,577	-0,166	0,180	-0,057	0,577	0,201	0,056	0,123	0,246
Anne sütü ¹ 2. hafta	0,136	0,181	-0,177	0,082	0,105	0,352	-0,053	0,663	0,035	0,730	,253*	0,015	0,117	0,265
Anne sütü ¹ 3. hafta	0,149	0,180	-0,089	0,428	,225*	0,044	-0,006	0,960	0,134	0,230	0,063	0,586	0,114	0,319
Anne sütü ¹ 4. hafta	0,179	0,135	-0,159	0,186	0,205	0,086	0,022	0,858	0,069	0,567	0,029	0,814	0,048	0,700
Anne sütü ² 1. hafta	,209*	0,041	0,200	0,052	0,121	0,286	-0,184	0,139	0,088	0,396	0,099	0,351	-0,002	0,985
Anne sütü ² 2. hafta	0,196	0,053	-0,033	0,747	0,159	0,156	-0,053	0,667	0,159	0,118	0,023	0,828	-0,051	0,630
Anne sütü ² 3. hafta	0,096	0,392	-0,110	0,325	0,161	0,152	0,019	0,876	0,028	0,804	-0,121	0,290	-0,037	0,751
Anne sütü ² 4. hafta	0,176	0,144	0,034	0,777	0,073	0,548	0,038	0,760	-0,029	0,813	-0,156	0,208	-0,162	0,191
Enteral 1. hafta	0,155	0,126	-,223*	0,028	0,061	0,586	-0,161	0,192	-0,022	0,826	,309**	0,003	0,197	0,058
Enteral 2. hafta	0,065	0,519	-0,183	0,068	0,059	0,594	-0,072	0,557	0,033	0,740	,379**	0,000	0,159	0,123
Enteral 3. hafta	0,004	0,970	-0,151	0,169	0,190	0,083	-0,017	0,889	0,093	0,397	,221*	0,049	0,152	0,180
Enteral 4. hafta	0,069	0,568	-0,228	0,056	,247*	0,038	-0,011	0,929	0,083	0,492	0,098	0,425	0,133	0,279

Spearman Korelasyon Testi; r: Korelasyon katsayısı, * p<0,05, ** p<0,005 Anne sütü¹:ml/kg/gün, Anne sütü²:%, Karbonhidrat, protein, lipid alımları: g/kg/gün, Enerji: kcal/kg/gün, Enteral: ml/kg/gün

Tablo 4.13: Taburculuk EUBG ile Besin Alımı İlişkisi

	EUBG Taburculuk										p
	Yok					Var					
	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max	
Karbonhidrat 1. Hafta	8,5	±1,4	8,2	6,1	15,1	8,6	±1,9	8,0	6,2	15,1	0,758
Karbonhidrat 2. Hafta	11,4	±2,5	11,3	6,6	21,1	12,2	±3,6	12,0	7,6	26,9	0,312
Karbonhidrat 3. Hafta	12,5	±2,1	12,5	7,4	17,1	12,9	±2,1	13,3	8,0	16,7	0,361
Karbonhidrat 4. Hafta	13,7	±2,0	13,8	9,8	17,6	13,4	±2,6	13,7	8,0	17,6	0,939
Protein 1. Hafta	2,9	±0,7	3,0	1,1	4,0	3,3	±0,5	3,4	2,0	4,0	0,015
Protein 2. Hafta	3,5	±1,0	3,6	1,6	5,3	4,3	±0,9	4,1	2,8	8,0	0,001
Protein 3. Hafta	3,6	±0,8	3,7	0,9	5,5	3,9	±0,5	3,9	3,1	4,9	0,158
Protein 4. Hafta	3,7	±0,7	3,7	2,0	5,2	3,8	±0,6	3,9	2,8	5,2	0,368
Lipid 1. Hafta	2,9	±0,6	2,9	1,7	4,8	2,9	±0,6	2,9	1,6	4,1	0,693
Lipid 2. Hafta	5,0	±1,0	5,0	2,1	8,2	5,0	±1,6	4,8	3,2	11,4	0,367
Lipid 3. Hafta	5,6	±1,2	5,6	2,3	8,3	5,3	±1,3	5,6	2,2	7,3	0,593
Lipid 4. Hafta	6,0	±1,1	6,3	3,2	7,9	5,6	±1,7	6,1	1,8	7,8	0,491
Enerji 1. Hafta	68,6	±10,4	67,7	49,7	109,6	68,8	±11,3	68,6	48,5	95,7	0,803
Enerji 2. Hafta	103,1	±20,3	103,2	53,7	163,0	107,7	±31,5	107,1	69,8	239,2	0,839
Enerji 3. Hafta	113,7	±20,4	112,3	53,2	161,9	112,9	±21,4	119,7	71,1	150,7	0,781
Enerji 4. Hafta	121,9	±18,2	127,2	78,9	150,8	117,5	±27,3	124,0	67,1	156,9	0,814
Anne sütü ¹ 1. hafta	21,3	±18,9	14,2	1,5	106,7	17,9	±16,5	13,5	1,4	61,4	0,320
Anne sütü ¹ 2. hafta	77,7	±44,7	82,2	1,0	168,8	68,3	±57,6	50,3	5,8	247,2	0,132
Anne sütü ¹ 3. hafta	90,2	±56,0	90,8	2,9	187,1	88,4	±50,4	102,7	4,9	177,3	0,852
Anne sütü ¹ 4. hafta	101,5	±59,7	101,3	7,9	176,9	94,8	±57,5	113,9	2,1	189,3	0,371
Anne sütü ² 1. hafta	71,4	±25,2	75,2	1,3	100,0	72,0	±21,9	72,6	26,5	100,0	0,946
Anne sütü ² 2. hafta	82,1	±25,8	96,4	0,6	100,0	86,0	±21,7	100,0	21,7	100,0	0,331
Anne sütü ² 3. hafta	74,2	±33,6	96,2	1,8	100,0	84,0	±25,9	99,1	4,1	100,0	0,349
Anne sütü ² 4. hafta	74,7	±33,1	92,9	7,5	100,0	78,4	±27,6	100,0	7,5	100,0	0,606
Enteral 1. hafta	31,7	±27,9	22,6	2,4	109,1	22,5	±24,9	15,3	1,4	91,0	0,060
Enteral 2. hafta	99,9	±48,0	106,2	3,1	197,4	80,4	±60,0	73,9	5,8	247,2	0,039
Enteral 3. hafta	124,2	±47,1	134,2	4,7	200,9	106,9	±55,7	133,2	7,7	177,3	0,294
Enteral 4. hafta	136,6	±43,3	153,1	16,6	184,3	119,0	±59,7	140,7	2,1	189,3	0,230

Mann Whitney U Testi; Anne sütü¹:ml/kg/gün, Anne sütü²:%, Karbonhidrat, protein, lipid alımları: g/kg/gün, Enerji: kcal/kg/gün, Enteral: ml/kg/gün, Ort:Ortalama, s.s:Standart sapma, Min:En düşük, Max:En yüksek

4.6 TABURCULUK EUBG İLE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN İLİŞKİSİ

4.6.1 Genel Özellikler

Kız bebeklerde taburculukta EUBG oranı yüksek olmakla birlikte (%66,7) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. EUBG saptanan bebeklerde ikiz olma oranı düşük, SGA olma oranı yüksek görüldü (p:0,002, p<0,001). Taburculukta EUBG olanlarda doğumda nazal CPAP uygulaması oranının daha düşük olduğu saptandı (p:0,004). Taburculukta EUBG olanlarda beklendiği gibi doğum vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi daha düşük bulundu (p<0,001, p:0,001, p<0,001). Doğum APGAR skoru ve resusitasyon ihtiyaçları ile EUBG arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.14).

4.6.2 Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojiler

Taburculukta EUBG olan bebeklerde antenatal ve perinatal durum ve patolojilere daha yüksek oranda rastlandı (p:0,02). Annelerinde preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu, GHT, hipotiroidi gelişen bebeklerin taburculukta EUBG oranı anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p:0,045, p:0,021, p:0,021). Plasenta yerleşim anomalileri ise daha düşük oranda saptandı (p:0,01) (Tablo 4.15).

4.6.3 Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditeler, Klinik Uygulama ve Tedaviler

Yatış sürecinde gelişen morbiditelerden yalnızca sepsis ve kültür kanıtlı sepsis taburculuk EUBG ile anlamlı olarak ilişkili görülmüştür* (p:0,025, p:0,028). EUBG saptanan bebeklerde 1 kez surfaktan tedavisi alma ve CPAP uygulanma oranı daha düşüktür (p:0,047, p:0,012). EUBG ile CPAP, konvansiyonel ventilasyon, HFO ve antibiyotik süreleri arasında anlamlı ilişki yoktur. Diğer klinik uygulama ve tedaviler EUBG ile istatistiksel olarak ilişkili görülmemiştir (Tablo 4.16, 4.17, 4.18).

(*Boy ve baş çevresi z skor farkları sepsis ile ilişkili olarak saptanmıştır (Tablolarda yer almayan veri).)

Tablo 4.14: Taburculuk EUBG ile Genel Özelliklerin İlişkisi -1

		EUBG taburcu				P
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kız	33	48,5	22	66,7	0,086
	Erkek	35	51,5	11	33,3	
Çoğul gebelik	Yok	56	82,4	30	91,0	0,257
	Var	12	17,65	3	9,1	
Doğum haftasına göre ağırlık	AGA	57	83,82	17	51,5	<0,001
	SGA	1	1,5	16	48,5	
	LGA	10	14,7	0	0,0	
Doğum şekli	NSV	12	17,7	3	9,1	0,257
	C/S	56	82,4	30	91,0	
Doğumda resusitasyon	Yok	26	39,4	10	30,3	0,375
	Var	40	60,6	23	69,7	
Doğumda N-CPAP ihtiyacı	Yok	20	30,3	20	60,6	0,004
	Var	46	69,7	13	39,4	
		Ort	s.s.	Ort	s.s.	
Doğum Haftası		31,2	±3,0	31,0	±2,6	0,688
Doğum ağırlığı (gr)		1826,3	±746,0	1227,4	±438,2	<0,001
Doğum Baş çevresi(cm)		29,2	±3,4	26,7	±2,8	<0,001
Doğum boy (cm)		41,2	±5,0	37,5	±4,8	0,001

Ki-Kare Testi/ Mann Whitney U Testi; Ort:Ortalama, s.s:Standart sapma

Tablo 4.15: Taburculuk EUBG ile Antenatal, Perinatal, Maternal Durum ve Patolojilerin İlişkisi1

		EUBG taburculuk				p
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
Antenatal Steroid Tedavisi	Yok	13	20,6	3	10,3	0,468
	Komplet	34	54,0	17	58,6	
	İnkomplet	16	25,4	9	31,0	
Antenatal Durum ve patolojiler	Yok	17	25,0	2	6,1	0,022
	Var	51	75,0	31	93,9	
GDM	Yok	62	91,2	30	90,9	0,965
	Var	6	8,8	3	9,1	
EMR	Yok	56	82,4	30	90,9	0,257
	Var	12	17,7	3	9,01	
Preeklampsi, eklampsi, HELLP	Yok	54	79,4	20	60,6	0,045
	Var	14	20,6	13	39,4	
GHT	Yok	67	98,5	29	87,9	0,021
	Var	1	1,5	4	12,1	
Plasenta yerleşim anomalisi	Yok	56	82,4	33	100,0	0,010
	Var	12	17,7	0	0,0	
Diğer*	Yok	46	67,7	16	48,5	0,064
	Var	22	32,4	17	51,5	
Maternal durum ve patolojiler	Yok	41	60,3	16	48,5	0,262
	Var	27	39,7	17	51,5	
Hipotiroidi	Yok	67	98,5	29	87,9	0,021
	Var	1	1,5	4	12,1	
Hipertansiyon	Yok	65	95,6	30	90,9	0,351
	Var	3	4,4	3	9,1	
Sigara	Yok	62	91,2	28	84,9	0,338
	Var	6	8,8	5	15,1	
Diğer**	Yok	56	82,4	27	81,8	0,947
	Var	12	17,7	6	18,2	

Ki-Kare Testi

*: Koryoamnionit, koryoanjiom, IVF (in vitro fertilizasyon), poli/oligo/anhidroamnios, İUBG, çoğul gebelik, antenatal kardiyak ve pulmoner patolojiler

**: Kronik enfeksiyonlar (Hepatit B,Hepatit C vb), nefrotik sendrom, madde veya alkol kullanımı, hemato-onkolojik hastalıklar, diyabet ve diğer endokrinolojik hastalıklar, kardiyak ve pulmoner hastalıklar

Tablo 4.16: Taburculuk EUBG ile Yatış Sürecinde Gelişen Major Morbiditelerin İlişkisi

		EUBG taburcu				p
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
BPD	Yok	51	75,0	24	72,7	0,806
	Var	17	25,0	9	27,3	
H-PDA	Yok	55	80,9	29	87,9	0,378
	Var	13	19,1	4	12,1	
IVK	Yok	57	90,5	30	90,9	0,945
	Var	6	9,5	3	9,1	
ROP	Yok	15	42,9	8	33,3	0,461
	Var	20	57,1	16	66,7	
Sepsis	Yok	30	44,1	7	21,2	0,025
	Var	38	55,9	26	78,8	
Kültür kanıtlı sepsis	Yok	50	73,5	17	51,5	0,028
	Var	18	26,5	16	48,5	

Ki-Kare Testi

Tablo 4.17: Taburculuk EUBG ile Klinik Uygulama ve Tedavilerin İlişkisi - 1

		EUBG taburculuk				p
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
Surfaktan	Yok	28	41,2	9	27,3	0,174
	Var	40	58,8	24	72,7	
CPAP	Yok	0	0,0	3	9,1	0,012
	Var	68	100,0	30	90,9	
Konvansiyonel ventilasyon	Yok	34	50,0	15	45,4	0,668
	Var	34	50,0	18	54,6	
HFO	Yok	65	95,6	30	90,9	0,351
	Var	3	4,4	3	9,1	
PDA tedavisi	Yok	55	80,9	29	87,9	0,378
	Var	13	19,1	4	12,1	
Cerrahi operasyon	Yok	62	91,1	31	93,9	0,630
	Var	6	8,8	2	6,1	
Antibiyotik	Yok	19	27,9	4	12,1	0,075
	Var	49	72,1	29	87,9	
Postnatal steroid tedavisi	1 kez	7	100,0	3	75,0	0,165
	2 kez	0	0,0	1	25,0	

Tablo 4.18: Taburculuk EUBG ile Klinik Uygulama ve Tedavilerin İlişkisi - 2

	EUBG taburcu				p
	Yok		Var		
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
CİPAP süresi	225,9	±282,1	249,0	±295,7	0,707
Konvansiyonel ventilasyon	82,0	±168,1	105,7	±191,8	0,564
HFO süresi	174,0	±153,3	206,7	±71,1	0,827
Antibiyotik süresi	12,3	±13,4	16,6	±13,6	0,071

Mann Whitney U Testi

4.7 KARIŞTIRICI FAKTÖRLER DIŞLANDIKTAN SONRA TABURCULUK EUBG İLE BESİN VE ENERJİ ALIMLARININ İLİŞKİSİ

Çalışmamızda taburculuk EUBG ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülen Antenatal-perinatal durum ve patolojilere sahip olmak, Preeklampsi-eklampsi-hellp, GHT, hipotiroidik anne bebeği olmak, SGA doğmak, yatış sürecinde sepsis, kültür kanıtlı sepsis geçirmek gibi faktörler ve klinik sepsis, çoğul gebelik varlığı, EMR, H-PDA, Antibiyotik kullanımı gibi istatistiksel anlamlı çıkmayan ancak biyolojik anlamlı olduğu düşünülen faktörlerin taburculuk EUBG üzerindeki etkisi dışlanarak gerçekleştirilen multiple binary lojistik regresyon analizinde besin ve enerji alımlarının ilişkisi Tablo 4.18 'de yeniden incelenmiştir. Taburculukta EUBG olanlarda 1. ve 2. haftada verilen günlük ortalama protein miktarı anlamlı düzeyde sırasıyla 3.5 ve 2,1 kat daha yüksek bulundu (Odds Ratio için %95 CI = 1.001-14.31 ve P=0.049, Odds Ratio için %95 CI = 0.995-5.32 ve P=0.064). 1. hafta günlük ortalama AS miktarı (ml/kg) ise anlamlı düzeyde 0.947 kat daha düşük bulundu (Odds Ratio için %95 CI = 0.889-1.01 ve P=0.097).

Tablo 4.19: Karıştırıcı Faktörler Dışlandıktan Sonra Taburculuk EUBG ile Besin ve Enerji Alımlarının İlişkisi

	EUBG taburcu					
	YOK			VAR		
	N	Ort.	s.s	N	Ort.	s.s
Karbonhidrat 1.hafta	68	8,5	1,4	33	8,6	1,9
Karbonhidrat 2.hafta	68	11,4	2,5	33	12,2	3,6
Karbonhidrat 3.hafta	54	12,5	2,1	31	12,9	2,1
Karbonhidrat 4.hafta	43	13,7	2,0	28	13,4	2,6
Protein 1.hafta	68	2,9	0,7	33	3,3	0,5
Protein 2.hafta	68	3,5	1,0	33	4,3	0,9
Protein 3.hafta	54	3,6	0,8	31	3,9	0,5
Protein 4.hafta	43	3,7	0,7	28	3,8	0,6
Lipid 1.hafta	68	2,9	0,6	33	2,9	0,6
Lipid 2.hafta	68	5,0	1,1	33	5,0	1,6
Lipid 3.hafta	54	5,6	1,2	31	5,3	1,3
Lipid 4.hafta	43	6,0	1,1	28	5,6	1,7
Enerji 1.hafta	68	68,6	10,4	33	68,8	11,3
Enerji 2.hafta	68	103,1	20,3	33	107,7	31,5
Enerji 3.hafta	54	113,7	20,4	31	112,9	21,4
Enerji 4.hafta	43	121,9	18,2	28	117,5	27,3
Anne sütü* 1. hafta	68	21,3	18,9	33	17,9	16,5
Anne sütü* 2. hafta	68	77,7	44,7	33	68,3	57,6
Anne sütü* 3. Hafta	54	90,2	56,0	31	88,4	50,4
Anne sütü* 4. hafta	43	101,5	59,7	28	94,8	57,5

Multiple Binary Lojistik Regresyon Modeli; *ml/kg/gün, Ort:Ortalama, s.s:Standart sapma

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

5.1.1 EUBG Sıklığı

Son dekadlarda intrauterin büyümenin komponentlerini anlamaya ve bu dönemdeki büyümenin YDYBÜ'lerinde sürdürülebilmesine yönelik çalışmalar sayesinde geliştirilen önerilere rağmen; prematüre bebeklerde, özellikle de ADDA ve ÇDDA bebeklerde beslenme yetersizliği ve buna bağlı olarak da EUBG halen oldukça önemli bir sorundur (1-3). 1990'lı yıllarda ÇDDA bebeklerde EUBG sıklığının neredeyse %95'in üzerinde seyrettiği dönemden beri süregelen, bu bebekler için EUBG'nin kaçınılmaz olduğuna dair eski inanç artık yıkılmaya başlamıştır (17, 89).

Çeşitli çalışmalarda çeşitli EUBG tanımları farklı şekillerde kullanılmış, yüzdeliklere dayalı ölçümler kimisinde postnatal 28.günde, düzeltilmiş 36, 37 veya 40. GH'nda veya taburculukta <10.persantilin altında olan sonuçlar temel alınarak oluşturulmuştur. Bazı çalışmalar da doğum ve taburculuk arasındaki z skoru farklarını kullanmıştır (90).

Lemons ve arkadaşları, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network'teki 14 YDYBÜ'nde; 1995 veya 1996 yıllarında, 401 ila 1500 g doğum ağırlığına sahip toplamda 4438 bebek üzerinde çalışmıştır. Bu bebeklerden ÇDDA'ların %97'sinin ve ADDA'ların %99'unun postmenstrüel 36.GH'ndaki vücut ağırlığı 10. persantilin altında olduğu görülmüştür (EUBG) (151).

Clark ve arkadaşları, 1997'den 2000'e kadarki süreçte 114 farklı YDYBÜ'nde takip edilen 24,371 prematüre bebeği değerlendirmiştir. Taburculukta vücut ağırlığı verisi elde edilebilen 23,970 bebeğin %28'inde

EUBG görülmüştür. Taburculuktaki vücut ağırlığının düzeltilmiş gestasyonel yaşa göre <10. persentilin altında olma oranı (EUBG); 23 GH'da doğan bebekler için% 71'den 34 GH'da doğanlarda% 23'e düşmüştür (88). Radmacher ve arkadaşlarının aynı yıl aralığında Louisville Üniversitesi Kosair Children's Hospital'da 1000 gram veya 29 GH'nın altında doğan 221 bebeği inceledikleri çalışmada tüm bebeklerin % 59'unda taburculuktaki vücut ağırlığına göre EUBG saptamışlardır (taburculuktaki vücut ağırlığının <10.persantil altında olması) (41).

Fenton ve arkadaşları, 2001'den 2010'a kadar 23 ila 31 GH'nda doğan 977 adet bebeğin büyümesini değerlendirdiklerinde; % 65'inin PM 37. haftada ve % 55'inin PM 40. Haftada iken vücut ağırlığının < 10. persentilin altında olduğu görülmüştür (152).

Griffin ve arkadaşlarının Kaliforniya Perinatal Kalite Bakım İşbirliği (CPQCC) veritabanından elde ettikleri; 2005-2012 yılları içerisinde, 500-1500 gram arasında doğan ve doğum haftası 22 - 32 hafta arasında değişen 25,899 prematürenin ele alındığı büyük bir kohortta, bebeklerin %50'sinden fazlasında taburculukta EUBG saptanmıştır (Fenton 2013'e göre VA z skorunun <-1,28 olması olarak tanımlanmıştır) (89).

Horbar ve arkadaşları 2000-2013 yılları arasında 736 hastanede 501-1500gr doğan 362,833 bebekte (Vermont Oxford Network) yıllar içerisinde büyüme hızının artıp (11,8'den 12,9 gr/kg/güne), vücut ağırlığına göre taburculuk EUBG oranının azaldığını (%64,5'ten %50,3'e) göstermişlerdir (90).

Kore'de 2013 ve 2014 yılları arasında doğan 2799 ÇDDA bebekte doğumdan taburculuğa dek vücut ağırlığı z skorları arasındaki farkın >-1,28 olmasına göre %45,5'lik bir oranı EUBG olarak değerlendirilmişlerdir (105).

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. 2017 yılında Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde 1500 gram altındaki 108 bebekte, %75 gibi yüksek bir oranda EUBG görülmüştür (92).

Kavurt ise aynı yıl Diyarbakır'da 32 GH altında doğan 124 prematüre bebekten 46'sında (%36,5) EUBG olduğunu ve düşük gestasyon haftası ile doğum ağırlığının EUBG ile ilişkisini göstermiştir (93).

Bu çalışmaların tamamı, hem aşırı ve çok pretermelerde, hem de ADDA ve ÇDDA olan bebeklerde EUBG'nin yıllardır ne denli önemli bir problem olduğunu vurgulamaktadır. Bizim çalışmamıza alınan 23-37 GH ve 446 - 4130 gram arasında doğan 101 adet prematürede; taburculuk vücut ağırlığına göre EUBG sıklığı %32,7 saptanmıştır. Bu değer, geçmiş dünya ve Türkiye literatürünün geneline göre daha düşük ve umut vericidir. Mevcut diğer çalışmaların aksine, prematürite derecelerine göre ayrılan gruplarda EUBG sıklığı ile ilgili anlamlı fark saptanmamış, Ehrenkranz'ın 1999'daki çalışmasına benzer olarak gestasyon haftası ile EUBG'in anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir (62, 88, 93). Fakat çok ve aşırı preterm bebeklerde toplam taburculuk EUBG oranımız %35,2 ile literatüre göre oldukça düşüktür. Çalışmamızda 1500 gram altındaki tüm prematürelere toplam taburculuk EUBG oranı %51 olarak literatürle uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda ikinci haftadan itibaren büyüme hızı ünitemizde uygulanmakta olan beslenme protokolüyle hedeflenen 15-20 gr/kg/gün hızına uygun aralıkta saptanmıştır. Ortalama büyüme hızları ile prematürite, doğum ağırlığı ya da AGA/SGA/LGA grupları içerisinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Ehrenkranz ve arkadaşları 1999'da 1660 prematüre bebekten çoğunun, ortanca doğum ağırlığına ulaşmadan taburcu olduğunu belirtmiş, hayatın ilk 1-2 haftasında gerçekleşebilecek sıvı kaybının da ağırlık kaybına etkili olduğunu göstermişlerdir (62). Ancak Andrews ve arkadaşları, güncellenen beslenme önerilerine uyararak ortalama günlük 120kcal/kg/gün enerji ve 3,34gr/kg/gün protein alımı sağladıkları, 2012-2017 arasında doğmuş <32 GH altındaki 396 bebeğin antropometrik ölçümlerini incelemiş ve hiçbirinde hayatın ilk 2 haftasında persantil kaybı saptamamışlardır (17). Uygun beslenme ile hayatın erken dönemindeki EUBG'nin kaçınılmaz olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ikinci haftadan itibaren görülen büyüme hızı ortalamalarımız literatüre göre daha yüksek ve hedefe uygundur.

Ekstrauterin büyüme geriliğinin önceki bölümlerde bahsedilen tüm komorbiditeleri arttırıcı etkisinin yanı sıra uzun vadede kötü nörolojik gelişime neden olduğuna dair güçlü kanıtlar bildirildiğinden beri, EUBG riskini azaltmanın önemi daha da artmıştır (34, 43). Yapılan uzun süreli kohort çalışmaların hepsinde, doğum yılı ilerledikçe yıllık büyüme

hızlarında artış ve EUBG sıklığında azalma görülmesi, geliştirilen güncel beslenme önerilerinde ve bunları uygulamada doğru yolda ilerlemekte olduğumuzun çok önemli bir göstergesidir (89, 90).

5.1.2 EUBG ile Besin ve Enerji Alımı Dışındaki Faktörler

Dünyada SGA insidansı az olmamakla birlikte, bu bebekler ekstrauterin hayata dezavantajlı başlamakta ve EUBG ile taburcu olma ihtimalleri artmaktadır (40, 89, 153). EUBG'ni önlemeye yönelik stratejiler, SGA bebeklerin catch-up (yakalama) büyüme yapabilmesini sağlamayı da amaçlamaktadır. Griffin ve arkadaşlarının 7 yıl içerisinde Kaliforniya'da doğan 25,899 prematüreyi kapsayan çalışmasında SGA oranı %15,2 saptanmıştır (89). Regev ve arkadaşlarının 2764 ÇDDA bebekte yaptığı çalışmada %15 SGA saptanmıştır (40). Graziano'nun çalışmasında tüm prematürelere %12,2'si SGA olup, bunlardaki EUBG oranı beslenme protkollerindeki iyileştirme ile 3 yıl içerisinde %94'ten %75'e azalma göstermiştir (153). 2014'teki bir çalışma da SGA bebeklerde EUBG'nin daha sık görüldüğünü saptamıştır (%54,2) (104). Bizim çalışmamızda SGA oranı %16,8 idi ve literatüre göre yüksek bir oranda; %94,1'inde taburculukta EUBG görüldü. 17 SGA bebekten sadece 1 tanesinin catch-up büyüme yapması, üzücü ve düşündürücüdür; hem bu durumun kaçınılmaz olmadığını, hem de bu bebekleri desteklemek için halen yeterli uygulamaların tam olarak kliniğe yansıtılmadığını göstermektedir. Her ne kadar çalışmamızdaki SGA bebeklerin besin ve enerji alımları uygun aralıklar içerisinde saptanmış olsa da ilk hafta içerisinde daha yoğun protein, enerji sunumu ve ADJ güçlendirme kullanımını arttırmaya yönelik yapılacak girişimler ile SGA bebeklerin yakalama büyümesini arttırarak EUBG düzeyini azaltabileceğimizi düşünmekteyiz.

Önceki bölümlerde bahsedildiği üzere genel olarak komorbiditeler enerji ihtiyacını arttırarak EUBG'ye zemin hazırlayabilmekte, ek olarak NEK beslenme toleransını da bozmakta ve BPD ise oksijen yönetimi ile ilgili sorunlar aracılığıyla ROP, NEK ve büyüme ile ilişkilendirilebilmektedir (106). Griffin ve arkadaşlarına ait 2016'da yayınlanan geniş çaplı bir kohortta, medikal veya cerrahi tedavi gerektiren NEK ve ciddi ROP; EUBG varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu komorbiditelerin görüldüğü bebeklerde

daha çok EUBG gelişmiştir. Ancak literatürün aksine RDS ve kronik akciğer hastalığının (BPD) EUBG'ni arttırdığına dair kanıt elde edememiş, bunu da kronik akciğer hastalığı gelişen bebeklerin YDYBÜ'nden taburculuk sürecinin uzaması ve bu sürede catch-up büyüme yapabilmelerine bağlamışlardır (89). Pek çok çalışmada BPD sıklığının GH ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (33). Stoll ve arkadaşları NICHD Neonatal Research Network veritabanını kullanarak ulaştıkları 9575 prematüre bebeğin %68'inde BPD, %59'unda ROP saptamışlardır. Bizde ise çalışmaya alınan bebeklerde %25,7 gibi düşük bir oranda BPD, %61'inde ise literatürle uyumlu sıklıkta ROP saptadık. Özellikle aşırı preterm bebeklerimizde geçmiş yayınlar ile uyumlu olarak BPD, ROP ve sepsis oranı anlamlı derecede yüksek saptandı (33).

Tozzi preeklampsi, eklampsi, PDA, BPD, ROP, antenatal ve postnatal steroid kullanımının EUBG ile ilişkili olduğunu saptamıştır (112). Clark erkek cinsiyet, hayatın ilk gününde mekanik ventilasyon ihtiyacı, NEK, 28 günü bulan solunum desteği ve postnatal steroid kullanımının bağımsız olarak EUBG ile ilişkili olduğunu göstermiştir (88). Griffin ROP ve NEK ile EUBG'nin önemli derecede ilişkili olduğunu ancak hastane yatış süresinin sonuçları etkilemediğini kanıtlamıştır (89). Miller NEK ve ilk gün ventilatör ihtiyacının EUBG'ni arttırdığını ancak BPD, sepsis, postnatal steroid kullanımı ile riskin artmadığını göstermiştir (154). Lee tam enteral beslenmeye geçişteki uzamanın EUBG'ni arttırdığını ifade etmiştir (105). Bizim çalışmamızda çoğu literatürün aksine IVK, ROP, NEK, BPD, H-PDA, invaziv solunum desteği, antibiyotik kullanımı, cerrahi operasyonlar ve postnatal steroid tedavisi ile taburculuk EUBG arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ancak preeklampsi, eklampsi, Hellp sendromu, GHT ve hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde daha çok taburculuk EUBG saptandığını görülmüştür. Pek çok literatürle uyumlu olarak çalışmamızda parenteral beslenme süresinin uzunluğu, tam enteral beslenmeye geçişin gecikmesi EUBG ile anlamlı olarak ilişkilidir.

Çalışmamızda taburculukta EUBG saptanan bebeklerde sepsis, özellikle de kültür kanıtlı sepsis anlamlı derecede ilişkili görülmüştür. Ayrıca boy ve baş çevresi z skor farkları da sepsis ile ilişkili olarak saptanmıştır. Aşırı preterm bebeklerimizin hepsinde klinik veya kültür kanıtlı sepsis görülmüştür ve bu

durum, hayatın ilk döneminde parenteral nutrisyon baskınlığında beslenen bu grubun katater ilişkili enfeksiyonlara oldukça yatkın olduğunu, bu dönemde enerji ihtiyacının artarak katabolizmaya neden olduğunu sonuçta da EUBG riskini arttırdığını vurgulamaktadır (41, 43, 105, 126). Hastane yatış süresi ve özellikle geç sepsisin EUBG ile ilişkisini gösteren yayınların ışığında; en kısa sürede kataterlerin çekilip hastane yatış sürelerini azaltarak nazokomiyal sepsis miktarının minimize edilebilmesi için enteral beslemenin daha da öne çıkarılması gerektiği söylenebilir. 2012’de 349 infantın retrospektif incelemesinde, hayatın ilk 5 gününde AS alan bebeklerde, mama alanlardan daha az oranda NEK, sepsis ve ölüm görüldüğü görülmüştür (10). Hiçbir hastamızda NEK saptanmamış olması, MEB’ye AS ile başlama ve totalde özellikle aşırı preterm bebeklerde AS verebilme süre ve yüzdemizin yüksek olması ile ilişkili olabilir. Antibiyotik kullanan bebeklerimizde boy z skor farkı ters yönde korelasyon göstermiş, antibiyotik kullanımına bağlı GİS florasının bozulması ve büyümenin etkilendiğini ifade eden çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır (127, 128).

5.1.3 Büyüme Parametreleri ile Besin ve Enerji alımı

Prematüre bebeklerde postnatal büyümeyi uygun miktar ve içerikle sağlamak, EUBG’ni engelleyerek uzun dönemdeki sağlık sorunlarını azaltmak ve potansiyel nörokognitif gelişimi desteklemek amacıyla yıllar önce çıkılan yolda ilk tercih besinin daima anne sütü olması hiç değişmemiştir (1, 16, 72). Anne sütünün bilinen pek çok koruyucu ve destekleyici özelliklerinden faydalanırken, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ihtiyacı olan makro ve mikro besinleri sağlamak için öneriler güncellenmekte ve güçlenmektedir. Erken ve yoğun parenteral beslenmenin faydalı ve gerekli olduğunun anlaşılmasına ek olarak, minimal enteral beslenme ile bağırsakları beslemenin de önemi anlaşılmiş, enteral beslenmenin özelliklerini iyileştirmek ve içeriğini zenginleştirmek için yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmiş ve bu yaklaşımların standardize edilerek beslenme protokolleri oluşturulması teşvik edilmiştir (1).

Belçika’dan 2012’ye ait bir çalışma, 30.GH altında doğan bebeklerde parenteral protein ve enerji alımının kombine olarak arttırılması ve enteral beslenmeye erken başlanıp devamlılığının sağlanması sonucunda negatif

azot dengesini en aza indirmiş; ÇDDA, çok preterm ve aşırı preterm bebeklerde EUBG oranının düştüğünü göstermişlerdir (19). Miller ve arkadaşları, genel yaklaşımın aksine beslenme fazlarıyla büyümenin ilişkisini incelemiş ve parenteral beslenmeden tam enteral beslenmeye geçiş döneminde azalan protein alımı nedeniyle postnatal büyümenin riske girdiğini kanıtlamışlardır. Tam enteral beslenmeye geçiş döneminde %46 bebeğin büyüme hızı <10gr/kg/günün altında görülmüştür. Bu dönemdeki beslenme parenteral içerikteki protein ve enteral anne sütü güçlendirmesi ile desteklendiğinde vücut ağırlıklarına ait z skorlarında iyileşme ve sonuçta gestasyon haftasından bağımsız olarak SGA bebeklerde EUBG'nde azalma saptanmıştır (154).

Graziano ve arkadaşları 2015 yılında güncel beslenme önerilerinin EUBG üzerine etkisini göstermek için bir çalışma yaptı. Bu çalışmada ünitelerine ait güncel kanıtlara dayalı standart bir beslenme protokolü oluşturmadan önceki 2009 yılından 119 bebek, protokolü uyguladıkları 2010-2012 yılları arasından 363 bebek vardı. Ünitelerinde izlenen tüm prematüre popülasyonundaki EUBG'ni görebilmek için majör komorbiditesi olan bebekleri dışlamamayı ve regresyon analizi yapmamayı tercih ettiler. Çalışma için oluşturulan standart beslenme protokolünde; parenteral beslenmeye %5-10 dekstroz ile başlayıp ilk 24 saatte protein ve lipid içeren sıvılara geçerek 4gr/kg/gün protein, 12mg/kg/dk glukoz perfüzyon hızı ve 3gr/kg/gün lipid hedeflenmişti. İlk 24 saatte enteral beslenmeyi başlatmak, anne sütüne öncelik vermek, AAP önerilerine uygun şekilde anne sütü güçlendiricisi kullanmak, ADDA bebeklere ilk 5 gün MEB başlayıp tolere ettikçe 10-20ml/kg/gün arttırmak ve ≥1000 gram bebeklerde tolere ettikçe beslenmeyi arttırmak da diğer önemli uygulamalardı. Enteral beslenmede anne sütü güçlendirmesi yaparak 120kcal/kg/gün enerjiye ulaşmayı hedeflemişler, 120ml/kg/güne ulaştıklarında total parenteral beslenmeyi kesmiş ve 140ml/kg/gün'e ulaştıklarında da tam enteral beslenmeye ulaştıklarını varsaymışlardı. Tasarlanan bu çalışmada EUBG'ni taburculuk vücut ağırlığının <.10.persantil olması olarak belirlemiş, diğer antropometrik ölçümleri de kaydetmişlerdi. Bizim beslenme protokolümüzle benzerlik gösteren bu çalışmada, EUBG sıklığının %35'ten %19'a gerilediği görülmüş, özellikle SGA bebeklerdeki EUBG oranının %94'ten %75'e

gerilediği belirtilmiştir. AGA bebeklerdeki EUBG oranında ise %14'lük bir azalma elde etmişlerdir. Bu protokolle ortalama enteral beslenmeye başlama gününün 5'ten 3 güne gerilediğini, tam enteral beslenmeye başlama gününün ortalama 21 günden 18 güne gerilediğini görmüşlerdir (153). Bizim bebeklerimizde ise enteral beslemeye başlama, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri daha kısadır. Çalışmamıza benzer bir sonuç olarak MEB'ye erken başlamalarına ve enteral beslenmeyi yavaş arttırmamalarına rağmen, NEK sıklığında bir artış görmemişlerdir. Bu, bulgu MEB'nin erken başlanıp hızlı arttırılmasının NEK riskini arttırmadığını, hatta anne sütü ile uygulanan MEB'nin NEK'ten koruyucu olduğunu savunan yayınlarla uyumludur (68, 70).

Her ne kadar EUBG oranlarımız Graziano ve arkadaşlarının çalışmasına göre yüksek gibi görünse de, bu iki çalışmadaki EUBG oranlarının genel literatüre göre oldukça düşük olmasındaki ortak nokta, standart kanıta dayalı ve güncel beslenme protokollerini kullanıyor olmamızdır.

Preterm bir yenidoğan için yeterli ve en uygun büyüme hızını saptamaya yönelik çalışmalar, hedef besin miktarlarının arayışına da yön vermiştir (146). 2016'da yayınlanan 7 yıllık bir kohorttaki prematüre bebeklerin, yıllar içerisinde EUBG oranı düşerken, beslenme uygulamaları geliştirildikçe ortalama büyüme hızlarının da arttığı (12,1gr/kg/günden 12,3gr/kg/güne) ifade edilmiş ancak besinsel verileri olmadığı için net bir ilişki kuramamışlardır (89). Horbar ve arkadaşları ise 2015'te çıkardıkları yayında; güncel beslenme önerilerinin sonucunda, iki nokta eksponensiyal model ile hesapladıkları ortalama büyüme hızlarında her yıl artış olduğunu ve 2013 yılında 12,9gr/kg/gün olarak saptadıklarını belirtmiştir (90). Bizim çalışmamızda her ne kadar ilk günlere ait protein, lipid ve enerji alımımız protokol değerlerinin altında olsa da, 1. hafta ortalamalarından itibaren hedeflenen tüm makrobesin ve enerji alımına ulaşabildiğimizi gördük (Tablo 4.8). Hedeflenen büyüme hızına 2. haftadan itibaren erişip bu hızı koruyabilmemizi, hedef alımlara 1. hafta civarında ulaşmamız ile ilişkilendirebiliriz. Bu 4 haftalık süreçte hedeflenen alımlara ulaşip bu değerleri korumamıza katkıda bulunan en önemli faktörün ise anne sütü güçlendirmesi olduğunu söylemek yanlış olmaz.

Ülkemizde 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre ilk 1 ayda anne sütü ile beslenebilen bebek oranı %59 olup, ilerleyen aylarda %14'e kadar gerilemektedir (155). Prematüre bir bebeğin ise anne sütü ile taburcu olma ihtimali genellikle term bebeklerden daha düşüktür. Meier ve arkadaşlarının 1993'teki yayınında gestasyon haftalarından bağımsız olarak 132 bebeğin %71,2'sinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculukta annesi tarafından emzirilmekte olduğu belirtilmiş (156). Akerström ve arkadaşlarının 2007'de yayınladığı geniş bir kohortta, 945 term bebeğin %65'i ve 785 preterm bebeğin %53'ü sadece anne sütü ile beslenerek taburcu olabilmıştır (157). Amerika ve Kanada'ya ait çalışmalarda preterm bebeklerin anne sütü ile taburcu olma oranları %65-80 arasında değişmekte, Brezilya ve İsveç'te ise %93-98 civarındadır (158). Çalışmamızdaki bebeklerden biri hariç diğer hepsi yatış sürecinde AS alabilmiştir (%99). Taburculukta AS ile beslenme oranımız (%83,2) Amerika ve Kanada'ya göre yüksek olup, yalnızca AS ile taburcu edebilme oranımız %42,6'dır. Brezilya ve İskandinav ülkelerinde anne sütü bankacılığı etkin bir şekilde kullanılmakta ve bu durum AS ile beslenme oranlarının daha yüksek oluşunu açıklamaktadır.

Anne sütünün prematüre bebeklerde tek başına yeterli bir enteral beslenme sağlayamadığının farkına varılmasıyla, anne sütünü güçlendirmeye yönelik girişimlerde bulunulmuştur (22, 23). En sık uygulanan yöntem olan STD güçlendirmenin dahi prematüre mamasıyla beslenen bebeklerle denk bir büyüme sağlayamadığı görülmüştür (141, 142). Arslanoğlu ve arkadaşlarının 2006'da yayınladığı randomize kontrollü bir çalışma, pek çok klinikte ve kendi ünitemizde de uygulanmakta olan adjustable anne sütü güçlendirme (ADJ) yöntemini literatüre sunmuştur (144). Bu çalışmada sadece 3 haftalık bir izlemde ADJ yapılan bebeklerin STD uygulanan bebeklerden daha iyi büyüdüğünün gösterilmesi ile prematüre beslenmesindeki protein desteğinin önemi dünya çapında vurgulanmış oldu. STD güçlendirmeyi oldukça etkili ve kılavuzlara uygun bir şekilde uygulayabildiğimizi gösteren çalışmamızda, EUBG oranlarımızı azaltmak için; ilk günlerdeki erken yoğun parenteral beslenme stratejimizin uygulanabilirliğini optimum seviyeye çıkarmamız, ADJ güçlendirmeye başlama zamanımızı daha erkene çekerek kullanma oranımızı arttırmamız

gerektiğini düşünüyörüz. Maalesef TPN hazırlama ünitemizin 24 saat çalışmıyor olması; ilk 3 gündeki erken yoğun beslenme hedefimize ulaşamamamızı açıklayabilir. İlk haftada alınan karbonhidrat ortalamasındaki düşüklüğün nedeni; prematüre bebeklerin ilk dönemde yaşadıkları hiperglisemi sebebiyle glukoz perfüzyon hızının klinisyen tarafından izlemde azaltılması olabilir. Enerji ortalamasındaki düşüklük ise her iki hipotezin ortak sonucu olabilir.

Ortalama büyüme hızlarımızın 1. hafta enerji ve özellikle 2., 3. ve 4. hafta protein alımıyla doğru orantılı artmış olması mevcut literatür ile uyumludur. Yapılan analizlerde istatikselsel olarak anlamlı ilişki görülen preeklampsi/eklampsi/Hellp sendromlu, hipotiroidik, GHT'ü olan anne bebeği olmak, SGA doğmak, sepsis ve kültür kanıtlı sepsis geçirmek ile biyolojik anlamlılık düşünülen çoğul gebelik, EMR, H-PDA, klinik sepsis ve antibiyotik kullanımının etkileri dışlandığında, EUBG olan bebeklerde ilk 2 hafta yüksek miktarda protein alındığı ve ilk haftadaki AS ile beslenme miktarının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Ünitemizde protokollere uygun makrobesin sunumu yapmamıza ve uygun büyüme hızlarına ulaşmamıza rağmen proteine ilişkin elde edilen bu sonuç, taburculukt EUBG oranımızın yarısını oluşturan SGA bebeklerin ilk haftadan itibaren tüm gruba oranla daha yüksek protein almış olması ile açıklanabilir. Vaka sayımızın azlığı da bir etken olabilir.

2009 yılında Stephens ve arkadaşları, 148 ADDA bebeğın 4 haftalık beslenme özelliklerini kaydederek ve 124 tanesinin düzeltilmiş 18-22. aylarda Bayley Mental Development Index (MDI), Psicomotor Development Index ve 18. aydaki büyüme parametreleri ile ilişkisini incelediler. Hayatın ilk haftasında alınan her bir 10kcal/kg/gün enerjinin, MDI'te 4,6 puan, her 1gr/kg/gün protein alımının ise 8,2 puanlık bir artış ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Daha yüksek protein alımları ise ilginç olarak 18. Ayda boy uzamasında azalma ile ilişkili görülmüştür (20). Pointdexter ve arkadaşları ADDA bebeklerde yüksek miktarda protein alımının baş büyümesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (159). Bizim çalışmamızda ise protein alımı ile BÇ z skorları arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; EUBG dünyada ve çalışmamızda görüldüğü kadarıyla ülkemizde de önemini sürdürmektedir. Kliniğimizin EUBG oranları ve nutrisyonel uygulamalarının bir kesiti olan bu çalışma, ülkemize ait sayılı literatür verilerinden biri olacağı için önemlidir. Çalışmamızın kısıtlılığı ise retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının görece az oluşudur. Ünitelere özgü kanıta dayalı güncel standardize beslenme protokollerinin uygulanması sayesinde EUBG'nin kaçınılmaz olmadığını bizler de vurgulamaktayız. Çalışmamız bize artmış besin alımlarının daha iyi bir büyüme hızıyla ilişkili olduğunu ve büyüme z skor farklarını azalttığını göstermiştir. 2. Haftadan itibaren bu bebeklerde hedeflenen büyüme hızına erişilmiş ve bu hızın korunabilmiş olması, ve ünitemiz beslenme protokolüne ilk hafta dışında uyulmuş olması; EUBG'nin gelişiminde besinsel faktörler dışında diğer risk faktörlerinin de rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda bu risk faktörleri de ortaya konmuştur. Bu veriler ayrıca bize ilk hafta besin alımlarımızı iyileştirmemiz gerektiği sonucuna ulaştırmıştır. SGA ve AGA bebeklerin besin ve enerji alımları ile taburculuk EUBG ilişkisini ayrıca inceleyerek EUBG olanlarda saptanan yüksek protein alımının sebebini net bir şekilde ortaya koymak, sonuçların tekrarlanabilirliğini sınamak için bu çalışmanın genişletilerek sürdürülmesi planlanmıştır.

5.2 SONUÇ

1. 01.01.2018 – 01.01.2019 tarihleri arasında doğup çalışma kriterlerini karşılayan 55 kız (%54,5) ve 46 erkek (%45,5) olmak üzere toplam 101 prematüre bebek çalışmamıza alınmıştır.
2. Bebeklerin 18'i (%17,8) aşırı preterm, 36'sı (%35,6) çok pretermdir. Doğum ağırlığına göre <1000 gram olan 22 (%21,8), 1000-1500 gram olan 25 (%24,8) bebek görülmüştür. 17 (%16,8) bebek doğumda SGA, 10 (%9,9) bebek ise LGA dır.
3. Ortalama doğum GH 31,1 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1630,6 gram olarak hesaplanmıştır. Taburculuktaki ortalama DY 36,9 GH'dır.

4. Tüm bebeklerde en sık görülen antenatal/perinatal durum ve patoloji Preeklampsi/eklampsi/HELLP sendromu (%26,7), maternal durum ve patoloji ise sigara kullanımı olmuştur (%10,9).
5. Erken yoğun beslenme ve MEB uygulanmakta olan hiç bir prematürede Evre 2 ve üzeri NEK gelişmemiş olup yalnızca 9 bebekte (%8,9) Evre 1 şüpheli NEK saptanmıştır.
6. Tüm bebeklerde yatış sürecinde en sık gelişen morbidite klinik sepsis (%63,4), ardından ROP (%61,0) olmuştur. Ardından %25,7 ile BPD, %9,4 ile IVK görülmüştür.
7. Aşırı pretemlerde BPD, IVK ve ROP (sırasıyla %88,9, %22,2, %82,3) orta/geç pretermilere göre (sırasıyla %2,1, %2,4, %9,1) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Yine aşırı preterm grupta, H-PDA, klinik ve kültür kanıtlı sepsis oranları (sırasıyla %61,1,%100, %77,8) diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksektir.
8. Aşırı preterm bebeklerde CPAP, konvansiyonel ventilasyon ve antibiyotik kullanma süreleri diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır.
9. Tüm prematürelere 1. haftada ortalama 8,5 gr/kg/gün karbonhidrat, 3,0 gr/kg/gün protein, 2,9 gr/kg/gün lipid ve 68,7 kcal/kg/gün enerji alımı sağlanmıştır. Tüm bebeklerde ilk hafta %71,6 oranda anne sütü ile ortalama 20,2 ml/kg/gün MEB uygulanmıştır.
10. Tüm bebeklerde yatış sürecinde AS ile beslenme oranı %99, taburculukta ise %83,2'dir. Taburculukta yalnızca AS ile beslenme oranı %42,6 olarak saptanmıştır.
11. Enteral beslenmeye başlama ve tam enteral beslenmeye geçiş günlerimiz sırasıyla ortalama 2,1 ve 14,6 gündür. Pareteral beslenme süresinin uzunluğu ve tam enteral beslenmeye geçişteki gecikme, EUBG ile ilişkili görülmüştür
12. Bebeklerin %75,3'üne ASG ve %33,7'sine ADJ güçlendirme uygulanmış ve %58,4 bebek (n:59) ASG ile taburcu edilmiştir.
13. Tüm bebeklerde 36.GH, 40.GH ve taburculukta sırasıyla %42,4, %33,3 ve %32,7 oranda EUBG saptanmıştır (n:25/59, n:3/9, n:33/101).
14. Aşırı pretermilerin %22,2'sinde, çok pretermilerin %41,7'sinde, AGA bebeklerin %23,0'ında ve SGA bebeklerin %94,1'inde taburculukta EUBG saptanmıştır.

15. Çok ve aşırı preterm bebekler kendi içlerinde değerlendirildiğinde toplam taburculuk EUBG oranımız %35,2 ile literatüre göre oldukça düşüktür. 1500 gram altındaki prematürelere kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise toplam taburculuk EUBG oranı %51 olarak literatürle uyumlu saptanmıştır.
16. 36. GH, 40. GH ve taburculuk EUBG oranları doğum haftasına göre prematürite grupları arasında karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.
17. Tüm bebeklerde doğum ve taburculuk arasındaki ortalama vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi z skor farkları sırasıyla $-0,8 (\pm 0,5)$, $-0,8 (\pm 1,0)$, $-0,8 (\pm 0,9)$ saptanmıştır.
18. Postnatal 2., 3. ve 4. hafta büyüme hızlarının uygun aralıkta olduğu tespit edilmiştir.
19. Cinsiyet, IVK, ROP, NEK, BPD, H-PDA, invaziv solunum desteği, antibiyotik kullanımı, cerrahi operasyonlar ve postnatal steroid tedavisi ile taburculuk EUBG arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.
20. GHT, preeklampsi/eklampsi/HELLP sendromlu ya da hipotiroidik anne bebeği olmak, SGA doğmak, kültür kanıtlı sepsis geçirmek ile taburculukta EUBG arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
21. Büyüme hızları ile 2. ve 3. hafta protein alımları ile kuvvetli olmak üzere tüm besin alımları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
22. 3. hafta karbonhidrat, protein, enerji alımları arttıkça vücut ağırlığı z skor farkının azaldığı, boy z skoru farkının ise 2. hafta lipid, anne sütü ve enteral alım artışı ile azaldığı saptandı.
23. Karıştırıcı faktörlerin etkisi giderildikten sonra yapılan analizde ise 1. ve 2. hafta protein alımının taburculuk EUBG olanlarda anlamlı derecede yüksek, 1. hafta AS alım miktarının ise anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, 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;7:76-76.
2. 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-e9.
3. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N, Unit NDA. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study. *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition.* 2014;99(1):F34-F40.
4. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270-3.
5. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *The Journal of pediatrics.* 2003;143(2):163-70.
6. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Nutritional Care of Preterm Infants.* 110: Karger Publishers; 2014. p. 201-14.
7. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *Bmj.* 1998;317(7171):1481-7.
8. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney international.* 2009;76(4):445-52.

9. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
10. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, Van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology*. 2012;102(4):276-81.
11. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2016;169:76-80. e4.
12. Rozé J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, Flamant C, Picaud J-C, Savagner C, 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.
13. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica*. 2017;106(5):755-62.
14. Bharwani S, Green B, Pezzullo J, Bharwani S, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *Journal of Perinatology*. 2016;36(11):913.
15. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(3):233-8.
16. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-e41.

17. Andrews ET, Ashton JJ, Pearson F, Beattie RM, Johnson MJ. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2019;104(3):F235-F41.
18. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants. The Journal of pediatrics. 2016;173:108-15.
19. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatrica. 2012;101(2):e64-e70.
20. 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(5):1337-43.
21. Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young TE, et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? Journal of Perinatology. 2003;23(4):337.
22. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC pediatrics. 2014;14(1):216.
23. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. Clinical nutrition. 2011;30(2):215-20.
24. Born Too Soon: the global action report on preterm birth. Geneva: March of Dimes, PMNCH, Save the children, World Health Organization; 2012.
25. WHO. Preterm Birth World Health Organization2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>].

26. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C, editors. Epidemiology of preterm birth. Seminars in perinatology; 2017: Elsevier.
27. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. The Lancet Global Health. 2019;7(1):e37-e46.
28. Global Preterm Birth Estimates [Internet]. World Health Organization. 2014 [cited 26.01.2020]. Available from: <http://ptb.srhr.org/>.
29. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. The Lancet Global Health. 2019;7(7):e849-e60.
30. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics. 2006;118(3):1207-14.
31. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. Pediatrics. 2007;120(6):1390-401.
32. Frey HA, Klebanoff MA, editors. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2016: Elsevier.
33. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.
34. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud J-C, Mitanchez D, Charkaluk M-L, et al. Effect of intra-and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. The Journal of pediatrics. 2016;175:93-9. e1.
35. Patel RM. Short-and long-term outcomes for extremely preterm infants. American journal of perinatology. 2016;33(03):318-28.

36. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle- income countries: World Health Organization; 2011.
37. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(4):290. e1-. e6.
38. Battaglia FC, Frazier TM, Hellegers AE. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. *Pediatrics*. 1963;32(5):902-10.
39. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32(5):793-800.
40. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(2):186-91.
41. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *Journal of Perinatology*. 2003;23(5):392.
42. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *European journal of pediatrics*. 2015;174(1):33-41.
43. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-61.
44. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet*. 2003;361(9363):1089-97.
45. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109(9):1108-13.

46. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC pediatrics*. 2003;3(1):13.
47. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*. 2013;13(1):59.
48. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(17):2252-7.
49. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 2014;384(9946):857-68.
50. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet Global Health*. 2015;3(11):e681-e91.
51. Ovalı F. Intrauterine growth curves for Turkish infants born between 25 and 42 weeks of gestation. *Journal of tropical pediatrics*. 2003;49(6):381-3.
52. Marks KH, Maisels MJ, Moore E, Gifford K, Friedman Z. Head growth in sick premature infants—a longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 1979;94(2):282-5.
53. Nichols M, Danford B. Feeding premature infants. A comparison of effects on weight gain, blood and urine of two formulas with varying protein and ash composition. *Southern medical journal*. 1966;59:1420-4.

54. Gordon HH, Levine S, McNamara H. Feeding of premature infants: A comparison of human and cow's milk. *American Journal of Diseases of Children*. 1947;73(4):442-52.
55. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;116(6):1466-73.
56. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *Journal of perinatology*. 2009;29(9):618.
57. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162045.
58. Fenton T, Sauve R. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(12):1380.
59. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37(3):403-8.
60. Lucas A, Gore S, Cole T, Bamford M, Dossetor J, Barr I, et al. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(8):722-30.
61. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An attempt to standardize the calculation of growth velocity of preterm infants—evaluation of practical bedside methods. *The Journal of pediatrics*. 2018;196:77-83.
62. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2):280-9.
63. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebeğin enteral beslenmesi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):109-18.

64. Ziegler E, O'donnell A, Nelson S, Fomon S. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40(4):329-41.
65. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *Nutritional Care of Preterm Infants*. 110: Karger Publishers; 2014. p. 177-89.
66. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *Jama*. 1968;203(10):860-4.
67. Poindexter BB, Ehrenkranz RA. Fanaroff & Martin's Nutrient requirements and provision of nutritional support in premature neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*. 10th ed 2015. p. 592-612.
68. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(3).
69. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(1):43-9.
70. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12).
71. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(8).
72. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(4):535-42.
73. Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(4):347-51.

74. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud J-C, et al. XII. Human milk in feeding premature infants: consensus statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(1):S16-S9.
75. Arslanoğlu S. Prematüre Bebeklerin Enteral Beslenmesi. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 407-21.
76. Byers JF. Components of developmental care and the evidence for their use in the NICU. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2003;28(3):174-80.
77. Pinelli J, Symington A. How rewarding can a pacifier be? A systematic review of nonnutritive sucking in preterm infants. *Neonatal Network*. 2000;19(8):41-8.
78. Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;45:S170-S4.
79. Kleinman RE, Greer FR. Nutritional Needs of the Preterm Infant. In: *Nutrition AAoPCo*, editor. *Pediatric Nutrition*. 7 ed: American Academy of Pediatrics; 2014. p. 83-113.
80. Arslanoğlu S. Prematüre Bebeklerin Parenteral Beslenmesi. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 391-406.
81. Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1986;251(1):E71-E7.
82. Hertz DE, Karn CA, Liu YM, Liechty EA, Denne SC. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(4):1752-8.
83. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2006;9(3):319-23.

84. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early human development*. 2012;88:S25-S9.
85. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2).
86. Hiltunen H, Löyttyniemi E, Isolauri E, Rautava S. Early nutrition and growth until the corrected age of 2 years in extremely preterm infants. *Neonatology*. 2018;113(2):100-7.
87. Ziegler EE. Human milk and human milk fortifiers. *Nutritional care of preterm infants*. 110: Karger Publishers; 2014. p. 215-27.
88. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5):986-90.
89. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(1):50-5.
90. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics*. 2015;136(1):e84-e92.
91. Liao W-L, Lin M-C, Wang T-M, Chen C-H, Network TPIF-u. Risk factors for postdischarge growth retardation among very-low-birth-weight infants: A nationwide registry study in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology*. 2019;60(6):641-7.
92. Şenol E, Aydemir Ş, Cömert S, Çöğürlü MT, Özdoğan T. Extrauterine Growth Retardation among Preterms hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit and Identification of Contributing Factors. 2017.
93. Kavurt S, Celik K. Incidence and risk factors of postnatal growth restriction in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(8):1105-7.

94. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):629S-34S.
95. Jadcherla SR, Kliegman RM. Studies of feeding intolerance in very low birth weight infants: definition and significance. *Pediatrics*. 2002;109(3):516-7.
96. Altuncu E, Bilgen H. Nekrotizan Enterokolit. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 945-56.
97. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015;7(1):423-42.
98. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *The American journal of surgery*. 2002;183(4):390-8.
99. Härtel C, Haase B, Browning-Carmo K, Gebauer C, Kattner E, Kribs A, et al. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(4):464-70.
100. Ovalı F. Akciđerlerin gelişimi ve fizyolojisi. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 425-52.
101. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distress sendromu. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 471-93.
102. Memişoğlu A, Özek E. Respiratuar Distress Sendromu. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri. Yenidoğan Hastalıkları: Güneş Tıp Kitabevleri*; 2018. p. 265-74.
103. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.

104. Lima PAT, de Carvalho M, da Costa ACC, Moreira MEL. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *Jornal de pediatria*. 2014;90(1):22-7.
105. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of postnatal growth failure among very low birth weight infants. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-8.
106. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-25.
107. Ovalı F. Bronkopulmoner Displazi. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 535-60.
108. Group CEMS. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1988;82(5):683-91.
109. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):138-50.
110. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
111. Johnson DB, Cheney C, Monsen ER. Nutrition and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after initial hospital discharge: risk factors for growth failure. *Journal of the American Dietetic Association*. 1998;98(6):649-56.
112. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, et al. ExtraUterine Growth Restriction (EUGR) in preterm Infants: Growth Patterns, Nutrition and Epigenetic Markers. A pilot study. *Front Pediatr*. 2018;6:408.
113. Abrams SA. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-e83.

114. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Supp: 1):76-87.
115. Clyman RI, Couto J, Murphy GM, editors. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Seminars in perinatology; 2012: Elsevier.
116. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. Pediatrics. 1983;71(3):364-72.
117. Wu T-W, Noori S. Patent Duktus Arteriozus. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 663-70.
118. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2007;92(6):F498-F502.
119. Philips III JB, Fulton DR. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate Available at: URL: https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=patent%20ductus%20arteriosus%20preterm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 2019(cited: 20.01.2020).
120. Ovalı F. İntrakraniyal Kanamalar. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 2017. p. 885-902.
121. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2010;95(6):F403-F7.
122. Beltempo M, Wintermark P, Lemyre B, Shalish W, Martel-Bucci A, Narvey M, et al. Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-based Screening for Infants Born Preterm. The Journal of pediatrics. 2019;214:27-33. e3.

123. Ehrenkranz RA, editor Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? Seminars in perinatology; 2007: Elsevier.
124. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. The Journal of pediatrics. 1978;92(4):529-34.
125. Satar M, Arısoy E, Çelik İ. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment [Türk neonatoloji derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi]. 2018.
126. Torine IJ, Denne SC, Wright-Coltart S, Leitch C. Effect of late-onset sepsis on energy expenditure in extremely premature infants. Pediatric research. 2007;61(5):600-3.
127. Jacquot A, Neveu D, Aujoulat F, Mercier G, Marchandin H, Jumas-Bilak E, et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. The Journal of pediatrics. 2011;158(3):390-6.
128. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. The Journal of pediatrics. 2011;159(5):720-5.
129. Coats DK, Olitsky SE. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2017.
130. Acunaş B, Baş AY, Uslu S. Yüksek riskli bebek izlem rehberi. 3 ed: Türk Neonatoloji Derneği; 2018.
131. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. Pediatrics. 1999;104(3):e26-e.

132. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(1):85-91.
133. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2002;110(6):1125-32.
134. Uhing MR, Das USG. Optimizing growth in the preterm infant. *Clinics in perinatology*. 2009;36(1):165-76.
135. McCallie K, Lee H, Mayer O, Cohen R, Hintz S, Rhine W. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2011;31(S1):S61.
136. Rochow N, Fusch G, Mühlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clinical nutrition*. 2012;31(1):124-31.
137. Patole S, De Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(2):F147-F51.
138. Gephart SM, Hanson CK. Preventing necrotizing enterocolitis with standardized feeding protocols: not only possible, but imperative. *Advances in Neonatal Care*. 2013;13(1):48-54.
139. Weber A, Loui A, Jochum F, Bühner C, Obladen M. Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta paediatrica*. 2001;90(7):772-5.
140. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatric Research*. 1982;16(2):113-7.

141. Henriksen C, Westerberg AC, Rønnestad A, Nakstad B, Veierød MB, Drevon CA, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *British journal of nutrition*. 2009;102(8):1179-86.
142. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(4):437-46.
143. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *Journal of perinatology*. 2009;29(7):489.
144. Arslanoglu S, Moro G, Ziegler E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *Journal of perinatology*. 2006;26(10):614.
145. Polberger S, Rähä NC, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;29(3):332-8.
146. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;58(Suppl. 1):8-18.
147. Kleinman RE, American Academy of Pediatrics, Nutrition Co. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6 ed: Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
148. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Recommended nutrient intake levels for stable, fully enterally fed very low birth weight infants. *Nutritional Care of Preterm Infants*. 110: Karger Publishers; 2014. p. 297-9.
149. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro G. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(3 Suppl):65-7.

150. Clinical actual age percentile and z-score calculator [Internet]. University of Calgary, available at; <https://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart>. 2017 [cited 24.08.2019]. Available from: <https://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart>.
151. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107(1):e1-e.
152. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC pediatrics*. 2013;13(1):92.
153. Graziano P, Tauber K, Cummings J, Graffunder E, Horgan M. Prevention of postnatal growth restriction by the implementation of an evidence-based premature infant feeding bundle. *Journal of Perinatology*. 2015;35(8):642-9.
154. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(4):489-97.
155. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
156. Meier PP, Engstrom JL, Mangurten HH, Estrada E, Zimmerman B, Kopparthi R. Breastfeeding Support Services in the Neonatal Intensive-Care Unit. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 1993;22(4):338-48.
157. Åkerström S, Asplund I, Norman M. Successful breastfeeding after discharge of preterm and sick newborn infants. *Acta paediatrica*. 2007;96(10):1450-4.

158. Wheeler B. Human-milk feeding after NICU discharge. Neonatal Network. 2009;28(6):381-9.
159. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, Health NIOC, Network HDNR. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. The Journal of pediatrics. 2006;148(3):300-5. e1.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.03.2019

KONU: Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Ekstraüterin Büyüme Geriligi ve Besinsel Faktörlerin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
Diğer:	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0129	Tarih: 27.03.2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 27.03.2019

SAYI:

KONU: Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Ekstrauterin Büyüme Geriliği ve Besinsel Faktörlerin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: