



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

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**GESTASYON HAFTASI 32 HAFTA VE ALTINDAKİ  
PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN  
BÜYÜME GERİLİĞİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN  
KLİNİK FAKTÖRLER**

---

Dr. Sıla YILMAZ  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Ağustos, 2019

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

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**GESTASYON HAFTASI 32 HAFTA VE  
ALTINDAKİ PREMATÜRE BEBEKLERDE  
EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ SIKLIĞI  
VE ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLER**

---

Dr. Sıla YILMAZ  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN

İSTANBUL  
Ağustos, 2019

## ONAY

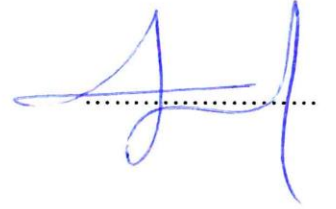
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Sıla YILMAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "32 HAFTA VE ALTINDA DOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNİ ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLER" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### **Tez Danışmanı:**

Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN



#### **Üyeler:**

Prof Dr. Fahri Ovalı  
Prof Dr. Serdar Arslanoğlu  
Doç Dr. Cigdem Xuluoğlu  
Dr. Nuran Usta



Tez Savunma Tarihi: 20/08/2019

## Yazar Bildirimi

GESTASYON HAFTASI 32 HAFTA VE ALTINDAKİ PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLER isimli uzmanlık tezinde Dr. Sıla YILMAZ

- 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 içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2019

İmza: \_\_\_\_\_

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN 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. Sıla YILMAZ*



Merakı, enerjisi, öğrenmekten ve soru sormaktan vazgeçmemesiyle beni ‘acaba ben de böyle olabilecek miyim?’ kaygısına düşüren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI’ya,

Dünya literatürüne yön verip, zekası ve yeteneğiyle daha ne kadar işi idare edebileceğini tahmin edemediğim, rol model Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği’nin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU’na,

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımı süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yol gösterici bir hoca olmasının yanısıra, her sıkıntıda destek olan ve sevincimi paylaşan, benim için bir hocadan daha öte ‘abla’ hissini yaşatan değerli danışman hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN’e

Başta bana hekimliğin ne demek olduğunu öğreten ve temellerini boşluksuz dolduran İstanbul Tıp Fakültesi olmak üzere, meslek hayatıma başladığım Marmara Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, kısa bir dönem çalışma fırsatı bulduğum S.B. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ve son olarak uzmanlık eğitimimi tamamladığım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyelerinde çalışmış ve halen çalışmakta olan eğitim ve öğrenme sürecim boyunca yanımda olup katkılarını esirgemeyen değerli hocalarıma, büyüklerime, klinik şeflerine, eğitim sorumlularına, baş asistanlara, uzmanlarına, tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ters ters bakışları, hiç beklenmedik sözleri, kırılmayan inatları, bitmeyen mücadele güçleri, bazense masumiyet ve sevginin en beklenmedik anda tezahürü gibi bir dolu an ile aklımda yer etmiş, hayatıma dokunmuş en küçüğünden en büyüğüne bana çok şey öğretip farkına varmamı sağlayan; yeri geldiğinde en büyük üzüntüm bazense anlamsız mutluluğum olan hastalarım, canım çocuklarıma,

## *Teşekkür*

---

Haklarını ödemek konusunda asla bir yol olmadığını bildiğim, sahip olduğuma şükrettiğim canım annem ve ağabeyim başta olmak üzere aileme, Şanslı olduğuma inanmamı sağlamış, başıma gelen en güzel şey olan eşime, Sevgilerini başka hiçbirşeye değiştirmeyeceğim Jacob ve Kaju'ya

Teşekkür ederim.

Hayattaki en büyük motivasyonumun beni ve yaptıklarımı görüp yüzündeki gülümsemesini arttırmak olduğu bir yerlerden beni gözlediğine inandığım canım babama ithafen...

*Dr. Sıla YILMAZ*  
*silasimsekyilmaz@gmail.com*

## Özet

### **GESTASYON HAFTASI 32 HAFTA VE ALTINDAKİ PREMATÜRE BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLER**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Prematüre bebeklerde sağkalım oranlarının artmasıyla ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık görülen bir problem haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı gestasyon haftası 32 hafta ve altında prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği görülme oranını belirlemek ve demografik, perinatal değişkenlerin ve neonatal morbiditelerin bu oran üzerindeki etkisini belirlemektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 25 Aralık 2016-25 Aralık 2018 tarihleri arasında izlenen gestasyon haftası 32 hafta ve altı olan bebeklerden; çalışma kriterlerine uyan 120 olgu üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Olguların demografik, prenatal özellikleri ve neonatal morbiditeleri ile birlikte doğumda, 28. günde ve taburculuktaki antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy ve baş çevresi) kaydedildi. 2013 Fenton büyüme tabloları kullanılarak z skorları hesaplandı. Ekstrauterin büyüme geriliği düzeltilmiş yaşa göre z skoru < -1,28 olarak kabul edildi ve EUBG görülme oranları belirlendi. Taburculukta EUBG saptanan hastalar demografik, maternal ve neonatal morbiditeler açısından EUBG gözlenmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 120 olgunun ortalama doğum ağırlığı  $1180,13 \pm 384,87$  gram, boyu  $37,31 \pm 3,79$  cm ve baş çevresi  $26,40 \pm 2,84$  cm idi. Olguların %54,2'si kız ve %18,3'ünde doğumda intrauterin büyüme geriliği (SGA) saptandı. Ortalama z skoru doğum ve taburculukta; ağırlık için  $-0,41 \pm 0,78$  ve  $-1,12 \pm 0,84$ , boy için  $-0,47 \pm 0,79$  ve  $-0,98 \pm 0,94$ , baş çevresi için  $-0,25 \pm 0,90$  ve  $-0,62 \pm 0,86$  idi. EUBG oranı ağırlık, boy ve baş çevresi için sırasıyla %40, %35 ve %15,8 olarak saptandı. EUBG gelişen olgularda EUBG gözlenmeyen olgulara göre daha düşük ortalama gestasyon haftası ve doğum ağırlığı saptandı. SGA olgularda EUBG anlamlı



olarak artmış saptandı. Maternal özelliklerden sadece gebelik hipertansiyonu EUBG ile ilişkili saptandı ( $p<0,05$ ). Sepsis dışında tüm neonatal morbiditelerin sıklığı, destek tedavi süreleri (mekanik ventilatör, total parenteral nütriyon) ve hastanede yatış süreleri EUBG gözlenmeyen olgulara göre daha uzun saptandı ( $p<0,001$ ). Lojistik regresyon analizinde EUBG'yi artıran risk faktörleri; ağırlık için SGA ve GHT (sırasıyla,  $p=0,038$  OR: 4,102 CI:1,084-15,521 ve  $p=0,048$  OR:2,565 CI: 1,010-6,517); boy için GHT ( $p=0,019$  OR:5,390 CI:1,321-21,990); baş çevresi için nekrotizan enterokolit (NEK) ve mekanik ventilasyon süresi (sırasıyla,  $p=0,025$  OR:15,066 CI:1,409-161,137 ve  $p=0,049$  OR:1,196 CI:1,001-1,429) saptanmıştır.

**SONUÇ:** Ekstrauterin büyüme geriliği prematüre bebeklerde sık görülen bir problemdir ve özellikle GHT, SGA ve neonatal morbiditesi olan prematüre bebekler risk altındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG), prematüre yenidoğan, postnatal büyüme yetersizliği

# *Abstract*

## **EXTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION IN PRETERM INFANTS OF GESTATIONAL AGE 32 WEEKS OR LESS AND CLINICAL RISK FACTORS**

**INTRODUCTION:** Following the improvement of survival rates of premature infants, extrauterine growth retardation has become a common problem in neonatal units. The aim of the present study was to determine the rate of extrauterine growth restriction in infants  $\leq 32$  weeks of gestational age. and to evaluate the impact of demographic, maternal and neonatal morbidities on this outcome.

**MATERIAL and METHODS:** This retrospective, cross sectional study was performed in premature infants with gestational age  $\leq 32$  week followed at Neonatal Intensive Care Unit of Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital between December 2016- December 2018. The study included demographic, maternal, neonatal morbidities and related clinical procedures in these preterm infants. Extrauterine growth restriction was defined using z-scores  $< 1.28$  for weight or head circumference for corrected age.

**RESULTS:** The study comprised 120 infants, of which 54,2% were females, and 18,3% were small for gestational age (SGA). The mean weight, length and head circumference at birth were  $1,113 \pm 267$  g,  $37,31 \pm 3,79$  cm and  $26,40 \pm 2,84$ , respectively. The mean z-scores of birth weight and weight at discharge were  $-0,41 \pm 0,78$  and  $-1,12 \pm 0,84$ , respectively; for length the mean-scores at birth and discharge were  $-0,47 \pm 0,79$  and  $-0,98 \pm 0,94$  for head circumference, the mean z-scores at birth and at discharge were  $-0,25 \pm 0,90$  and  $-0,62 \pm 0,86$ , respectively EUGR incidence rates for weight, length, and head circumference were 40%, 35%, and 15,8% respectively. The incidence of EUGR increased with the decreasing of gestational age at birth and birth weight. Being SGA was associated with EUGR. Gestational hypertension was the only maternal factor associated with EUGR rate. Compared to the non-EUGR group, length of hospital stay, duration of mechanical

ventilation and the parenteral nutrition were significantly greater in the EUGR group. All selected morbidities except sepsis were more commonly found in EUGR infants. Stepwise logistic regression analysis showed that significant factors for EUGR incidence for weight included being SGA and GHT, ( $p=0,38$  OR: 4,102 CI:1,084-15,521 and  $p=0,48$  OR:2,565 CI: 1,010-6,517, respectively); significant risk factor for EUGR incidence for length was GHT ( $p=0,019$  OR:5,390 CI: 1,321-21,990); for head circumference included necrotising enterocolitis and duration of mechanical ventilation ( $p=0,025$  OR:15,066 CI:1,409-161,137 ve  $p=0,49$  OR:1,196 CI:1,001-1,429,, respectively)

**CONCLUSION:** The present study demonstrated that despite the advances in neonatal intensive care services, extrauterine growth restriction was high in this population, especially for SGA newborns and those with neonatal morbidities and maternal GHT.

**Keywords:** Extrauterine growth restriction (EUGR), preterm, neonates, postnatal growth retardation

# İçindekiler

<b>Şekil Listesi</b>	<b>xii</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 PREMATÜRE BEBEĞİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI .....	3
2.2 PREMATÜRE DOĞAN BEBEKLERDE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ .....	5
2.2.1 Büyüme Hızı .....	6
2.2.2 Z Skor Hesaplama ve İzlemi .....	7
2.2.3 Büyüme Eğrileri .....	8
2.3 EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ .....	13
2.3.1 EUBG'den Etkilenen Popülasyon ve İnsidans .....	14
2.3.2 EUBG'nin Patofizyoloji .....	15
2.4 EUBG GELİŞİMİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ .....	16
2.4.1 Beslenme .....	16
2.4.2 Prenatal Faktörler: Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığı .....	19
2.4.3 Major Morbiditeler.....	21
2.4.3.1 Nekrotizan Enterokolit.....	22
2.4.3.2 Respiratuar Distres Sendromu: Antenatal Steroid ve Surfaktan Uygulaması.....	22
2.4.3.3 Bronkopulmoner Displazi: Mekanik Ventilatör Desteği ve Postnatal Steroid Uygulanması .....	23
2.4.3.4 Patent Duktus Arteriozus .....	24
2.4.3.5 İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi .....	25
2.4.3.6 Prematüre Retinopatisi .....	26
2.4.3.7 Sepsis .....	27
2.4.3.8 Hipotansiyon ve İnotrop Kullanımı.....	28
2.4.4 Maternal Faktörler .....	28
2.4.5 Diğer .....	29
2.5 EUBG'NİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE ÖNEMİ .....	29
2.6 EUBG'NİN ÖNLENMESİ .....	31
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>40</b>
4.1 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM VE BÜYÜME DEĞERLENDİRMESİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR.....	43
4.2 EUBG İNSİDANSI VE RİSK ANALİZİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR.....	45
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>53</b>
5.1 TARTIŞMA.....	53
5.2 SONUÇLAR.....	60

<b>Kaynaklar</b>	<b>62</b>
<b>Ek A. Çalışma Takip Formu</b>	<b>79</b>
<b>Ek B. Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>80</b>



---

## Şekil Listesi

---

2.1:	Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı değerlendirilmesi ile sınıflama (21).....	4
2.2:	Kızlar için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi .....	10
2.3:	Erkekler için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi .....	11
2.4:	EUBG gelişiminde etkili risk faktörleri .....	16
2.5:	EUBG fizyopatolojisi .....	21
2.6:	PDA klinik ve ekokardiyografik bulguları (89-91) .....	25
2.7:	Kraniyal ultasonografi bulgularına göre İVK Volpe sınıflaması (99) ..	26
2.8:	Prematüre bebekte EUBG nedenleri ve sonuçları.....	30
3.1:	Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	33
3.2:	Çalışma dizaynı .....	33
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların gestasyon haftasına göre dağılımları ..	41
4.2:	Hastaların doğum ağırlığına göre dağılımları.....	41
4.3:	Boy, baş çevresi ve ağırlık z skorlarındaki değişim eğrisi.....	44
4.4:	Doğum-28. gün arası ve 28. gün-taburculuk arası ağırlık artışları ..	45
4.5:	Ağırlık, boy ve baş çevresine göre taburculuk EUBG oranları .....	46

---

## Tablo Listesi

---

2.1:	Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (20) ...	3
2.2:	Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (19).....	4
2.3:	Yenidoğan ünitelerinde prematüre bebeklerde önerilen enteral enerji ve protein oranları (13, 60, 64, 72) .....	19
2.4:	BPD tanı kriterleri (87).....	24
2.5:	ROP zon ve evre açıklamaları (103) .....	27
3.1:	ADJ Güçlendirilmenin Uygulanış Şeması (Arslanoğlu ve ark. 2012 Güncellenmiş ADJ Protokolü)* (63, 133, 134) .....	38
4.1:	Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri ve doğum bilgileri .....	40
4.2:	Hastaların maternal özellikleri.....	42
4.3:	Hastaların morbiditeleri ve klinik uygulama özellikleri.....	43
4.4:	Antropometrik ölçüm, z skor ve büyüme hız ortalamaları .....	44
4.5:	Doğum-postnatal 28. gün-taburculuk ortalama ağırlık artışlarının karşılaştırılması (gram olarak) .....	45
4.6:	Demografik faktörlere göre taburculuk EUBG değerlendirilmesi .....	48
4.7:	Taburculuk EUBG ile maternal faktörlerin değerlendirilmesi .....	49
4.8:	Taburculuk EUBG ile tedavi süreçleri arasındaki ilişki .....	49
4.9:	Taburculuk EUBG ile neonatal morbiditelerin değerlendirilmesi.....	50
4.10:	Taburculuk EUBG ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları .....	52

## Kısaltmalar

---

ADDA.....	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
ADJ .....	Adjustable fortification/ayarlanabilir güçlendirme
AGA .....	Appropriate for gestational age
BPD .....	Bronkopulmoner displazi
ÇDDA .....	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA .....	Doğum ağırlığı
DDA.....	Düşük doğum ağırlıklı
EAN .....	Early aggressive nutrition/erken agresif nutrisyon
EM.....	Eksponansiyel model
EMR .....	Erken membran rüptürü
EUBG .....	Ekstrauterin büyüme geriliği
GH.....	Gestasyon haftası
HA-PDA .....	Hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozus
INTERGROWTH-21..	The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century
İUBK.....	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
İVK .....	İntraventriküler kanama
LGA .....	Large for gestational age
NEK.....	Nekrotizan enterokolit
PDA .....	Patent duktus arteriozus
RDS .....	Respiratuar distres sendromu
ROP .....	Retinopathy of prematurity/Prematüre retinopatisi
SD .....	Standart deviation / sapma
SGA .....	Small for gestational age
STD .....	Standard fortification/standart güçlendirme
TND .....	Türk Neonatoloji Derneği
WHO.....	World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü
2-PM.....	2 noktalı ortalama ağırlık modeli



### GİRİŞ ve AMAÇ

Neonatoloji alanında gelişmeler (antenatal steroidlerin kullanılması, surfaktan uygulaması ve ileri ventilasyon teknikleri vb.), sağlık teknolojilerinin ilerlemesi ve yapılan çalışmalar ışığında uygulamaların iyileştirilmesi prematüre bebeklerin, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaşam şansını artmıştır (1-3). Hayatta kalma oranları artan bu bebekler için büyüme ve nörogelişimsel sonuçların iyileştirilebilmesi çalışmaların odak noktası haline gelmiştir.

Yenidoğan ünitelerinde yapılan özellikle beslenme uygulamaları temelli çalışmalar, oranlarda azalma gösterse de ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) prematüre bebeklerin hala en önemli morbiditelerinden biridir (4-6). EUBG'nin önlenmesi ve kontrol altına alınması için gösterilen çabanın en önemli nedeni prematüre bebeklerin nörogelişimi ile doğrudan ilişkili olmasıdır (7, 8).

EUBG, postnatal hayata uyum sağlarken organ ve sistemlerinin karşılaştığı komplikasyonlarla birlikte hızla büyüyen yenidoğanın ihtiyacı olan protein ve kalorinin sunumunda, alımında ya da emiliminde meydana gelen yetersizliklerin kombinasyonu olarak ifade edilebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda standart nutrisyonel protokol altında izlenen prematüre bebeklerin z skorlarındaki değişimin %45 kadarının besin alımı ile ilişkili olduğu, kalan %55 lik kısmın cinsiyet ve eşlik eden komorbiditenin de içerisinde yer aldığı diğer faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (9).

Önlenmesi için özellikle nutrisyonel stratejiler üzerinde çalışılmaya devam edilse de halen güncel nutrisyonel rehberlerin uygulandığı yenidoğan ünitelerinde izlenen prematüre bebeklerde EUBG oranlarının yüksek

gözlendiği ve intrauterin gelişme hızı ve beden kompozisyonu yakalanamadığı izlenmektedir (10). Bu protokollerde esas belirleyici postnatal yaş olarak belirlenmekle beraber bazılarında klinik olarak stabil ya da stabil olma durumuna göre ayırım yapılmış ancak; doğum ağırlığı, cinsiyet ya da eşlik eden hastalık şiddeti gözlemlenmiştir (11-13).

Ünitemizde güncel beslenme rehberlerinin önerdiği kalori, protein, lipid ve karbonhidrat hedeflerinin temel alındığı, anne sütü öncelikli tercih edilecek şekilde 'Ayarlanabilir güçlendirme (ADJ) 2016 yılından beri uygulanmaktadır. Ülkemizden yapılan yayın sayısının sınırlı olduğu bu konuda çalışmamızın amacı 32 hafta ve altı prematüre bebeklerde EUBG görülme oranını belirlemek ve buna etki eden demografik, perinatal faktörleri ve neonatal morbiditeleri saptamaktır.

## GENEL BİLGİLER

Yetersiz büyüme hızı, uzun vadede ciddi sonuçları beraberinde getireceğinden, prematüre bebeklerde büyümenin yakından izlenmesi kritik öneme sahiptir (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar, medikal ve nutrisyonel yaklaşımlarda yapılan yeniliklerin prematüre bebeklerin büyüme patternlerinde değişime neden olduğunu; büyüme hızındaki başarısız oranların geçmişe göre azaldığını göstermiştir (5, 15-17). Ancak bu konuda hala daha yeterli çalışma bulunmamaktadır ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2.1 PREMATÜRE BEBEĞİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından; 37. gestasyonel hafta tamamlanmadan ya da annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 gün geçmeden doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır(18). Prematüre bebekler de kendi içlerinde gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2)(19, 20):

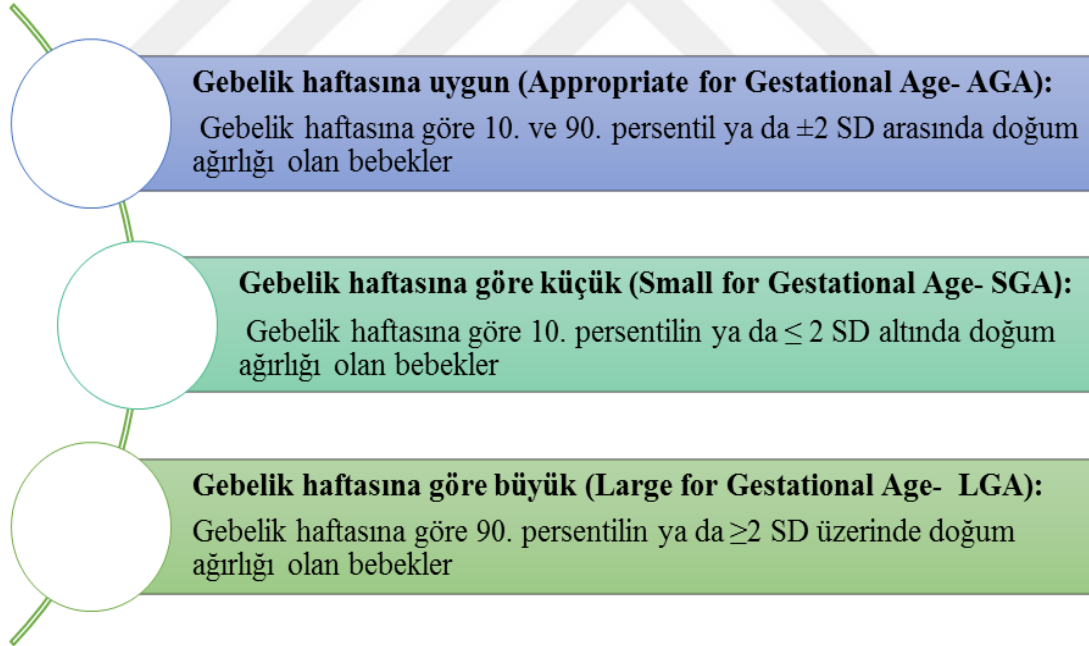
**Tablo 2.1:** Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (20)

Doğum ağırlığı	Tanımlama	Kısaltma
< 2500 g	Düşük doğum ağırlıklı	DDA
<1500 g	Çok düşük doğum ağırlıklı	ÇDDA
<1000 g	Aşırı düşük doğum ağırlıklı	ADDA

Bir başka sınıflandırma da gestasyon haftasına göre doğum ağırlığını, kullanılan standart ya da referansa göre değerlendirir (Şekil 2.1)(21). Bugün için klinikte sıkça kullanılan sınıflama için ayrımı en iyi belirlediği düşünülerek 36. gestasyonel haftaya kadar olan doğumlarda kullanılması önerilen referans Olsen ve Bertino eğrileridir (22). Ancak bu eğrilerin 36. gestasyon hafta sonrasında prematüre bebek büyümesinin izlenmesinde düşük performans göstereceği belirtilmiştir (23).

**Tablo 2.2:** Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (19)

Tanımlama	Gestasyon haftaları
<b>Geç prematürite</b>	34. haftadan 36 6/7 ye
<b>Orta prematürite</b>	32. haftadan 33 6/7'ye
<b>Erken prematürite</b>	28. haftadan 31 6/7'ye
<b>İleri derecede prematürite</b>	<28 hafta



**Şekil 2.1:** Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı değerlendirilmesi ile sınıflama (21)

## 2.2 PREMATÜRE DOĞAN BEBEKLERDE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ

Fetüs ve prematüre bebeklerin büyüme hızları postmenstrüel yaşa göre dramatik olarak değişiklik gösterir. Öyle ki fetüs 24. gestasyon haftasından term olana kadar yaklaşık 4 aydan kısa bir sürede ağırlığını yaklaşık 5 katına çıkarabilir. Buna karşılık term doğan bir bebek doğum ağırlığını ancak yaklaşık 4-5 ayda ikiye katlar (22, 24). Benzer şekilde term bir yenidoğan 9 aylık gestasyon sürecinde ortalama 50 cm boy uzunluğuna sahipken yaşamın ilk bir yılında yaklaşık 25 cm kadar uzayabilecek olup boy uzama hızı neredeyse yarıya düşecektir (24). Bu hızlı büyüme döneminde büyüme yakından takip edilmeli ve gerektiği zaman uygun nutrisyonel ve medikal destek sağlanmalıdır.

Prematüre bebeklerin optimum büyümesinin, sıklıkla intrauterin oranlara eşdeğer olması beklenir (13). 2013 yılında yapılan “The preterm infant multicentre growth study (PreMGS)” çalışmasında prematüre bebeklerin büyüme paterninin intrauterin büyüme ile uyumlu olmasına rağmen fetüs, prematüre ve infant arasında ağırlık artış hızında en fazla sapmanın term olmadan hemen önceki evre, yani 37-40. haftalar arasında olduğu belirtilmiştir (16). Prematüre bebekler, term bebeklerin aksine bu evrede daha hızlı bir büyüme gerçekleştirirler. Farklı çalışmalarda da benzer bulguların elde edilmesi, geç fetal ve infant arasındaki büyüme çizelgelerinde yumuşak bir geçişi destekleyen kanıtların olduğunu doğrular (25, 26).

Erken doğmuş bebeklerin ideal büyüme patterni tanımlanmamıştır. Günümüzde prematüre bebeklerde büyümenin değerlendirilmesinde; büyüme hızının hesaplanması, büyüme eğrilerinin kullanımı ve büyüme parametrelerinin izlemi göz önüne alınmaktadır. Büyüme parametrelerini oluşturan ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümü postkonsepsiyonel 40. haftaya göre düzeltilmiş yaşa göre değerlendirilmeli ve ağırlık için 24, boy için 40 ve baş çevresi içinse 18. aya kadar bu şekilde takip edilmelidir (23, 27). Büyük populasyon çalışmalarına göre fetus ve term infantın (WHO Büyüme Standardı'nı referans alan) büyüme modeli temel alınmış ve prematüre bebekler için revize edilerek büyüme eğrileri oluşturulmuştur (28). Diğer

prematüre bebeklerin prematüre bebekler için referans olması, bu bebekler için ideal büyüme standartları belirlenmediğinden ve zamanla değişip, doğum sonrası beslenme ve medikal bakım ile etkileneceğinden ideal olmayabilir (29).

Büyümeyi değerlendirmede vücut kompozisyonunun belirlenmesinin nicelik kadar önemli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (23, 30). Prematüre bebeklerin büyümesini değerlendiren çalışmalar, term bebeklere göre daha az yağsız vücut kitlesi ve daha fazla total vücut yağına sahip olduklarını göstermiştir (31). Vücut kompozisyonunu belirlemek için prematüre bebeklerde indirek (vücut kitle indeksi-ponderal indeksi hesaplanması, deri kıvrım kalınlığı...vs) ve direk (izotop dilusyon, MR..vs) yöntemler bildirilmiştir (30).

### 2.2.1 Büyüme Hızı

Prematüre bebeklerde büyümenin izlenmesinde önemli parametrelerden biri de büyüme hızıdır. Büyüme hızı hesaplanırken ağırlık artış hızı öncelikli tercih edilirken, boy ve baş çevresinin değişimleri de büyümenin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Ağırlık artış hızının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ifade **g/kg/gün** iken, baş çevresi artma ve boy uzama için **cm/hafta** olarak izlenmiştir (32).

Ağırlık artış hızının hesaplanmasında kullanılan iki matematiksel model şunlardır:

**1) 2 noktalı ortalama ağırlık modeli (2-PM):** zaman aralığı ve ortalama ağırlık veya tahmini olarak bölünen zaman aralığı boyunca net ağırlık artış

$$GV = \frac{[1000 \times (W_n - W_1)]}{\left\{ (D_n - D_1) \times \left[ \frac{(W_n + W_1)}{2} \right] \right\}}$$

W = gram cinsinden ağırlık, D = gün, 1 = zaman aralığının başlangıcı,

n = gün olarak zamanın sonu.

## 2) Eksponansiyel model (EM):

$$GV = \frac{[1000 \times \ln \left( \frac{W_n}{W_1} \right)]}{(D_n - D_1)}$$

W = gram cinsinden ağırlık, D = gün, 1 = zaman aralığının başlangıcı,  
n = gün olarak zamanın sonu.

EM, yenidoğan yoğun bakım yatışı boyunca ADDA bebeklerde doğum sonrası büyüme hızını doğru bir şekilde tahmin eder ve kalış süresi, doğum ağırlığı veya kronik akciğer hastalığının varlığından etkilenmez. 2-PM, gerçek büyüme hızının daha az doğru, fakat makul derecede yakın bir tahminini sağlar, ancak doğruluğu, yukarıdaki faktörlerle belirgin şekilde azalır. 2010 da Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre EM, özellikle ÇDDA bebeklerde yaygın olarak bulunan klinik faktörlerden son derece kesin ve etkilenmeyen kolay ve güçlü bir modeldir, böylece klinik yönetim ve yenidoğan büyümesinin incelenmesi için geniş bir uygulama alanına izin verir (33).

Prematüre bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıktan sonra beklenen tahmini büyüme hızları aşağıdaki değerleri hedeflemektedir (34):

- Ağırlık - 15-18 g/kg/gün
- Uzunluk - 1 cm/hafta
- Baş çevresi - 0.7 cm / hafta

### 2.2.2 Z Skor Hesaplama ve İzlemi

Son 10 yılda büyüme eğrilerine dayanarak hesaplanan z skorlarının değişimi de büyümenin değerlendirilmesinde artan oranlarda kullanılmaktadır. Z-skoru (veya standart sapma skoru), bir bireysel ölçümün ortalama ölçüm değerinin üstünde veya altında olduğu standart sapma sayısıdır (23). Belirli bir gebelik yaşı ve cinsiyeti için z-skoru şöyle tanımlanır (35):

$$Z \text{ skor}^* = \frac{(\text{hastanın değeri} - \text{ortalama})}{\text{standart deviasyon}}$$

(\*ağırlık, boy ve baş çevresi için ortalama ve standart deviasyon referans eğrisine göre değerlendirilir.)

Z skorlarının hesaplanabilmesi için ortanca / ortalama standart sapma (SD) değerlerinin hesaplanabileceği bir intrauterin ya da prematüre büyüme referansı gerekir. Literatürde bildirilen z skorlarının hesaplanmasında kullanılan eğriler; 2003'te Fenton, 1969'da Usher ve McLean, 2013'te Fenton ve Kim, Olsen ve ark. 2010'da, Cole ve ark. 1998'de ve Babson 1976 tarafından bildirilen çalışmalardır (32).

### **2.2.3 Büyüme Eğrileri**

Prematüre bebeklerin büyüme eğrileri yapılandırılması iki ana yaklaşımla gerçekleşmiştir: referans eğriler (deskriptif) ve standart eğriler (preskriptif). Preskriptif eğriler zaman ve mekândan bağımsız olarak büyümenin nasıl olması gerektiğini gösterir. Prematüre için ideal maternal ve çevresel koşulların olduğu, anormal büyüme riski düşük olan popülasyonu tanımlar. Deskriptif yaklaşım ise dışlama olmaksızın belirli bir popülasyonun ölçümlerini ülke, bölge gibi belirli bir zaman ve yerde tanımlayan referanslardır. Her iki yaklaşım da büyüme bozukluklarını tespit etmek için farklı sensitivite ve spesifiteye sahiptir; hangi yaklaşımın kullanılması gerektiği halen tartışmalıdır (36).

Prematüre bebeklerde büyümenin izlenmesinde büyüme eğrilerinin ilk kez kullanımına 1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları tarafından intrauterin eğrilerle başlanmış, takip eden yıllarda Babson ve Benda' nın intrauterin-fetal eğrileri gestasyon haftası ve örneklem büyüklüğü genişletilerek 2003 yılında Fenton tarafından yayınlanmıştır (37).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde halen prematüre bebeklerin izleminde en sık tercih edilen büyüme eğrisi olan Fenton fetal -infant büyüme eğrileri 22. haftadan, term sonrası 10. haftaya kadar büyümenin izlenmesine destek olmaktadır. Babson 'nun büyüme grafikleri 50. persantil için makul değerler gösterse de kullanılan örneklem büyüklüğü, gestasyonel yaşın ultrason desteği ile daha net değerlendirilmesi 2003 yılında yayınlanan Fenton eğrilerinin avantajı olmuştur (37).

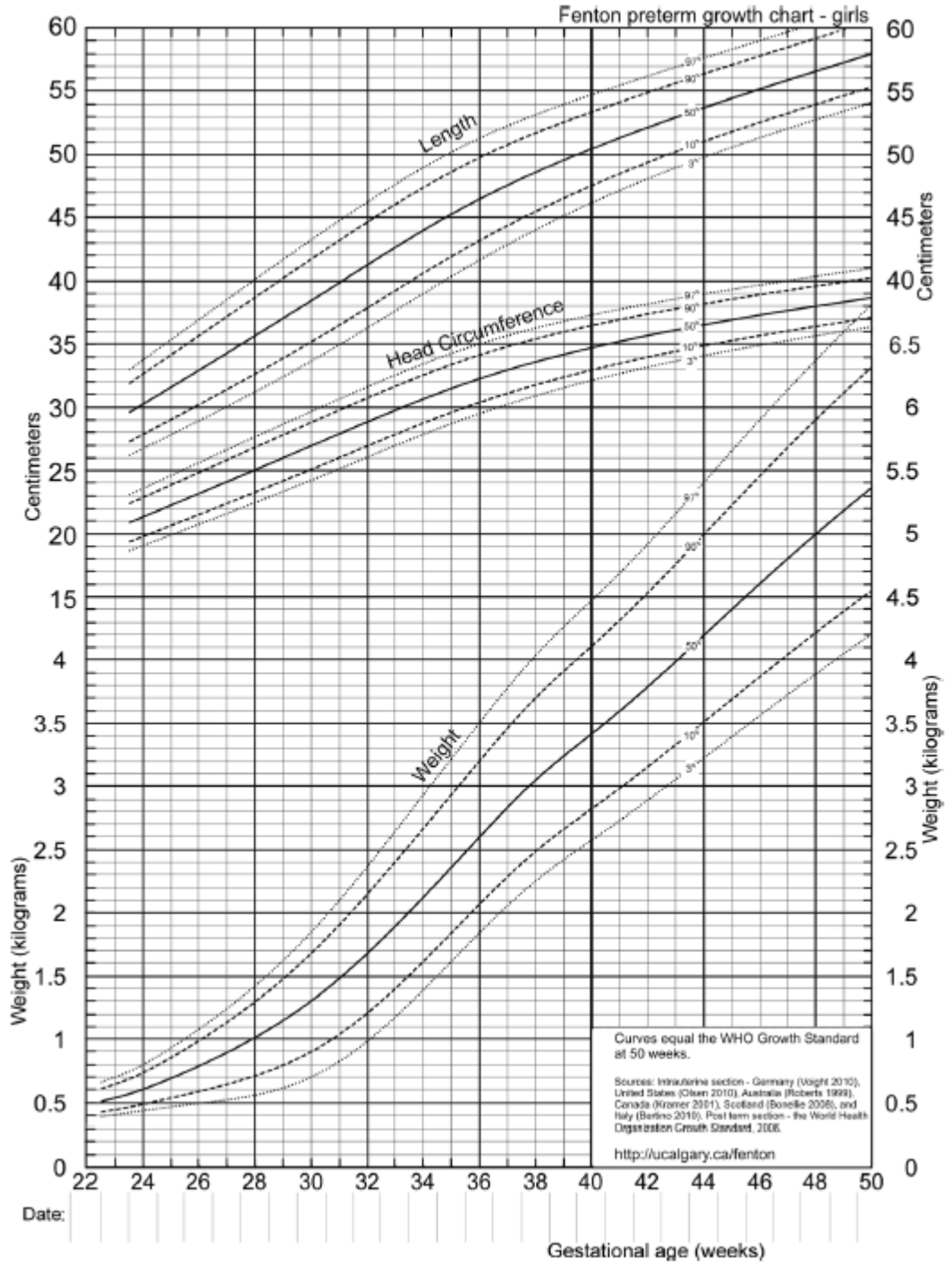
Yayınlandıktan 10 yıl sonra 2013 yılında Fenton eğrileri, yaklaşık 4 milyon infantın dahil edildiği bir dizi ülkeden daha yeni verilerle, gestasyonel yaşın tespit edilmesinde kullanılan yöntemleri genişleterek, WHO Büyüme Standartları'na daha uyumlu ve izlemde bütünlüğü koruyacak şekilde,



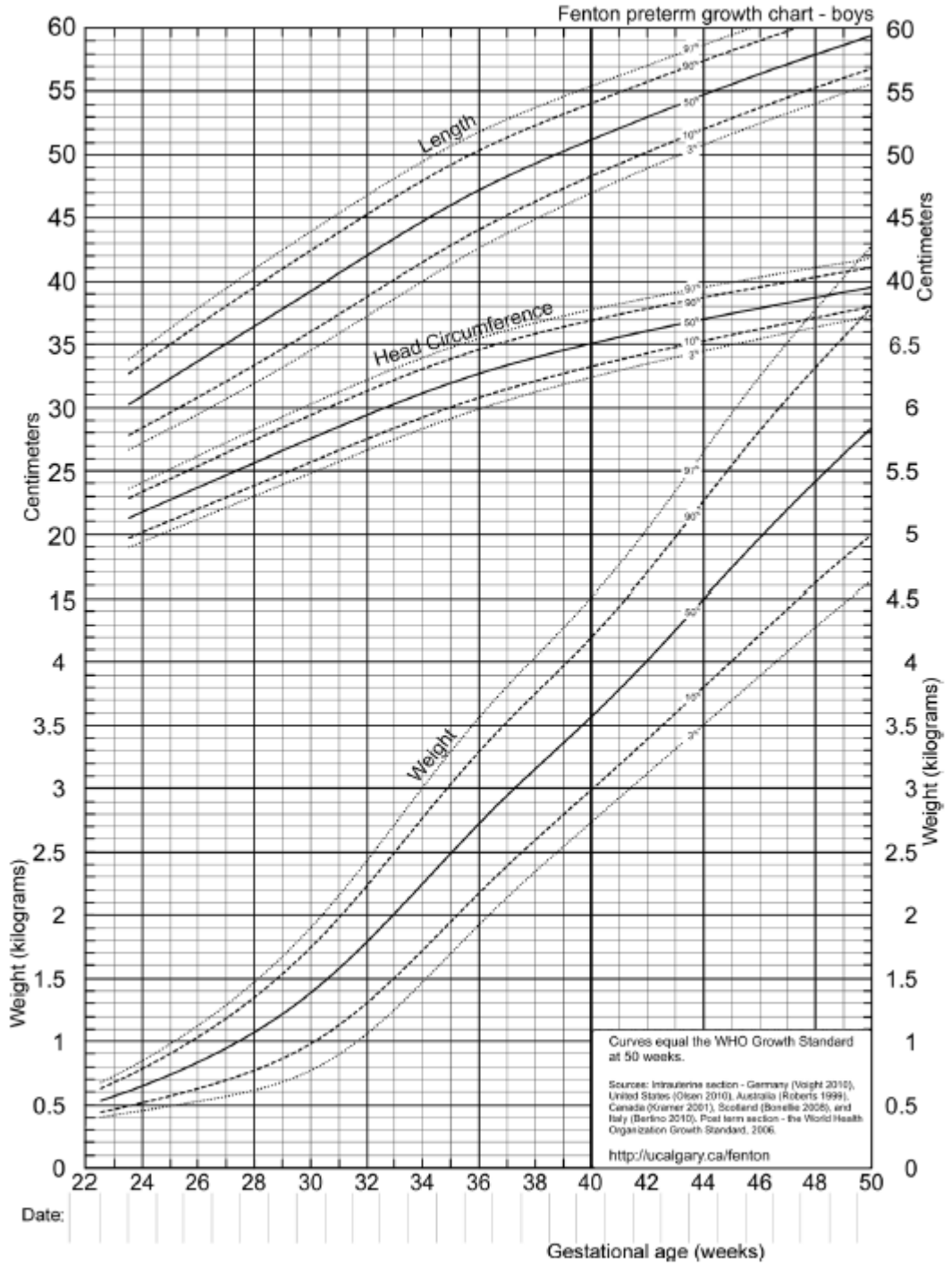
cinsiyete özgü kız ve erkek için ayrı ayrı eğrilerle revize edilmiştir. Prematüre bebekler için tam bir büyüme standardı olarak tanımlanmasa da ünitelerde prematüre büyüme referansı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Şekil 2.2 ve 2.3)(38).

Fenton eğrileri doğumdan sonra büyümenin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmasına rağmen bununla ilgili dikkat çekici endişeler ve sınırlamalar mevcuttur. Özellikle;

- fizyolojik sıvı kaybının gözardı edilmesinin postnatal adaptasyonla uyumu yansıtmaması,
- doğum persantil yüzdesini hedef olarak belirlemenin hızlı ağırlık artışına ve metabolik sonuçlara neden olabileceği,
- 36. gestasyon haftasından sonra doğum anını belirlemede iyi bir metod olarak kabul edilmemesi en önemli kısıtlılıklardır (23, 38, 39).



Şekil 2.2: Kızlar için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi



**Şekil 2.3:** Erkekler için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi

Prematüre bebeklerin büyümesi ile ilgili hala kesin bir standart olmaması, daha önceki eğrilerin kısıtlılıkları; çok merkezli, daha büyük bir örneklemin olduğu, infantın fetüs döneminden postnatal döneme kadar büyümesinin izlendiği çalışmaların gerekliliğini ortaya koydu. Fetüs, yenidoğan ve

prematüre bebeklerin postnatal büyümesini uluslararası olarak standardize etmek amacıyla başlanan 'The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century' (INTERGROWTH-21) projesi 2014 yılında ilk bulgularını yayınladı.

Sekiz farklı coğrafi bölgeden (Amerika Birleşik Devletleri, Çin, İtalya, Kenya, Umman, İngiltere ve Brezilya) seçilen sosyoekonomik olarak sınırlaması olmayan, kanıta dayalı medikal bakımının ve beslenme desteğinin sağlandığı, düşük riske sahip anne adayları 14. gebelik haftasından itibaren takibe alındı. Fetal büyümenin izlemine takiben, doğumda ve sonrasında belirli aralıklarla olmak üzere en az 64. gestasyon haftasına kadar ağırlık, baş çevresi ve boy ölçümleri yapılarak gestasyon haftasına göre cinsiyete özel boy, baş çevresi ve ağırlık standartları ve prematüre bebeklerin postnatal büyüme standartları yayımlandı. Bu projenin temel amacı, erken gebelik ve infant arasındaki büyüme için iyi tanımlanmış standartları belirlemektir (40, 41).

Çalışma popülasyonunun kesitsel olarak alınması ve yalnızca doğum ağırlığı ya da prematüre büyümesi değerlendirilirken belirginleşen istatistiklerin limit değerlerinin bozulmuş fetal büyümeden çok SGA bebekleri tanımlaması INTERGROWTH-21'in sınırlılıklarını oluşturmaktadır (40).

2018 yılında Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prematüre bebeklerde EUBG insidansı ve doğum ağırlığına göre sınıflama Fenton ve INTERGROWTH-21 standartları kullanılarak karşılaştırılmış; insidansların değiştiği bildirilmiştir. Fenton eğrilerine göre EUBG olarak tanımlanan beş vakadan birinin INTERGROWTH-21 standartlarına göre normal aralıkta saptanmıştır. Diğer taraftan INTERGROWTH-21 standartlarına göre SGA olarak değerlendirilen dört vakadan biri Fenton 'a göre normal aralıkta izlenmiştir (39-41). Bu bulgular ışığında prematüre bebeklerde hangi standartın yüksek duyarlılığa sahip olduğunun cevaplanması için uzun vadeli sonuçlara ve mevcut standartları karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalarda kullanılmaya başlanan INTERGROWTH-21 standartlarının uluslararası referans standart olarak kullanılması için zamana ihtiyaç vardır.

Yaşanılan bölge halkının genel özellikleri, genetik potansiyeli, çevresel faktörler ve anne beslenme özellikleri değişkenlik gösterdiğinden büyüme eğrileri de her topluma özgü olmalıdır. Bu gereklilik üzerine Türkiye'ye özgü ilk intrauterin eğriler Ovalı tarafından 1999-2002 yılları arasında doğan, gestasyon haftaları 25-42 arasında değişen 2481 bebeğin taranması ile oluşturulmuştur (42). 2003 yılında yayınlanan bu çalışmadan 8 yıl sonra TND ve Sağlık Bakanlığı'nın çok merkezli çalışması yayınlanmış ancak;  $\leq 25$  GH bebek azlığı ve cinsiyet ayrımı yapmaması kullanılabilirliğini sınırlandırmıştır (42, 43). TND tarafından da ülkemizde prematüre bebeklerde büyümenin izlenmesi için Fenton büyüme eğrilerinin 22. GH'dan 50. GH'ya kadar tercih edilebileceği vurgulanmıştır (27).

### **2.3 EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ**

Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) veya postnatal büyüme yetersizliği; intrauterin büyüme ölçümlerine dayanarak beklenenden daha az olan büyümeyi ifade eder. EUBG, taburculuk sırasında ölçülen büyüme parametrelerinin (ağırlık, boy ve baş çevresi) kullanılan referans ya da standart eğrilerde değerinin  $< 10.$  persantilin altında olması ya da postmenstrual yaşa göre hesaplanan z skorunun  $< -1,28$  in altında olmasıdır (4, 5, 44). Bazı yayınlarda EUBG değerlendirilmesinde doğum ve taburculuk ağırlık z skorunda  $> 1$  azalmanın daha uygun olacağı da belirtilmiştir (5, 45).

Literatür incelendiğinde bu kavram için ekstrauterin büyüme geriliği ya da kısıtlılığı, posnatal büyüme yetersizliği ve zayıf büyüme gibi ifadeler kullanılmıştır. Ayrıca bazı yayınlarda sınıflandırma yapılmış; doğum ve taburculuk z skorları arasındaki farkın  $> 2$  olması "ağır EUBG", 1-2 arasında olması "orta EUBG" olarak tanımlanmıştır (5, 45).

2017 yılında Fenton ve arkadaşları tarafından yayınlanan derlemede prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliğinin değerlendirildiği çalışmaların oranları giderek artmakla beraber; bu hesaplamalarda en sık bildirilen referans çizelgelerin 2003'te Fenton, 2013'te Fenton ve Kim ve 1996'da Alexander ve ark. tarafından yayınlananlar olduğu vurgulanmıştır (32).

### 2.3.1 EUBG'den Etkilenen Popülasyon ve İnsidans

Perinatoloji ve neonatoloji alanındaki güncellemeler, teknolojinin gelişmesi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sunduğu yaşamsal desteklerin artışı ile prematüre bebeklerin mortalitesi üzerine olan kaygılar azalıp, sonuçlar iyileşirken, bu çocukların izlemde büyüme ve gelişme gerilikleri önemli bir sorun haline gelmiştir (3, 46). Bu hassas popülasyon, preterm eylemle beraber hızlı intrauterin büyüme sürecinden ekstrauterin hayata geçer, uterus içerisinde geçireceği üçüncü trimesteri, daha fazla enerji harcayarak hem immatüritesinin getirmiş olduğu sorunlarla mücadele ederek hem de bu ortama uyum sağlamaya çalışarak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde geçirir. Bu sebeple EUBG kuşkusuz tüm prematüre bebeklerin sorunu olmakla beraber çalışmalar özellikle ÇDDA ve ADDA prematüre bebekler üzerinde yoğunlaşmıştır.

EUBG yaşayan bebeklerin çoğu yeterli intrauterin büyümenin göstergesi olarak gestasyonel yaşa göre uygun doğum ağırlığındadır; ancak hastane yatışları sırasında bu büyüme trendini koruyamazlar (4, 47). EUBG çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ile doğan (<1500 g) prematüre bebeklerde sık görülen bir sorun olmakla beraber; hayatta kalan tüm prematüre bebeklerin de önemli morbiditesidir (4, 48-51).

2003 yılında yayınlanan 124 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katıldığı, 1997-2000 yılları arasında 23-34 gestasyon haftaları arasında doğan 23.970 prematüre bebeğin taburculuk sırasında %28'i ağırlığa göre EUBG, %34'ü boyuna göre EUBG ve %16'sı da baş çevresine göre EUBG olarak tespit edilmiştir. Postmenstruel yaşa göre ağırlığı 10 persantilden daha az taburcu olan bebeklerin yüzdesi, 23 haftada doğan bebeklerde %71 iken, 34 gestasyonel haftasında doğanlarda %23'e kadar düşmüştür (4).

İsrail'de yapılan 23-32 gestasyonel haftalar arasında doğmuş ve postmenstruel yaşa göre 40 hafta ve öncesinde taburcu edilmiş 13.531 ÇDDA prematüre bebeğin dahil olduğu çalışma da 1091 (%8,1) bebek şiddetli EUBG, 4800 bebek ise (%35,5) hafif EUBG olarak tanımlanmıştır (5).

Vermont Oxford Network veri tabanındaki 2000-2013 yılları arasında 501 ile 1500 g arasında doğum ağırlığına sahip olan 362.833 bebeğin tarandığı

çalışmada 2000'den 2013'e kadar taburculukta EUBG olan bebeklerin yüzdesi %64,5'ten %50,3'e düşmüştür; postnatal şiddetli EUBG olan bebeklerin yüzdesi %39,8'den %27,5'e gerilemiştir (52).

Ülkemizdeki verilere bakıldığında; Diyarbakır Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde yapılan 32 haftanın altında ya da 1500 g altında olan bebeklerin dahil edildiği çalışmada EUBG oranı %37 olarak bildirilmiştir(53). 2017 de Şenol ve arkadaşları tarafından yayınlanan 1500 g altı ya da 33 haftanın altındaki 109 bebeğin izlendiği başka bir çalışmada ise EUBG oranı %75 olarak saptanmıştır (54).

EUBG tanımlarındaki farklılıklar, kullanılan referans standartları, farklı ünite ve protokollerin varlığı, çalışılan popülasyonların farklılığı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırırsa da, doğum sonrası büyümenin zayıf olması özellikle ÇDDA bebekleri için ciddi ve neredeyse evrensel bir sorun olduğu açıktır.

### **2.3.2 EUBG'nin Patofizyoloji**

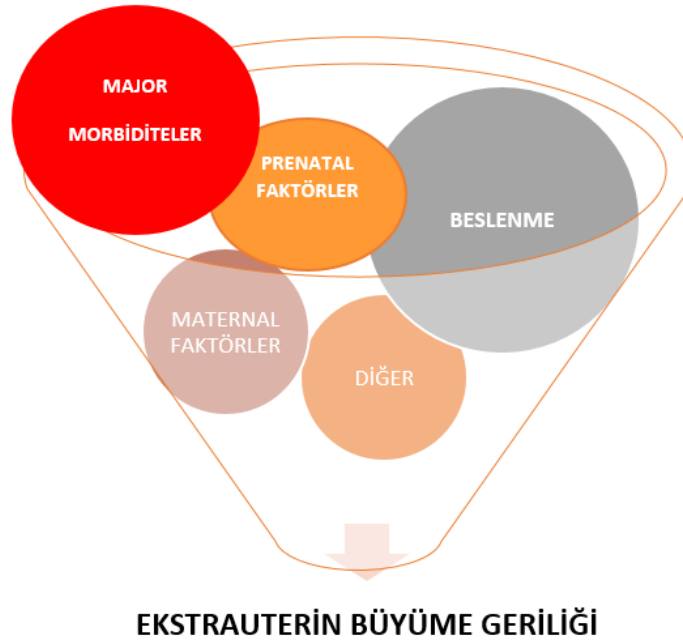
Büyüme, organizmayı hayatta kalmak ve çoğalmak için hazırlayan genetik, hormonal, nutrisyonel ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimidir. Prematüre bebeklerde ise immatüritenin beraberinde getirdiği zorluklar ve ekstrauterin hayata uyum çabası bu süreci daha da komplike hale getirir (55, 56).

EUBG gelişiminde; prematürenin beraberinde getirdiği emme ve yutma yetersizlikleri, intestinal motilitenin azlığı veya olmayışı, önemli metabolik yolların aktifleşmemesi dışında enerji ihtiyacını etkileyen morbiditeler, merkezi sinir sistemi hasarı, endokrin anormallikler, besin metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımını gibi birçok faktör suçlansa da en büyük sorumlu yaşamın ilk haftalarında sunulan yetersiz/suboptimal besin desteği olarak bildirilmiştir (9, 57). Artan enerji ihtiyacı, sunulan kalori ve protein desteğinin yetersizliği ile kümülatif bir açık ortaya çıkmakta ve süreç önlenemez duruma gelmektedir.

## 2.4 EUBG GELİŞİMİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Son yirmi yılda prematüre bebeklerde EUBG ve risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; nutrisyonel faktörler-uygulama farklılıkları, eşlik eden morbidite, hastalık şiddeti ve uygulanan medikal ve destekleyici yaklaşım seçimi, prenatal/maternal faktörler, cinsiyet, uzun vadeli izlemde nörogelişimsel parametreler, adolesan ve erişkin dönemde büyüme ve komorbidite (obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom vs.) ve izlemde aile / klinisyen eğitimi gibi uygulamaların etkisi gibi sayısız değişken ile ilişki incelenmiştir. 2019 yılında Çin de yapılan bir çalışmada EUBG olan ve olmayan prematüre bebekler arasındaki mikrobiyotanın farkı değerlendirilmiştir (43).

Literatürde EUBG ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri başlıklar altında detaylı incelenmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: EUBG gelişiminde etkili risk faktörleri

### 2.4.1 Beslenme

Yeterli beslenmenin büyümeyi teşvik etmek için temel olduğu ve postnatal büyümenin gelişimi için çok önemli olabileceği bilinmektedir. Prematüre bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında parenteral-



enteral beslenme aşamalarında oluşan yetersizlik büyümei etkileyen protein ve enerji eksikliği ile sonuçlanacaktır.

Prematüre bebeklerin beslenme aşamalarını aşağıdaki şekilde ifade edebiliriz:(58-62)

1. Posnatal ilk birkaç haftada, bebekler en hassas olduğunda, erken agresif nutrisyon (akut aşamada)
2. Bebeklerin genellikle yavaş yavaş tam enteral beslenmeye ilerletildiği, ancak potansiyel olarak önemli miktarda büyümesi için bir fırsat teşkil edebilecek için ara dönem için güçlendirilmiş insan sütü veya prematüre formülü (ara bakım dönemi)
3. Taburculuk sonrası aşama

2001 yılında Embleton ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada  $\leq 34$  gestasyon haftası (GH) ve  $\leq 1750$  g olan 105 prematüre bebeğin 6 ay süre ile prospektif olarak nutrisyonel defisitleri gözlemlenmiş ve yaşamın ilk haftasının sonunda, gerçek protein ve enerji açıkları  $\geq 12$ g protein / kg ve 300 kcal / kg olarak bildirmişlerdir. Hem kalori hem de protein alımında giderek artan eksiklik taburcu olana kadar devam etmiştir. Bu çalışmanın klinik olarak anlamlı bulgusu, mevcut önerilen beslenme alımı standardının birikmiş kalori açığının yerine konması için yetersiz olduğudur. Önerilen kaloriyi alan prematüre bebekler her zaman beklendiği gibi ağırlık almamışlardır. Bu çalışmada büyümedeki değişimin %45 i kümülatif enerji açığı ile açıklanmıştır (9).

Radmacher ve arkadaşları tarafından yapılan  $< 29$  GH ve  $< 1,000$  g doğan 221 prematüre bebek retrospektif olarak incelenmiş; EUBG olan ve olmayan grupta da ortalama enerji alımı 120 kcal / kg / gün'e ulaşmamış, ancak EUBG olan prematüreler olmayanlara göre daha az enerji ve protein almışlardır. Embleton'un çalışması ile kıyaslandığında yoğun bakım ünitelerinde bebeklerin sürekli olarak önerilen kaloriyi almadıklarını gösterirken; EUBG bebeklerinin kronik olarak yetersiz beslendiği bulgularını desteklemektedir (9, 51).

Protein doku ve organ gelişimi için son derece önemli olmasının yanında büyüme için hız sınırlayıcı bir faktördür (63, 64). İntrauterin büyüme

benzer bir ektrauterin büyüme hızına ancak güncel rehberlerin önerileri doğrultusunda Tablo 2.3 'de gösterilen enerji ve protein hedefleri doğrultusunda geçilebilir.

Anne sütü ile beslenmenin preterm bebek beslenmesi için ideal seçim olduğu ve bu bebekleri nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) ve sepsise karşı koruduğunu ve mortaliteyi doz bağımlı azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (63, 65-68). Ancak takviye edilmemiş insan sütü, çok erken yaştaki bebeklerin büyümesini ve yağsız vücut kitle birikimini destekleyecek proteini sağlama açısından yetersizdir.

Prematüre bebeklerin protein gereksinimini belirlemek için tasarlanan çalışmalarda protein alımı ve büyüme arasındaki yakın ilişki gösterilmiş; yavaş ağırlık artışı ile düşük protein alımı arasındaki ilişki belgelenmiştir (64, 69).

2006 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmada standart güçlendirme ve ayarlanabilir güçlendirme ile anne sütü veya donör anne sütü alan 26-34 GH arasındaki prematüre bebeklerin büyüme sonuçları incelendiğinde ADJ uygulanan bebeklerin ağırlık ve baş çevresi için büyüme hızlarının anlamlı oranda arttığı ve bu değerlerin protein alımı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (70).

Arslanoglu ve ark. prematüre bebeklerde anne sütünün standart güçlendirilme (STD) ve ayarlanabilir güçlendirme (ADJ) sonrası içeriğinin varsayılan protein içeriği ile gerçek (ölçülmüş) protein içeriğini karşılaştırmıştır. STD tarzında takviye yapıldığında gerçek protein alımının tahmin edilenden ortalama 0.5-0.8 g / kg / gün daha düşük saptanmıştır. Bu saptama sonraki dönemde enteral beslenmesi anne sütü olan prematüre bebeklerin anne sütüne uzun dönem protein takviye edilmesi konusunda temel oluşturmuştur (71). Son çalışmalarda <1800 g ve enteral beslenmesi 50-80 ml / kg / gün e ulaşan prematüre bebeklerde kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili EUBG'yi önlemede anne sütü güçlendirilmesi önerilmektedir (63).

**Tablo 2.3:** Yenidoğan ünitelerinde prematüre bebeklerde önerilen enteral enerji ve protein oranları (13, 60, 64, 72)

	<b>AAP<sup>1</sup> 2009</b>	<b>ESPGHAN<sup>2</sup> 2010</b>	<b>Ziegler et al. 2011</b>	<b>TND<sup>3</sup></b>
<b>Enerji (kcal/kg/gün)</b>	105-130	110-135	105-127	120-140
<b>Protein (g/kg/gün)</b>	3,5-4	4.0-4.5 (<1 kg) 3.5-4.0 (1-1.8 kg)	3.9-4.0	3.0-4.0(>1.2kg) 3.5-4.5(<1.2 kg)

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

İtalya'da Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında izlenen  $\leq 34$  GH prematüre 100 bebeğin 50'si erken agresif nutrisyon (EAN) öncesi 50'si ise sonrası değerlendirildi. EUBG'nin taburculukta prevalansı, EAN uygulamasından sonra /önce ağırlıkta (%34 / %66), baş çevresinde (%22 / %42) ve boyda (%20 / %48) göre anlamlı derecede düşüktü (73).

Ehrenkranz ve arkadaşları, 501 ila 1000 g ağırlığındaki 1660 prematüre infanti posnatal 120 gün ya da 2000 g olana kadar izlemiş; hızlı ağırlık alımını daha az parenteral nutrisyon, erken enteral beslenmeye başlama ve erken tam enteral beslenme ile ilişkilendirmişlerdir (59).

Beslenme ve EUBG üzerine yapılmış çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında prematüre bebeklerin beslenmesi üzerine yapılan tüm iyileştirmelere rağmen hala EUBG ın önemli bir sorun olduğu ve önlenemediği açıktır. Gelecekte daha fazla çalışma ile belkide spesifik gruplara özgü beslenme stratejileri (NEK, BPD vs.) ya da kişiselleştirilmiş beslenme planları kullanıma girebilir.

#### **2.4.2 Prenatal Faktörler: Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığı**

Gestasyon haftası, annenin son adet döneminin tarihinden itibaren tamamlanan haftalarla ifade edilir (74). Gebelik haftasının belirlenmesinde son adet öyküsü, fetüsün ultrasonla değerlendirilmesi, yenidoğanda fizik muayene ve nöromüsküler değerlendirme önemlidir. Bu belirleme, intrauterin büyümeyi değerlendirmek, karmaşık gebeliklerde doğum zamanlaması hakkında kararlar almak ve bebeğin klinik seyrini tahmin etmek için kullanılır.

Clark ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları 124 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katıldığı retrospektif çalışmada EUBG'ın hem doğum ağırlığı hem de gestasyonel hafta ile ilişkisini bildirmişlerdir. Prematüre bebeğin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça, EUBG görülme sıklığının arttığını, multivaryasyon analizlerinde EUBG gelişimde en önemli değişkenlerin bu ikili olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada doğum ağırlığına göre SGA olarak değerlendirilen bebeklerin (<10 persantil) taburculuk sırasında da bu durumlarını korudukları görülmüştür (4).

2015 yılında Çin de yapılan gestasyon haftası <34 hafta olan toplam 694 prematüre bebeğin dahil olduğu çalışmada hastalar taburculuk ağırlıklarına göre EUBG olan ve olmayanlar olarak ayrılmış; lojistik regresyon analizi sonuçlarında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş EUBG için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (75).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle in-utero büyüme potansiyelini tam olarak elde edemeyip fetal büyüme kısıtlaması olan bebekleri ifade etmekte olup gelişimi normal olan bebeklerle karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite gelişiminde önemli risk artışı sebebidir. SGA ile aynı bebeklerin çoğunu içerebildiklerinden ilişkili olsalar da aynı değildirler. Fetal ağırlığın <10 persantil altında olması tanımının bazı bebekleri saptamakta yetersiz kalacağı endişesiyle 2018'de bir konsensus yayınlanmıştır (76, 77). Buna göre İUBK tanısı kullanılan büyüme eğrisine göre:

- Doğum ağırlığı < 3 persantil olması veya 5 kriterden en az 3 tanesinin karşılanması ile konur:
- Doğum ağırlığı <10 persantil
- Baş çevresi <10 persantil
- Boy <10 persantil
- İUBK'nın doğum öncesi tanısı
- İUBK ile ilişkili doğum öncesi hastalık öyküsü (örneğin, maternal hipertansiyon, preeklampsi, konjenital enfeksiyon)

Clark ve Garite'nin yaptığı çalışmalarda İUBK olan bebeklerin olmayanlara göre daha fazla morbidite yaşadıkları ve bu bebeklerde EUBG oranlarının

daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 47). 2015 yılında Gao ve arkadaşlarının yaptığı 321 prematüre infantın dahil olduğu çalışmanın çok değişkenli regresyon analizinde İUBK, düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebeliğin EUBG gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (78).

### **2.4.3 Major Morbiditeler**

Prematüre bebeklerde EUBG patofizyolojisi 3 ana başlıkta incelenebilir (Şekil 2.5):



**Şekil 2.5:** EUBG fizyopatolojisi

Bu üç ana mekanizmanın rolü eşlik eden morbiditeye göre değişebilir. Bu morbiditelerin ve beraberinde getirdikleri uygulamaların kalori gereklilikleri (hastalığın metabolik fazına bağlı olarak anabolik veya katabolik) ve besin birikimi (özellikle azot dengesi) üzerindeki etkilerini ayrıntılı şekilde tanımlamak önemlidir (10).

1999 yılında Ehrenkranz ve arkadaşları, ÇDDA prematürelere izledikleri çok merkezli kohort çalışmasında morbiditesi olanların olmayanlara göre daha yavaş ağırlık alımını bildirmişler, yavaş ağırlık artışının ise kronik akciğer hastalığı ya da geç başlangıçlı sepsis için yatkınlık yaratabileceğini öne sürmüşlerdir (59).

NEK, BPD, respiratuar distres sendromu (RDS), ROP, intraventriküler kanama (İVK), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (HA-PDA) ve sepsis gibi prematüre bebeklerin major morbiditeleri ile EUBG ilişkisi şu şekildedir.

#### **2.4.3.1 Nekrotizan Enterokolit**

NEK, şiddetli inflamasyon ile birlikte enterik gaz üreten organizmaların işgali ve bu gazın portal venöz sisteme ve barsak duvarına yayılması ile intestinal mukozanın iskemik nekrozu ile karakterize bir hastalıktır. Erken tanı ve hızlı agresif tedavi ile klinik sonuçlar iyileşmiş olsa da; NEK halen prematürelere için önemli bir morbidite nedenidir. Vakaların yüzde 90'ından fazlası, ÇDDA, <32. gebelik haftasında doğar ve NEK insidansı, artan gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile birlikte azalır (79).

Modifiye Bell evrelemesi, hastalık ciddiyetini intestinal, sistemik, radyolojik ve labaratuvar bulgularına dayanarak tanımlamış ve çalışmalar için standardizasyonu sağlamıştır (80).

NEK fizyopatolojisi gereği enteral beslenme üzerine etkisi başta olmak üzere EUBG geliştirmek açısından daha fazla risk barındırdığından çalışmalarda sıklıkla anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 2019 yılında İspanyol Neonatal Veri Tabanı ndan alınan kayıtlarla <32 hafta ya da <1500 g doğan 21.825 bebeğin dahil olduğu çalışmada NEK, PDA, BPD ve sepsis varlığının büyüme parametreleri üzerine etkisi bağımsız olmakla beraber en büyük etkinin hastalarda NEK varlığında olduğunu bildirildi. NEK, prematüre bebeklerde büyüme parametrelerinde belirgin kötü sonuçlarla ilişkilendirildi (10).

#### **2.4.3.2 Respiratuar Distres Sendromu: Antenatal Steroid ve Sürfaktan Uygulaması**

RDS'nin temel nedeni alveollerin yüzey gerilimini azaltarak stabilizasyonunu sağlayan fosfolipid karışımı olan sürfaktanın eksikliğidir. Tanı ise prematüre bebeğin doğum anından kısa bir süre sonra başlayan, progresif ilerleyen solunum yetmezliği (artan solunum eforu ve oksijen ihtiyacı) ve beraberinde klasik hava bronkogramlarıyla retikülonodüler buzlu cam manzarasının görüldüğü akciğer filmine dayanır (81).

RDS gelişimini önlemek ve şiddetini azaltmak için; antenatal steroid uygulanması, pozitif hava yolu basıncı sağlanması ve ekzojen surfaktan uygulanması önerilmektedir. 2017 yılında yapılan sistematik derlemede preterm doğum riski olan gebelere 23 1/7 hafta ile 34 6/7 haftalarında antenatal steroid uygulanmasının RDS gelişimini belirgin azalttığı gösterilmiştir (82). Birçok rehber antenatal steroid ve pozitif basınçlı non-invaziv mekanik ventilasyona rağmen solunum sıkıntısı devam eden ve FİO<sub>2</sub> (fraksiyone oksijen konsantrasyonu) ihtiyacı  $\geq 40$  ya da apneik olan prematürelere sürfaktan uygulamasını önermektedir (83). Sürfaktan replasman tedavisinin prematüre bebeklerde RDS mortalitesi ve morbiditeyi azaltmada etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (84).

Prematüre bebeklerin bu önemli morbiditesinin insidansı; 2018 yılında Kore'de yapılan 2799 ÇDDA prematüre infantın izlendiği çalışmada EUBG gelişen grupta gelişmeyene göre anlamlı derecede fazlaydı (85). Tayvan Ulusal Prematüre Takip Veri Tabanı bilgilerine dayanarak 2007-2011 yıllarında doğan <37 GH ve <1500 g altı prematürelerin 6, 12 ve 24. aylarında kontrole çağrıldıkları bir diğer çalışmada; RDS'li ADDA bebeklere sürfaktan tedavisi uygulanmasının taburculuk sonrası EUBG gelişmesinde koruyucu bir faktör olduğunu gösterilmiştir (86).

#### **2.4.3.3 Bronkopulmoner Displazi: Mekanik Ventilatör Desteği ve Postnatal Steroid Uygulanması**

Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı ya da BPD, prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanan respiratuar hastalıklarının en önemlilerinden biridir. BPD hastalık şiddeti 2001 National Institute of Child Health and Human Development Workshop'unda gestasyon haftası ve posmenstrual yaşa göre sınıflandırılmıştır (87).

**Tablo 2.4:** BPD tanı kriterleri (87)

<b>Gestasyon Haftası</b>		
	<b>&lt;32 GH</b>	<b>≥32 GH</b>
<b>Değerlendirme zamanı</b>	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi erkense	>28. gün -<56. gün veya taburculukta hangisi erkense
<b>En az 28 gün %21'den fazla oksijen ile tedavi edilmiş olmak ve</b>		
<b>Hafif BPD</b>	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi erkense <b>oda havasında</b>	PN 56. gün ya da taburculukta hangisi erkense <b>oda havasında</b>
<b>Orta BPD</b>	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi erkense <b>&lt;%30 O2 ihtiyacı</b>	PN 56. gün ya da taburcu olurken hangisi erkense <b>&lt;%30 O2 ihtiyacı</b>
<b>Ağır BPD</b>	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi erkense <b>≥%30 O2 ya da pozitif basınç ihtiyacı PPV/CPAP</b>	PN 56. gün ya da taburcu olurken hangisi erkense <b>≥%30 O2 ya da pozitif basınç ihtiyacı PPV/CPAP</b>

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada, <27 GH olan ADDA bebeklerde erken enerji ve protein alanlarda BPD anlamlı şekilde daha düşük bildirilmiştir (88). 2003 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, <29 GH prematüre bebeklerde EUBG gelişenlerde BPD görülme oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (51). Clark ve arkadaşları tarafından yapılan 24.371 prematurenin takip edildiği çalışmada EUBG gelişiminde yaşamın ilk günü mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane yatışı sırasında posnatal steroid maruziyeti bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (4).

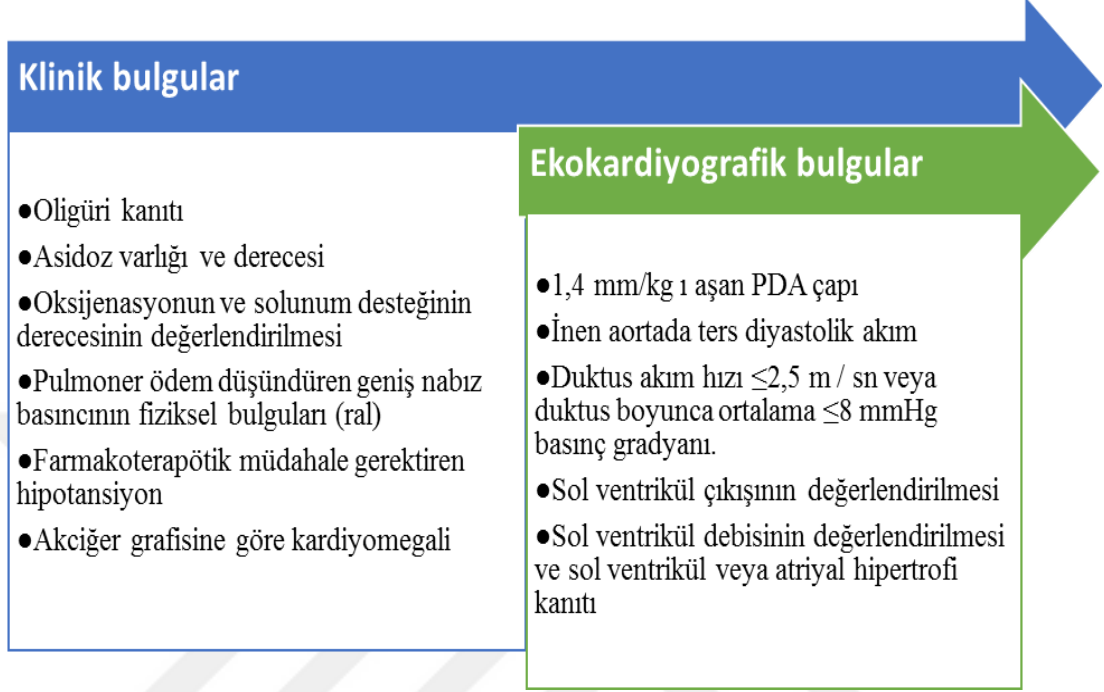
#### **2.4.3.4 Patent Duktus Arteriozus**

Patent duktus arteriosus, pulmoner arter ve aort arasındaki fetal şantın doğumdan sonra da devam etmesidir. Düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı PDA riskini artırır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (DA <1500 g), PDA insidansı yaklaşık yüzde 30'dur (49).

PDA tanısı genellikle karakteristik klinik bulgularından şüphelenilerek yapılırsa da pratikte, HA-PDA tanısını koyabilmek, şiddetini sınıflandırmak ve



tedavi kararını verebilmek için hem klinik bulguları hem de ekokardiyografik ölçümler kullanılır (89).



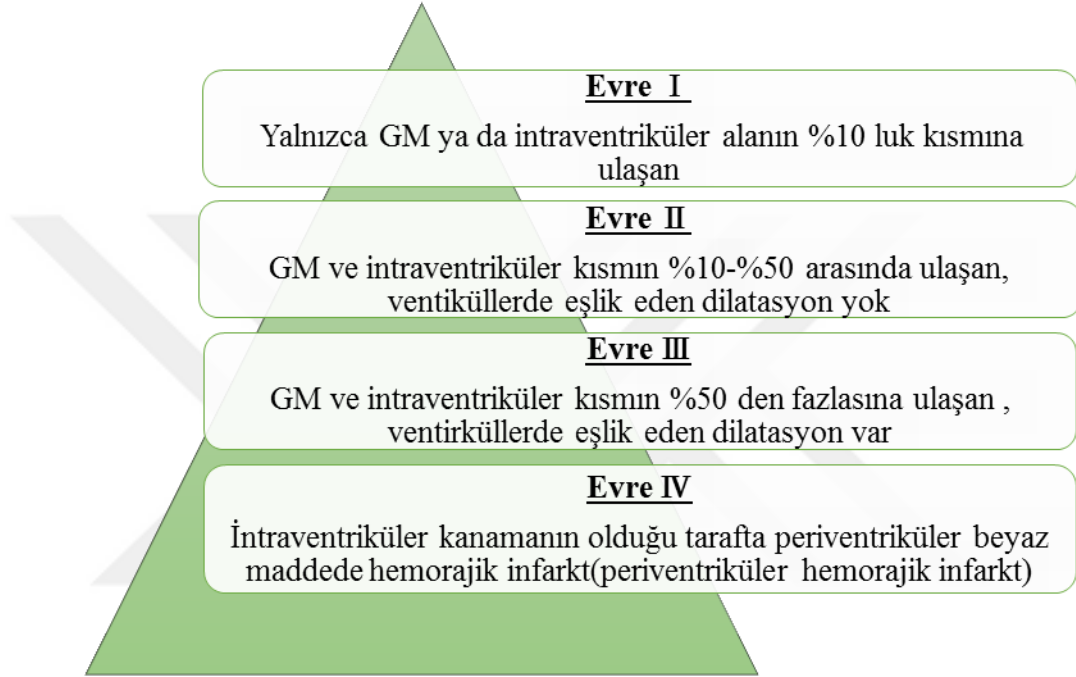
**Şekil 2.6:** PDA klinik ve ekokardiyografik bulguları (89-91)

PDA'nın prematüre bebeklerde akciğer ödemi, BPD, NEK, kalp yetmezliği, İVK gelişme riski ile mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacını arttırdığı gösterilmiştir (92-95). Bunların dışında ilişkilendirildiği bir diğer klinik sonuç da EUBG gelişimidir. 2019 yılında Min Lee ve arkadaşları tarafından 2799 ÇDDA infantın tarandığı çalışmada EUBG gelişen grupta PDA sıklığı gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede artmış olarak bildirilmiştir (85).

#### **2.4.3.5 İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi**

Prematüre bebeklerde germinal matriksin immatüritesine bağlı yapısal destek eksikliği ve bozulmuş beyin kan akımı bozukluklarının (hipoksi-iskemi sonrası reperfüzyon, bozulmuş beyin oto-regülasyonu, artmış arter kan akımı ve venöz basınç vs. etkisi ile) etkisi ile germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama gözlenmesi sıktır (96). Birçok çalışmada gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça İVK görülme sıklığı ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (97, 98).

İVK'nın evrelemesi; ultrason yardımıyla gözlenen kanama alanının yayılımına (germinal matrikse sınırlı ya da lateral ventriküle uzanan), parankimi etkilemesine ve ventriküler distansiyona neden olup olmadığına göre sınıflandırılır (99). Evre 3 ve 4 İVK beyaz madde hasarı yaratıp ileri dönemde periventriküler fokal nekrozun kistik oluşumu ile karakterize periventriküler lökomalaziye neden olur (100).



**Şekil 2.7:** Kraniyal ultrasonografi bulgularına göre İVK Volpe sınıflaması (99)

Uzun dönemde ciddi nörolojik sonuçlara yol açabilen İVK'nın ÇDDA infantların büyümesinde anlamlı rol oynadığı bildirilmiştir (101). Başka bir çalışmada ise EUBG gelişen SGA bebeklerde EUBG gelişmeyenlere göre periventriküler lökomalazinin daha sık gözleendiği saptanmıştır (85).

#### **2.4.3.6 Prematüre Retinopatisi**

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde inkomplet retinal vaskülarizasyona bağlı gelişen çocukluk çağında ciddi görme sorunlarına neden olabilen retinal damarların anormal proliferasyonudur. Prematürenin çoğu morbiditesi gibi gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça insidans ve şiddeti artar (102).

ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre hastalığın sınıflaması başta vasküler proliferasyonuna ve yerleşim yerine göre sınıflandırılmıştır (102, 103). Hastalığın yeri, optik diskin etrafında birbirini çevreleyen üç bölgeye göre belirlenir. Tablo 2.5'da ise evre ve zon açıklamaları verilmiştir.

**Tablo 2.5:** ROP zon ve evre açıklamaları (103)

Zon	Evre
<b>Zon I:</b> <b>Göz arka kutbunun santral zonu</b>	<b>Evre 1:</b> Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı
<b>Zon II:</b> <b>Yarı çapı optik sinir- nazal ora serratia mesafesi olan Zon I dışında kalan alan</b>	<b>Evre 2:</b> Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı
<b>Zon III:</b> <b>Temporal alanda hilal şeklinde kalan alan</b>	<b>Evre 3:</b> Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
	<b>Evre 4:</b> Parsiyel retinal ayrılma
	<b>4A:</b> Makula tutulumu yok
	<b>4B:</b> Makula tutulumu var
	<b>Evre 5:</b> Total retina dekolmanı

2016 yılında, 23-30 GH arası doğan 2521 prematürein bebeğin dahil edildiği kohort çalışmasında, her dereceden ROP gelişen bebekler ROP geliştirmeyen bebeklere göre daha düşük büyüme oranları göstermiştir (104).

#### 2.4.3.7 Sepsis

Yenidoğan sepsisi, prematüre ve ÇDDA infantlarda mortalite ve morbiditenin major nedeni olmayı sürdürmektedir. Sepsis tanısı, ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konulur. Spesifik bir belirtecin olmayışı, benzer bulgulara neden olan kliniklerin varlığı tanıyı zorlaştırmaktadır (105, 106).

Patojen bir bakterinin kan kültüründen izolasyonu, yenidoğan sepsisinin tanısını doğrulayan tek yöntem olmakla beraber; kan kültürlerinde gecikme, yanlış negatiflik ya da klinik olarak kötüye giderken kan kültürü negatif olan bebekler için klinik değerlendirmeye, sonraki laboratuvar testlerine ve hastanın seyrine dayanarak "şüpheli sepsis" teşhisi konulabilir. Bulguları açıklayan alternatif bir tanı koymadıkça klinik olarak

sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda antibiyotik tedavisi başlanarak hastanın izleme alınması güvenli alanda kalınmasını sağlar (106, 107).

2003 yılında Radmacher ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada <29 GH ve <1.000 g doğan 221 bebek retrospektif olarak taranmış ve EUBG gelişmiş grupta sepsis sıklığı artmış olarak bildirilmiştir (51).

#### **2.4.3.8 Hipotansiyon ve İnotrop Kullanımı**

Prematüre bebekler için uzlaşmış ve yaygın kullanılan bir hipotansiyon tanımı yoktur (108). Farklı kaynaklara göre değişen tanım için ortalama kan basıncının (MAP) gebelik haftasının altında (ör., gebelik yaşı 29 hafta ise ortalama kan basıncı <29 mmHg) veya gebelik haftasına göre <3. veya 10.persentil olması ve organ kan akımı otoregülasyonunun ve doku perfüzyonunun bozulduğu kan basıncı en sık kullanılan tanımlamalardır (108-110).

Sepsis, NEK, şok, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, erken postnatal geçiş dönemi, HA-PDA, hipovolemi gibi durumlarda ortaya çıkan hipotansiyon ve tedavisi için inotrop ajan kullanımı (adrenalin, dobutamin, milrinon vs.) da EUBG ile ilişkilendirilmiştir. Radmacher ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları <1000 g ve <29 GH 221 prematüre infantın tarandığı çalışmada EUBG olan grupta hipotansiyon daha sık bulunmuştur (51).

#### **2.4.4 Maternal Faktörler**

Anne adayının doğum öncesi/sonrası psiko-sosyal ve medikal durumu, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, beslenmesi ve eğitim düzeyi; prematüre bebeklerin karmaşık ve zorlu büyüme sürecini kuşkusuz etkileyecektir.

2010 yılında Amsterdam Born Children and their Development (ABCD study) çalışması kapsamında gebeliğin hipertansif bozuklukları (hypertensive disorders in pregnancy HDP) tanısı almış hastalar izleme alınmış ve postnatal dönemde infantların 14. aya kadar düzenli aralıklarla boy ve ağırlıkları ölçülmüştür. Gestasyonel hipertansiyon ile boy ve ağırlık için büyüme hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (111).

2019 yılında Taiwan'da yapılan 2124 ÇDDA infantın dahil edildiği çalışmada düzeltilmiş yaşlarına göre 24. ayda görülen bebeklerin annelerinin yüksek eğitim düzeyine sahip (lise ve üzeri) olması taburculuk sonrası büyüme geriliğini azaltan bir faktör olarak tanımlanmıştır (86).

#### **2.4.5 Diğer**

Literatürde özellikle ÇDDA bebekler başta olmak üzere prematüre bebekler için; erkek cinsiyet, hastane yatış süresi, başlangıç ağırlık kaybı süresi, hastane dışı doğum sonrası sevk, annenin gebelik sırasında transferi, kültürel, etnik ve çevresel faktörler büyümeyi etkileyerek EUBG gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir (7, 86, 101, 112-115).

Standartların belirsizliği, gelişen teknoloji ile birlikte yenilenen ve her geçen gün artan uygulama ve medikasyon işlemleri etrafında büyümenin karmaşık sürecini tamamlamaya çalışan birçok faktörden etkilenebilen hassas prematüre bebekler için EUBG, yapılan çalışmalar ve alınan önlemler doğrultusunda azalsa da hala önemli bir morbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. Nedenlerin belirlenmesi, önlem alınabilmesi ve uygulamaların gelişmesi için daha geniş çaplı, izleme dayalı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **2.5 EUBG'NİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE ÖNEMİ**

EUBG, yalnızca belli bir referans ya da standarda göre ortalamanın altında kalmayı ifade eden bir sonuç değil, aynı zamanda en başta nörogelişimsel süreç olmak üzere birçok alanda belirleyici önemli bir prognostik göstergedir(116). Büyüme süreci olumsuz ilerleyen prematüre bebek, sonraki çocukluk döneminde kognitif disfonksiyon, öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri açısından yüksek risk altında olabilir (7, 8).

2007-2011 yılları arasında Tayvan'da yapılan çok merkezli kohort çalışmasında <1500 g doğan 1791 prematüre bebek takibe alınmış ve düzeltilmiş 6,12 ve 24. aylarda antropometrik ölçümleri ve Bayley-II Bebek Gelişim Ölçeği ile nörogelişimsel değerlendirilmesi yapılmış. 24 aylık düzeltilmiş yaşlarındaki değerlendirmede %12.9'unda Zihinsel Gelişim Endeksi skoru (Mental Development Index: MDI) (MDI <70) düşük,

%17.8'inde Psikomotor Gelişim Endeksi skoru (Psychomotor Developmental Index: PDI) (PDI <70), %12.7'sinde serebral palsy ve %29.5'inde nörogelişim bozukluğu saptanmıştır. Taburculuk sırasında EUBG, kötü nörogelişimsel sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olarak bildirilmiştir (7).

Dusick ve arkadaşları, 1.151 ÇDDA ve ADDA prematüre infantın izlendiği kohort çalışmasında düzeltilmiş gestasyonel yaşları 18-22 aylık arasında olduğunda nörogelişim ve büyüme sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu hastaların EUBG gelişen kısmında doğum sonrası gelişimde yeterli olanlara göre daha düşük nörogelişimsel test puanları olduğunu ayrıca düşük doğum ağırlığı ve prematüre olmanın dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gelişme riskini iki kat arttırdığını bildirmişlerdir (117).

Erken bebeklik döneminde büyüme bozukluğu, nörogelişimsel gecikme dışında tip II diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi önemli kalıcı morbiditeler ile ilişkilendirilmiştir (9, 118-121). Kritik üçüncü trimesteri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde geçiren prematürein suboptimal beslenmesine sekonder olarak ilerleyen hayatında erişkin başlangıçlı morbidite gelişiminde risk artışı gözlenecektir.



Şekil 2.8: Prematüre bebekte EUBG nedenleri ve sonuçları

Yenidoğan yoğun bakım üniteleri için ise EUBG gelişim oranı bakım ve uygulama kalitesini gösteren ölçüt gibi görülmektedir. Profit ve arkadaşları, büyüme hızını yenidoğan yoğun bakım kalitesinin bir göstergesi olarak bildirdikleri Baby-MONITOR ölçütlerinde bulunan dokuz temel önlemden biri olarak tanımlamışlardır (122). Tüm bu faktörler Şekil 2.8'da özetlenmiştir.

## **2.6 EUBG'NİN ÖNLENMESİ**

Doğum sonrası büyümeyi iyileştirmek, kısıtlamasını önlemek ve hangi grupların risk altında olduğunu ve bireysel bakım planları gerektirdiğini bilmek, EUBG'ın bu uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Mümkün olduğunca erken parenteral beslenmeye başlanması, verilen protein miktarının artırılması, enteral beslenmeye vakit kaybetmeden geçilmesi bu süreçte anne sütünün öncelikli tutulup emzimenin teşvik edilmesi ve anne sütü güçlendiricilerinin unutulmaması gerekir (63, 64, 123, 124). Bunların dışında biyolojik maternal soslere maruz bırakılmanın veya tek bir aile odasının ağırlık alımını iyileştirebileceğini gösteren yayınlarda mevcuttur (125, 126).

Gelecekteki çalışmalarda, potansiyel morbiditeyi önlemek için erken beslenme desteğinin nasıl optimize edileceğini belirlemek ve uzun vadeli morbiditeler geliştiği dönemde, kalori ihtiyacını karşılayabilmenin yanısıra bu sırada kritik organ büyümesini en iyi şekilde nasıl destekleneceğini tanımlamak önemli noktalar olacaktır.

Büyümeyi teşvik etmek için en iyi spesifik kalori bileşimini belirlenmesi, erken doğmuş bebeğin spesifik metabolik ihtiyaçlarını daha iyi karşılayan beslenme rejimlerinin geliştirilmesi, yüksek kalorik alımın daha iyi tolere edilmesi için uygulanabilecek yeni yöntemler ve morbiditelerin etkilerini azaltmak için gerekli tıbbi uygulamalar, izlem programları, eğitimler ve tedavi seçenekleri bu alanda araştırılması gereken alt başlıklardan bazılarıdır.

---

### GEREÇ ve YÖNTEM

---

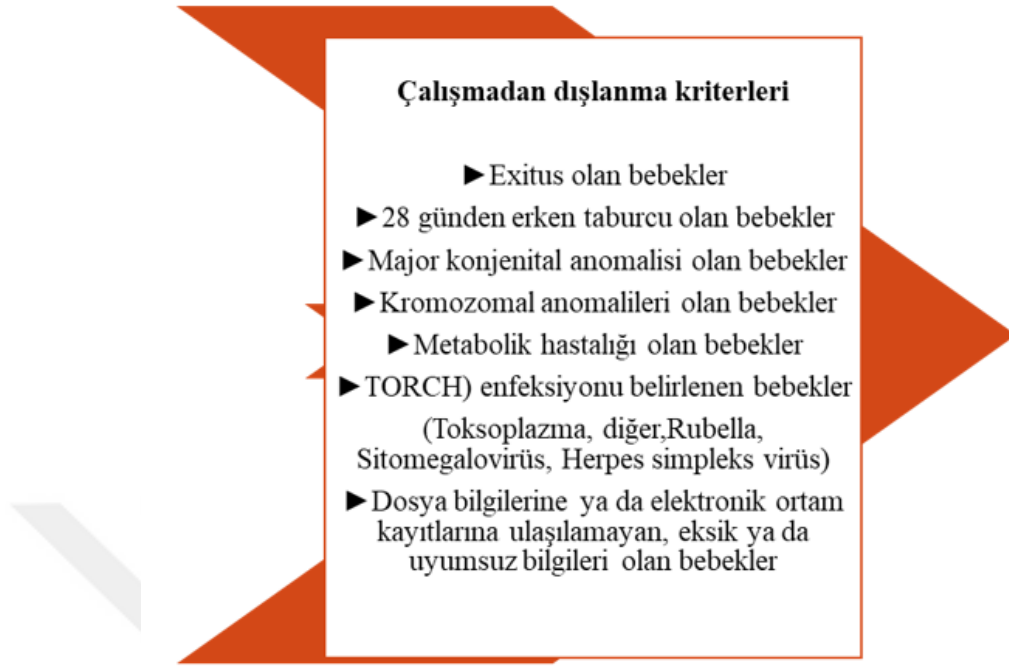
Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 25 Aralık 2016 – 25 Aralık 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş gestasyon haftası 32 hafta ve altında olan prematüre bebeklerde EUBG sıklığını ve bu durumun ortaya çıkmasında etkili klinik faktörleri belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Retrospektif, tek merkezli ve kesitsel olarak tasarlanan araştırmamıza alınan hastalara takip ve tedavi süreçleri boyunca hekimlerinin kararı dışında ekstra bir tetkik istenmemiş, işlem veya tedavi uygulanmamıştır. Araştırma protokolü, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 27 Şubat 2019 tarihli ve 2019/0067 karar numaralı yazısı ile onaylanmıştır (**Ek B Etik Kurul Onam Formu**).

#### **Çalışmaya grubunun belirlenmesi**

25 Aralık 2016 – 25 Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğduktan sonra ya da yaşamın ilk 24 saatinde dış merkezden Yenidoğan Yoğun Bakım Ünite'sine sevk edilmiş olan gestasyon haftası 32 hafta ve altında olan prematüre bebekler çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir.





Şekil 3.1: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Belirtilen zaman aralığında ünitemize 32 gestasyon haftası ve altında 154 hasta kabul edilmiş olup; 34 hasta çalışma kriterlerini karşılamadığından çalışmadan çıkarılmış ve çalışmamız 120 hasta ile tamamlanmıştır.



Şekil 3.2: Çalışma dizaynı

### Hasta verilerinin toplanması

Hasta verileri S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden izin alınarak arşivden alınan hasta

dosya-gözlem formlarının içeriklerinden ve hastane yazılım programı “Nucleus” üzerinden ulaşılan bilgilerle elde edilmiştir.

Hastaların demografik verileri ve majör klinik morbiditeleri (RDS, HA-PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, hipotansiyon-inotrop kullanımı ve sepsis) kaydedildi. Uygulanan ilaç (surfaktan, inotrop ilaçlar ve postnatal steroid) tedavileri, destek tedavi (mekanik ventilasyon, total parenteral nütrisyon) süreleri; hastaların doğum ağırlığını yakalama günleri ve hastanede yatış gün gün sayıları aktarıldı. Ünitimizde çalışan hemşireler tarafından doğum anında ve sonrasındaki ağırlık ölçümleri için 5 g hassasiyetindeki küvöz tartısı ya da SECA® marka tartı kullanıldı. Haftalık baş çevresi ve boy ölçümleri 0.1 cm aralıklı mezuralar ile yine hemşireler tarafından ölçüldü. 28. gün ve taburculuk boy ve baş çevresi ölçümleri için o hafta ölçülen boy ve baş çevresi alındı. Doğumda, postnatal 28.gün ve taburculuktaki antropometrik ölçümler (ağırlık, boy ve baş çevresi) kaydedildi.

Maternal faktörler (Antenatal steroid uygulaması, EMR, koryoamniyonit, GDM, GHT ve annede sigara kullanımı) ile ilgili bilgiler Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hekimlerince doldurulan dosya ve Nucleus kayıtlarından elde edilmiştir. Tüm kayıt, prenatal, natal, postnatal bilgi ve izlemlerin yer aldığı “Çalışma Takip Formu” (**Ek A**) oluşturulmuş ve tüm toplanan veriler her hasta için ayrı formlara kaydedilmiştir.

### **Tanımlar**

**Gestasyon haftası:** Son adet tarihi esas alınmakla birlikte; obstetrik parametreler ve ultrasonografi ile desteklendi. Uyumsuz olan hastalarda Yeni Ballard Skorlaması yapıldı (74).

**Gravida-parite:** Kısa obstetrik öyküde gravida; toplam gebelik sayısını, parite ise daha önceki doğum sayısını ifade etmektedir (127).

**Erken membran rüptürü (EMR):** Uterus kasılması başlamadan önce membranların yırtılması olarak tanımlandı (128).

**Koryoamniyonit (intra-amniyotik enfeksiyon):** Amniyon sıvısını çevreleyen zarların inflamasyonunu ifade eden bu durumun klinik tanısı: başka bir enfeksiyon kaynağı olmadan  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş varlığı ve diğer bulgulardan (anne ve/veya bebekte taşikardi, lökositoz (steroid etkisi

olmadan) ve spekulum muayenesinde uterin hassasiyet ve kötü kokulu vaginal akıntı) en az bir tanesinin daha eşlik etmesi ile konulmuştur (129).

**Gestasyonel diyabet:** İlk olarak gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğu olarak kabul edilmiştir (130).

**Gebelik hipertansiyonu:** Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve kronik hipertansiyon tanısı alan hastalar kabul edilmiştir. Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri veya yeni başlayan hedef organ hasarı belirtileri yokluğunda  $\geq 20$  gebelik haftasında hipertansiyon başlangıcı (sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlanır) olarak kabul edilmiştir. Preeklampsi ise; bu ölçümlere proteinüri ya da hedef organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (131).

**Doğum ağırlığını yakalama günü:** Hastanın doğum ağırlığının üzerine çıkıp birbirini takip eden 3 gün boyunca bu değer altına düşmediği gün kabul edilmiştir.

**RDS:** Prematüre bebeğin doğum anından kısa bir süre sonra başlayan, progresif ilerleyen solunum yetmezliği (artan solunum eforu ve oksijen ihtiyacı) ve bu kliniğe eşlik eden klasik hava bronkogramlarıyla retikülodüler buzlu cam manzarasının görüldüğü akciğer filmi özellikleri ile tanımlanmıştır (81).

**Hipotansiyon ve inotrop kullanımı:** Kan basıncı değerlerinin gestasyon haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama  $< 3.$  persentil veya  $< \%95$  güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanmıştır (132). Hipotansiyon gelişimi ile beraber organ kan akımı otheregölasyonunun ve doku perfüzyonunun bozulduğu ve hastaya inotrop ajanların başlandığı durum kabul edilmiştir.

**HA-PDA:** Çocuk kardiyoloji hekiminin değerlendirmesi eşliğinde Şekil 2.6 de verilen klinik ve ekokardiyografik bulgular varlığı üzerine medikal veya cerrahi tedavi başlanan hastalar kabul edilmiştir (Bakınız Patent duktus arteriozus ve hipotansiyon -inotrop kullanımı).

**İVK:** Şekil: 2.7’de anlatılan kraniyal ultrasonografi bulgularına göre İVK Volpe sınıflaması göre Evre 3-4 olanlar alınmıştır (Bakınız Bölüm - İntraventriküler kanama-periventriküler lökomalazi)

**BPD:** Tablo 2.4 ile belirtilen tanı kriterlerine göre hafif, orta ve ağır hastalar dahil edilmiştir.

**ROP:** Tablo 2.5 ile bildirilmiş evreleme kriterlerine göre evre 2 ve üzeri olan hastalar kabul edilmiştir.

**NEK:** Modifiye Bell evrelemesine göre evre IIA ve üzeri hastalık olarak kabul edilmiştir.

**Sepsis:** Kan kültür/ beyin omurilik sıvısı kültür pozitifliği ve eşlik eden klinik semptomları olan hastalar ya da kültürleri steril sonuçlanıp klinik olarak şüpheli sepsis tanısı alarak en az 5 gün antibiyotik tedavisi alan hastalar kabul edilmiştir.

**Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG):** Taburculuk sırasında ölçülen büyüme parametrelerinin (ağırlık, boy ve baş çevresi) kullanılan referans ya da standart eğrilerde değerinin <10. persentilin altında olması ya da postmenstrual yaşa göre hesaplanan z skorunun < -1,28 in altında olmasıdır (4, 5).

**Z skoru:** Fenton 2013 büyüme eğrileri kız ve erkek için ayrı referans alınarak düzeltilmiş yaşa göre hesaplama yapan <https://peditools.org/growthchart2013/index.php> ve <https://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart> internet siteleri kullanılmıştır.

**SGA:** Gebelik haftasına göre 10. persentilin ya da  $\leq 2$  SD altında doğum ağırlığı olan bebekler olarak kabul edildi.

Ünitemiz beslenme protokolü

Güncel rehberlerin önerileri doğrultusunda ünitemizde özel durumlar haricinde prematüre bebeklere 70-90 cc/kg/gün sıvı vakit kaybetmeden başlanır. Yaşamın ilk günlerindeki bu parenteral beslenmenin içeriği en az 2 g/kg/gün protein, 1 g/kg/gün lipid ve 7 g/kg/gün karbonhidrat olacak şekilde oluşturulur. Toplam sıvı günlük 10-20 ml/kg/gün arttırılarak maksimum 150-200 cc/kg/gün olunca sınırlandırılır. Protein 3,5-4 g/kg/gün ve enerji 110-130 kcal/kg/gün alımı gerçekleşecek şekilde içerik

kontrolü sağlanır. Minimal enteral beslenmeye 10-20 ml/kg' dan anne sütü en fazla 48 saat beklenecek şekilde geçilir. Anne sütü yoksa donör anne sütü önerilmektedir; ancak ünitemiz koşullarında donör anne sütü bulunamadığı için prematüre formül dilüe edilmeden başlanmaktadır. GH <32-34 olan prematüre bebeklerde beslenme için orogastrik sonda tercih edilir. Beslenme intoleransı takip edilerek GH'na göre enteral beslenme kademeli arttırılarak parenteral beslenme kesilir. Tüm <32 GH ve <1800 g altı olan prematüre bebeklerde enteral beslenme günlük 50-80 ml /kg/gün seviyesine ulaştığında anne sütü standart güçlendirmesi başlanır (63). STD güçlendirmede 100 ml anne sütüne ülkemizde bulunan tek multikomponent güçlendirici 'Aptamil Eoprotein' eklenmektedir. Ünitemizde rutin olarak ayrı ayrı her bebeğin protein ihtiyacını göz önüne alan ADJ 'Ayarlanabilir güçlendirme ' metodu uygulanmaktadır (70). STD başlandıktan birkaç gün sonra protein yeterliliği haftada 2 kez BUN (kan üre azotu) seviyesi bakılarak takip edilmekte ve 10-16 mg /dl arasında tutulmaya çalışılmaktadır (133). 10 mg /dl altında BUN değerlerinde ülkemizde protein desteği olarak kullanabileceğimiz 2 ürün bulunmaktadır: 'Protein Supplement' (Nutricia) ve 'Protifar' (Nutricia) (134). Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde STD ve ADJ metodda kullanılan güçlendiriciler ve miktarları Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1:** ADJ Güçlendirmenin Uygulanış Şeması (Arslanoğlu ve ark. 2012 Güncellenmiş ADJ Protokolü)\*(63, 133, 134)

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

\* Bu tabloda; 2006 yılında etkinliği kanıtlanan (70) ve 2012 yılında rafine edilerek güncellenen<sup>(133)</sup> 'ADJ Güçlendirme protokolü ülkemizdeki ürünlere uyarlanmış olarak sunulmaktadır. Ülkemizde multikomponent AS Güçlendiricisi olarak tek ürün bulunmaktadır: Aptamil Eoprotein (Nutricia).

\* Güncellenmiş 2012 ADJ Güçlendirme protokolüne<sup>(133)</sup>; STD 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.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların doğum ve düzeltilmiş yaşa göre postnatal 28. gün ve taburculuktaki antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi için referans olarak 2013 revize Fenton eğrileri kullanılmıştır (Şekil 2.2 ve 2.3). Z skorlarının saptanması için yine Fenton eğrisi referans alınarak hesaplama yapan <https://peditools.org/growthchart2013/index.php> ve <https://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart> web sitelerinden yararlanılmıştır. Büyüme hızları ağırlık için g/kg/gün; boy ve baş çevresi için cm /hafta olarak hesaplanmıştır. Ağırlık artış hızının hesaplanmasında "2 noktalı ortalama ağırlık modeli" tercih edilmiştir. (Bakınız Bölüm 2.2.1 Büyüme hızı)

### **İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde değerler kullanıldı. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenlerdeki değişim Friedman ve Wilcoxon testleri ile incelendi. Değişimin gruplar arasında incelenmesi tekrarlayan ölçümler analizi ile yapıldı. Risk faktör analizinde çoklu adımsal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 25 Aralık 2016 -25 Aralık 2018 tarihleri arasında gestasyon haftası 32 ve altında olup çalışma kriterlerini karşılayan 120 prematüre bebek alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Kırk üç (%35,8) hastanın doğum ağırlığı <1000 g idi. Doğumda 22 (%18,3) hasta SGA olarak saptandı. Hastaların %54,2'si kızdı.

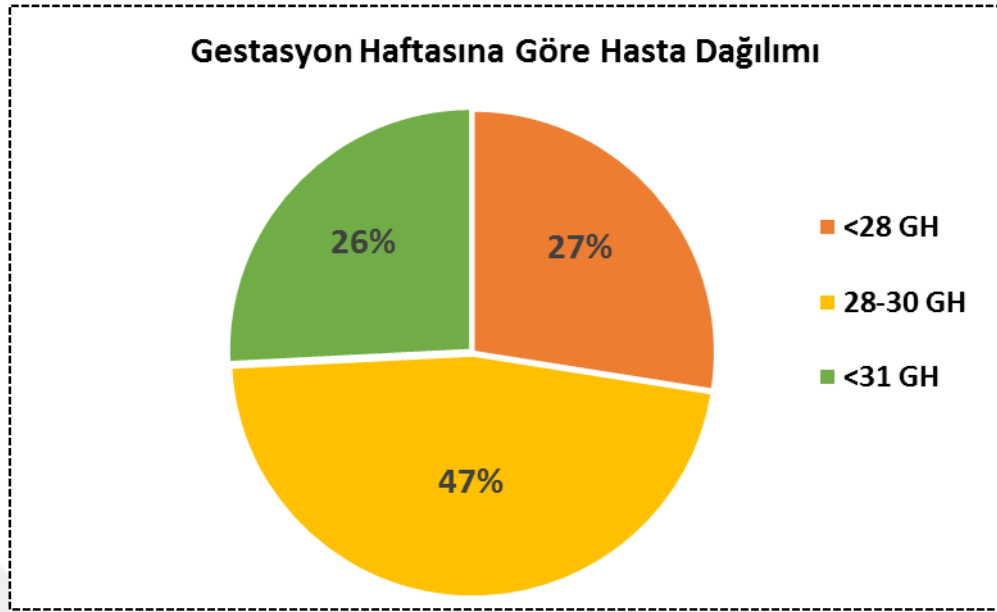
**Tablo 4.1:** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri ve doğum bilgileri

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	55	45,8
	Kız	65	54,2
<b>Doğum ağırlığı</b>	<1000 g	43	35,8
	1000-1500 g	46	38,3
	>1500 g	31	25,8
<b>Haftasına göre doğum ağırlığı</b>	SGA	22	18,3
	AGA	98	81,7
<b>GH<sup>1</sup> dağılımı</b>	<28	33	27,5
	28-30	56	46,7
	<31	31	25,8
	Ort <sup>2</sup>	s.s. <sup>3</sup>	Medyan
<b>Doğum ağırlığı(gram)</b>	1180,13	±384,87	1156
<b>Gestasyon haftası</b>	28,73	±2,31	29
<b>Taburculuk yaşı(hafta)</b>	37,82	±2,96	37

1-GH:Gestasyon haftası 2-Ort:Ortalama 3-S.s.:Standart sapma

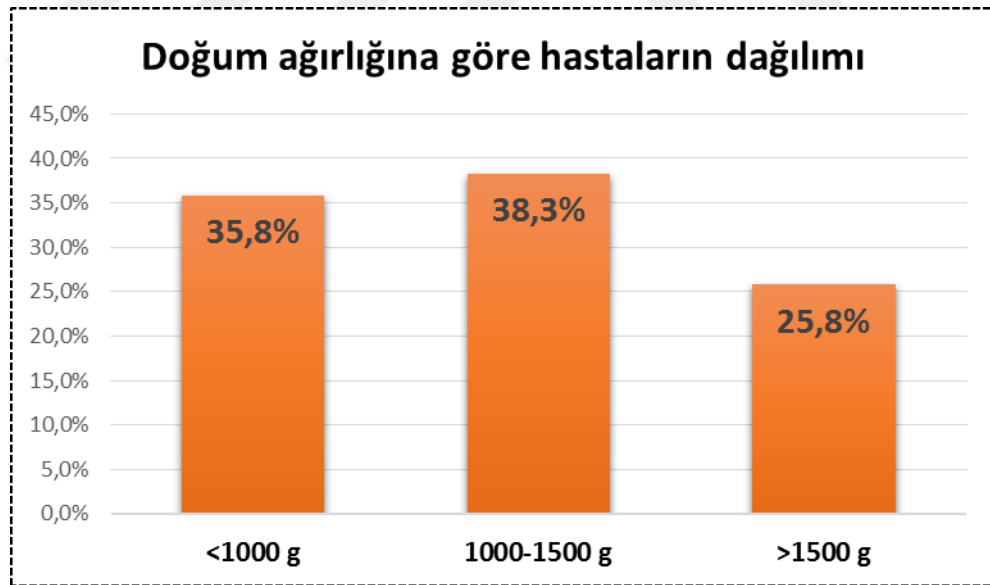
Gestasyon haftalarına göre hasta dağılımı, Şekil 4.1'de izlenmektedir.





**Şekil 4.1:** Çalışmaya alınan hastaların gestasyon haftasına göre dağılımları

Doğum ağırlıklarına göre hasta dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Hastaların %74.1 kısmı ÇDDA olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.2:** Hastaların doğum ağırlığına göre dağılımları

Hastaların maternal özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. En sık gözlenen maternal morbiditeler %35 GHT ve %20,8 EMR idi. Antenatal kortikosteroid %73,3 oranında uygulanmıştı.

**Tablo 4.2:** Hastaların maternal özellikleri

	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Erken membran rüptürü</b>	25	20,8	
<b>Koryoamniyonit</b>	3	2,5	
<b>Gestasyonel diyabet</b>	11	9,2	
<b>Gebelik Hipertansiyonu</b>	42	35	
<b>Annede sigara içiciliği</b>	18	15	
<b>Antenatal steroid uygulaması</b>	88	73,3	
<b>Çoğul gebelik</b>	18	15	
<b>Doğum şekli</b>	NSVY <sup>1</sup>	25	20,8
	C/S <sup>2</sup>	95	79,2
	Ort <sup>3</sup>	s.s. <sup>4</sup>	Medyan
<b>Gravide</b>	2,68	±1,61	2,00
<b>Parite</b>	1,40	±1,10	1,00

1-NSVY:Normal spontan vajinal yol 2-C/S:Sezaryan doğum 3-Ort:Ortalama 4-s.s:Standart sapma

Hastaların morbiditeleri, ortalama klinik uygulama süreleri (mekanik ventilatörde kalma, doğum ağırlığını yakalama, hastane yatış total parenteral beslenme süreleri) ve solunum morbiditesine bağlı surfaktan veya postnatal steroid uygulanan hasta sayıları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. En sık morbiditeler, RDS %69.2, sepsis %55.8 ve BPD %30 oranında saptanmıştır. Postnatal steroid uygulanma oranı %13.3 dür.

**Tablo 4.3:** Hastaların morbiditeleri ve klinik uygulama özellikleri

Morbidite/Klinik uygulama	n	%	
RDS <sup>1</sup>	83	69,1	
HA-PDA <sup>2</sup>	21	17,5	
Hipotansiyon	19	15,8	
Sepsis	66	55,8	
İVK <sup>3</sup>	10	8,3	
BPD <sup>4</sup>	36	30	
NEK <sup>5</sup>	9	7,5	
ROP <sup>6</sup>	21	17,5	
Postnatal steroid uygulaması	16	13,3	
Surfaktan uygulaması	71	59,2	
Uygulama süreleri	Ort <sup>7</sup>	s.s. <sup>8</sup>	Medyan
Mekanik ventilasyon süresi	7,75	±12,91	1,75
Total parenteral nutrisyon süresi	19,97	±12,97	15
Hastanede yatış süresi (gün)	57,22	±30,53	45
Doğum ağırlığını yakalama süresi (gün)	9,45	±3,73	10

1-RDS:Respiratuar distres sendromu 2-HA-PDA:Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus 3-İVK:İntraventriküler kanama 4-BPD:Bronkopulmoner displazi 5-NEK:Nekrotizan enterokolit 6-ROP:Prematüre retinopatisi 7:Ort:Ortalama 8-s.s.:Standart sapma

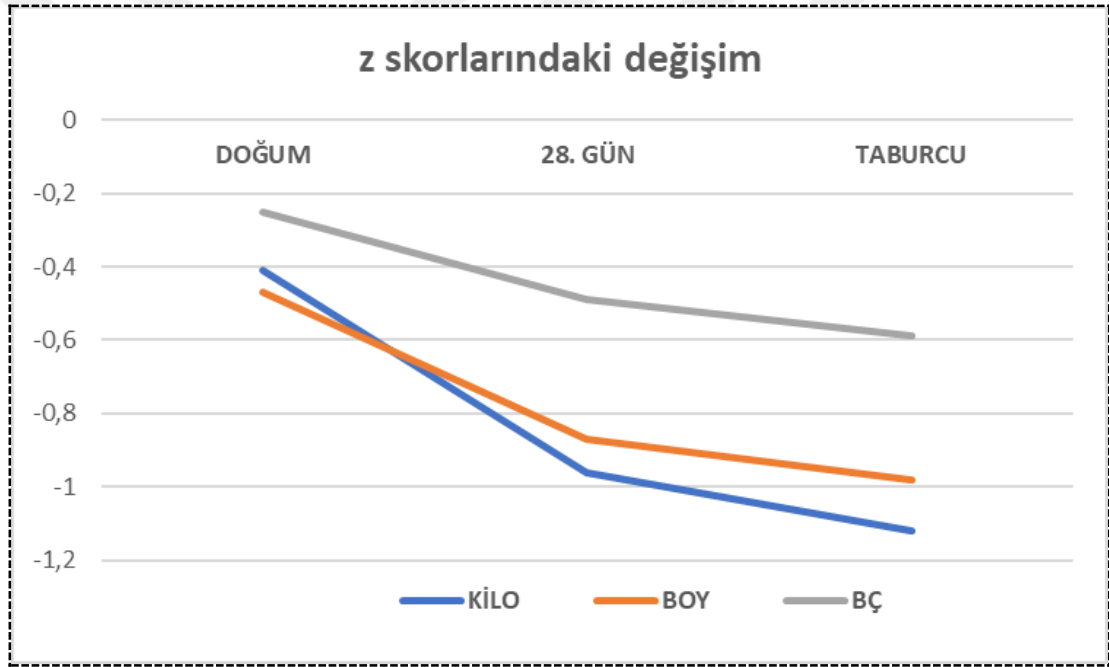
#### 4.1 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM VE BÜYÜME DEĞERLENDİRMESİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR

Hastaların doğum anında, postnatal 28. günde ve taburculukta ölçülen ağırlık, boy, baş çevresi,büyüme hızları ve z skorlarının ortalamaları Tablo 4.4'de verilmiştir. Hastaların doğumda ortalama ağırlığı 1180,13±384,87 gram, ortalama boy 37,31±3,79 cm ve ortalama baş çevresi 26,40±2,84 cm idi. Doğum, 28. gün ve taburculuk z skorları anlamlı olarak birbirinden farklı saptanmıştır (p<0,001). Ağırlık, boy ve baş çevresi z skoru doğumdan taburcu olana kadar düşüş göstermiştir. Büyüme hızları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p<0.05). Z skorlarının değişim eğrisi şekil 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4:** Antropometrik ölçüm, z skor ve büyüme hız ortalamaları

	Doğum		28. gün		Taburculuk		p
	Ort <sup>1</sup>	±s.s. <sup>2</sup>	Ort	±s.s.	Ort	±s.s.	
<b>Ağırlık</b>	1180.1	±384.8	1706.3	±477,86	2501,8	±503,2	<0,001
<b>Ağırlık Z skoru</b>	-0,41	±0,78	-0,96	±0,65	-1,12	±,84	<0,001
<b>Boy (cm)</b>	37,31	±3,79	41,14	±3,62	45,20	±2,97	<0,001
<b>Boy Z skoru</b>	-0,47	±0,79	-0,87	±0,77	-,98	±,94	<0,001
<b>Baş çevresi (cm)</b>	26,40	±2,84	29,07	±2,74	32,19	±1,89	<0,001
<b>Baş çevresi Z skoru</b>	-0,25	±,90	-0,49	±0,77	-,62	±,86	<0,001
<b>Ağırlık artış hızı (g/kg/gün)</b>			13,33	±5,08	12,66	±3,00	0,397 <sup>2</sup>
<b>Boy uzama hızı (cm/hafta)</b>			0,95	±0,37	0,94	±0,28	0,187 <sup>2</sup>
<b>Baş çevresi artış hızı (cm/hafta)</b>			0,67	±0,29	0,70	±0,23	0,088 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Friedman Testi 1-Ort:Ortalama 2-s.s:Standart sapma

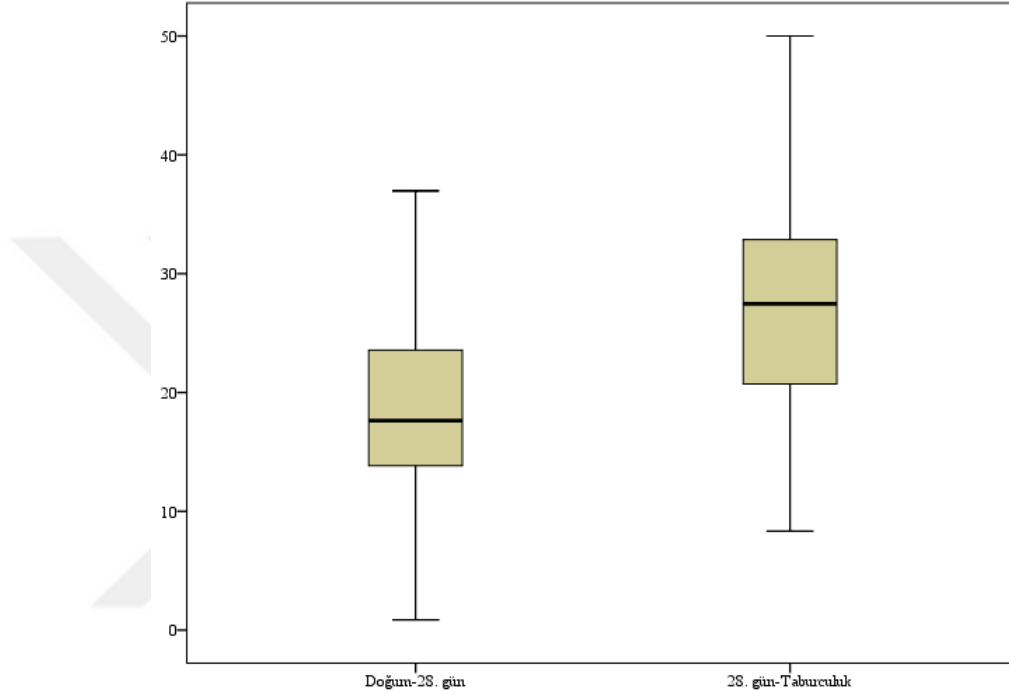
**Şekil 4.3:** Boy, baş çevresi ve ağırlık z skorlarındaki değişim eğrisi

Doğum ile 28. gün arasındaki günlük ağırlık değişimi ile 28. gün ile taburcu olana kadar günlük ağırlık değişimi karşılaştırması Tablo 4.5'de verilmiştir. Buna göre ilk 28 günde günlük ağırlık artışı sonraki günlere göre daha az bulunmuştur. Şekil 4.4'te doğum-28. gün ve 28.gün-taburculuk ağırlık artışları gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Doğum-postnatal 28. gün-taburculuk ortalama ağırlık artışlarının karşılaştırılması (gram olarak)

	Ort <sup>1</sup> ±s.s. <sup>2</sup>	p
<b>Doğum-28. gün ağırlık/günlük</b>	18,62±7,24	
<b>28. gün-taburculuk ağırlık/günlük</b>	26,23±11,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>Doğum-taburculuk ağırlık değişimi</b>	1313,24±708,79	

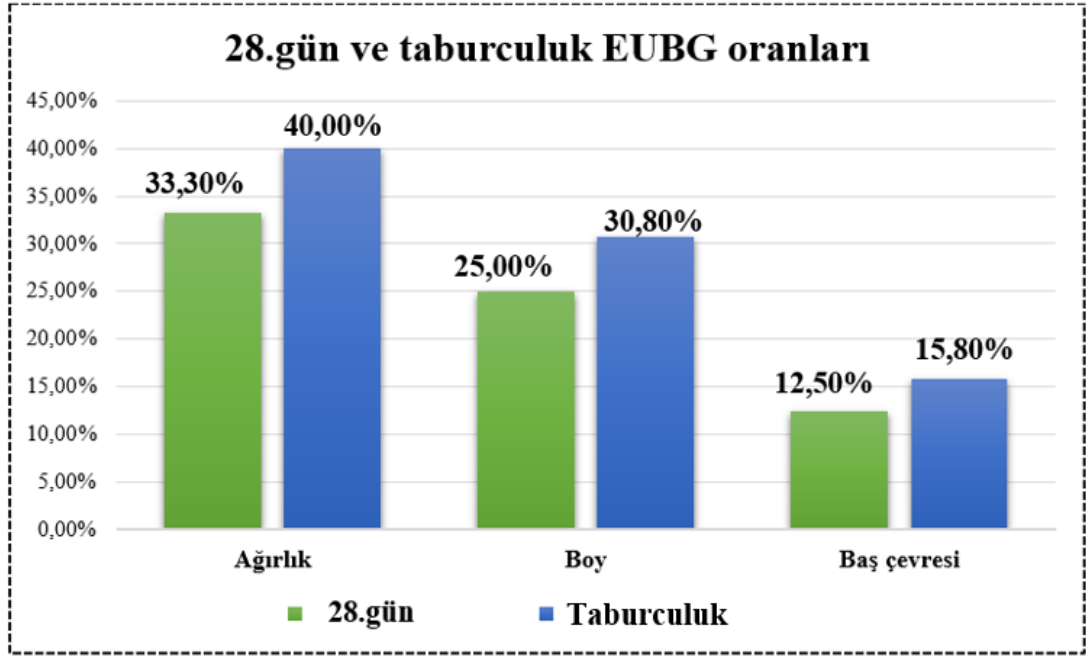
Wilcoxon Testi 1-Ort:Ortalama 2-s.s:Standart sapma



**Şekil 4.4:** Doğum-28. gün arası ve 28. gün-taburculuk arası ağırlık artışları

## 4.2 EUBG İNSİDANSI VE RİSK ANALİZİ İLE İLŞKİLİ BULGULAR

Çalışma popülasyonunda saptanan baş çevresi, ağırlık ve boya göre EUBG oranları Şekil 4.5’da gösterilmiştir. EUBG oranları 28. günden taburculuğa kadar ağırlık, boy ve baş çevresinin hepsinde artış göstermiştir. Ağırlık açısından EUBG 28. günde 40 (%33,3) hastada, taburculukta ise 48 (%40) hastada saptanmıştır. Boy açısından EUBG oranı 28. günde 30 (%25) hastada, taburculukta 37 (%30,8) hastada tespit edilmiştir. Baş çevresi açısından EUBG 28.günde 15 (%12,5), taburculukta 19 (%15,8) hastada gözlenmiştir.



**Şekil 4.5:** Ağırlık, boy ve baş çevresine göre taburculuk EUBG oranları

Taburculukta ağırlık, boy ve baş çevresine göre EUBG olanlarla olmayanların karşılaştırılmaları kategorize değişkenlerle Tablo 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9'da verilmiştir.

• **Demografik faktörler ile taburculuk EUBG ilişkisi:**

Demografik faktörlere göre taburculukta EUBG değerlendirilmesi Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı grupları arasında EUBG oranları anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ ) Gestasyon haftası  $< 28$  hafta olan hastalarda ağırlık büyüme geriliği %60,6 iken bu oran  $> 30$  gestasyon haftasındakilerde %25,8 saptanmıştır. Doğum ağırlığı  $< 1000$  gram olan bebeklerde, diğer gruplara göre baş çevresi gelişiminde gerilik anlamlı derecede artmış saptanmıştır (%32,6, %8,7 ve %3,2).

SGA hastalarda EUBG daha fazla gözlenmekle birlikte, en fazla boy büyümesi ile ilişkili ( $p = 0,001$ ) en az baş çevresi büyümesi ile ilişkili saptanmıştır ( $p = 0,023$ ). Kızlarda ağırlığa göre EUBG daha fazla gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,059$ ). Sezaryen veya NSVY ile doğan bebeklerde EUBG oranları benzerdir ( $p > 0,05$ ).

Tüm EUBG hastalarının ortalama gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları, EUBG olmayan hastalardan tüm parametrelerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p=0.01$ ).

**•Maternal faktörler ile taburculuk EUBG ilişkisi:**

Taburculuk sırasında EUBG ile maternal faktörlerin değerlendirilmesi Tablo 4.7’ de gösterilmiştir. EUBG ağırlık ve boy olgularında gebelik hipertansiyonu anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ( $p=0,005$  ve  $p=0,036$ ). Diğer maternal faktörler ile EUBG arasında ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**•Klinik uygulama-tedavi süreçleri ile taburculuk EUBG ilişkisi:**

Taburculuk EUBG ile tedavi süreçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 4.8’de verilmiştir. Mekanik ventilatörde kalma gün sayısı, total parenteral nutrisyon süresi ve hastanede yatış süresi EUBG olmayanlara göre daha uzun saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Doğum ağırlığını yakalama süresi açısından bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**•Neonatal morbidite taburculuk EUBG ilişkisi:**

Taburculuk anında EUBG ile neonatal morbiditeler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 4.9’da verilmiştir. Majör morbiditeler sepsis dışında tüm büyüme parametrelerinde EUBG ile ilişkili saptanmıştır ( $p<0.05$ ). EUBG ağırlık ve EUBG boy ile en belirgin ilişki gösteren morbidite olarak İVK saptanmıştır ( $p=0.007$  ve  $p<0.001$ ). EUBG baş çevresi ise ROP, NEK ve postnatal steroid kullanımı ile en belirgin ilişki göstermiştir ( $p<0.001$ ). Postnatal steroid kullanımı EUBG ağırlık ile ilişkili görülmezken ( $p=0,154$ ), EUBG boy ve EUBG baş çevresi ile ilişkili saptanmıştır ( $p=0.018$  ve  $p<0.001$ ).

**Tablo 4.6:** Demografik faktörlere göre taburculuk EUBG değerlendirilmesi

Demografik özellikler n(%)	Hasta sayısı	Ağırlık			Boy			Baş Çevresi			
		EUBG <sup>7</sup> (+)	EUBG (-)	p	EUBG (+)	EUBG (-)	p	EUBG (+)	EUBG (-)	p	
GH <sup>1</sup>	<28 hafta	33	20 (60,6)	13 (39,4)		18 (54,5)	15 (45,5)		12 (36,4)	21 (63,6)	
	28-30 hafta	56	20 (35,7)	36 (64,3)	<b>0,012</b>	15 (26,8)	41 (73,2)	<b>0,001</b>	5 (8,9)	51 (91,1)	<b>0,001</b>
	31-32 hafta	31	8 (25,8)	23 (74,2)		4 (12,9)	27 (87,1)		2 (6,5)	29 (93,5)	
DA <sup>2</sup> (gram)	<1000 g	43	23 (53,5)	20 (46,5)		22 (51,2)	21 (48,8)		14(32,6)	29 (67,4)	
	1000-1500 g	46	19 (41,3)	27 (58,7)	<b>0,013</b>	12 (26,1)	34 (73,9)	<b>&lt;0,001</b>	4 (8,7)	42 (91,3)	<b>0,001</b>
	>1500 g	31	6 (19,4)	25 (80,6)		3 (9,7)	28 (90,3)		1 (3,2)	30 (96,8)	
Haftaya göre DA	SGA <sup>5</sup>	22	15 (68,2)	7 (31,8)	<b>0,003</b>	14 (63,6)	8 (36,4)	<b>&lt;0,001</b>	7 (31,8)	15 (68,2)	<b>0,023</b>
	AGA <sup>6</sup>	98	33 (33,7)	65 (66,3)		23 (23,5)	75 (76,5)		12 (12,2)	86 (87,8)	
Cinsiyet	Kız	65	28 (43,1)	37 (56,9)	0,059	21 (32,3)	44 (67,6)	0,453	8 (12,3)	57 (87,7)	0,250
	Erkek	55	20 (36,3)	35 (63,6)		16 (43,2)	39 (70,9)		11 (20)	44 (80)	
Doğum şekli	C/S <sup>3</sup>	95	36 (37,9)	59 (62,1)	0,359	27 (28,4)	68 (71,6)	0,265	14 (21,5)	81 (80,5)	0,521
	NSVY <sup>4</sup>	25	12 (48)	13 (52)		10 (40)	15 (60)		5 (20)	20 (80)	
<b>Toplam</b>		120	48 (40)	72 (60)		37 (30,8)	83 (69,2)		19 (15,8)	101 (84,2)	
<b>GH(ort±s.s.)</b>		120	27,9±2,47	29,29±2,04	<b>0,001</b>	27,46±2,4	29,30±2,01	<b>&lt;0,001</b>	26,74±2,37	29,11±2,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>DA(ort±s.s.)</b>		120	1035,9±369	1277,63±366	<b>0,001</b>	949±353	1284,06±353	<b>&lt;0,001</b>	857,16±302	1241±368	<b>&lt;0,001</b>

1-GH:Gestasyon haftası 2-DA:Doğum ağırlığı 3-C/S:Sezeryan doğum 4-NSVY:Normal spontan vajinal yol 5-SGA:Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı küçük 6-AGA: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı uygun 7-EUBG:Ekstrauterin büyüme geriliği



**Tablo 4.7:** Taburculuk EUBG ile maternal faktörlerin değerlendirilmesi

Maternal özellikler n (%)	Ağırlık			Boy			Baş Çevresi		
	EUBG <sup>4</sup> (+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>	EUBG(+) n=37	EUBG() n=83	<i>p</i>	EUBG(+) n=19	EUBG(-) n=101	<i>p</i>
<b>Çoğul gebelik</b>	9 (18,8)	8 (11,1)	0,461	6 (16,2)	11(13,2)	0,454	3 (15,7)	14(13,9)	0,730
<b>EMR<sup>1</sup></b>	9 (18,8)	16 (22,2)	0,646	8(21,6)	17(20,5)	0,887	5 (26,3)	20(19,8)	0,521
<b>GDM<sup>2</sup></b>	3 (6,3)	8 (11,1)	0,366	1 (2,7)	10(12)	0,101	0 (0)	11(10,9)	0,131
<b>GHT<sup>3</sup></b>	24 (50)	18 (25)	<b>0,005</b>	18(48,6)	24(28,9)	<b>0,036</b>	7 (36,8)	35 (34,7)	0,854
<b>Antenatal steroid uygulama</b>	36 (75)	52 (72,2)	0,736	27(73)	61(71,5)	0,952	15(78,9)	77(72,3)	0,546
<b>Sigara kullanımı</b>	9 (18,8)	9 (12,5)	0,348	8 (21,6)	10 (12)	0,175	4 (21,1)	14(13,9)	0,421

Ki-Kare Testi 1-EMR:Erken membran rüptürü 2-GDM:Gestasyonel diyabet 3-GHT:Gebelik hipertansiyonu 4-Ekstrauterin büyüme geriliği

**Tablo 4.8:** Taburculuk EUBG ile tedavi süreçleri arasındaki ilişki

Ortalama süreler	Ağırlık			Boy			Baş çevresi		
	EUBG <sup>4</sup> (+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>	EUBG(+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>	EUBG(+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>
<b>MV<sup>1</sup> (gün)</b>	13,02±16,5	4,24±8,2	<b>&lt;0,001</b>	15,43±17,9	4,33±7,8	<b>0,001</b>	22,89±21,41	4,91±8	<b>0,001</b>
<b>TPN<sup>2</sup> (gün)</b>	25,33±15,4	16,40±9,6	<b>&lt;0,001</b>	27,05±16,1	16,82±9,8	<b>0,001</b>	32,16±19,42	17,68±9,93	<b>0,001</b>
<b>Hastanese yatış süresi (gün)</b>	69,73±37,1	49,04±21,7	<b>&lt;0,001</b>	75,70±39,7	49,12±20,8	<b>0,001</b>	83,47±38,73	52,40±26,1	<b>0,001</b>
<b>DA<sup>3</sup> yakalama(gün)</b>	8,95±3,9	9,35±3,4	0,584	8,76±3,77	9,39±3,54	0,406	8,47±3,642	9,39±3,544	0,342

Mann Whitney U Testi 1-Mekanik ventilasyon 2-Total parenteral nutrisyon 3-Doğum ağırlığı 4-Ekstrauterin büyüme geriliği

**Tablo 4.9:** Taburculuk EUBG ile neonatal morbiditelerin değerlendirilmesi

Morbiditeler n (%)	Ağırlık			Boy			Baş çevresi		
	EUBG7(+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>	EUBG(+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>	EUBG(+) n=48	EUBG(-) n=72	<i>p</i>
<b>RDS<sup>1</sup></b>	38 (79,1)	45 (62,5)	<b>0,038</b>	31 (83,7)	52 (62,6)	<b>0,035</b>	17 (89,5)	66 (65,3)	<b>0,030</b>
<b>Hipotansiyon-İnotrop kullanımı</b>	12 (25)	7 (9,7)	<b>0,025</b>	11 (29,7)	8 (9,6)	<b>0,005</b>	8 (42,1)	11 (10,9)	<b>0,001</b>
<b>HA-PDA<sup>2</sup></b>	13 (27,1)	8 (11,1)	<b>0,024</b>	13 (35,1)	8 (9,6)	<b>0,001</b>	7 (36,8)	14 (13,9)	<b>0,016</b>
<b>İVK<sup>3</sup></b>	8 (16,7)	2 (2,8)	<b>0,007</b>	8 (21,6)	2 (2,4)	<b>&lt;0,001</b>	5 (26,3)	5 (5)	<b>0,002</b>
<b>Sepsis</b>	31 (64,6)	35 (48,6)	0,085	24 (64,9)	42 (50,6)	0,147	14 (73,7)	52 (51,5)	0,074
<b>BPD<sup>4</sup></b>	20 (41,7)	16 (22,2)	<b>0,023</b>	17 (45,9)	19 (22,9)	<b>0,011</b>	12 (63,2)	24 (23,8)	<b>0,001</b>
<b>Postnatal steroid kullanımı</b>	9 (18,8)	7 (9,7)	0,154	9 (24,3)	7 (8,4)	<b>0,018</b>	8 (42,1)	8 (7,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ROP<sup>5</sup></b>	13 (27,1)	8 (11,1)	<b>0,024</b>	12 (32,4)	9 (10,8)	<b>0,004</b>	9 (47,4)	12 (11,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NEK<sup>6</sup></b>	7 (14,6)	2 (2,8)	<b>0,016</b>	6 (16,2)	3 (3,6)	<b>0,016</b>	6 (31,6)	3 (3)	<b>&lt;0,001</b>

Ki-Kare Testi 1-RDS:Respiratuar distres sendromu 2-HA-PDA:Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus 3-İVK:İntraventriküler kanama 4-BPD:Bronkopulmoner displazi 5-Prematüre retinopatisi 6-Nekrotizan enterokolit

## *Bulgular*

---

Çalışmamızda EUBG ile anlamlı ilişki saptanan faktörler; gestasyon haftası, doğum ağırlığı, SGA olma, GHTve preeklampsi, ilişkili bulunan neonatal morbiditeler ve tedavi süreçleri (mekanik ventilasyon, TPN ve hastanede yatış süreleri) olarak değerlendirilmiştir. Çoklu adımlı lojistik regresyon analizinde EUBG yi artıran risk faktörleri; ağırlık için SGA ve GHT; boy için GHT; baş çevresi için NEK ve mekanik ventilasyon süresi saptanmıştır. (Tablo 4.10)



**Tablo 4.10:** Taburculuk EUBG ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi sonuçları

EUBG <sup>1</sup>	Ağırlık				Boy				Baş Çevresi			
	OR <sup>6</sup>	%95 Güven Aralığı		<i>p</i>	OR	%95 Güven Aralığı		<i>p</i>	OR	%95 Güven Aralığı		<i>p</i>
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
<b>SGA<sup>2</sup></b>	4,102	1,084	15,521	<b>0,038</b>	5,390	1,321	21,990	<b>0,019</b>	3,50	,581	21,091	0,172
<b>GHT<sup>3</sup></b>	2,565	1,010	6,517	<b>0,048</b>	1,838	0,645	5,234	0,254	-	-	-	-
<b>MV<sup>4</sup></b>	1,128	0,985	1,290	0,081	1,116	0,963	1,294	0,144	1,19	1,001	1,429	<b>0,049</b>
<b>NEK<sup>5</sup></b>	2,019	0,244	16,718	0,515	2,205	0,230	21,127	0,493	15,06	1,409	161,137	<b>0,025</b>

1-EUBG:Ekstrauterin büyüme geriliği 2-SGA:Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı küçük 3-Gebelik hipertansiyonu 4-Meknaik ventilasyon 5-Nekrotizan enterokolit 6- OR:Odds ratio

### TARTIŞMA ve SONUÇ

#### 5.1 TARTIŞMA

EUBG üzerine yapılan bazı çalışmalarda beslenme ya da klinik uygulama değişiklikleriyle olumlu sonuçlar bildirilse de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık görülen bir sorun olmaya devam etmektedir (4, 5, 117, 123, 135). Literatürde özellikle ÇDDA prematürelere için uluslararası ve önlenemez bir fenomen olarak tanımlanmaktadır (58).

2003 yılında Clark tarafından yapılan ve literatüre önemli katkı sağlayan 23.371 prematüre bebeğin tarandığı çalışma sonuçlarına göre taburculuk anında sırasıyla %28'i ağırlığa göre EUBG, yüzde 34'ü boya göre EUBG ve yüzde 16'sı da baş çevresine göre EUBG saptanmıştır. Bu 24.371 bebeğin 12.323'ü <32 GH ve EUBG ağırlık, boy ve baş çevresi insidansı sırasıyla %34,%43 ve %19 idi (4). 2008 yılında Tokyo'da yapılan ve 416 <32 GH prematüre bebeğin dahil olduğu çalışmada taburculuk anındaki EUBG oranları ağırlık, uzunluk ve baş çevresi insidansı %57, %49 ve %6 olarak bildirilmiştir (61). 2006-2010 yılları arasında Cai ve arkadaşları tarafından 596 prematüre bebeğin retrospektif olarak incelendiği çalışmada taburculuk anında ağırlığa, boya ve baş çevresine göre EUBG'nin sıklığı sırasıyla %36.4 (217 vaka), %42.0 (250 vaka) ve %22.8'dir (136 vaka) (136).

Ülkemize bakıldığında sınırlı sayıda çalışmakla olmakla beraber; Şenol ve arkadaşları tarafından 2017 de yayınlanan <33 GH 108 bebeğin dahil edildiği çalışmada taburculukta ağırlığa göre EUBG oranı %75, baş çevresine göre EUBG ise %46,5 olarak bildirilmiştir (137). Diyarbakır Kadın

ve Çocuk Hastanesi'nde yapılan 124 <32 GH prematüre bebeğin tarandığı çalışmada ağırlığa göre taburculukta EUBG oranı %37 olarak bildirilmiştir (53).

Vermont Oxford Network' e dahil ünitelerden 501-1500 g arasında doğan 362.833 preterm bebeğin dahil olduğu çalışmada 2010 yılından 2013 yılına değerlendirme yapıldığında ağırlık artış hızı 11,8 g/kg/g den 12,9 g / kg/g 'e yükselirken taburculuk ağırlığına göre EUBG %64.5'ten %50.3'e, ağırlığa göre ağır EUBG %39.8'den %27.5'e düşmüştür (52). Bizim çalışmamızda ağırlık artış hızı doğum-28.gün arasında 13,33±5,08 g/kg/gün, 28.gün-taburculuk arasında 12,66 ±3,0 g/kg/gün; taburculuk sırasında EUBG oranları ağırlığa göre %40, boya göre %30.8 ve baş çevresine göre %15,8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda EUBG ilk 28 günde belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. Literatürde benzer sonuçlar bildiren çalışmalar vardır; 2018 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada z skorlarındaki en büyük düşüşün ilk 28 gün içerisinde olduğu ve taburculukta EUBG olan bebeklerin zaten yaşamın ilk bir ayında büyüme kısıtlamasıyla karşılaşmış oldukları bildirilmiştir (44). Başlangıçtaki bu ağırlık kaybının enerji ve protein alımından bağımsız olarak sıvı kaybının etkisiyle olabileceğini düşünüyoruz. 2012 yılında Belçika'da yapılan bir çalışmada <30 GH prematüre bebeklerde uygun nutrisyonel desteğe rağmen yaşamın ilk 3 günü belirgin olmakla beraber 2-4 haftaya kadar uzayabilen zorunlu sıvı kaybı, fetal hidrasyon ve vücut suyunn yeniden dağıtımının erken dönemde z skor düşüklüğünün nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (6). Yine 1999 yılında Ehrenkranz ve ark. tarafından yapılan çalışma da sıvı kaybının yaşamın ilk 2-4 haftasına uzayabileceğini bunun da başlangıç ağırlık kaybını etkisini yorumlamıştır (59). Sonuçlarımız literatür verilerine uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Postnatal büyümeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi de beslenmedir. Yalnızca anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerin ideal büyüme özelliklerini yakalayamadığının gösterilmesi üzerine anne sütünün güçlendirilmesi gündeme gelmiş ve anne sütü güçlendiricileri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (63, 138, 139). Ancak her bebeğin ihtiyacı farklı olduğu için standart anne sütü güçlendiricilerinin de EUBG'yi yeteri kadar önleyemediğinin ortaya çıkması üzerine farklı arayışlar başlamış ve bebeğin

kendi özellikleri ve durumuna göre ayarlanabilen “Adjustable güçlendirme” konsepti geliştirilmiştir: Arslanoğlu ve ark. tarafından yapılan RKÇ’de 3 haftalık müdahale süresi boyunca ADJ grubundaki bebekler, STD grubuna göre daha iyi ağırlık ve baş çevresi artışlarına sahip olmakla birlikte ortalama protein alımları da yüksek saptanmıştır (70). Ünitimizde de 2016 yılından beri anne sütünün bu şekilde güçlendirilmesi yapılmaktadır. ADJ metod öncesi EUBG oranlarını içeren verimiz olmadığı için tam bir karşılaştırma yapamıyoruz: ancak literatürle karşılaştırıldığında EUBG oranlarının aynı hasta grubunu içeren çalışmalardan daha düşük saptanmasında beslenme protokolümüzün etkili olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca güncel beslenme protokolümüze rağmen devam eden postnatal büyüme yetersizliği bebekteki protein veya kalori eksikliğinin tek neden olmayıp daha önce sözü edilen birçok faktörün bu süreci etkilediğini göstermektedir.

Üniteler arasındaki oranların bu kadar geniş aralıkta olması; çalışmaların yapısal özellikleri (retrospektif, prospektif, çok merkezli...vs.), alınan hasta popülasyonunun farklılığı, etnik köken, kullanılan referans ya da standart eğrinin ve EUBG tanısı için alınan sınır vb. gibi birçok parametrenin değişkenliği sonucu olduğu değerlendirilmiştir.

2003 yılında Radmacher ve arkadaşları EUBG gelişen bebeklerde doğum ağırlığının anlamlı derecede düşük olduğunu ve doğum anında bu bebeklerin SGA olma oranının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (51). 2003 yılında yaptığı geniş örneklemlili çalışması ile Clark ise EUBG insidansının doğum ağırlığının yanı sıra gestasyon haftasının azalması ile de arttığını vurgulamıştır (4). Türkiye’den Kavurt ve arkadaşları düşük doğum ağırlığı ve SGA olan bebeklerde EUBG insidansı artmış olarak bulmalarına rağmen düşük gestasyonel haftanın ise EUBG gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır (53). Bizim çalışmamızda da EUBG gelişen hastaların gestasyon haftaları gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük saptandı. Gestasyon haftası <28 hafta olan hastalarda taburculukta ağırlığa göre EUBG oranı %60,6 olup diğer gruplara göre yüksek saptandı. Ayrıca gestasyon haftası<28 hafta olan hastalarda ve doğum ağırlığı<1000 gram olan hasta gruplarında artmış baş çevresi EUBG oranları (%36,4 ve %32,6) saptandı.

Birçok yazar tarafından SGA olmak; kötü büyüme sonuçları, artmış mortalite ve morbidite riski ile ilişkilendirilmiştir (45, 140). Hack ve arkadaşları <1500 g altı prematüre bebekleri 8 yıl izledikleri kohort çalışması sonunda SGA infantların daha yavaş büyümeyi yakaladıklarını ve SGA'nın çocukluk çağında boy kısalığının gelişiminde belirleyici bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (141). 2014 yılında Rio de Janeiro 'da yapılan 190'ı (%33) SGA olmak üzere 570 ÇDDA infantın alındığı çalışmada, SGA infantların %54'ünde (103/190) taburculukta ağırlığa göre EUBG görülmüş; ağırlık ve baş çevresine göre EUBG gelişimi için en büyük etkiye sahip değişken olarak yorumlanmıştır (142). Çalışmamıza alınan hastaların %18'ü, (22/120) SGA olup, literatüre uyumlu olarak bu bebeklerde taburculuk anında %68.2 gibi yüksek oranda ağırlığa göre EUBG görülmüştür. Lojistik regresyon analizinde SGA olma durumunun ağırlık ve boyda büyüme geriliği açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. EUBG ağırlık için SGA bebeklerde EUBG gelişim riskinin artmasının AGA ve SGA bebeklerin ektrauterin büyüme sürecinin farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Preterm SGA bebekler farklı çalışmalarda aynı gestasyon haftasındaki AGA bebeklerle karşılaştırıldıklarında vücut kompozisyonlarının farklı olduğu, daha fazla vücut suyu içerdikleri ve vücut katı kütlelerinin azaldığı gösterilmiştir (59, 143). Ayrıca, prenatal ve postnatal ortamlar arasındaki "uyumsuzluğun"; (plasental ortamdaki besin sunumu ve postnatal dönemde çevresel etkenlerin) ektrauterin erken dönemde hızlı bir yakalama büyümesini tetiklediğini gösteren kanıtlar sunulmuştur (144-146). Harrington ve arkadaşları, AGA ve SGA bebeklerin intra-abdominal ve subkutan yağ dokusu dağılımlarını incelemiş ve SGA bebeklerin daha az yağ kütlelerine ve daha farklı vücut yağ dağılımına sahip olduklarını göstermişlerdir (147). Roggero ve arkadaşları da ÇDDA bebeklerde (<1500 g) vücut kompozisyonunu araştırmış ve ortalama 31.4 gebelik haftasında doğan ÇDDA'lı SGA bebeklerin, ortalama 29.3 gebelikte doğan AGA bebeklerden daha az vücut yağ dokusuna sahip olduğunu ve düzeltilmiş 3. aylarında SGA olanların çok hızlı yağ kütlelerini arttırdıklarını ancak ağırlık z skorlarının ısrarla AGA bebeklerden düşük olduğunu bildirmişlerdir(148).



Bu bulgular ışığında çalışmamızda da saptadığımız gibi SGA olmanın EUBG için risk faktörü olarak saptanması literatürle uyumludur.

Çalışmamızda gebelik hipertansiyonu EUBG ağırlık için risk faktörü olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Lima ve ark yaptığı çalışmada 570 ÇDDA taranmış ve maternal hipertansiyon, erkek cinsiyet, SGA ve hastanede yatış süresi EUBG ağırlık için risk faktörü saptanmıştır (142). Literatüre bakıldığında gebelikte hipertansif hastalıkların erken bebeklik dönemi büyümesine etkisini inceleyen yeterli çalışma yoktur. 2005 yılında Baulon ve ark. yaptıkları çalışmada ağır preeklampsi ve preeklampsi tanılı annelerin bebeklerinin 28. ve 42. gün ağırlıklarının normotansif annelerin bebeklerine göre anlamlı derecede düşük olduğunu; bebekleri İUBK varlığına göre sınıflandırdıklarında İUBK olanların ağırlıklarının diğer gruplara göre anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir (149). Bu ilişkiyi yorumlayabilmek için İUBK'nın önemli bir nedeni olan preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon ile prematüre bebeklerde erken dönem büyüme üzerine etkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sepsis dışındaki major prematüre morbiditeleri (RDS, BPD, PDA, İVK, NEK, ROP ve hipotansiyon-inotrop kullanımı) olan bebeklerde taburculukta ağırlık, boy ve baş çevresi için EUBG görülme ile ilişkili saptanmıştır. NEK ve İVK EUBG ağırlık ile ilişkili saptanırken, EUBG baş çevresi ise ROP, NEK ve postnatal steroid kullanımı ile en belirgin ilişki göstermiştir. Regresyon analizinde NEK ve mekanik ventilasyon süresi EUBG baş çevresi için risk faktörü olarak saptanmıştır (sırasıyla,  $p=0,025$  OR:15,066 CI:1,409-161,137 ve  $p=0,049$  OR:1,196 CI:1,001-1,429). Bu sonuç literatürle de uyumlu olup NEK varlığının EUBG gelişimi ve kötü büyüme sonuçlarıyla ilişkisi birçok çalışma ile bildirilmiştir. 2003 yılında Wood ve arkadaşlarının  $\leq 25$  6/7 GH 283 prematüre bebeği hastane yatışı, taburculuk ve düzeltilmiş 30 aya kadar takip ettikleri çalışmada NEK, çalışmamıza benzer şekilde kötü büyüme ile ilişkisi en kuvvetli olan ve taburculukta baş çevresi EUBG'yi etkileyen tek bağımsız morbidite olarak bildirilmiştir (150). Özellikle beslenme sürecini etkileyecek olan NEK gelişiminin postnatal büyüme sonuçları üzerine etkisi sürpriz bir sonuç değildir. Uzun dönem hastayı etkileyecek olan hastalığın seyri boyunca tam enteral beslenmeye başlama süresinin uzaması, uzun dönem

total parenteral nutrisyon ihtiyacı ve hastalığın diğer komplikasyonlarının (intestinal stenoz, kısa barsak sendromu, malabsorbsiyon vb.) ekstrauterin büyüme üzerine etkileri gösterilmiştir (151-154).

1999 yılında Ehrenkranz ve arkadaşları, prospektif kohort çalışmasında prematüre bebeklerin büyüme verilerini izleyerek oluşturduğu eğrilerde major morbiditeye sahip bebeklerin olmayanlara göre yavaş büyüdüğünü bildirmiştir (59). Pediatrix Medical Grup'a dahil 124 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katıldığı prematüre bebeklerin büyümesinin izlendiği çalışma; EUBG gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili faktörleri erkek cinsiyet, yaşamın ilk gününde yardımcı ventilasyon gereksinimi, NEK öyküsü, 28 günlük solunum desteği ihtiyacı ve hastanede yatış sırasında steroidlere maruz kalma olarak yayınlamıştır (4).

2019 yılında İspanya'da yapılan ve 21.825 <32 GH bebeğin tarandığı çalışmada cinsiyet, postnatal büyümenin bağımsız bir göstergesi olarak tanımlanmış; kız ve erkek bebeklerin morbidite yükü ve büyüme paternlerinin farklı olduğu vurgulanmıştır (10). 2003 yılında Clark ve ark. EUBG gelişiminde erkek cinsiyeti bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlarken, Türkiye'den Kurtoğlu ve ark. 2009 yılında 28-41 GH arasında 4750 bebeği taradıkları çalışmalarında taburculuk sırasında erkek bebeklerin kızlara göre daha ağır saptadıklarını bildirmişlerdir (155). Çalışmamızda EUBG ağırlık kızlarda daha fazla gözlenmiş ancak istatistiksel değer kazanmamıştır. Bu konudaki farklı sonuçların örneklem sayıları ve hasta gruplarının özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünmekteyiz.

Postnatal steroid uygulaması prematüre bebeklerde protein katabolizmasını arttırıp yüksek plazma glukoz konsantrasyonuna neden olurken somatik büyüme ve ağırlık artışında gecikme ile ilişkilendirilmişlerdir (156, 157) Çalışmamızda postnatal steroid EUBG baş çevresi ile ilişkili saptanırken, EUBG ağırlık üzerinde etki göstermediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda büyüme sonuçları incelendiğinde en az etkilenen ölçüm baş çevresidir. Doğum-taburculuk z skor değişimi ve EUBG oranı en düşük olan değişkendir. Baş çevresi değişimi üzerine yalnızca uzun süreçli bir klinik tablo olan ve birçok çalışmada büyüme ölçütlerini en çok etkileyen değişken olan NEK anlamlı bulunmuştur. Bu durum literatürde yetersiz beslenme

sırasında beynin, İUBK durumunda olduğu gibi tercih edilip mümkün olduğunca korunduğu görüşünü desteklemektedir (158). 1999 yılında Hack ve ark. yaptığı çalışmada baş çevresine göre EUBG saptanan ÇDDA bebeklerin düzeltilmiş yaşları 8 aylık olduklarında daha düşük nörokognitif gelişim ve daha fazla davranış problemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (159).

Çalışmamızda başta düşük gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve SGA olmak gibi EUBG ile ilişkisi kuvvetli ve üzerinde uzlaşılan faktörler dışında büyümeyle ilişkisi saptanılan birkaç durumu da belirledik. Tüm bu faktörler (mekanik ventilasyon süresi, NEK, HA-PDA, İVK, ROP, hipotansiyon vs.) hepsi artan hastalık şiddetinin belirteçleri olarak yorumlanabilir. Ehrenkranz ve ark.. belirttiği gibi erken doğan prematüre bebek mekanik ventilasyon sonrası gelişen bir komplikasyonla beslenemeyip uzun dönemde henüz doğmamış bir bebekten daha az büyüyebilir bu beklenmedik bir sonuç değildir(59) Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde morbiditelerle mücadele eden prematüre bebeğin beslenmesi bozular, metabolik ihtiyaçları artar. Kuşkusuz bu durum büyüme yetersizliği için risk oluşturmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif ve tek merkezli olması ve hasta sayısının düşük olmasıdır.

Sonuç olarak; ekstrauterin büyüme gelişme geriliği dünyada olduğu gibi ülkemizde de hala prematüre bebeklerin önemli bir sorunudur. Bu evrensel problemin beslenme dışında perinatal özellikler, klinik uygulama ve pramatürenin morbiditeleri ile ilişkili olduğunu çalışmamız açıkça göstermektedir. Gelecekte prospektif, beslenme ve protein-enerji alımlarını da içeren geniş örneklemlerle çalışmalarla beslenmenin eşlik eden hastalığa yönelik modifiye edilmesi, morbidite temelli nutrisyonel hedefler belirlenmesi planlanabilir.

## 5.2 SONUÇLAR

1. Çalışmamıza; 25 Aralık 2016 -25 Aralık 2018 tarihleri arasında 55 erkek (%45,8) ve 65 kız (%54,17) olmak üzere toplam 120 prematüre bebek alınmıştır. Hastaların %79,2'si C/S ile dünyaya gelmiş olup %35,8'i 1000 g altında doğmuştur. %18,3 bebek SGA, %81,7 bebek ise AGA'dır. %15 bebeğin öyküsünde çoğul gebelik görülmüştür.
2. Gestasyon haftalarına göre dağılıma bakıldığında; %27,5 gestasyon haftası 28 hafta altı, %46,7'si 28-30 hafta arası ve %25,8'i 31-32 haftalık hastalardan oluşmuştur. Ortalama gestasyon haftası  $28,73 \pm 2,31$  haftadır. Gestasyon haftasına göre klinik özellikler karşılaştırıldığında 28 hafta altında olanlarda surfaktan ve postnatal steroid uygulama oranı yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
3. Doğum ağırlıklarına göre bakıldığında;  $< 1000$  g %35,8 ADDA bebek, 1000-1500 g %38,3,  $> 1500$  g %25,8 bebek ve toplamda %74,1 ÇDDA bebek saptanmıştır. Ortalama doğum ağırlığı  $1180.13 \pm 384.87$  gram idi. Ortalama doğum z skoru; ağırlık için  $-0,41 \pm 0,78$ , boy için  $-0,47 \pm 0,79$  ve baş çevresi için  $-0,25 \pm 0,90$  olup izlemde azalarak taburculukta ağırlık için  $-1,12 \pm 0,84$ , boy için  $-0,98 \pm 0,94$  ve baş çevresi için  $-0,62 \pm 0,86$  'ye düştüğü saptanmıştır.
4. Taburculukta EUBG oranı ağırlık, boy ve baş çevresi için sırasıyla %40, %35 ve %15,8 oranında saptandı. Bu oranlar 28. günde %33,3, %25 ve %12,5 olup, EUBG' nin en fazla ilk 28 günde geliştiğini göstermiştir. Büyüme hızı doğum- 28 gün ve 28. Gün taburculuk dönemlerinde değerlendirildiğinde ağırlık, boy ve baş çevresi büyüme hızlarının benzer olduğu saptanmıştır.
5. EUBG ile ilişkili risk faktörleri olarak,  $< 28$  gestasyon haftası,  $< 1000$  g doğum ağırlığı, SGA olmak, maternal hipertansiyon ve sepsis dışındaki neonatal morbiditeler saptanmıştır. Mekanik ventilasyon süresi, TPN süresi ve hastanede yatış süresi EUBG saptanan hastalarda daha uzun saptanmıştır.

Lojistik regresyon analizinde EUBG' yi artıran risk faktörleri; ağırlık için SGA ve GHT (sırasıyla,  $p = 0,038$  OR: 4,102 CI:1,084-15,521 ve  $p = 0,048$

## *Tartışma & Sonuç*

---

OR:2,565 CI: 1,010-6,517); boy için GHT (p=0,019 OR:5,390 CI:1,321-21,990); baş çevresi için nekrotizan enterokolit ve mekanik ventilasyon süresi (sırasıyla, p=0,025 OR:15,066 CI:1,409-161,137 ve p=0,049 OR:1,196 CI:1,001-1,429) saptanmıştır.



---

## Kaynaklar

---

1. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
2. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529-35.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
4. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90.
5. Ofek Shlomai N, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr*. 2014;103(5):498-503.
6. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):e64-70.
7. Hsu CT, Chen CH, Lin MC, Wang TM, Hsu YC. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192574.
8. Modi M, Saluja S, Kler N, Batra A, Kaur A, Garg P, et al. Growth and neurodevelopmental outcome of VLBW infants at 1 year corrected age. *Indian Pediatr*. 2013;50(6):573-7.

9. 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.
10. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Arruza L, Garcia-Munoz Rodrigo F, Fernandez-Perez C, Castro A, et al. The Effect of Morbidity and Sex on Postnatal Growth of Very Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Neonatology*. 2019;115(4):348-54.
11. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 2:S1-87.
12. Kleinman RE, Greer FR. *Pediatric Nutrition*. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2014.
13. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91.
14. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(4):e899-906.
15. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):536-42.
16. 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.

17. Flesher SL, Domanico RS. Improved growth and development in premature infants managed with nasal continuous positive airway pressure. *W V Med J.* 2014;110(2):14, 6-8.
18. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
19. Deanne Wilson-Costello MP, MD MS. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: Epidemiology and risk factors. In: Richard Martin MA, MD, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 11, 2019.): *UpToDate*; 2019.
20. George T Mandy M. Incidence and mortality of the preterm infant. In: Leonard E Weisman M, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 11, 2019.): *UpToDate*; 2019.
21. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65(5):663-737.
22. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125(2):e214-24.
23. Ian J Griffin MC. Growth management in preterm infants. In: Steven A Abrams MJM, MD, PhD, editor. *UpToDate.* Waltham, MA 2019.
24. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Available at: [www.who.int/childgrowth/en/](http://www.who.int/childgrowth/en/) [
25. Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F349-F56.
26. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernandez Perez C, et al. [Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE < or = 32 weeks in Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(3):206-12.



27. Acunas B, Uslu S, Bas AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S180-s95.
28. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl):S15-26.
29. Christensen RD, Henry E, Kiehn TI, Street JL. Pattern of daily weights among low birth weight neonates in the neonatal intensive care unit: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2006;26(1):37-43.
30. Andrews ET, Beattie RM, Johnson MJ. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clinical Nutrition.* 2019.
31. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;130(3):e640-9.
32. 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).
33. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J Perinatol.* 2009;29(9):618-22.
34. 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.
35. Rochow N, Landau-Crangle E, So HY, Pelc A, Fusch G, Dabritz J, et al. Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216048.
36. Ohuma EO, Altman DG. Design and other methodological considerations for the construction of human fetal and neonatal size and growth charts. *Stat Med.* 2018.

37. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13.
38. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
39. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(17):2252-7.
40. Villar J, Cheikh Ismail L, 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. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68.
41. 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-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681-91.
42. Ovali F. Intrauterine growth curves for Turkish infants born between 25 and 42 weeks of gestation. *J Trop Pediatr.* 2003;49(6):381-3.
43. A. A. Intrauterine growth curves for neonates born in Turkey: Ministry of Health and Turkish Society of Neonatology Multicenter Study. *Turkish Society of Neonatology Bulletin.* 2011;23:41-51.
44. Tozzi MG, Moscuizza 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-.
45. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):236-42.

46. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Hakansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish perinatal centres. Part 3: neonatal morbidity. *Acta Paediatr.* 2004;93(8):1090-7.
47. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):481-7.
48. Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2005;30(2):101-6; quiz 7-8.
49. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, 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. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):E1.
50. Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge Growth and Development in a Predominantly Hispanic, Very Low Birth Weight Population. *Pediatrics.* 2008;122(6):1258-65.
51. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol.* 2003;23(5):392-5.
52. 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):e84-92.
53. Kavurt S, Celik K. Incidence and risk factors of postnatal growth restriction in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(8):1105-7.
54. Şenol E, Aydemir Ş, Cömert S, Çögürlü MT, Özdoğan T. Extrauterine Growth Retardation among Preterms hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit and Identification of Contributing Factors. *J Child.* 2017;17(3):107-13.

55. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):236-40.
56. Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):608s-13s.
57. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004;93(12):1563-8.
58. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F428-30.
59. 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 Pt 1):280-9.
60. Kleinman RE, American Academy of P, Committee on N. Pediatric nutrition handbook. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
61. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50(1):70-5.
62. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(1):5-13.
63. 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-.
64. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8-18.
65. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827-41.

66. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):121-6.
67. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57-62.
68. Spiegler J, Preuss M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Gopel W. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr.* 2016;169:76-80.e4.
69. Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol.* 1998;18(4):252-8.
70. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006;26(10):614-21.
71. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol.* 2009;29(7):489-92.
72. Kultursay N, Bilgen H, Turkyilmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S109-s18.
73. Genoni G, Binotti M, Monzani A, Bernascone E, Stasi I, Bona G, et al. Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(10):1589-95.
74. Andrew P MacKenzie MDS, DOEdmund F Funai, MD. Prenatal assessment of gestational age, date of delivery, and fetal weight. In: Deborah Levine M, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2019.)2019.
75. Cao W, Zhang YH, Zhao DY, Xia HP, Zhu TW, Xie LJ. [Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants with gestational age less than 34 weeks]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015;17(5):453-8.

76. George T Mandy M. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. In: Leonard E Weisman M, editor. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2019.)Infants with fetal (intrauterine) growth restriction: UpToDate; 2019.
77. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr*. 2018;196:71-6.e1.
78. Gao XY, Feng L, Xu J, Pan XN. [Follow-up observation of catch-up growth of preterm infants after discharge and risk factors for extrauterine growth retardation]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(6):438-43.
79. Jae H Kim M, PhD. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis. In: Steven A Abrams M, editor. Waltham, MA. (Accessed on July 19, 2019)2019.
80. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(2):409-32.
81. Richard Martin M. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. In: Joseph A Garcia-Prats M, editor. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on July 19, 2019.)2019.
82. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd004454.
83. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines--2013 update). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(5):257-9.
84. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S40-4.

85. 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):3729.
86. Liao WL, Lin MC, Wang TM, Chen CH. Risk factors for postdischarge growth retardation among very-low-birth-weight infants: A nationwide registry study in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2019.
87. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
88. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöstrom E, Norman M, Domellof M, Edstedt Bonamy AK, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1289-95.
89. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F498-502.
90. Koksall N, Aygun C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S76-s87.
91. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Hakansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-8.e6.
92. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1978;92(3):467-73.
93. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1511-6.
94. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.

95. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009;154(6):873-6.
96. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8.
97. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13212.
98. 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.
99. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Chapter 24 - Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, et al., editors. *Volpe's Neurology of the Newborn (Sixth Edition)*: Elsevier; 2018. p. 637-98.e21.
100. Linda S de Vries M, PhD, Lara M Leijser, MD, PhD, MSc. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Prevention, management, and complications. In: Richard Martin MRN, Jr, MD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on July 21, 2019.)2019.
101. Wang PW, Fang LJ, Tsou KI. The growth of very-low-birth-weight infants at 5 years old in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):114-9.
102. David K Coats M. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. In: Joseph A Garcia-Prats MEO, MD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on July 21, 2019.)2018.
103. Prematurity\* CoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *JAMA Ophthalmology.* 2005;123(7):991-9.



104. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U, Smith LE, Bottai M, Domellöf M, et al. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012872.
105. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol*. 2006;35(3):706-18.
106. Mohan Pammi M, PhD. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation. In: Joseph A Garcia-Prats MSE, MD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on July 21, 2019.)2019.
107. Satar M, Arisoy AE, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S88-s100.
108. Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1865-73.
109. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child*. 1992;67(10 Spec No):1221-7.
110. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Turkish Neonatal Society guideline on the neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(0):65-75.
111. de Beer M, Vrijkotte TG, van der Wal MF, van Weissenbruch MM, Gemke RJ. Relation of maternal hypertension with infant growth in a prospective birth cohort: the ABCD study. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(5):347-55.
112. Kelleher KJ, Casey PH, Bradley RH, Pope SK, Whiteside L, Barrett KW, et al. Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 1993;91(5):941-8.

113. Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics*. 2008;122(6):1258-65.
114. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
115. Sices L, Wilson-Costello D, Minich N, Friedman H, Hack M. Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. *Paediatr Child Health*. 2007;12(1):22-8.
116. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2015;104(10):974-86.
117. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Seminars in Perinatology*. 2003;27(4):302-10.
118. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj*. 1990;301(6761):1111.
119. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226-34.
120. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7-16.
121. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1240-63.
122. Profit J, Kowalkowski MA, Zupancic JA, Pietz K, Richardson P, Draper D, et al. Baby-MONITOR: a composite indicator of NICU quality. *Pediatrics*. 2014;134(1):74-82.

123. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.* 2007;31(2):48-55.
124. Maas C, Poets CF, Franz AR. Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2015;100(1):F76-F81.
125. Zimmerman E, Keunen K, Norton M, Lahav A. Weight Gain Velocity in Very Low-Birth-Weight Infants: Effects of Exposure to Biological Maternal Sounds. *Amer J Perinatol.* 2013;30(10):863-70.
126. Lester BM, Hawes K, Abar B, Sullivan M, Miller R, Bigsby R, et al. Single-family room care and neurobehavioral and medical outcomes in preterm infants. *Pediatrics.* 2014;134(4):754-60.
127. Daniela A Carusi M, MSc. The gynecologic history and pelvic examination. In: Robert L Barbieri M, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2019.)2019.
128. Patrick Duff M. Preterm prelabor rupture of membranes: Clinical manifestations and diagnosis. In: Charles J Lockwood M, MHCM, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2019.)2019.
129. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term: Definition, Diagnosis, and Implications for Practice. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30(2):106-14.
130. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
131. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-e25.
132. Society TN. Turkish Neonatal Society guideline to the approach of neonatal hemodynamics and hypotension 2018 [Available from: <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2018/01/neonatal-hemodinami-rehberi2018.pdf>].

133. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(3 Suppl):65-7.
134. Arslanoglu S. Enteral Beslenme. In: Dağođlu T. OF, editor. *Neonatoloji*2017. p. 410-7.
135. Stevens TP, Shields E, Campbell D, Combs A, Horgan M, La Gamma EF, et al. Statewide Initiative to Reduce Postnatal Growth Restriction among Infants <31 Weeks of Gestation. *J Pediatr*. 2018;197:82-9.e2.
136. Cai YJ, Song YY, Huang ZJ, Li J, Xiao XW, Qi JY, et al. [Risk factors for extrauterine growth retardation at discharge in premature infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(7):659-62.
137. Şenol E, Aydemir Ő, Cömert S, Cögürlü MT, Özdoğan T. Extrauterine Growth Retardation among Preterms hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit and Identification of Contributing Factors.
138. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):535-42.
139. Hay WW, Ziegler EE. Growth failure among preterm infants due to insufficient protein is not innocuous and must be prevented. *Journal Of Perinatology*. 2016;36:500.
140. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71(2):159-63.
141. Hack M, Weissman B, Borawski-Clark E. Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(11):1122-9.
142. Lima PA, Carvalho M, Costa AC, Moreira ME. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):22-7.
143. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(1):F56-9.

144. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):5r-10r.
145. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *Jama.* 2009;301(21):2234-42.
146. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):136-42.
147. Harrington TA, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res.* 2004;55(3):437-41.
148. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One.* 2011;6(1):e14489.
149. Baulon E, Fraser WD, Piedboeuf B, Buekens P, Xiong X. Pregnancy-induced hypertension and infant growth at 28 and 42 days postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2005;5:10-.
150. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F492-500.
151. Jae H Kim M, PhD. Neonatal necrotizing enterocolitis: Management. In: Steven A Abrams M, editor. *UpToDate.* Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2019): UpToDate; 2019.
152. Wu J, Tang Q, Feng Y, Huang J, Tao Y, Wang Y, et al. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg.* 2007;42(8):1372-6.

153. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2008;122(3):e573-82.
154. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(1):F50-5.
155. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Akin MA, Coban D, Gokoglu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):132-9.
156. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *J Pediatr*. 1990;117(2 Pt 1):273-82.
157. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1989;115(6):979-83.
158. Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology*. 2015;108(4):269-76.
159. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med*. 1991;325(4):231-7.

**GESTASYON HAFTASI 32 HAFTA VE ALTINDAKİ PREMATÜRE BEBEKLERDE  
BÜYÜME GERİLİĞİ SIKLIĞI VE ETKİLEYEN KLİNİK FAKTÖRLER  
ÇALIŞMASI TAKİP FORMU**

<b>AD SOYAD:</b>			<b>GESTASYON HAFTASI:</b>		
<b>PROTOKOL:</b>			<b>CİNSİYET</b>	<input type="checkbox"/> KIZ	<input type="checkbox"/> ERKEK
<b>DOĞUM TARİHİ:</b>			<b>DOĞUM ŞEKLİ</b>	<input type="checkbox"/> NORMAL	<input type="checkbox"/> C / S
<b>Doğum</b>	<b>Kilo:</b>		<b>Baş Çevresi:</b>	<b>Boy:</b>	
<b>Z skoru</b>					
<b>Persentil</b>					
<b>SURFAKTAN</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>GRAVİDA/ PARİTE:</b>	<b>NEK</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> YOK
				VAR	
<b>RDS</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>ÇOĞUL GEBELİK</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>HİPOTANSİYON-İNOTROP</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>EMR</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK			
<b>HAPDA</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>KORYOAMNİYONİT</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>İVK GRADE &gt;2</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>GESTASYONEL DM</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>SEPSİS</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>PREKLEMPİSİ/HT</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>BPD</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>ANTENATAL STEROİD KULLANIMI</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>POSTNATAL STEROİD</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>SİGARA İÇME</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK
<b>MV GÜN</b>			<b>HASTANE YATIŞ SÜRESİ</b>		
<b>ROP</b>	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<b>DOĞUM KİLOSUNU YAKALAMA GÜNÜ:</b>		
<b>TPN SÜRESİ:</b>					
	<b>Kilo</b>		<b>Baş Çevresi</b>	<b>Boy</b>	
<b>28. GÜN</b>					
<b>Z skoru</b>					
<b>Persentil</b>					
<b>Büyüme hızı</b>					
<b>TABURCULUK</b>					
<b>Z skoru</b>					
<b>Persentil</b>					
<b>Büyüme hızı</b>					

EK B. 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: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyon Haftası 32 Hafta ve Altındaki Prematüre Bebeklerde Ekstraüterin Büyüme Geriliği Sıklığı ve Etkileyen Klinik Faktörler Çalışması	
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	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Nuran Üstün			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji			
	KOORDİNATÖR/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 TEMSİLCİSİ				
	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 çalışması	<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			
	SİGORTA	<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"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0067	Tarih: 27.02.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, 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:





## EK B. 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: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyon Haftası 32 Hafta ve Altındaki Prematüre Bebeklerde Ekstraüterin Büyüme Geriliği Sıklığı ve Etkileyen Klinik Faktörler Çalışması
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
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 checked="" type="checkbox"/>	H <input 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 type="checkbox"/>	H <input checked="" 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: