TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERM BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlkyaz TÜRKTAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERM BEBEKLERDE EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlkyaz TÜRKTAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA
2021

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr İlkyaz ZEYBEK	**Sınav tarihi:** 13 /01 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ömer ERDEVE	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Ekstrauterin Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☑ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Saadet ARSAN
Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ömer ERDEVE
Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Abdullah KURT
Ankara Şehir Hastanesi
Yenidoğan Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca desteğini, bilgisini ve özverisini asla eksik etmeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer Prof. Dr. Ömer ERDEVE'ye,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca desteğini asla esirgemeyen, başarılı ve ahlaklı bir hekim olabilmem için yoluma ışık tutan öncelikle Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Saadet ARSAN'a ve tüm hocalarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca başarılarımın arkasındaki gizli kahramanlarım, üzerimden ellerini biran için bile çekmeyen, sonsuz destekçim canım ailem; Zeliha, Muzaffer ve İlker ZEYBEK'e,

Tanıştığım andan itibaren en zor zamanlarda bile bir olmayı başardığımız ve tez yazım süreci boyunca da hiçbir desteğini esirgemeyen, canım eşim Derya TÜRKTAN'a,

Benim için dosttan daha büyük anlamlar taşıyan, hayatta iyi ve kötü her anımın şahidi, destekçisi olan biricik kız kardeşlerim Damla ERİMHAN ve Öznur EGE'ye,

Dört yıllık eğitim hayatım boyunca çalışmaktan gurur duyduğum, eş kıdemim olan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. İlkyaz TÜRKTAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 PREMATÜRİTE TANIMI, SIKLIK VE MORTALİTE 3

2.2 BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ 5

2.2.1 İntrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi 5

2.2.2 Ekstrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi 5

2.2.3 Ekstrauterin Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Eğriler 7

2.2.4 Ekstrauterin Büyüme Geriliği 23

2.3 PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME 26

2.3.1 Minimal Enteral Beslenme 26

2.3.2 Enteral Beslenmenin Arttırılması 27

2.3.3 Tam Enteral Beslenme 29

2.4 Prematüre Bebeklerde Parenteral Beslenme 30

2.4.1 Enerji İhtiyacı 30

2.4.2 Aminoasit Miktarı 30

2.4.3 Glukoz Miktarı 32

2.4.4 Lipid Miktarı 33

3. GEREÇ VE YÖNTEM 35

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri 35

3.2 Verilerin Kaydedilmesi 35

3.2.1 Klinik ve Laboratuvar Veriler 35

3.2.2 Beslenme Özellikleri 36

3.3 Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar 36
3.4 İstatistiksel Analiz 42
4. BULGULAR 44
4.1 Demografik Özellikler 44
4.2 Antropometrik Ölçümler 48
4.3 SGA Değerlendirilmesi 56
4.4 EUBG'nin Değerlendirilmesi 59
4.5 Beslenme Parametreleri 63
4.6 Büyüme Eğrilerinin Karşılaştırılması 71
4.7 Morbiditeler ve Risk Faktörleri 77
5. TARTIŞMA 80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 90
ÖZET 93
SUMMARY 96
KAYNAKÇA 99

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	:	Amerika Pediatri Akademisi
ADDA	:	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA	:	Gestasyon Haftasına Uygun
ALP	:	Alkalen Fosfataz
BPD	:	Bronkopulmoner Displazi
BUN	:	Kan Üre Azotu
CDC	:	Hastalık Kontrol Merkezi
ÇDDA	:	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	:	Düşük Doğum Ağırlığı
DİK	:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	:	Avrupa İlaç Ajansı
ESPGHAN	:	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESPEN	:	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EUBG	:	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
EUGR	:	Extrauterine Growth Retardation
FGLS	:	Fetal Longitudinal Büyüme Çalışması
HİE	:	Hipoksik İskemik Ensefalopati
İKK	:	İntrakraniyal Kanama
İUBG	:	İntrauterin Büyüme Geriliği
İV	:	İntravenöz
LGA	:	Gestasyon Haftasına Göre Büyük
MEB	:	Minimal Enteral Beslenme
NCSS	:	Yenidoğan Kesitsel Çalışması
NEK	:	Nekrotizan Enterokolit
PDA	:	Patent Duktus Arteriyozus

RDS	:	Respiratuar Distress Sendromu
ROP	:	Prematüre Retinopatisi
SGA	:	Gestasyon Haftasına Göre Küçük
TND	:	Türk Neonatoloji Derneği
TPN	:	Total Parenteral Beslenme

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1 Büyüme Eğrilerinin Karşılaştırılması 20
Tablo 2.2 TND Beslenme Grubu 32. Gestasyon Haftasından Küçük Bebeklerde Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Önerileri 28
Tablo 2.3 Prematürelerin Enteral Kalori ve Besin Gereksinimleri 29
Tablo 2.4 Doğum Ağırlığına Göre Enerji Ve Protein İhtiyacı 32
Tablo 3.1 BPD Evrelemesi 40
Tablo 3.2 EMA Sepsis Skorlaması 42
Tablo 4.1 Prenatal Özellikler 45
Tablo 4.2 Natal Özellikler (1) 46
Tablo 4.3 Natal Özellikler (2) 46
Tablo 4.4 Postnatal Özellikler 47
Tablo 4.5 Doğum Ağırlığına Göre Hastaların Dağılımı 47
Tablo 4.6 Gebelik Haftasına Göre Hastaların Dağılımı 47
Tablo 4.7 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümleri 48
Tablo 4.8 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümlerin Fenton Eğrisine Göre Değerlendirilmesi 48
Tablo 4.9 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümlerin Intergrowth-21 Eğrisine Göre Değerlendirilmesi 49
Tablo 4.10 Fenton Eğrisine Göre SGA ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin Değerlendirilmesi 57
Tablo 4.11 Gestasyon Haftasına Göre SGA, AGA ve LGA Bebeklerin Dağılımı 58
Tablo 4.12 Doğum Ağırlığına Göre SGA, AGA ve LGA Bebeklerin Dağılımı 58
Tablo 4.13 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin Değerlendirilmesi 60
Tablo 4.14 Gestasyon Haftasına Göre EUBG Dağılımı 61
Tablo 4.15 Doğum Ağırlığına Göre EUBG Dağılımı 61

Tablo 4.16 EUBG ile Antropometrik Ölçümlerin z-Skoru Değişimlerinin Karşılaştırılması 63
Tablo 4.17 Beslenme Parametreleri 64
Tablo 4.18 Postnatal 24 Saatteki Enteral ve Parenteral Beslenme Parametreleri 65
Tablo 4.19 Taburculuktaki Enteral Beslenme Özellikleri 66
Tablo 4.20 Fenton Eğrisine Göre SGA ile Beslenme Parametrelerinin Karşılaştırılması 66
Tablo 4.21 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Beslenme Parametrelerinin Karşılaştırılması 67
Tablo 4.22 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Taburculuk Öncesi Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisinin Değerlendirilmesi 71
Tablo 4.23 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Gestasyon Haftasına Göre Doğum Ağırlığının Gruplandırılması 72
Tablo 4.24 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre EUBG Gruplandırılması 72
Tablo 4.25 Fenton ile Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçüm z-Skorlarının Karşılaştırılması 73
Tablo 4.26 YYBÜ'de Yatış Sırasındaki Morbiditeler 78
Tablo 4.27 Regresyon Analizi 79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1 Kız Bebek Fenton Büyüme Eğrisi 10
Şekil 2.2 Erkek Bebek Fenton Büyüme Eğrisi 11
Şekil 2.3 Erkek Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Ağırlık) 15
Şekil 2.4 Erkek Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Boy Uzunluğu ve Baş Çevresi) 16
Şekil 2.5 Kız Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Ağırlık) 17
Şekil 2.6 Kız Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Boy Uzunluğu ve Baş Çevresi) 18
Şekil 4.1 Akış Şeması 44
Şekil 4.2 Kız Bebeklerin Doğum Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 50
Şekil 4.3 Kız Bebeklerin Taburculuk Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 51
Şekil 4.4 Kız Bebeklerin Çalışma Protokolümüze Göre Tüm Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 52
Şekil 4.5 Erkek Bebeklerin Doğum Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 53
Şekil 4.6 Erkek Bebeklerin Taburculuk Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 54
Şekil 4.7 Erkek Bebeklerin Çalışma Protokolümüze Göre Tüm Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi 55
Şekil 4.8 Fenton Eğirisine Göre EUBG Oranlarının Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı 62
Şekil 4.9 EUBG'nin Gestasyon Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Gruplarındaki Dağılımı 62

Şekil 4.10 Vücut Ağırlığı Değişiminin Haftalara Göre Karşılaştırılması 68
Şekil 4.11 Toplam Kalori Alımının Haftalara Göre Karşılaştırılması 69
Şekil 4.12 TPN Aminoasit İçeriğinin Haftalara Göre Karşılaştırılması 70
Şekil 4.13 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Vücut Ağırlığı Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek) 74
Şekil 4.14 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Vücut Ağırlığı Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız) 74
Şekil 4.15 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Boy Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek) 75
Şekil 4.16 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Boy Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız) 75
Şekil 4.17 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Baş Çevresi Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek) 76
Şekil 4.18 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Baş Çevresi Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız) 76

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebekler ağırlığına bakılmaksızın prematüre olarak kabul edilirler. Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 g altında olan bebeklere "düşük doğum ağırlıklı bebek" (DDA), 1500 g altında olan bebeklere "çok düşük doğum ağırlıklı bebek" (ÇDDA) denir. 1000 g altında doğan bebekler "aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek" (ADDA) olarak sınıflandırılmaktadır. Pretermler gestasyon yaşlarına göre, ileri derecede preterm (≤28 hafta), çok preterm (≤32 hafta), orta derecede preterm (32 ile $33^{6/7}$ hafta), geç preterm (34 ile $36^{6/7}$ hafta) olarak da tanımlanmaktadırlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre her yıl dünyada 15 milyon prematüre bebek doğmakta, bu sayı yaklaşık her 10 bebekte birden fazla prematüre doğuma denk gelmekte ve her yıl yaklaşık olarak 1 milyon bebek prematürite komplikasyonları nedeniyle ölmektedir (1).

Son otuz yıl içinde yenidoğan bakımının gelişmesi, çok düşük gestasyon haftasına sahip prematüre bebeklerin yaşam şanslarında artış ile sonuçlanmıştır. Birçok ÇDDA prematüre bebek üçüncü trimester kadar bir süreyi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde geçirmektedir. Prematüre bebeklerin büyümesinin sağlıklı fetüslerin büyümesiyle aynı olması gerektiği fikri verilerle doğrulanamamakta ve pratikte özellikle çok erken doğmuş bebekler için nadiren elde edilmektedir (2). Özellikle ileri derecede prematüre bebeklerin çoğunun büyüme kısıtlılığı ile taburcu olacağı ön görülmektedir (3). Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG), en sık olarak hastaneden taburcu edildiği sırada düzeltilmiş gebelik yaşı için onuncu persentilden daha az bir ağırlığa sahip ya da vücut ağırlığı z-skorunun doğum ve taburculuk arasındaki farkın >1 SD olması olarak tanımlanır (4,5).

EUBG neden olan en önemli faktörler arasında SGA ve ADDA sayılmakta, bunun yanı sıra Bronkopulmoner Displazi (BPD), Respiratuar Distress Sendromu (RDS), prematüre Retinopatisi (ROP) ve Preeklampsi/Eklampsi de EUBG'ye katkıda bulunan faktörler olarak saptanmıştır (6,7). EUBG ile beslenme ilişkisi de dikkat çekici bir diğer noktadır. Enteral beslenmenin geç başlanması yaklaşık on yıl öncesine kadar kabul gören bir uygulamayken günümüzde erken enteral beslemenin hem kısa

dönemdeki büyüme hem de nörogelişim ve çocukluk çağı büyümesi üzerine olumlu etkileri gösterilmektedir (8,9). Bu nedenle büyümeyi teşvik etmek ve ilişkili olumsuz sonuçları önlemek amacıyla, yenidoğan ünitelerinde beslenme desteğini optimize etmek için son yıllarda çabalar artmıştır. İlk haftalarda erken ve yoğun parenteral beslenme; intrauterin büyüme kısıtlılığını düzeltmek, pozitif nitrojen dengesini sağlamak, postnatal kilo kaybını azaltmak, doğum sonrası büyüme geriliğini önlemek, mortaliteyi azaltmak hatta nörogelişimsel sonuçları iyileştirip Bronkopulmoner Displazi (BPD) ve Nekrotizan Enterokolit (NEK) gibi morbiditeleri önlemek için de çok önemlidir (10).

Çalışmamızın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden (YYBÜ) 2015-2019 yılları arasında taburcu olmuş, ÇDDA bebeklerin ekstrauterin büyüme gerilik oranlarını belirlemek, parenteral ve enteral beslenme süreleri-aldıkları kalori miktarları ile büyüme hızları arasındaki ilişkiyi göstermek ve eşlik eden morbiditelerin büyüme üzerine etkisini değerlendirmektir. Ayrıca, günümüzde kullanıma yeni girmeye başlayan büyüme eğrisi Intergrowth-21 ile eskiden beri kullanılan Fenton büyüme eğrisi arasındaki muhtemel farklılıkları da ortaya koymak çalışmamızın ikincil amaçları arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PREMATÜRİTE TANIMI, SIKLIK VE MORTALİTE

Otuz yedi gebelik haftasını (259 gün) tamamlanmadan doğan bebekler prematüre olarak adlandırılmaktadır. Prematüre bebekler doğum haftası ile doğum ağırlığına göre sınıflanmakta olup genellikle gestasyon haftası ve doğum ağırlığının beraber kullanıldığı sınıflandırma tercih edilmektedir.

Doğum haftasına göre gruplandırıldığında:

1. Geç Preterm: Gebelik haftası 34 ile $36^{6/7}$ hafta arasında olan pretermler
2. Orta Derecede Preterm: Gebelik haftası 32 ile $33^{6/7}$ arasında olan pretermler
3. Çok Preterm: Gebelik haftası 32 haftanın altında olan pretermler
4. İleri Derecede Preterm: Gebelik haftası 28 haftanın altında olan pretermler

Doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında ise 2500 g altında doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 g altında doğan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 g altında doğan bebekler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak adlandırılmaktadır (11).

Tüm dünyada DSÖ'nün verilere göre her 10 bebekte birden fazla prematüre doğum meydana gelmekte, bir yılda ise 15 milyondan fazla prematüre bebek doğmaktadır (1). Bu preterm doğumların %84'ü 32 ile 36 gebelik haftaları arasında, %10'u 28 ile 32 haftaları arasında, %5'i ise 28 gebelik haftasından daha düşük haftalarda gerçekleşmektedir (1,12). Prematüre bebekler yüksek mortalite ve morbidite riski altındadır; her yıl prematürite komplikasyonlarına bağlı olarak yenidoğan döneminde bir milyon bebek kaybedilmekte ve 125.000 prematüre bebek de 1 ay ile 5 yaş arasında ölmektedir (1). Prematüre bebeklerin ölüm oranları gebelik haftası küçüldükçe artmaktadır, en yüksek mortalite ise 25 gebelik haftasından önce doğanlarda (yaklaşık %50 oranında) görülmekte olup; bu bebekler yaşamları boyunca da morbidite açısından en riskli grubu oluşturmaktadır (13). Dünyada ve ülkemizde son 20 yılda yenidoğan bakımı alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler prematüre bebeklerin sağkalım şansını arttırmış olmasına rağmen, ÇDDA bebeklerde mortalite ve morbidite oranları halen yüksek olarak görülmektedir. Türk Neonatoloji Derneği

yıllık verilerine göre ülkemizde yenidoğan yoğun bakımlarındaki toplam mortalite, 1500 g altı ve 32 hafta altında mortalite yıllar içinde giderek azalmaktadır (14). 2018 yılı Türkiye prematüre bebeklerin mortalite oranları 22-24 gestasyon haftasında %64,9 iken, 25-26 gestasyon haftasında %31,1 ve 27-28 gestasyon haftasında %17,2 olarak verilmiştir (14).

Dünyada her yıl doğan 15 milyon prematüre bebekten yaşayanlar arasında yaklaşık olarak 345.000'i (%2,7) orta veya ağır nörolojik sekelli, 567.000 kadarı (%4,4) ise hafif sekelli olarak kalmaktadır (1). Ayrıca, 185.000 prematüre bebekte Prematüre Retinopatisi (ROP) gelişmekte ve bu bebeklerin %15'i körlüğe kadar gidebilen ağır görme sorunları yaşamaktadır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde RDS %93, ROP %59, Patent Duktus Arteriyozus (PDA) %46, BPD %42, NEK %11, evre 3-4 intrakranial kanama (İKK) %7-9 sıklıkta görülmektedir (2). 32-36 hafta arasında doğan ve tüm prematüre doğumlarının %85'ini kapsayan grup daha hafif sekellerle yaşayan büyük bir grubu oluşturmaktadır. 34-36 hafta arası doğan sınırda prematürelerde ise enfeksiyon, hiperbilirubinemi ve beslenme güçlükleri term doğan bebeklere göre daha çok görülmektedir. Prematüre bebeklerde ileri dönemde de bilişsel becerilerde bozulma, motor kayıplar (ince-kaba motor gelişiminde gecikme ve serebral palsi), görme ve işitme kaybı gibi duyusal kayıplar, davranışsal problemler, ortopedik sorunlar term bebeklere göre daha sık görülmektedir. Ayrıca prematüre bebeklerin taburculuk sonrası kronik sağlık problemleri nedeni ile hastaneye sık yatışları da görülmektedir (15).

Preterm doğumların saptanabilen nedenleri arasında annenin ciddi hastalığı (hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, karaciğer ve kardiyak hastalıklar), annenin madde bağımlığı, sigara, alkol kullanımı, ailede prematüre doğum öyküsü, çoğul gebelikler, düşük sosyo-ekonomik düzey, polihidroamnios, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, plasenta ve uterin anomaliler (plasenta previa, ablasyo plasenta, vb.) ve konjenital fetal anomaliler sayılabilir (16).

2.2 BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1 İntrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi

Gebelik yaşının belirlenmesi veya fetal büyüme anomalilerinin tespiti amacıyla fetal boyutun ultrasonografi ile değerlendirmesi, modern prenatal bakımın temel taşıdır (17). Fetal biyometri artık gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yaygın bir uygulamadır ve yapılan en yaygın tıbbi araştırmalardan biridir. Fetal büyümeyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan fetal biyometrik ölçümler: baş çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevredir. Bu biyometrik ölçümler kullanılarak tahmini bir fetal ağırlık hesaplanabilmektedir (17).

Fetal biyometrik çalışmaların incelendiği son sistematik derlemede fetal büyüme eğrilerinde önemli bir heterojenlik olduğu görülmüştür (18). Fetal büyüme eğrileri ölçülen biyometrik parametrelerin kesitsel bir göstergesidir. DSÖ de yakın zamanda fetal büyüme eğrileri yayınlamıştır. Intergrowth-21 projesi ile DSÖ'nün yaklaşımını temel alarak fetal büyümenin longitudinal çalışması ile ileriye dönük bir fetal büyüme eğrisi oluşturulmuştur (19). Intergrowth-21 fetal büyüme eğrisinde yalnızca komplikasyonsuz sağlıklı gebelikler mevcutken, farklı ülkelerde kullanılan fetal büyüme eğrilerinde fetal büyümeyi engelleyebilecek gebelik komplikasyonları olan anneler de dahil olmak üzere tüm canlı doğumlara dayanan büyüme eğrileri kullanılabilmektedir. Bu nedenle, hangi çizelgelerin yerel olarak kullanıldığının bilinmesi, hem ultrasonografi takibinin özelleştirilmesi hem de ebeveynlerin danışmanlığı için önemli olmaktadır (17).

2.2.2 Ekstrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi

Prematüre bebeklerin beslenme başarısını değerlendirmek için uygun kilo alma hedeflerine sahip olmak önemlidir. Sadece vücut ağırlığından ziyade vücut kompozisyonunu izlemek, beslenme durumunu değerlendirmek ve beslenme sonuçlarını iyileştirmek için daha doğrudur. Antropometrik ölçümler hem izlemi kolay olması hem de non-invaziv olması nedeni ile vücut kompozisyonunu değerlendirmede önemli bir araçtır. Antropometrik ölçümler arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş

çevresi, orta üst kol çevresi ve cilt kıvrım kalınlığı yer almaktadır. Vücut ağırlığı ölçümü basit ve tekrarlanabilirdir; klinik uygulamada büyümeyi ve beslenme durumunu izlemek için en çok kullanılan parametredir (20).

Prematüre bebeklerin büyümesinin sağlıklı fetüslerin büyümesiyle aynı olması gerektiği fikri verilerle doğrulanamamakta ve pratikte özellikle çok erken doğmuş bebekler için nadiren elde edilmektedir (2). Özellikle ileri derecede prematüre bebeklerin doğum sonrası büyümesinin, gebelik yaşına göre doğumdaki büyüme eğrileri ile karşılaştırılması sonucunda, bebeklerin çoğunun büyüme kısıtlılığı ile taburcu olacağı ön görülmektedir (3). Prematüre bebeklerin büyümesinin nasıl izlenmesi gerektiği veya bu prematüre bebeklerde ideal büyüme modelini neyin oluşturduğu konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur, çünkü literatürdeki esas odak noktalarından biri prematüre bebek beslenmesidir (21).

Büyüme eğrileri evrenseldir, zamandan ve mekandan bağımsızdır. Bu nedenle, belirli bir popülasyon veya bölgeyi temsil etme amacı taşımazlar, sosyoekonomik durumlarına ve sağlık hizmetine ulaşım düzeyine bakılmaksızın tüm fetüsleri ve yenidoğanları değerlendirmek için kullanılabilirler. Bu nedenle standartlar, araştırma protokollerini, sistematik incelemeleri, meta-analizleri ve beslenme durumunun uluslararası karşılaştırmalarını uyumlu hale getirmek için ideal araçlardır (22).

Şu anda kullanılmakta olan büyüme çizelgelerinin çoğu, ADDA bebeklerinin gerçek büyümesini belgeleyerek oluşturulan referans çizelgeleridir. Bu çizelgeler, tanım gereği çizelgelerin oluşturulduğu sırada ve yerde kullanımda olan beslenme uygulamalarının bir yansımasıdır. Ultrason ölçümlerinden elde edilen tahmini fetal ağırlıklar kullanılarak oluşturulan büyüme eğrilerinin kullanımı da yaşamın ilk haftasındaki fizyolojik ağırlık kaybını hesaba katmadıkları için sınırlıdır (22,23).

Büyüme değerlendirmeleri, bebeklerin büyüme çizelgelerine çizilmesi ve büyüme hızının hesaplanmasından ziyade ağırlık, uzunluk ve baş çevresi için bir referans çizelgesini ne kadar iyi takip etmelerinin izlenmesiyle daha iyi takip edilebilir (23). Büyüme dinamik bir süreç olduğu için bir bebeğin boyutunu ve büyüme oranını tam olarak tanımlamak için persentillerinin yanında z-skorunun da hesaplanması önem taşımaktadır. Z-skoru, büyüklüğü bir büyüme grafiğinin normal aralığının dışında yani 3. ve 97. persentillerin ötesinde olan bebekler için persentil takibine göre üstündür ve

medyandan daha büyük veya daha küçük değerlerin standart sapmalarını ifade etmektedir. Örneğin büyüme için yüzdelik dilimleri kullanıldığında bir bebeğin vücut ağırlığı 3. persentilden daha hafif olarak tanımlanırken, z-skoru kullanıldığında bebek daha kesin olarak -2,7 veya -3,5 ağırlık z-skoruna sahip olarak tanımlanabilmektedir (24).

2.2.3 Ekstrauterin Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Eğriler

2.2.3.1 Fenton Eğrisi

İntrauterin büyüme eğrilerinden 1960'larda kullanılmaya başlanan Lubchenco, Usher, Babson ve Benda vb. eğrileri, 1990'lardan sonra Babson ve Benda eğrileri temel alınarak güncellenmiş ve bugün en sık kullanılan Fenton eğrileri oluşturulmuştur. 2003 yılında yayınlanan Fenton eğrisini oluşturması amacı ile Kanada, İsveç ve Avusturalya'da yapılmış olan 3 geniş popülasyonlu çalışmanın verileri kullanılmıştır (25-27). 40. gestasyon haftasından sonra term infant verileri için de Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC) verileri temel alınmıştır. Cinsiyet farklılıklarının ayrı çizelgeleri gerektirecek kadar önemli olmadığı düşünüldüğü için bu dönemde ayrı cinsiyet çizelgeleri üretilmemiştir (28).

2003 Fenton eğrisinin dezavantajlarından biri: eğrilerin başlangıç noktasının yalnızca doğumdaki antropometrik ölçümleri içeriyor olması, postnatal ilk günlerde gerçekleşen kilo kaybının dahil edilmemiş olmasıdır. İkinci dezavantajı ise bireysel çalışmaların heterojenliğinden, metodolojik kalitesi ile sonuçlarından etkileniyor olması ve kullanılmış olan çalışmaların çoğu kadının gebelik boyunca nutrisyonel eksikliği olmayan gelişmiş ülkelerden seçilmiş olmasıdır (28).

2003 Fenton eğrisi prematüre bebeklerin büyümesinin 22-50. gestasyon haftaları arasında izlenmesini sağlamaktadır. Bir bebeğin büyümesinin önce fetüs ve ardından bebek terimi ile karşılaştırılmasına olanak tanıdığı ve bu nedenle büyümeyi yakalamanın değerlendirilmesine izin verdiği vurgulanmıştır. Babson'un "Fetal-Bebek Büyüme Grafiği" 50. yüzdelik dilim boyunca makul ölçüde doğru tahminlere sahip olmasına rağmen, burada kullanılan daha büyük örnek boyutları ve daha doğru gebelik

yaşı atamaları uç yüzdeliklerde Babson eğrisine göre daha iyi güven sağladığı öne sürülmüştür (28).

Preterm Çok Merkezli Büyüme (PreM Growth) Çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, prematüre bebek büyümesinin genel olarak intrauterin büyüme ile tutarlı olmasına rağmen, fetüs ile bebek arasındaki ağırlık artış hızındaki en büyük sapmanın 37 ila 40 hafta arasında olduğu saptanmıştır. Termden hemen önceki haftalarda term bebeğin yavaşlayan büyüme hızı, prematüre bebeklerde bu haftalarda görülmemiş olup daha doğrusala yakın büyüme eğrisi çizmişlerdir. Bu nedenle de büyüme çizelgelerinde geç fetal ve erken bebeklik dönemindeki geçişin daha yumuşak sağlanması gerekmiş ve 2003 yılında yapılmış olan Fenton eğrisinin güncellenme ihtiyacı buradan doğmuştur (29).

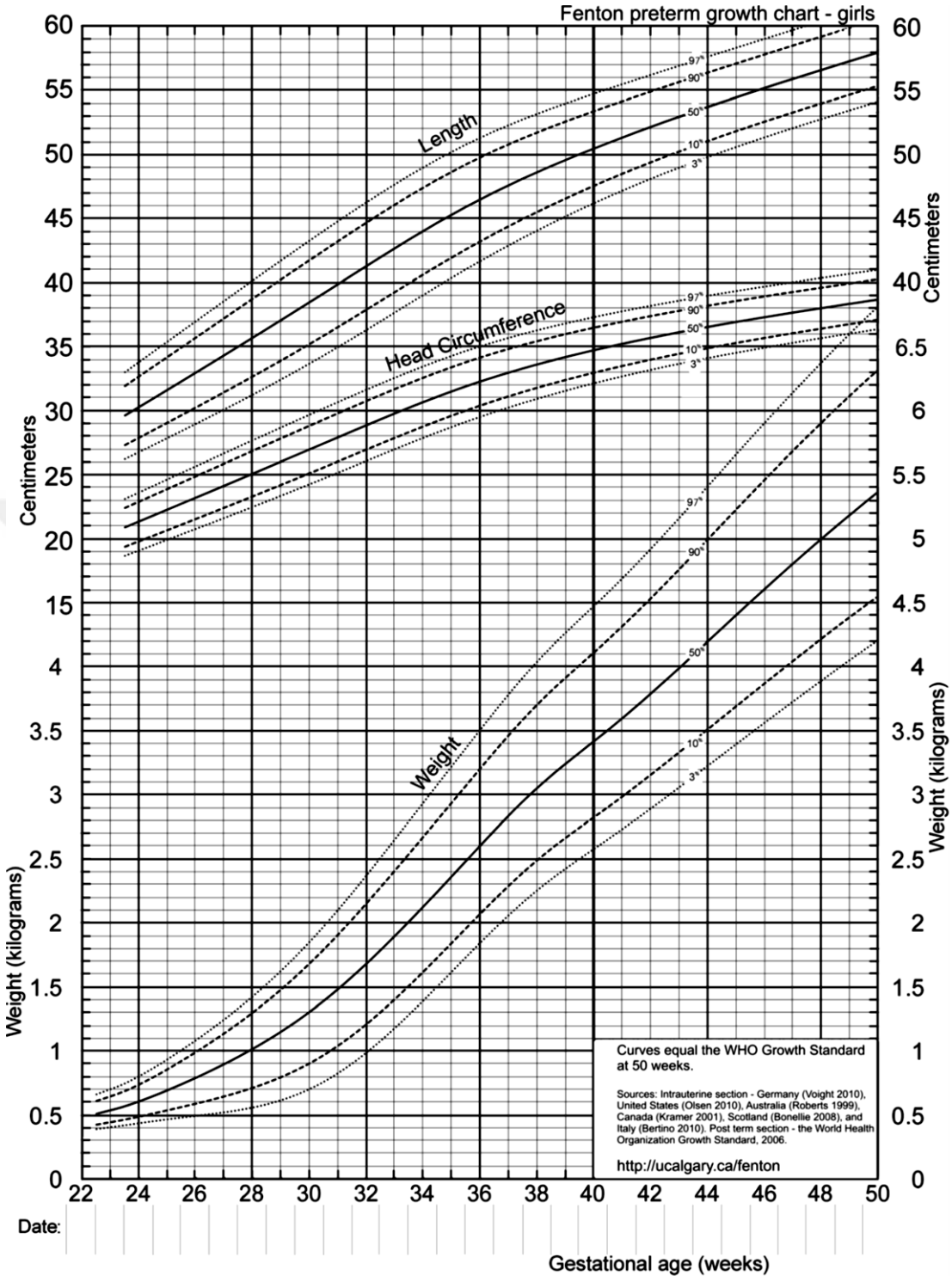
2003 Fenton Preterm Büyüme Eğrisi revize edilerek daha güncel doğum antropometrik ölçümleri kullanmak, erken büyüme eğrisini DSÖ Büyüme Standartı ile uyumlu hale getirmek ve cinsiyete özgü büyüme eğrisi oluşturmak amaçlanmıştır. Çalışmaya fetal ultrasonografi ya da yenidoğan değerlendirmesi ile gebelik yaşı doğrulanmış ve 24. gestasyon haftası ve altındaki bebekler, kadın ve erkek cinsiyete özgü ayrı veriler, en az 25.000 prematüre bebek ve bunların 500'ü 30. gestasyon haftası ve altında olacak şekilde 1987-2012 yılları arasında 25 yıllık bir sürenin verileri toplanmıştır. 2003 yılı Fenton eğrisi temel alınarak oluşturulmuş olup y eksenindeki üst uzunluk sınırı 65 cm'den 60 cm'e çekilmiş ve doğum gestasyon haftası 2003 yılındaki eğride bitirilen hafta olarak tanımlanmış olmasına rağmen revize Fenton eğrisinde içinde olduğu hafta olarak tanımlanmıştır (29). Yine daha önce oluşturulmuş, kullanımda olan büyüme eğrilerinden ve DSÖ'nün de yayınlamış olduğu antropometrik ölçümlerden en büyük farkı ölçümün yapıldığı günün değerlerinin eğri üzerinde gösterilmiş olmasıdır; örnek olarak daha önceki çalışmalarda 26 hafta 0/7 gün ile 6/7 gün arası tamamlanmış 26 hafta kategorisinde çizilmiştir (30).

2013 Fenton verilerini Almanya, ABD, İtalya, Avustralya, İskoçya ve Kanada'dan yapılmış olan büyük popülasyon temelli, dahil edilme kriterlerini taşıyan 6 çalışma ve DSÖ'nün 2010 yılında yayınladığı 882 prematüre bebek içeren longitudinal verilerinden oluşturmaktadır. Dahil edilen çalışmaların tamamından vücut ağırlığı verileri elde edilmiş olup yaklaşık dört milyon (3.986.456) ve 30.

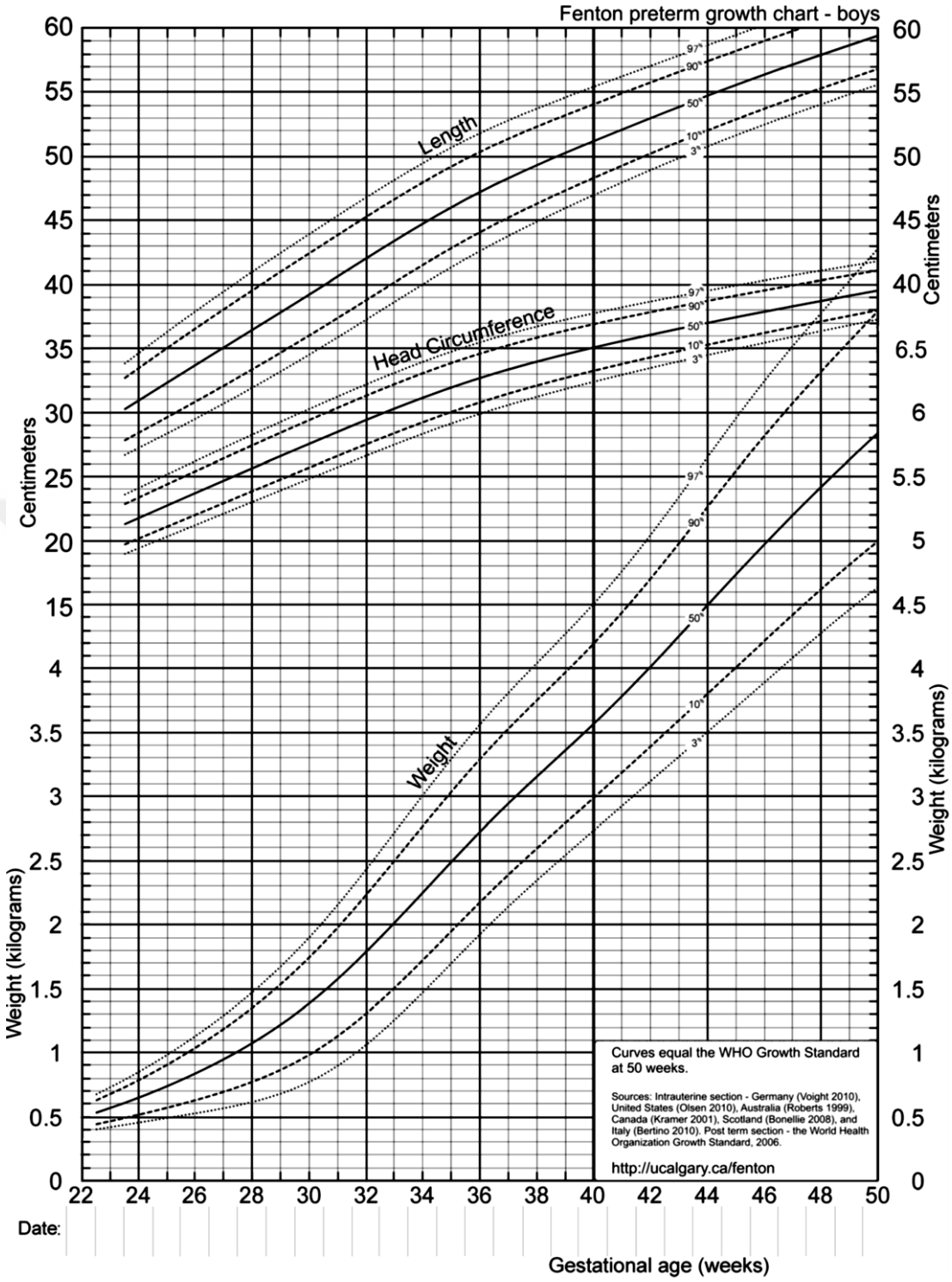
gestasyon haftasından küçük 34.639 bebek, baş çevresi için 173.612 bebek ve boy uzunluğu içinse 151.527 bebek dahil edilmiştir (29). Fenton eğrilerinin her iki cinsiyet için revize edilmiş hali Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

Her cinsiyet için revize edilmiş olan büyüme çizgileri karşılaştırıldığında 2003 Fenton eğrisi ile karşılaştırılmış ve oldukça benzer bulunmuştur, ancak genel olarak her 3 antropometrik ölçüm için de kızlar için oluşturulmuş olan eğriler biraz daha alt seviyeden, erkekler için olan eğriler ise daha üst seviyeden çizilmiştir. En büyük fark ise erkeklerin vücut ağırlığı eğrilerinin 40. gestasyon haftasından sonra 3., 50. ve 97. yüzdelik dilim eğrilerinin daha yükseğe kaymış olmasıyla oluşmuştur. İkinci en büyük fark ise 37. gestasyon haftasından önce kızların boy uzunluk eğrilerinin daha alt seviyede konumlanmış olmasıyla ortaya çıkmış ve 24. gestasyon haftasında bu fark 1,7 cm'ye kadar ulaşmıştır (29).

Güncellenmiş Fenton eğrisinin kısıtlılığı olarak; büyümenin desteklenmesi için ideal olmayan koşulları en aza indirmek amacıyla söz konusu verilerin gelişmiş ülkelerden seçilmesi sonucu bu büyüme grafiğinin gelişmiş olan ülkelerdeki prematüre bebekler için daha doğru olabileceği sayılmaktadır (29).



Şekil 2.1 Kız Bebek Fenton Büyüme Eğrisi



Şekil 2.2 Erkek Bebek Fenton Büyüme Eğrisi

2.2.3.2 Intergrowth-21

Intergrowth-21 projesi, Uluslararası Fetal ve Yenidoğan Konsorsiyomu tarafından gebelik ve erken bebeklik dönemi arasındaki büyümeyi değerlendirmek amacı ile oluşturulmuştur. 2013 yılında DSÖ sekiz coğrafi bölgeden (Çin, Hindistan, Brezilya, Kenya, ABD, İngiltere, İtalya ve Umman) temsili bir nüfus örneği ile büyüme modelleri öneren çok merkezli, çok ırklı, popülasyona dayalı bir çalışma olan projenin ilk sonuçları yayınlanmıştır. Intergrowth-21 fetal ve neonatal büyümeyi izlemek amacı ile toplamda 8 farklı eğri sunulmaktadır, bunlar:

1) Gebelik tarihi belirleme aracı
2) Erken gebelikte fetal boyut eğrisi
3) Symphysis - fundus uzunluğu eğrisi
4) Fetal büyüme eğrisi
5) Gestasyonel ağırlık artışı eğrisi
6) Yenidoğan eğrisi
7) İleri derecede prematüre bebeklerin yenidoğan eğrisi
8) Prematüre bebeklerin postnatal büyüme eğrisi

Tüm bu eğrilerden yalnızca üçü ile yenidoğan takibi yapılmakta; yenidoğan eğrisi 33-43. gestasyon haftalarını, ileri prematüre bebeklerin yenidoğan eğrisi ise 24-33. gestasyon haftalarını içermekte ve bu iki eğri kesitsel verilerden elde edilmektedir. Prematüre bebeklerin postnatal büyüme eğrisi ise 27-64. gestasyon haftalarını içermektedir ve prospektif izlem sonucunda oluşturulmuştur (31).

Bu projenin Fetal Longitudinal Büyüme Çalışması (FGLS) basamağı için uygun olan katılımcılar, güvenilir son adet tarihine sahip ve doğrulayıcı ultrasonografi randevusuna dayalı olarak 14. gestasyon haftasından önce takibe alınmış herhangi bir etnik kökene sahip kadınlardır (18). Kadınların çoğu sağlık ve nutrisyonel ihtiyaçları karşılanmış ve gebelik boyunca hiçbir çevresel ajana maruz kalmamışlardır. Bu katılımcılardan 26-37. gestasyon haftasında doğan tekli prematüre bebekler Preterm Postnatal İzlem Çalışması'na (PPFS) dahil edilmiştir (31).

Ölçümler vücut ağırlığı, baş çevresi ve boy uzunluğu olacak şekilde doğumdan sonraki 12. saatte, postnatal ilk 2 ayda 2 haftada bir ve devamında 4 haftada bir

postnatal 40. haftaya kadar yapılmıştır. Tüm bebekler en az postnatal 64. haftaya kadar izlenmiş ve her ziyarette bebeklerin sağlık durumu, morbiditesi ve beslenme durumu kaydedilmiştir. Ölçümler, eğitimli antropometristler tarafından DSÖ Çocuk Büyüme Standartlarını elde etmek için kullanılan aynı yöntem ve ekipman kullanılarak alınmıştır (32). Antropometristlerin standart yaklaşıma bağlı kaldıklarından emin olmak için düzenli olarak değerlendirilmiş olup ölçüm araçları da 2 haftada bir kalibre edilmiştir. Gözlem içi ve gözlemler arasındaki kabul edilebilirlik hata payı boy uzunluğu için 0,3-0,5 cm, baş çevresi içinse 0,3-0,4 cm olarak kabul edilmiştir. İki ölçüm arasında vücut ağırlığı için 50 g, boy uzunluğu için 7 mm, baş çevresi için 5 mm'den fazla fark olursa ölçüm tekrarlanmıştır (31).

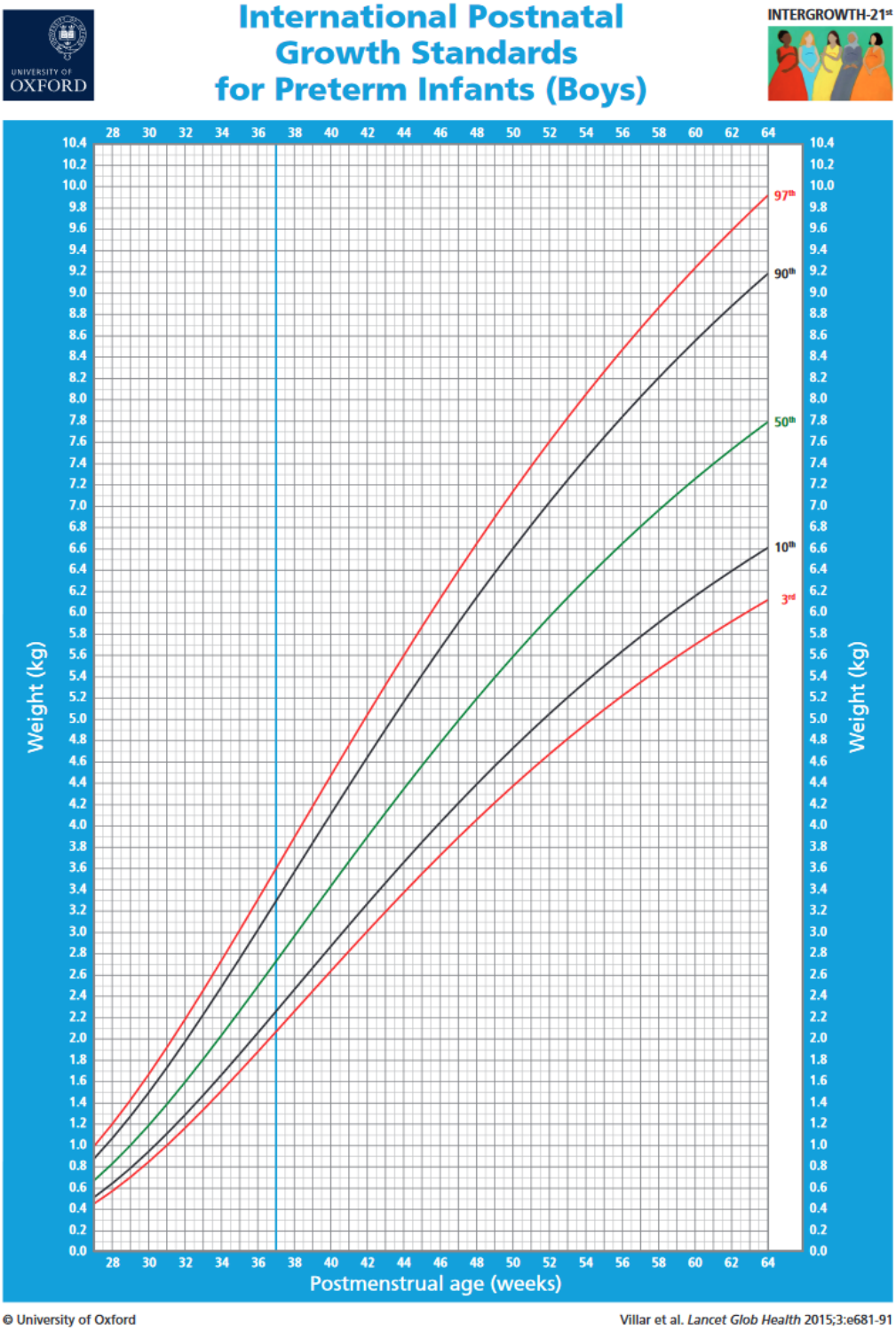
FGLS'ye dahil edilmiş olan 4607 gebe kadından doğan 224 tekli prematüre bebeğin ölçümleri PPFS'ye alınmıştır. 21 prematüre bebeğin çalışma dışı bırakılma nedenleri: postnatal ölüm (n=6), HIV (n=1), ciddi konjenital anomali (n=7), pozitif kan kültürü olan sepsis (n=6) ve 23. gestasyon haftasında doğumdur (n=1). 2 prematüre bebek de doğumda ölçümleri 3. persentilin altında ve antenatal ultrasonografilerinde de ciddi büyüme kısıtlılığı olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplamda 201 prematüre bebeğin, 1759 adet ölçümünden çalışma protokolüne uygun olan 1446 adet veri seti ile değerlendirilme yapılmıştır (31).

İleri derecede prematüre bebeklerden oluşmayan, doğru gebelik haftasına sahip, komplike olmayan gebeliklerden oluşan bir gruptan elde edilen veriler ile doğum sonrası büyüme standartları üretilmiştir. Büyüme, beslenme uygulamaları ve morbiditelerin ayrıntılı değerlendirmesinden elde edilen kanıtlar, kohortun mümkün olduğunca sağlıklı olduğu varsayımını daha da desteklemektedir. Çalışmaya dahil olan prematüre bebeklerin beslenmeleri de standardize edilmiş olup, daha büyük gestasyon haftalarında da emzirme öncelikli olarak teşvik edilmiştir (31).

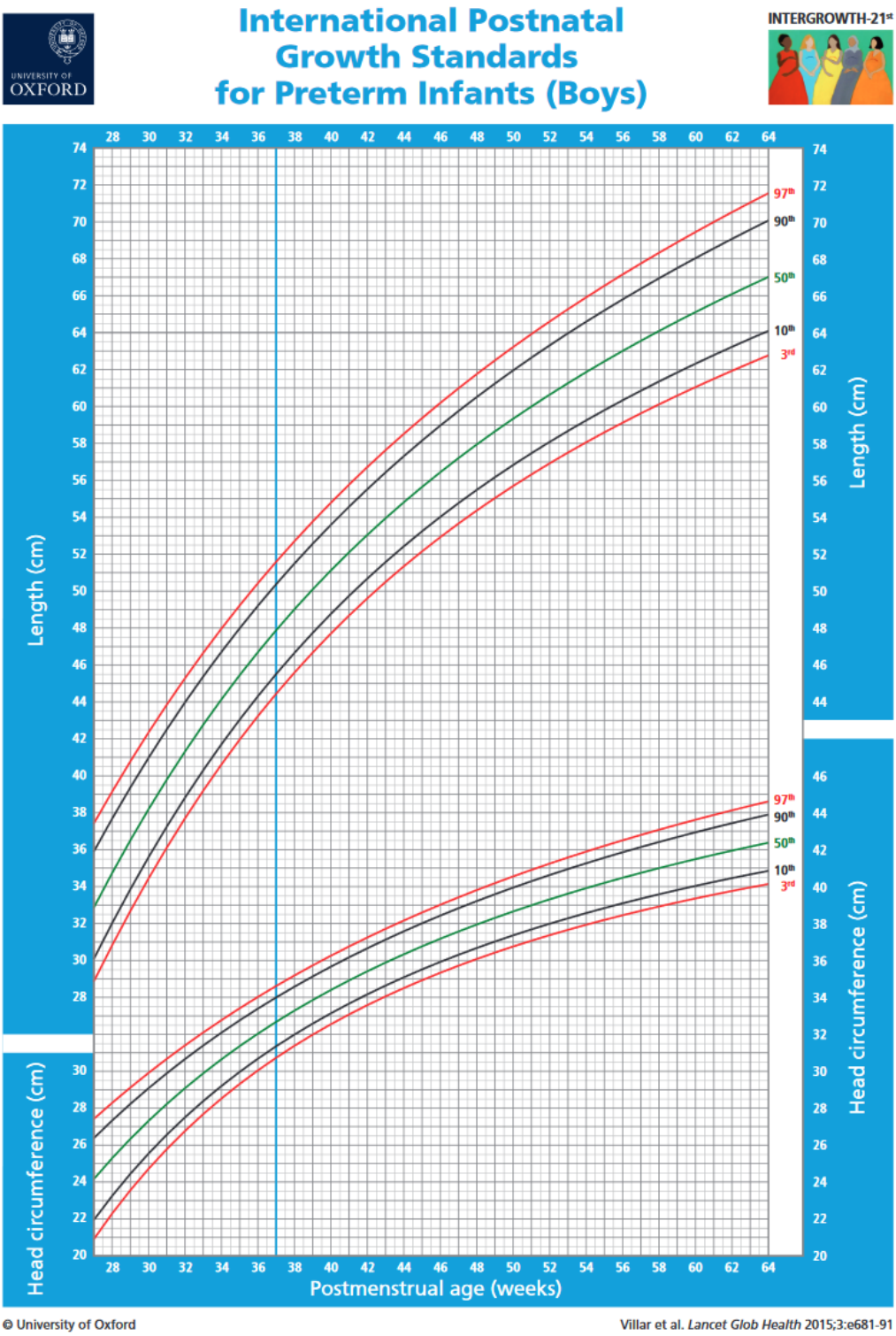
Sağlıklı prematüre bebeklerdeki longitudinal postnatal büyüme paterni, intrauterin emsallerinden önemli ölçüde farklı olup kesitsel doğum çizelgelerinde tanımlanan "büyümenin" geç azaldığı dışbükey eğri, doğum sonrası yukarı doğru ve eğrinin tersidir (19,33). Verilerin 50. yüzdelik dilimleri ve DSÖ Çocuk Büyüme Standartları için olanlar 64 haftalık postmenstrüel yaşa göre tüm ölçümler için birleştirilmiş ve ciddi perinatal veya postnatal komplikasyonları olmayan, uygun

koşullarda yaşayan ve ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenen prematüre bebeklerin erken postnatal dönemde büyümelerinin giderek iyileşebileceği gösterilmiştir (31).

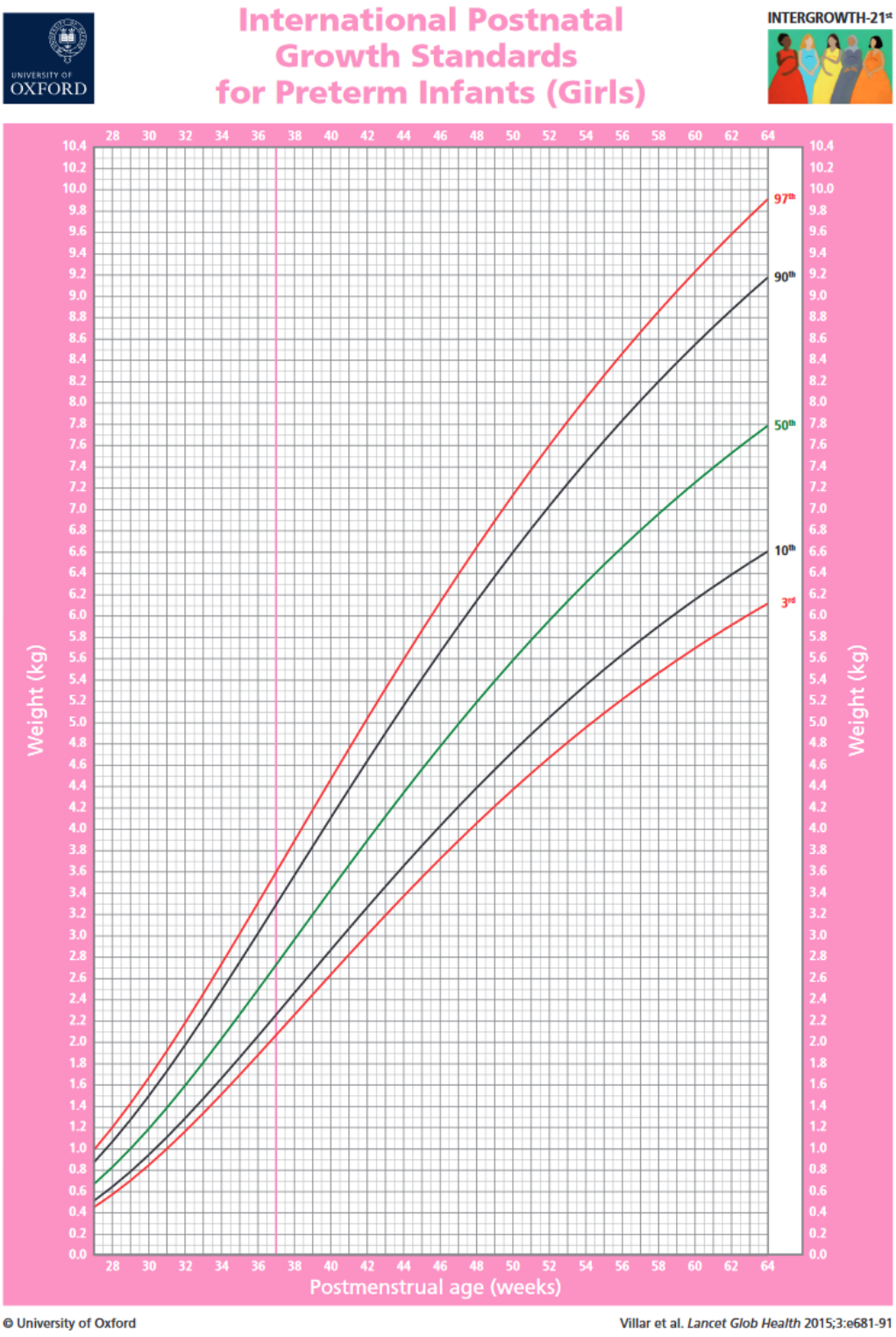
Yenidoğan Kesitsel Çalışmasına (NCSS) dahil edilen hasta popülasyonu FGLS ile benzer olacak şekilde 14 Mayıs 2009 ile 2 Ağustos 2013 tarihleri arasında takip edilen 59.137 gebeyi içermektedir. Bu gebelerden en küçük 24. gestasyon haftasında doğan prematüre bebekler ile ileri derecede prematüre bebeklerin yenidoğan eğrisi oluşturulmuştur. 408 prematüre bebek (214 erkek,194 kız), 216'sı annenin sigara içmesi, maternal obezite, konjenital malformasyonlar ve İUBG'nin ultrasonografi bulguları ve 37'si mantıksız antropometrik ölçümler nedeniyle hariç tutulduktan sonra popülasyona dahil edilmiştir. PPFS'deki gibi postnatal izlem yapılmamış olup kesitsel veriler kaydedilerek oluşturulmuştur (34,35). 24-33. gestasyon haftalarını içeren eğrinin boy uzunluğu komponenti, 33. gestasyon haftasında "Yenidoğan Eğrisi" ile mükemmel bir şekilde uyum gösterdiği bulunmuştur, ancak baş çevresi ve vücut ağrılığı komponentleri birbirini takip etmemektedir (34). Bu eğrinin doğum uzunluğu ile ilgili bulguları, DSÖ'nün bulgularıyla da güçlü bir uyum içindedir (36). Fetal büyüme ve yenidoğan uzunluğu, annelerin beslenme ve sağlık ihtiyaçları karşılandığında ve büyüme üzerindeki çevresel kısıtlamalar düşük olduğunda, çeşitli coğrafi ortamlarda benzerdir (35).



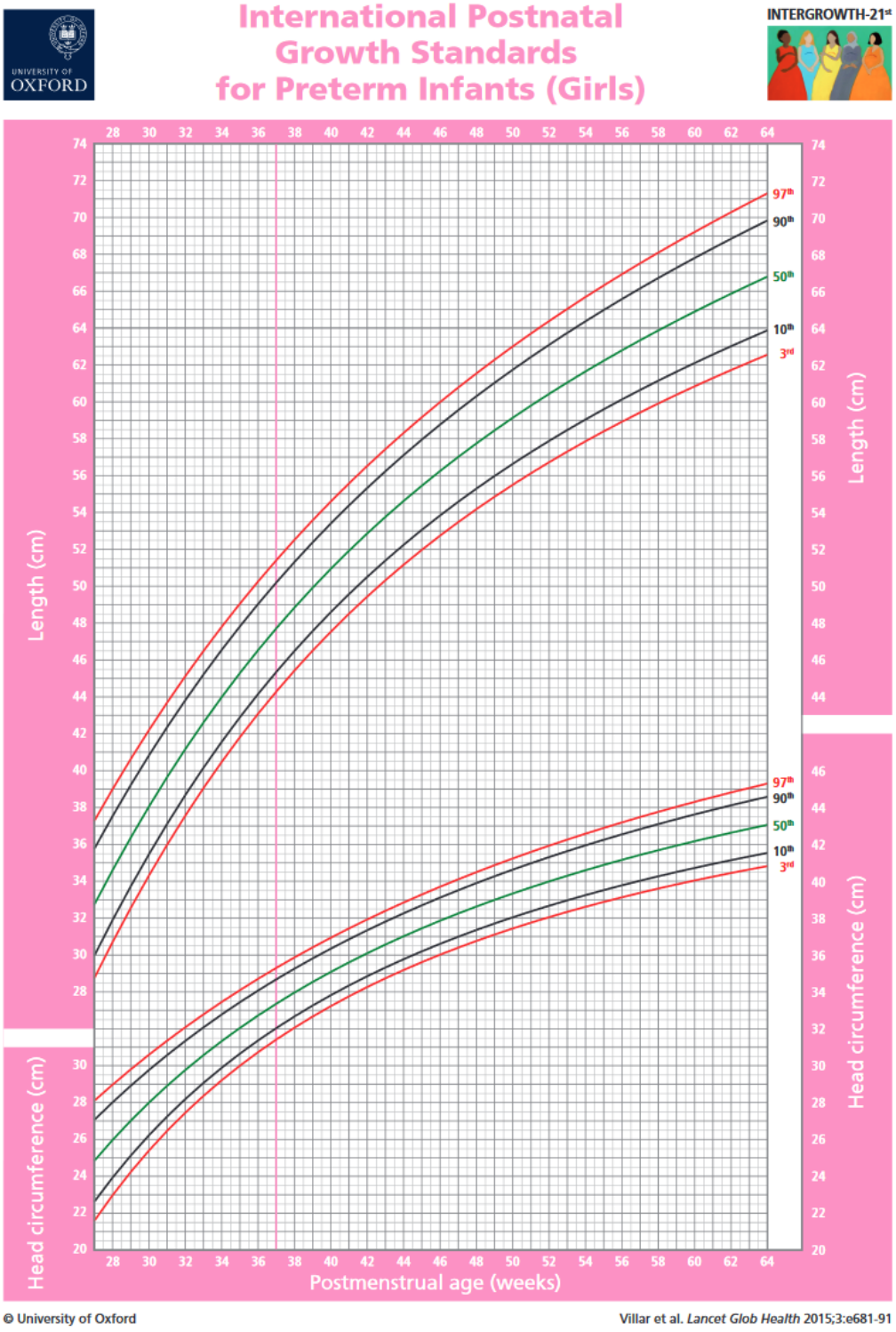
Şekil 2.3 Erkek Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Ağırlık)



Şekil 2.4 Erkek Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Boy Uzunluğu ve Baş Çevresi)



Şekil 2.5 Kız Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Ağırlık)



Şekil 2.6 Kız Bebek Intergrowth-21 Büyüme Eğrisi (Boy Uzunluğu ve Baş Çevresi)

2.2.3.3 Diğer Büyüme Eğrileri

DSÖ'nün 1997-2003 yılları arasında geliştirdiği ABD, Umman, Norveç, Brezilya, Hindistan ve Gana'da dahil olmak üzere 6 coğrafi bölgeden topladığı verilerle oluşturduğu büyüme eğrisi günümüzde hala kullanılmaktadır. Büyüme eğrisine dahil edilecek çocukların büyümesini kısıtlayıcı çevresel etken veya sağlık sorunun olmaması en önemli kriter olarak ve bunun dışında DSÖ'nün beslenme önerilerine uyulması, prenatal morbiditenin olmaması ve annenin gebelikte sigara kullanmaması diğer dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir. DDA çalışmaya dahil edilmemiş olup büyüme eğrisi 0-24 ay arasını kapsamaktadır. Toplamda 1737 çocuğun dahil edilerek hazırlanmış olan, longitudinal izlem çalışmasıdır (37).

Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından oluşturulan Türk çocuklarının büyümesini yansıtan eğriler günümüzde kullanılmaya devam etmektedir ancak bu eğriler de term bebek verilerini içermekte ve 0-36 ay arasındaki büyümeyi aylık olarak takip etmeye olanak sağlamaktadır. 3 yaşından sonra ise yıllık izlem parametreleri ile devam etmektedir. Bu büyüme eğrisi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde ve görece iyi semtlerindeki okullara devam eden çocukların izleminden elde edilen antropometrik ölçümlerden oluşturulmuştur (38).

Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü ve Türk Neonatoloji Derneği (TND) iş birliği ile 2006-2010 yılları arasında çok merkezli bir çalışma ile Türkiye'de doğan bebeklerin intrauterin büyüme çizelgesi oluşturulmuştur. 24-42. gestasyon haftasında 9734 prematüre bebek çalışmaya dahil edilmiş olup postnatal ilk 4 saatteki ölçümleri kaydedilmiştir. Gebelik yaşı 24-36. haftada olan bebeklerin erkek ve kız cinsiyet ölçümleri benzer olduğu için bu haftalarda ayrı eğri oluşturulmamıştır. 24-25. gestasyon haftasındaki bebek sayıları bildirilmemiş olmak ile beraber yetersiz olduğu belirtilmiştir (39).

Evrensel olan Fenton, Intergrowth-21, DSÖ gibi büyüme eğrileri dışında Tayvan, Avustralya, Kanada gibi ülkelerin tercih ettiği prematüre bebek büyümesini değerlendirilen lokal büyüme eğrileri de mevcuttur (40).

Tablo 2.1 Büyüme Eğrilerinin Karşılaştırılması

	FENTON	INTERGROWTH-21	DSÖ	TÜRKİYE BÜYÜME EĞRİSİ	OLCAY NEYZİ
Yayın Tarihi	2013 Revizyon	2015	2006	2011	2008
Yaş Grubu	22-50. gestasyon haftası	28-64. gestasyon haftası	0-24 ay	24-42. gestasyon haftası	0-36 ay
Çalışmanın Şekli	Retrospektif	Longitudinal izlem	Longitudinal izlem	Kesitsel	Longitudinal izlem
Çalışmaya Dahil Edilen Ülkeler	Almanya, ABD, İtalya, Avustralya, İskoçya ve Kanada	Çin, Hindistan, Brezilya, Kenya, ABD, İngiltere, İtalya ve Umman	ABD, Umman, Norveç, Brezilya, Hindistan ve Gana	Türkiye (farklı iller)	Türkiye (İstanbul)
Çalışmaya Dahil Edilen Bebek Sayısı	3.986.456 prematüre bebek	201 prematüre bebek	8440 term bebek	9734 prematüre bebek	4493 term bebek
<30. Gestasyon Haftasında Dahil Edilen Bebek Sayısı	34.639 bebek	12 bebek	Yok	Belirtilmemiş	Yok
Gebelik Haftasının Belirlenme Şekli	Dahil edilen çalışmalarda ultrasonografi, son	14. gestasyon haftası ultrasonografi ile	-	Son adet tarihi ya da ilk üç ayda yapılan	-

	adet tarihi, infant maturasyonuna göre belirlenmiştir.	doğrulanmış bebekler dahil edilmiştir.		ultrasonografi ile belirlenmiştir.	
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	- Kız ve erkek verisi ayrı olan çalışmalar - 30 haftadan küçük ≥500 bebek ve en az 25.000 bebeğin dahil olduğu çalışmalar - 1987-2012 yılları arasındaki çalışmalar - Sayısal verileri yayınlanan ya da yazarlardan elde edilen çalışmalar	- 14. Gestasyon haftasından önce takibe alınan gebelikler - Sigara, alkol ve madde kullanmayan anneler - Tekli ve doğal gebelikler - Preterm, SGA ve LGA doğum öyküsü olmayan gebelikler - Standart güncel ve anne sütü bazlı beslenme uygulanan bebekler	- Büyüme üzerinde önemli çevresel ve ekonomik kısıtlama olmayan bebekler - Anne sütü temelli beslenme önerilerini uygulayan bebekler - Term doğum - Önemli morbidite olmaması - Gebelikte sigara kullanımının olmaması	- Konjenital anomalisi olmayan bebekler - İntrauterin enfeksiyon öyküsü olmayan gebeler - Sistemik hastalığı olmayan gebeler - Hidrops fetalis olmayan bebekler - Tekil gebelikler	- İstanbul Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniğin de izlemi yapılan term çocuklar

Ölçüm Sıklığı	Retrospektif çalışmalardan elde edilen antropometrik ölçümler	Doğumdan sonraki 12. saatte, postnatal ilk 2 ayda 2 haftada bir ve devamında 4 haftada bir postnatal 64. haftaya kadar	Postnatal 1, 2, 4 ve 6. haftada, 2-12. aylarda ayda 1 kez, ikinci yılda ayda 2 kez (21 ölçüm)	Doğumdan sonraki ilk 4 saatte yapılan tek ölçüm	1-6. aylarda ayda 1 kez, 18. aya kadar 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir

2.2.4 Ekstrauterin Büyüme Geriliği

EUBG, yenidoğan yoğun bakımındaki kademeli iyileşme, giderek daha düşük vücut ağırlığı ve gebelik yaşı olan, optimal beslenmeye büyük ihtiyaç duyan yenidoğanların hayatta kalmasını sağladığından ÇDDA bebeklerde hala ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (23). EUBG birçok çalışmada taburculuk sırasında bebeğin düzeltilmiş gestasyonel haftasına göre antropometrik ölçümlerinin (vücut ağırlığı, baş çevresi ve boy uzunluğu) ≤10 persentil olarak tanımlanmıştır. EUBG'yi bebeklerin vücut ağırlığı z-skorunun doğum ve taburculuk arasındaki azalmasını >1 SD olarak tanımlayan çalışmalar da mevcuttur (4,5). Çok prematüre bebekler, normalde hızlı bir intrauterin büyüme dönemi yaşayacakları 3. trimesterdaki kadar süreyi ekstrauterin ortama maruz kalarak geçirirler ve bu dönemde büyüme için kullanmaları gereken enerjiyi hayatta kalmak için kullanmaya başlarlar (2).

NICHD Neonatal Research Network, 22 ile 28 gestasyonel hafta arasındaki 9575 prematüre bebeğin ekstrauterin büyüme geriliği insidansını %79 olarak bulmuştur, çalışmaya katılan merkezler arasında insidans %59-97 arasında değişmektedir (41). 570 prematüre bebeğin dahil edildiği bir başka çalışmada ise vücut ağırlığı dikkate alındığında taburculukta ekstrauterin büyüme geriliği %26 oranında, baş çevresi dikkate alındığında ise %4 oranında görülmüştür. Yine aynı çalışmada gestasyon haftasına göre küçük (SGA) doğan bebeklerde taburculukta vücut ağırlığı temel alındığında ekstrauterin büyüme geriliği %54,2 gestasyon haftasına uygun (AGA) doğan bebeklerde ise %12,3 olarak izlenmiştir (42). 2000-2013 yılları arasında Kuzey Amerika'da yapılan bir insidans çalışmasına 390.801 prematüre bebek dahil edilmiş olup taburculuktaki EUBG oranının yıllar içerisinde %39,8'den %27,5'e kadar gerilediği görülmüş ayrıca ADDA sahip prematüre bebekler EUBG'nin en fazla görüldüğü grup olarak saptanmıştır (43). Büyüme ve beslenme alımının tutarlı ve kapsamlı bir şekilde izlenmesi, enteral ve parenteral beslenmenin erken başlatılmasını, azalan morbidite oranlarının yıllar içerisindeki EUBG oranlarının azalmasını sağladığı düşünülmektedir (43).

Çalışmalar arası farklı insidanslar saptanmasında, araştırmacıların kullandığı farklı büyüme eğrileri ve EUBG'yi farklı şekilde tanımlamış olmaları yer almaktadır (44). 2005 yılından itibaren yayınlanmış preterm bebek büyümesi çalışmalarının

%19'u (n = 67/355) EUBG tanımı yapmıştır. Bu 67 çalışmanın %62'si EUBG için sınırı ≤10. persentil olarak kullanmışken, % 10'u <3. persentil ve % 18'i >2 z-skoru değişimi kullanmıştır. EUBG değerlendirmesi için zamanlama açısından da % 63'ü bu değerlendirmeyi taburcu olurken, % 21'i düzeltilmiş gestasyon haftası terme ulaştığında ve %20'si ise 36. gestasyon haftasında gerçekleştirmiştir (23).

1500 g altı 4636 prematüre bebeğin katıldığı bir izlem çalışmasında taburculukta EUBG oranı %70,7 olarak saptanmış olup düzeltilmiş yaşı 6, 12 ve 24. ayda antropometrik ölçümleri tekrarlanmıştır. 24. ay kontrollerinde büyüme geriliği oranı %13,8 olarak saptanmış olup büyüme geriliğini 24. aya kadar etkileyen en önemli faktörler SGA ve ADDA olarak bulunmuştur (6). SGA olmak, olumsuz postnatal büyüme sonuçları, daha yüksek ölüm oranları ve neonatal morbiditelerle ilişkili çok önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir (6,45). Bir başka çalışmada EUBG için prenatal ve natal faktörler anlamlı olarak fark yaratmasa da preeklampsi/eklampsi, anemi, PDA, BPD, ROP'un EUBG daha fazla ilişkili olduğu ve yine aynı çalışmada tüm İUBG ve/veya SGA olan bebeklerin taburculukta EUBG sahip olduğu görülmüştür (7). 2003-2014 yılları arasında <32. gestasyon haftasında 479 prematüre bebeğin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise EUBG için risk faktörleri olarak SGA, küçük gebelik haftası, BPD, RDS ve çoğul gebelik saptanmıştır. SGA olmayan EUBG sahip bebekler ayrıca incelendiğinde ise BPD, RDS, erkek cinsiyet ve düşük doğum ağırlığı risk faktörü olarak görülmüştür (46). Birçok çalışmada ortak olarak görülen risk faktörlerinden biri olan BPD'li bebeklerin, BPD olmayan bebeklere kıyasla daha yüksek enerji kullanımı ve daha düşük miktarlarda enerji alımı olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bebekler için enerji alımını standart seviyelerin üzerinde tutmanın büyüme üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (47). BPD'nin yalnızca kendisi değil tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, sıvı kısıtlaması ve diüretikler de ekstrauterin büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (48).

Enteral beslenmenin geç başlanması yaklaşık on yıl öncesine kadar kabul gören bir uygulamaydı. Enteral beslenmenin geciktirilmesiyle maturasyonu tamamlanmamış ve perfüzyonu yeteri kadar iyi olmayan bağırsakların NEK'ten korunabileceği düşünülüyordu. Ancak enteral beslenmenin geciktirilmesi ile bağırsak mukozasının atrofiye uğradığı ve bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde, sindirimde, substrat

emiliminde rol oynayan enzimlerin salınımının azaldığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur (10). Bu nedenle erken agresif enteral beslenme ve açlık yerine minimal enteral beslenme (MEB) geliştirilmiş olup günümüzde güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Dokuz çalışmanın ve 754 ÇDDA bebeğin dahil edildiği Cochrane meta-analizinde postnatal ilk günlerinde MEB bebeklerin aç bırakılanlara kıyasla NEK geliştirme risklerinin daha düşük olduğu ve haftalık kilo alım, baş çevresi ve boy uzamasının ise daha iyi olduğu gösterilmiştir (8). EUBG ile parenteral kalori miktarı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise, doğum ağırlığı <1250 g olan 117 prematüre bebeğin postnatal ilk haftası değerlendirildiğinde; SGA olan bebeklerin AGA olan gruba göre ilk haftadaki kalori alımının daha yüksek olduğu ve postnatal ilk haftada daha fazla kilo alımının olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada postnatal diğer haftalarda kilo alımları arasında fark saptanmamıştır (49). Bu çalışmada, yaşamın ilk haftasının büyümeyi teşvik etmek için kritik bir dönem olduğunun doğrulandığı vurgulanmıştır (49). Son dönemde yapılan farklı çalışmalarda parenteral olarak yeterli kalori ve protein alan çok erken doğmuş bebeklerde doğum sonrası büyümenin önemli ölçüde iyileştirildiği gösterilmiştir (50,51). 2018 yılında yayınlanan 21 çalışmanın dahil edildiği Cochrane meta-analizinde yüksek ve düşük miktarda aminoasit alan bebekler karşılaştırılmış olup mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir ancak kanıt düzeyi düşük olmak ile beraber yüksek protein alımının taburculukta EUBG azalttığı saptanmıştır (52). Enteral protein alımının büyüme üzerine etkisinin değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde ise <3 g/kg/gün ile 3-4 g/kg/gün protein alımı karşılaştırılmış olup boy uzaması ve baş çevresinde büyüme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (53). Yüksek hacimlerde enteral beslenmenin sağlanmasıyla da EUBG oranlarının azaldığı ve daha iyi büyümenin sağlandığı gösterilememiştir (54).

ADDA olan bebeklerin aldığı kalori ve protein miktarı ile düzeltilmiş 18. aydaki Bayley mental ve fiziksel gelişim skorunun ilk kez değerlendirildiği bir çalışmada; postnatal 1. haftada yüksek kalori alımının daha yüksek mental ve fiziksel gelişim skoru ile yüksek protein alımının ise yalnızca yüksek mental skorlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Postnatal 2, 3 ve 4. haftalarda alınan kalori ve protein alımı ile Bayley skorları arasında ilişki saptanmamıştır (9). 219 ADDA bebeğin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada da zayıf kilo alımının nörogelişim üzerine olumsuz etkileri

olabileceği gösterilmiştir (55). Bununla birlikte, bodurluk ile nörogelişim arasındaki ilişkinin tanımlanmasına ilişkin yapılan bir çalışmada; ADDA olan bebeklerin düzeltilmiş 4. ve 12. aylardaki düşük boy uzunluğu z-skorunun, düzeltilmiş 24. aydaki düşük Bayley 3 kognitif skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Bu ilişkiyi anlamak önemlidir çünkü organ büyümesi ve farklılaşmasının, kilo alımı veya yağ kütlesinden daha ziyade yağsız vücut kütlesi ve dolayısıyla doğrusal büyüme ile daha yakından bağlantılı olduğu düşünülmüştür (56). Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada düzeltilmiş 36. gestasyon haftasında boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut ağırlığının Fenton ve Intergrowth-21 eğrisine göre değerlendirilmesi ile saptanan EUBG ile hastaların düzeltilmiş postnatal 21. ayındaki Bayley-3 skorları ile 3 yaşındaki bilişsel skorları arasında ilişki saptanmamıştır (57).

1589 ADDA bebeğin toplandığı bir retrospektif çalışmada düzeltilmiş gestasyon yaşı 24 aydaki antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde aynı yaştaki hedef popülasyona göre daha hafif oldukları görülmüştür (57). Literatürde de bunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (47,58).

2.3 PREMATÜRE BEBEKLERDE ENTERAL BESLENME

2.3.1 Minimal Enteral Beslenme

MEB, enteral beslenmeyi başarılı bir şekilde başlatmak ve devamlılığını sağlamak amacı ile en yaygın kullanılan stratejidir. MEB; bağırsak fonksiyonunun birçok yönünü uyarmadaki rolü nedeni ile “hazırlama” beslenmesi, bağırsak büyümesi üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile “trofik” beslenme ve birincil beslenme kaynağı olmadığını göstermek amacıyla “besleyici olmayan” beslenme olarak da adlandırılmaktadır. MEB için ilk tercih her zaman anne sütüdür (kolostrum) ve bebek beslenme için anne sütü gelene kadar 24-48 saat kadar bekletilebilir. Anne sütü yoksa donör anne sütü kullanılabilir ancak ülkemizde anne sütü bankacılığı yapılmamakta ve ikinci tercih olarak ön planda kullanılmamaktadır. Anne sütü olmadığı durumlarda ülkemizde prematüre formülleri kullanılmaktadır. MEB, Türk Neonatoloji Derneği rehberinin önerisine göre ortalama 10-20 ml/kg/gün olarak başlanır, 1-3 gün arasında sürdürülebilir ancak kontraendikasyon yok ise beslenme erken dönemde arttırılmaya

başlanabilir (58). MEB başlangıç miktarı kılavuzlara göre değişmektedir. Doğum ağırlığı göz önüne alınmaksızın 5-25 ml/kg/gün başlanmasını öneren yayınlar olduğu gibi doğum ağırlığı 1000 g altında olan bebekler için 15-20 ml/kg/gün ve ≥1000 g olan bebekler içinse 30 ml/kg'a kadar başlanmasını öneren yönergeler de mevcuttur (60,61).

MEB avantajları ile ilgili evrensel olarak yapılan çalışmalar tam enteral beslenme ve doğum ağırlığına daha kısa sürede ulaşıldığını, total parententeral beslenme (TPN) süresinin kısaldığını, artmış serum gastrin düzeylerini ve intestinal geçirgenliğin azaldığını göstermiştir. Enteral beslenme ile uyarılan gastrointestinal motilite ve hormon salgısı, enteral beslenme sağlanamadığında olgunlaşmış gastrointestinel sistemin fonksiyonel adaptasyonunu azaltabilir (10). Sonuç olarak intestinal dismotilite, beslenme intoleransını şiddetlendirebilir ve parenteral beslenmeden tamamen bağımsız olarak enteral beslenmenin arttırılması ve maksimuma ulaşmasında gecikmeye yol açabilir. Enteral beslenmenin gecikmesi ayrıca enterohepatik sirkülasyonu arttırarak ve hepatik enzim olgunlaşmasını geciktirerek hiperbilirubinemiye ve sonuç olarak da uzamış fototerapi sürelerine neden olabilir. Enteral beslenmenin gecikmesi ve artışının sağlanması ile de uzamış parenteral nutrisyon kullanımı; kalıcı katater gerekliliği nedeni ile artmış enfeksiyon riski, mortalite ve hastanede kalış süresi ayrıca metabolik komplikasyonlarla da ilişkilendirilebilir (62).

2.3.2 Enteral Beslenmenin Arttırılması

MEB çoğu yenidoğan ünitesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen beslenmenin arttırılmasında ve idamesinde uygulanan rejim farklılıkları devam etmektedir. Bazı üniteler, NEK insidansını azalttığını gösteren çalışmalara dayanan kanıtlar eşliğinde beslenmenin yavaş arttırılmasını içeren protokolleri uygulamaktadır. Beslenmenin yavaş arttırılmasının tam enteral beslenmeye ulaşmayı geciktirme ve parenteral beslenmenin süresinin uzaması gibi komplikasyonları mevcuttur (63). Parenteral beslenmenin uzun süreli devamlılığı mortalite ve büyüme gelişme üzerine olumsuz etkilere yol açabilecek enfeksiyon ve metabolik komplikasyonlar ile ilişkilidir (63). 2015'te yayınlanmış olan Cochrane

meta-analizinde beslenmenin hızlı arttırılmasının etkileri incelenmiş ve toplamda 10 çalışma ve 3753 prematüre dahil edilmiş olup beslenmenin hızlı arttırılmasının NEK gelişimi ve mortalite üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamış, beslenmesi yavaş arttırılan grubun tam enteral beslenmeye daha uzun sürede ulaştığı ve bu grupta daha fazla geç neonatal sepsis meydana geldiği gösterilmiştir. TND rehberinin enteral beslenme önerileri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (59).

Tablo 2.2 TND Beslenme Grubu 32. Gestasyon Haftasından Küçük Bebeklerde Enteral Beslenmeye Başlama ve Artırma Önerileri

1.	İlk günden itibaren parenteral beslenme ve MEB başla: Kolostrum ağız bakımı 3 saatte ara ile (enteral beslenme ilerleyinceye kadar) Orogastrik/Nazogastrik ile, kolostrum/anne sütü MEB: <1000 g 10-20 ml/kg/gün (1-3 gün süre ile) Alt sınırdan başlayıp artar. 3-4 saatte bir 1 ml başlanır, 2. gün tolere ederse 2-3 saatte bir 1 ml verilir. 3. gün tolere ederse miktar artmaya devam edebilir. 1000-1500 g 15-20 ml/kg/gün (1-2 gün süreyle 2-3 saatte bir)
2.	Beslenmeyi dikkatle artırırken parenteral beslenmeyi azalt: <1000 g veya yüksek riskli: 15-20 ml/kg/gün artır, 2 saatte bir besle 1000-1500 g, orta riskli (risk faktörü taşımayan, >28 hafta bebekler): 30 ml/kg/gün artır, 2-3 saatte bir besle

2.3.2.1 Anne Sütünün Güçlendirilmesi

Prematüre bebeklerin yaşamın ilk günlerinde yaşadıkları klinik sorunlar ve enteral beslenmenin optimal şekilde tolere edilip arttırılamaması nedeni ile büyümesi antenatal dönemdeki büyüme hızına yetişememektedir. Anne sütü beslenme için en uygun seçenek olsa da prematüre bebeklerin kalsiyum, fosfor, protein ihtiyaçlarını

yeteri düzeyde karşılayamamakta bu nedenle de güçlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Preterm anne sütünün protein içeriğinin 1,4-1,6 g/dl olduğu varsayılmaktadır, ancak, çalışmalar göstermiştir ki anne sütünün makro besin içeriği çok değişkendir ve bireysel olarak gebelik haftasına, laktasyonun aşamasına, laktasyonun süresine ve sağım şekline göre değişiklik göstermektedir (64). Enerji ve protein ihtiyacı diğerlerine göre daha fazla olan 32 haftadan ve 1500 g'den küçük prematürelere anne sütü güçlendirilmesi önemli olsa da 1850-2000 g/32-35 haftadan küçük bebekler için de opsiyonel olarak önerilmektedir (65). TND önerisine göre 50-100 ml/kg/gün (ortalama 80 ml/kg/gün) enteral alıma ulaşıldığında anne sütü güçlendirmesi yapılabilir ancak doğrudan 100 ml/kg/gün enteral alıma ulaşıldığında başlanmasını öneren yayınlar da mevcuttur (59). Anne sütü güçlendirilmesi 1:50 konsantrasyonda başlanıp tolere ettikçe arttırılarak 1:25 (100 ml için 4 ölçek) konsantrasyona kadar arttırılır (60).

2.3.3 Tam Enteral Beslenme

Tam enteral beslenmeye ulaşma kanıta dayalı beslenme protokolleri uygulandığında 1000 g altındaki prematüreler için yaklaşık olarak 2 hafta, 1000-1500 g ağırlığındaki bebekler içinse yaklaşık 1 hafta sürmektedir (58). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), DSÖ ve TND rehberinin önerileri Tablo 2.3'de verilmiştir (59,65,66).

Tablo 2.3 Prematürelerin Enteral Kalori ve Besin Gereksinimleri

	ESPGHAN 2010	**WHO 2006**	**TND 2018**
Besin Ögeleri		>1000 g	
Enerji (kcal/kg/gün)	110-135	105-135	120-140
Protein (g/100 kcal)	3,6-4,1 (<1000 g) 3,2- 3,8 (1000-1800 g)	3-3,6	3-4
Lipid (g/100 kcal)	4,4-6	4,5-6,8	4,4-6
Karbonhidrat (g/100 kcal)	10,5-12	7,5-15,5	10,5- 12

2.4 Prematüre Bebeklerde Parenteral Beslenme

2.4.1 Enerji İhtiyacı

Sağlıklı bir bireyin toplam enerji ihtiyacı, 4 ana alt gruba ayrılabilen farklı bileşenlerin toplamıdır; bazal metabolik hız, diyet kaynaklı termogenez, fiziksel aktivite ve büyüme. Enerji ihtiyacı; genetik, beslenme durumu, altta yatan hastalıklar, enerji alımı, enerji kayıpları, gebelik haftası, vücut ağırlığı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Prematüre bebeklerde fiziksel aktivite kısıtlığı olduğu için toplam enerji ihtiyacını term bebeklere kıyasla büyük oranda azaltmaktadır. Fazla enerji alımı kısa ve uzun dönemde hiperglisemi gelişmesi, enfeksiyon riskinin artması, steatoz sonucu karaciğer enzimlerinde yükselme ya da anormal metabolik programlanma gibi komplikasyonlara yol açabilir (67). Yetersiz enerji alımı ise büyümede geriliğe, yağsız vücut kitlesi dahil doku kaybına, suboptimal motor, kognitif ve davranışsal gelişime, zayıflamış immün sisteme ve mortalite riskinde artışa neden olabilmektedir (68).

Erken beslenmeye başlamanın bebeklik dönemi boyunca kısa ve uzun vadeli etkileri mevcuttur. Son dönemde yapılan çalışmalar, parenteral olarak yeterli kalori ve protein alan çok erken doğmuş bebeklerde doğum sonrası büyümeyi önemli ölçüde iyileştirdiği göstermiştir (49-51).

Parenteral olarak verilen toplam enerjinin %45-55'i karbonhidrat, %15-20'si lipid, %20-25'i proteinden oluşacak şekilde düzenlenmelidir. Yaklaşık olarak 1 g protein 4 kcal, 1 g lipid 9-10 kcal, 1 g glukoz ise 3,4 kcal sağlamaktadır. ESPGHAN/ESPEN 2018 önerilerine göre postnatal ilk gün bebeğin toplam enerji ihtiyacı 45-55 kcal/kg/gün olarak önerilmiştir ve ilk 1 hafta içerisinde yavaşça artmaktadır (69). TND rehberi ise, postnatal ilk hafta boyunca 75-85 kcal/kg/gün, ilk gün ise katabolizmayı önlemek için 50-60 kcal/kg/gün enerji verilmesini önermektedir. Ancak büyümenin sağlanması adına daha yüksek günlük enerji gerekmektedir (59).

2.4.2 Aminoasit Miktarı

Fetal yaşam boyunca enerji üretimi ve büyüme için öncelikle aminositler kullanılır. Özellikle ilk iki trimesterde glukoz ve lipid enerji üretimi için en az düzeyde

kullanılmaktadır. Bu nedenle üçüncü trimester kadar bir süreyi yenidoğan ünitesinde geçiren ileri derecede prematüre bebeklerin protein ihtiyacı daha fazladır (52,70). Günde 30-50 kcal/kg kalori alımında günde 1,1-2,3 g/kg aminoasit alımı eşlik ettiğinde, hasta ÇDDA bebeklerde protein dengesini önemli ölçüde negatiften nötre ve hatta pozitife değiştirmektedir (54,71). Aminoasit alımı ile BUN düzeyleri arasında hiçbir ilişki gösterilemeyen çalışmalar olduğu gibi, 7 günlükken daha yüksek aminoasit alımı alan yenidoğanlarda orta derecede yüksek BUN seviyeleri bildiren çalışmalar da mevcuttur (71,72). BUN seviyesi genellikle postnatal yaşamın erken dönemlerinde aminoasit alımı ile korelasyon göstermemesi, öncelikle sıvı durumuyla ilişkili olduğunu ve artan BUN seviyelerinin protein fazlalığının bir göstergesi olarak kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Yüksek protein alımlarında bile BUN değeri genellikle 50 mg/dl düzeyini aşmaz, bu sebeple renal yetmezlik, metabolik hastalık şüphesi veya tanısı olmadığı sürece protein alımının kısıtlanması gerekmemektedir (73).

Amerika Pediatri Akademisi (AAP), ESPGHAN ve TND rehberinin prematüre bebeklerin doğum ağırlığına göre enerji ve aminoasit ihtiyaçları Tablo 2.4'te verilmiştir (59,72,74).

Tablo 2.4 Doğum Ağırlığına Göre Enerji Ve Protein İhtiyacı

	ESPGHAN 2018	AAP 2009	TND
Enerji (kcal/kg)	110-135	105-130	ADDA 1.gün: 40-50 2-7. gün: 70-80 Büyüme: 90-100 ÇDDA 1.gün: 40-50 2-7. gün: 60-70 Büyüme: 90-100
Protein (g/kg)	3,5-4 (1-1,8 kg) 4-4,5 (<1 kg)	3,5-4	ADDA 1.gün: 2-3 2-7. gün: 3,5 Büyüme: 3,5-4 ÇDDA 1.gün: 2-3 2-7. gün: 3-3,5 Büyüme: 3-3,5

2.4.3 Glukoz Miktarı

Glukoz metabolizması gebelik haftası, beslenme durumu ve birlikte alınan diğer makro besinlerden etkilenmektedir. Bu nedenle parenteral beslenmede verilecek olan glukoz miktarı; enerji ihtiyacı ile aşırı beslenme ya da aşırı glukoz yükü, hastalık evresi, enteral ve parenteral beslenmeden sağlanan makro besin miktarı ile beslenme dışında sağlanan glukoz (örneğin ilaçlarla) arasındaki dengeye bağımlıdır. Plazma glukoz konsantrasyonunun güvenli alt ve üst sınırı konusunda net bir fikir birliği olmasa da 40 mg/dl üzerinde 150-200 mg/dl'nin altında tutulması makul bir klinik amaçtır. Prematüre bebeklere sürekli bir İV glukoz sağlanarak hipoglisemi kolayca önlenebilir, ancak hiperglisemi ADDA bebekler eksojen glukoza karşı endojen glukoz üretimini tam olarak baskılayamadıkları için doğumdan kısa bir süre sonra daha

önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (75). Prematüre bebeklerde hiperglisemi, ilk olarak mortalite riskini arttırması konusunda endişe uyandırmaktadır, bunun yanında geç neonatal sepsis, fungal sepsis, evre 3-4 İKK, NEK riskini de arttırmaktadır ve sonuç olarak da uzamış hastane yatış süresine neden olmaktadır (75).

ESPGHAN/ESPEN önerilerine göre prematüre bebekler için ilk gün 4-8 mg/kg/dk olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanmalı, 2-3 gün içerisinde hedef 8-10 mg/kg/dk olacak şekilde arttırılmalıdır, glukoz infüzyonu minimum 4 mg/kg/dk, maksimum 12 mg/kg/dk olmalıdır (76). TND önerisine göre ise doğum ağırlığı >1000 g olan prematürelerde glukoz infuzyonu 4-6 mg/kg/dk başlamak uygundur ve yakın kan şekeri izlemi yapılmalıdır. <1000 g altında doğan prematüre bebekler içinse hiperglisemi riski nedeni ile ilk günde 4 mg/kg/dk glukoz infüzyonu verilmesi önerilmektedir (59).

2.4.4 Lipid Miktarı

Lipidler, preterm bebekler için esansiyel yağ asitlerini sağlaması ve yüksek enerji kaynağı olması nedeni ile parenteral beslenmenin temel bileşenidir. Preterm bebeklerin doğumda çok sınırlı endojen lipid depoları mevcuttur. Parenteral lipidler yüksek enerji yoğunlukları, izotonik olmaları ve periferal ven yolundan uygulamaya uygunlukları nedeni ile doğum sonrasında erken dönemde çekici bir parenteral beslenme kaynağıdır. Ayrıca parenteral lipid infüzyonları yağda çözünebilen vitaminlerin de verilmesini sağlamaktadır. Prematüre bebekler, özellikle ÇDDA olanlar, ilk günlerde yeterli kalori alamaz ise yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, parenteral lipid verilmesinde 3 günlük gecikme esansiyel yağ asit eksikliğine yol açmaktadır. Özellikle postnatal beyin gelişiminde rol alan linoleik ve linolenik asit eksiliğinin gelişmemesi önemlidir (77).

Erken dönemde parenteral lipid uygulanmasının sepsis (özellikle koagülaz negatif stafilokok), kronik akciğer hastalığı riski ve mortaliteyi arttırıcı olması konusunda endişeler mevcuttur. Beş çalışmanın, 456 preterm bebeğin dahil edildiği bir meta-analizde erken ve geç lipid başlanması karşılaştırılmış olup erken lipid başlamanın mortalite ve hastane yatış süresi üzerinde olumsuz etkisi saptanmamıştır

(78). Yine aynı çalışmada ilk 28 gün incelendiğinde 2 çalışma daha dahil edilmiş olup erken lipid başlamanın kilo alımı ve oksijen bağımlılığı üzerine etkisi saptanmamıştır, kronik akciğer hastalığı, sepsis, NEK ve ROP riskini arttırmadığı da görülmüştür. Beş randomize ve yarı randomize kontrollü çalışmanın dahil edilmiş olduğu Cochrane meta-analizinde ilk 5 gün içerisinde lipid infüzyonu başlanıp başlanmamasının birincil sonuçları olarak mortalite, kronik akciğer insidansı ve büyüme üzerine etkisi saptanmamıştır, buna ek olarak, Sepsis, NEK, ROP, İKK ve ciddi sarılık insidansı üzerine de etkisi saptanmamıştır (79,80).

TND rehberinin önerisine göre lipid solüsyonları ilk gün 2 g/kg/gün olacak şekilde başlanır ve her gün 0,5-1 g/kg/gün olacak şekilde arttırılarak ADDA bebeklerde 3-4 g/kg/gün, ÇDDA bebeklerde 3 g/kg/gün dozuna erişilmelidir (59). ESPGHAN/ESPEN de lipid infüzyonunun prematüre bebeklerde kilodan bağımsız olarak 4 g/kg/gün dozunu aşmaması gerektiğini önermektedir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında yatarak izlenmiş doğum ağırlığı ≤1500 g olan bebeklerin ulaşılabilen dosyalarından verileri, etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak toplanmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de; 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Kadın Doğum Kliniğinde doğan ya da postnatal ilk 24 saatinde sevk edilen doğum ağırlığı ≤1500 g olan ve klinikten iyilik hali ile taburcu edilen bebekler dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olan (PDA dışında doğuştan kalp hastalığı olanlar, yarık damak/dudak olanlar, vb), gestasyon yaşı bilinmeyen (annenin son adet tarihi bilinmeyen), kromozom anomalisi olan, hidropik, TORCH enfeksiyonu olan bebekler, madde bağımlısı anneden doğan bebekler ve yatışı sırasında eksitus olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Verilerin Kaydedilmesi

3.2.1 Klinik ve Laboratuvar Veriler

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin cinsiyeti, gestasyon haftası, gebelikteki bebek sayısı, prenatal özellikleri (kaçıncı gebelik ve yaşayan olduğu, anne yaşı, eklampsi/preeklampsi varlığı, GDM, annenin gebelikte sigara kullanımı, plasenta dekolmanı, uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı, antenatal steroid uygulanması, magnezyum proflaksisi), natal özellikleri (doğum şekli, 1.ve 5. dakika APGAR, doğumda resusitasyon ihtiyacı) ve postnatal özellikleri (surfaktan gerektiren RDS, ilk 3 günde antibiyotik kullanımı ve invaziv ventilasyon ihtiyacı) kaydedildi.

Hastaların laboratuvar incelemelerinden kan üre azotu (BUN), kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz (ALP); postnatal ilk hafta içerisinde, 21-

28. günler arasında ve en son taburculuktan önce bakılan değerleri, YYBÜ yatışı sırasındaki morbiditelerinden evre 2 ve üzeri NEK, grade 3 ve üzeri İKK, evre 2 ve üzeri ROP, kronik akciğer hastalığı ile nazokomiyal enfeksiyon olup olmadığı ve kronik akciğer hastalığı için evresi ve nazokomiyal enfeksiyonun tipi kaydedildi. Ayrıca hastaların yatış sırasında aldıkları solunum destekleri de; hood içi/küvöz içi oksijen, entübe kaldığı süre ve nCPAP/nSIMV desteği süresi gün olarak kaydedildi.

Hastaların büyüme parametrelerinden vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri persentil ve z-skorları Fenton 2013 ile Intergrowth-21 büyüme eğrileri kullanılarak hesaplandı.

3.2.2 Beslenme Özellikleri

Beslenme özelliklerinden MEB ile TPN başlanma yaşı, TPN ile lipid solüsyonlarının kaç gün süre ile uygulandığı, 100 ml/kg enterale ulaştığı gün, tam beslenmeye geçiş günü, tam oral almaya başladığı gün, taburcu olduğundaki beslenme şekli, doğum ağırlığına erişme zamanı kaydedildi. Hastaların 24-96. saatlerde, 7-14-21-28. günlerde ve düzeltilmiş gestasyon yaşı 36. haftada almakta olduğu enteral, parenteral ve toplam beslenme miktarları, taburculuktaki enteral beslenme miktarı ml/kg/gün, kalorileri kcal/kg/gün, ayrıca parenteral beslenme içeriğindeki aminoasit ve lipid miktarı g/kg/gün, glukoz miktarı ise mg/kg/dk olacak şekilde hesaplandı.

3.3 Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar

Gestasyonel hafta: Son adet tarihi temel alınarak belirlenmiştir, son adet tarihi bilinmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Veriler sürekli değişken olarak analiz edildi.

AGA: Fenton eğrisine göre doğum ağırlığı 10 persentil ile 90 persentil arasında, gestasyon yaşı ile uyumlu bebekler olarak tanımlanmaktadır.

SGA: Fenton eğrisine göre doğum ağırlığı 10 persentilin ya da 2 standart sapmanın altında, gestasyon yaşına göre küçük bebekler olarak tanımlanmaktadır.

Taburculuk z-skor değişimi: Hastaların doğum vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi uzunluğunun Fenton ve Intergrowth-21 eğrisine göre z-skoru ile taburculuk z-skoru farkını ifade etmektedir.

Preeklampsi/Eklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon (en az 6 saat ara ile 2 ölçümde >140/90 mmHg) ve proteinüri (>0.3 g/gün) ile karşımıza çıkabilen tablodur. Eklampside ise kliniğe nöbet gibi nörolojik semptomlar da eklenmektedir (82). Var/yok şeklinde kategorize edildi.

Gestasyonel diyabetes mellitus: Obstetrik kayıtlardan elde edilmiş verilerdir, var/yok şeklinde kategorize edildi.

Plasenta dekolmanı: Bebeğin doğumundan önce desidua bazalis içine olan kanama sonucunda plasentanın uterusa implante olduğu alandan parsiyel ya da tam ayrılması olarak tanımlanmaktadır (83). Var/yok şeklinde kategorize edildi.

Uzamış membran rüptürü: Membranların rüptüründen doğuma kadar geçen sürenin 18 saatten uzun olması olarak tanımlanır (84). Var/yok şeklinde kategorize edildi.

Koryoamniyonit: Koryoamniyotik membranların genellikle uzun süreli rüptürü sonucu amniyotik sıvının mikrobiyal invazyonuna bağlı gelişir. Annede >38°C ateş ile beraber annede lökositoz (>15000/mm3), annede taşikardi, fetal taşikardi (>160 atım/dk) ve uterus hassasiyeti ve/veya kötü kokulu amniyon sıvısı bulgularından ikisinin olması ile klinik koryoamniyonit tanısı konulabilmektedir (85). Var/yok şeklinde kategorize edildi.

Antenatal steroid uygulanması: Preterm eylem varlığında 23 hafta ile 34^{6} hafta arasındaki tüm gebelere önerilmektedir. İlk tercih olarak 24 saat arayla 12 mg betametazon (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon (toplam 4 doz) yapılmaktadır. Etkinliğinin en yüksek olduğu dönem tedavinin başlangıcından itibaren 24 saat ile 7 gün arasındaki zamandır. 34. gestasyon haftasından sonra erken doğum eylemi tehdidi tekrarlar ve steroid tedavisinden sonra 1-2 hafta geçmişse ikinci bir kür veya kurtarıcı doz önerilmektedir (86). Antenatal steroid tedavisi tam kür/tamamlanmayan kür ve hiç yapılmamış olarak kategorize edildi.

APGAR skoru: Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada bebeğin cilt rengi, kalp atım hızı, refleks, solunum paterni ve kas tonusu değerlendirilip 0,1 veya 2 puan verilerek elde edilen toplam skordur.

Doğum odası resusitasyon ihtiyacı: Doğum odasındaki resusitasyon ihtiyacı pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı, kardiyopulmoner resusitasyon ve ilaç uygulanması olarak kategorize edildi.

Respiratuar Distres Sendromu: Karakteristik radyolojik görüntüsünün (asiner atelektaziler, silinmiş kalp-akciğer sınırı, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm, diffüz milier opasite) dışında, oda havasında santral siyanozun olması, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının <50 mmHg ya da parsiyel arteriyel oksijen basınının >50 mmHg olması için ek oksijen desteğine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmaktadır (87).

Minimal enteral beslenme yaşı: Trofik beslenmeye başladığı gün olarak kaydedildi.

TPN başlanma yaşı: TPN almaya başladığı gün olarak kaydedildi, parsiyel parenteral beslenme başlandığı günler dahil edilmedi.

Doğum ağırlığına erişme zamanı: Bebeğin vücut ağırlığının doğum ağırlığına ulaştığı gün olarak kaydedildi.

Tam ağızdan beslenmeye geçiş zamanı: Beslenmesinin tamamını enteral olarak sağlayan bebeğin, alması gereken miktarın tamamını orogastrik/nazogastrik aracılı değil ağızdan aldığı gün olarak kaydedildi.

Enteral kalori miktarı: Kalori miktarı anne sütü ya da matür mama alan bebekler için 67 kcal/100 ml, permatüre mama alan bebekler içinse 80 kcal/100 ml olarak hesaplandı. Fantomalt 1 ölçeği 20 kcal, protifar 1 ölçeği 2,2 g protein (9 kcal), protein suplementi 1 g tozu 0,8 g protein (3 kcal) olarak hesaplandı.

TPN kalori miktarı: Parenteral beslenmede gram başına protein 4 kcal, lipid 9 kcal, glukoz ise 3,4 kcal olacak şekilde günlük toplam kalori hesaplandı. Parsiyel parenteral beslenmelerin kalorisi bu kategoride hesaplanmadı.

Total kalori miktarı: Günlük kilo başına aldığı enteral kalori ile total parenteral beslenme veya parsiyel parenteal beslenme kalorisinin toplamı olarak hesaplandı.

Taburcu olduğunda esas beslenme şekli: Bebeğin taburculuktaki beslenmesinin en az %80'ini oluşturan içerik taburculuktaki esas beslenme şeklini oluşturur. Çalışmamızda taburculuk beslenme şekli güçlendirilmiş anne sütü, yalnızca anne sütü ve preterm formüla olarak kategorize edildi.

Prematüre Retinopatisi: Prematüre bebeklerde yeni oluşmakta olan retinal damarların oluşumunun kesintiye uğraması sonucunda oluşan anormal vaskülarizasyon sonucu gelişen bozukluktur. Uluslararası ROP sınıflandırmasına göre evre 2 ve üzeri olan klinik var/yok şeklinde kategorize edildi (88,89).

Evre 1: Retinanın vasküler ve avasküler bölümünü birbirinden ayıran demarkasyon hattı mevcuttur.
Evre 2: Demarkasyon hattı vitreus içerisine doğru bir sırt (ridge) oluşturur.
Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon oluşur.
Evre 4: Yeni vaskülasrizasyon ile beraber fibrozis ve skar oluşumu ile beraber kısmi retina dekolmanı oluşur. Maküla tutulumu olup olmamasına göre A/B olarak alt gruplara ayırılır.
Evre 5: Total retina dekolmanı gelişir.

Bronkopulmoner Displazi: Postnatal ilk günlerdeki solunum yetmezliği nedeni ve derecesine bakılmaksızın; gebelik yaşı <32 hafta olan prematüreler için düzeltilmiş gestasyon yaşı 36. haftada, gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. günde veya taburculuk zamanında (hangisi daha önce gerçekleşirse) Tablo 3.1'deki gibi tanımlanmaktadır (90).

Tablo 3.1 BPD Evrelemesi

Değerlendirme Zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik Yaşı ≥32 hafta >28. Gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 oksijen gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculukta (hangisi daha erkense) ek oksijen ihtiyacının olmaması	En az 28 gün ≥%21 oksijen gereksinimi + PM 56. gün veya taburculukta (hangisi daha erkense) ek oksijen ihtiyacının olmaması
Orta BPD	<%30 oksijen gereksiniminin olması	<%30 oksijen gereksiniminin olması
Ağır BPD	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

Nekrotizan Enterokolit: Enteral beslenme başlandıktan sonra ortaya çıkan bağırsakların iskemik ve inflamatuar nekrozudur. Modifiye Bell evreleme kriterleri, klinik ve radyolojik bulgulara göre NEK sınıflamasında kullanılmaktadır ve evre 2-3 olan hastalar çalışmada "var" şeklinde kategorize edildi (91).

Evre 1: NEK şüphesi

- Sistemik Bulgular: Apne, bradikardi, letarji ve ısı düzensizliği gibi nonspesifik
- Gastrointestinal Sistem Bulguları: Beslenme intoleransı, tekrarlayan gastrik rezidüler ve batın distansiyonu
- Radyolojik Bulgular: Normal veya nonspesifik

Evre 2: Kanıtlanmış NEK

- Sistemik Bulgular: Nonspesifik bulgulara ek trombositopeni ve batın hassasiyeti

- Gastrointestinal Sistem Bulguları: Ciddi batın distansiyonu, bağırsak seslerinin kaybı, kanlı dışkı
- Radyolojik Bulgular: Pnömatozis ve/veya portal vende gaz

Evre 3: İlerlemiş NEK

- Sistemik Bulgular: Solunumsal ve metabolik asidoz, solunum yetersizliği, hipotansiyon, oligüri, nötropeni, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) (Evre 3B)
- Gastrointestinal Sistem Bulguları: Batın duvarı ödemi ile beraber karında gerginlik ve renk değişikliği
- Radyolojik Bulgular: Pnömoperitoneum

İntrakraniyal Kanama: Preterm doğumların en sık komplikasyonudur. Papile sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri olan kanamalar intraventriküler kanama olarak tanımlanmıştır (92). Veriler var/yok şeklinde kategorize edildi.

Grade 1: Yalnızca germinal matrikste kanama
Grade 2: Ventrikül dilatasyonu olmadan lateral ventriküllere yayılan kanama
Grade 3: Ventriküler dilatasyonun eşlik ettiği intraventriküler kanama
Grade 4: Parankimal kanama

Patent Duktus Arteriyozus (PDA) medikal ve cerrahi tedavi: PDA tedavisi için parasetamol veya ibuprofen alan/almayan hastalar var/yok şeklinde kategorize edilmiştir. Cerrahi ligasyon ise bir veya iki kür COX inhibitör tedavisine rağmen PDA semptomatikse veya COX inhibitör tedavisinin kullanımında kontraendike bir durum varsa tercih edilmektedir. Cerrahi ligasyon tedavisi var/yok şeklinde kategorize edildi.

Nazokomiyal Enfeksiyon: Postnatal 72. saatten sonra ortaya çıkan ve antibiyotik kullanımı gerektiren klinik sepsis veya kanıtlanmış sepsis olan hastalar var/yok şeklinde kategorize edildi. Nazokomiyal enfeksiyon tanısı hastalar ise enfeksiyon tipine göre bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit şeklinde kategorize edildi. Klinik sepsis tanısı ise Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) skorlaması kullanılarak konulmuştur, tanı kriterleri Tablo 3.2'de verilmiştir (93).

Tablo 3.2 EMA Sepsis Skorlaması

Klinik Bulgular	
Vücut Isısı • >38,5°C veya <36°C'den az olması ya da ısı düzensizliği	**Solunumsal** • Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler • Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği • İdrar <1 ml/kg/s • Hipotansiyon • Bozulmuş periferik perfüzyon	**Gastrointestinal** • Beslenme intoleransı • Emmede azalma • Abdominal distansiyon
Cilt Lezyonları • Peteşi, sklerem	**Non-spesifik** • İrritabilite • Letarji • Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
• Lökosit sayısı <4.000/mm³ veya >20.000/mm³	
• İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
• Trombosit sayısı <100.000/mm³	
• CRP >1,5 mg/dl veya prokalsitonin ≥2 ng/ml	
• Kan şekeri izleminde en az 2 kez hipoglisemi veya hiperglisemi	
• Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/l veya serum laktat 2 mMol/l	

6 klinik tablodan en az ikisinde ve 6 laboratuvar bulgusundan en az ikisinde pozitiflik olması klinik sepsis tanısını koydurur.

3.4 İstatistiksel Analiz

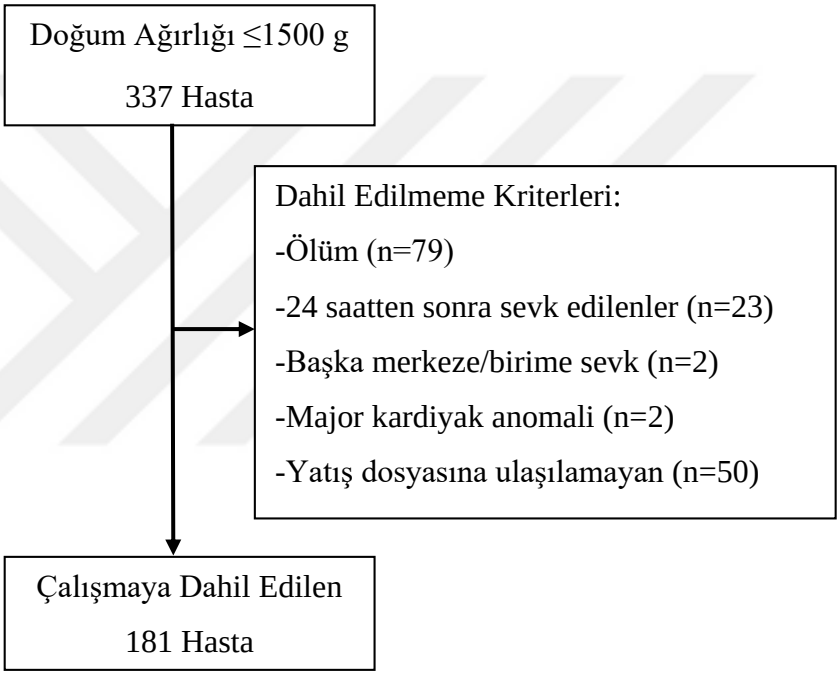
Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Ölçümle belirlenen tüm değişkenler, tanımlayıcı olarak dağılım (ortalama±SD, minimum, maksimum ve medyan) ve yaygınlık ölçütleri gözden geçirilerek verilmiştir. Kategorik ve ordinal olan değişlenlerin ise yüzde dağılımları verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma

uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan bağımsız sürekli değişkenlerde, grupların ortalaması t-testi, normal dağılıma uygunluk bozulmuş ise t-testinin nonparametrik karşılığı Mann Whitney U testi ile bağımsız iki grubun dağılımları karşılaştırılmıştır. Bağımlı sürekli değişken grupların karşılaştırılmasında ise bağımlı grupların t-testi uygulanmıştır. Tek değişkenli analizlerde, kategorik olan bağımsız değişkenler bağımlı değişkene etkisi ise ki-kare analizi, bağımlı değişkenlerin oranlarının karşılaştırılması ise McNemar testi ile yapılmıştır. Birden çok değişken arasındaki ilişkiyi göstermek içinse regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm yapılan testlerde anlamlılık sınırı olan p değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2015 - 31 Aralık 2019 tarihleri arasında izlenen, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve arşivden beslenme protokollerine eksiksiz ulaşılan 181 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama gebelik haftası 30 ± 2,3 hafta, ortancası ise 29[5] hafta (24[2]-35[2] hafta) olarak saptandı. Hastaların %45,3'ü (n=82) kız, %54,7'si (n=99) ise erkekti. Doğumların %87,3'ü (n=158) sezaryen, %12,7'si (n=23) normal vajinal yol ile gerçekleşmişti. Doğumların %68'inde (n=123) tek bebek bulunurken, %32'sinde (n=58) çoğul gebelik mevcuttu ve bunların %3,3'ünde (n=6) ikiden fazla bebek bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Bebeklerin %27,6'sının (n=50) doğum salonunda resusitasyon ihtiyacı olmuş ve bunların %17,6'sına (n=32) pozitif basınçlı ventilasyon, %17,6'sına (n=17) kardiyopulmoner resusitasyon ile %0,4'üne (n=1) ilaç uygulaması yapılmıştı. Doğumdaki anne yaş ortalaması 31 ± 5,8 iken en küçük anne yaşı 16, en büyük anne yaşı ise 48 olarak bulundu (Tablo 4.2). Doğumda 1. dakika APGAR skoru medyanı 6, 5. dakika APGAR skoru ise 8 olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.1 Prenatal Özellikler

Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Preeklampsi/Eklampsi		
Var	50	27,6
Yok	131	72,4
Gestasyonel Diabetes Mellitus		
Var	7	3,9
Yok	170	93,9
Bilinmiyor	4	2,2
Gebelikte Sigara Kullanımı		
Var	14	7,7
Yok	167	92,3
Plasenta Dekolmanı		
Var	4	2,2
Yok	177	97,8
Uzamış Membran Rüptürü		
Var	34	18,8
Yok	147	81,2
Koryoamniyonit		
Var	21	11,6
Yok	160	88,4
Antenatal Steroid		
Tamamlandı	110	60,8
Tek doz	24	13,3
Uygulanmamış	47	25,9
Magnezyum Proflaksisi		
Var	19	10,5
Yok	162	89,5

Tablo 4.2 Natal Özellikler (1)

Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kız	82	45,3
Erkek	99	54,7
Bebek Sayısı		
Tekiz	123	68
Çoğul Gebelik	58	32
Doğum Şekli		
C/S	158	87,3
Normal Vajinal Yol	23	12,7
Doğumda Resusitasyon		
Var	50	27,6
Pozitif Basınçlı Ventilasyon	32	17,6
Kardiyopulmoner Resusitasyon	17	9,4
İlaç Uygulaması	1	0,6
Yok	131	72,4

Tablo 4.3 Natal Özellikler (2)

	Ortalama± Std.	Ortanca	Minimum	Maksimum
Gestasyon Haftası	30 ± 2,3	29[5]	24[2]	35[2]
Anne Yaşı	31 ± 5,8	32	16	48
APGAR				
1.Dakika	-	6	1	9
5.Dakika	-	8	1	10

Hastaların %28,2'sine (n=51) klinik veya radyolojik olarak RDS saptanmış olması nedeniyle surfaktan uygulaması yapılmıştı. Postnatal ilk 3 gün içinde entübasyon ihtiyacı olan hasta oranı ise %23,8 (n=43), antibiyoterapi başlanan hasta oranı ise %61,3 (n=111) olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Postnatal Özellikler

Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
RDS (Surfaktan Uygulanan)		
Var	51	28,2
Yok	130	71,8
Entübasyon*		
Var	43	23,8
Yok	138	76,2
Antibiyotik Kullanımı*		
Var	111	61,3
Yok	70	38,7

*Postnatal ilk 3 gün içerisinde

Hastalar doğum ağırlığına göre gruplandığında; en çok hastanın 1250 g üzeri grupta olduğu ancak hasta sayılarının dengeli dağıldığı görüldü. Gestasyon haftasına göre hastaların dağılımına bakıldığında %31,5 oran (n=57) ile en çok hastanın 28-29^{6} hafta aralığında olduğu görüldü (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5 Doğum Ağırlığına Göre Hastaların Dağılımı

Doğum Ağırlığı	Frekans (n)	Yüzde (%)
≤1000 g	52	28,7
1001-1250 g	56	30,9
1251-1500 g	73	40,3

Tablo 4.6 Gebelik Haftasına Göre Hastaların Dağılımı

Gebelik Haftası	Frekans (n)	Yüzde (%)
24-27^{6} hafta	39	21,5
28-29^{6} hafta	57	31,5
30-31^{6} hafta	44	24,3
≥32 hafta	41	22,7

4.2 Antropometrik Ölçümler

Hastaların ortalama doğum ağırlığı 1160 ± 235 g olarak bulundu, en düşük doğum ağırlıklı bebek ise 24² gestasyon haftasında doğmuş olup 450 g idi. Doğum boyu ortalaması 36,8 cm, doğum baş çevresi ortalaması ise ortalama 26,3 cm olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümleri

	Mean ± Std.	**Minimum**	**Maksimum**
Doğum Ağırlığı (g)	1160 ± 235	450	1500
Doğum Boyu (cm)	36,8 ± 2,5	30,5	41,5
Doğum Baş Çevresi (cm)	26,3 ± 1,9	21	30
Taburculuk Ağırlığı (g)	1846 ± 377	1275	3450
Taburculuk Boyu (cm)	42,2 ± 2,2	37	50
Taburculuk Baş Çevresi (cm)	30,1 ± 1,3	27,6	34,5

Hastaların doğum ve taburculuktaki antropometrik ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 eğrisine göre persentil ve z-skor ortalamaları Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da verilmiştir.

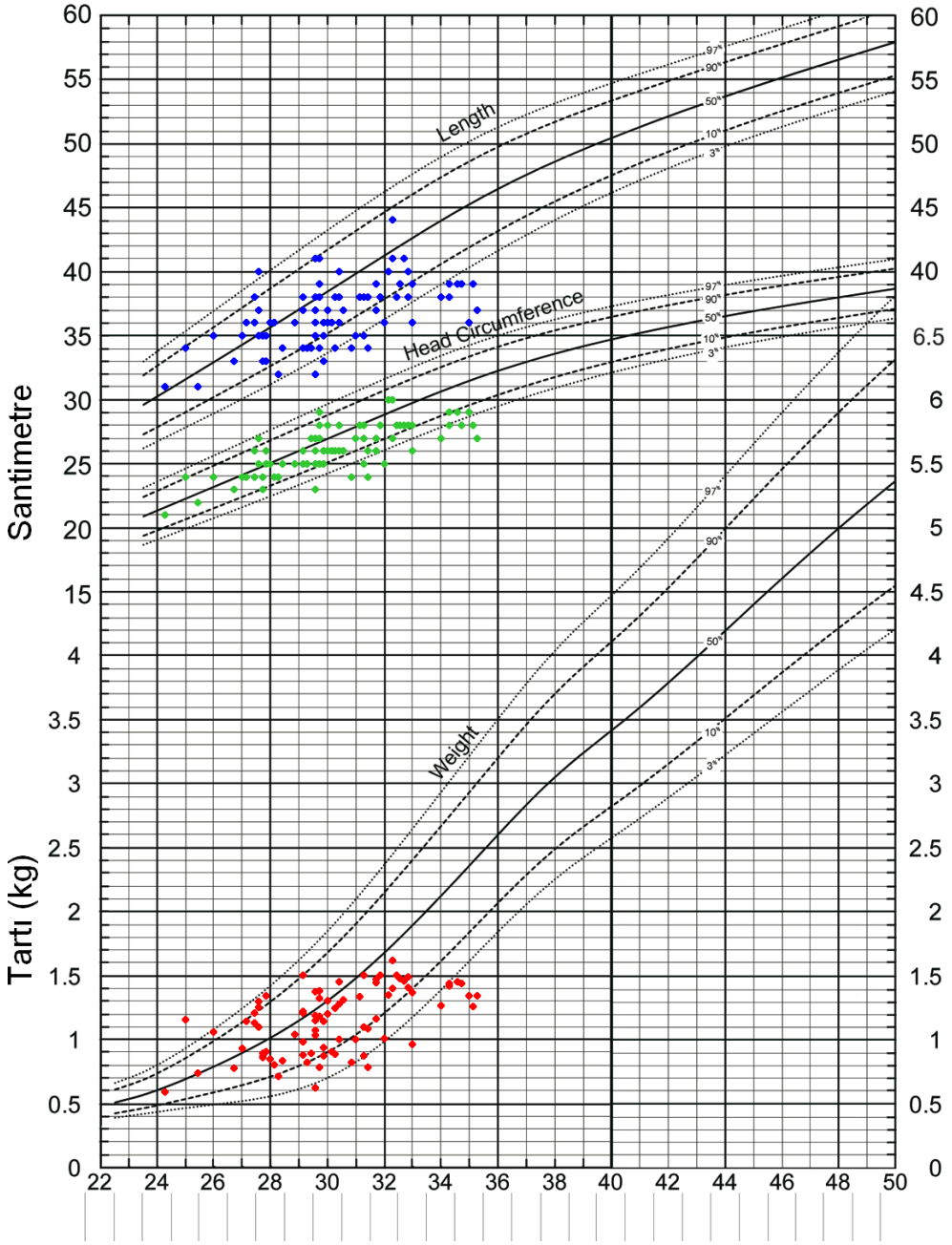
Tablo 4.8 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümlerin Fenton Eğrisine Göre Değerlendirilmesi

FENTON		**Mean ± Std.**	**Minimum**	**Maksimum**
Doğum	**Ağırlık Persentil**	31,5 ± 27,9	0	100
	Ağırlık z-Skor	-0,66 ± 1,05	-3,01	3,51
	Boy Persentil	28,6 ± 28,3	0	98
	Boy z-Skor	-0,84 ± 1,06	-3,55	2,11
	Baş Çevresi Persentil	32,3 ± 26,4	0	96
	Baş Çevresi z-Skor	-0,64 ± 0,98	-3,18	1,71
Taburculuk	**Ağırlık Persentil**	10,1 ± 12,7	0	55
	Ağırlık z-Skor	-1,8 ± 1,14	-6,56	0,8
	Boy Persentil	11,3 ± 14,6	0	71
	Boy z-Skor	-1,7 ± 1,01	-5,08	0,55
	Baş Çevresi Persentil	14,4 ± 15,8	0	77
	Baş Çevresi z-Skor	-1,41 ± 0,93	-5,34	0,75

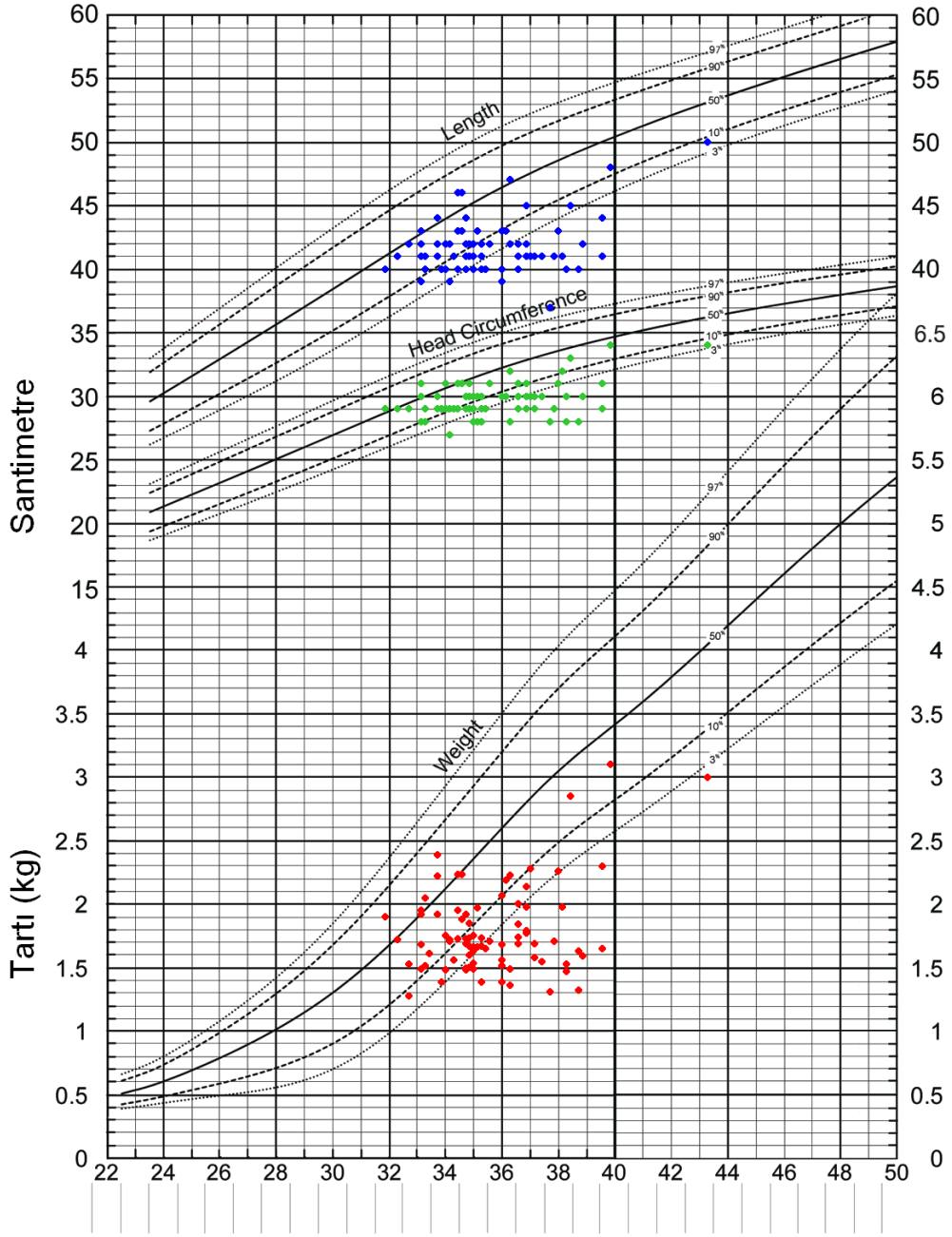
Tablo 4.9 Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçümlerin Intergrowth-21 Eğrisine Göre Değerlendirilmesi

INTERGROWTH		Mean ± Std.	Minimum	Maksimum
Doğum	**Ağırlık Persentil**	49,9 ± 36,3	0,04	99,91
	Ağırlık z-Skor	-0,17 ± 1,58	-3,35	3,11
	Boy Persentil	40,5 ± 34,4	0	99,8
	Boy z-Skor	-0,52 ± 1,49	-4,64	3,04
	Baş Çevresi Persentil	26,3 ± 25,4	0	93,52
	Baş Çevresi z-Skor	-0,95 ± 1,08	-4,05	1,51
Taburculuk	**Ağırlık Persentil**	18,4 ± 24	0	96,33
	Ağırlık z-Skor	-1,55 ± 1,39	-6,46	1,79
	Boy Persentil	14,7 ± 21,2	0	92,99
	Boy z-Skor	-1,81 ± 1,43	-6,15	1,47
	Baş Çevresi Persentil	11,3 ± 16,8	0	84,16
	Baş Çevresi z-Skor	-1,85 ± 1,24	-6,62	1

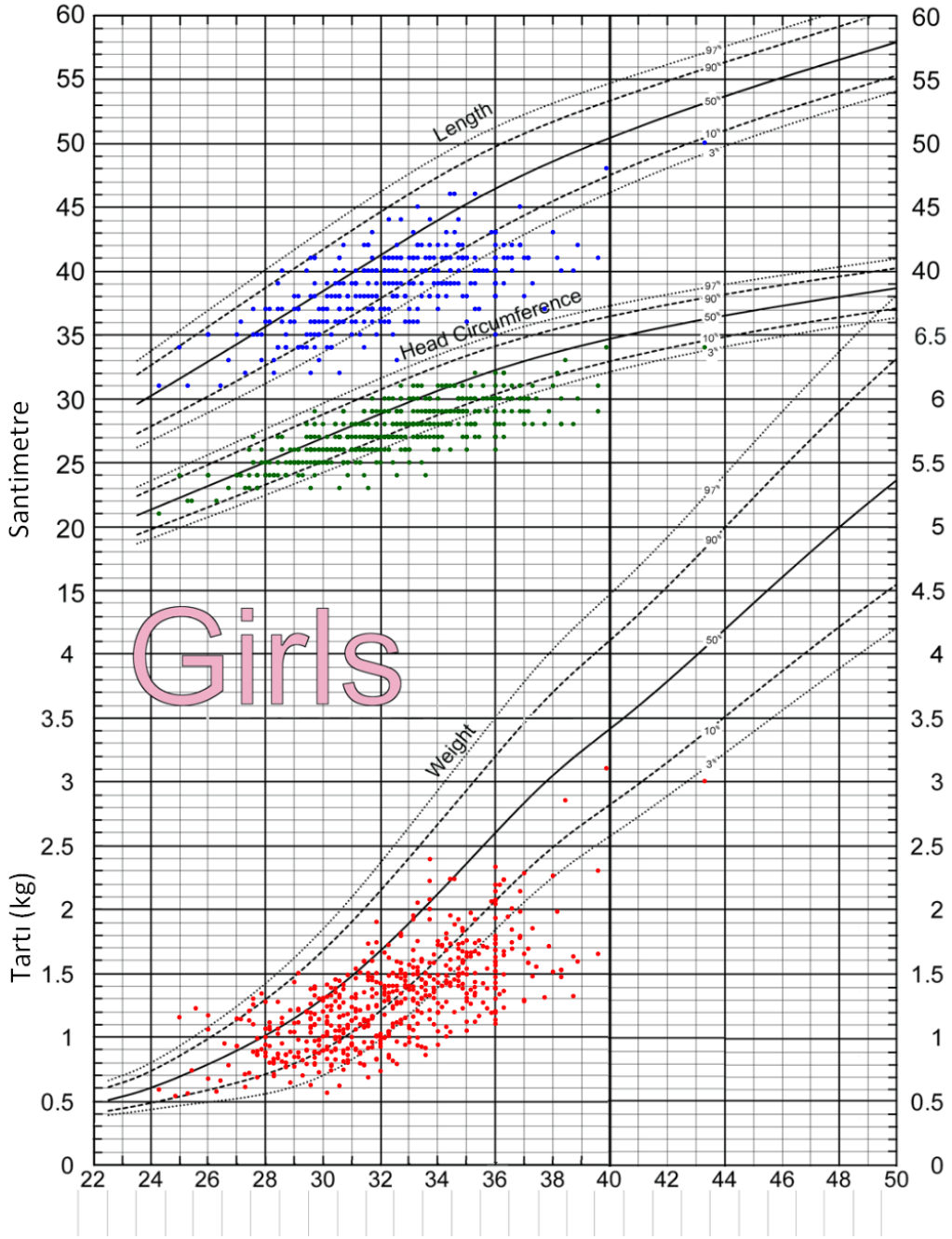
Hastaların doğum ve taburculuk antropometrik ölçümleri cinsiyetlere göre Fenton eğrisi üzerinde Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Hastaların yatışları boyunca ölçülmüş olan tüm antropometrik değerleri cinsiyetlere göre Fenton eğrisi üzerinde Şekil 4.4 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



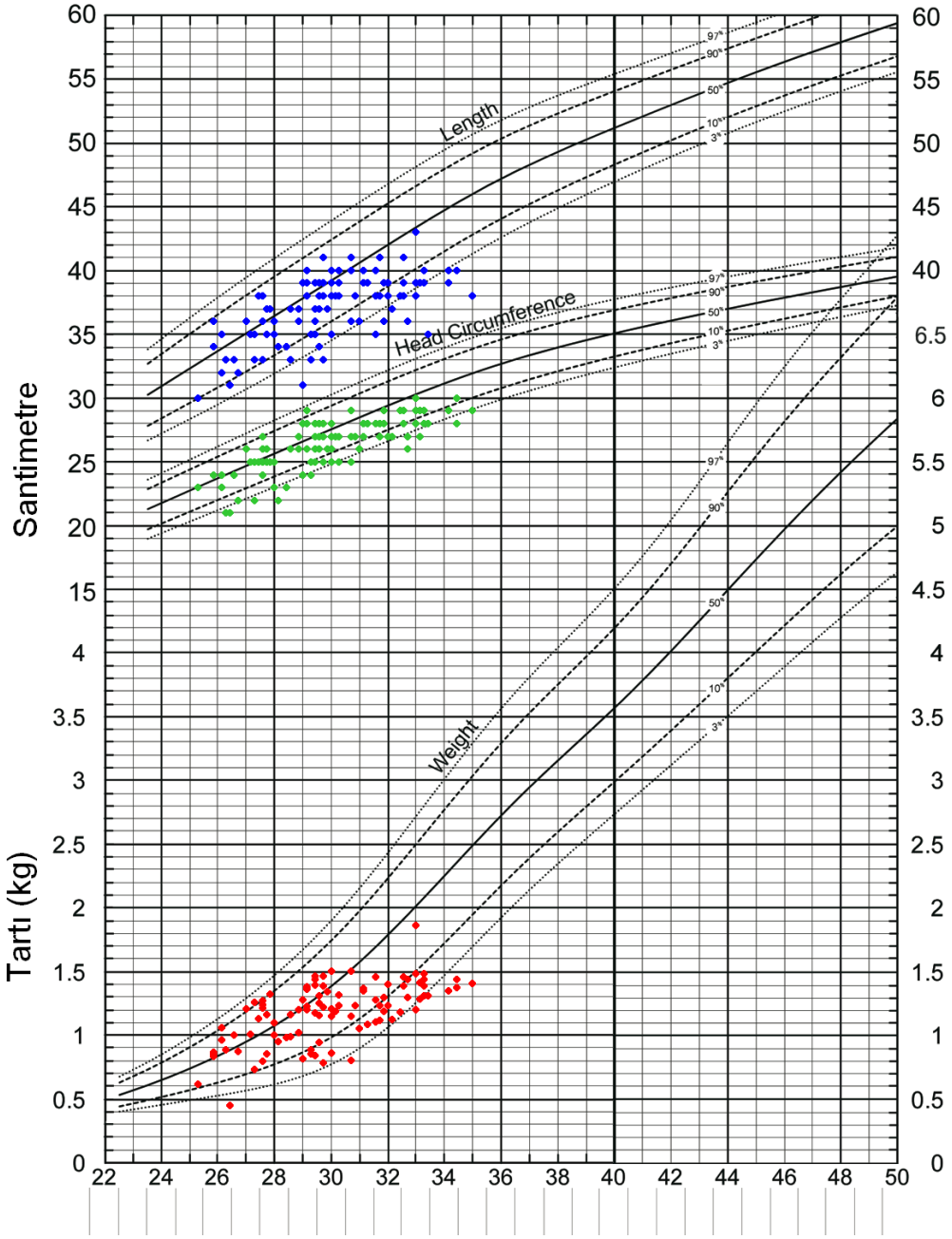
Şekil 4.2 Kız Bebeklerin Doğum Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi



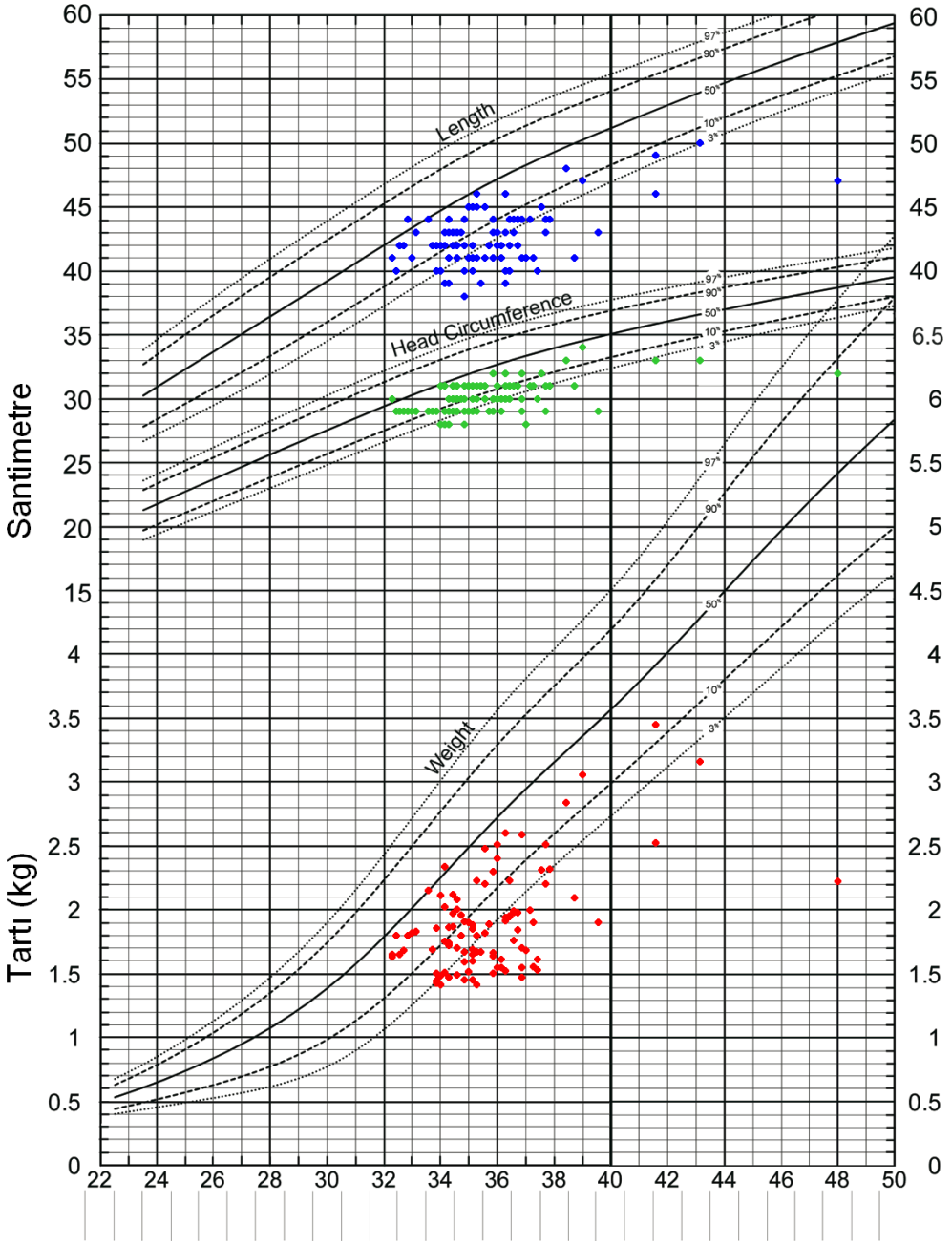
Şekil 4.3 Kız Bebeklerin Taburculuk Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi



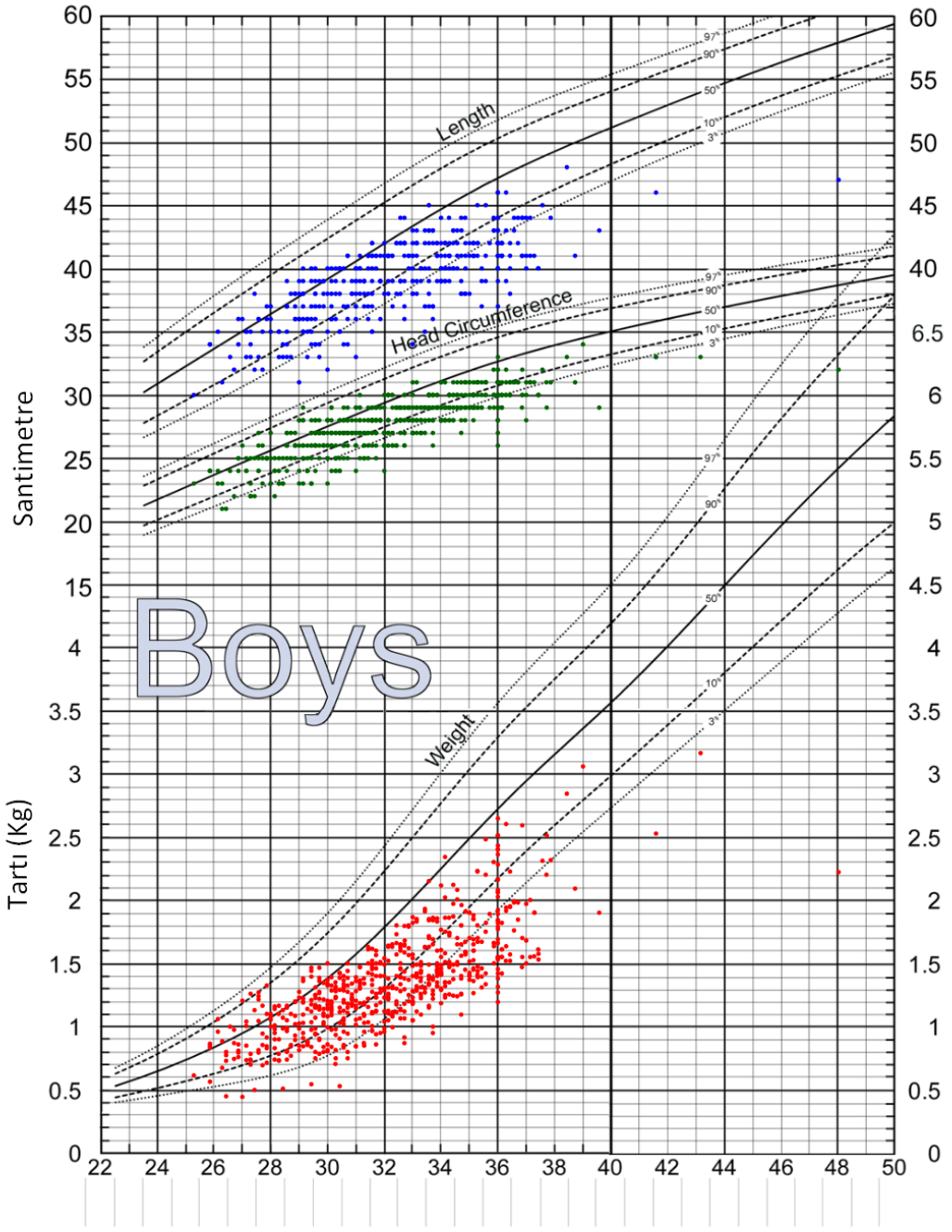
Şekil 4.4 Kız Bebeklerin Çalışma Protokolümüze Göre Tüm Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi



Şekil 4.5 Erkek Bebeklerin Doğum Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi



Şekil 4.6 Erkek Bebeklerin Taburculuk Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi



Şekil 4.7 Erkek Bebeklerin Çalışma Protokolümüze Göre Tüm Antropometrik Ölçümlerinin Fenton Eğrisinde Gösterilmesi

4.3 SGA Değerlendirilmesi

Tüm hasta grubunda Fenton eğrisine göre SGA görülme oranı %32 (n=58) olarak bulundu. Postnatal özelliklerden RDS olması, postnatal ilk 3 gün içerisindeki entübasyon ihtiyacı ve antibiyotik kullanımı ile doğum salonundaki resusitasyon ihtiyacı anlamlı olarak SGA olmayan grupta daha yüksekti (p değeri sırasıyla <0.001, 0.022 ve <0.001). Prenatal özelliklerden ise uzamış membran rüptürü oranı SGA olmayan grupta daha yüksek (p=0.001), preeklampsi/eklampsi oranı ise SGA grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.012). Doğumda resusitasyon ihtiyacı ise SGA olmayan grupta daha yüksek olarak bulundu (p=0.038). (Tablo 4.10).

Anne yaş ortalaması SGA bebeklerde 32,5 iken SGA olmayan bebeklerde 30,4 olarak saptanmış olup anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.031).

Tablo 4.10 Fenton Eğrisine Göre SGA ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin Değerlendirilmesi

		SGA (+) (n=58)	**SGA(-) (n=123)**	**Toplam (n=181)**	**p Değeri**
Prenatal					
Cinsiyet	Kız	24 (%41,4)	58 (%47,2)	82 (%45,3)	0.563
	Erkek	34 (%58,6)	65 (%52,8)	99 (%54,7)	
Gebelik Sayısı	1	41 (%70,7)	82 (%66,7)	123 (%68)	0.640
	≥2	17 (%29,3)	41 (%33,3)	58 (%32)	
Eklampsi/Preeklampsi		24 (%41,4)	26 (%21,1)	50 (%27,6)	**0.012**
Gestasyonel Diyabetes Mellitus		1 (%1,7)	6 (%4,9)	7 (%3,9)	0.432
Sigara Kullanımı		7 (%12,1)	7 (%5,7)	14 (%7,7)	0.185
Plasenta Dekolmanı		0 (%0)	4 (%3,3)	4 (%2,2)	0.211
Uzamış Membran Rüptürü		2 (%3,4)	26 (%26)	28 (%18,8)	**0.001**
Koryoamniyonit		3 (%5,2)	13 (%14,6)	16 (%11,6)	0.178
Magnezyum Proflaksisi		6 (%10,3)	13 (%10,6)	19 (%10,5)	0.819
Natal					
Doğum Şekli	NVY	2 (%3,4)	18 (%17,1)	20 (%12,7)	**0.016**
	C/S	56 (%96,6)	95 (%82,9)	161 (%87,3)	
Doğumda Resusitasyon		9 (%15,5)	34 (%33,3)	43 (%27,6)	**0.038**
Postnatal					
RDS		5 (%8,6)	46 (%37,4)	51 (%28,2)	**<0.001**
Entübasyon*		7 (%12,1)	31 (%29,3)	38 (%23,8)	**0.022**
Antibiyotik Kullanımı*		15 (%25,9)	96 (%78)	111 (%61,3)	**<0.001**

*Postnatal ilk 3 gün içerisinde

Gestasyon haftası arttıkça SGA oranının da arttığı, en yüksek SGA oranın ≥32 gestasyon haftasında olduğu bulundu (p<0.001) (Tablo 4.11). Doğum ağırlığına göre hastalar gruplandığında ise gruplar arasında fark olmadığı, SGA oranlarının homojen dağıldığı görüldü (p=0.145) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11 Gestasyon Haftasına Göre SGA, AGA ve LGA Bebeklerin Dağılımı

Gestasyon Haftası	SGA	AGA	LGA	Toplam
24-27⁶ hafta	1 (%2,6)	28 (%71,8)	10 (%25,6)	39 (%100)
28-29⁶ hafta	10 (%17,5)	47 (%82,5)	0 (%0)	57 (%100)
30-31⁶ hafta	16 (%36,4)	28 (%63,6)	0 (%0)	44 (%100)
≥32 hafta	31 (%75,6)	10 (%24,4)	0 (%0)	41 (%100)
Toplam	58 (%32)	113 (62,4)	10 (%5,6)	181 (%100)

*p değeri<0.001

Tablo 4.12 Doğum Ağırlığına Göre SGA, AGA ve LGA Bebeklerin Dağılımı

Doğum Ağırlığı	SGA	AGA	LGA	Toplam
≤1000 g	20 (%38,5)	32 (%61,5)	0 (%0)	52 (%100)
1001-1250 g	13 (%23,2)	38 (%67,9)	5 (%8,9)	56 (%100)
1251-1500 g	25 (%34,2)	43 (%58,9)	5 (%6,8)	73 (%100)
Toplam	58 (%32)	113 (%62,4)	10 (%5,6)	181 (%100)

*p değeri=0.145

4.4 EUBG'nin Değerlendirilmesi

Fenton eğrisine göre taburculukta EUBG olan 120 (%66,3) ve EUBG olmayan 61 (%33,7) hasta mevcuttu. EUBG olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, GDM, annenin gebelikte sigara kullanımı, plasenta dekolmanı, magnezyum proflaksisi almış olması ve RDS gelişimi ile postnatal ilk 3 günde entübasyon ihtiyacının olması arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Postnatal ilk 3 gün içerisinde antibiyotik kullanımı, doğumda resusitasyon ihtiyacı EUBG olmayan hasta grubunda daha fazla bulundu (p değeri sırasıyla <0.001 ve 0.031). Gebeliğinde uzamış membran rüptürü ve koryoamniyonit olan annelerin oranı taburculukta EUBG olmayan grupta daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0.001 ve 0.002). EUBG olan bebeklerin anlamlı olarak daha yüksek oranda sezaryen ile doğdukları bulundu ancak her iki grup için de başlıca tercih edilen doğum yöntemi sezaryen idi. EUBG olan grupta ise preklampsi/eklampsi oranı da daha yüksek olarak bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin Değerlendirilmesi

		EUBG (+) (n=120)	**EUBG (-) (n=61)**	**Toplam (n=181)**	**p Değeri**
Prenatal					
Cinsiyet	Kız	54 (%45)	28 (%45,9)	82 (%45,3)	0.908
	Erkek	66 (%55)	33 (%54,1)	99 (%54,7)	
Eklampsi/Preeklampsi		45 (%37,5)	5 (%8,2)	50 (%27,6)	**<0.001**
GDM		7 (%5,8)	0 (%0)	7 (%3,9)	0.120
Sigara Kullanımı		11 (%9,2)	3 (%4,9)	14 (%7,7)	0.389
Plasenta Dekolmanı		2 (%1,7)	2 (%3,3)	4 (%2,2)	0.604
Uzamış Membran Rüptürü		14 (%11,7)	20 (%32,8)	34 (%18,8)	**0.001**
Koryoamniyonit		7 (%5,8)	14 (%23)	21 (%11,6)	**0.002**
Magnezyum Proflaksisi		11 (%9,2)	8 (%13,1)	19 (%10,5)	0.413
SGA		58 (%48,3)	0 (%0)	58 (%32)	**<0.001**
Natal					
Doğum Şekli	NVY	8 (%6,7)	15 (%24,6)	23 (%12,7)	**0.001**
	C/S	112 (%93,3)	46 (%75,4)	158 (%87,3)	
Doğumda Resusitasyon		27 (%22,5)	23 (%37,7)	50 (%27,6)	**0.031**
Postnatal					
RDS		31 (%25,8)	20 (%32,8)	51 (%28,2)	0.326
Entübasyon*		27 (%22,5)	16 (%26,2)	43 (%23,8)	0.577
Antibiyotik Kullanımı*		57 (%47,5)	54 (%88,5)	111 (%61,3)	**<0.001**

*Postnatal ilk 3 gün içerisinde

EUBG oranının gestasyon haftası arttıkça arttığı ve en yüksek EUBG oranının 32 gestasyon haftasının olduğu grupta olduğu bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.14). Hastalar doğum ağırlığına göre gruplandığında Fenton eğrisine göre EUBG oranının en yüksek ≤1000 g altında olan grupta (%78,8) olduğu bulundu (Tablo 4.15).

Tablo 4.14 Gestasyon Haftasına Göre EUBG Dağılımı

Gestasyon Haftası	EUBG (+)	EUBG (-)	Toplam
24-27⁶ hafta	17 (%43,6)	22 (%56,4)	39 (%100)
28-29⁶ hafta	26 (%45,6)	31 (%54,4)	57 (%100)
30-31⁶ hafta	36 (%81,8)	8 (%18,2)	44 (%100)
≥32 hafta	41 (%100)	0 (%0)	41 (%100)
Toplam	120 (%66,3)	61 (%33,7)	181 (%100)

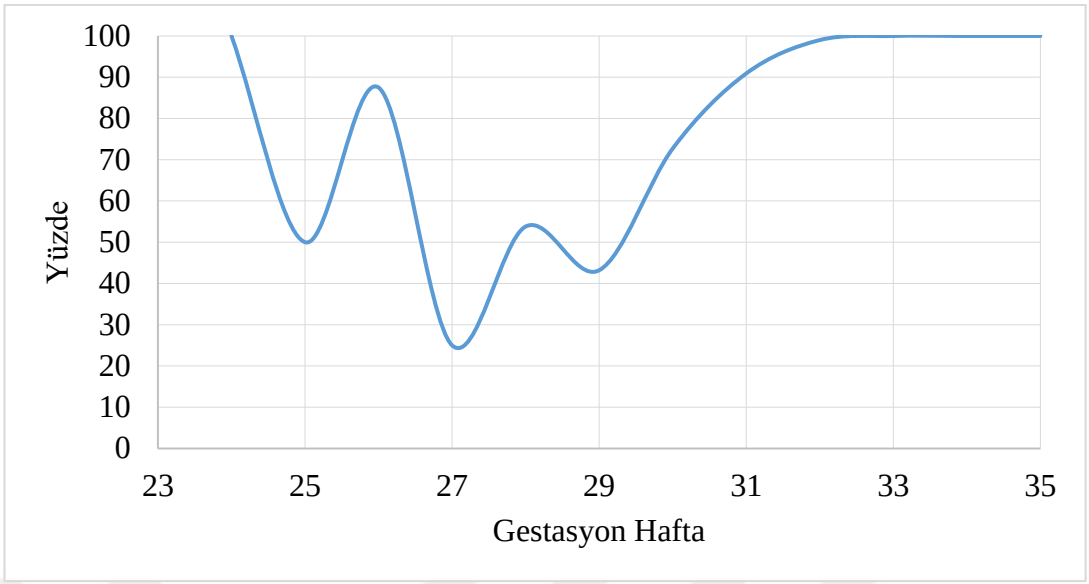
*p değeri<0.001

Tablo 4.15 Doğum Ağırlığına Göre EUBG Dağılımı

Doğum Ağırlığı	EUBG (+)	EUBG (-)	Toplam
≤1000 g	41 (%78,8)	11 (%21,2)	52 (%100)
1001-1250 g	31 (%55,4)	25 (%44,6)	56 (%100)
1251-1500 g	48 (%65,8)	25 (%34,2)	73 (%100)
Toplam	120 (%66,3)	61 (%33,7)	181 (%100)

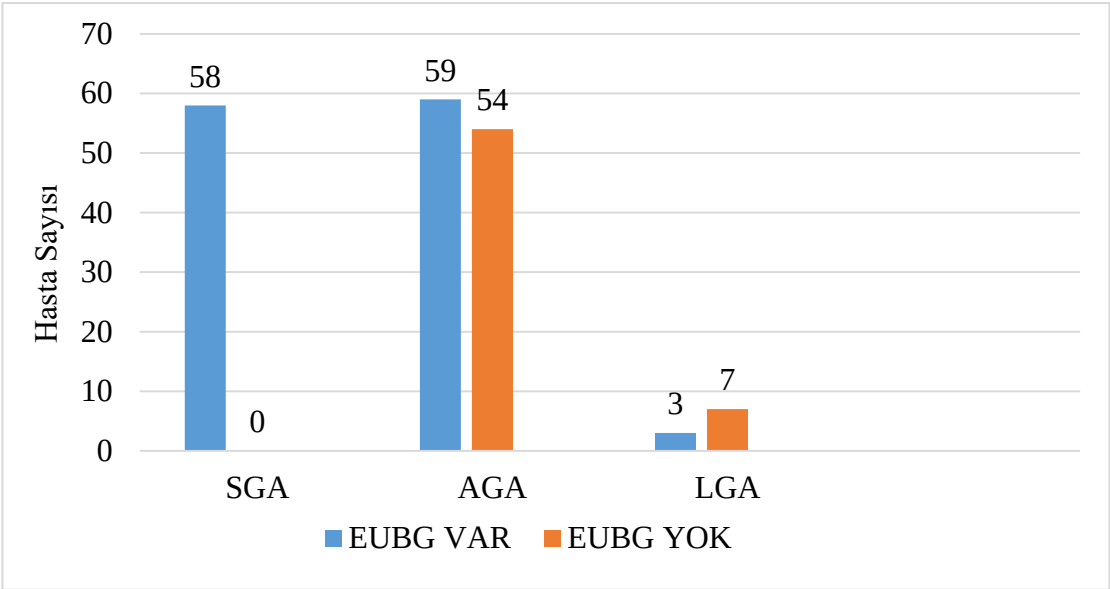
*p değeri=0.036

Fenton eğrisine göre taburculuk EUBG oranlarının gestasyon haftalarına göre dağılımı Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8 Fenton Eğrisine Göre EUBG Oranlarının Gestasyon Haftasına Göre Dağılımı

Fenton eğrisine göre SGA olan tüm bebeklerin taburculukta yine Fenton eğrisine göre EUBG'ye sahip olduğu bulundu (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 EUBG'nin Gestasyon Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Gruplarındaki Dağılımı

EUBG olan ve olmayan hastalar için vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin Fenton eğrisine göre taburculuk z-skoru ile doğum z-skoru arasındaki fark değerlendirildiğinde yalnızca vücut ağırlığı için EUBG olan hastalarda z-skorunun negatif yönde anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (p=0.001). Boy uzunluğu ve baş çevresi z-skoru değişimleri arasında her iki grup için anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 EUBG ile Antropometrik Ölçümlerin z-Skoru Değişimlerinin Karşılaştırılması

	EUBG (+)		**EUBG (-)**		
	Ortalama	**Std.**	**Ortalama**	**Std.**	**p Değeri**
Vücut Ağırlığı	-1,26	0,76	-0,90	0,54	**0.001**
Boy Uzunluğu	-0,90	0,70	-0,89	0,55	0.625
Baş Çevresi	-0,74	0,74	-0,85	0,66	0.290

4.5 Beslenme Parametreleri

MEB'in ortalama 1,6 ± 0,9 gün, en geç postnatal 6. günde başlanmış olduğu bulundu. 100 ml/kg/gün enteral beslenmeye ortalama 11,5 ± 7,3 günde geçildiği, tam enteral beslenmenin ise ortalama 15,3 ± 10,1 günde sağlandığı görüldü. Tam ağızdan beslenmeye ortalama 32,9 ± 19,9 günde geçildiği görüldü, bu da düzeltilmiş 34,7 ± 2 gestasyon haftasına denk gelmektedir. Hastalara ortalama postnatal 1,2 ± 0,5 günde TPN beslenme desteği başlandığı görüldü. Hastanede kalış süreleri boyunca hastaların ortalama 11,9 ± 9,6 gün TPN desteği ve 8,9 ± 7,8 gün İV lipid infuzyonu aldığı saptandı (Tablo 4.17).

Hastanede yatış süresi ise ortalama 39,4 ± 21 gün olarak bulundu. Taburculuktaki beslenme şekli değerlendirildiğinde ise anne sütü ile beslenerek taburcu olanların oranı %89,5'ti (n=162). Anne sütü ile beslenen hastaların 3 tanesi (%1,7) güçlendirilmiş anne sütü almıyordu. Hastaların %10,5'inin ise (n=19) formula ile taburcu edildiği görüldü (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Beslenme Parametreleri

	Ortalama ± Std.	Ortanca	Minimum	Maksimum
MEB Başlama Yaşı	1,6 ± 0,9	1	1	6
TPN Başlanma Yaşı	1,2 ± 0,5	1	1	3
TPN Desteği Süresi	11,9 ± 9,6	9	0	69
İV Lipid Desteği Süresi	8,9 ± 7,8	6	0	56
Doğum Ağırlığına Ulaşma Süresi	11,4 ± 4,6	11	2	30
100 ml/kg/gün Enterale Ulaşma Süresi	11,5 ± 7,3	9	4	55
Tam Beslenmeye Geçiş Süresi	15,3 ± 10,1	12	5	66
Tam Ağızdan Beslenmeye Geçiş Süresi	32,9 ± 19,9	31	1	102
Hastane Yatış Süresi	39,4 ± 21	37	5	130

Hastaların postnatal ilk 24 saatteki enteral ve parenteral beslenmesi değerlendirilecek olursa; MEB için medyan değer 1,4 ml/kg/gün olarak bulundu ve ilk gün beslenmesi başlanamayan bebekler olduğu gibi maksimum 17,5 ml/kg/gün enteral beslenmeyi tolere eden geç preterm bebekler de mevcuttur. TPN'nin ilk 24 saatte 60-100 ml/kg/gün aralığında başlanmış olduğu ve ortalama TPN hacminin 72,27 ± 7,43 ml/kg/gün olarak verildiği bulundu. Postnatal ilk 24 saatteki TPN içeriği değerlendirildiğinde ortalama aminoasit alımının 1,97 ± 0,83 g/kg/gün olduğu ve hastaların maksimum 3,2 g/kg/gün'e kadar tolere edebildiği görüldü. Glukoz alımı 3,4-7,6 mg/kg/dk arasında değişmek ile beraber postnatal ilk 24 saatteki ortalama glukoz alımı 4,98 ± 0,58 mg/kg/dk olarak bulundu. Ortalama lipid alımı ise postnatal ilk 24 saatte 0,78 ± 0,92 g/kg/gün olarak bulundu, ilk gün lipid başlanmayan hastalar olduğu gibi maksimum 2,1 g/kg/gün başlanan hastalar da mevcuttu (Tablo 4.18).

Postnatal ilk 24 saatte hastaların %78,5'ine (n=142) TPN başlanmış olup; ilk 24 saatteki TPN kalori ortalaması 39,74 ± 12,06 kcal/kg/gün olarak bulundu. Parsiyel parenteral beslenme başlanan hastalar da dahil edildiğinde ilk 24 saatte alınan enteral ve parenteral beslenmenin toplam kalori ortalaması ise 38,78 ± 12,79 kcal/kg/gün olarak bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Postnatal 24 Saatteki Enteral ve Parenteral Beslenme Parametreleri

0-24 Saat	Mean ± Std.	Medyan	Min.	Max.
Enteral Beslenme Miktarı (ml/kg/gün)	-	1,4	0	17,5
TPN Sıvı Miktarı (ml/kg/gün)	72,27 ± 7,43	70	60	100
Total Sıvı Miktarı (ml/kg/gün)	74,51 ± 8,61	71	60	110,4
Enteral Kalori Miktarı (kcal/kg/gün)	-	0,87	0	11,7
TPN Kalori Miktarı (n=142) (kcal/kg/gün)	39,74 ± 12,06	33,9	23,8	61,24
Total Kalori Miktarı (n=181) (kcal/kg/gün)	38,78 ± 12,79	33,9	16	69,94
TPN Aminoasit Miktarı (n=142) (g/kg/gün)	1,97 ± 0,83	1,6	0,8	3,2
TPN Glukoz Miktarı (n=142) (mg/kg/dk)	4,98 ± 0,58	4,98	3,4	7,6
TPN Lipid Miktarı (n=63) (g/kg/gün)	0,78 ± 0,92	0	0	2,1

Taburculukta enteral beslenme miktarının 101,7-180,2 ml/kg/gün arasında değiştiği ve ortalama 142,32 ± 14,03 ml/kg/gün verildiği, kalori desteğinin ise ortalama 114,58 ± 11,76 kcal/kg/gün olduğu bulundu (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Taburculuktaki Enteral Beslenme Özellikleri

Taburculuk	Mean ± Std.	Minimum	Maksimum
Enteral Sıvı Miktarı	142,32 ± 14,03	101,7	180,2
Enteral Kalori Miktarı	114,58 ± 11,76	81,4	171

Fenton eğrisine göre SGA olan ve olmayan bebeklerin beslenme parametreleri karşılaştırıldığında; doğum ağırlığına ulaşma zamanı SGA olmayan bebeklerde (12,1 gün) SGA olan bebeklerden (8,9 gün) anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0.001$). Hastanede yatış süresi ve ağızdan beslenmeye geçiş zamanı SGA olmayan bebeklerde anlamlı olarak daha uzundu (p değeri sırasıyla 0.006 ve 0.001) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Fenton Eğrisine Göre SGA ile Beslenme Parametrelerinin Karşılaştırılması

Özellikler	SGA (+) (n=58)		SGA (-) (n=113)		p Değeri
	Ortalama	Std.	Ortalama	Std.	
MEB Başlama Yaşı	1,5	0,8	1,6	0,9	0.579
TPN Başlanma Yaşı	1,3	0,5	1,2	0,5	0.532
TPN Desteği Süresi	10,6	10,5	11,8	8,1	0.421
İV Lipid Desteği Süresi	8,1	8,9	8,6	6	0.079
Doğum Ağırlığına Ulaşma Zamanı	8,9	3,2	12,1	4,6	**<0.001**
100 ml/kg/gün Enterale Ulaşma Zamanı	10,4	6,1	11,5	6,5	0.280
Tam Beslenmeye Geçiş Zamanı	13,4	7,5	15,3	9,4	0.171
Ağızdan Beslenmeye Geçiş Zamanı	25,3	18,9	35,3	19,2	**0.001**
Hastane Yatış Süresi	32,6	21,7	41,8	19,7	**0.006**

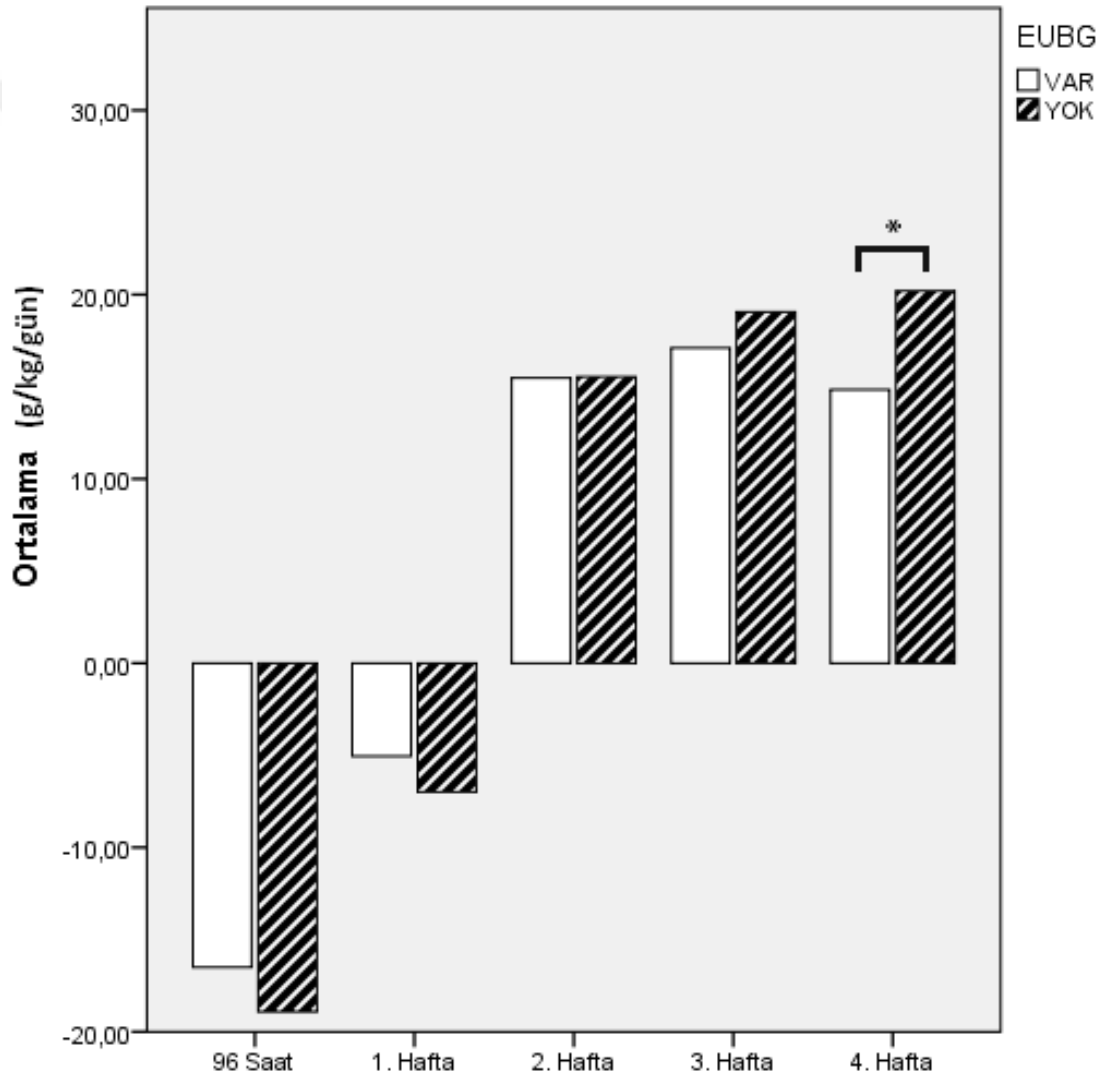
Taburculukta EUBG olan hastaların YYBÜ yatışı boyunca TPN desteği ve intravenöz lipid solüsyonu alma süresi EUBG olmayan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulundu (p değeri sırasıyla 0.05 ve 0.028). EUBG olmayan hastaların doğum ağırlığına erişme süresinin EUBG olan hastalara göre 12,3 güne karşı 10,9 gün ile anlamlı olarak daha uzundu (p=0.030). EUBG olmayan hastalar ise 100 ml/kg/gün enteral beslenmeye EUBG olan hastalardan 9,7 güne karşı 12,4 gün ile daha hızlı bir şekilde ulaşmıştı (p=0.018) (Tablo 4.21).

EUBG olan ve olmayan hastalar arasında; MEB ve TPN başlanma yaşı, tam beslenmeye geçiş süresi, tam ağızdan beslenmeye geçiş süresi ile hastane yatış süresi arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Beslenme Parametrelerinin Karşılaştırılması

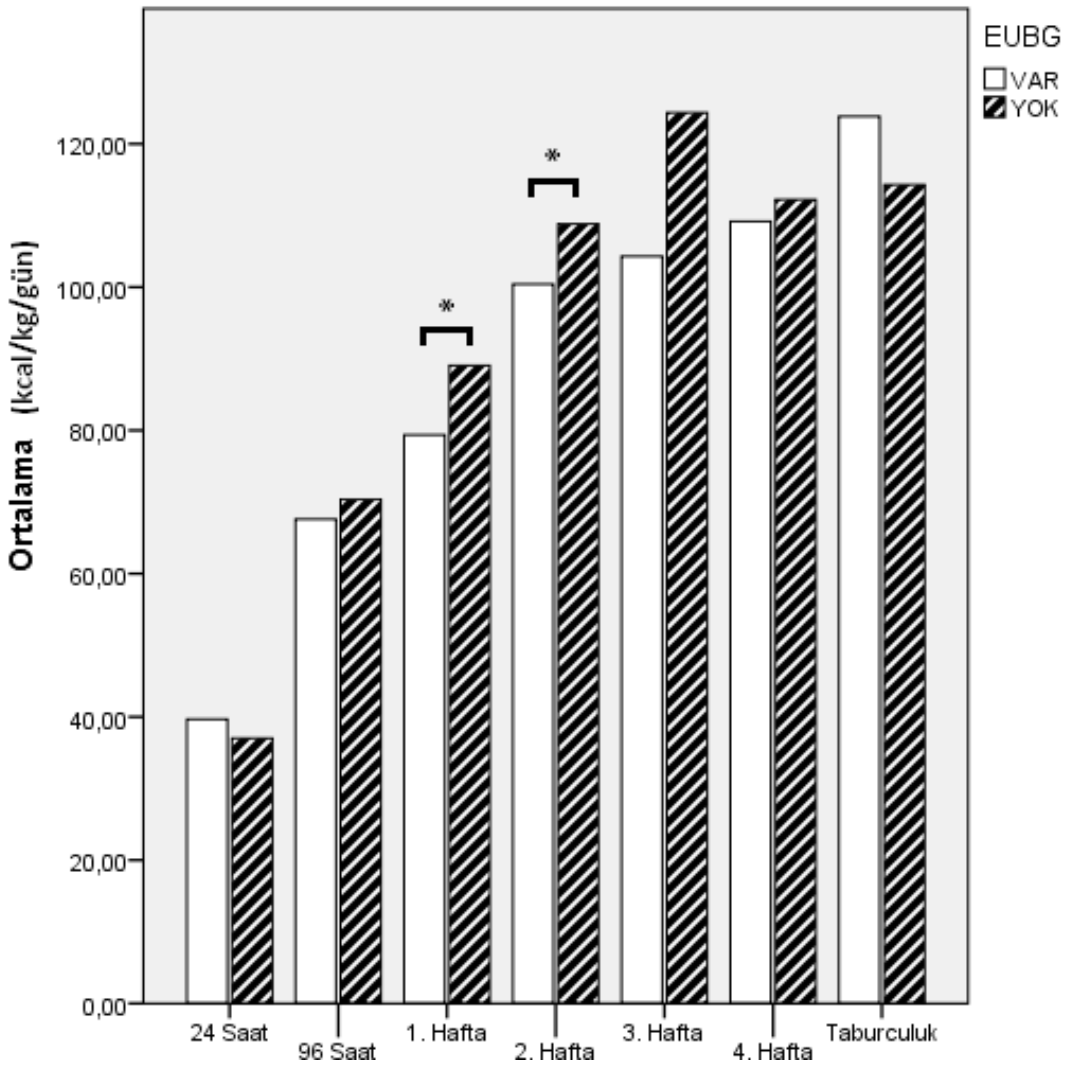
	EUBG (+) (n=120)		**EUBG (-) (n=61)**		**p Değeri**
Özellikler	**Ortalama**	**Std.**	**Ortalama**	**Std.**	
MEB Başlama Yaşı	1,6	0,8	1,7	0,9	0.199
TPN Başlanma Yaşı	1,2	0,5	1,3	0,5	0.647
TPN Desteği Süresi	12,8	11	10	5,6	**0.050**
İV Lipid Desteği Süresi	9,8	8,8	7,1	5	**0.028**
Doğum Ağırlığına Ulaşma Zamanı	10,9	4,6	12,3	4,5	**0.030**
100 ml/kg/gün Enterale Ulaşma Zamanı	12,4	8	9,7	5,1	**0.018**
Tam Beslenmeye Geçiş Zamanı	16,1	11,3	13,5	7,2	0.096
Tam Ağızdan Beslenmeye Geçiş Zamanı	32	22,3	34,1	13,9	0.100
Hastane Yatış Süresi	38,7	23,3	40,8	15,5	0.529

Fenton eğrisi kullanılarak taburculuk vücut ağırlığına göre EUBG olan bebekler ile olmayan bebeklerin postnatal 96 saat ve 4 hafta boyunca haftalık kilo alımları g/kg/gün olacak şekilde hesaplandı. EUBG olmayan bebeklerin kilo kayıplarının postnatal 96 saat ve ilk haftanın sonunda daha fazla olduğu görüldü ancak EUBG olmayan bebeklerin haftalık kilo alımının postnatal 4. haftada anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.10).



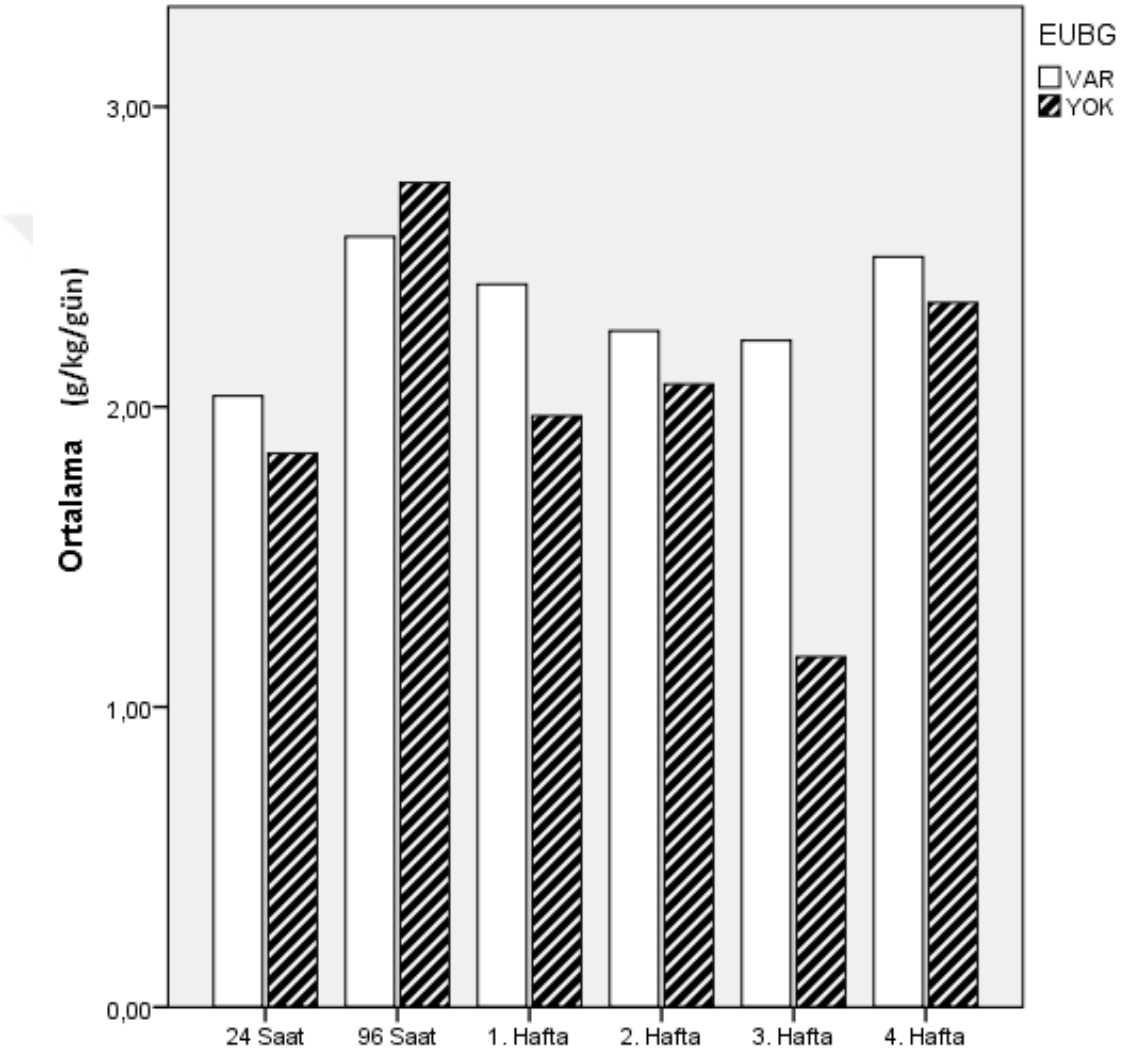
Şekil 4.10 Vücut Ağırlığı Değişiminin Haftalara Göre Karşılaştırılması

EUBG olan bebekler ile olmayan bebeklerin postnatal 24 saat, 96 saat ve ilk 4 hafta boyunca haftalık kümülatif kalori alımları kcal/kg/gün olarak hesaplandı ve ilk 1 hafta boyunca vücut ağırlığı olarak doğum ağırlığı kullanıldı. İlk 24 saatte ve taburculukta EUBG olan bebeklerin günlük kilo başına kalori ortalamasının EUBG olmayan bebeklere göre daha yüksek olduğu görülmüş olup postnatal 96 saatte ve devam eden haftalarda EUBG olmayan bebeklerin günlük kilo başına kalori alımlarının daha yüksek olduğu görüldü. Ancak EUBG olmayan bebeklerde sadece postnatal 1. ve 2. haftadaki kilo başına alınan kalorinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu (p değeri sırasıyla 0.025 ve 0.022) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Toplam Kalori Alımının Haftalara Göre Karşılaştırılması

Fenton eğrisi kullanılarak taburculuk vücut ağırlığına göre EUBG olan bebekler ile olmayan bebeklerin postnatal 24 saat, 96 saat ve ilk 4 hafta boyunca TPN içerisindeki kümülatif aminoasit alımı g/kg/gün olacak şekilde hesaplandı. EUBG olan ve olmayan grupların haftalık aminoasit alımları arasında fark saptanmadı (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 TPN Aminoasit İçeriğinin Haftalara Göre Karşılaştırılması

Fenton eğrisine göre EUBG olan ve olmayan hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde taburculuktan önce bakılan Ca, P ve kreatinin ortalaması EUBG olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ancak

her iki grup için de bulunan değerler normal sınırlar içerisindedir (p değeri sırasıyla 0.047, <0.001 ve 0.014). BUN ortalamasının her iki grup için de 10 mg/dL'nin altında olduğu ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (Tablo 4.22).

Tablo 4.22 Fenton Eğrisine Göre EUBG ile Taburculuk Öncesi Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisinin Değerlendirilmesi

	EUBG (+)		**EUBG (-)**		**p Değeri**
	Ortalama	**Std.**	**Ortalama**	**Std.**	
BUN (mg/dL)	6,45	3,15	7,55	3,39	0.087
Kreatinin (mg/dL)	0,28	0,12	0,32	0,08	**0.014**
Albumin (mg/dL)	2,90	0,43	3,06	0,34	0.068
Ca (mg/dL)	9,54	0,64	9,81	0,55	**0.047**
P (mg/dL)	5,57	1,19	6,45	0,78	**<0.001**
ALP (U/L)	384,43	163,01	346,83	99,08	0.777

4.6 Büyüme Eğrilerinin Karşılaştırılması

Intergrowth-21 ve Fenton eğrilerine göre SGA, AGA ve LGA oranları karşılaştırıldığında; Intergrowth-21 eğrisinin SGA olarak tanımladığı hasta oranı Fenton eğrisine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanan 68 hastanın yalnızca 57'si Fenton eğrisine göre SGA idi, yani Fenton eğrisinin AGA olarak tanımladığı 113 hastanın 11'i Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanmıştı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Gestasyon Haftasına Göre Doğum Ağırlığının Gruplandırılması

FENTON					
INTERGROWTH		**SGA**	**AGA**	**LGA**	**Toplam**
	SGA	57 (%98,3)	11 (%9,7)	0 (%0)	68 (%37,6)
	AGA	1 (%1,7)	101 (%89,4)	4 (%40)	106 (%58,6)
	LGA	0 (%0)	1 (%0,9)	6 (%60)	7 (%3,8)
	Toplam	58 (%100)	113 (%100)	10 (%100)	181(%100)

*p değeri<0.001

Vücut ağırlığı için Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG oranları değerlendirildiğinde; EUBG oranı Fenton eğrisine göre daha yüksek bulundu (p<0.001). Fenton eğrisinin EUBG olarak tanımladığı 120 hastanın 105'i Intergrowth-21 eğrisinde EUBG olarak tanımlanmıştı (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre EUBG Gruplandırılması

FENTON				
INTERGROWTH		**EUBG (+)**	**EUBG (-)**	**Toplam**
	EUBG (+)	105 (%87,5)	0 (%0)	105 (%58)
	EUBG (-)	15 (%12,5)	61 (%100)	76 (%42)
	Toplam	120 (%100)	61 (%100)	181 (%100)

*p değeri<0.001

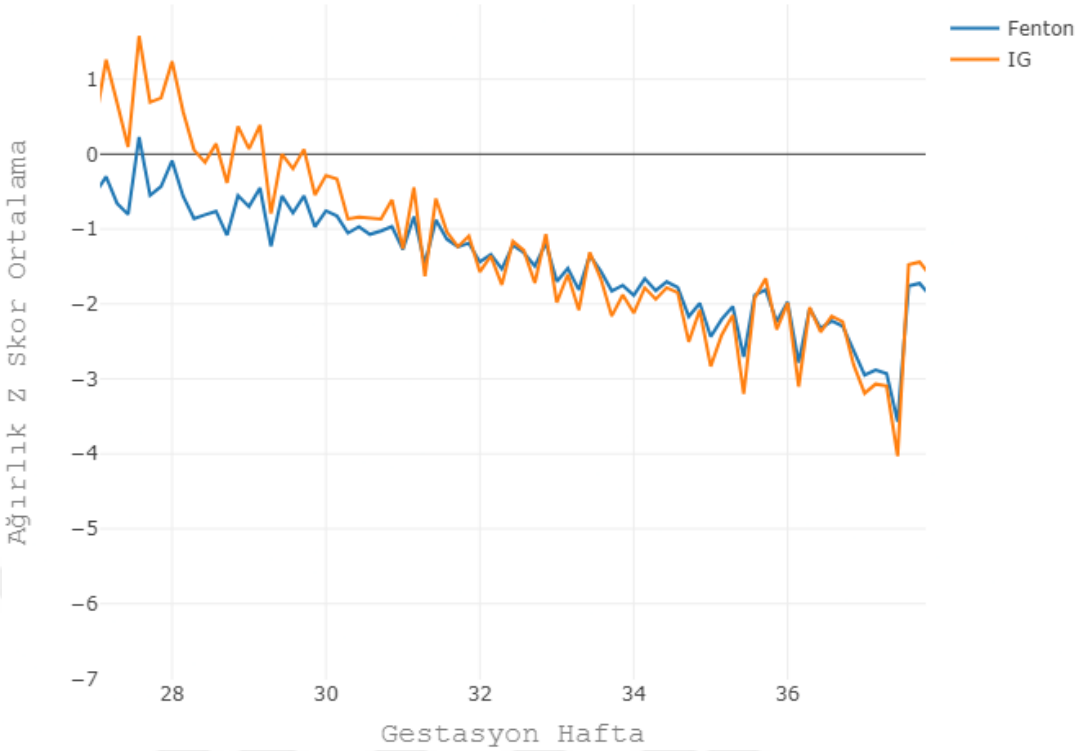
Hastaların doğum ve taburculuk vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre hesaplanmış olan z-skoru ortalamaları karşılaştırıldığında; doğum ve taburculukta vücut ağırlığı ile boy uzunluğu z skorlarının anlamlı olarak Fenton eğrisinde negatif yönde daha düşük olduğu görüldü.

Baş çevresi z skorunun ise doğumda ve taburculukta Fenton eğrisinde, Intergrowth-21 eğrisine göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulundu (Tablo 4.25).

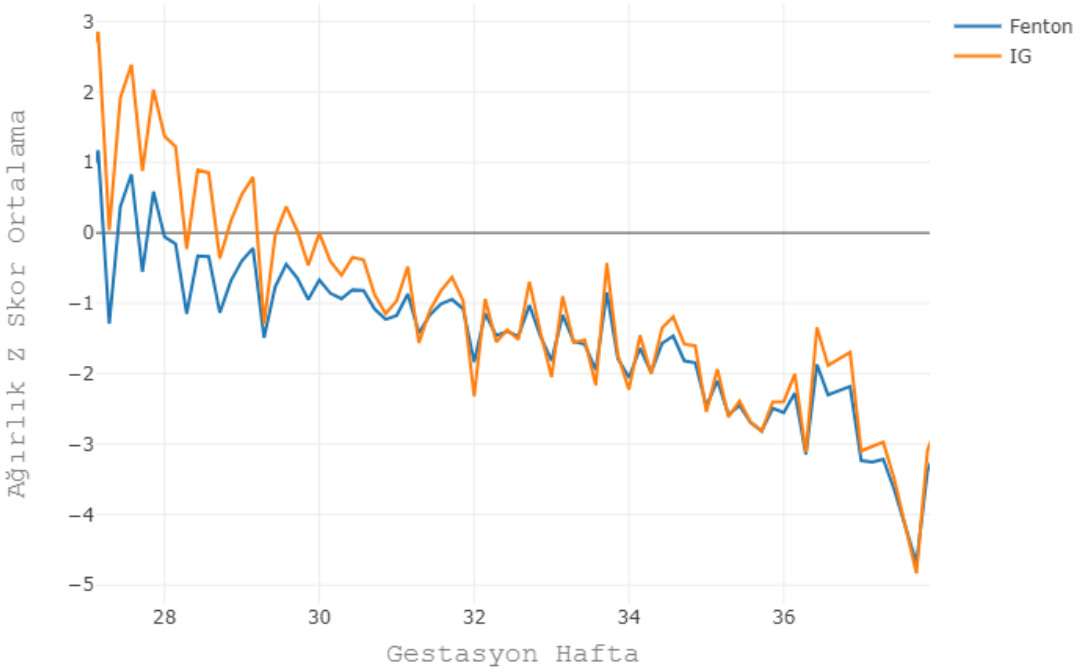
Tablo 4.25 Fenton ile Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Doğum ve Taburculuk Antropometrik Ölçüm z-Skorlarının Karşılaştırılması

	INTERGROWTH		**FENTON**		**p Değeri**
DOĞUM	**Ortalama**	**Std.**	**Ortalama**	**Std.**	
Vücut Ağırlığı	-0,17	1,58	-0,74	0,99	<0.001
Boy	-0,52	1,49	-0,90	1,06	<0.001
Baş Çevresi	-0,95	1,08	-0,68	0,98	<0.001
TABURCULUK					
Vücut Ağırlığı	-1,55	1,39	-1,80	1,14	<0.001
Boy	-1,81	1,43	-1,70	1,01	<0.001
Baş Çevresi	-1,85	1,24	-1,41	0,93	<0.001

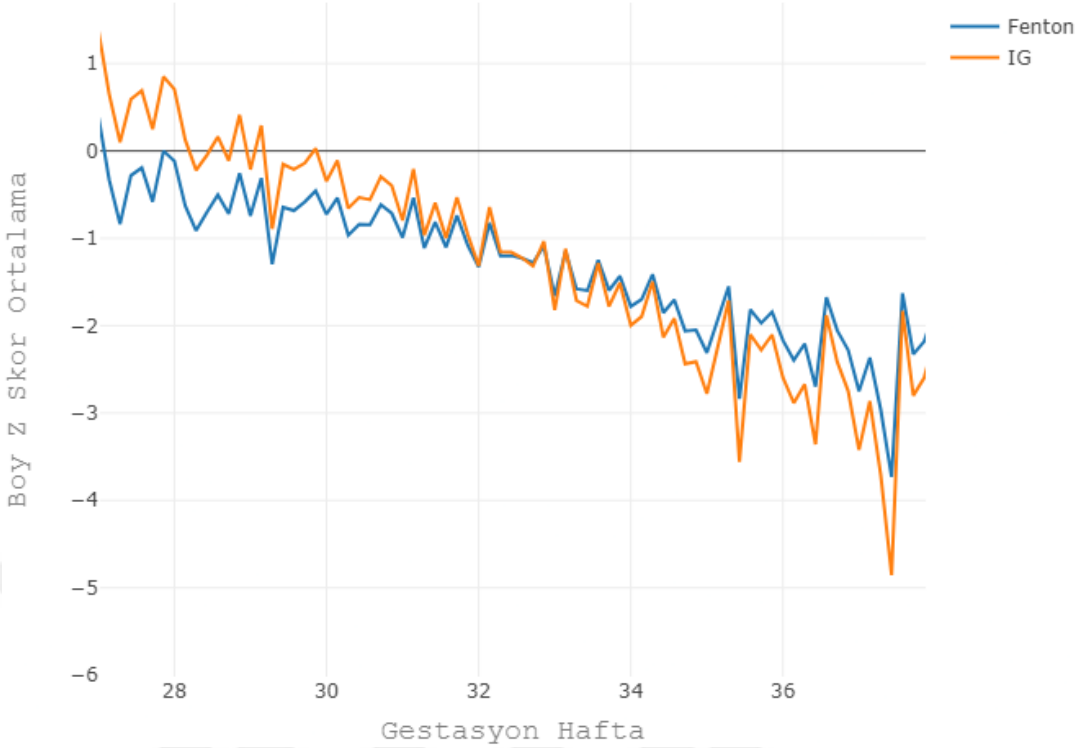
Erkek ve kız cinsiyet için Fenton ve İntergrowth-21 eğrilerine göre vücut ağırlığı z skorları gestasyon haftaları temel alınarak incelendiğinde; her iki cinsiyet için de 31. gestasyon haftasına kadar Intergrowth-21 eğrisinin z-skor değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. 31. gestasyon haftasından düzeltilmiş yaşı 37. gestasyon haftasına erişene kadar eğrilerin çakıştığını ve aralarında bir fark olmadığı görüldü. Erkek hastalar için Intergrowth-21 eğrisine göre boy z-skor ortalaması düzeltilmiş 31. gestasyon haftasına kadar daha yüksekti, 35-37. gestasyon haftasında ise Fenton eğrisinden elde edilen z skor ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. Kız hastalar içinse Intergrowth-21 eğrisine göre boy z-skor ortalaması düzeltilmiş 32. gestasyon haftasına kadar daha yüksek olup, ilerleyen haftalar arasında farklılık gözlenmedi. Fenton eğrisine göre erkek hastaların baş çevresi z-skor ortalaması düzeltilmiş 31. gestasyon haftasından sonra daha yüksek saptanmasına rağmen, daha küçük haftalarda farklılık yoktu. Kız hastaların Fenton eğrisine göre baş çevresi z-skor ortalaması ise 31-32. gestasyon haftası arasında ve 33-34. gestasyon haftası arasında yüksek bulunmuş olup, diğer haftalarda fark saptanmadı (Şekil 4.13-Şekil 4.18).



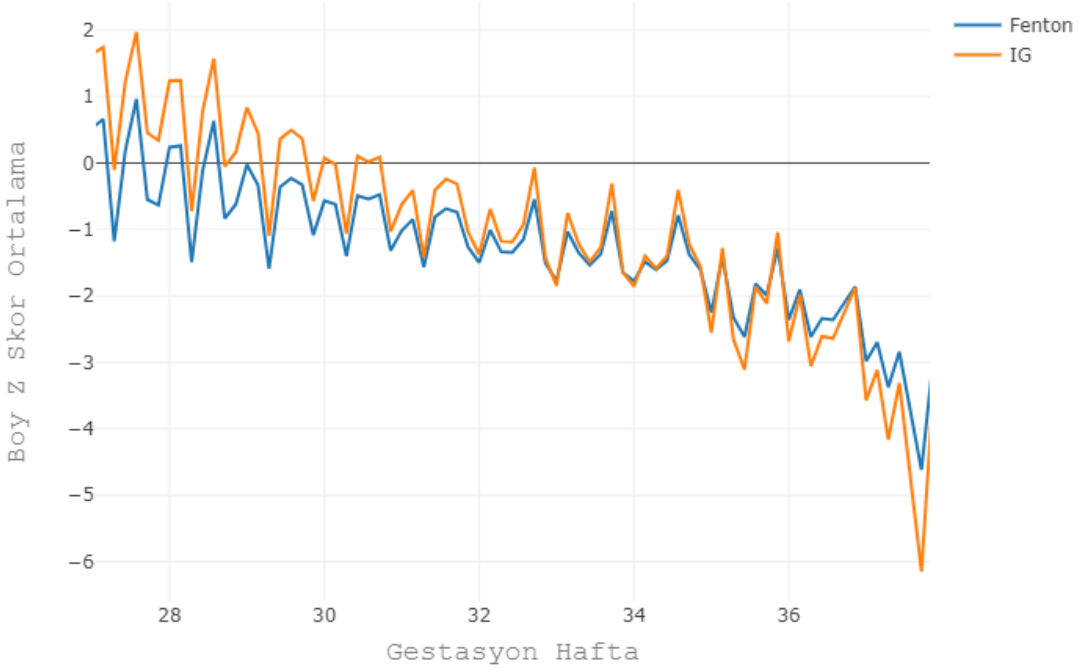
Şekil 4.13 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Vücut Ağırlığı Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek)



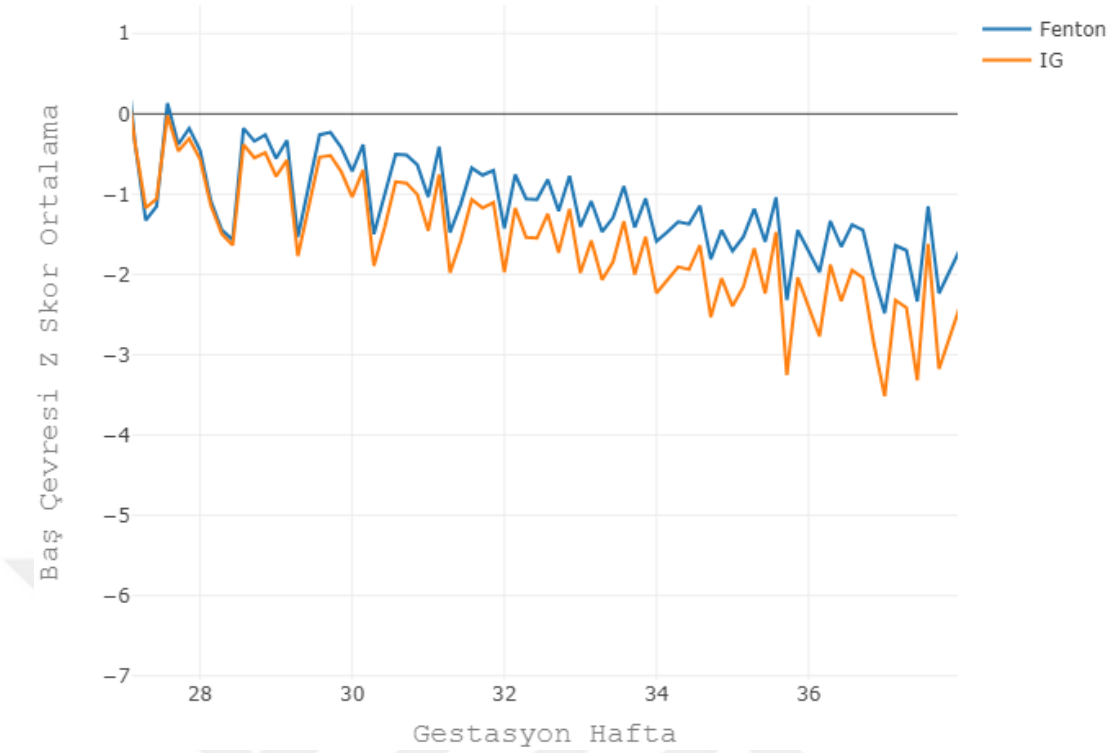
Şekil 4.14 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Vücut Ağırlığı Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız)



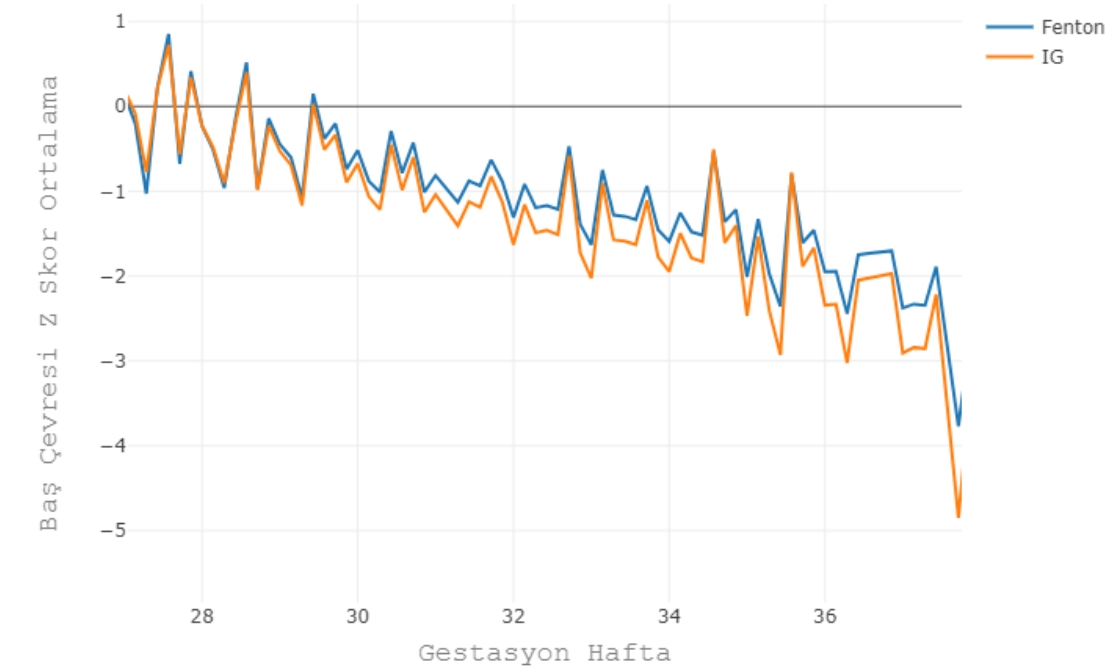
Şekil 4.15 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Boy Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek)



Şekil 4.16 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Boy Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız)



Şekil 4.17 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Baş Çevresi Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Erkek)



Şekil 4.18 Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Baş Çevresi Z-Skorunun Gestasyon Haftasına Göre Karşılaştırılması (Kız)

4.7 Morbiditeler ve Risk Faktörleri

Hastaların YYBÜ yatışı sırasındaki morbiditeleri değerlendirildiğinde; PDA kapatılması için medikal tedavi alan hasta oranı %10,5 (n=19) ve ligasyon uygulanan hastaların oranı %2,2 (n=4) olarak saptandı. Grade 3 ve üzeri İKK olan hastaların oranı %2,8 (n=5), evre 2 ve üzeri NEK olan hastaların oranı %1,7 (n=3), evre 2 ve üzeri ROP olan hastaların oranı ise %8,8 (n=16) olarak saptandı. BPD tanısı konulan hastaların oranı %30,4 (n=55) iken en çok %12,7 (n=23) oran ile orta derecede BPD mevcuttu. Nazokomiyal enfeksiyon sıklığı ise %47 (n=85) olarak bulundu (

Tablo **4.26**).

Tablo 4.26 YYBÜ'de Yatış Sırasındaki Morbiditeler

Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Medikal PDA Kapatma		
Var	19	10,5
Yok	162	89,5
PDA Cerrahi Ligasyonu		
Var	4	2,2
Yok	177	97,8
İKK Grade 3-4		
Var	5	2,8
Yok	176	97,2
NEK Evre 2-3		
Var	3	1,7
Yok	178	98,3
ROP ≥ Evre 2		
Var	16	8,8
Yok	165	91,2
Kronik Akciğer Hastalığı		
Var	55	30,4
Hafif	22	12,2
Orta	23	12,7
Ağır	10	5,5
Yok	126	69,6
Nozokomiyal Enfeksiyon		
Var	85	47
Sepsis	71	39,2
Bakteriyemi	5	2,8
İdrar Yolu Enfeksiyonu	1	0,6
Menenjit	7	3,9

Regresyon analizinde ilişkili faktörler olarak; eklampsi/preeklamsi olması, GDM, uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı, postnatal ilk 3 günde antibiyotik kullanımı ve entübasyon ihtiyacı, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, TPN ve İV lipid desteği süresi, doğum ağırlığına erişme süresi, 100 ml/kg/g enterale ulaşma süresi ve hastanede yatış süresi, kronik akciğer hastalığı varlığı, evre 2 ve üzeri ROP, evre 2-3 NEK, PDA medikal tedavi ihtiyacı, nozokomiyal enfeksiyon varlığı değerlendirmeye alındı. Fenton eğrisine göre EUBG ile ilişkili parametreler doğum ağırlığına ulaşma zamanının uzaması ve gestasyon haftasının büyümesi olarak bulundu (Tablo 4.27).

Tablo 4.27 Regresyon Analizi

					%95 CI (OR için)	
Değişken	**B**	**Wald**	**p Değeri**	**OR**	**Min**	**Max**
Doğum Ağırlığına Erişme Zamanı	0,200	5,796	0.016	1,221	1,038	1,437
Gestasyon Haftası	2,189	30,781	<0.001	8,929	4,120	19,349
Constant	-55,966	24,568	<0.001	-	-	-

5. TARTIŞMA

Doğum ağırlığı ≤1500 g olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım süreci boyunca büyümelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda hastalarımızın Fenton eğrisine göre %66,3'ünün (n=120) taburculukta EUBG'ye sahip olduğunu saptadık. Doğum ağırlığına göre SGA oranı %32 (n=58) olan kohortumuzda EUBG ile ilişkili parametreleri düşük doğum ağırlığı, ileri gestasyon haftası ve uzamış doğum ağırlığına ulaşma süresi olarak saptadık. Intergrowth-21 eğrisinin SGA olarak tanımladığı hasta oranı Fenton eğrisine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Vücut ağırlığı için Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG oranları değerlendirildiğinde; EUBG oranı Fenton eğrisine göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Fenton eğrisinin EUBG olarak tanımladığı 120 hastanın 105'i Intergrowth-21 eğrisinde EUBG olarak tanımlanmıştı. Hastaların doğum ve taburculuk vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre hesaplanmış olan z-skoru ortalamaları karşılaştırıldığında; doğum ve taburculukta vücut ağırlığı ile boy uzunluğu z skorlarının anlamlı olarak Intergrowth-21 eğrisinde negatif yönde daha düşük olduğu görüldü. Baş çevresi z skorunun ise doğumda ve taburculukta Fenton eğrisinde, Intergrowth-21 eğrisine göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulundu. Her iki büyüme eğrisi arasında grafiksel ayrışmanın 31. gestasyon haftasında gerçekleşmeye başladığını gösterdik. Çalışmamızda postnatal 1. ve 2. haftada EUBG olan çocukların kalori alımının anlamlı olarak daha az olduğu ve bu haftalarda daha az kalori alımının postnatal 4. haftada daha az günlük kilo alımı ile karşımıza çıktığı görülmektedir.

NICHD Neonatal Research Network, 22 ile 28 gestasyonel hafta arasındaki 9575 prematüre bebeğin EUBG insidansını %79 olarak bildirmişti. Çalışmaya katılan merkezler arasında insidans %59-97 arasında değişmektedir (41). 570 ADDA prematüre bebeğin dahil edildiği bir başka çalışmada ise vücut ağırlığı dikkate alındığında taburculukta EUBG %26 oranında, baş çevresi dikkate alındığında ise %4 oranında görülmüştür. Yine aynı çalışmada SGA doğan bebeklerde taburculukta vücut ağırlığı temel alındığında EUBG %54,2, AGA doğan bebeklerde ise %12,3 olarak izlenmiştir (42). 2000-2013 yılları arasında Kuzey Amerika'da yapılan bir insidans çalışmasına 390.801 prematüre bebek dahil edilmiş olup, taburculuktaki EUBG oranının yıllar içerisinde %39,8'den %27,5'e kadar gerilediği görülmüştür, ayrıca

ADDA sahip prematüre bebekler EUBG'nin en fazla görüldüğü grup olarak saptanmıştır (43). EUBG'nin değişen insidansı yalnızca popülasyon bazında değişiklik göstermekle kalmaz, çalışmalar arasında da tanımsal farklılıklar bulunmaktadır. EUBG'yi taburculukta veya düzeltilmiş 36./40. gestasyon haftasında vücut ağırlığının ≤10 persentil olması şeklinde tanımlayan çalışmalar olduğu gibi taburculuktaki vücut ağırlığı z-skorunun değişiminin >1 SD olması şeklinde tanımlayan çalışmalar da mevcuttur. EUBG'nin vücut ağırlığı z-skorundaki değişiminin >1 SD olarak tanımlandığı <30. Gestasyon haftası ya da ≤1500 g altı olan 1589 prematüre bebeğin dahil edildiği bir çalışmada; EUBG insidansı <30. gestasyon haftasında olan bebeklerde %92, ≥30. gestasyon haftasında ancak ≤1500 g olan bebeklerde %52 olarak bulunmuştur (57). Rogero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EUBG doğumdan taburculuğa vücut ağrılığı z-skoru değişimi >2SD olan bebekler olarak tanımlanmış ve çalıştıkları popülasyonda %13'lük bir insidans belirlemişlerdir (94).

Çalışmamızda EUBG'yi çoğu bebek düzeltilmiş gestasyon haftası 36 ya da 40'a ulaşmadan tabucu edildiği için taburculuk değerlendirmesi olarak aldık ve Fenton eğrisini kullanarak vücut ağrılığının ≤10. persentilde olması olarak tanımladık. Çalışmaya dahil edilen tüm bebekler değerlendirildiğinde EUBG insidansını %66,3 (n=120/181) ve en fazla EUBG olan grup ise doğum ağırlığı ≤1000 g olan (%78,8) bebeklerdi. Fenton eğrisine göre SGA oranlarını değerlendirdiğimizde; 1251-1500 g arasında tüm SGA bebeklerin %43,1'inin (n=25) bulunduğunu saptadık. SGA olan tüm bebeklerin taburculukta EUBG'ye sahip olduğunu gördük. Bu sonuç, literatür ile uyumlu olarak SGA'nın EUBG için önemli bir risk faktörü olduğunu bizim kohort için de göstermektedir (6,42,45).

EUBG'ye sahip olan ve olmayan bebeklerin prenatal, natal ve postnatal özelliklerini değerlendirdiğimizde; EUBG olmayan grupta uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, doğumda resusitasyon ihtiyacı ve postnatal ilk 3 günde antibiyotik kullanımının daha fazla olduğunu saptamıştık. Bu da bize aslında EUBG gelişimine bebeklerin antenatal yaşadığı problemlerin, doğum salonundaki destek ihtiyaçlarının ya da postnatal ilk haftada gelişen solunum problemlerinin katkıda bulunmadığının bir göstergesidir. Eklampsi/preeklampsi EUBG olan grupta daha yüksek oranda bulunmuştu ve dolaylı olarak da EUBG için bir risk faktörü olarak tanımlanabilir. Eklampsi/preeklampsi aslında İUBG'ye yol açmaktadır ve doğumda bebeğin

gestasyon haftasına göre küçük olması birçok çalışmada risk faktörü olarak gösterilmiştir (6,7,45,46).

Yatış esnasındaki morbiditeler değerlendirildiğinde NEK, gastrointestinal perforasyon, ciddi ROP, BPD ve uzamış hastanede yatış süresinin postnatal büyümeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (5,95). Çalışmamızda EUBG olan ve olmayan bebekler arasında PDA, grade 3-4 İKK, evre 3-4 NEK, evre 2 ve üzeri ROP, BPD ile nazokomiyal enfeksiyon oranları arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hastanede kalış süresi istatistiksel anlam taşımamakla beraber EUBG olan grupta 2 gün daha kısa olarak bulunmuştur. 100 ml/kg/gün ile tam enteral beslenmeye daha uzun sürede ulaşma, TPN süresini uzatarak geç neonatal sepsise neden olması ve enteral beslenmenin uygun olarak sağlanamamasının NEK gelişimine de neden olabilecek bir faktör olması nedeniyle EUBG'ye katkı sağladığı bilinmektedir (6,42). Çalışmamızda da bu verileri destekler nitelikte 100 ml/kg/gün enteral beslenmeye ulaşma süresi EUBG olan grupta daha uzun bulunmuştur ve buna bağlı olarak da TPN ve İV lipid desteğinin de daha uzun süreli kullanılma ihtiyacı doğduğu tahmin edilmektedir. Tam enteral beslenmeye geçiş EUBG olan grupta daha geç sağlanmış olsa da istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktadır. Doğum ağırlığına ulaşım ise EUBG olan grupta daha hızlı gerçekleşmiş olup bu da bize EUBG'nin aslında postnatal ilk haftada değil sonraki haftalarda gelişen farktan kaynaklandığını göstermektedir.

Enteral beslenme kontraendikasyonu olmadığı sürece ESPGHAN, ESPEN, AAP ve TND Beslenme Rehberi'nin de önerdiği gibi MEB öncelikle anne sütü ile olacak şekilde ilk 24-48 saatte başlanmalıdır (59,66,75). Çalışmamızda ortalama MEB başlanma süresi 1,6 gün olarak saptanmış olup yalnızca 1 hastada enteral beslenmenin tolere edilememesi nedeni ile beslenme postnatal 6. güne kadar geciktirilmiştir. Çalışmamızda postnatal ilk 48-72 saate kadar anne sütünün gelmesi beklenmiş ve anne sütü gelmeyen bebeklere formüla ile beslenme başlanmış olduğu görüldü. Tam enteral beslenmeye doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerin ortalama 2 hafta, 1000-1500 g olan bebeklerin ise 1 haftada ulaşması beklenmektedir (59,60). Çalışmamızda tam enteral beslenmeye ulaşma süresi 15,2 gün olarak bulunmuştur, NEK nedeni ile tam enteral beslenmeye ulaşılması maksimum 66 güne kadar uzayan bebek de bulunmaktadır. <1000 g altı bebekler için tam enteral beslenmeye ulaşma süresi 20,6

gün, ≥1000 g olan bebekler içinse 13,3 gün olarak saptanmıştır. 1000 g ve üzeri bebekler için tam enteral beslenmeye ulaşma süresinin ortalaması ideal olarak görünmekle beraber bu hasta grubu çalışmanın büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

TPN desteği çalışmamızda ortalama 1,2 günde başlanmış olup, ilk 48 saatte parsiyel beslenme desteği alıp en geç postnatal 3. günde TPN başlanan hastalar ve hiç TPN desteği almamış olan 1 hasta mevcuttur. Hiç TPN desteği almamış olan hastanın tam enteral beslenmeye ulaşması 6 gün sürmüş olup, izleminde enteral beslenmeyi tolere etmede sorun yaşamamış olması nedeni ile yalnızca parsiyel parenteral beslenme desteği ile izlenmiştir. Çalışmamızda ilk 24 saatte TPN başlanma oranı %78,5 (n=142) olarak saptandı. İlk gün TPN başlanamamasının nedenleri arasında doğum zamanının hafta sonu olması ve hazır parenteral beslenme solüsyonlarının temin edilememesi sayılabilir. TPN desteğinin ortalama süresinin 11,9 gün iken İV lipid desteğinin ortalamasının 8,9 gün ile daha kısa olmasının nedenleri arasında da hazır TPN solüsyonlarının içeriğinde lipid bulunmaması ve bu nedenle hafta sonu doğan bebeklerin ilk günlerde lipid desteği alamaması ile beraber enteral beslenme miktarının totalin %80'ine eriştiğinde lipid desteğinin kesilmiş olması sayılabilir.

Doğumdan sonraki ani adaptasyon süreçleri, fizyolojik süreçlerin immatüritesi ve plasenta değişiminin birden kesilmesinin bir sonucu olarak su ve elektrolit metabolizması etkilenir. Doğum ayrıca termoregülasyonun ve önemli ölçüde hissedilmeyen sıvı kayıpların da başlangıcıdır. Bu adaptasyon süreci 3 ana aşamada incelenir; ilk aşama postnatal 5-7. güne kadar devam edebilen oligüri, immatür cilt yolu ile önemli ölçüde sıvı kaybı ile başlayıp devamında cilt epitelinin olgunlaşması ve natriürez ile maksimum vücut ağırlığı kaybına ulaştıktan sonra sona erer. İkinci aşama sahip olunan en düşük vücut ağrılığı ile yeniden doğum ağırlığına erişildiği dönemi kapsar ve bu süreçte natriürez bir miktar daha devam edebilir. Doğum ağırlığına erişilmesi opimal koşullarda en geç postnatal 10. günde sağlanır. Üçüncü aşama ise istikrarlı büyüme evresidir (96). İlk 24 saatte çeşitli beslenme yönergelerinin de önerilerine uygun şekilde parenteral sıvı miktarı 60-110 ml/kg/gün olarak başlanmıştır (59,96). Total sıvı miktarının günlük ortalamasının, TPN miktarından yüksek olmasının nedeni enteral beslenmenin dahil edilmiş olması değil, tüm hastaların ilk gün TPN almamış olup yalnızca glukoz ve elektrolit içeren parsiyel beslenme desteği de almış olmalarıdır.

ESPGHAN/ESPEN katabolizmayı önlemek için ilk 24 saatteki enerji alımının 45-55 kcal/kg/gün olması gerektiğini belirtir, TND beslenme rehberi de Avrupa yönergelerinden farklı değildir ve ilk gün için 40-50 kcal/kg/gün kalori alınmasını önermektedir (59,70). Çalışmamızda ilk 24 saatte verilen TPN kalori ortalaması 39,7 kcal/kg/gün olarak bulunmuştur. Yalnızca TPN alan hastaların kalori içeriği değerlendirildiğinde bile ilk 24 saat için verdiğimiz kalori miktarı düşükken tüm hastaların TPN desteği almamış olduğu da bir diğer önemli noktadır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk 24 saatte verilen kalori miktarının ortalaması 38,7 kcal/kg/gün olarak bulunmaktadır ve verilen yeterli sıvı miktarına göre kalorinin düşük kalmış olmasının nedeni ilk 24 saatte düşük miktarda lipid verilmiş olmasıdır. Çünkü bilindiği üzeri gram başına en yüksek enerji lipidden sağlanmaktadır. İstikrarlı büyüme evresine geçen bebeklerin intrauterin büyümeye yakın bir hızda büyümesinin sağlanması amacı ile 90-120 kcal/kg/gün ya da 110-130 kcal/kg/gün kalori alınması öneren beslenme yönergeleri bulunmaktadır (59,70,97). Şekil 5.4'te görüldüğü üzere postnatal 1. haftanın sonuna gelindiğinde kümülatif kalori alımının EUBG olan bebekler için yine büyüme hedefini yakalayamadığı, yaklaşık 80 kcal/kg/gün alımın olduğu ancak devam eden haftalarda yeterli kalori alımının sağlandığı görüldü. Postnatal ilk günlerde enerji hedeflerinin yakalanamamasında ilk günlerde TPN desteğinin başlanmamış olması, sınırlı santral katater ulaşımının olması, metabolik anormallik (asidoz, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi) endişesi ile glukoz ve lipidin kısıtlı tutulması sayılabilir (75,98). Çalışmamızda postnatal ilk haftada kalori açığımızın olmasının nedeni ise oransal olarak en yüksek enerji sağlayan lipid infuzyonunun istenen hedefte verilememiş olmasıdır. Bunun nedeni haftasonu veya geç saatlerde doğan bebeklerin TPN desteğinin stok solüsyonu olarak başlanması ve postnatal ilk günlerde başladığımız TPN hacminin içerisine lipid solüsyonunun sığdırılamamasıdır.

ESPGHAN/ESPEN önerisine göre postnatal ilk 24 saatte protein katabolizmasını önlemek için en az 1,5 g/kg/gün, TND beslenme rehberi ise 2-3 g/kg/gün aminoasit desteğinin sağlanmasını önermektedir (59,73). Çalışmamızda TPN başlanan bebeklerde ilk 24 saatte verilen aminoasit miktarının ortalama 1,97 g/kg/gün olduğu bulundu ve bu öneriler bağlamında yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızda ilk 24 saatte TPN desteği başlanan bebeklerin %55,6'sına (n=79) lipid infuzyonu verilmemiş olup, beslenme rehberlerinin önerisine göre 2 g/kg/gün ve

üzerinde lipid infuzyonu başlanan bebek oranı ise %26,7 (n=38) olarak bulundu (59,82).

Çalışmamızda bebeklerin taburculuktaki beslenme şekillerinin %87,8'ini (n=159) desteklenmiş anne sütü, %1,7'sini (n=3) anne sütü, %10,5'ini (n=19) formula oluşturmaktadır. Taburculuktaki enteral volüm ve kalori ortalaması Amerika, Avrupa ve TND beslenme rehberine de uygun olacak içerikteydi (59,66,67).

Postnatal ilk 7 gündeki kalori alımının düzeltilmiş 2 yaştaki etkisini inceleyen bir çalışmaya 23-26. Gestasyon haftasında doğmuş olan 78 ADDA prematüre bebek dahil edilmiş olup, ilk 7 günde alınan kalori miktarı ile düzeltilmiş 2 yaştaki ağırlık, boy uzunluğu ve baş çevresinin pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (99). Doğum ağırlığı <1250 g olan 117 prematüre bebeğin postnatal ilk haftası değerlendirildiğinde; SGA olan bebeklerin AGA olan gruba göre ilk haftadaki kalori alımının daha yüksek olduğu ve postnatal ilk haftada daha fazla kilo alımının olduğu görülmüştür ve postnatal diğer haftalarda kilo alımları arasında fark saptanmamıştır (49). Santerre ve Rigo'nun yapmış olduğu bu çalışmanın ikinci ayağında çok prematüre ve ileri derecede prematüre bebeklerin enerji ihtiyaçlarındaki kümülatif eksikliğin azaltılabileceği gösterilmiş; antropometrik ölçümlerinde esas z-skoru değişiminin postnatal ilk 3 günde olduğunu ve postnatal ilk 3 haftada z-skoru değişiminde anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (50). Son dönemde yapılan çalışmalar parenteral olarak erken haftalarda yeterli kalori alımının eşlik eden morbiditelerden bağımsız olarak EUBG önüne geçebileceğini göstermektedir (49-51).

Çalışmamızda postnatal 1. ve 2. haftada EUBG olan çocukların kalori alımının anlamlı olarak daha az olduğu ve bu haftalarda daha az kalori alımının postnatal 4. haftada daha az günlük kilo alımı ile karşımıza çıktığı görülmektedir. Taburculukta ise EUBG olan grubun günlük kalori alımının daha yüksek olduğu dikkat çekmek istediğimiz bir diğer noktadır. YYBÜ yatışı sırasında 4. haftada büyümesinin geri kaldığını fark ettiğimiz bebeklerin beslenmesini düzenleyerek daha yüksek miktarlarda kalori verdiğimizi göstermektedir. Bu da bize aslında hangi büyüme eğrisini kullanırsak kullanalım YYBÜ yatışı sırasında preterm bebeklerin büyümesinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

2010-2011 yılları 183 ADDA bebeğin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise postnatal ilk iki haftada kalori alımının ve postnatal ilk haftadaki parenteral aminoasit alımı EUBG olan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (101). 26-29. gestasyon haftasında doğan 164 prematüre bebeğin dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada doğumdan 1800 g erişinceye kadar yüksek ve düşük protein alan gruplar (2,5 g/kg/gün'e karşı 3,5 g/kg/gün) karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında 1800 g olana kadar haftalık kilo alımı, antropometrik ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup, düzeltilmiş 2 yaşta yapılan Bayley 3 puanları değerlendirilmiş olup mental ve motor gelişim skorları arasında da fark saptanmamıştır (102). Doğum ağırlığı 500-1250 g arasında olan 114 bebeğin dahil edildiği bir başka randomize kontrollü çalışmada ise postnatal ilk 10 günde 2,5 g/kg/gün'e karşı 4 g/kg/gün protein alımının büyüme üzerine etkisi değerlendirilmiş olup, düzeltilmiş 36. gestasyon haftasında ve 2. yaştaki antropometrik ölçümleri arasında fark bulunamamıştır (103). Literatürde ilk haftalarda alınan aminoasit miktarı ile ilgili çok farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar mevcuttur, ancak 2018 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde kanıt düzeyi düşük olmak ile beraber yüksek protein alımının taburculukta EUBG oranlarını azalttığı gösterilmiştir (52). Çalışmamızda Şekil 4.12'de görüldüğü üzere EUBG olan ve olmayan hasta grupları arasında haftalık parenteral aminoasit alımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Prematüre bebeklerde enteral ve parenteral beslenmenin değerlendirilmesi için büyümenin izlenmesi dışında BUN, albümin, pre-albümin gibi biyokimyasal parametrelerden de yararlanılabilmektedir. Erken postnatal dönemde, yüksek BUN değerleri sadece aminoasit oksidasyonu ve bebeğin olgunlaşmamışlığı ile ilişkili olabileceği gibi, böbrek fonksiyonu ve hidrasyon durumu gibi aminoasit intoleransı dışındaki ek faktörlerle de ilişkili olabilir. Bunun aksine, BUN konsantrasyonlarının enteral ve parenteral beslenme sırasındaki protein alımları ile orta ve pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (52,103,104). Yüksek protein alımlarında bile BUN değeri genellikle 50 mg/dl düzeyini aşmaz, bu sebeple renal yetmezlik, metabolik hastalık şüphesi veya tanısı olmadığı sürece protein alımının kısıtlanması gerekmemektedir (52,74). Protein alımının yeterliliğinin bir göstergesi olarak BUN değerinin ≥10 mg/dL olması önerilmektedir (52,105). Çalışmamızda EUBG olan ve olmayan hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde taburculuk öncesi bakılan BUN

değerinin her iki grup için de <10 mg/dL olduğu bulundu. Bu da aslında literatüre ters düşen bir şekilde EUBG olmayan çocuklar için beslenmenin yeterli olduğu düşünülürse BUN değerlerinin düşük olması soru işareti yaratmaktadır. Albümin değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup, anlamlı farklılık saptanan Ca ve P değerlerinin de her iki grup için normal sınırlarda olduğu ve klinik anlamlılık taşımadığı söylenebilir. SGA olan ve olmayan bebeklerin ilk haftadaki biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak BUN değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmış olup, bulunan ortalamalar her iki grup için de normal sınırlardadır ve klinik açıdan bir fark oluşturmamaktadır.

Doğum vücut ağırlığı, baş çevresi ve boy uzunluğu persentil ve z-skoru Intergrowth-21 projesinin ileri derecede prematüre bebeklerin yenidoğan boyutu eğrisine göre hesaplanmıştır. ≤32. gestasyon haftasından küçük 693 prematüre bebeğin antropometrik ölçümlerini Fenton ve Intergrowth-21 eğrisine göre değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada Fenton eğrisine göre AGA olan %3 kadar bebeğin Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olduğu gösterilmiştir (106). 33-40. Gestasyon haftasında doğan 45.505 bebeğin dahil edildiği bir kohortta da Intergrowth-21 eğrisi Fenton eğrisine göre 2-3 kat daha fazla SGA bebek tanımlamıştır (107). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanan hasta sayısı Fenton eğrisine göre daha fazladır. Fenton eğrisine göre AGA olarak tanımlanan hastaların %9,7'si (n=11) Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanmıştır. Bu da acaba Intergrowth-21 eğrisi SGA olan bebekleri yakalamak da daha mı hassastır sorusunu akla getirmektedir.

Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taburculuktaki vücut ağırlığına göre EUBG değerlendirildiğinde; Fenton eğrisine göre EUBG olan bebeklerin %82,6'sı Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG olarak tanımlanmıştır. Yine baş çevresi taburculukta Fenton eğrisine göre normal olarak tanımlanan %8,1 bebek Intergrowt-21 eğrisine göre EUBG'ye sahiptir (106). Tüzün ve arkadaşlarının gestasyonel yaşı ortalama 29.1 olan 248 prematüre bebeği dahil ettiği retrospektif bir çalışmada da Intergrowth-21 eğrisine göre doğumda SGA oranı önemli ölçüde daha yüksek iken (SGA oranı Fenton eğrisine göre %12, Intergrowth-21eğrisine göre %15), taburculukta EUBG oranı daha düşük (EUBG oranı Fenton eğrisine göre %40,2, Intergrowth-21 eğrisine göre %31,5) bulunmuştur (108). Çalışmamızda da taburculuk

vücut ağırlığına göre EUBG oranları karşılaştırıldığında %66,3'e karşı %58 oranla Fenton eğrisinin EUBG oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fenton eğrisinin EUBG olarak tanımladığı %12,5 (n=15) hasta Intergrowth-21 eğrisine göre taburculukta EUBG'ye sahip değildir.

Fenton eğrisine göre antropometrik ölçümlerin taburculuk ile doğum arasındaki z-skor farkı değerlendirdiğinde; vücut ağırlığı için EUBG olanlarda z-skor değişimi EUBG olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazladır. Taburculuk vücut ağırlığı ≤10 persentil olarak tanımlanan EUBG'ye sahip bebeklerin vücut ağırlığı z-skor değişimi de literatür ile uyumlu olup 1 SD'den fazladır (4,5,57).

Antropometrik ölçümlerin doğum ve taburculuk z-skor ortalamalarını Fenton ve Intergrowth-21 eğrisine göre karşılaştırdığımız da ise; vücut ağırlığı ve boy uzunluğu için Intergrowth-21 eğrisinin ortalamasının çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak Intergrowth-21 eğrisine göre baş çevresi persentili ve z-skoru doğum ve taburculukta daha küçük olarak hesaplandı.

Literatür ile uygun bir şekilde vücut ağırlığına göre Fenton eğrisinde EUBG tanımlanan hastalar için doğum ağırlığına ulaşma süresinin uzaması ve doğum ağırlığının düşük olması risk faktörü olarak saptanmıştır (6,7,45,46). Çalışmamızda literatüre ters bir şekilde gestasyon haftasının büyümesi risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır ki bu da aslında esas SGA popülasyonumuzun 32. gestasyon haftası ve üzerinde olan bebeklerden oluşmuş olması ile açıklanabilir (45,46).

Sonuç olarak doğumda ve taburculukta bebekleri Intergrowth-21 eğrisine göre değerlendirirsek SGA ve EUBG oranlarının önemli ölçüde değişebileceğini söyleyebiliriz. 2013 yılında yeniden düzenlenmiş olan Fenton büyüme eğrileri 50. gestasyon haftasından sonra DSÖ'nün eğrileri ile çakışması için, DSÖ eğrileri alınarak oluşturulan bir projeksiyondur. Fenton eğrisinin verileri retrospektif yöntemle toplanmış olup dahil edilen çalışmaların ölçümlerinin standardizasyonu ve gestasyon haftasının hesaplanma yöntemleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Fenton eğrisi ayrıca sosyoekonomik düzeyi yüksek olan Almanya, ABD, İtalya, Avustralya, İskoçya ve Kanada'nın verilerini içermektedir. Fenton eğrisi ile ilgili bir diğer önemli endişe ise intrauterin büyümeye dayalı bir eğri olduğu için postnatal ilk haftadaki fizyolojik

adaptasyonda gerçekleşen kilo kaybını dikkate almıyor olmasıdır (29). Intergrowth-21 projesi ise çok merkezli, çok ırklı, popülasyon temelli ileriye dönük bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilen gebeler daha önce bahsedildiği gibi katı kurallar çerçevesinde seçilmiş ve optimal intrauterin koşulları olan, postnatal optimal, anne sütü temelli bir beslenme alan bebeklerin büyümesi prospektif olarak izlenmiştir. Ölçümler bir standartizasyona dayanarak yapılmıştır ve her ölçüm de kendi içerisinde tekrar teyit edilmiştir; bu da ölçümlerin güvenilirliği konusunda Fenton eğrisinin önüne geçmektedir. Intergrowth-21 çalışmasının ortalama gestasyon haftası 35.5 ± 1.7 hafta olarak saptanmıştır. Fenton eğrisinde <30. gestasyon haftada 34.639 bebek varken, Intergrowth-21 eğrisinde 27-32 hafta arasında yalnızca 12 bebek vardır. Bu da <33. gestasyon haftasında olan bebeklerin izleminde Intergrowth-21 eğrisinin ne kadar güvenilir olabileceği konusunda akıllarda soru işareti yaratmaktadır. DSÖ, longitudinal prospektif standartlar oluşturmak için en az 200 kişilik bir örneklem önermektedir ve Intergrowth-21 projesine dahil olan 201 bebek için toplamda 3500'den fazla ölçüm yapılmıştır (109). Bu da hasta sayısının mı yoksa antropometrik ölçüm sayısının mı daha önemli olduğu konusunda bir başka tartışma noktasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de 2015-2019 yılları arasında izlenen ≤1500 g prematüre bebeklerin beslenme özellikleri, büyüme ölçütleri, EUBG ile morbiditelerin gelişimi açısından takiplerini ve Intergrowth-21 ile Fenton büyüme eğrileri arasındaki muhtemel farkları değerlendirdiğimiz çalışmamızda:

- Çalışmaya dahil edilen 181 prematüre bebeğin %45,3'ü (n=81) kız, %54,7'si (n=99) erkekti. Tüm hastaların ortalama gestasyon haftası 30 ± 2,3 hafta ve doğum ağırlığı 1160 ± 235 g idi.
- Hastaların MEB başlanma süresi ortalama 1,6 gün, TPN başlanma süresi ise 1,2 gün olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %78,5'ine (n=142) ilk 24 saatte TPN başlanmıştı. Hastaların ortalama 11,9 gün TPN desteği, 8,9 gün İV lipid desteği aldığı saptandı.
- 1000 g altı bebekler için tam enteral beslenmeye ulaşma süresi 20,6 gün, ≥1000 g olan bebekler içinse 13,3 gün olarak saptandı. Tüm hastalar için ortalama tam enteral beslenmeye geçiş süresi 15,2 ± 10,1 gün, ortalama hastanede yatış süresi ise 39,4 ± 21 gün olarak bulundu.
- TPN desteğinin ilk 24 saatteki içeriğinde aminoasit ve glukoz içeriğinin önerilen düzeylerde olduğu ancak en fazla enerjinin sağlandığı lipid komponentinin stok TPN solüsyonlarının kullanımı sebebiyle yeterli miktarda verilemediği saptandı.
- Postnatal ilk 24-96. saatte alınan total kalori ortalamasının tüm hastalar için, postnatal ilk bir haftadaki kümülatif toplam kalori ortalamasının EUBG sahip olan hastalar için hedeflenen düzeyin altında kaldığı görüldü.
- EUBG'ye sahip bebeklerin postnatal ilk 2 haftada EUBG olmayan bebeklere göre kümülatif kalori alımının daha düşük olduğu ve postnatal ilk 2 haftada yetersiz kalori alan bebeklerin büyümesinin postnatal 4. haftada EUBG olmayan gruba göre anlamlı olarak geri kaldığı saptandı.
- EUBG olan bebeklerin doğum ağırlığına daha hızlı ulaştığı görüldü ve aslında bu da bize EUBG'ye yol açan kalori açığının etkisinin postnatal ilk haftada değil ilerleyen haftalarda ortaya çıktığını göstermektedir.

- TPN içeriğindeki aminoasit miktarının EUBG üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.
- EUBG'ye sahip bebeklerin taburculukta daha yüksek volüm ve kalori miktarı ile taburcu edildiği bulundu. Bu da bize YYBÜ'de yatmakta olan prematüre bebeklerin büyüme eğrilerinin yakından takip edildiklerini göstermektedir. Büyüme duraksaması ya da geriliği yaşadığı anda beslenmesinin düzenlenmesi için müdahale imkanı tanımaktadır.
- Çalışmaya dahil edilen tüm bebekler Fenton eğrisinde taburculuk vücut ağırlığına göre değerlendirildiklerinde; EUBG insidansı %66,3 (n=120/181) olarak bulundu.
- Fenton eğrisine göre bakıldığında SGA oranı %32 (n=58) olarak bulundu. Tüm SGA olan bebeklerin taburculukta EUBG'ye sahip olduğu görüldü.
- Düşük doğum ağırlığı ve ileri gestasyon haftasına sahip olmak, uzamış doğum ağırlığına ulaşma süresi EUBG ile ilişkili faktörler olarak saptandı.
- Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanan hasta oranı Fenton eğrisine göre daha yüksekti. Fenton eğrisine göre AGA olarak tanımlanan hastaların %9,7'si (n=11) Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olarak tanımlanıyordu.
- Fenton eğrisinde taburculuk vücut ağırlığına göre %66,3 olarak saptanan EUBG oranı, Intergrowth-21 eğrisinde değerlendirildiğinde %58 olarak bulundu. Fenton eğrisinin taburculuk vücut ağrılığına göre EUBG oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
- İleri derecede prematüre bebeklerin büyüme açısından nasıl izlenmesi gerektiği konusunda fikir birliğinin olmaması, her merkezin beslenme protokollerinin farklı olması, yerel ve global birçok büyüme eğrisinin bulunması ideal büyümenin tanımlanması açısından en büyük sorunu oluşturmaktadır.
- Intergrowth-21 eğrisi longutidunal büyüme eğrisi olması ve ölçümlerin standartizasyonun sağlanmış olması nedeni ile ideal büyümeyi yansıtabileceği düşünülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması özellikle <33. gestasyon haftasında çok küçük bir hasta grubun olması günlük pratiğimize girme konusunda endişe yaratan en büyük noktalardan biri olmaktadır.
- Fenton ise yıllardır pratiğimizde kullandığımız bir eğri olmasına rağmen ölçüm standartizasyonunun olmaması, dahil edilen bebeklerin gestasyon haftalarının

nasıl belirlendiği konsusunda endişelerin bulunması ve postnatal ilk haftadaki fizyolojik sıvı kaybını gözetmiyor olması da ideal bir büyüme eğrisi olma konusunda endişe yaratmaktadır.

- Sonuç olarak Intergrowth-21 ve Fenton eğrilerinin büyümeyi optimal şekilde izlemek adına olumlu ve olumsuz yönleri bulunmaktadır. Bu da bize ideal büyüme eğrisi arayışımızın devam etmesi gerektiğini ve kendi ulusal büyüme eğrilerimizin oluşturulması için bir adım atmamız gerektiğini göstermektedir.

ÖZET

Amaç: Prematüre bebeklerin büyümesinin sağlıklı fetal büyüme ile eş değer olması beklenmektedir ancak bu pratikte nadiren elde edilebilmektedir. Özellikle ileri derecede prematüre bebeklerin birçoğunun büyüme kısıtlılığı ile taburcu olacağı ön görülmektedir. Buna yönelik bir tanım olarak geliştirilmiş olan Ekstrauterin Büyüme Geriliği (EUBG); düzeltilmiş 36./40. gestasyon haftasında, taburculukta büyüme eğrisine göre 10. persentilin altında olması veya doğum ile taburculuk z-skoru arasındaki farkın >1 SD olması olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada, ≤1500 g prematüre bebeklerin EUBG oranını ve EUBG'nin risk faktörlerini saptamak, günümüzde yeni kullanıma girmiş olan Intergrowth-21 ile Fenton eğrisi arasındaki muhtemel farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında izlenen, Kadın Doğum Kliniğinde doğan ya da postnatal ilk 24 saatinde sevk edilen, doğum ağırlığı ≤1500 g olan ve klinikten iyilik hali ile taburcu edilen bebekler dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olan (PDA dışında doğuştan kalp hastalığı olanlar, yarık damak-dudak olanlar, vb), gestasyon yaşı bilinmeyen (annenin son adet tarihi bilinmeyen), kromozom anomalisi olan, hidropik, TORCH enfeksiyonu olan bebekler, madde bağımlısı anneden doğan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Bebeklerin demografik verilerinin yanısıra enteral ve parenteral beslenme miktarları, kalorileri ve içerikleri ve antropometrik ölçümleri postnatal 24., 96. saat, 7-14-21-28. gün ve taburculukta olacak şekilde kaydedildi. Antropometrik ölçümler hem Intergrowth-21 eğrisinde hem de Fenton eğrisinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 181 hastanın %45,3'ü kız, %54,7'si erkek olup, ortalama gestasyon haftası 30 ± 2,3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1160 ± 235 g olarak bulundu.

Tüm hasta grubunda Fenton eğrisine göre SGA görülme oranı %32 olarak bulundu. Gestasyon haftası arttıkça SGA oranının da arttığı, en yüksek SGA oranın ≥32 gestasyon haftasında olduğu bulundu ($p<0.001$). Fenton eğrisine göre

taburculukta EUBG oranı ise %66,3 olarak bulundu. EUBG olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, GDM, annenin gebelikte sigara kullanımı, plasenta dekolmanı, magnezyum proflaksisi almış olması ve RDS gelişimi ile postnatal ilk 3 günde entübasyon ihtiyacının olması arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastalar doğum ağırlığına göre gruplandığında Fenton eğrisine göre EUBG oranının en yüksek ≤1000 g altında (%78,8) olan grupta olduğu bulundu (p=0.036). EUBG olan ve olmayan hastalar için vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin Fenton eğrisine göre taburculuk z-skoru ile doğum z-skoru arasındaki fark değerlendirildiğinde vücut ağırlığı için EUBG olan hastalarda z-skorunun negatif yönde anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (p=0.001).

Minimal Enteral Beslenmenin (MEB) ortalama 1,6 ± 0,9 günde başlanmış olduğu bulundu. 100 ml/kg/gün enteral beslenmeye ortalama 11,5 ± 7,3 günde geçildiği, tam enteral beslenmenin ise ortalama 15,3 ± 10,1 günde sağlandığı görüldü. Hastalara ortalama postnatal 1,2 ± 0,5 günde TPN beslenme desteği başlandığı görüldü. Hastanede kalış süreleri boyunca hastaların ortalama 11,9 ± 9,6 gün TPN desteği ve 8,9 ± 7,8 gün İV lipid infuzyonu aldığı saptandı. Taburculuktaki beslenme şekli değerlendirildiğinde ise anne sütü ile beslenerek taburcu olanların oranı %89,5'ti (n=162). Anne sütü ile beslenen hastaların yalnızca 3 tanesi (%1,7) güçlendirilmiş anne sütü almıyordu. Taburculukta EUBG olan hastaların yatışı boyunca TPN desteği ve intravenöz lipid solüsyonu alma süresi EUBG olmayan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulundu (p değeri sırasıyla 0.050, 0.028). EUBG olmayan hastaların doğum ağırlığına erişme süresinin EUBG olan hastalara göre 12,3 güne karşı 10,9 gün ile anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı (p=0.030). EUBG olmayan hastalar ise 100 ml/kg/gün enteral beslenmeye EUBG olan hastalardan 9,7 güne karşı 12,4 gün ile daha hızlı bir şekilde ulaşmıştı (p=0.018).

Postnatal 96 saat ve ilk hafta sonunda EUBG olmayan bebeklerin kilo kayıplarının ortalamasının daha fazla olduğu ancak sonraki haftalarda kilo alımlarının EUBG olan bebeklerin önüne geçtiği görülmesine rağmen sadece 4. haftada EUBG olmayan bebeklerin haftalık kilo alımının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (p<0.001). EUBG olmayan bebeklerde sadece postnatal 1. ve 2. haftadaki kilo başına alınan kalorinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu (p değeri sırasıyla 0.025 ve

0.022). EUBG olan ve olmayan grupların haftalık aminoasit alımları arasında fark saptanmadı.

Intergrowth-21 eğrisinin SGA olarak tanımladığı hasta oranı Fenton eğrisine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Vücut ağırlığı için Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG oranları değerlendirildiğinde; EUBG oranı Fenton eğrisine göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Fenton eğrisinin EUBG olarak tanımladığı 120 hastanın 105'i Intergrowth-21 eğrisinde EUBG olarak tanımlanmıştı. Hastaların doğum ve taburculuk vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre hesaplanmış olan z-skoru ortalamaları karşılaştırıldığında; doğum ve taburculukta vücut ağırlığı ile boy uzunluğu z skorlarının anlamlı olarak Intergrowth-21 eğrisinde negatif yönde daha düşük olduğu görüldü ($p<0.001$). Baş çevresi z skorunun ise doğumda ve taburculukta Fenton eğrisinde, Intergrowth-21 eğrisine göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulundu ($p<0.001$).

İleri gestasyon haftasına sahip olmak (OR=10,006), uzamış doğum ağırlığına ulaşma süresi (OR=1,224) EUBG ile ilişkili faktörler olarak saptandı.

Sonuç: EUBG olan bebeklerin doğum ağırlığına daha hızlı ulaşması, postnatal ilk haftalardan itibaren mevcut olan bir fark olmadığını sonraki haftalarda gelişen bir sonuç olduğunu göstermektedir. Postnatal ilk iki haftadaki kalori miktarının yeterli düzeyde sağlanmış olması ilerleyen haftalarda olan büyüme geriliğinin önüne geçecektir. Intergrowth-21 ve Fenton eğrileri değerlendirildiğinde; Intergrowth-21 eğrisinin SGA oranını tanımlamakta daha hassas olduğu söylenebilir. Taburculuktaki EUBG'yi tanımlamakta ise Fenton eğrisi daha hassastır. Eğriler arası gözlemlenen bu farklılıklar bebeklerin hastane içi ve taburculuk sonrası beslenme planını etkilemektedir. Bu nedenle ideal büyüme eğrilerinin oluşturulması prematüre bebeklerin hem yatış süresindeki izlemlerinde hem de taburculuk sonrası izlemlerinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ekstrauterin Büyüme Geriliği, Fenton Eğrisi, Intergrowth-21, Parenteral Beslenme, SGA

SUMMARY

Objective: The growth of premature babies is expected to be equivalent to healthy fetal growth, but this is rarely achieved in practice. It is predicted that most of the extremely premature babies will be discharged with growth restriction. Extrauterine Growth Retardation (EUGR) is defined as being below the 10th percentile at discharge or at the corrected 36/40 weeks of gestation, or a difference between birth and discharge z-score > 1 SD. The aim of this study was to determine the EUGR rate of ≤1500 g, the risk factors for EUGR, and to reveal the possible differences between Intergrowth-21 and Fenton growth charts.

Methods: The study included infants who were followed at Ankara University School of Medicine Neonatal Intensive Care Unit between January 1, 2015 and December 31, 2019, born in the Obstetrics Clinic or referred in the first postnatal 24 hours, with a birth weight ≤1500 g and discharged from the clinic. Infants with major congenital anomalies (congenital heart disease other than PDA, cleft palate-lip, etc.), unknown gestational age, chromosomal abnormality, hydrops fetalis, TORCH infection and infants born to substance addicted mothers were not included in the study. The enteral and parenteral nutrition amounts, calories and contents and anthropometric measurements of the infants were recorded at postnatal 24th, 96th hour, 7-14-21-28 days and at discharge. Anthropometric measurements were evaluated on Intergrowth-21 and Fenton growth charts.

Results: Of the 181 patients included in the study, 45.3% were girls, 54.7% were boys, and the mean week of gestation was 30 ± 2.3 weeks, and the mean birth weight was 1160 ± 235 g. The incidence of SGA according to Fenton growth chart was 32% in all patient groups. It was found that as the week of gestation increases, the SGA rate also increased, and the highest SGA rate was at ≥32 weeks of gestation ($p<0.001$). The rate of EUGR at discharge was 66.3% according to the Fenton growth chart. There was no significant difference between the groups with and without EUGR between gender, GDM, mother's smoking during pregnancy, ablatio placenta, taking magnesium prophylaxis, development of RDS and the need for intubation in the first 3 days postnatal. When the patients were grouped according to birth weight, the

highest EUGR rate was found in the group below 1000 g (78,8%) (p=0.036). When the difference between discharge z-score and birth z-score according to Fenton growth chart of body weight, height and head circumference was evaluated for patients with and without EUGR, it was found that the z-score for patients with EUGR for body weight was significantly different in a negative way (p=0.001).

Minimal enteral nutrition was started in an average of 1.6 ± 0.9 days. 100 ml/kg/day enteral feeding was reached in an average of 11.5 ± 7.3 days, while full enteral nutrition was provided in an average of 15.3 ± 10.1 days. TPN nutritional support was started in the patients on an average of 1.2 ± 0.5 days postnatal. Patients received an average of 11.9 ± 9.6 days of TPN support and 8.9 ± 7.8 days of IV lipid infusion during their hospital stay. When the type of nutrition at discharge was evaluated, the rate of those who were discharged after being fed with breast milk was 89.5% (n = 162). Only 3 (1.7%) of the patients who were breastfed were not receiving fortified breast milk. The duration of TPN support and intake of intravenous lipid solution during the hospitalization of patients with EUGR was significantly longer compared to patients without EUGR (p value 0.050 and 0.028). The time to reach birth weight in patients without EUGR was significantly longer with 10.9 days versus 12.3 days compared to patients with EUGR (p=0.030). Patients without EUGR reached 100 ml/kg/day enteral nutrition more rapidly than patients with EUGR with 12.4 days versus 9.7 days (p=0.018).

Although it was observed that the average weight loss of infants without EUGR at the end of the postnatal 96 hours and the first week were higher, the weight gain in the following weeks was ahead of infants with EUGR, weekly weight gain was found to be significantly higher in infants without EUGR only at the 4th week (p<0.001). In babies without EUGR, only postnatal 1 and 2 weeks calories per kg were found to be significantly higher (p value 0.025 and 0.022).

According to the Intergrowth-21 growth chart, the SGA patient ratio was found to be significantly higher than the Fenton growth chart (p<0,001). When EUGR rates are evaluated according to Fenton and Intergrowth-21 growth charts for body weight; EUGR ratio was higher in Fenton growth chart (p<0.001). When the z-score averages of the patients at birth and discharge calculated according to Fenton and Intergrowth-

21 growth chart of weight, height and head circumference were compared; weight and height z scores at birth and discharge were significantly lower in the Intergrowth-21 growth chart ($p<0.001$). Head circumference z-score was found to have higher values in Fenton growth chart at birth and discharge than Intergrowth-21 growth chart ($p<0.001$).

Higher gestational week (OR = 10.006) and prolonged time to reach birth weight (OR=1,224) were factors found to be associated with EUGR.

Conclusion: The fact that infants with EUGR reach birth weight faster indicates that there is no difference present from the first postnatal weeks, and EUGR is a result that develops in the following weeks. Providing sufficient amount of calories in the first two weeks will prevent the growth retardation in the following weeks. When Intergrowth-21 and Fenton growth charts are evaluated; it can be said that the Intergrowth-21 growth chart is more sensitive in identifying SGA babies than Fenton growth chart, whereas Fenton growth chart is more sensitive in defining EUGR at discharge. These differences observed between curves may affect the feeding plans of infants in hospital and after discharge. As a result of this, presence of ideal growth curves are of great importance both in the follow-up of premature infants during their hospitalization and in the follow-up after discharge.

Keywords: Extrauterine Growth Retardation, Fenton Growth Chart, Intergrowth-21, Parenteral Feeding, SGA

KAYNAKÇA

1. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S1.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010 Sep;126(3):443-56.
3. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, Ochieng R, Gianni ML, Rao S, Lambert A, Ryumina I, Britto C, Chawla D, Cheikh Ismail L, Ali SR, Hirst J, Teji JS, Abawi K, Asibey J, Agyeman-Duah J, McCormick K, Bertino E, Papageorghiou AT, Figueras-Aloy J, Bhutta Z, Kennedy S. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. Pediatrics. 2018 Feb;141(2):e20172467.
4. 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 May;103(5):498-503.
5. 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 Jan;101(1):F50-5.
6. Liao WL, Lin MC, Wang TM, Chen CH; Taiwan Premature Infant Follow-up Network. Risk factors for postdischarge growth retardation among very-low-birth-weight infants: A nationwide registry study in Taiwan. Pediatr Neonatol. 2019 Dec;60(6):641-647.
7. Tozzi MG, Moscuzza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, Ghirri P. ExtraUterine Growth Restriction (EUGR) in Preterm Infants: Growth Patterns,

Nutrition, and Epigenetic Markers. A Pilot Study. Front Pediatr. 2018 Dec 20;6:408.

8. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD000504.
9. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, Nye J, Vohr BR. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009 May;123(5):1337-43.
10. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. J Nutr Biochem. 2011 Jun;22(6):511-21.
11. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Vol. 1. World Health Organization, 2004
12. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. 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 Jun 9;379(9832):2162-72.
13. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2015 Aug 6;64(9):1-30.
14. Yurdakök M, Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. 2020;32:43-44
15. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. Turk Pediatri Ars. 2018 Dec 25;53(Suppl 1):S180-S195.
16. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2016 Apr;21(2):68-73.
17. O'Gorman N, Salomon LJ. Fetal biometry to assess the size and growth of the fetus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 May;49:3-15.
18. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA, Benachi A, Diemert A,

Tshefu Kitoto A, Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Tabor A, Kriplani A, Gonzalez Perez R, Hecher K, Hanson MA, Gülmezoglu AM, Platt LD. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. PLoS Med. 2017 Jan 24;14(1):e1002220

19. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014 Sep 6;384(9946):869-79.
20. Chen LW, Tint MT, Fortier MV, Aris IM, Shek LP, Tan KH, Chan SY, Gluckman PD, Chong YS, Godfrey KM, Rajadurai VS, Yap F, Kramer MS, Lee YS. Which anthropometric measures best reflect neonatal adiposity? Int J Obes (Lond). 2018 Mar;42(3):501-506.
21. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. Nutrients. 2019 Aug 23;11(9):1999.
22. Bertino E, Di Nicola P, Varalda A, Occhi L, Giuliani F, Coscia A. Neonatal growth charts. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;25 Suppl 1:67-9.
23. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. J Pediatr. 2018 May;196:77-83.
24. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. Eur J Clin Nutr. 2007 Dec;61(12):1380-5.
25. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G; Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics. 2001 Aug;108(2):E35.
26. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at

birth for given gestational age (1977-1981). Acta Paediatr Scand. 1991 Aug-Sep;80(8-9):756-62.

27. Beeby PJ, Bhutap T, Taylor LK. New South Wales population-based birthweight percentile charts. J Paediatr Child Health. 1996 Dec;32(6):512-8.
28. 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 Dec 16;3:13.
29. 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 Pediatr. 2013 Jun 11;13:92.
30. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
31. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, Altman DG, Victora C, Noble JA, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Lambert A, Papageorghiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. Lancet Glob Health. 2015 Nov;3(11):e681-91.
32. Cheikh Ismail L, Knight H, Ohuma E, et al. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st Project. BJOG 2013; 120 (suppl 2): 48-55.
33. Cheikh Ismail L, Knight HE, Ohuma EO, Hoch L, Chumlea WC; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st Project. BJOG. 2013 Sep;120 Suppl 2(0 2):48-55.
34. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Frederick IO, Noble JA, Victora CG, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated

populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Oct;2(10):781-92.

35. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH; INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):844-5.
36. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, Gravett MG, Barros FC, Victora C, Purwar M, Jaffer Y, Noble JA, Bertino E, Pang R, Cheikh Ismail L, Lambert A, Bhutta ZA, Villar J; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S):S630-S640.
37. World Health Organization, and World Health Organization. Nutrition for Health. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. World Health Organization, 2009.
38. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F; Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51(1), 1-14.
39. Atıcı A. Türkiye'de Doğan Bebeklerin İntrauterin Büyüme Eğrileri. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. 2011;23:41-51.
40. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G; Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics. 2001 Aug;108(2):E35.
41. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. Pediatrics. 2006 Apr;117(4):e793-5.
42. Ehrenkranz RA. Extrauterine growth restriction: is it preventable? J Pediatr (Rio J). 2014 Jan-Feb;90(1):1-3.

43. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, Buzas JS, Bertino E, Gagliardi L, Bellù R. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. Pediatrics. 2015 Jul;136(1):e84-92.
44. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, Hay WW, Hoyos A, Anderson D, Bloomfield F, Griffin I, Embleton N, Rochow N, Taylor S, Senterre T, Schanler RJ, Elmrayed S, Groh-Wargo S, Adamkin D, Shah PS. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. J Perinatol. 2020 May;40(5):704-714.
45. Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, Mu SC; Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. Pediatr Neonatol. 2015 Apr;56(2):101-7.
46. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. Eur J Pediatr. 2020 Sep;179(9):1469-1479.
47. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/ chronic lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD005093.
48. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. Clin Perinatol. 2015 Dec;42(4):797-806.
49. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Nov;53(5):536-42.
50. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatr. 2012 Feb;101(2):e64-70.
51. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, Vermes A, Schierbeek H, van Goudoever JB. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):638-44.e1-5.

52. Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 5;3(3):CD005949.
53. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 21;2014(4):CD003959.
54. Abiramalatha T, Thomas N, Gupta V, Viswanathan A, McGuire W. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12;9(9):CD012413.
55. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):e101-9.
56. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, Tang S, Sauve R, Bilan D, Fenton CJ, Eliasziw M. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. J Perinatol. 2020 Oct 9.
57. Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, Bertino E, Coscia A. Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. Nutrients. 2020 Apr 26;12(5):1224.
58. Bonnar K, Fraser D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants. Neonatal Netw. 2019 Jan;38(1):27-33.
59. Bilgen H, Kültürsay N, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği sağlıklı term bebeğin beslenmesi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018; 53(1): 128-37.
60. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, Shahid S, Gardner VA, Hjartarson A, Purcha M, Watson J, de Boer C, Gaal B, Fusch C. Guidelines for feeding very low birth weight infants. Nutrients. 2015 Jan 8;7(1):423-42.
61. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. Neonatology. 2008;94(4):245-54.
62. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. Semin Perinatol. 2019 Nov;43(7):151159.

63. Maas C, Mitt S, Full A, Arand J, Bernhard W, Poets CF, Franz AR. A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. Neonatology. 2013;103(1):67-73.
64. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. J Pediatr. 2013 Mar;162(3 Suppl):S17-25.
65. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE; ESPGHAN Committee on Nutrition. 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 Jan;50(1):85-91.
66. World Health Organization. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review. World Health Organization, 2006.
67. Mehta NM, Compher C; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 May-Jun;33(3):260-76.
68. Martorell R. Physical growth and development of the malnourished child: contributions from 50 years of research at INCAP. Food Nutr Bull. 2010 Mar;31(1):68-82.
69. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2309-2314.
70. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Jun;25(6):770-6.
71. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR; Pediatrix Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino

acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2007 Dec;120(6):1286-96.

72. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2315-2323.
73. Weintraub AS, Blanco V, Barnes M, Green RS. Impact of renal function and protein intake on blood urea nitrogen in preterm infants in the first 3 weeks of life. J Perinatol. 2015 Jan;35(1):52-6.
74. Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):51-7.
75. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD007453.
76. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2337-2343.
77. dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. Early Hum Dev. 2012 Mar;88 Suppl 1:S25-9.
78. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Aug;96(2):255-68.
79. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD005256.
80. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 4;6(6):CD013171.
81. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral

nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2324-2336.

82. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jun 6;11(6):1102-13.
83. Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High risk pregnancy, second edition. Edinburgh, UK: WB Saunders Co, 2000:111-128.
84. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. Obstet Gynecol Surv. 2004 Sep;59(9):678-89.
85. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. Am J Epidemiol. 2008 Nov 1;168(9):980-9.
86. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. Türk Pediatri Arşivi, 2018, 53.Supp: 1: 45-54.
87. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. Neonatology. 2013;103(4):353-68.
88. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):991-9.
89. Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. Br J Ophthalmol. 2006 Nov;90(11):1378-82.
90. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018; 53 (Supp: 1): 138-50.

91. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am. 1986 Feb;33(1):179-201.
92. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978 Apr;92(4):529-34.
93. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis. 2010.
94. Roggero P, Giannì ML, Orsi A, Amato O, Piemontese P, Liotto N, Morlacchi L, Taroni F, Garavaglia E, Bracco B, Agosti M, Mosca F. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants. PLoS One. 2012;7(12):e51166.
95. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. Sci Rep. 2018 Feb 27;8(1):3729.
96. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2344-2353.
97. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Feb;22(1):2-7.
98. Moon K, Athalye-Jape GK, Rao U, Rao SC. Early versus late parenteral nutrition for critically ill term and late preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4(4):CD013141.
99. Hiltunen H, Löyttyniemi E, Isolauri E, Rautava S. Early Nutrition and Growth until the Corrected Age of 2 Years in Extremely Preterm Infants. Neonatology. 2018;113(2):100-107.
100. Collaborative Group for the Nutritional, Growth and Developmental Study on Very Low Birth Weight Infants. [Postnatal growth of very low birth weight infants during hospitalization]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2013 Jan;51(1):4-11.
101. Bellagamba MP, Carmenati E, D'Ascenzo R, Malatesta M, Spagnoli C, Biagetti C, Burattini I, Carnielli VP. One Extra Gram of Protein to Preterm Infants From

Birth to 1800 g: A Single-Blinded Randomized Clinical Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jun;62(6):879-84.

102. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, Cogo PE, Carnielli VP; Marche Neonatal Network. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. J Pediatr. 2013 Nov;163(5):1278-82.e1.
103. Giretti I, Correani A, Antognoli L, Monachesi C, Marchionni P, Biagetti C, Bellagamba MP, Cogo P, D'Ascenzo R, Burattini I, Carnielli VP. Blood urea in preterm infants on routine parenteral nutrition: A multiple linear regression analysis. Clin Nutr. 2020 May 6:S0261-5614(20)30213-2.
104. Roggero P, Giannì ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, Mosca F. Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Aug;51(2):213-5.
105. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? J Perinatol. 2006 Oct;26(10):614-21.
106. Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbotla SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤32 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct 27:1-8.
107. Cartwright RD, Anderson NH, Sadler LC, Harding JE, McCowan LME, McKinlay CJD. Neonatal morbidity and small and large size for gestation: a comparison of birthweight centiles. J Perinatol. 2020 May;40(5):732-742.
108. 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 Sep;31(17):2252-2257.
109. Garza C, De Onis M. A new international growth reference for young children. Am J Clin Nutr. 1999 Jul;70(1):169S-72S.