



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL
BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
INTERGROWTH-21 STANDART VE FENTON
REFERANS EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yunus Utku ŞENARAS
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Haziran, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL
BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
INTERGROWTH-21 STANDART VE FENTON
REFERANS EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yunus Utku ŞENARAS
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

İSTANBUL
Haziran, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Yunus Utku ŞENARAS hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “PREMATÜRE BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE INTERGROWTH-21 STANDART VE FENTON REFERANS EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

Üyeler:

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“PREMATÜRE BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE INTERGROWTH-21 STANDART VE FENTON REFERANS EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Yunus Utku ŞENARAS

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

Haziran, 2021

İmza:

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

Dr. Yunus Utku ŞENARAS



Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan, disiplinli ve eğitimci tavrıyla bana yol gösteren başta İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız ve eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Meslek hayatımda rol model olarak aldığım, tez sürecinde tüm bilgi ve birikimleriyle yanımda olan, yol gösteren, emeğini esirgemeyen, Stanford Üniversitesi'nin belirlediği "Dünyanın En Etkili Bilim İnsanları" arasında yer alan, akademik başarısının yanısıra gerek botanik, gerek sanat tarihi, gerekse de gastronomi alanlarındaki bilgileri ile bizi şaşırtan Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği'nin kurucusu ve Başkan yardımcısı, Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ve bilgileriyle aydınlanmama yardımcı olan değerli hocalarım ve uzmanlarıma

Eşkıdemlerim, ikinci ailem Caner ASLAN, Elvan ZENGİN, Maral DALKILIÇ, Pınar CANİZCİ ERDEMLİ, Samet PAKSOY, Selin YILDIZ başta olmak üzere yan yana omuz omuza sayısız gün ve geceler geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hastane personeli ile diğer sağlık çalışanlarımıza,

Yoğun çalışma temposuna rağmen bana yorgunluğumu unutturan masum bakışların sahiplerine, yılmadan ve usanmadan iyileşmek için her türlü mücadelesini gösterenlere, zafer kazanan çocuklarıma ve bebeklerime, yaşam enerjisine hayran olduğum melek olan Sıla, Cihan, Sedat, Baha ve daha nicelerine...

Haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta annem, babam, anneannem olmak üzere abime, kardeşlerime ve tüm aileme,

Motivasyon kaynağım, tez sürecimde her stresli anımda beni rahatlatan, hep daha iyi olmam için çabalayan, her zaman iyiliğimi istediğini bildiğim, Pati, Tarçın ve Freud'un annesi olan canım yol arkadaşşıma,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Yunus Utku ŞENARAS

Özet

PREMATÜRE BEBEKLERDE FETAL VE POSTNATAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE INTERGROWTH-21 STANDART VE FENTON REFERANS EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Prematüre bebekler ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) riski altındadır. Büyüme değişikliklerini belirleyememe ve yönetememe kötü sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ’de) büyümeyi iyileştirmeye yönelik müdahaleler kısa ve uzun vadeli sağlığı iyileştirebilmektedir. Bu yüzden, erken doğmuş bebeğin YYBÜ’de yatışı sırasında ve taburculuk sonrası büyümesinin yeterli olup olmadığını saptayabilmek ve yerinde müdahale etmek, bebeğin erken ve uzun dönemdeki sağlığını koruyacağı gibi, nörokognitif gelişimini de optimize edecektir. Büyüme eğrileri, erken doğmuş bebeklerin doğum sonrası büyümesini izlemek için gerekli araçlardır. Zaman içinde geliştirilerek daha doğru sonuçlar elde edilmiş olsa da hala yaygın olarak kullanılan büyüme eğrileri Referans Eğrileridir. İntratuterin büyümeyi yansıtırılar. Son yıllarda Standart Büyüme Eğrileri (Intergrowth-21) geliştirilmiş, ancak hangi tip eğrinin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Farklı büyüme eğrilerinin kullanımı hem “small for gestational age” (SGA) hem de EUBG insidansını belirlerken farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu durum ise hem neonatal morbidite ve mortalite açısından riskli olan bebekleri belirlemede hem de beslenme stratejilerini yönlendirmede karışıklıklara yol açabilir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde yatan prematüre bebeklerde iki büyüme eğrisinin (Fenton referans ve Intergrowth-21 standart eğrileri) doğumda SGA ve taburculukta EUBG ve ağır EUBG’ni saptama insidanslarını karşılaştırmak, neonatal morbidite riski yüksek olan SGA bebekleri belirlemedeki farklılıklarını ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi YYBÜ’de 1 Ocak 2018 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında yatarak izlenmiş 629 prematüreden, çalışma kriterlerine uyan 423 bebek ile restrospektif kesitsel bir çalışma planlandı. Bilgiler (bebeklerin demografik özellikleri, doğum bilgileri, annelerinin demografik, klinik özellikleri ve perinatal patolojiler, YYBÜ’de yatış sürecinde gelişen

morbiditeler ve bazı klinik uygulamalar, antropometrik ölçümler) hastanemizin arşiv dosya kayıtları ve elektronik bilgi işlem sisteminden elde edildi. Bebeklerin doğumdaki ve taburculuktaki ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinin her iki eğriye göre z skorları hesaplandı ve doğumdaki antropometrik ölçümlerde z skoru -1,28' in altında olanlar SGA olarak

kabul edildi. Postnatal büyümenin değerlendirilmesi için 14 gün ve daha uzun süreli yatan 164 prematüre bebekte taburculuktaki ağırlık z skoru ile doğumdaki ağırlık z skoru farkı (delta z skor) hesaplandı. Delta z skoru <-1 olanlar EUBG, <-2 olanlar ise ağır EUBG olarak değerlendirildi. Her iki büyüme eğrisinin SGA ve EUBG saptama insidansları karşılaştırıldı. Büyüme eğrilerine göre SGA olanlarda postnatal morbidite gelişme riski hesaplandı. Ayrıca ventilasyon uygulamaları ve postnatal morbiditelerin her iki eğriye göre saptanan EUBG gelişimini nasıl etkilediği analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 423 olgunun ortalama doğum ağırlığı 2159,2±783,9 gram, boyu 43,75±5,17 cm ve baş çevresi 31,29±3,40 cm, ortalama gestasyon haftası 33,45±3,16 hafta idi. Olguların %56,7'si erkekti. Doğum ağırlığı baz alındığında Intergrowth-21 eğrisi ile SGA oranı %13,5, Fenton eğrisi ile SGA oranı %10,4 olarak bulundu. Intergrowth-21 ile saptanan daha yüksek SGA oranı boy ve baş çevresi için de geçerliydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. EUBG oranı Fenton eğrisine göre %31,1 ve Intergrowth-21 eğrisine göre %9,1 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu farklılık ağır EUBG için de geçerliydi. Çalışma grubumuzda prematürite ağırlığının EUBG gelişme oranını etkilemediği gözlemlendi. Perinatal patolojilerin her iki büyüme eğrisi ile olan değerlendirmede de SGA insidansını anlamlı olarak etkilemediği gözlemlendi. Hem Fenton, hem de Intergrowth-21'e göre SGA saptanmış bebeklerde evre 2 ve üzeri ROP, IVK ve BPD gelişimi; SGA olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Intergrowth-21'e göre SGA olan bebeklerde ayrıca evre 2 ve üzeri NEK sıklığı da anlamlı yüksek olarak saptandı. Yatış süresi de hem Fenton'a hem de Intergrowth-21'e göre olan SGA'da anlamlı derecede uzundu. EUBG ile ilişkili morbiditeler değerlendirildiğinde her iki büyüme eğrisine göre saptanan EUBG ile evre 3-4 IVK, evre 2 ve üzeri NEK ve uzun yatış süresinin anlamlı olarak ilişkili olduğu bulundu.

Sonuç: SGA ve EUBG'ni değerlendirmek için esas alınan eğriler bu iki durumun sıklığını anlamlı şekilde farklı vermektedir. Intergrowth-21 eğrisi

SGA insidansını, Fenton eğrisi ise EUBG ve ağır EUBG insidansını daha yüksek saptamaktadır. Her iki eğrinin belirlediği SGA olma durumu major postnatal morbiditeler açısından risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG), Fenton büyüme eğrisi, Intergrowth-21 büyüme eğrisi, z skoru



Abstract

COMPARISON OF INTERGROWTH-21 STANDARD AND FENTON REFERENCE CURVES FOR EVALUATION FETAL AND POSTNATAL GROWTH IN PRETERM INFANTS

Background and Aim: Preterm infants are at risk for extrauterine growth restriction (EUGR). The failure in the determination of the growth alterations and management is associated with negative health outcomes. The interventions aiming to improve growth of preterm infants in Neonatal Intensive Care Unit (NICU)s have potential to improve health at short- and long-term. Hence to monitor correctly the adequacy of the in-hospital and post-discharge growth, and to intervene when needed would minimize the risk for diseases and optimize neurocognitive outcomes. Growth curves are the essential tools to monitor growth. Although they have been improved in time, the most widely used ones are still the Reference Curves which mirror intrauterine growth. In recent years Intergrowth-21 Standards have been developed. Yet still there is no consensus on which curve to use. The use of different curves can result in obtaining different incidences of small for gestational age (SGA) and EUGR. This can lead to some confusions regarding determining the infants at high risk for neonatal morbidities and mortality and also management of nutritional strategies.

The aims of this study are to compare Fenton and Intergrowth-21 curves in determining the incidences of SGA at birth, EUGR and severe EUGR at discharge; and to find out the differences in determining the SGA infants at high risk for neonatal morbidities.

Methods: A retrospective cross-sectional study was carried out. Out of 629 preterm infants admitted to İstanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hospital NICU in the period between January 1st 2018—March 1st 2021, 423 preterm infants fulfilled the inclusion criteria. The data (demographic characteristics of the infants, data concerning the delivery, maternal demographic, clinical information, and perinatal pathologic conditions, neonatal morbidities in NICU, and some clinical interventions, anthropometric measurements) were obtained from the

hospital's archived paper and electronic files. Z scores regarding the weight, head circumference, and height of the preterm infants at birth and at discharge were calculated according to each curve. Z-scores for anthropometric measurements at birth $< -1,28$ were defined as SGA. To evaluate postnatal growth of 164 preterm infants staying for 14 days or more in NICU, delta z score for the weight (z score at discharge – z score at birth) was calculated for each curve. A delta z score < -1 was defined as EUGR, a delta z score < -2 was defined as severe EUGR. The incidences of SGA and EUGR were compared between the two curves. The impact of SGA on the incidence neonatal morbidities, and the impact of neonatal morbidities on the development of EUGR were analyzed for each growth curve.

Results: The mean birth weight was $2159,2 \pm 783,9$ grams, the mean height was $43,75 \pm 5,17$ cm ve head circumference was $31,29 \pm 3,40$ cm, while the mean gestational age was $33,45 \pm 3,16$ weeks in the whole group (n=423). The 56,7 % of the study group were males. The incidence of SGA based on birthweight was 13,5 % according to Intergrowth-21, and 10,4 % according to Fenton curves. The higher incidence of SGA with Intergrowth-21 was obtained also for height and head circumference measurements and all were statistically significant. EUGR was 31,1 % according to Fenton and 9,1 % according to Intergrowth-21 curves. The difference was statistically significant and similar result was obtained also for severe EUGR. The degree of prematurity did not seem to have any impact on the incidence of EUGR. Perinatal pathologies did not seem to have any effect on the incidence of SGA determined by any of the two curves. Incidences of ROP $\geq$ grade 2, IVH, and BPD were higher; and duration of the stay in hospital was longer in SGA infants determined by either Fenton or Intergrowth-21 curves. Additionally $\geq$ grade 2 NEC incidence was higher in SGA infants determined according to Intergrowth-21. Grade 3-4 IVH, $\geq$ grade 2 NEC, and longer hospital stay were found to be associated factors with EUGR both in Fenton and Intergrowth-21 evaluation.

Conclusion: SGA and EUGR incidences change substantially depending on the selected growth charts. When Fenton and Intergrowth-21 curves are compared; the incidence of SGA is higher according to Intergrowth-21 evaluation and the incidences of EUGR and severe EUGR are higher

according to Fenton growth charts. Presence of SGA determined by either of the curves is a risk factor for neonatal morbidities.

Key Words: Prematurity, Extrauterine growth restriction (EUGR), Fenton growth curves, Intergrowth-21 growth curves, z score



xi

2.5.3.4. İntraventriküler Kanama (İVK) ve Periventriküler Lökomalazi (PVL)	42
2.5.3.5. Nekrotizan Enterekolit (NEK)	43
2.5.3.6. Sepsis.....	46
2.5.3.7. Prematürite Retinopatisi (ROP)	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM	1
3.1 ÇALIŞMAYA ALINAN GRUBUN BELİRLENMESİ	50
3.2 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI.....	52
3.3 TANIMLAR	52
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	70
5.1 TARTIŞMA	70
5.2 SONUÇLAR.....	80
Kaynaklar	83
Etik Kurul Onay Formu	104

Tablo Listesi

2.1:	Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması	3
2.2:	Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması	3
2.3:	Asimetrik veya simetrik SGA için bazı risk faktörleri.....	6
2.4:	SGA olan bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel ve bilişsel anormallikleri	7
2.5:	SGA'ya neden olan faktörler.....	9
2.6:	Z Skoru ve persentil eğrisi ilişkisi	17
2.7:	Büyüme eğrilerinin özellikleri	34
2.8:	BPD tanı kriterleri	40
2.9:	İVK'da Papile Evrelemesi.....	43
2.10:	NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri)	45
2.11:	Doğumdaki Gestasyon Haftasına Göre Önerilen İlk Göz Muayenesi Zamanı	48
2.12:	ICROP Sınıflaması	49
4.1:	Çalışmaya alınan prematüre bebeklerin demografik özellikleri ve doğum bilgileri.....	56
4.2:	Annelerin demografik, klinik özellikleri ve perinatal döneme ait patolojileri	57
4.3:	Bebeklerin (n=423) YYBÜ'de yatış süresi, gelişen morbiditeler ve ventilasyon uygulamaları.....	58
4.4:	Prematüritenin ağırlığına göre YYBÜ'de yatış süresi, gelişen morbiditeler ve ventilasyon uygulamaları.....	58
4.5:	Büyüme eğrilerine göre SGA saptanma sıklığı (n=423).....	59
4.6:	Gestasyon haftalarına göre Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinin SGA saptama oranları (doğum ağırlığı bazlı)	61
4.7:	Hastanede 14 gün ve daha uzun kalan bebeklerin büyüme eğrilerine göre SGA saptanma oranları (n=164).....	62
4.8:	Büyüme eğrilerine göre SGA, z skorları, z skor değişimleri.....	63
4.9:	Büyüme eğrilerine göre EUBG ve ağır EUBG sıklığı (n=164).....	64
4.10:	Gestasyon haftalarına göre Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinin EUBG ve ağır EUBG saptama oranları.....	64

4.11: Hastanede 14 günden uzun kalan bebeklerin cinsiyet, doğum şekli ve annelerinin klinik özelliklerinin EUBG gelişimindeki etkisi	66
4.12: Neonatal morbiditelerin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinde EUBG gelişimine göre dağılımı.....	67
4.13: Fenton ve Intergrowth-21 eğrileri ile saptanan SGA varlığının ventilasyon uygulamaları ve morbiditeler üzerine etkisi	69



Şekil Listesi

1.1:	Neonatal ölümlerde risk faktörleri.....	2
2.1:	Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının sınıflaması	4
2.2:	DSÖ'nün 2010 yılı verilerine göre düşük ve orta gelirli ülkelerde 120 milyon doğum için erken ve SGA doğum yükünün halk sağlığı üzerindeki etkileri.....	8
2.3:	Doğum Haftasına göre SGA ve AGA bebeklerin mortalite karşılaştırması.....	9
2.4:	Kızlar için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi	21
2.5:	Erkekler için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi	22
2.6:	Erkek ve aşırı prematüre bebekler için Intergrowth-21 referans büyüme eğrisi	25
2.7:	Kız ve aşırı prematüre bebekler için Intergrowth-21 referans büyüme eğrisi	26
2.8:	Prematüre erkekler için ağırlığa özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları	28
2.9:	Prematüre erkekler için boya ve baş çevresine özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları (96, 99)	29
2.10:	Prematüre kızlar için ağırlığa özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları	30
2.11:	Prematüre kızlar için boya ve baş çevresine özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları.....	31
2.12:	Prematüre doğan bebeklerde EUBG'ne yol açan faktörler	38
2.13:	PDA klinik ve ekokardiyografik bulguları	42
2.14:	Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek amacıyla 3 bölgeye ayrılan zon.....	49
3.1:	Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	51
3.2:	Çalışma şeması.....	51
4.1:	Doğum haftalarına göre morbiditelerin oranı	59
4.2:	Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre ağırlık-SGA oranı.....	60
4.3:	Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre boy-SGA oranı	60
4.4:	Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre baş çevresi-SGA oranı	61

4.5: Fenton eğrisine göre doğum ve taburculuk z skor ortalamalarının değişimi	63
4.6: Intergrowth-21 eğrisine göre doğum ve taburculuk z skor ortalamalarının değişimi	64
4.7: Haftalara ve eğrilere göre EUBG oranı.....	65



ADBG	Ayakta Direkt Batın Grafisi
ADDA.....	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ADP	Hava Deplasman Pletismografisi
AGA	Gestasyon haftasına uygun
BORN	The Better Outcomes Registry and Network
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CPQCC	Kaliforniya Perinatal Kalite Bakım İş Birliği
CS.....	Sezaryen Doğum
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DA	Doğum Ağırlığı
DDA.....	Düşük doğum ağırlıklı
DİK	Damar İçi Koagülasyon (Dissemine Intravascular Coagulation)
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü / World Health Organization
DXA.....	Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi
DY	Düzeltilmiş Yaş
EMR	Erken Membran Rüptürü
EUBG	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GGK.....	Gaytada Gizli Kan
GH.....	Gebelik Haftası
GHT	Gestasyonel hipertansiyon
HT	Hipertansiyon
ICROP.....	International Classification of Retinopathy of Prematurity
Intergrowth-21.....	The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century
İVK	intraventriküler kanama

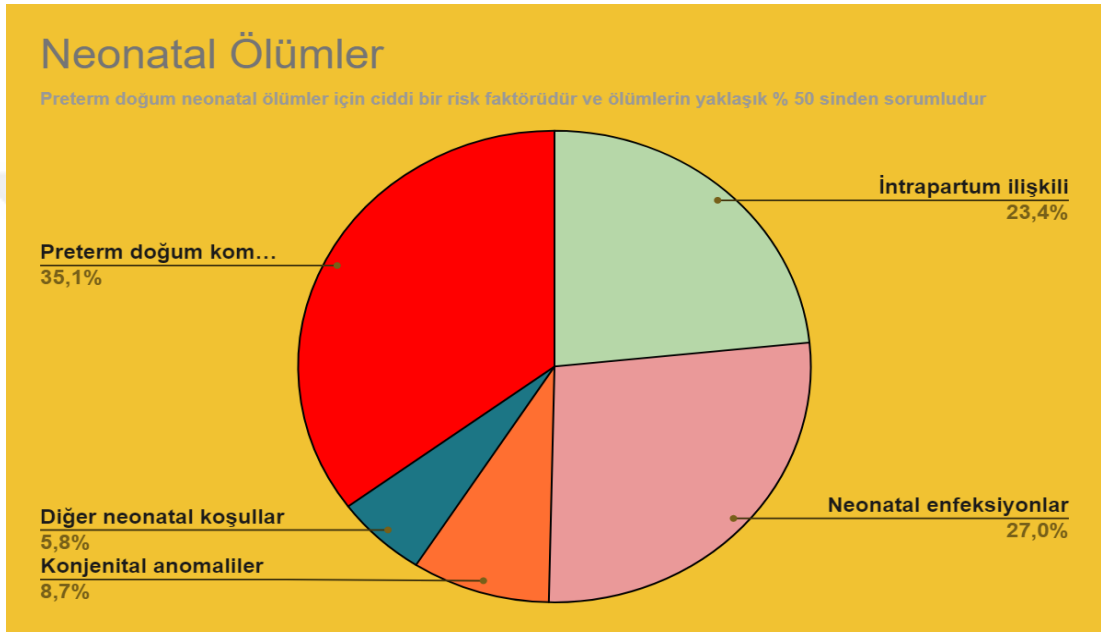
İUBG.....	İntrauterin büyüme geriliği
LGA	Gebelik Haftasına Göre Büyük
MV.....	Mekanik Ventilasyon
N-CPAP.....	Nazal-sürekli pozitif havayolu basıncı
NEK.....	Nekrotizan Enretekolit
NICHD	Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIPPV	Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon
NIRS	Yakın Kızılötesi Spektrografisi
NSV	Normal Spontan Vajinal Doğum
PBV	Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PM.....	Postmenstrüel
PV.....	Periventriküler
PVL.....	Periventriküler Lökomalazi
RDS.....	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
SAT.....	Son Adet Tarihi
SD	Standard Deviasyon
SGA	Gebelik Haftasına Göre Küçük
SLE.....	Sistemik Lupus Eritematozus
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPN.....	Total Parenteral Beslenme
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
USG.....	Ultrasonografi
USG.....	Erken Membran Ruptürü
VON.....	Vermont Oxford Ağı
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematürite küresel bir sağlık sorunudur. World Health Organization (WHO)'nın 2018'deki açıklamasına göre her yıl tüm dünyadaki doğumların yaklaşık %11'ini oluşturmak üzere 15 milyona yakın prematüre doğum olmakta ve bu sayı her yıl artış göstermektedir (4). Preterm doğum komplikasyonlarının dünyadaki yıllık neonatal ölümlerin (3,1 milyon) %50'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir ve şu anda 5 yaşın altındaki çocuklarda pnömoniden sonra ikinci en yaygın ölüm nedenidir (5). Maternal, fetal ve çevresel faktörlerin etkisiyle prematüre doğum sayısından artış olmakla beraber, Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde kullanılan cihazların gelişmesi, tıbbi ilerlemeler ve antenatal steroidlerin kullanılmasının artması sayesinde prematür doğan bebeklerin yaşam şansları artmaktadır. Prematür bebeklerinin mortalitesini ve morbitidesini en aza indirebilmek için hem intrauterin hem de ekstrauterin büyüme geriliğini de önlemek gerekmektedir. Büyüme değişikliklerini belirleyememe ve yönetememe kötü sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ'de) büyümeyi iyileştirmeye yönelik müdahaleler kısa ve uzun vadeli sağlığı iyileştirebilmektedir. Bu yüzden, erken doğmuş bebeğin YYBÜ'de yatışı sırasında ve taburculuk sonrası büyümesinin yeterli olup olmadığını saptayabilmek ve yerinde müdahale etmek, bebeğin erken ve uzun dönemdeki sağlığını koruyacağı gibi, nörokognitif gelişimini de optimize edecektir. Büyüme eğrileri, erken doğmuş bebeklerin doğum sonrası büyümesini izlemek için gerekli araçlardır. Zaman içinde geliştirilerek daha doğru sonuçlar elde edilmiş olsa da hala yaygın olarak kullanılan büyüme eğrileri Referans Eğrileridir. İntratuterin büyümeyi yansıtır. Son yıllarda Standart Büyüme Eğrileri (Intergrowth-21) geliştirilmiş, ancak hangi tip eğrinin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Farklı büyüme eğrilerinin kullanımı hem “small for gestational age” (SGA) hem de

EUBG insidansını belirlerken farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu durum ise hem neonatal morbidite ve mortalite açısından riskli olan bebekleri belirlemede hem de beslenme stratejilerini yönlendirmede karışıklıklara yol açabilir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde yatan prematüre bebeklerde iki büyüme eğrisinin (Fenton referans ve Intergrowth-21 standart eğrileri) doğumda SGA ve taburculukta EUBG ve ağır EUBG’ni saptama insidanlarını karşılaştırmak, neonatal morbidite riski yüksek olan SGA bebekleri belirlemedeki farklılıklarını ortaya koymaktır.



Şekil 1.1: Neonatal ölümlerde risk faktörleri (5)

GENEL BİLGİLER

2.1 PREMATÜRE BEBEĞİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; 37. gestasyonel hafta tamamlanmadan ya da annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 gün geçmeden doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (1, 2). Prematüre bebekler ise kendi içlerinde gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmıştır (3) (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1: Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (3)

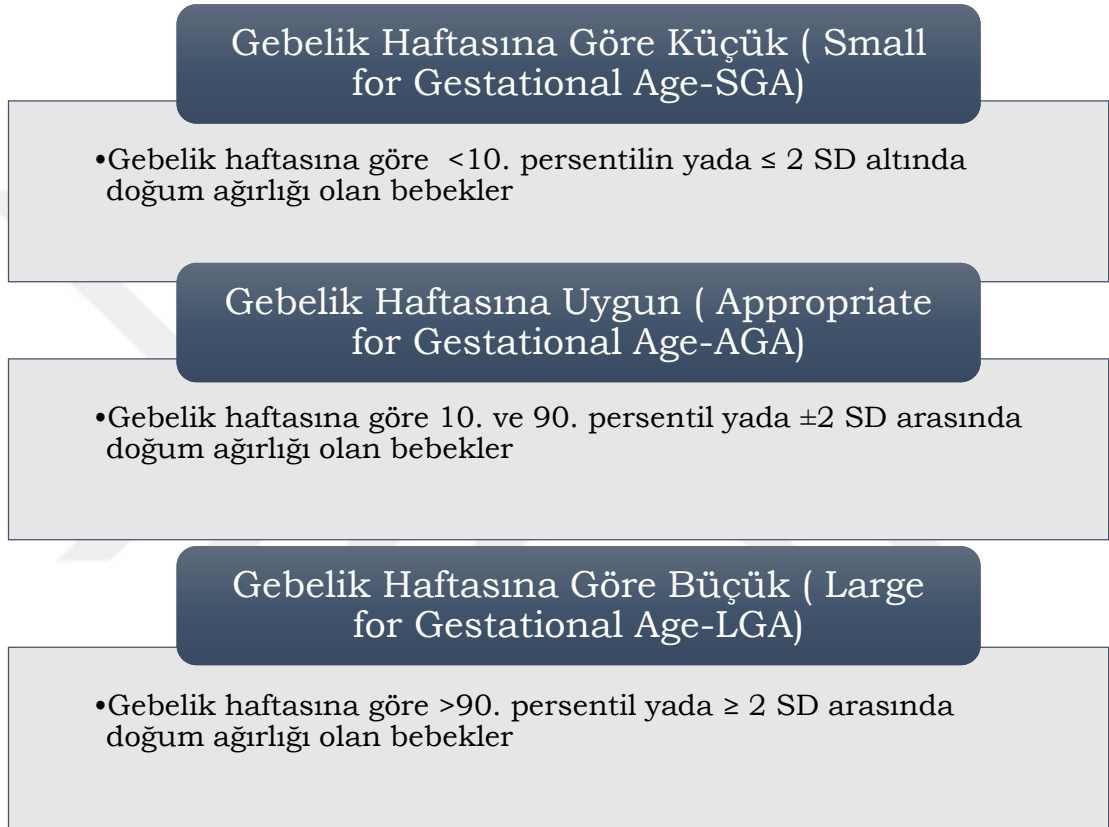
Tanımlama	Gestasyon Haftası
Geç prematürite	34. haftadan 36 6/7 ye
Orta prematürite	32. haftadan 33 6/7'ye
Erken prematürite	28. haftadan 31 6/7'ye
İleri derecede prematürite	<28 hafta

Tablo 2.2: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin sınıflandırılması (3)

Yer Aldığı Grup	Doğum Ağırlığı
Düşük doğum ağırlıklı – DDA (<i>Low Birth Weight – LBW</i>)	1500-2500 gr
Çok düşük doğum ağırlıklı – ÇDDA (<i>Very Low Birth Weight – VLBW</i>)	1000-1500 gr
Aşırı düşük doğum ağırlıklı – ADDA (<i>Extremely Low Birth Weight – ELBW</i>)	< 1000 gr

Fetüsün anne karnındaki büyüme ve gelişiminin, kendi potansiyelinin gerisinde kalması, intrauterin büyüme eğrilerine göre <10. persantilin altında seyretmesi “İntrauterin Büyüme Geriliği” (İUBG) olarak ifade edilmektedir (6). Yenidoğan bebeğin doğum ağırlığının, standart

büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde gestasyonel yaşına göre <10. persantilin altında kalması ise “Small for Gestational Age” (SGA) olarak tanımlanmaktadır. Lubchenco ve Battaglia tarafından geliştirilen bu sınıflandırmaya göre 10. ila 90. persantil arasında doğan bebekler “Appropriate for Gestational Age” (AGA) ve >90. persantilin üzerinde doğanlar ise “Large for Gestational Age” (LGA) olarak adlandırılmıştır (Şekil 2.1) (7, 8).



Şekil 2.1: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının sınıflaması

2.2 FETAL BÜYÜME VE GELİŞME

Fetal büyüme; birbirini takip eden doku ve organ büyümesi, farklılaşma, substratların anne tarafından karşılanması ve bunların plasental transferi ile genom tarafından yönlendirilen büyüme potansiyelince belirlenen matürasyonla karakterizedir. Dolayısıyla fetal büyüme genetik, fetüse olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok değişkenin etkisi altındadır (9). Özetle, fetal büyüme ve gelişmede; uterus, plasenta ve fetüsün oluşturduğu fonksiyonel ünitenin normal bir denge içinde çalışması çok büyük öneme sahiptir. Değişik

kaynaklarda fetal büyüme, fetüsün anatomik ölçülerinin haftasına uygun olarak değişimi olarak da tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre büyüme başta gebelik haftası olmak üzere; biparietal çap, baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu gibi parametrelerle değerlendirilir (9). Gebeliğin ilk yarısında her fetüsün büyüme eğrisi genellikle aynıdır. Büyümedeki yavaşlama çoğunlukla ikinci yarıda ortaya çıkar. Fetal kilo alımı ikinci trimesterde sabit seyrederken, üçüncü trimesterde artar ve terme yakın tekrar azalır. Erken ve geç fetal büyüme 20. ve 38. gebelik haftaları arasında lineer bir seyir gösterir (10). Kilo alımının arttığı bu dönem, bebeğin doğum ağırlığının yaklaşık %85'inin tamamlandığı dönemdir. Fetal büyümenin 3 ayrı hücre büyüme safhasından oluştuğu görülmüştür (11). Fetal büyüme, başlangıç fazı olan ilk 16 haftada hücresel hiperplazi, 16 ve 32. haftalar arasında hem hücresel hiperplazi hem hipertrofi, 32. haftadan sonra ise sadece hücresel hipertrofi ile sağlanır. Maksimum fetal yağ ve glikojen depolanması da, büyümenin 32. haftadan sonra olan bu son fazında gerçekleşir. Bu 3 hücre büyüme fazı boyunca görülen fetal kilo artışı ise; 15. haftada 5 gram/gün, 24. haftada 15-20 gram/gün, 34. haftada ise 30-35 gram/gün şeklinde seyretmektedir (11).

2.3 SGA

SGA bebekleri tanımlamak için çeşitli kriterler kullanılmış olsa da en yaygın tanımlar şunlardır:

- 1) doğum ağırlığına göre 10. persantilin altında doğan bebekler (doğum ağırlığı z skoru -1,28 olanlar)
- 2) doğum ağırlığı ortalamanın altında <2 SD olan bebeklerdir.

Doğum ağırlığı Z-skoru, bir referans örnekleme aynı gebelik haftasında doğan bebeğin doğum ağırlığının, örneklemedeki medyan ağırlığın üstünde veya altında olduğu standart sapmaların sayısını temsil eder (12). 50. persantil eşdeğer z skoru 0, 10. persantil eşdeğer z skoru -1,28 ve 90. persantil eşdeğer z skoru +1,28'dir (13).

SGA tanımlaması kesitsel çalışmalardan (prenatal ve postnatal) temel alırken, intrauterin büyüme geriliği (İUBG); intrauterin dönemde fetal büyümenin belli bir ırk ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme potansiyelinin altında kalması olarak tanımlanır. Ultrasonografi ile tahmin edilen fetal vücut ağırlığı izlemine göre belirlenen bir tanımlamadır (14).

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında (SGA) doğan yenidoğanlarda doğumdan sonra perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, hipotermi, hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, pulmoner kanama gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Bu bebeklerin aynı zamanda nörodavranışsal anormallikleri de olabilir (15). Okul çağı ve yetişkin döneme geldiklerinde ise büyüme ve gelişmelerinde olumsuz sonuçlarla karşılaşma eğiliminde olurlar (14). SGA bebeklerdeki büyüme geriliği hem baş çevresi hem vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise simetrik, sadece bir parametre çoğunlukla da vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise asimetrik olarak sınıflandırılır. Simetrik SGA doğan bebekler daha az hücre sayısına sahip oldukları için postnatal süreçte de gelişimleri daha az olur ve hayatları boyunca da öyle kalır. Asimetrik SGA olanların hücre sayısının normal olması nedeniyle büyümeyi yakalama olasılıkları daha yüksektir (14).

Tablo 2.3: Asimetrik veya simetrik SGA için bazı risk faktörleri (16)

Asimetrik SGA	Sigara kullanımı Plasenta yetmezliği (gebeliğe bağlı hipertansiyon veya maternal vasküler kaynaklı hastalık) Annenin 35 yaşından büyük olması Gebelikte yetersiz kilo alımı Çoğul gebelik
Simetrik SGA	Kromozom anomalileri İntrauterin viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi) Annenin uyuşturucu kullanması

SGA bebekler çoğunlukla hafiften ağıra kadar değişen düzeyde bilişsel ve nörogelişimsel anormallikler geliştirme eğilimindedirler. Tablo 2.4 bu bebeklerde gözlemlenen ortak problemleri göstermektedir (17).

Tablo 2.4: SGA olan bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel ve bilişsel anormallikleri

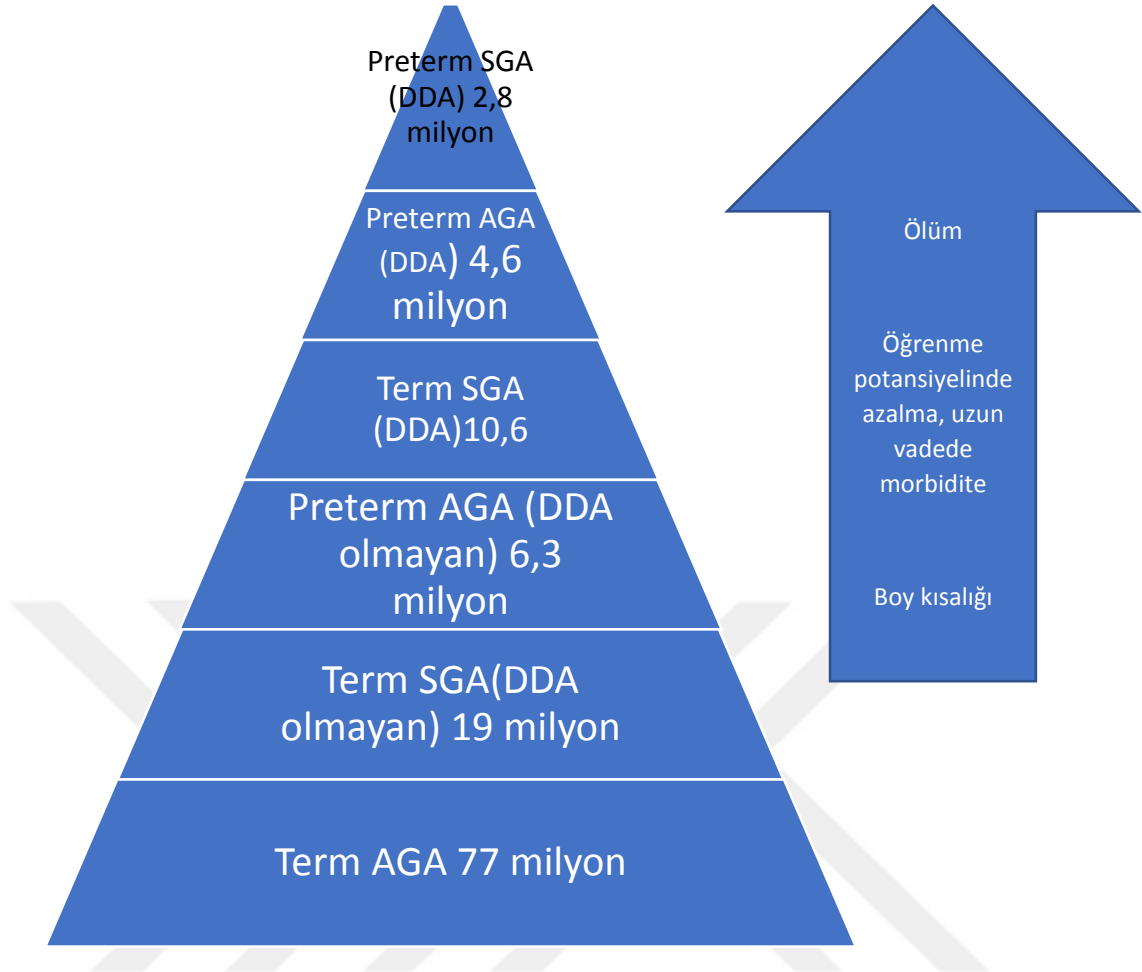
Fizik muayene bulguları	Bilişsel bulgular
• Büyüme geriliği • Belirgin motor ve minor nörolojik disfonksiyon • Serebral palsi	• Zihinsel yetersizlik • Davranışsal problemler (hiperaktif davranış değişikliği) • Bilişsel testlerde düşük skorlar • Okul başarısında düşüklük ya da özel eğitim ihtiyacı

2.3.1. SGA Sıklığı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1998 yılı verilerine göre, yılda yaklaşık 30 milyon bebek SGA olarak dünyaya gelmektedir (23.8%). Yaklaşık 20,5 milyon bebeğin doğum ağırlığı 2500 gr altındadır ve tüm doğumların %16,4'ünü oluşturmaktadır. Yılda 13,7 milyon bebek term SGA olarak doğmaktayken, bu gelişmekte olan ülkelerdeki tüm doğumların %11'ini teşkil etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde SGA oranları gelişmiş ülkelere göre 6 kat fazladır. SGA bebeklerin yaklaşık %75'i Asya'da, özellikle güney ve orta Asya'da doğmaktadır. Bu bölgelerde esas sebebi düşük sosyoekonomik seviye ve beslenme yetersizlikleri oluşturmaktadır. Örneğin Pakistan'da SGA oranı 2000 yılında %16 saptanmıştır (18). 2010 yılında gelişmiş ülkelerdeki oranlar ise daha düşüktür; İngiltere'de %7, Meksika'da %6,7 olarak bulunmuştur (19, 20).

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları 2008 verilerinde 2500 gr altında doğum ağırlığı olanlar %10,6 olarak saptanmıştır (21). Düşük doğum ağırlığı (DDA) oranı toplumlara göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ortalama %5, gelişmekte olan ülkelerde %5-30 arasında değişmektedir (22). McCormick ve ark. Amerika'da DDA oranını %7-10, Danimarka'da %5, Geary ve ark. İrlanda'da DDA oranını %5-6 olarak bildirmişlerdir (23, 24). Amerika'da 40 bölgenin alındığı geniş çaplı bir araştırmada preterm doğum oranı %11, DDA bebek %8,1 saptanmıştır (25).

DSÖ'nün 2010 yılındaki verileri doğrultusunda 18 milyon düşük doğum ağırlıklı bebeğin %59'u term-SGA iken %41'i (%16'sı preterm-SGA, %25'i de preterm- AGA veya preterm-LGA) prematüre bebeklerdir ve halk sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkileri vardır (Şekil 2.2) (26).

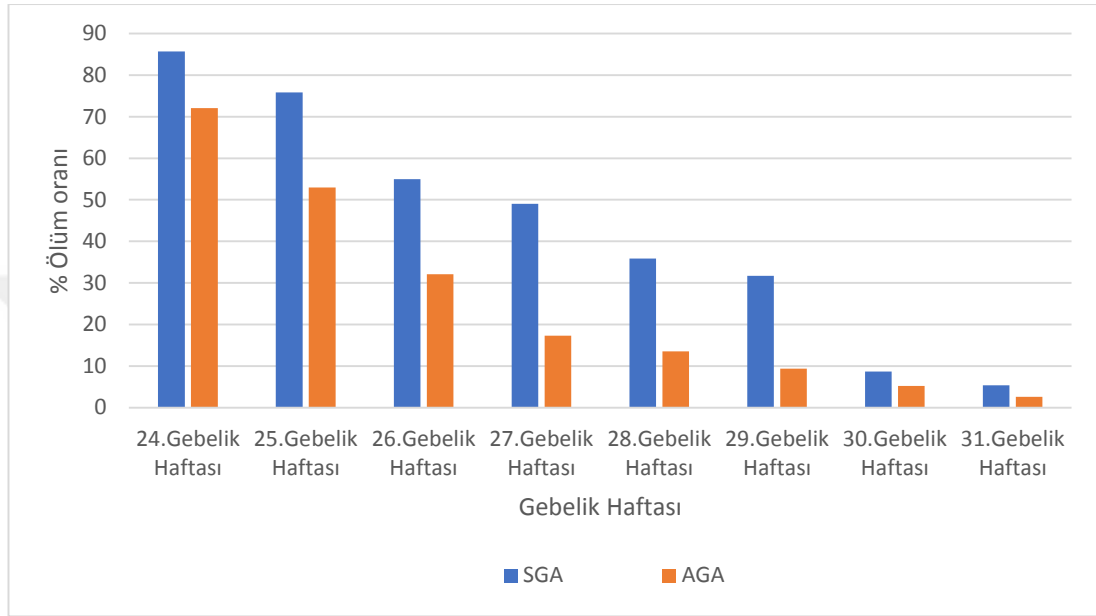


Şekil 2.2: DSÖ'nün 2010 yılı verilerine göre düşük ve orta gelirli ülkelerde 120 milyon doğum için erken ve SGA doğum yükünün halk sağlığı üzerindeki etkileri

2.3.2. Preterm ve SGA ilişkisi

Zamanında doğan bebeklere göre preterm bebeklerin morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir. İUBG preterm doğumun nedenlerinden birisidir ve term bebeklere göre pretermelerde daha sık görülür (27). Elektif sezaryen doğum geç preterm bebeklerde İUBG görülmesinin önemli bir nedenidir (28). SGA tek başına morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte postnatal dönemde büyüme geriliği, metabolik bozukluklar ve nörogelişimsel gerilik riskini de artırmaktadır (29). Sayıları daha düşük olmasına rağmen, preterm-SGA bebekler term-SGA bebeklere göre yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde daha yüksek ölüm riski taşırlar (26). Geç preterm ve SGA olan bebekler term ve AGA olan bebeklere göre yaşamın ilk ayında 44, ilk yılında ise 22 kat daha fazla mortalite oranına sahiptir (30). Gilbert ve Danielsen İUBG olan geç preterm bebeklerin AGA bebeklere göre daha yüksek oranda İVK geçirdiğini ve daha uzun hastane yatışı olduğunu belirtmiştir (31). Preterm SGA

yenidoğanlarda anlamlı olarak daha yüksek TSH konsantrasyonları ve artmış tiroid disfonksiyonu insidansı vardır (32). Yapılan başka bir çalışmada sarılıklı geç preterm bebeklerde SGA olanların daha uzun süre fototerapi almaları gerektiği çünkü bu grupta sarılığın daha ağır seyrettiği ifade edilmiştir (33). Şekil 2.3 preterm AGA ve SGA bebeklerde doğum haftasına göre mortalite oranlarını karşılaştırmaktadır (34).



Şekil 2.3: Doğum haftasına göre SGA ve AGA bebeklerin mortalite oranlarının karşılaştırması (34)

2.3.3. SGA Etiyolojisi

Bir yenidoğanın gestasyon yaşına uygun normal aralıkta bir kiloda doğması birçok faktörle ilişkilidir. Yapılan insan ve hayvan çalışmaları, doğum kilosu üzerindeki en belirleyici etkenin maternal çevre olduğunu ortaya koymuştur. Çoğul gebelik, kromozomal anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar ve annede kronik hastalık, narkotik madde kullanımı, sigara bağımlılığı, kronik alkolizm gibi maternal ve fetal değişkenlerin yanı sıra; anatomik lezyonlardan plasental hemanjiomlar, infarktlar, tek umbilikal arter anomalisi ve küçük plasenta SGA doğum ile ilişkili başlıca faktörlerdir. Ancak intrauterin gelişme geriliği olan olguların sadece %25-30'unda anneye ait bir hastalık saptanabilir (35). Bu konuda yayınlanan farklı bir çalışmada bu vakaların %52'sinde hiçbir neden bulunamadığı bildirilmiştir (36). Tablo 2.5'te SGA nedenleri yer almaktadır (37).

Tablo 2.5: SGA'ya neden olan faktörler

Maternal sebepler	• Hipertansiyon, preeklampsi • Şiddetli kronik enfeksiyonlar • Hipoksi • Kronik sistemik hastalık - Diyabet - Glomerülonefrit - Kollajen doku hastalıkları - Malignansi • Uterus anomalileri • Sigara kullanımı • Alkol kullanımı • İlaçlar (antikoagülan, antikonvülzan, antineoplastik) • Narkotik kullanımı • Düşük sosyoekonomik durum
Fetal sebepler	• Yapısal kromozom anomalileri • Otozomal monozomiler, trizomiler ve delesyonlar • Metabolizma bozuklukları • Viral, bakteriyel ya da paraziter enfeksiyonlar • Kardiyovasküler bozukluklar • Gastrointestinal bozukluklar • Çoğul gebelik • İskelet displazileri
Plasental sebepler	• Plasenta anomalileri • Kromozom anomalileri • Enfarkt, fokal lezyon • Anormal yerleşim (plasenta previa vb) • Azalmış plasental kan akımı • Plasentanın ayrılması (abruptio plasenta) • Plasental hemanjiom

2.3.3.1. Maternal Sebepler

Uteroplasental kan akımının azalması sonucu fetüse giden besleyici madde miktarının azalması, yetersiz fetal büyümenin en önemli sebebidir. Bu nedenle bu patolojiye sebep olan eklampsi, preeklampsi, diyabet nedenli vaskülopati gibi maternal hastalıklar SGA etyolojisinde önemli rol oynar. Annede var olan kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, hemoglobinopati, ciddi kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı durumlarında da SGA doğum riski artar. Yine hipertansiyon hastası olan annelerde de SGA doğum riski 2-3 kat artmıştır. Kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) SGA doğumlarla sık birliktelik göstermektedir; bu olguların SGA bebek doğurma riski normalden 8 kat fazladır (38, 39).

Annenin boyunun kısa olması ve gebelik öncesi kilosunun düşük olması da etiyolojide rol oynamaktadır (40). Yine 35 yaş üzeri anneler daha küçük bebek doğurma eğilimindedirler. Ayrıca primiparite veya grandmultiparite de SGA doğum için risk oluşturan durumlar arasında yer almaktadır (41-43).

Annenin toksik madde ve ilaç kullanımının; alkol, sigara, uyuşturucu gibi alışkanlıklarının yenidoğanın hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (44). Maternal sigara içimi, büyüme geriliğinin en sık görülen ve önlenabilir olan nedenlerinden birisidir. Sigara içimi ile doğum kilosu arasında doza bağımlı bir ilişki söz konusudur. Term bir bebekte anne günde 10'dan fazla sigara içiyorsa, doğum ağırlığının ortalama 170 gram; 15'in üzerinde içiyorsa ortalama 300 gram azaldığı bildirilmiştir (45-47).

Gebelikte fetüs sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmakta ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğumlar için yüksek risk oluşturmaktadır. Bu konuda Kanada'da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlardaki intrauterin gelişme geriliği oranı %25 olarak bildirilmiştir (48).

Konsepsiyondan kısa süre önce veya gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlar da, fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle ilk trimesterde geçirilen enfeksiyonlar, SGA gelişimine ve yapısal malformasyonlara sebep olmaktadır; bunun en sık rastlanılan örneği ise TORCH grubu enfeksiyonlardır. 3. trimesterde geçirilen enfeksiyonlarda ise, bebekte malformasyon ve SGA doğum beklenmemektedir (49).

2.3.3.2. Plasental Sebepler

Fetal beslenmede plasenta önemli bir rol oynar. Plasantanın boyutu, yapısı, gelişimi ve varsa patolojik lezyonları; fetüs ile arasında gerçekleşen madde alışverişini hem nitelik hem de nicelik yönünden etkilemektedir (50). Doğum ağırlığının da plasantanın ağırlığı ve villusların yüzey alanı ile ilişkili olduğu bu konuda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (51).

Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili plasental patolojiler şöyle sıralanabilir: (52)

- İkiz gebeliklerdeki optimal olmayan implantasyon yeri ve anormal vasküler anastomozlar
- Korioanjioma
- Villitis (intrauterin enfeksiyon sonucu oluşmuş veya sebebi bilinmeyen)
- Avasküler villus
- İskemik villöz nekroz
- Vaskülit (desidual arterit)

- Multipl infarktlar
- Aşırı sinsityal düğümler
- Plasenta dekolmanı
- Masif perivillöz fibrin toplanması
- Hidatiform değişiklikler
- Anormal kordon girişi
- Tek umbilikal arter
- Fetal damarlarda tromboz
- Desidüal iltihap-nekroz
- Velamentoz bağlanma
- Plasental hemanjiomlar
- Plasenta previa
- Anormal desidualizasyon
- Gelişimsel anomaliler (şekil anomalileri)
- İşlevsel villus kitlesini azaltan lezyonlar
- Hematom ve trombüsler

2.3.3.3. Fetal Sebepler

Yapısal(ailesel) büyüme geriliği, genetik faktörlerden ırk, etnik yapı, anne ve babanın boyları büyümeye etki eden en önde gelen etkenlerdir. Zenci ırkta doğum ağırlığı beyazlardan daha düşüktür (53, 54). Genetik etmenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisinde (55, 56).

Kromozom anomalileri olan otozomal monozomi, trizomi (trizomi 8, 13, 21, 16), delesyonlar, aberran genomik imprinting, uniparental disomi, epimutasyonların da SGA sıklığını arttıran sebepler olduğu gösterilmiştir (57). Örneğin Silver- Russell sendromunda 7. kromozomdaki maternal “imprinting” genleri nedeniyle şiddetli IUGR ve postnatal büyümede gerilik

görülür. Trizomi 16 ise; spontan abortuslarda en sık görülen trizomidir ve her zaman değilse de genelde, nonmozaik durumlarda fetus için ölümcüldür. Plasentadaki trizomi 16 lekeleri (plasentaya sınırlanmış mozaizm) ile daha önceden açıklanamamış birçok fetal büyüme kısıtlılığı vakasının sebebi açıklanmıştır. Bu gebeliklerde, kromozom anomalisi plasentaya sınırlanmıştır (57).

Seckel sendromu, Turner sendromu, VATER sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi Sendromu, anensefali, Aarskog-Scott sendromu, Bloom sendromu, Dubowitz sendromu, Ellis van Creveld sendromu, Meckel Gruber sendromu, Moebius sendromu, Potter sendromu, Progeria, Robert sendromu, Robinow sendromu, Russel-Silver sendromu, Smith Lemli Opitz sendromu, Williams sendromu tanıli bebekler düşük ağırlık ve boyda doğabilirler (58).

Konjenital enfeksiyonlardan Rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonu en önde gelen IUGR nedenleridir. Konjenital sifilis, sıtma, Chagas hastalığı ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar da IUGR nedeni olur. Konjenital rubella enfeksiyonu olan fetusların, %60' ında SGA doğum tespit edilmektedir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin de fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu bildirilmiştir. Toksoplazma, fetal büyümeyi yavaşlatan bir protozoa enfeksiyonudur, asemptomatik olgular olmasına rağmen, ağır seyreden göz bulgularının eşlik ettiği hastalar da vardır (59).

Kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemi hastalıkları, doğumsal metabolik hastalıklar, pankreatik agenezi, konjenital lipodistrofi gibi sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklarda da IUGR görülür. İnsülin ve IGF-1 eksikliği de IUGR nedenlerinden biridir (44). İskelet displazileri olan osteogenesis imperfekta, akondroplazi, hipofosfataziya gibi genetik kaynaklı hastalıklarda, intrauterin büyüme geriliği; uterin kan akımının düşük bulunması ile açıklanabilir (44).

Gebelikte fetus sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmaktadır ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğum için risk faktörü olmaktadır. Uterustaki volüm artışı ve artış hızı erken doğuma sebep olmaktadır. İntrauterin büyüme kısıtlılığının mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlarda IUGR oranı %25 olarak gösterilmiştir (48). İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) görülen

gebeliklerde de verici bebekte anemi, oligohidramniyos, intrauterin büyüme kısıtlılığı görülür. Gao ve ark. nın 2003 ve 2009 yılları arasında 336 çift ikiz ile yaptığı bir çalışmada; monokoryonik, monozigotik gebeliklerde, preeklampatik gebe ikizlerinde IUGR gelişme riski artmış bulunmuştur. Tüm grupta IUGR insidansı %23.2 saptanmış, asimetrik tip IUGR olan ikizlerde perinatal ölüm daha sık görülmüş ve simetrik tip IUGR olanlarda neonatal beyin kanamasına daha sık rastlanmıştır (60).

2.4 PREMATÜRE DOĞAN BEBEKLERDE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEMİ

Hayatın en hızlı büyüme dönemi olan fetal dönemde, fetusun viabilite sınırından term zamana kadar 50. persantil değerleri baz alındığında, ağırlığını yaklaşık 7 katına çıkardığını görüyoruz. Term bir bebekte ise doğumdan sonraki ilk 1000 günde vücut ağırlığı yaklaşık 4 kat, boy 2 kat, baş çevresi 1,5 kat artmaktadır. Bu derece hızlı bir büyümenin olduğu gerek fetomaternal, gerekse postnatal dönemde bazı faktörler ve patolojik durumların varlığı büyüme geriliğine yol açabilir. Öte yandan Signhal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gereğinden fazla ve hızlı büyüme gösteren prematür bebeklerde ilerleyen yaşlarda çeşitli morbiditeler (kardiyovasküler patolojiler, hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendromlar) ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (61). Büyüme değişikliklerini belirleyememe ve yönetememe sağlık açısından kötü sonuçlara yol açabilir, YYBÜ'de büyümeyi iyileştirmeye yönelik hedefli müdahaleler ise uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir. Erken doğmuş bebeğin YYBÜ'de yatışı sırasında ve taburculuk sonrası büyümesini anlayabilmek, gereğinde müdahale ederek optimize etmek, bebek için kısa ve uzun vadeli sağlığını yakından etkileyecektir ve bu nedenle hala önemli bir konu olmaya ve tartışılmaya devam etmektedir.

Optimal büyüme hızı prematüre doğan bebeğin doğumdan sonraki büyümesinin anne karnında olması beklenen büyümesine eşit bir hızda devam etmesidir. Fakat intrauterin dönemdeki optimal büyüme modeli herhangi bir gebelik haftasında doğan prematüre bebeğin postnatal yaşamda gerçekleştirdiği büyüme şeklini genellikle yansıtmamaktadır. Gebelik haftası küçüldükçe optimal büyüme hızından sapmalar da artmaktadır. Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) Yenidoğan Araştırma Ağından

elde edilen veriler, Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin %16'sının doğumda SGA, %89'unun ise YYBÜ"sindeki izlemleri sırasında düzeltilmiş 36. haftada SGA olduğunu ortaya koymuştur (62). Otoriteler, YYBÜ'de yatmakta olan prematüre bebeklerde büyümenin izlenmesi ve değerlendirilmesi için önerilerde bulunmuş, EUBG'nin önlenmesi için en uygun beslenme stratejileri geliştirmiştir (4). Yenidoğan beslenme bakımındaki ilerlemelere rağmen, terme ulaştıklarında erken doğmuş bebekler, zamanında doğan bebeklerden farklı bir vücut pozisyonuna sahiptir. Erken doğmuş bebeklerin vücut kompozisyonu, zamanında doğmuş bebeklere göre daha az yağsız doku ve daha fazla yağ dokusu ile karakterizedir (63).

Sadece vücut ağırlığından ziyade vücut kompozisyonunu izlemek, beslenme durumunu izlemek ve iyileştirmek için daha doğrudur (64). Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ve hava deplasman pletismografisi (ADP), invaziv olmadıkları, hızlı performans gösterdikleri ve hareketlerden etkilenmedikleri için küçük bebeklerde vücut kompozisyonu değerlendirmesi için doğrulanmış ve uygun yöntemlerdir. Ancak, bu yöntemler pahalıdır ve klinik ortamların çoğu için erişilebilir değildir (65). Alternatif olarak, antropometri vücut kompozisyonu için bir gösterge olabilir (66). Bu, küçük bebeklerde birkaç ölçümün geçerliliğindeki sınırlamalara rağmen, yatak başı değerlendirme için uygun, noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir (67,68).

Prematür bebeklerin ideal büyüme modeli tanımlanmamış olmakla beraber günümüzde prematüre bebeklerde büyümenin değerlendirilmesinde; büyüme eğrilerinin kullanımı, büyüme hızlarının hesaplanması ve büyüme parametrelerinin izlemi göz önüne alınmaktadır (69).

Büyümenin değerlendirilmesi; ağırlık için 24, boy için 36-48 ve baş çevresi içinse 18. aya kadar düzeltilmiş yaş kullanılarak yapılmalıdır (70).

2.4.1. Büyüme Eğrileri ve Z Skorları

Büyüme eğrileri, prematüre bebeklerin doğumda ve doğum sonrası dönemde büyümesini değerlendirmek ve izlemek için kullanılan klinik araçlardır. Bir bebeğin büyümesini standartlaştırılmış bir büyüme eğrisi üzerinde işaretlemek, bir bebeğin hedef büyümesinden ne kadar saptığına dair bir değerlendirme sağlar (70). Hedef büyüme kavramı, büyüme hedefini temsil ettiği için önemlidir. Hedef büyümeden aşağı ya da yukarı yönlü sapmalar anormal olarak kabul edilir.

Prematüre bebeklerin doğum ağırlıklarını yakaladıktan sonra beklenen tahmini büyüme hızları aşağıdaki değerleri hedeflemektedir (71) :

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

Referanslar, fetal popülasyonun belirli bir yerde ve dönemde nasıl büyüdüğü hakkında bilgi sağlamak için her gebelik yaşı için yenidoğan boyutunu tanımlar. Büyüme referanslarında kullanılan veriler genellikle fetal büyümeyi etkileyebilecek patolojik süreçlere sahip hem düşük hem de yüksek riskli gebelikleri içeren örneklerden elde edilir. (örn. pre-eklamps, maternal diyabet) Referansların oluşturulması için kullanılan ölçümler, özellikle boy ve baş çevresi için hata riski taşıyan tıbbi kayıtlardan elde edilen klinik ölçümlerdir. Büyüme standartları ise, önceden belirlenmiş kurallara göre seçilmiş bir grupta oluşturulmuş eğrilerdir.

Standartlar, optimal perinatal koşullara sahip sağlıklı annelerden, komplike olmayan gebelikler sonrasında doğan preterm bebeklerin, nasıl büyümeleri gerektiğini göstermeyi amaçlamaktadır. Büyümeyi etkileyebilecek intrauterin veya doğum sonrası patolojilere maruz kalan bebekler hariç tutulur ve böylece antropometrik ölçümler “sağlıklı” erken doğmuş bebeklerde yapılır. Ayrıca standartı oluşturan ölçümler, standartlaştırılmış prosedürler ve hatayı en aza indirmek için kalite kontrol önlemleri gözetilerek elde edilir (63).

Yüzdelik dilimler (persantiller) ve z skorları, bir bebeğin herhangi bir gestasyon haftasındaki bir antropometrik ölçümünün (yani ağırlık, boy, baş çevresi veya BMI) referans popülasyona göre durumunu gösterir. Bir ölçümle ilişkili persantiller ve z skorları, seçilen büyüme referansının veya standartın

geliştirilmesinin altında yatan metodoloji ve popülasyondan etkilenir (72). Yüzdelik dilimler, aslında bebeğin ölçümünün seçilen popülasyondaki ölçüme göre sıralamasını, yerini gösterir. Bebeğin gestasyon yaşına göre düştüğü kategoriyi tanımlamak için kullanılır. Z skorları ile karşılaştırıldığında, klinikte persantillerin kullanımı daha kolay ve yaygındır. Sınırlaması ise, uç değerlerin hepsinin en düşük ya da en yüksek yüzdelik dilimde toplanması, sayısal olarak ağırlığının değerlendirilememesidir. Örneğin, doğumda 10. persantilin altında olan 2 bebeğin ağırlıkları çok farklı mutlak değerlere karşılık gelebilir (72).

2.4.1.1. Z Skorları

Son yıllarda büyüme eğrilerine dayanarak hesaplanan z skorları ve z skor değişiklikleri de büyümenin değerlendirilmesinde giderek artan yaygınlıkta kullanılmaktadır.

Belirli bir gebelik yaşı ve cinsiyeti için z-skoru şöyle tanımlanır (73):

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

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

Z skorları referans popülasyonun dağılımı kullanılarak belirlenir. Bir antropometrik ölçü için z skoru, gözlemlenen değerin referans popülasyonun merkezi bir değerinden (örneğin, ortalama veya medyan) ne kadar uzakta ve hangi yönde saptığını gösterir. Z skorları negatif, sıfıra eşit veya pozitif değerler alabilecek sürekli değişkenlerdir. Negatif bir z skoru, gözlemlenen değerin popülasyonun merkezi değerinin altında olduğu anlamına gelir (örneğin, 10.persantil, -1,28'lik z skoruna denktir), pozitif bir z skoru, gözlemlenen değerin merkezi değerin üzerinde olduğu anlamına gelir (örneğin, 90. persantil, +1.28 z skoruna denktir). Z skorunun 0 olması, gözlemlenen değerin referans popülasyonun ortalamasına eşit olduğunu gösterir. Tablo 2.6 Z skorları ile persantil eğrilerinin ilişkisini vermektedir (74, 75).

Tablo 2.6: Z skoru ve persantil eğrisi ilişkisi

Persentil	Z Skoru
1.	-2,32
5.	-1,64
10.	-1,28
25.	-0,67
50.	0
75.	0,67
90.	1,28
95.	1,64
99.	2,32

Persantillerle karşılaştırıldığında z skorları, "anormal" büyümenin derecesini ölçmesine olanak tanır; bu durum özellikle persantil eğrilerinin alt ve üstünde kalan değerler için yararlıdır (76).

Z skorlarının hesaplanmasında kullanılan eğriler; 1969'da Usher ve McLean, 1976' da Babson, 1998'de Cole ve ark., 2003'te Fenton, 2013'te Fenton ve Kim, 2010'da Olsen ve ark., tarafından ve 2015'te Intergrowth-21'de bildirilen çalışmalardan alınmıştır (77).

2.4.1.2. Büyüme Eğrileri

Prematüre bebeklerin izlemi için çeşitli büyüme eğrileri bulunmaktadır. Postnatal yaşamın çevresel etkileri ve bebeklerin metabolik gereksinimleri fetal yaşamdan çok farklı olmasına rağmen postnatal büyümenin değerlendirilmesinde sıklıkla intrauterin büyüme eğrileri kullanılmaktadır.

Bu eğrilerin yetersiz yönleri şunlardır:

- Gebelik yaşının doğru olarak belirlenmesindeki güçlükler standardizasyonu zorlaştırır.
- Prematüre doğuma yol açan birçok neden olduğu göz önüne alındığında eğrileri oluşturan her prematüre bebeğin intrauterin büyümesinin optimal koşullarda gerçekleşmesinin mümkün olmaması standardizasyonu sorgular hale getirmektedir.
- İntrauterin büyüme eğrileri kesitsel verilere dayanırken, büyüme süreklilik gösterir.

- Postnatal longitudinal büyüme eğrileri postnatal çevre koşulları ve prematüre bebeğin yaşadığı sorunlar göz önüne alındığında daha gerçekçi eğriler olarak düşünülebilir, ancak;
- Bu eğriler bebekleri genellikle doğum ağırlığına göre sınıflandırmıştır, gebelik yaşını dikkate almaz.
- Gebelik yaşına göre küçük (Small for Gestational Age, SGA) ve intrauterin büyüme geriliği (IUBG) olan bebekler gebelik yaşına göre normal (Appopriate for Gestational Age, AGA) olan bebekler ile birlikte değerlendirilir.
- Çok farklı merkezlerin bebeklerinden oluşturulduğundan (bakım, beslenme ve deneyim farklılıkları, genetik, etnik farklılıklar) başka merkezler için güvenilir olmayabilir.
- Kısa izlem süreleri vardır (78, 79).

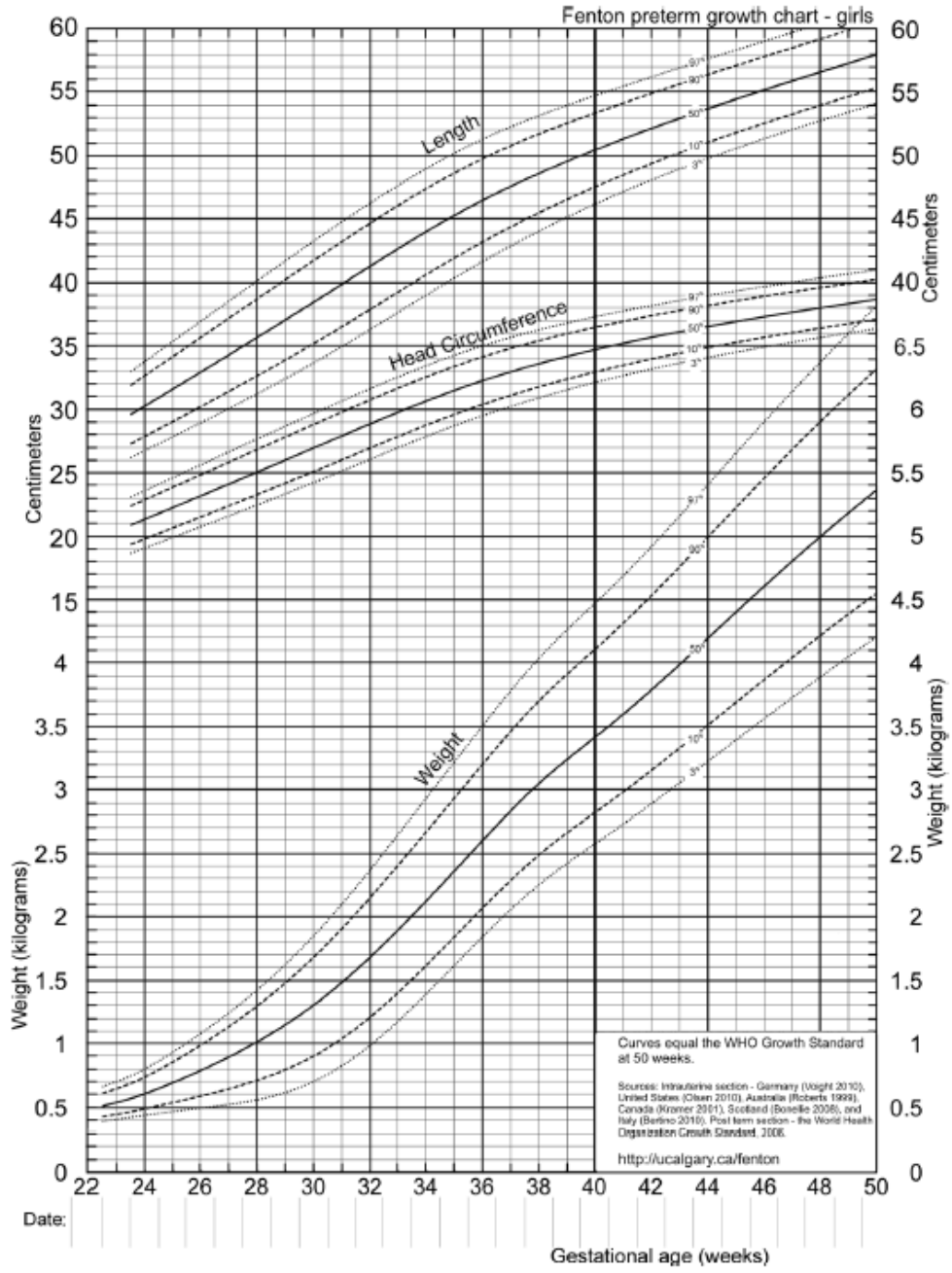
2.4.1.2.1. İntrauterin Büyüme Referansları

İntrauterin büyüme referansları, önerilen büyüme hedefinin bir göstergesi olarak doğumdaki boyutu kullanır: sağlıklı fetal boyut, aynı zamanda referans fetüs olarak da bilinir. Bu eğriler, gebelik yaşları aralığında çok sayıda bebeğin doğumdaki boyutunun kesitsel ölçümleri kullanılarak oluşturulmuştur.

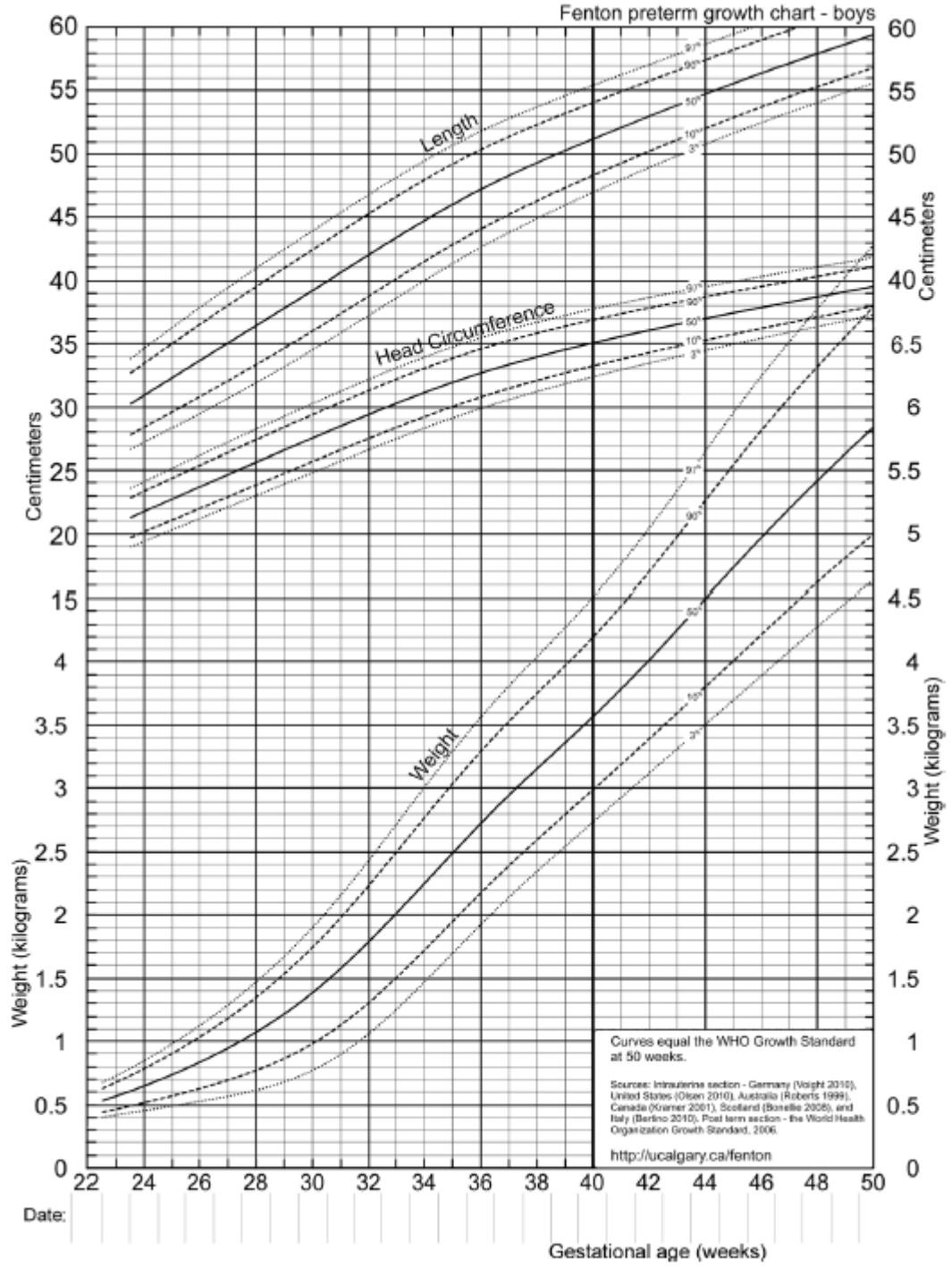
Büyüme eğrileri ilk olarak 1963-1966'da Lubchenco ve arkadaşları tarafından intrauterin büyümeyi gösterecek şekilde geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Ardından Babson ile Benda'nın eğrileri yayınlanmış ve bu eğriler Fenton tarafından geliştirilerek 2003 Fenton eğrileri ortaya çıkmıştır (80).

2010 yılında Olsen ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir idari veri seti kullanarak intrauterin büyüme eğrileri yayınladı. Veri seti, 248 ABD hastanesinde 22 ila 41 haftalık gebelikte doğan 250.000'den fazla bebek üzerinde toplanan antropometrik ölçümleri içeriyordu. Yazarlar, tamamlanmış haftalarda gebelik yaşı için doğum ağırlığı, uzunluk ve baş çevresi için cinsiyete özgü düzleştirilmiş eğriler geliştirdiler. Olsen eğrileri, 41 ila 50 haftalık postmenstrüel yaş arasındaki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çocuk büyüme standartlarını da gösterecek şekilde güncellendi (81).

2013 yılında Fenton ve Kim, Olsen tarafından kullanılan veri seti de dahil olmak üzere gelişmiş ülkelerden 6 popülasyona dayalı çalışmadan elde edilen verileri birleştirmek için sistematik bir inceleme ve meta-analiz gerçekleştirdi (82). 22 ila 40. gebelik haftalarında doğan yaklaşık 4 milyon bebekten alınan antropometrik ölçümler, ağırlık, uzunluk ve baş çevresi için cinsiyete özgü eğrilere dahil edildi. Dikkat çekici bir şekilde, ağırlık eğrilerini ve baş çevresi/uzunluk eğrilerini geliştirmek için farklı popülasyonlar kullanıldı. Olsen eğrilerinin aksine, revize edilmiş Fenton eğrilerinin x eksenini, gerçek gebelik yaşını haftalar ve günler (tamamlanan haftalara karşı) olarak gösterir. Ek olarak, Fenton eğrisinin benzersiz bir özelliği, term bebekler için WHO standartlarıyla bağlantılı olduğu için, adet sonrası 36 ila 50 haftalık yaş arasındaki istatistiksel düzeltmedir. Yazarlar, fetal büyüme eğrilerini, doğumdan 50 haftalık postmenstrüel yaşa kadar takip edilen 977 erken doğmuş bebekten elde edilen doğum sonrası boylamsal büyüme eğrileri ile karşılaştırdılar (PreM büyüme çalışması) (2). 40 haftalık gebelikte fetal ve longitudinal preterm büyüme eğrileri arasında bir ayrılma olduğunu belirtmiş olup fetal eğriler, 37 ila 40 haftalık postmenstrüel yaş arasında hafif bir aşağı doğru yörünge sergilerken, preterm bebek eğrileri bu dönemde yukarı doğru devam eden bir eğim gösterdi. Yazarlar daha sonra fetal büyüme eğrilerini WHO bebek eğrileriyle grafiksel olarak bağlamak için bir dizi istatistiksel varsayımda bulundu. Bunu yaparak, 37 ila 40 haftalık postmenstrüel yaş arasındaki yüzdeliklerin eğimi, 50 haftada DSÖ yüzdelikleriyle aynı hizaya gelecek şekilde arttı. "Düzleştirilmiş eğimler", PreM büyüme çalışmasının uzunlamasına preterm bebek büyümesi ile aynı eğimi izledi (2). Şekil 2.4, 2.5 kızlar ve erkekler için 2013 yılında revize edilen Fenton büyüme eğrilerini göstermektedir.



Şekil 2.4: Kızlar için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi



Şekil 2.5: Erkekler için 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrisi

2016'da Boghossian ve ark.ları, 22-29. gebelik haftalarında doğan bebekler için doğum ağırlığı ve baş çevresi için yeni dönem öncesi büyüme eğrileri yayınladılar (83). Eğriler, Vermont Oxford Network' ün (VON) 852 ABD merkezindeki doğuştan, tekiz bebeklerden alınan veriler kullanılarak geliştirilmiştir. Eğrilere katkıda bulunan bebek örnekleri, 22 ve 23. gebelik haftalarında doğan daha fazla sayıda bebeğin dahil edilmesine izin veren

Olsen, Fenton ve ark.ları tarafından kullanılan örneklerden daha yeniydi. Olsen intrauterin büyüme eğrileri ile karşılaştırıldığında, Boghossian eğrileri daha aşağıya doğru inmektedir ve eğriler arasında mutlak farklar daha küçüktür. Eğriler arasındaki fark, muhtemelen Boghossian ve diğerleri tarafından kullanılan örnek popülasyona daha küçük bebeklerin (22-23 haftalık gebelik) dahil edilmesiyle ilgilidir (84).

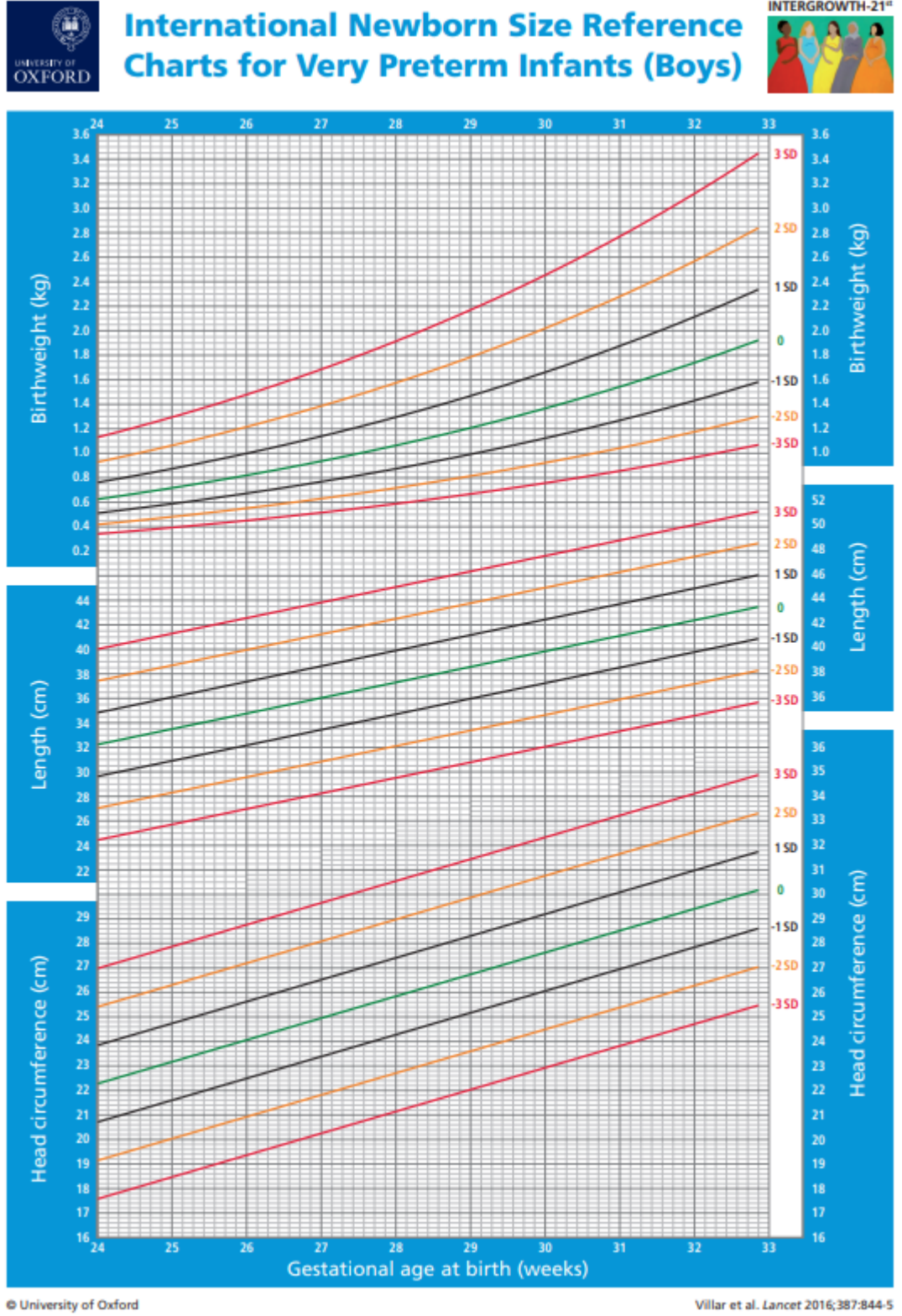
2019'da Aris ve arkadaşları, ülke çapında 2017 ABD doğum veri setini kullanarak güncellenmiş bir doğum ağırlığı-gestasyonel yaşa göre referans yayınladılar (85). Yazarlar, tekli canlı doğumlardan 3 milyondan fazla doğum ağırlığından alınan kesitsel verileri birleştirdi; bunların %7,5'i 22 ila 37 gebelik haftasında doğmuştu. Önceki ABD gebelik yaşına göre doğum ağırlığı referansları, gebelik yaşını tahmin etmek için son adet dönemini kullanmıştır. Aris ve arkadaşları tarafından güncellenmiş referans, gebelik yaşının daha doğru olması amacıyla ek olarak obstetrik tahminleri de kullandı (85). Bununla birlikte, bu referans yalnızca ağırlıkla sınırlıdır.

Klinisyenler, preterm bebeklerin doğum sonrası büyümesini izlemek için intrauterin büyüme referanslarının kullanılmasının sınırlamaları olduğunun bilincinde olmalıdır. İntrauterin büyüme referansları, fetüslerin doğdukları zamana kadar "sağlıklı" bir şekilde büyüdüğünü varsayar, gerçekte erken doğuma katkıda bulunan faktörler doğumdaki boyutu olumsuz etkileyebilir (86). Doğumdaki boyutu fetal boyut için bir gösterge olarak kullanarak, daha düşük ağırlıkları tercih eden bir seçim önyargısı vardır (87). Fetal büyümeyi kısıtlayabilecek bebek ve maternal faktörlerin en aza indirildiği gelişmiş ülkelerden türetilen çok büyük veri kümeleri kullanılarak bu önyargı hafiftetilmiştir. Önerilen hedef büyüme fetal boyutsa, alternatif bir yaklaşımın gebelik sırasında ultrasona dayalı fetal ölçümler kullanılarak geliştirilen büyüme eğrilerinin kullanılması olabileceği ileri sürülebilir. Bu tür fetal büyüme eğrileri mevcuttur (88). Bununla birlikte, ultrasonografi kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesi yalnızca gerçek ağırlığın bir tahminidir, bu nedenle ölçüm hatalarına tabidir. Ek olarak, ultrasonografi kullanarak fetal uzunluğu tahmin etmek zordur ve lineer büyüme, preterm postnatal büyümenin önemli bir bileşenidir (89).

2.4.1.2.2. Intertgrowth-21 Doğumda Boyut Standartları ve Referansları

Intergrowth -21 (The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century) çalışmasının amacı, uluslararası fetal ve neonatal boyut ve büyüme standartlarını geliştirmektir. Bu hedefi gerçekleştirmek için, Intergrowth -21, zamanında doğan bebekler için WHO çocuk büyüme standartlarını oluşturmak için kullanılan WHO kuralcı yaklaşımını izleyen bir dizi proje yürütmüştür (90). Intergrowth-21 doğumda boyut eğrileri 2015 yılında yayınlanmış ve 33 ila 37 haftalık gebelikte doğan preterm bebekler için bir dizi standart ve 24 ila 32. haftada doğan preterm bebekler için bir dizi referans türetilmiştir. Doğumdaki boyut standartları Intergrowth-21st Yenidoğan Kesitsel Çalışmasından geliştirilmiş olup araştırmacılar, fetal büyüme geriliği riski düşük olan sağlıklı hamile kadınlardan doğan bebekleri topladı ve antropometrik ölçümleri doğumdan sonraki 12 saat içinde ölçtüler. Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı, uzunluk ve baş çevresi için uluslararası cinsiyete özgü eğriler yayınladılar. Intergrowth-21 doğumdaki boyut eğrileri, yaklaşık 1.000 bebekten oluşan bir örnekten toplanan verileri içerir. Eğriler 33. gebelik haftasında başlar ve 42 haftalık postmenstrüel yaşta WHO büyüme standartlarını tamamlar (91). Katı kohort seçim kriterleri nedeniyle, erken doğumların, özellikle aşırı erken doğumların sayısı çok azdı. Bu nedenle, Intergrowth-21 araştırmacıları, orijinal kohortu, bozulmuş fetal büyüme (sigara içme ve şiddetli maternal obezite hariç) için bazı risk faktörlerine sahip annelerden doğan bebeklerle (n = 408) destekledi ve daha küçük gestasyon haftalarına ait boyut eğrilerinin yayınlanması mümkün oldu. 24. gebelik haftasında başlayan eğriler referans (standart değil) olarak kabul edilir, çünkü en düşük gebelik yaşlarında çoğu gebelik bazı risk faktörlerine sahiptir ve doğum sonrası uygulamalar daha az standardize edilmiştir (92) (Şekil 2.6, 2.7).

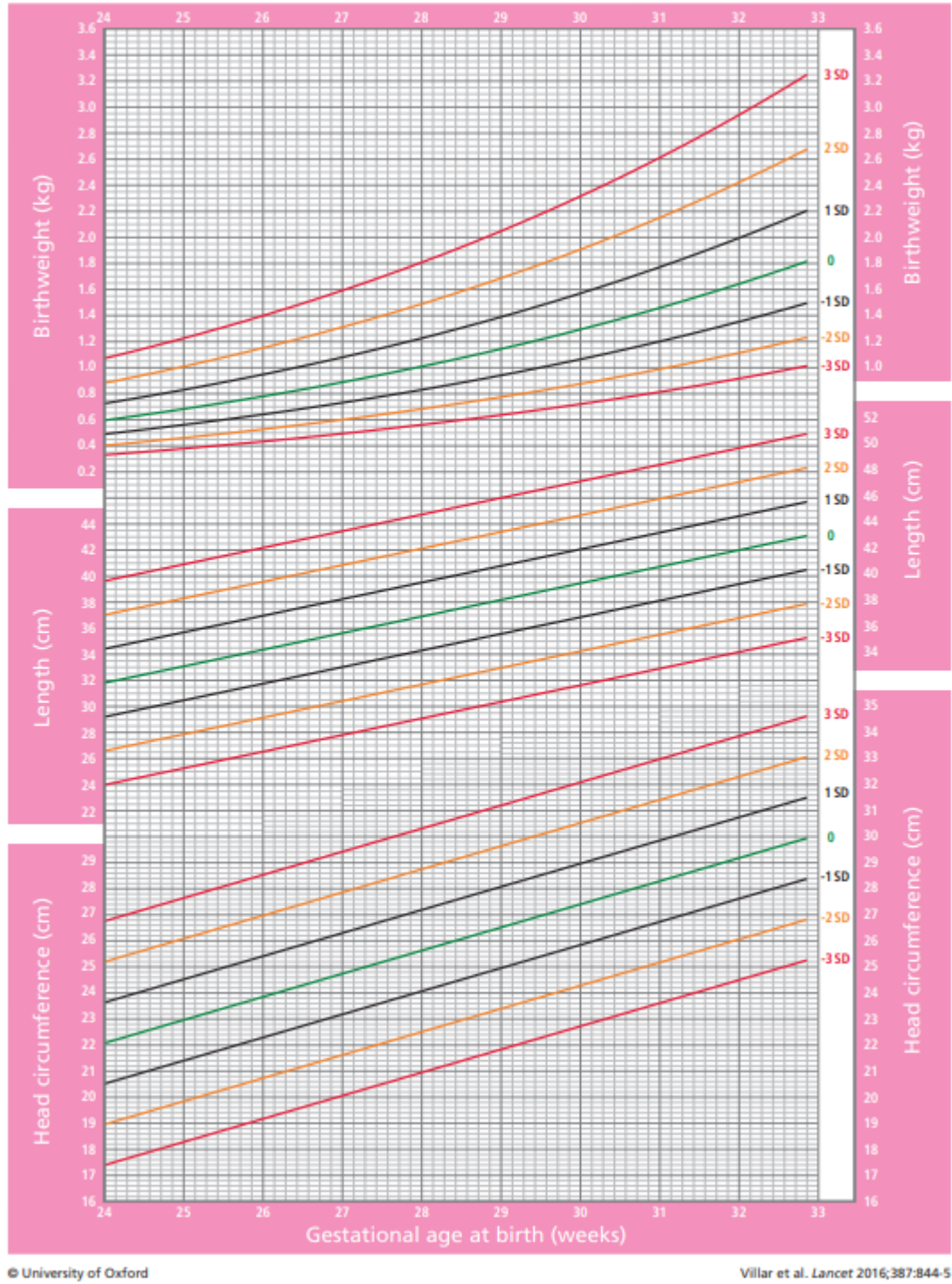
Intrauterin büyümeyi gösteren, Intergrowth-21 eğrilerinin amacı, ırk/etnik köken veya coğrafi konumdan bağımsız olarak doğumdaki boyutun sınıflandırması için uluslararası standartlar sağlamaktır. Intergrowth-21'e göre doğum sonrası boylamsal büyüme izleme amacıyla doğumdaki boyut eğrilerinin kullanımını doğru değildir. Doğumdaki boyutun statik değerlendirmesinin (uterustaki büyümeyi temsil eder) ve uzunlamasına erken büyümenin farklı klinik araçlar kullanılarak değerlendirilmesi gerekir (93).



Şekil 2.6: Erkek ve aşırı prematüre bebekler için Intergrowth-21 referans büyüme eğrisi (94-96)



International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants (Girls)

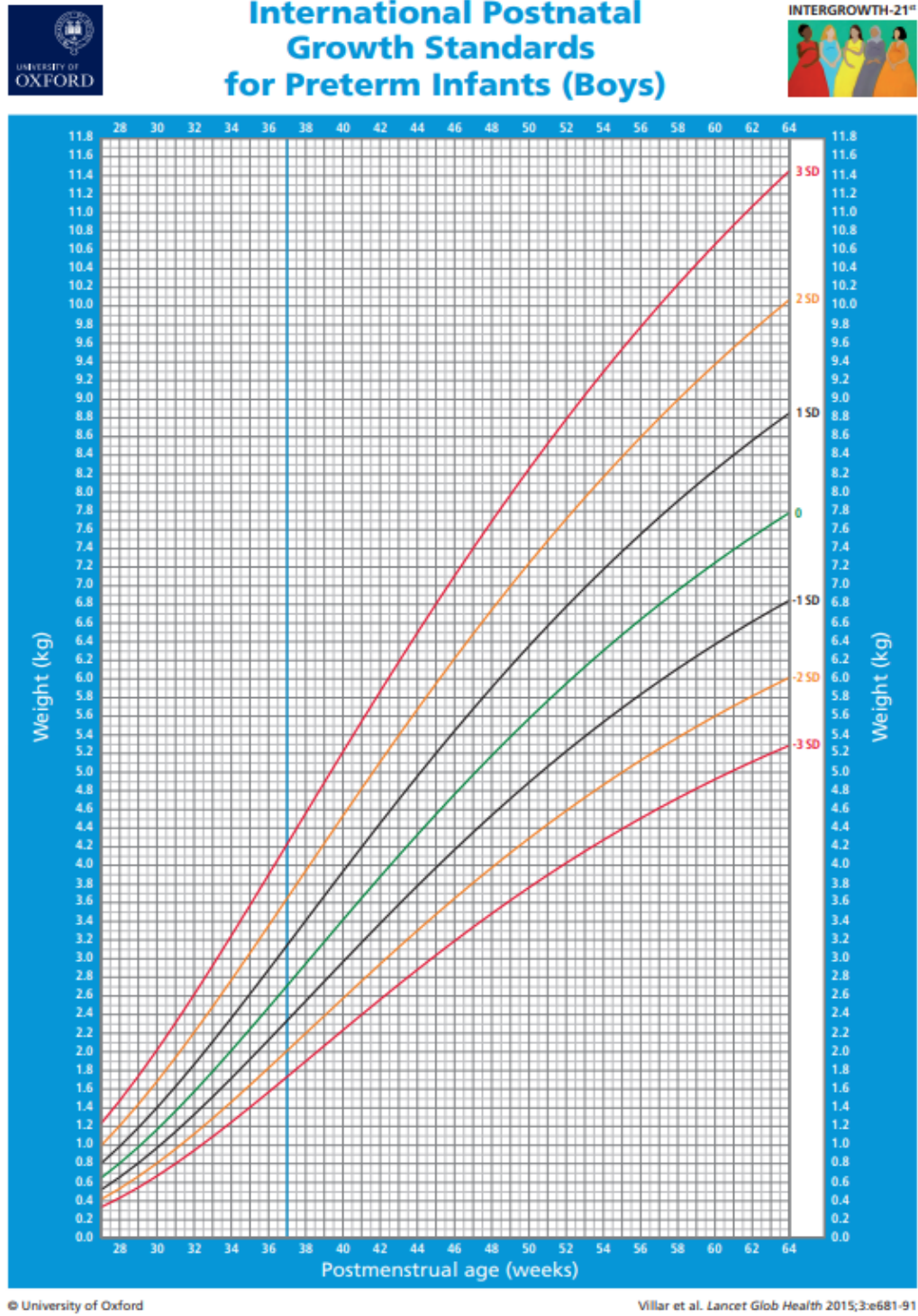


Şekil 2.7: Kız ve aşırı prematüre bebekler için Intergrowth-21 referans büyüme eğrisi (94-96)

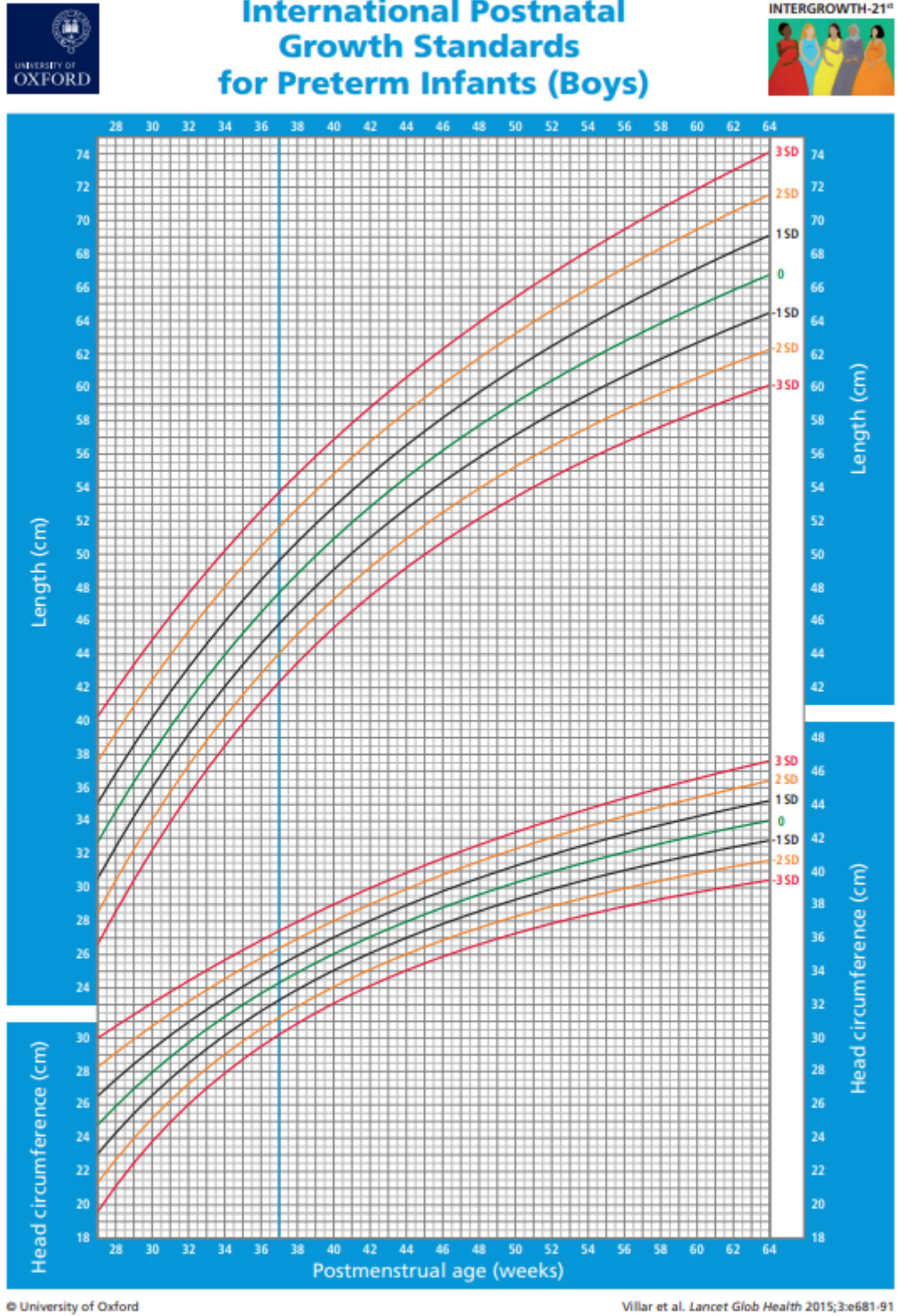
2.4.1.2.3. Preterm Postnatal Büyüme Standartları

Intergrowth-21 erken doğum sonrası büyüme eğrileri yeni bir konsepte dayanmaktadır: erken doğmuş bebeklerin doğum sonrası büyümesi için büyüme hedefi, fetüs yerine "sağlıklı" erken doğmuş bebeklerin büyümesi olmalıdır (93). Bu nedenle, sağlıklı fetüsün büyümesini eşleştirmeye çalışmak ulaşılamaz ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde zararlı kardiyometabolik sonuçlara yol açabilir (92). Preterm postnatal büyüme eğrileri standart olarak geliştirilmiştir. Eğriler, "sağlıklı" erken doğmuş bebeklerden oluşan bir kohorttan ileriye dönük olarak alınan tekrarlanan ölçümler kullanılarak oluşturulmuştur. Intergrowth-21 örnekleminin alındığı kohort, birinci trimester ultrasonografisine (n = 4.607) dayanan güvenilir gebelik tarihlendirmesine sahip düşük riskli sağlıklı hamile kadınları katı seçim kriterleri ile dahil etmiştir. Bu kohorttan 26 ila 37 haftalık gebelik (n¼4201) arasında doğan tüm canlı tekil bebekler, nihai preterm postnatal büyüme eğrilerini oluşturan preterm postnatal takip çalışması için uygun bulunmuştur (97). Çalışmanın ileriye dönük tasarımı, fetal büyümeyi etkileyebilecek perinatal faktörlere (örn. Preeklampsi, maternal diyabet) maruz kalan bebeklerin dışlanmasına izin vermiştir. (98) Doğumdan sonra, son kohorttaki erken doğmuş bebekler, ağırlıklı olarak güçlendirilmiş anne sütü ile beslenmeleri içeren kanıta dayalı bakım alıp nekrotizan enterokolit, kronik akciğer hastalığı, sepsis veya büyümeyi etkileyebilecek herhangi bir doğum sonrası durum gibi komplikasyonlar gelişen bebekler çalışma dışı bırakılmıştır (97). Bu çalışma sonucunda oluşturulan preterm postnatal standartların eğrileri, intrauterin büyüme eğrilerinden daha aşağıdadır, en büyük farklılıklar daha düşük gestasyonel yaşlarda doğan bebeklerde gözlenir (Şekil 2.8,2.9, 2.10, 2.11). Intergrowth-21 eğrilerinin kullanımı ile EUBG tanı insidansının azalacağını belirtilmektedir.

Tabo 2.7'de farklı büyüme eğrilerinin özellikleri ele alınmıştır.



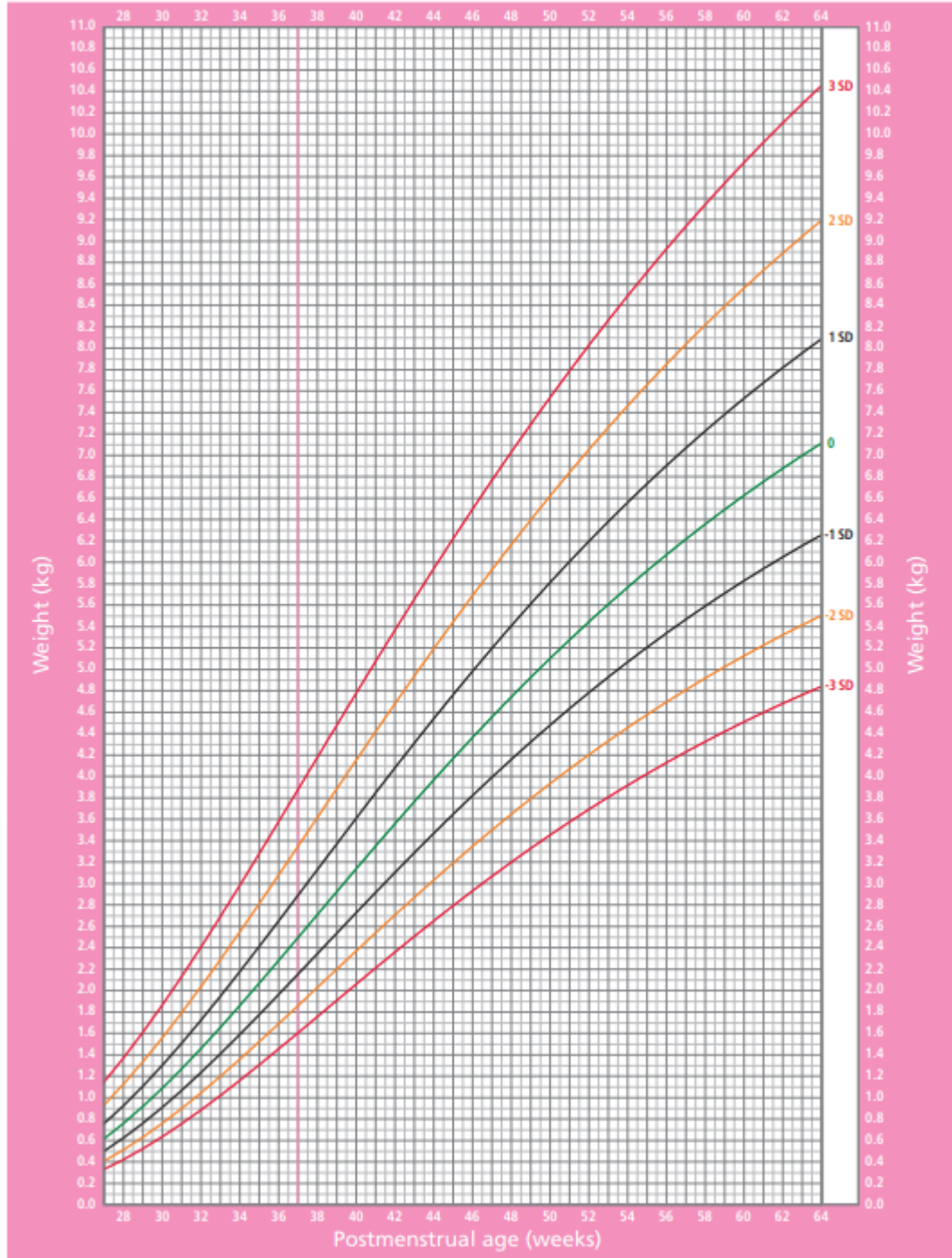
Şekil 2.8: Prematüre erkekler için ağırlığa özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları (96, 99)



Şekil 2.9: Prematüre erkekler için boya ve baş çevresine özgü Intergrrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları (96, 99)



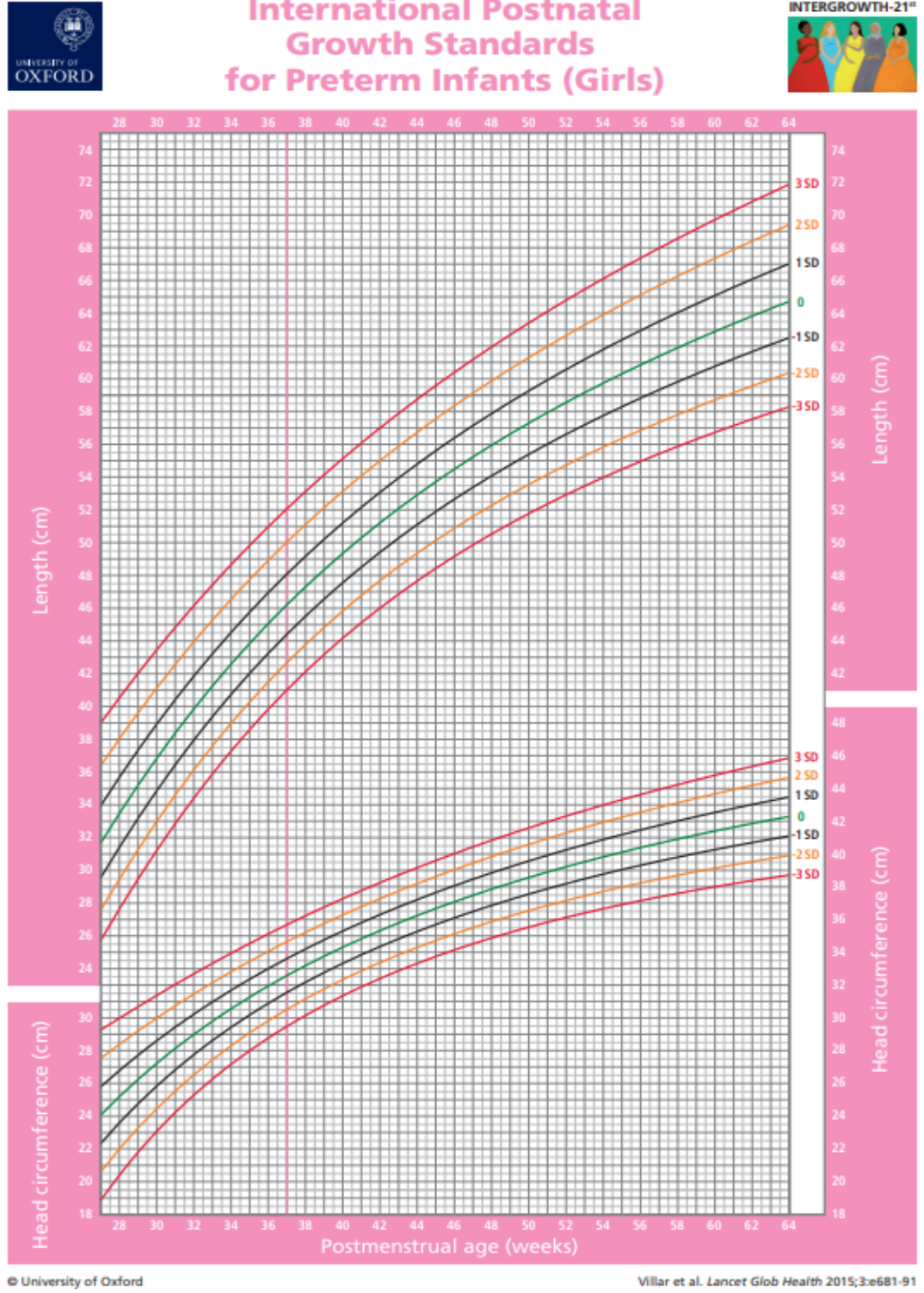
International Postnatal Growth Standards for Preterm Infants (Girls)



© University of Oxford

Villar et al. Lancet Glob Health 2015;3:e681-91

Şekil 2.10: Prematüre kızlar için ağırlığa özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları (97)



Şekil 2.11: Prematüre kızlar için boya ve baş çevresine özgü Intergrowth-21 uluslararası postnatal büyüme standartları (97)

2.4.1.3. Boylamsal Büyüme İzleme

Prematüre bebeklerin doğum sonrası büyümesini izlemenin birincil amacı, beslenme desteğini ayarlamak için büyüme değişikliklerinin (örneğin büyüme durumundaki düşüş veya hızlanma) zamanında tespit edilmesidir. Büyüme değişikliklerini teşhis ve tedavi etmemek kötü sonuçlara neden olabilirken büyümeyi iyileştirmek için hedeflenen müdahaleler sonuçları iyileştirebilir. Fetüsün rahimde nasıl büyüdüğü ve erken doğmuş bebeğin doğum sonrası nasıl büyüdüğü, her ikisi de ileriye dönük olarak sağlığı etkiler. Bu nedenle, zaman içindeki büyümeyi değerlendirmek, doğumdaki boyutu, fetal büyümeyi temsil eden boyutu ve doğum sonrası büyümeyi temsil eden daha sonraki bir zaman noktasındaki boyutu içerdiği için en değerli klinik bilgiyi sağlar. Bu bağlamda, EUBG'nin geleneksel tanımının (yani doğum sonrası ağırlığın 10. persantilin altında olması) 2 önemli sınırlaması vardır. Birincisi, zaman içinde uzunlamasına bir büyüme değerlendirmesi yerine tek bir zaman noktasında ölçülen boyutun kesitsel bir değerlendirmesidir. İkincisi, tipik olarak term-eşdeğer yaşta veya taburcu olurken ölçülür. Bu nedenle, doğumdaki boyutla temsil edilen intrauterin büyümeyi dikkate almamaktadır (100-102). Sonuç olarak, daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin YYBÜ'den çıktıklarında EUBG olarak sınıflandırılmaları daha olasıdır. Örneğin, doğumda ilk yüzdelik dilimde (SGA) başlayan, ancak YYBÜ'de terme eşdeğer yaşa kadar uygun şekilde dokuzuncu persentile kadar büyüyen bir bebek, doğumdan sonra bebeğin vücut ağırlığı yüzde 9 artmış olduğu halde bile EUGR olarak sınıflandırılır.

Daha önce belirtilen sınırlamaların üstesinden gelmek için, klinisyenler doğum sonrası büyümenin izlenmesi için büyüme yörüngelerini (trajectory) kullanabilir. Büyüme yörüngeleri, 2 zaman noktası (örneğin, doğum ve YYBÜ'den taburcu olma) arasındaki boyut değişiminin değerlendirmeleridir. Bu nedenle, zaman içinde büyümedeki değişimi temsil ederler. Bir büyüme yörüngesi, z skor değişikliği ile temsil edilir. Persantiller yerine z skorları kullanılır, çünkü z skorları sürekli değişkenler olarak ele alınabilir. Z skor değişimi Δz skor olarak adlandırılır. Pozitif Δz skoru, büyüme durumunda bir artışı gösterirken, negatif Δz skoru, büyüme durumunda bir düşüşü gösterir. Δz skorunun sıfır olması, büyüme durumunun sabit veya değişmemiş olduğu ve bebeğin kendi eğrisi boyunca büyüdüğü anlamına gelir (103). Ek olarak, z skoru değişikliği, boyutun kesitsel değerlendirmelerinden

daha uzun vadeli sonuçlar için daha iyi tahmin yeteneğine sahiptir (104-107). Bu nedenlerden dolayı, tek bir zaman noktasında ölçülen belirli z skorunun veya yüzdelik dilimin değerlendirilmesine göre zaman içindeki z skoru değişimi tercih edilir. Buna göre, son kılavuzlar, EUBG'yi belirlemek ve belgelemek için ağırlık, uzunluk ve baş çevresinde z skor değişikliğinin birincil göstergeler olarak kullanılmasını önermektedir (108). Önemli olarak, doğum sonrası büyüme başarısızlığını kategorize etmek için z skoru değişikliği kullanılırken, doğumdan itibaren z skorundaki düşüşün “anormal” olarak kabul edildiği bir sınır seçilmelidir. Literatürde çeşitli sınır değerleri önerilmiştir. Büyüme yörüngelerine göre doğumdan itibaren yaşa-göre-ağırlık z skorunda 1,0 SD'den daha büyük bir düşüş ekstrauterin büyüme geriliği olarak kabul edilir (109).

Tablo 2.7: Büyüme eğrilerinin özellikleri

	OLSEN ET AL (81, 110)	FENTON AND KIM (82)	BOGHOSSIAN ET AL (83)	ARIS (85)	INTERGROWTH- 21ST SIZE AT BIRTH CHARTS (92)	INTERGROWTH- 21ST VERY PRETERM SIZE AT BIRTH CHARTS (91)	INTERGROWTH- 21ST PRETERM POSTNATAL GROWTH STANDARDS (92)
Amaç	Tanımlayıcı referans	Tanımlayıcı referans	Tanımlayıcı referans	Tanımlayıcı referans	Standart referans	Tanımlayıcı referans	Standart referans
Metod	İdari veri kümesi	6 veri kümesinin sistematik incelemesi ve meta-analizi	İdari veri kümesi	2017 doğum veri kümesi	Fetal büyüme geriliği olmadan düşük riskli gebeliklerin seçimi ile uluslararası çok merkezli prospektif çalışma		
Antropometrik ölçümler	Klinik veri	Klinik veri	Klinik veri	Doğum belgesi verileri	Standartlaştırılmış veriler		
Verilerin konumu	33 eyalete bağlı 248 hastane	Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, Avustralya, İskoçya ve Kanada	Vermont Oxford Ağına bağlı 852 hastane	Amerika Birleşik Devletleri	Brezilya, İtalya, Umman, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Hindistan ve Kenya		
Veri toplama yılları	1998–2006	1991–2007	2006–2014	2017	2009–2014		
Gebelik haftası	23–41 hafta	22–40 hafta	22–29 hafta	22–42 hafta	33–43 hafta	24–32 hafta	27–37 hafta

Genel Bilgiler

Gestasyonel yaş tahmini	Neonatalog tarafından yapılan tahmin		İlk üç aylık ultrason, anne tarihleri ve / veya bebek değerlendirmesi		Anne karnındaki doğum öncesi ultrasonografiye dayalı obstetrik ölçümler veya eğer mevcut değilse, doğum sonrası fizik muayenelere dayalı bir neonatoloğun tahmini	En iyi obstetrik tahminler	14. Gebelik haftasından önceki ultrasonografi			
Yaş hassaslığı	Tamamlanan haftalar		Haftalar ve günler		Haftalar ve günler	Tamamlanan haftalar	Tamamlanan haftalar	Tamamlanan haftalar	Tamamlanan haftalar	
Gebelik yaşına göre örneklem büyüklüğü	<37	<32	<37	<32	19-22	22-37	33-37	24-32	<37	<32
ağırlık	257,855	12,011	3,986,456	58,484	156,587	257,026	1022	408	201	12
Boy	257,855	12,011	175,573	23,802	-	-	1014	408	201	12
Baş çevresi	257,855	12,011	175,573	23,802	156,587	-	1016	408	201	12
Ek özellikler	Hayatta kalan YYBÜ’de takip edilen bebekler		36 -50 arasında eğrilerin düzeltilmesi Olsen popülasyonunu da içerir		Irka özel eğriler altgrup infantlarından genellendi	<18 yaş olan anneler hariç ttuldu.	Fetal veya maternal büyüme kısıtlılığına yol açacak faktörler dışlandı.	Bazı fetal büyümeyi etkileyebilecek faktörler kabul edildi.(sigara kullanımı ve obezite hariç)	Fetal veya maternal büyüme kısıtlılığına yol açacak faktörler dışlandı.	

2.5 EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ

2.5.1. EUBG Tanımı

Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG), kısıtlılığı ya da postnatal büyüme yetersizliği gibi farklı adlarla anılan bu kavram sıklıkla taburculuktaki antropometrik ölçümlerin (vücut ağırlığı başta olmak üzere, boy, baş çevresi) standart büyüme eğrilerine göre <10 . persentilin altında olması ve/veya $<-1,28$ z skorunun altında olması olarak ifade edilmektedir (111, 112). Ancak son kılavuzlar, EUBG'yi belirlemek ve belgelemek için ağırlık, uzunluk ve baş çevresinde z skor değişikliğinin (Δ z skor) birincil göstergeler olarak kullanılmasını önermektedir (108). Buna göre de farklı z skor değişikliklerinin EUBG tanısında kullanılması gündeme gelmiş, en son rehber ve yayınlarda Δ z skorunda baz alınan büyüme eğrisine göre -1 standart sapma olması EUBG için, -2 standart sapma olması ağır EUBG için tanımlanmıştır.

2.5.2. EUBG İnsidansı

Ekstrauterin büyüme geriliğinin insidansı konusunda farklı merkezler tarafından yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada, 1000 gram altında doğan prematürelerin taburculuk sırasında %89'unun ağırlıklarının %10 persentil altında kaldığı gösterilmiştir (113). NICHD verilerine göre, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %97'si, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ise %99'u, düzeltilmiş 36. haftaya geldiklerinde 10. persentilin altında kalırlar (114). Ehrenkranz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise pretermli hastanedeki izlemleri boyunca takip edilmiş ve taburculukta (postnatal 36. haftaya veya 2000 gr'a ulaştıklarında) çoğunun vücut ağırlığının %10 persentilin altında olduğu belirlenmiştir (115).

2003 yılında Clark ve arkadaşları; 124 YYBÜ'ne ait, 23-34 GH'ları arasındaki 24,371 prematüre bebekte EUBG insidansını ağırlık, uzunluk ve baş çevresi için sırasıyla %28, %34 ve %16 olmak üzere oldukça sık olarak değerlendirmiştir. Aynı çalışma gebelik yaşı ile doğum ağırlığının azalması sonucunda EUBG sıklığının arttığını çok net göstermiştir (112). Postmenstruel yaşa göre ağırlığı 10 persantilden daha az taburcu olan bebeklerin yüzdesi, 23 haftada doğan bebeklerde %71 iken, 34 gestasyonel haftasında doğanlarda %23'e kadar düşmüştür (112).

2008 yılında Japonya da yapılan çalışmada ise ağırlık, uzunluk ve baş çevresi için EUBG insidans oranları %57, %49 ve %6 idi (116). Shan ve arkadaşlarının 2009'da Çin de yaptığı çalışmada ağırlığa göre değerlendirildiğinde EUBG'nin genel insidansı %56,8 bulunmuştur (117). Yine EUBG'nin yüksek olarak saptandığı Etiyopya'da Gidi ve arkadaşları prematürelerde EUBG insidansını %86 olarak bulmuşlardır (118).

İsrail'de yapılan 23-32 gestasyonel haftalar arasında doğmuş ve postmesntruel yaşa göre 40 hafta ve öncesinde taburcu edilmiş 13.531 ÇDDA prematüre bebeğin dahil olduğu çalışma da 1091 (%8,1) bebek ağır EUBG, 4800 bebek ise (%35,5) hafif EUBG olarak tanımlanmıştır (119) .

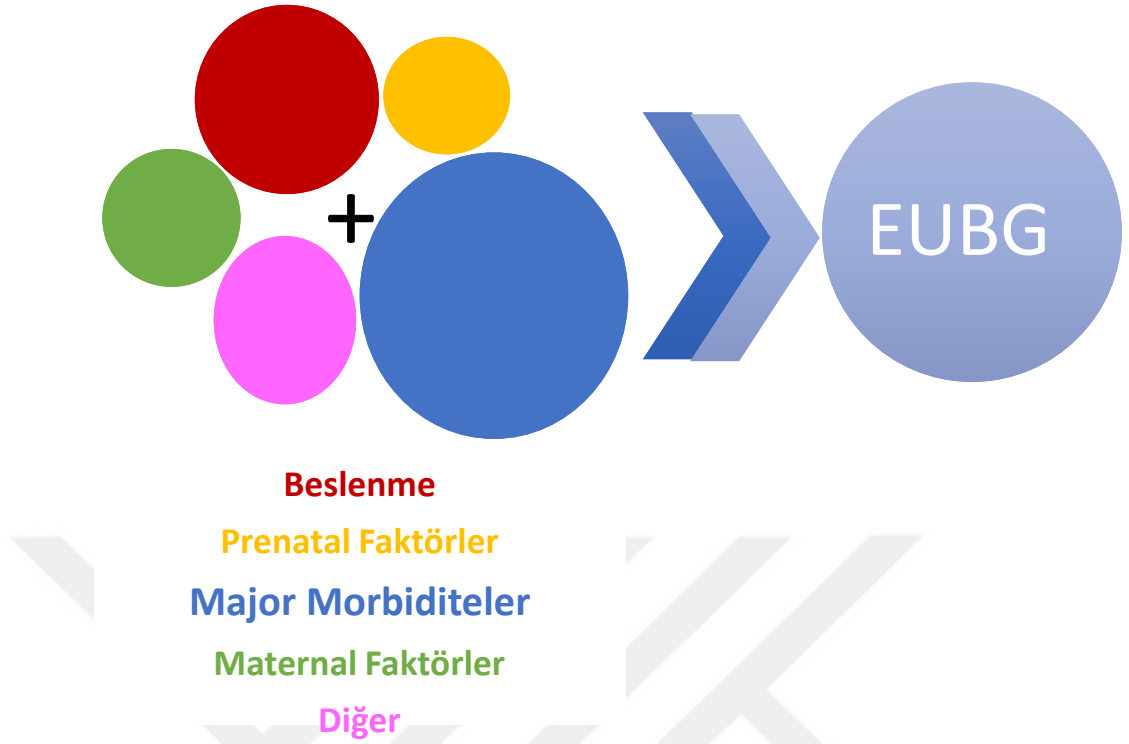
Vermont Oxford Network veri tabanındaki 2000-2013 yılları arasında 501 ile 1500 g arasında doğum ağırlığına sahip olan 362.833 bebeğin tarandığı çalışmada 2000'den 2013'e kadar taburculukta EUBG olan bebeklerin yüzdesi %64,5'ten %50,3'e düşmüştür; ağır EUBG olan bebeklerin yüzdesi ise %39,8'den %27,5'e gerilemiştir (111).

Ülkemizde ki son verilere bakıldığında 2017 yılında Şenol ve arkadaşları tarafından yayınlanan 1500 g altı ya da 33 haftanın altındaki 109 bebeğin izlendiği başka bir çalışmada ise EUBG sıklığı %75 olarak saptanmıştır (120). 2018 yılında Kavurt ve ark. çalışmasında Diyarbakır'da <32 hafta ve <1500 gr olan 124 bebekte EUBG sıklığı %37'dir (128). Yine Tüzün ve ark. İzmir'de <32 hafta olan pretermelerde yaptığı çalışmada ise EUBG sıklığı %40,2 saptanmıştır (192) .

EUBG tanımlarındaki farklılıklar, farklı ünite ve protokollerin varlığı, kullanılan referans standartları, çalışılan popülasyonların farklılığı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırırsa da doğum sonrası büyümenin zayıf olmasının özellikle ÇDDA bebekler için ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir.

2.5.3. Ekstrauterin Büyüme Geriliğine Neden Olan Faktörler

Ekstrauterin büyüme geriliği tüm bebekler için bir önemli bir sorun olmakla beraber prematüre doğan bebeklerde term doğanlara göre daha sık gözükür ve prematüre doğan bebeklerde oluşabilecek morbiditeler EUBG insidansını ve şiddetini artırır.



Şekil 2.12: Prematüre doğan bebeklerde EUBG'ne yol açan faktörler

2.5.3.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar Distres Sendromu (RDS)' un temel nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan ise tip 2 alveollerden salınan ve alveollerin yüzey gerilimini azaltan fosfolipidden zengin bir maddedir (121). Eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur. RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar. Otuzuncu gebelik haftasından önce doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde %60-80, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir (122). Sürfaktan eksikliği genel olarak ya sürfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşamamasına veya sürfaktan üretimi ve fonksiyonunda çok önemli olan tip II pnömositlerin işlevlerinin bozulmasına bağlıdır. 24. gebelik haftası ile, akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşmaya başlar. RDS klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit

edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir (123).

İnvaziv ve non invaziv mekanik destek ihtiyacı gerektirebilen bu tablo; hava kaçaklarına, hipotansiyona ve EUBG'ne de neden olmakta ve antenatal steroid uygulamaları ile çoğu prematüre bebekte engellenebilmektedir (124, 125). 2016 Avrupa Konsensus Rehberi; erken doğum tehdidi olan ve <34GH'dan küçük tüm gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermektedir (123). 2017 yılında yapılan sistematik derlemede de pretem doğum riski olan gebelere 23 1/7 hafta ile 34 6/7 haftalarında antenatal steroid uygulanmasının RDS gelişimini belirgin azalttığı gösterilmiştir (126). Antenatal steroidlerin kullanımının yaygınlaşması sonucunda prematüre bebeklerde RDS görülme sıklığı ve mortalite azalmış; fakat yaşam oranlarının artmasıyla BPD (Bronkopulmoner Displazi) sıklığı artmıştır (127).

RDS gelişen prematürelere; patofizyolojinin temelindeki sürfaktan maddesinin ekzojen olarak akciğere verilmesi, oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. 2016 Avrupa Konsensus Rehberi; hedef saturasyonu %90-94 arasında tutmak için eğer; ≤ 26 GH daki bebeklerde $> \%30$, > 26 GH bebeklerde $> \%40$ fiO_2 ihtiyacı varsa erken dönemde surfaktan kullanımını önermektedir. Surfaktan kullanımının; ventilasyon ilişkili hava kaçağı sendromlarını, BPD gelişimini ve mortaliteyi azalttığı, taburculuk sonrası EUBG gelişmesine karşı önleyici olduğu kanıtlanmıştır (128, 129).

2.5.3.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD) ve İnvaziv-Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı ya da bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanan respiratuar hastalıklarının en önemlilerinden biridir. BPD gelişimi prenatal dönemden başlayarak, natal ve postnatal ortaya çıkan birden fazla faktörle ilişkilidir. BPD tanısı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak koyulur, fakat bunlar özgün bulgular değildir. Başlangıçta solunum sisteminde hiç bulgusu olmayan veya hafif olan veya bebeklerde, birkaç gün- hafta sonra solunumsal işlevlerde ilerleyici bozulma, oksijen ihtiyacında artış ile BPD gelişimi gözlenebilir. Bozulmayı tetkileyen ise akciğer enfeksiyonu veya sepsis ya da PDA'ya bağlı gelişebilecek akciğer kan akımında artış olabilir.

2001 yılında National Institute of Child Health and Human Development/ National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases tarafından oluşturulan yeni BPD tanı kriterleri, TND tarafından da kabul görmüş olup ülkemizde uygulanmaktadır (130).

Tablo 2.8: BPD tanı kriterleri

	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı >32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün – 56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + PM 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) Ek O ₂ gereksinimin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56.gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) Ek O ₂ gereksinimin olmaması
Orta BPD	PM 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksinimin olması	Postnatal 56.gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksinimin olması
Ağır BPD	PM 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56.gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PM: Postmenstrüel, PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon, N-CPAP: Nazal-sürekli pozitif havayolu basınç

BPD'ye yaklaşımda esas olan olası akciğer hasarının önlenmesidir. Prematüre bebeklerin akciğerleri işlevsel ve yapısal olarak immatürdür ve hasara açıktır. BPD gelişimindeki en önemli etki; doğum salonunda uygulanan solunum desteği esnasında oluşan akciğer hasarı kaynaklıdır. Bu nedenle, mümkün olan en az solunum desteği ile yeterli gaz alış-verişinin sağlanması BPD'nin önlenmesindeki temel stratejidir. Bunun için kullanılabilecek yöntemler nCPAP ve noninvaziv pozitif basıncılı ventilasyon (NIPPV)'dur. Bu hastalar için doğum salonundan itibaren düşük O₂ ve basınç (FiO₂ = %21-30 ve PEEP = 5-8 cmH₂O) ayarları amaçlanmalı, hedef O₂

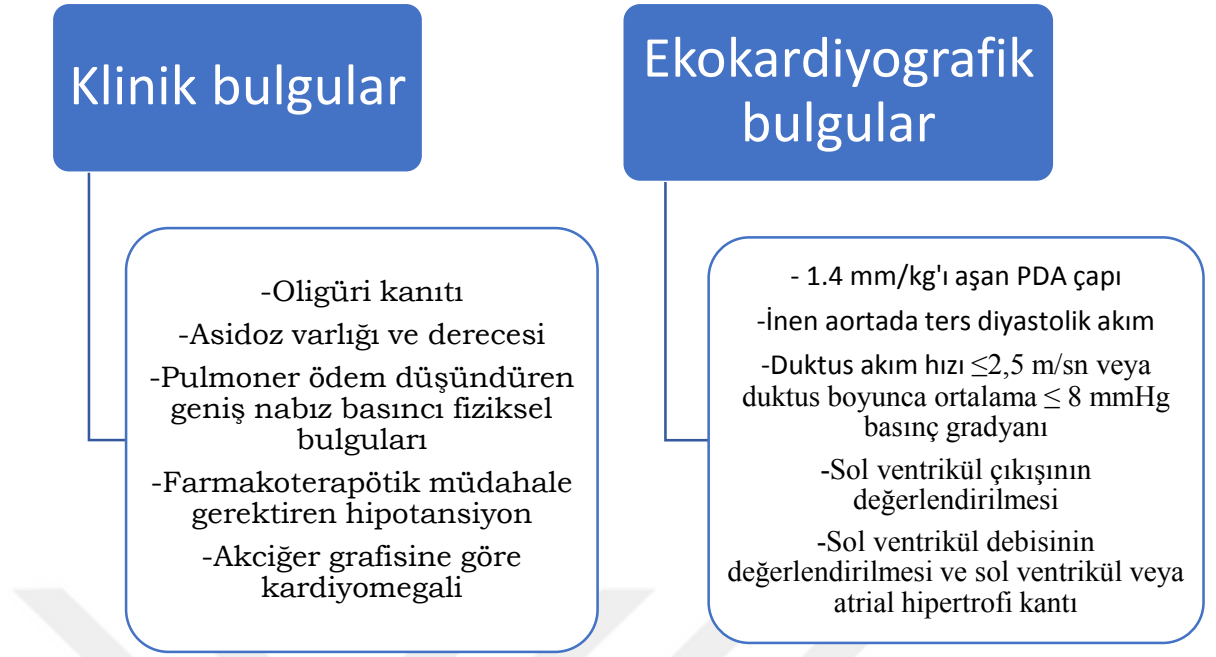
düzeylerine göre arttırılmalı, PEEP ise 8 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde olmalıdır. Bu şekilde fizyolojik duruma en yakın koşullar sağlanırken; volüt travma, barotravma, atelektotravma engellenebilir ve surfaktan aktivasyonu en iyi şekilde sağlanabilir. Bazı hastalar için noninvaziv solunum desteği yetersiz kaldığı için entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmak durumunda kalırlar. İmmatür alveollerin hacim yetersizliği veya aşırı gerilmesine bağlı hasar oluşabileceğinden, eğer invazif ventilasyon gerekiyorsa son yıllarda “tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon” yaygın olarak tercih edilmektedir. Entübe izlenen prematüreler için mümkün olan en kısa zamanda ekstübasyon denenmeli ve MV süresinin kısaltılması amaçlanmalıdır. Tüm noninvaziv solunum desteği yöntemlerinin ekstübasyon başarısını arttırdığı bilinmektedir. (131) MV sırasında hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınmak gerekir. PaCO₂ değerinin 45-60 mmHg arası olması hedeflenmelidir (132) .

Çeşitli düzeylerde solunum desteği, enfeksiyon kontrolü, sıvı tedavisinin yönetimi, uygun kalori ve protein alımını sağlayacak şekilde beslenme ve steroidler BPD yaklaşımında kullanılmaktadır (132). BPD, EUBG ve nörolojik gelişim geriliğine sebep olabilmektedir. Ancak BPD tedavisinde kullanılmakta olan steroidlerin de yan etkisi olarak EUBG görülmekte, kısa ve uzun vadede nörolojik gelişim kısıtlanabilmektedir (133).

2.5.3.3. Patent duktus arteriozus (PDA)

Patent duktus arteriozus, intrauterin dönemde pulmoner arter ve aort arasındaki açıklığın doğumdan sonra da devam etmesidir. Düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı PDA riskini artırır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (DA <1500 g), PDA insidansı yaklaşık yüzde 30'dur (114).

PDA tanısı genellikle karakteristik klinik bulgularından şüphelenilerek yapılsada, hemodinamik anlamlı/tedavi gerektiren PDA tanısını koyabilmek, şiddetini sınıflandırmak ve tedavi kararını verebilmek için pratikte hem klinik bulgular hem de ekokardiyografik ölçümler kullanılır (134).



Şekil 2.13: PDA klinik ve ekokardiyografik bulguları (134-136)

PDA'nın prematüre bebeklerde BPD, akciğer ödemi, NEK, kalp yetmezliği, İVK gelişme riski ile mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacını arttırdığı gösterilmiştir (137, 138). Bunların sonucu olarak da EUBG gelişme riskini artırmaktadır. 2019 yılında Min Lee ve arkadaşları tarafından 2799 ÇDDA infantın tarandığı çalışmada EUBG gelişen grupta PDA sıklığı gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede artmış olarak bildirilmiştir (124).

2.5.3.4. İntraventriküler Kanama (İVK) ve Periventriküler Lökomalazi (PVL)

Germinal matriks 24-34. gebelik haftalarında belirgin olup, glial hücrelerin üretimini ve serebral kortekse göçünü sağlayan, yaygın ve hızlı proliferasyon göstermesi nedeniyle de oldukça fragil immatür vasküler bir yapıdır. Prematürenin önemli morbiditelerinden biri olan periventriküler/intraventriküler kanamalar (PV/İVK), en sık germinal matriksten kaynaklanmaktadır. PV/İVK' da en önemli risk faktörleri prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır (139). PV/İVK sıklıkla postnatal ilk hafta içinde, bunların da büyük çoğunluğu ilk 72 saatte gelişmektedir (140). Yenidoğanlarda PV/İVK tanısında, hasta başı kolay ve çabuk uygulanabilirliği, ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle öncelikle kraniyal ultrasonografi (US) incelemesi tercih edilmektedir (141) .

İleri derecede prematürite ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %25 kadar görülen İVK'nın, mental retardasyon, serebral palsy, hidrosefali hatta psikiyatrik bozukluklar gibi önemli sonuçları olabilmektedir. Prematüritenin artıp doğum ağırlığı azalması, transport, RDS ve mekanik ventilasyonla ilişkili durumlar, PDA gibi faktörler İVK riskini arttırırken, antenatal steroidlerin kullanımı, geç kordon klemplenmesi, sürfaktan uygulamasının İVK için koruyucu olduğu görülmüştür (134, 142, 143). Ciddi İVK'nın (Papil sınıflamasına göre evre 3 ve 4) EUBG (vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ve nörolojik gelişim geriliği için risk faktörü olduğu bilinmektedir (144).

Tablo 2.9: İVK'da Papile Evrelemesi (144)

Evre I	Germinal matrix içine kanama
Evre II	Lateral ventrikül dilatasyonu olmaksızın, Lateral ventrikül içi kanama
Evre III	Lateral ventrikül içine kanama ve ventrikül dilatasyonu
Evre IV	Parankim içi kanamayıda içeren Lateral ventrikül içi kanama

2.5.3.5. Nekrotizan Enterekolit (NEK)

Enteral beslenme, YYBÜ'nde yatan prematüre bebeklerde gelişimi ve büyümesi açısından çok önemli olmakla beraber prematüre bebeklerin gastrointestinal sistem immatüritesi nedeniyle de kritik bir konudur. Özellikle 28 GH'ından erken doğan (aşırı preterm), ADDA ve SGA bebekler, enteral beslenme için yüksek risklidir (145). Nekrotizan enterokolit, prematüre bebeklerin yaşam oranlarının artmasıyla daha sık karşılaşılan, enteral beslenme sonrası bağırsağın akut iskemik ve inflamatuvar nekrozudur. Kanıtlara dayalı güncel öneriler minimal enteral beslenmeye erken başlayıp, bebek tolere ettiği sürece güvenli ve hızlı arttırmışlarla tam enteral beslenmeye ulaşılması yönündedir. Ancak beslenme intoleransı ve NEK, bu hedefin önünde duran ve YYBÜ'ndeki mortalite ve morbiditelerde artışa neden olan önemli bir sorundur (146).

NEK bağırsak duvarında mukoza, submukoza ya da tüm katlarda inflamasyon, lokal ülserasyon ve nekrozla seyrederek; fokal, multifokal, panintestinal kanamalar yapabilir (147). NEK patogenezi birçok değişkene bağlı olup, özellikle prematüriteye bağlı yeterince gelişmemiş intestinal motilite, gelişmemiş intestinal bariyer fonksiyonu, mikrobiyal disbiyozis ve

immatür mikrobiyota ve immatür immun mekanizmalar suçlanmaktadır. NEK; inflamasyon sonrasında sepsise doğru ilerleme gösteren kısır bir döngünün meydana geldiği bir süreçtir (148). Prematüritelere özellikle gestasyon yaşı, doğum ağırlığı azaldıkça ve 5 günden uzun antibiyotik kullanımı, postnatal ilk 7 günde steroid kullanımı, indometazin tedavisi, umbilikal arteriyel kateterizasyon, MV varlığı ve genetik yatkınlık sayılabilir (149). NEK gelişen bebeklerin %90-95'i en az birkez enteral beslenmiştir. Preterm bebekler sıklıkla postnatal 2.-3. Haftalar arasında NEK tanısı alır (150). NEK gelişen vakalarının yaklaşık %70'inde ilk semptom batın distansiyonudur. Artmış gastrik rezidü miktarı, beslenme intoleransı, safralı kusma, kanlı dışkılama, peritonit bulguları gelişebilir. Ayrıca hastada hiç gastrik semptom olmadan sepsis gibi ısı düzensizlikleri, bradikardi, apne, hipo/hiperglisemi gibi non spesifik bulgularla da ortaya çıkabilir. NEK ilerledikçe batında hassasiyet, batın duvarında eritem veya ekimoz, bağırsak anslarında belirginleşme, intestinal perforasyon, peritonit ve şok tablosu ortaya çıkabilir (150).

NEK şüphesi varlığında; tam kan sayımı, biyokimya, CRP, vücut sıvılarının kültürü, gaitada gizli kan ve ayakta direkt batın grafisi (ADBG) tetkikleri planlanmalıdır. Trombositopeni, nütropeni ya da lökositoz, periferik yaymada sola kayma, koagülopati veya asidoz hastalığın ciddiyetini gösterir. Nütropeni ve trombosit sayımında ani düşme kötü prognoz göstergesidir Bağırsaktaki bu inflamatuvar süreçle ilişkili olarak hiponatremi, hipotansiyon ve asit-baz dengesizliği de görülebilir (149). NEK tanısı, evrelemesi ve izleminde radyoloji ile en güvenilir bulgular elde edilir. ADBG'de portal vende gaz varlığı ve pnömatozis intestinalis NEK için tanısal radyografik bulgulardır. Dilate bağırsak ansları, gaz azlığı ya da içi gazla dolu sabit bağırsak ansları ise erken radyolojik bulgulardır ve NEK şüphesini arttırır. Abdominal USG, Doppler USG, NIRS kullanılan diğer tanısal yöntemlerdir (151).

Nekrotizan enterekolit klinik evrelemesi Bell ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 1986'da modifiye edilerek bugün kullanılmakta olan Modifiye Bell Kriterleri oluşturulmuştur. NEK'li olguların 1/3'ü Evre IA ve IB olup yalnızca şüphelidir ve hızla düzelir. Evre I ve II sıklıkla medikal tedavi ile düzelebilmekteyken, Evre III genelde cerrahi tedavi gerektirir (152).

Tablo 2.10: NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri) (152)

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

DİK: Damar içi koagülasyon, GGK: Gaytada gizli kan

Enteral beslenme, gastrointestinal mukozayı da beslemekte, yenilenme kabiliyetini güçlendirmekte, mukozal büyüme faktörlerinin ve lokal hormonların salınımını artırarak gastrointestinal sistemin nörolojik gelişimini uyarmakta, emilim ve motilitesini düzenlemektedir (153). Dolayısıyla enteral beslenmenin mümkün mertebe devamlılığını sağlamak, gastrointestinal sistemin olgunlaşmasını desteklemek için son derece gereklidir.

NEK korkusu ile enteral beslenmeye başlamanın ertelenmesi ya da mevcut beslenmenin yavaş arttırılması, sanıldığı gibi aksine NEK'e yönelik bir koruma sağlamamakla birlikte; tam enteral beslenmeye geçme zamanını geciktirip

hastanede yatış süresini de uzatarak sepsis sıklığını arttırmakta, bebeklerde malnutrisyona yol açarak EUBG ve nörokognitif geriliklere neden olmaktadır (154, 155).

Antenatal steroidlerin kullanımı, formül mamalar yerine güçlendirilmiş anne sütünün tercih edilmesi, standardize beslenme protokollerinin uygulanması, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması preterm bebekleri NEK'ten ve NEK'in getireceği sonuçlardan korumak için önerilmektedir (152).

2.5.3.6. Sepsis

Yenidoğan sepsisi, doğumdan sonraki ilk 28 günde enfeksiyona ait sistemik bulguların görüldüğü ve kan kültüründe etkenin üretildiği klinik sendromdur ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsise ait spesifik bulguların olmaması ve nonenfeksiyöz durumların da benzer bulgulara sebep olabilmesi erken tanı ve tedavi şansını zorlaştırmaktadır. Tanıda klinik ve laboratuvar birlikte değerlendirilmelidir. Sepsis olanların hızlı tanı almasının yanında, sepsis olmayanların da ayırt edilip gereksiz tedaviden kaçınılması önemlidir (156, 157). Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermekle birlikte yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında görülür (158). Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4- 14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir. Prematüre bebeklerde mortalite daha sık görülebilmektedir (159). Erken başlangıçlı sepsis >2500 gram bebeklerde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401- 1500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir (156). Geç başlangıçlı sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, <1500 gr altı bebeklerde % 15-25 arasında saptanırken 2500 gr üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (160). 2003 yılında Radmacher ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada <29 GH ve <1.000 g doğan 221 bebek retrospektif olarak taranmış ve EUBG gelişmiş grupta sepsis sıklığı artmış olarak bildirilmiştir (161) .

Kanıtlanmış sepsiste klinik ve laboratuvar bulgular sepsis ile uyumludur ve etken izole edilmiştir; klinik sepsiste ise klinik ve laboratuvar bulgular sepsis ile uyumlu olmasına rağmen etken gösterilemez. Şüpheli sepsis, klinik belirti bulgu olsa da olmasa da bebekte risk faktörlerinin bulunması ya da izlemde sepsis düşündürecek bulguların olmasıdır. Sepsisin postnatal ilk 3 günde ortaya çıkması erken başlangıçlı sepsis, 4-30. günler arasında görülmesi geç

başlangıçlı sepsis, 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alırsa da çok geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılır (162, 163).

Erken başlangıçlı sepsis riski, erken membran rüptürü ve korioamniyonit varlığında artar. Erken başlangıçlı sepsis riskini; fetal distres varlığı, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik; geç başlangıçlı sepsis riskini ise sık kan alınması, kateter/sonda takılması, entübasyon, mekanik ventilasyon varlığı gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim ihtiyacı artırır (162, 164).

2.5.3.7. Prematür Retinopatisi (ROP)

Retina vaskülarizasyonu anne karnında genelde 40.GH'ya dek devam eder (165). Kan oksijen saturasyonunun sabit olduğu, karanlık ve dış ortamdan izole olan anne karnı, retinal gelişim için ideal ortamdır. Ancak bu gelişim tamamlanmadan doğan prematüre bebekler, yüksek miktarda oksidatif strese maruz kalır, uzun zincirli yağ asit sentez kabiliyetleri de zayıftır. Özellikle solunum desteği sırasında meydana gelen saturasyon dalgalanmalarının anjiogenez üzerindeki etkileri nedeniyle retina gelişimi risk altındadır (165, 166). Ayrıca ROP gelişme riskini artıran nedenler arasında hemodinamiyi bozan kardiyak ve solunumsal problemler, hipoksi ya da hiperoksi, hipokapni ya da hiperkapni durumu, asfiksi varlığı, hipotermi, metabolik asidoz varlığı, mekanik ventilatör tedavisinin bir haftadan uzun sürmüş olması, bronkopulmoner displazi varlığı, sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları olması, intrakraniyal kanama olması, kan transfüzyon sayısı, kan değişimi, hiperglisemi varlığı, insülin kullanımı, prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı ve çoğul gebelik sayılabilir (167). Ekstrauterin dönemde retina vaskülarizasyonun bozulması ROP olarak adlandırılmakta olup, DSÖ'nün de belirttiği üzere gelişmiş dünyada önlenabilir körlüğün başta gelen üçüncü nedenidir (166). Uzun vadede en önemlisi görme kaybı olmak üzere pek kötü sonuca sebep olabilmektedir. Prematürelerin pek çok morbiditeleri gibi, ROP da gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak görülmektedir. Hangi bebeklerin ne zaman ROP açısından taranması gerektiğine dair yaklaşım farklılıkları görülebilmekle beraber, temel anlamda Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2006 önerileri ülkemizde

kullanılmaktadır. Gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya DA ≤ 1500 gram doğan tüm bebekler ile GY >32 hafta veya DA >1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması uygundur. Tarama zamanı doğumda <27 GH’dan küçük olan bebeklerde PM 31. haftada, ≥ 27 GH olan bebeklerde ise PN 4. haftada yapılması önerilmektedir (168). Bu taramalarda tespit edilen muayene bulgularının sınıflamasında uluslararası ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) sınıflaması kullanılmaktadır (165, 168).

TND’nin 2014 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada ÇDDA prematüre bebeklerde ROP sıklığı %42, şiddetli ROP sıklığı %8,2 olarak görülmüştür (168).

Tablo 2.11: Doğumdaki Gestasyon Haftasına Göre Önerilen İlk Göz Muayenesi Zamanı (168)

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



Şekil 2.14: Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek amacıyla 3 bölgeye ayrılan zon

Tablo 2.12: ICROP Sınıflaması (168)

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

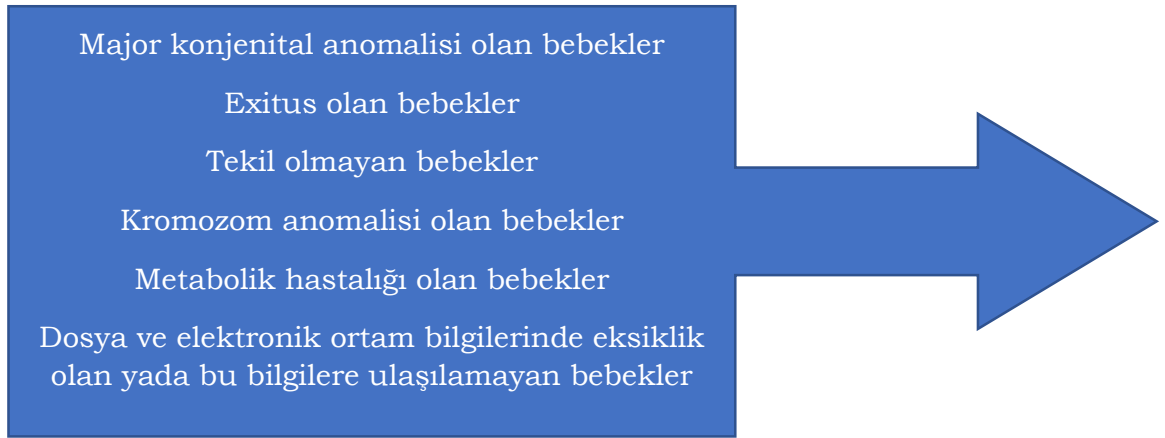
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2018 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş, gestasyon yaşı 23-<37 hafta arasında olan tüm prematüre bebeklerde iki büyüme eğrisinin (Fenton Referans Eğrileri ve Intergrowth-21 Standartları) doğumda SGA, taburculukta EUBG ve ağır EUBG'ni saptama insidanlarını karşılaştırmak, neonatal morbidite riski yüksek olan SGA bebekleri belirlemedeki farklılıklarını ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

Retrospektif, tek merkezli ve kesitsel olarak tasarlanan araştırmamıza alınan hastalara takip ve tedavi süreçleri boyunca hekimlerinin kararı dışında ekstra bir tetkik istenmemiş, işlem veya tedavi uygulanmamıştır. Araştırma protokolü, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 16/06/2021 tarihli ve 2021/0304 karar numaralı yazısı ile onaylanmıştır (**Ek A Etik Kurul Onam Formu**).

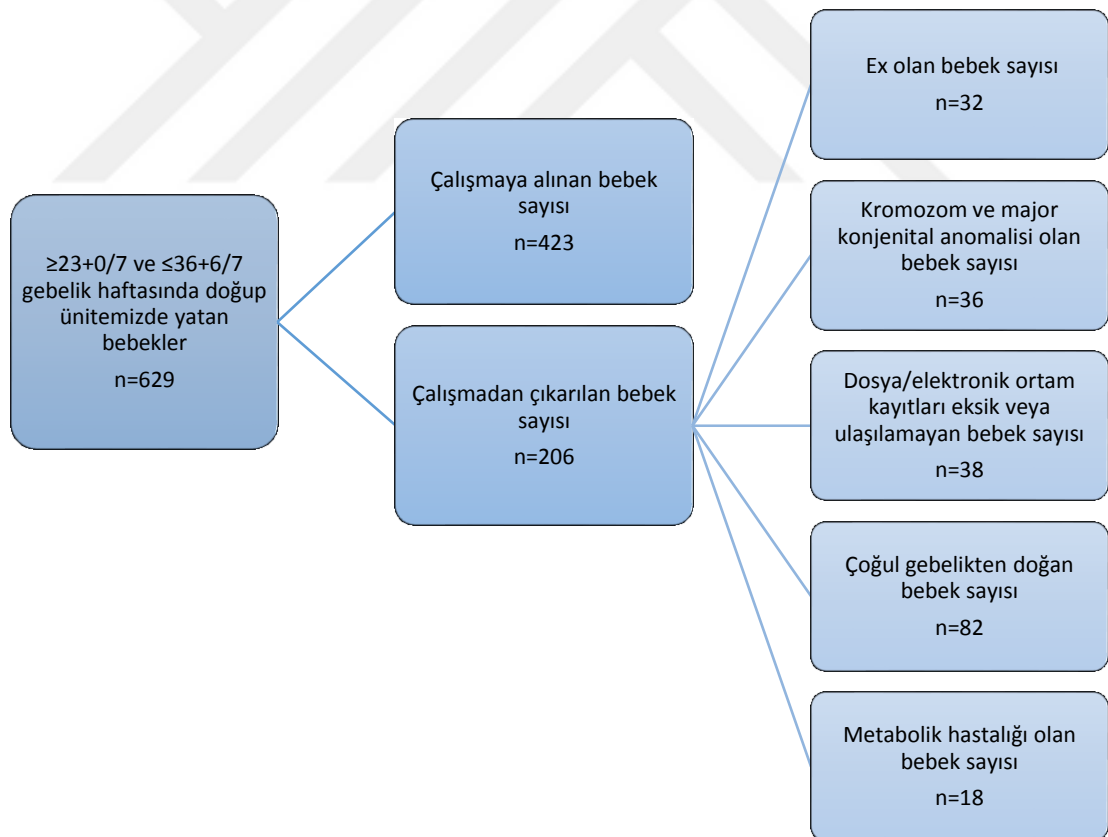
3.1 ÇALIŞMAYA ALINAN GRUBUN BELİRLENMESİ

1 Ocak 2018 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğarak ya da yaşamın ilk 24 saatinde dış merkezden sevk edilerek Yenidoğan Yoğun Bakım Ünite'mize yatırılan, gestasyon haftası 37 hafta altında olan ($\leq 36+6/7$) prematüre bebekler çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Belirtilen zaman aralığında ünitemize kabul edilen 629 hastadan 206 hasta çalışma kriterlerini karşılamadığından çalışmadan çıkarılmış ve çalışmamız 423 hasta ile tamamlanmıştır.



Şekil 3.2: Çalışma şeması

3.2 HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Verilerimiz, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi arşivinden alınan hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden (Nucleus®) elde edildi.

Bebeklerin antenatal, natal ve postnatal bilgileri (cinsiyeti, gestasyonel yaşı, antenatal steroid tedavisi, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boy ve baş çevresi, APGAR 1.dk ve 5.dk skorları), annelerine ait demografik, pregestasyonel bilgiler (yaş, hipotiroidi, hipertansiyon, sigara kullanımı, pregestasyonel diyabet, trombofili, nöropsikiyatrik hastalıkları ve diğer sistemik hastalıklar ile madde kullanımları), gestasyonel bilgileri (çoğul gebelik varlığı, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gebelik kolestazi, EMR, oligohidroamnios, koryoamnionit, plasenta yerleşim anomalileri ve diğer gestasyonel durum ve patolojileri), bebekle ilgili olan klinik uygulamalar (invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, cerrahi girişimleri, tedavileri), eşlik eden major morbiditelerin varlığı (BPD, NEK, İVK, ROP, PDA, sepsis), yatış süreleri dosyalardan ve hastane elektronik yazılımından elde edildi.

Çalışmamızdaki tüm bebeklerin antropometrik ölçümleri; Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimize ait elektronik hasta tartısı (SECA® marka) ya da 5 g hassasiyetindeki küvöz tartısı ve 0,1 cm aralıklı, esnemeyen mezura kullanılarak, klinik izlem protokolümüze uygun şekilde her bebeğin kendi bakım hemşireleri tarafından ağırlık takibi günlük, boy ve baş çevresi takibi ise haftalık olacak şekilde yapıldı.

Bebeklerin antropometrik ölçümleri (doğum, 36. GH ve taburculuktaki ağırlık, boy ve baş çevresi) dosyalarından kaydedildi. Taburculuk boy ve baş çevresi ölçümleri için o hafta ölçülen boy ve baş çevresi alındı.

3.3 TANIMLAR

Gestasyon haftası: Son adet tarihi (SAT) esas alınarak belirlendi. SAT bilinmeyen ve USG ölçümleri ile SAT arasında >2 hafta fark olan bebeklerde Yeni Ballard skorlamasına göre gestasyon haftası belirlendi (36).

Gravida-parite: Obstetrik öyküde gravida; toplam gebelik sayısını, parite ise daha önceki doğum sayısını ifade etmektedir.

Erken membran rüptürü (EMR): Doğum eylemi başlamadan önce gerçekleşen amniyotik membranın yırtılması olarak tanımlandı. Çalışmaya 18 saatten uzun süren uzamış EMR alındı (22).

Koryoamniyonit (intra-amniyotik enfeksiyon): Amniyon sıvısını çevreleyen zarların inflamasyonunu ifade eden bu durumun klinik tanısı: başka bir enfeksiyon kaynağı olmadan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş varlığı ve diğer bulgulardan (anne ve/veya bebekte taşikardi, lökositoz (steroid etkisi olmadan) ve spekulum muayenesinde uterin hassasiyet ve kötü kokulu vaginal akıntı) en az bir tanesinin daha eşlik etmesi ile konulmuştur (169).

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

Plasenta dekolmanı: Plasentanın doğum eyleminden önce uterus duvarından spontan ayrılması olarak tanımlandı (31).

Gestasyonel diyabet: Daha öncesinde olmayıp, ilk kez gebelikte ortaya çıkan diyet veya insülinle regüle olan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlandı (22).

Gestasyonel hipertansiyon (GHT): Daha önce olmayıp, ilk kez gebelikte ortaya çıkan sistolik $\geq 140\text{mmHg}$ ve diastolik $\geq 90\text{mmHg}$ seyreden kan basıncı değerleri olarak tanımlandı (22).

Preeklampsi/Eklampsi/HELLP sendromu: GHT'na gebelikte gelişen proteinürinin eşlik etmesi "Preeklampsi", Preeklampsiye nörolojik bulguların eşlik etmesi "Eklampsi" olarak tanımlandı. GHT'ye eşlik ettiği görülen hemoliz bulguları, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeninin bulunduğu HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromlu anneler de bu gruba alındı (14).

Gebelik kolestazi: Daha öncesinde olmayıp ilk kez gebelikte gelişen, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinin artış gösterdiği intrahepatik kolestaz olarak tanımlandı (14).

Antenatal steroid tedavisi: 34 GH'dan küçük prematürelde doğumdan önce 24 saat arayla uygulanan betametazon olarak tanımlandı (26).

Respiratuar Distres Sendromu (RDS): Doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkan ve bu kliniğe eşlik eden klasik hava

bronkogramlarıyla retikülonodüler buzlu cam manzarasının görüldüğü akciğer filmi özellikleri ile tanımlanmıştır (123).

Tedavi Gerektiren Patent Duktus Arteriozus (PDA): Çocuk kardiyoloji hekiminin değerlendirmesi eşliğinde Şekil 3.2’de verilen klinik ve ekokardiyografik bulgular varlığında medikal veya cerrahi tedavi başlanan hastalar kabul edilmiştir (134).

İntraventriküler Kanama (İVK): Bir radyoloji hekimi tarafından yapılan transfontanel ultrasonografide saptanan bulgularla Papile sınıflamasına göre tanımlandı (Tablo 2.9) (144). Tüm evreler çalışmaya alındı. Ağır İVK (Evre 3 ve 4) ayrıca gruplandırıldı.

BPD: Tablo 2.8 ile belirtilen tanı kriterlerine göre hafif, orta ve ağır hastalar çalışmaya dahil edildi (130).

ROP: <28. GH da doğan prematüreler PM düzeltilmiş 31. GH’da ve ≥28. GH’da doğan prematüreler postnatal 4. haftada oftalmolojik olarak taranmakta olup, taranan bu prematürelerde saptanan vazoproliferatif retinal hastalık olarak tanımlandı (168). Hastaları muayene eden göz hekimin bulguları esas alınarak, yatış süresince saptanan zon ve evre olarak en ağır ROP bulgusu kabul edildi (Tablo 2.12). Evre 2 ve üzeri çalışmaya dahil edildi.

NEK: Modifiye Bell evrelemesine göre tanımlandı (Tablo 2.10). Evre 2A ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi (152).

Sepsis: Kan kültür/ beyin omurilik sıvısı kültür pozitifliği ve eşlik eden klinik semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

SGA: Gebelik haftasına göre Intergrowth-21 ve Fenton büyüme eğrileri kız ve erkek için ayrı baz alınarak doğum ölçümlerinin z skoru < -1,28 altında olanlar SGA olarak kabul edildi (8).

Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG): Taburculuk ve doğumda ölçülen büyüme parametrelerinin (ağırlık, boy ve baş çevresi) referans ve standart büyüme eğrilerine göre z skor değerlerinin farkı delta z skor olarak tanımlandı. Delta z skor değeri < -1 ise EUBG, < -2 ise ağır EUBG olmak üzere çalışmaya alındı. Taburculuk ölçümleri z skoru <1,28 olanlar da ayrıca değerlendirildi (108).

Z skoru: Intergrowth-21 büyüme eğrileri kız ve erkek için ayrı referans alınarak doğum için <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk> ve taburculuk için

düzeltilmiş yaşa göre hesaplama yapan <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/preterm> internet siteleri kullanılmıştır.

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

İstatistiksel Veriler: Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler tanımlanırken ortalama $\pm$ standart sapma (min-max), kategorik değişkenler tanımlanırken sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Bağımsız grup karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired Sample's t-Test); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniveristesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 1 Ocak 2018 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)’nde yatarak bakım ve tedavisi yapılan, gestasyon haftası 23 hafta ve daha ileri olan 423 prematüre bebek alınmış, bu bebeklerin annelerinin demografik ve klinik özellikleri de kayıtlar incelenerek verilere dahil edilmiştir. Doğumda SGA’nın karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi için toplam 423 bebeğin verileri kullanılmıştır. Postnatal büyümenin değerlendirilmesi için ise, çalışma kriterlerine göre en az 14 gün YYBÜ’de yatan 164 bebeğin verileri analiz edilmiştir.

Çalışmaya alınan prematüre bebeklerin demografik özellikleri ve doğum bilgileri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan prematüre bebeklerin demografik özellikleri ve doğum bilgileri

		n	%
Cinsiyet	Kız	240	56,7
	Erkek	183	43,3
Gestasyon haftası dağılımı	<28	40	9,5
	28 - <32	59	13,9
	32 - <37	324	76,6
Doğum şekli	NSV ¹	79	18,7
	C/S ²	344	81,3
		Ortalama ± SD ³	Min-Maks ⁴
Gestasyon haftası		33,45±3,16	24+0-36+6
Doğum ağırlığı (gram)		2159,20±783,91	430-4260
Doğumda baş çevresi (cm)		31,29±3,40	21-44
Doğumda boy (cm)		43,75±5,17	28-57

¹NSV: Normal spontan vajinal doğum, ²C/S: Sezaryen doğum, ³SD: Standart deviasyon, ⁴Min-Maks: Minimum-Maksimum

Çalışma grubumuzu oluşturan 423 bebeğin annelerinin demografik ve klinik özellikleri ile perinatal dönemde gelişen patolojiler Tablo 4.2’de yer almaktadır.

Tablo 4.2: Annelerin demografik, klinik özellikleri ve perinatal döneme ait patolojileri

	Ortalama±SD¹	Min-Maks²
Anne yaşı (yıl)	30,7±6,0	16-55
Doğum sayısı	2,7±1,6	1-11
	n	%
Kronik hastalık	123	29,1
Gestasyonel hastalık	181	42,8
Gebelikte sigara kullanımı	27	6,4
Oligohidramnios	29	6,9
Koryoamniyonit	8	1,9
Erken Membran Ruptürü	76	18
Antenatal Steroid Kullanımı	142	33,6

¹ SD: Standart deviasyon ²Min-Maks: Minimum-Maksimum

Annelerin 123’ünde (%29,1) en az bir kronik bir hastalık saptanmıştır. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipotiroidi (n=31, %7,3), hipertansiyon (n=13, % 3,1) ve diabetes mellitus (n=12, % 2,8) olmuştur.

Annelerin %42,8’inde (n=181) en az bir gestasyonel hastalık bulunmuştur. Gestasyonel hastalıkların türüne bakıldığında preeklampsi ilk sırada yer almış (n=70, %16,5), preeklampsiyi sırasıyla GDM (n=3, %7), GHT (n=8, %1,9), gebelik kolestazı (n=7, %1,7), ve HELLP Sendromu (n=5, %1,2) izlemiştir.

Bebeklerin YYBÜ’deki ortalama yatış süresi ve bu dönemde gelişen başlıca morbiditeler ile ventilasyon uygulamaları Tablo 4.3’de yer almaktadır.

Tablo 4.3: Bebeklerin (n=423) YYBÜ’de yatış süresi, gelişen morbiditeler ve ventilasyon uygulamaları

Morbiditeler ve ventilasyon	n	%
İnvaziv ventilasyon	119	28,1
Noninvaziv ventilasyon	274	64,8
BPD	51	12,1
Evre 2 ve üzeri ROP	14	13,3
IVK	36	8,5
Evre 3-4 IVK	7	1,7
Evre 2 ve üzeri NEK	6	1,4
Tedavi gerektiren PDA	42	9,9
Kültür kanıtlı sepsis	57	13,5
	Ortalama± SD¹	Min-Max²
Yatış süresi (gün)	23,96 ±33,2	1-221

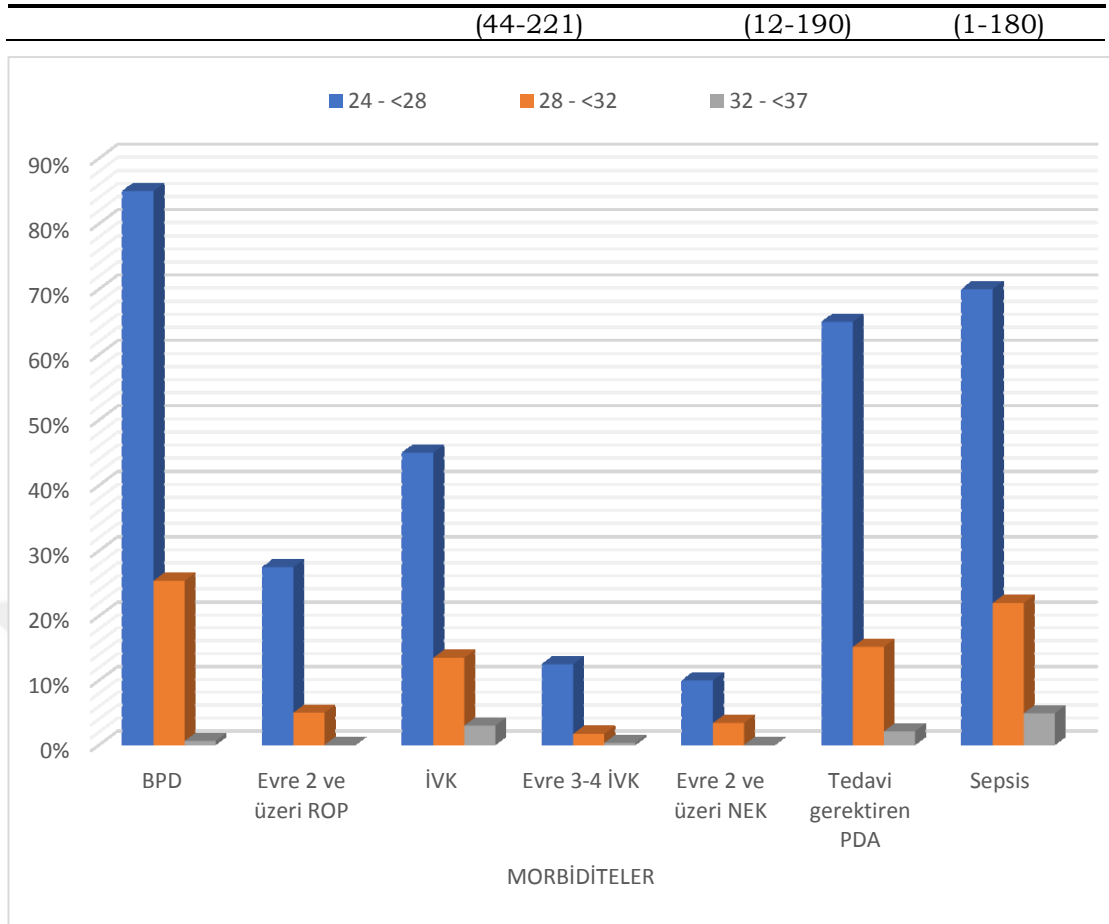
¹ SD: Standart deviasyon ²Min-Maks: Minimum-Maksimum

Bebeklerin YYBÜ’de yatış süresi ortalama 23,96 ±33,2 (min=1, max=221) gündür. İnvaziv ventilasyon uygulanan bebek sayısı 119 (%28,1), non invaziv ventilasyon uygulanan bağlanan bebek sayısı ise 274’tür (%64,8). Gelişen morbiditeler değerlendirildiğinde ilk sırada sepsis (%13,5) yer almakta, sepsisi sırasıyla BPD (%12,1), tedavi gerektiren PDA (%9,9) ve İVK (%8,5) izlemektedir.

Tablo 4.4’de ise çalışma grubu gestasyon haftasına göre üç gruba ayrılmış; YYBÜ’deki yatış süresi ile gelişen morbiditeler ve ventilasyon uygulamalarının sıklığı her grupta ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Beklenildiği gibi tüm morbiditelerin sıklığı ve invaziv ventilasyon uygulaması prematüritenin derecesi ağırlaştıkça artmıştır.

Tablo 4.4: Prematüritenin ağırlığına göre YYBÜ’de yatış süresi, gelişen morbiditeler ve ventilasyon uygulamaları

Morbiditeler ve ventilasyon	24-<28 hafta	28-<32 hafta	32-<37 hafta
n (%)	n=40	n=59	n=324
İnvaziv ventilasyon	36 (90,0)	35 (59,3)	48 (14,8)
Noninvaziv ventilasyon	40 (100)	59 (100)	175 (54,0)
BPD	34(85)	15 (25,4)	2 (0,6)
Evre 2 ve üzeri ROP	11 (27,5)	3 (5,1)	0 (0)
IVK	18 (45,0)	8 (13,6)	10 (3,1)
Evre 3-4 IVK	5 (12,5)	1 (1,7)	1 (0,3)
Evre 2 ve üzeri NEK	4 (10,0)	2 (3,4)	0 (0)
Tedavi gerektiren PDA	26 (65,0)	9 (15,3)	7 (2,1)
Kültür kanıtlı sepsis	28 (70,0)	13 (22,0)	16 (4,9)
Yatış süresi (gün)			
Ortalama ± SD			
(Min-Maks)			
	97,98±38,0	46,17±26,1	10,79±14,19

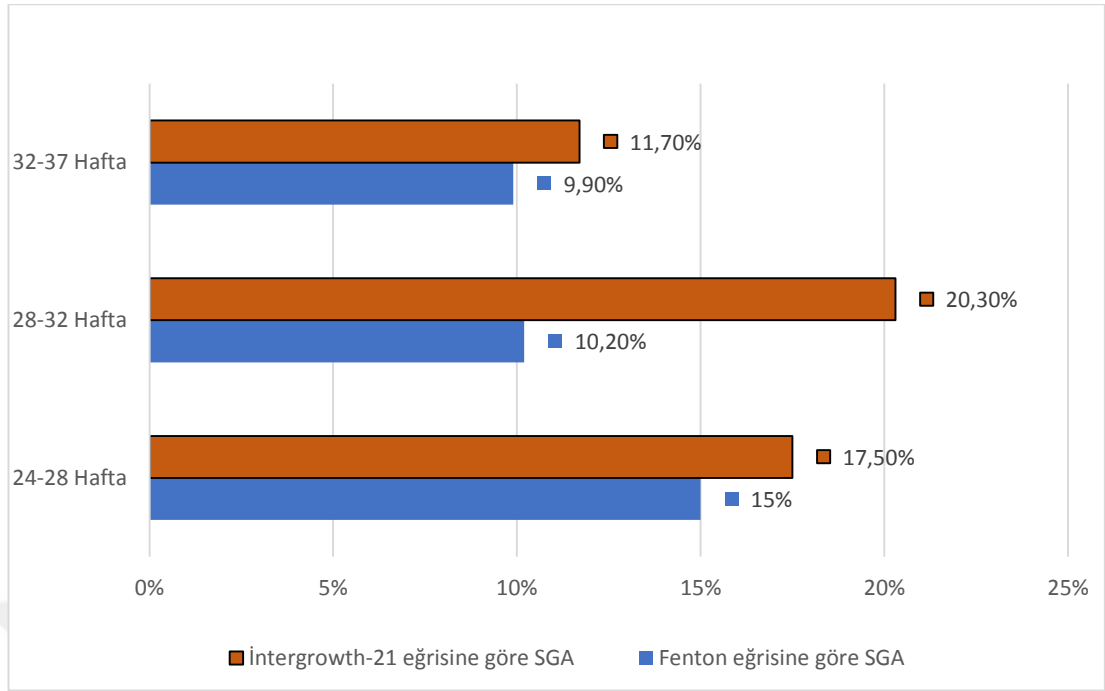


Şekil 4.1: Doğum haftalarına göre morbiditelerin oranı

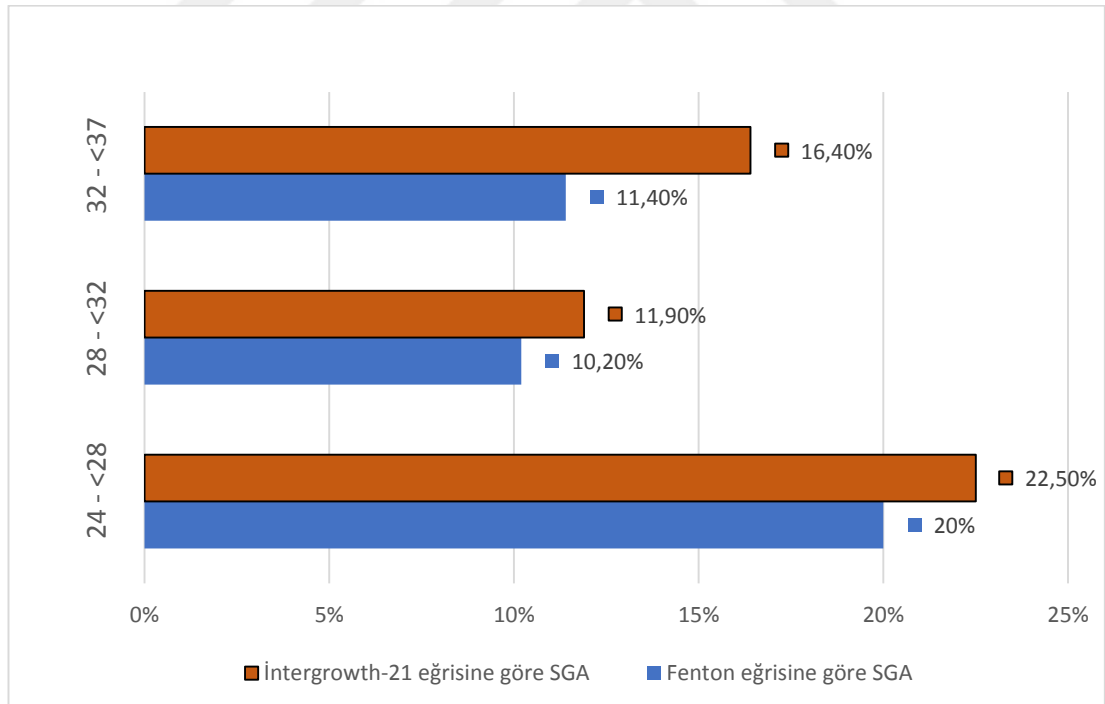
Şekil 4.1 Doğum haftalarına göre başlıca morbiditelerin sıklığını göstermektedir.

Tablo 4.5: Büyüme eğrilerine göre SGA sıklığı (n=423)

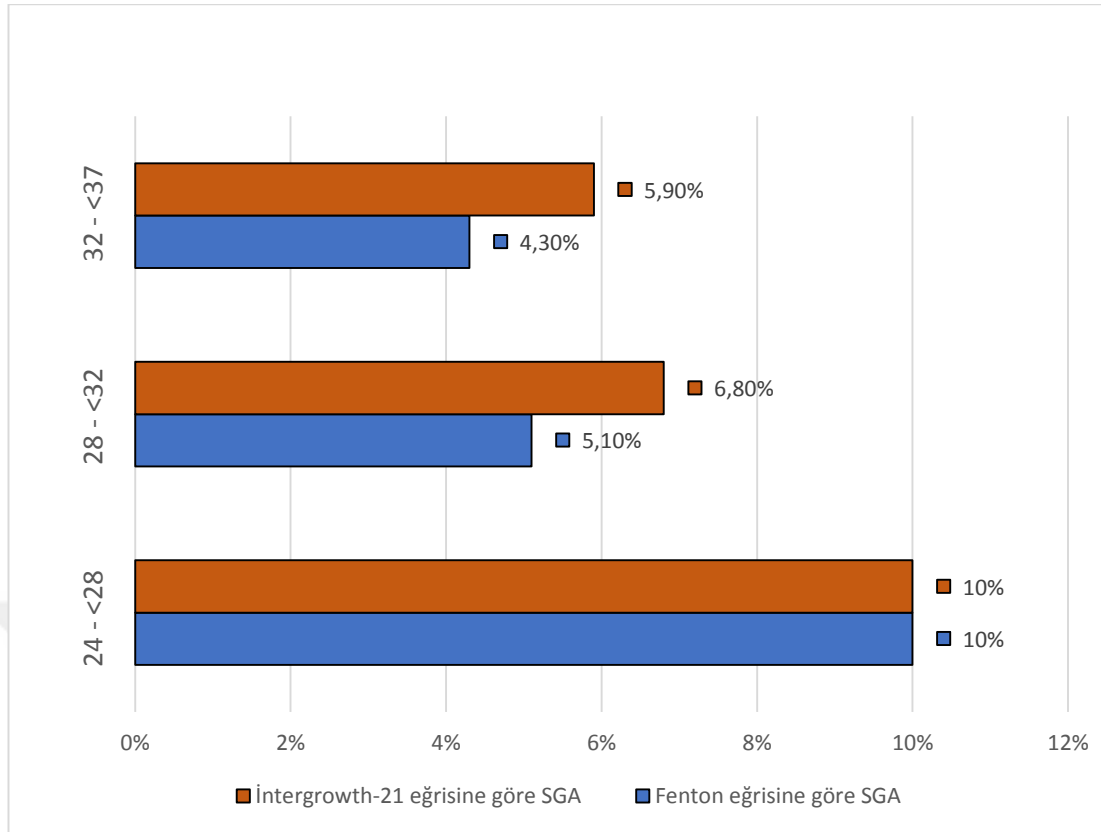
	Fenton SGA	Intergrowth-21 SGA	Her iki eğriye göre SGA
	n (%)	n (%)	n (%)
Doğum ağırlığına göre	44 (%10,4)	57 (%13,5)	42 (%9,9)
Doğumda boya göre	51 (%12,1)	69 (%16,3)	51 (%12,1)
Doğumda baş çevresine göre	21 (%5)	27(%6,4)	21 (%5)



Şekil 4.2: Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre ağırlık-SGA oranı



Şekil 4.3: Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre boy-SGA oranı



Şekil 4.4: Haftalara ve Büyüme Eğrilerine göre baş çevresi-SGA oranı

Tablo 4.5 Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerinin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi baz alınarak doğumda SGA sıklığını saptama oranlarını vermektedir. Doğumda SGA tanımında en çok kullanılan şekli ile ağırlığa göre SGA sıklığı tüm grupta Fenton büyüme eğrisine göre %10,4, Intergrowth-21 büyüme eğrisine göre %13,5 olarak saptanmıştır.

Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4 sırasıyla doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi baz alınarak hesaplanan SGA sıklığının gestasyon haftasına göre dağılımını göstermektedir..

Tablo 4.6: Gestasyon haftalarına göre Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinin SGA saptama oranları (doğum ağırlığı bazlı)

	Fenton SGA n (%)	Intergrowth- 21 SGA n (%)	P
24-<28 hafta (n=40)	6 (%15)	7 (17,5)	>0,05
28-<32 hafta (n=59)	6 (%10,2)	12 (%20,3)	<0,01*
32-<37 hafta (n=324)	32 (%9,9)	38 (%11,7)	>0,05

Tablo 4.6 doğum ağırlığı bazlı SGA sıklığını gestasyon haftalarına göre vermektedir. Görüldüğü gibi Intergrowth-21 28-32 hafta arasındaki bebeklerde SGA sıklığını anlamlı olarak daha yüksek saptamaktadır.

Postnatal büyüme geriliğinin doğru olarak değerlendirilmesi için tüm grup içinde YYBÜ’de 14 gün ve daha uzun yatan bebeklerin (n=164) verileri analiz edilmiş, bu nedenle bu subgrupta doğumda SGA oranları ayrı bir tabloda ele alınmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hastanede 14 gün ve daha uzun kalan bebeklerde SGA sıklığı (n=164)

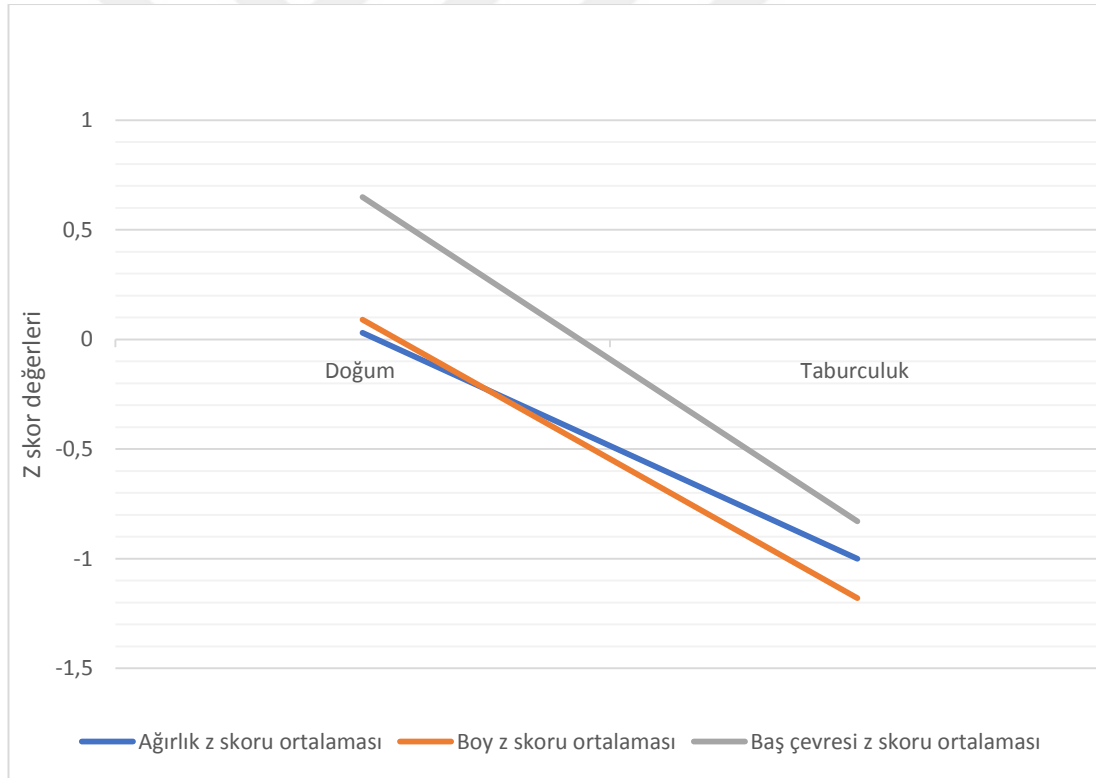
	Fenton SGA	Intergrowth - 21 SGA	Her iki eğriye göre SGA
	n (%)	n (%)	n (%)
Doğum ağırlığına göre	27 (%16,5)	35 (%21,3)	26 (%15,9)
Doğumda boya göre	29 (%17,7)	36 (%22)	29 (%17,7)
Doğumda baş çevresine göre	16 (%9,8)	19 (%11,6)	16 (%9,8)

Doğum ve taburculukta antropometrik ölçümlerin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre dağılımına bakıldığında (Tablo 4.8) Intergrowth-21 eğrisi ile saptanan SGA sıklığı: hem ağırlık hem boy ve hem de baş çevresi baz alındığında Fenton eğrisine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$). Doğum ağırlığı z skor ortalamaları açısından Fenton ($0,03\pm1,07$) ve Intergrowth-21($0,03\pm1,12$) eğrileri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,60$). Doğumdaki boy z skoru ortalaması (Fenton= $0,09\pm1,08$; Intergrowth-21= $0,02\pm1,29$) ve baş çevresi z skoru ortalaması (Fenton= $0,65\pm1,15$; Intergrowth-21= $0,57\pm1,21$) Fenton eğrisinde Intergrowth-21 eğrisine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$). Taburculuktaki ağırlık z skoru ortalaması (Fenton= $-1,00\pm1,08$; Intergrowth-21= $-0,49\pm1,19$) Intergrowth-21 eğrisinde Fenton eğrisine göre ve baş çevresi z skoru ortalaması (Fenton= $-0,83\pm1,31$; Intergrowth-21= $-0,93\pm1,70$) Fenton eğrisinde Intergrowth-21 eğrisine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$). Taburculuktaki boy z skoru ortalamaları açısından Fenton ($-1,18\pm1,39$) ve Intergrowth-21 ($-1,10\pm1,80$) eğrileri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,07$). Taburculuk ağırlık delta z skoru ortalamasına bakıldığında ağırlık delta z skoru ortalaması (Fenton= $-0,69\pm0,86$;

Intergrowth-21=-0,15±0,89) Fenton eğrisinde Intergrowth-21 eğrisine göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,01$) (Tablo 4.8)

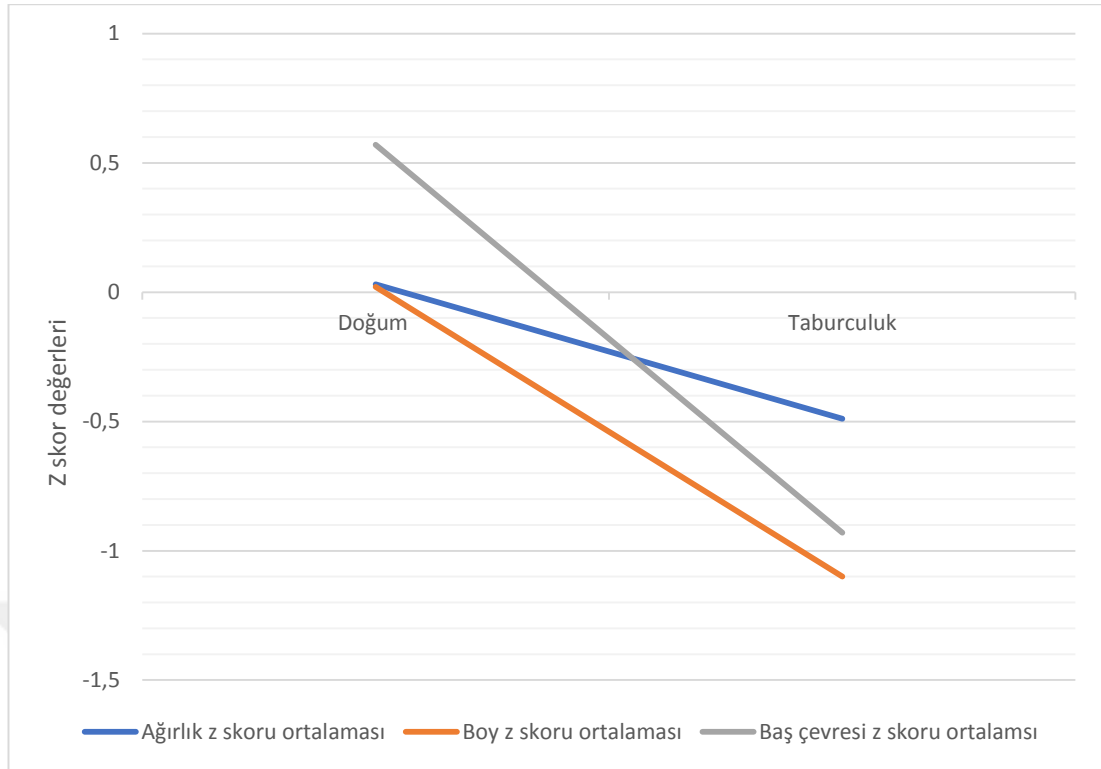
Tablo 4.8: Büyüme eğrilerine göre SGA, z skorları, z skor değişimleri

	Fenton n(%)	Intergrowth-21 n(%)	P
SGA (Ağırlık)	44 (10,4)	57 (13,5)	p<0,01*
SGA (Boy)	51 (12,1)	69 (16,3)	p<0,01*
SGA (Baş Çevresi)	21 (5)	27 (6,4)	p<0,01*
Doğum Ağırlığı z skor	Ort. ± SD 0,03±1,07	Ort. ± SD 0,03±1,12	0,60
Doğum Boyu z skor	0,09±1,08	0,02±1,29	p<0,01*
Doğum Baş Çevresi z skor	0,65±1,15	0,57±1,21	p<0,01*
Taburculuk Ağırlık z skor	-1,00±1,08	-0,49±1,19	p<0,01*
Taburculuk Boy z skor	-1,18±1,39	-1,10±1,80	0,07
Taburculuk Baş Çevresi z skor	-0,83±1,31	-0,93±1,70	p<0,01*
Delta z skor Ağırlık	-0,69±0,86	-0,15±0,89	p<0,01*



Şekil 4.5: Fenton eğrisine göre doğum ve taburculuk z skor ortalamalarının değişimi

Şekil 4.5 ve 4.6 sırasıyla Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerine göre doğum ve taburculuk z skor ortalamalarının değişimini göstermektedir.



Şekil 4.6: Intergrrowth-21 eğrisine göre doğum ve taburculuk z skor ortalamalarının değişimi

Tablo 4.9: Büyüme eğrilerine göre EUBG ve ağır EUBG sıklığı (n=164)

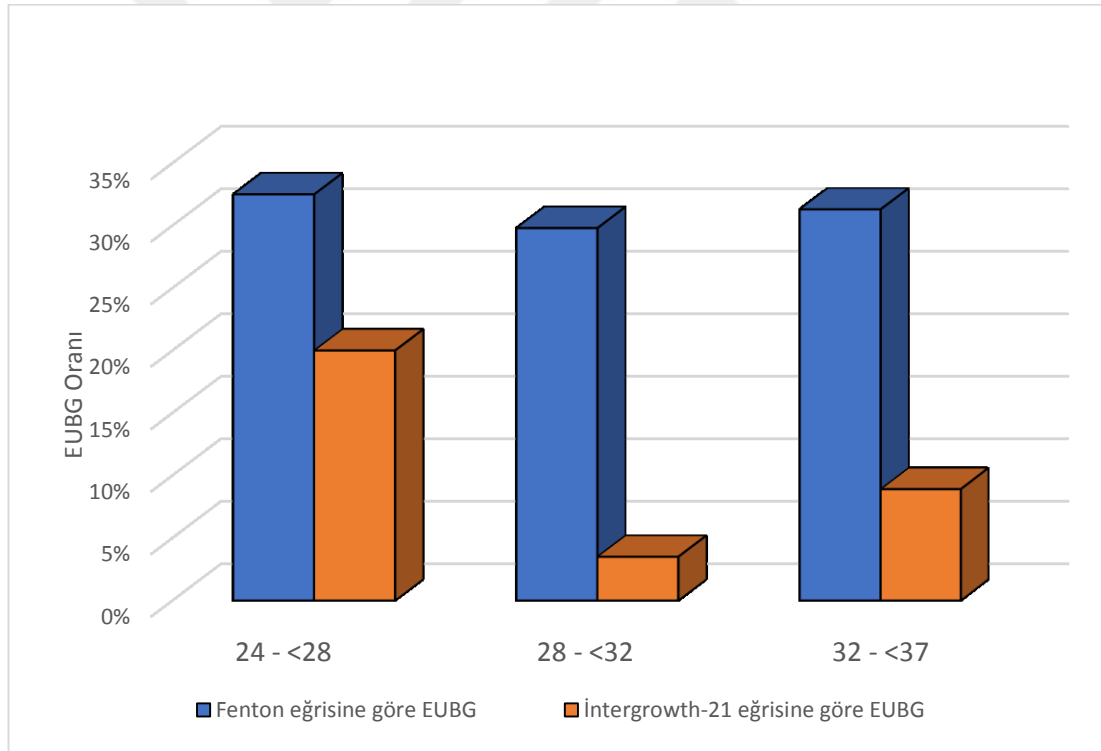
	Fenton n (%)	Intergrrowth- 21 n (%)	P
EUBG	51 (%31,1)	15 (%9,1)	<0,01*
Ağır EUBG	8 (%4,9)	2 (%1,2)	<0,01*

Tablo 4.10: Gestasyon haftalarına göre Fenton ve Intergrrowth-21 eğrilerinin EUBG ve ağır EUBG saptama oranları

	Fenton n (%)	Intergrrowth-21 n (%)	P
24-<28 hafta (n=40)			
EUBG	13 (%32,5)	8 (%20)	<0,01*
Ağır EUBG	4 (%10)	1 (%2,5)	<0,01*
28-<32 hafta (n=57)			
EUBG	17 (%29,8)	2 (%3,5)	<0,01*
Ağır EUBG	2 (%3,5)	0 (0)	<0,01*
32-<37 hafta (n=67)			
EUBG	21(%31,3)	6(%8,9)	<0,01*
Ağır EUBG	2(%3,0)	1(%1,5)	<0,01*

EUBG tanımı için taburculukta z skoru $<-1,28$ alındığında doğal olarak EUBG sıklığı yüksek bulunmaktadır. Bu tanıma göre hesapladığımızda sıklık Fenton'a göre %38,4 (n=63), Intergrowth-21'e göre %25,6'dır (n=42) ($p<0,01$).

Tablo 4.10'da YYBÜ'de 14 gün ve daha uzun süre yatan 164 prematüre bebek prematürite ağırlığına göre 3 gruba ayrılmış, hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG ve ağır EUBG oranları her grup için ayrı ayrı verilmiştir. Her üç grupta da Fenton eğrisi ile belirlenen EUBG ve ağır EUBG oranları Intergrowth-21'e göre belirgin olarak yüksektir ($<0,01$). Fenton eğrilerine göre EUBG her 3 gestasyon haftası grubunda benzer bulunmuştur (<28 hafta, $28-<32$ hafta, $32-<37$ gestasyon haftalarında EUBG sıklığı sırasıyla %32,5, %29,8 ve %31,3, $p=0,54$). EUBG Intergrowth-21'e göre değerlendirildiğinde EUBG sıklığı 28. hafta ve üzerinde azalış göstermekle birlikte istatistiksel anlama ulaşmamıştır (<28 hafta, $28-<32$ hafta, $32-<37$ gestasyon haftalarında EUBG sıklığı sırasıyla %20, %3,5 ve %8,9 $p=0,18$).



Şekil 4.7: Haftalara ve eğrilere göre EUBG oranı

Bebeğe ve doğuma ait özellikler ile maternal risk faktörlerine göre EUBG gelişimine bakıldığında (Tablo 4.11) cinsiyetler arasında Fenton eğrisine göre EUBG gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,16$). Intergrowth-21 eğrisine göre ise erkeklerde EUBG gelişim sıklığı kızlara göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,03$). Fenton eğrisi ve Intergrowth-21 eğrisine

göre sezaryen ve normal doğum arasında EUBG gelişimi açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,32$, $p=0,10$). Maternal kronik hastalık, gestasyonel hastalık, sigara kullanımı, oligohidramnios EMR, koryoamniyonit varlığı ve antenatal steroid uygulaması ile her iki eğriye göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.11: Hastanede 14 günden uzun kalan bebeklerin cinsiyet, doğum şekli ve annelerinin klinik özelliklerinin EUBG gelişimindeki etkisi

Değişkenler		Fenton			Intergrowth-21		
		EUBG(-)	EUBG(+)	P	EUBG(-)	EUBG(+)	P
Cinsiyet	Kız	55 (%72,4)	21 (%27,6)	0,16	73 (%96,1)	3 (%3,9)	0,03*
	Erkek	58 (%65,9)	30 (%34,1)		76 (%86,4)	12 (%13,6)	
Doğum şekli	NSV	7 (%53,8)	6 (%46,2)	0,32	10 (%76,9)	3 (%23,1)	0,10
	CS	106 (%70,2)	45 (%29,8)		139 (%92,1)	12 (%7,9)	
Kronik Hastalık		34 (%64,2)	19 (%35,8)	0,36	50 (%94,3)	3 (%5,7)	0,39
Gestasyonel Hastalık		70 (%70)	30 (%30)	0,70	92 (%92)	8 (%8)	0,52
Gebelikte Sigara Kullanımı		8 (%72,7)	3 (%27,3)	0,77	9 (%81,8)	2 (%18,2)	0,26
Oligohidramnios		7 (%46,7)	8 (%53,3)	0,07	12 (%80)	3 (%20)	0,14
Erken Membran Ruptürü		27 (%75)	9 (%25)	0,37	34 (%94,4)	2 (%5,6)	0,52
Koryoamniyonit		4 (%66,7)	2 (%33,3)	0,90	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0,44
Antenatal Steroid Kullanımı		78 (%72,2)	30 (%27,8)	0,20	98 (%90,7)	10 (%9,3)	0,94

Tablo 4.12: Neonatal morbiditelerin Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinde EUBG gelişimine göre dağılımı

Morbiditeler r n (%)	Fenton – Ağırlık			Intergrowth- 21 ağırlık		
	EUBG(+) n=51	EUBG(-) n=113	P	EUBG(+) n=15	EUBG(-) n=149	P
İnvaziv ventilasyon	36 (70,5)	59 (52,2)	0,02*	9 (60)	86 (57,7)	0,86
Non invaziv ventilasyon	48 (94,1)	100 (88,4)	0,39	14 (93,3)	134 (89,9)	0,67
ROP Evre 2 ve üzeri	6 (11,7)	8 (7,1)	0,36	2 (13,3)	12 (8)	0,62
İVK	16 (31,3)	17 (15)	0,01*	6 (40)	27 (18,1)	0,04*
İVK Evre 3-4	6 (11,7)	1 (0,9)	0,01*	3 (20)	4 (2,7)	0,002*
NEK Evre 2 ve üzeri	4 (7,8)	2 (1,8)	0,04*	1 (6,7)	5 (3,6)	0,04*
Tedavi gerektiren PDA	17 (33,3)	22 (19,5)	0,05*	3 (20)	36 (24,2)	0,71
Sepsis	24 (47,1)	29 (25,7)	0,007*	8 (53,3)	45 (30,2)	0,05*
BPD	21 (41,1)	30 (26,5)	0,06	9 (60)	42 (28,2)	0,01*
Yattığı gün sayısı	61,27±49,2 1	46,78±34,6 2	0,05*	83,33±57,5 5	48,06±36,7 0	0,03*
Ortalama ± SD						

Tablo 4.12 ventilasyon uygulamaları ve YYBÜ’de gelişen başlıca morbiditelerin her iki eğriye göre saptanan EUBG gelişimini nasıl etkilediğini göstermektedir. Fenton eğrisine göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı invaziv ventilasyon uygulaması, İVK, İVK evre 3-4, evre 2 ve üzeri NEK ve sepsis gelişen bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p =0,02, p=0,01, p=0,01, p=0,04, p<0,01). EUBG gelişim sıklığı tedavi gerektiren PDA gelişen ve yatış süresi uzun olan bebeklerde ise sınırda kabul edilecek şekilde yüksektir.

Intergrowth-21 eğrisine göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı ise İVK, İVK 3-4, evre 2 ve üzeri NEK, BPD gelişen ve yatış süresi uzun olan bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,04, p<0,01, p=0,04, p=0,01, p=0,03). EUBG gelişim sıklığı sepsis gelişen bebeklerde ise sınırda kabul edilecek şekilde yüksektir.

Büyüme eğrilerine göre doğumda SGA olan bebeklerde (doğum ağırlığına göre) gelişen morbiditelere ve ventilasyon gereksinimine bakıldığında Fenton’a göre SGA olan bebeklerde invaziv ventilasyon varlığı (p=0,04), noninvaziv ventilasyon varlığı (p=0,03), evre 2 ve üzeri ROP gelişimi

($p=0,002$), IVK gelişimi ($p=0,003$), BPD gelişimi ($p=0,002$) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, evre 2 ve üzeri NEK gelişimi ($p=0,06$) ve tedavi gerektiren PDA gelişimi ($p=0,06$) ise daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır.

Yine Intergrowth-21'e göre SGA olan bebeklerde noninvaziv ventilasyon varlığı ($p=0,03$), evre 2 ve üzeri ROP gelişimi ($p=0,001$), IVK gelişimi ($p=0,002$), evre 2 ve üzeri NEK gelişimi ($p=0,008$), BPD gelişimi ($p=0,007$) anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Yatış süresi de hem Fenton'a hem de Intergrowth-21'e göre olan SGA'da anlamlı derecede uzundur (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,003$).



Tablo 4.13: Fenton ve Intergrowth-21 eğrileri ile saptanan SGA varlığının ventilasyon uygulamaları ve morbiditeler üzerine etkisi

Değişken	Değişken Sayı (%) veya Ortalama± Standart Sapma																			
Ağırlık	İnvaziv ventilasyon	p	Noninvaziv ventilasyon	p	ROP Evre 2 ve üzeri	p	İVK	p	İVK Evre 3-4	p	NEK Evre 2 ve üzeri	p	Tedavi Gerekli PDA	p	Sepsis	p	BPD	p	Yattığı gün sayısı	p
Fenton SGA var	18 (%40,9)		35 (%79,5)		5 (%11,3)		9 (%20,4)		2 (%4,5)		2 (%4,5)		8 (%18,1)		8 (%18,1)		10 (%22,7)		41,75±47,21	
Fenton SGA yok	101 (%23,8)	0,04*	239 (%56,5)	0,03*	9 (%2,1)	0,002*	27 (%6,4)	0,003*	5 (%1,2)	0,11	4 (%0,96)	0,06	34 (%8)	0,05*	49 (%11,6)	0,33	41 (%9,7)	0,002*	21,90±30,60	0,009*
Intergrowth-21 SGA var	21 (%36,8)		44 (%16,1)		6 (%42,9)		11 (%30,6)		2 (%28,6)		3 (%50)		8 (%19)		11 (%19,3)		13 (%25,5)		39,98±43,74	
Intergrowth-21 SGA yok	98 (%82,4)	0,11	230 (%83,9)	0,03*	8 (%57,1)	0,001*	25 (%69,4)	0,002*	5 (%71,4)	0,23	3 (%50)	0,008*	34 (%81)	0,26	46 (%80,7)	0,16	38 (%74,5)	0,007*	21,47±30,57	0,003*

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

SGA

Fetal büyüme ve gelişme uterus, plasenta ve fetüsün oluşturduğu fonksiyonel ünitenin bir denge içinde çalışması ile gerçekleşir. Bu dengeyi bozacak bütün faktörler intrauterin büyüme geriliğine yol açabilir. İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde postnatal morbidite ve mortalite, ekstrauterin büyüme geriliği de yüksektir. Preterm doğuma neden olabilecek patolojiler düşünüldüğünde prematüre bebeklerde intrauterin büyüme geriliği ve doğumda SGA olma insidansının daha fazla olması kaçınılmazdır (41).

2010 yılında düşük ve orta gelirli ülkelerde 32.4 milyon bebeğin SGA olarak doğduğu ve tüm canlı doğumların %27'sini oluşturduğu bilinmektedir (170). Griffin ve arkadaşlarının 7 yıl içerisinde Kaliforniya'da doğan 25,899 prematüreyi kapsayan çalışmasında SGA oranı %15,2 saptanmıştır (69). 2018 yılında Portekiz'de yapılan çalışmada ise prematürelere SGA insidansı %11-18 arasında değişkenlik göstermiştir (171). Regev ve arkadaşlarının 2764 ÇDDA bebekte yaptığı çalışmada %15 oranında SGA saptanmıştır (34).

Referans alınan egride 10. persentil altında kalanların ya da z skoru $< -1,28$ olanların SGA olarak kabul edildiğini düşündüğümüzde, referans alınan büyüme eğrilerinin özelliklerine göre SGA oranlarının da etkileneceği açıktır. Fenton büyüme eğrileri çok sayıda prematüre bebeğin değerlendirilmesi ile oluşmuştur; ancak preterm doğuma neden olabilecek

faktörler aynı zamanda intrauterin büyümeyi de etkileyebilmektedir. Intergrowth-21 büyüme eğrileri ise fetal büyümeyi etkileyebilecek risk faktörlerinin dışlandığı hamile kadınlardan doğan bebeklerin antropometrik ölçümleri ile oluşturulmuştur. Bu yüzden çalışmamızda ve diğer çalışmalarda Intergrowth-21 büyüme eğrisi ile saptanan SGA insidansının Fenton büyüme eğrisine göre daha yüksek olması aslında beklenen bir sonuçtur. 2019 yılında Reddy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada <32 hafta bebeklerde ağırlığa göre SGA oranı Intergrowth-21 eğrisi referans alındığında %18, Fenton eğrisi referans alındığında %16 olarak bulunmuştur. 2021 yılında Güney Kore’de Kim ve arkadaşları tarafından <28 hafta bebeklerde yapılan çalışmada da Fenton ve Intergrowth-21 eğrileri karşılaştırılmış ağırlık, boy ve baş çevresine göre SGA oranları Intergrowth-21 büyüme eğrisinde anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (172). Tüzün ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı çalışma da ise ağırlığa göre SGA insidansı Fenton eğrisi kullanıldığında %11.2, Intergrowth-21 eğrisi kullanıldığında ise %14.9 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Intergrowth-21/Fenton eğrilerine göre SGA insidansı ağırlık, boy ve baş çevresi için sırasıyla %13.5/%10.4, %16.3/%12.1, %6.4/%5 olarak saptandı. Çalışmamızın eğrilere göre genel SGA insidansı literatür ile benzerdir. Intergrowth-21 eğrisi gerek ağırlık gerekse boy ve baş çevresi baz alındığında SGA oranını Fenton’a göre anlamlı olarak daha yüksek vermektedir. Her üç antropometrik ölçüme (ağırlık, boy, baş çevresi) göre yapılan SGA değerlendirilmesinde en yüksek SGA sıklığı boy baz alındığında elde edildi.

Çalışmamızda bebekleri ileri derecede preterm (<28 hafta), erken preterm (28. haftadan 31 6/7’ye kadar) ve orta-geç preterm (32. haftadan 36 6/7’ye kadar) olarak gruplandırıp Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerinde ağırlık, boy ve baş çevresine göre SGA insidansını değerlendirdik. Ağırlığa göre SGA insidansı ileri derecede pretermelerde Fenton’a göre %15, Intergrowth-21’e göre %17,5, erken pretermelerde Fenton’a göre %10,2, Intergrowth-21’e göre %20,3 ve orta-geç pretermelerde Fenton’a göre %9,9, Intergrowth-21’e göre %11,7 saptandı. Boya göre SGA insidansına bakıldığında ileri pretermelerde Fenton’a göre %20, Intergrowth-21’e göre %22,5 erken pretermelerde Fenton’a göre %10,2, Intergrowth-21’e göre %11,9 ve orta-geç pretermelerde Fenton’a göre %11,4, Intergrowth-21’e göre %16,4 saptandı. Baş çevresine göre SGA insidansında ise ileri pretermelerde Fenton’a göre %10, Intergrowth-21’e göre

%10, erken pretermelerde Fenton'a göre %5,1, Intergrowth-21'e göre %6,8 ve orta-geç pretermelerde Fenton'a göre %4,3, Intergrowth-21'e göre %5,9 saptandı.

Prematürite dereceleri arasında ağırlık, boy ve baş çevresine göre SGA sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte aşırı preterm bebeklerde SGA sıklığının artmış ve erken preterm ile orta-geç preterm bebeklerde benzer sonuçların olduğunu görebiliriz.

SGA'lı olan pretermelerde immatürasyon derecesinin artmasına bağlı olarak BPD, İVK, NEK, ROP, endokrin bozukluklar, sepsis daha sık görülmektedir (17). Buna bağlı olarak da SGA olan bebeklerde EUBG gelişimi ve YYBÜ'nde kalış süresinde uzama meydana gelmektedir. Hastanede kalma süresi arttıkça da sepsis, nörolojik gelişim geriliği gibi morbiditeler daha sık görülmektedir. Çalışmamızda hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrilerine göre SGA olanlarda yatış süresi anlamlı şekilde uzamıştır.

BPD pretermelerde sık görülen önemli bir morbiditedir. Kong X ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada BPD sıklığı %12,5 olarak belirtilmiştir (173). EPIPAGE-2 çalışmasında ise ciddi BPD oranı %25,6 olarak belirtilmiştir ve gestasyon haftası düştükçe arttığı belirtilmektedir. (174). < 30 hafta ve <1500 gr altında olan 60,000 bebekle yapılan bir çalışmada ise BPD oranı %20 olarak saptanmıştır (175). Bizim yaptığımız çalışmada hafif, orta ve ağır BPD sıklığı aşırı pretermelerde %66, erken pretermelerde %29.4, tüm pretermelerde ise %12 saptanmıştır.

32 hafta altındaki pretermelerin alındığı çalışmada 183 SGA ve 1182 AGA saptanmış ve SGA olan grupta BPD gelişme oranının AGA grubuna göre 2 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (176). Preterm ve SGA olan bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği özellikle BPD gibi majör morbidite gelişenlerde daha belirgin saptanmıştır (177). Bizim çalışmamızda da BPD riski hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrisinde ağırlığa göre SGA olan pretermelerde Fenton eğrisinde daha anlamlı olmak üzere artmıştır. BPD gelişiminde invaziv ve noninvaziv solunum desteği, bu desteğin süresi ve bu destek altında oluşan komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda Fenton eğrisine göre SGA olanlarda invaziv ve noninvaziv solunum desteği sıklığı anlamlı olarak artmıştır. Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olanlarda ise yalnızca noninvaziv solunum desteği sıklığı anlamlı olarak artmıştır.

Dünyada SGA bebeklerde yapılmış çalışmalarda SGA olmayan bebeklerle karşılaştırıldığında NEK sıklığı artmış bulunmuştur. AGA gruba kıyasla SGA grupta, 24-28 hafta arasında 2.5 kat (%20.5'a karşı % 8.1), 28-32 hafta arasında 4 kat (%11.6'ya karşı % 2.8), 32-37 hafta arasında 40 kat (%4.1'e karşı %0.1) arttığı saptanmıştır (178, 179). Ülkemizde SGA olanlarda NEK sıklığı ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte AGA ve SGA olan bebeklerin birlikte değerlendirildiği Turhan ve arkadaşlarının çalışmasında NEK sıklığı 1500 gr altında %5.4, Erdem ve arkadaşları ise Hacettepe Üniversitesi'nde <34 hafta olan 63 bebekte yapılan çalışmada NEK sıklığını %9,7 bulmuşlardır (180, 181). Çalışmamızda 37 haftanın altında Evre 2 ve üzeri NEK sıklığı %1,4, 32 haftanın altındaki bebeklerde ise %5,5 olarak saptandı. Evre 2 ve üzeri NEK olanların %66,7'si ileri preterm ve %33,3'ü ise erken pretermdir. Intergrowth-21 eğrisine göre SGA olanlarda evre 2 ve üzeri NEK sıklığı, SGA olmayanlara göre anlamlı derecede artmıştır. Fenton'a göre SGA olanlarda evre 2 ve üzeri NEK sıklığı ise Fenton'a göre SGA olmayanlara kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Fenton'a göre SGA olan bebeklerde evre 2 ve üzeri NEK sıklığı SGA olmayanlara göre 4 kat, Intergrowth-21'e göre SGA olan bebeklerde evre 2 ve üzeri NEK sıklığı SGA olmayanlara göre yaklaşık 7 kat artmıştır. Intergrowth-21 eğrisi postnatal morbiditeler içinde önemli bir yer tutan NEK riski taşıyan SGA'ları belirlemede Fenton eğrisine göre daha başarılı olmuştur.

SGA pretermelerde ROP sıklığının arttığı gösterilmiştir (179). Theng ve ark, Singapur'da ROP oranını 34 hafta altında doğanlarda %14.2, Nair ve ark, 32 hafta altında ve <1500 gr olan bebeklerde ciddi ROP oranını %10 olarak saptamışlardır (182, 183). Çalışmamıza evre 2 ve üzeri ROP sıklığı tüm grupta %3,3, 32 haftanın altında %12,8'dir. Her iki büyüme eğrisinde de SGA olanlardaki evre 2 ve üzeri ROP oranı SGA olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksektir.

Dünya'da SGA bebekler ile AGA bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, İVK insidansının da arttığı gösterilmiştir (184). Almanya'da 129 SGA bebekle yapılan çalışmada evre 3-4 İVK %5.2 oranında saptanmıştır (185). Ülkemizdeki çalışmalarda DDA olan bebeklerde evre 3-4 İVK sıklığı %6.4-13 olarak bildirilmektedir (186). Bizim çalışmamızda İVK sıklığı tüm pretermeler için %8,5 olup literatür ile uyumlu gözlenmiştir. Evre 3-4 İVK sıklığı Fenton eğrisine göre SGA olanlarda %4.5, Intergrowth-21 eğrisine göre SGA

olanlarda ise %3.5 olarak bulunmuş olup her iki eğri içinde SGA olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak evre 3-4 İVK olarak değilde tüm İVK olan olgular değerlendirildiğinde hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrisinde SGA ve non-SGA vakalar arasında İVK gelişme oranı anlamlı derecede yüksektir. ($p=0,003^*$, $p=0,002^*$).

Villamor-Martinez ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan meta-analiz sonuçlarında SGA/İUBG olan erken ve ileri pretermelerde PDA sıklığında artış gözlenmemiş olup bazı çalışmalarda PDA sıklığının arttığı, çoğu çalışmada ise PDA sıklığının azaldığı bildirilmiştir (187). Bizim de çalışmamızda tedavi gerektiren PDA sıklığı ve Fenton eğrisine göre SGA'larda sınırda yüksek olup, Intergrowth-21 eğrisine göre ise bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda Fenton'a göre SGA olan bebeklerde invaziv ventilasyon, noninvaziv ventilasyon varlığı, evre 2 ve üzeri ROP, İVK, BPD sıklığı SGA olmayan bebeklerden anlamlı olarak yüksektir. Intergrowth-21'e göre ise SGA olan bebeklerde ise noninvaziv ventilasyon, evre 2 ve üzeri ROP, İVK, evre 2 ve üzeri NEK, BPD sıklığı anlamlı olarak yüksektir. Fenton'a göre SGA olan bebeklerde evre 2 ve üzeri NEK ve tedavi gerektiren PDA sıklığı sınırda yüksektir.

Bebeklerin hastanede yattığı gün sayısı ortalaması açısından bakıldığında, her iki eğriye göre hesaplanan SGA bebeklerde SGA olmayanlara göre anlamlı uzun olduğu görülmüştür.

Kliniğimizde Fenton eğrisi kullanılmakla birlikte yaptığımız çalışmada Intergrowth-21 eğrisinin gerek SGA sıklığını belirlemede, gerekse de SGA ile ilişkili morbiditeleri saptama konusunda daha doğru sonuç verdiğini düşündürmüştür.

EUBG

Ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) pretermelerde oldukça sık görülen bir sorun olmakla birlikte son yıllarda beslenme stratejilerinin iyileştirilmesi ile birlikte sıklığında azalma bildirilmiştir (112, 119). National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD) 2001 yılında yayınladığı ABD'de <1500 gr altı 4438 bebekle yapılan ve doğum ağırlığının 501-750, 751-1000, 1001-1250, 1251-1500 olarak sınıflandırıldığı çalışmada EUBG sıklığı doğum ağırlığı sınıflamasına göre sırayla %100, %98, %97, %95 saptanmıştır (114). Clark ve ark. yine ABD'de 2003 yılında <34

hafta olan 23,970 bebekle yaptıkları çalışmada EUBG sıklığını %28 olarak bulmuşlardır (112). Shan ve ark. 2008 yılında Çin'de yapılan <37 hafta ve <2500 gr olan pretermilerin alındığı çalışmada ise EUBG sıklığını %56,8 saptamışlardır. Aynı yıl Japonya'da Sakurai ve ark. tarafından yapılan <32 hafta pretermilerin alındığı çalışmada %57 olarak saptamışlardır. EUBG sıklığının YYBÜ'lerinin, tıbbi uygulamalarının ve beslenme stratejilerinin gelişmesi ile azaldığını düşündüğümüzde daha yakın tarihli çalışmalardaki EUBG sıklığı bize yol daha çok yol gösterici olacaktır. Stevens ve ark.nın 2016 yılında ABD'de yaptığı <31 hafta 1387 preterm bebeğin dahil edildiği çalışmada EUBG sıklığı %32 olarak saptanmıştır (188). 2017 yılında Fransa'da Pages ve ark. yaptığı <33 hafta altı 144 bebekte EUBG sıklığı %86,4 ile ciddi oranda yüksek bulunmuştur (189). 2018 yılında İspanya'da Alvarez ve ark. ve yine 2018 yılında Portekiz'de Marques ve ark. yaptığı <1500 gr bebeklerde EUBG sıklığı İspanya'da %59,2, Portekiz'de ise %34,7 olarak saptanmıştır (190, 191).

Ülkemize bakıldığında ise 2018 yılında Kavurt ve ark. çalışmasında Diyarbakır'da <32 hafta ve <1500 gr olan 124 bebekte EUBG sıklığı %37'dir (128). Yine Tüzün ve ark. İzmir'de <32 hafta olan pretermelerde yaptığı çalışmada ise EUBG sıklığı %40,2 saptanmıştır (192). Adana'da Yapıcıoğlu ve ark. çalışmasında <33 hafta ve <1500 gr olan 148 bebekte EUBG sıklığı %75,7'dir (193).

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında EUBG tanımlarındaki farklılıklar, farklı ünite ve protokollerin varlığı, kullanılan referans standartları, çalışılan popülasyonların farklılığı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Fenton ve ark. 2013 yılında yayınladığı çalışmada EUBG tanısı için düzeltilmiş yaşa göre <10. persentil olması kullanılmıştır (2). Griffin ve ark. Kaliforniya Perinatal Kalite Bakım İş Birliği (CPQCC) veri tabanından elde ettikleri; 2005-2012 yılları içerisinde, 500-1500 gram arasında doğan ve doğum haftası 22-32 hafta arasında değişen 25,899 prematürenin ele alındığı kohortta, bebeklerin %50'sinden fazlasında taburculukta EUBG saptanmıştır. EUBG de 2013 yılında revize edilmiş Fenton büyüme eğrilerine göre z skoru <-1,28 olarak EUBG tanımlanmıştır (194). Ancak EUBG tanımı için düzeltilmiş yaşa göre <10.persentil ya da buna eşdeğer olarak 10.persentile denk gelen z skorunun <-1,28 kullanılması doğumda SGA olarak tanımlanan bebeklerde persentil kaybı ya da z

skorunda <-1 'den daha fazla azalma olmamasına rağmen EUBG tanısı almasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda EUBG tanısı için delta Z skor olarak adlandırılan doğum ağırlığı z skoru ile taburculuk ağırlığı z skoru arasında -1 'den daha fazla, ağır EUBG tanısı içinde -2 'den daha fazla fark olmasının kullanılması doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir (100, 109, 195-197).

Çalışmamızda EUBG tanısı için referans alınan her iki eğriye göre doğum vücut ağırlığı z skoru ile taburculuk z skoru arasındaki değişimi kullanarak ≥ 14 gün süreli hastanede yatan 164 preterm bebekte Fenton eğrisine göre EUBG gelişenlerin sayısını 51, sıklığını %31,1 olarak, Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG gelişenlerin sayısı 15, sıklığını ise %9,1 saptadık. Ağırlığa göre delta Z skoru kullanıldığında Fenton eğrisinin EUBG'yi tespit etme ihtimali Intergrowth-21 eğrisine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$) Ağırlığa göre z skoru değişimine bakıldığında Fenton eğrisinde $-0,26\pm 0,44$ ve Intergrowth-21 eğrisinde $-0,07\pm 0,26$ saptandı. Eğriler arasındaki bu farklılığın nedeninin Fenton eğrisinin intrauterin fetüs büyümesini, Intergrowth-21 standart eğrilerinin ise risksiz gebeliklerden doğan pretermilerin büyümesini yani postnatal büyümeyi referans aldığını düşünüyoruz.

EUBG gelişimi ve gestasyon haftası ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda düşük gestasyon haftasının EUBG gelişimi açısından risk olduğu gösterilmişti (128). Ancak bazı çalışmalarda da düşük gestasyon haftası ile EUBG gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (100, 112, 115). Bizim çalışmamıza ait verilerde aşırı pretermelerde Fenton eğrisine göre EUBG oranı %33, erken pretermelerde %29,8 ve orta-geç pretermelerde ise %31,3 saptanmıştır. Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG oranı ise aşırı pretermelerde %20 ve erken pretermelerde %4 ve orta-geç pretermelerde ise %8,9 saptanmıştır. EUBG gelişimi ile prematürite dereceleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Her iki eğride de ünitemizde saptanan EUBG sıklığının ülkemiz ve dünyada ki verilere göre düşük olmasının; EUBG tanısı için baz alınan parametrelerdeki değişiklik ve son 4 yılda YYBÜ'ndeki bakım, tıbbi uygulamalar ve özellikle de beslenme konusundaki atılan başarılı adımlar sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Prematürelerin kendine özgü postnatal morbiditeler ile ekstrauterin büyüme geriliği arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda birçok morbiditenin EUBG gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 1999 yılında

Ehrenkranz ve ark. yaptığı prospektif kohort çalışmasında prematüre bebeklerin büyüme verilerini izleyerek oluşturduğu eğrilerde major morbiditeye sahip bebeklerin olmayanlara göre yavaş büyüdüğünü bildirmiştir (115).

Radmacher ve ark. çalışmalarında mekanik ventilatör desteği süresinin uzamasını EUBG için önemli bir risk faktörü olarak belirtmiştir (111). Ancak Griffin ve ark. 2016'da yayınlanan çalışmasında RDS ve BPD'nin EUBG'ni arttırdığına dair kanıt bulamamıştır (194). Çalışmamızda BPD sıklığı Fenton büyüme eğrisine göre EUBG kabul edilenlerde %41,1 Intergrowth-21 büyüme eğrisine göre EUBG kabul edilenlerde %60 saptanmıştır ve BPD varlığıyla Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG gelişimi arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Sepsis ve NEK ile ilişkili enfeksiyon ve enflamasyonun büyüme geriliği ve olumsuz nörogelişimsel prognoza yol açtığına dair bilgiler vardır. Hem mikroorganizmaların doğrudan etkisi hem de proenflamatuvar sitokinlerle vücutta katabolizmaya girildiğinden ve ileri evre NEK olanlarda intestinal emilim bozulduğundan büyüme etkilenebilir ayrıca proinflamatuvar sitokinlerle beyin hasarı oluşabilir (198). Marks ve arkadaşlarının 2006 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmada sepsis gelişen bebeklerde gelişmeyen bebeklere göre EUBG riskinin 1,43 kat arttığı gösterilmiştir (199). 2018 yılında Güney Kore'de yapılan çalışmada da EUBG saptanan grupta sepsis oranı %25,3 iken EUBG saptanmayan grupta %11,4 olarak bulunup EUBG ile sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (124). Bizim çalışmamızda da 14 gün ve daha uzun süreli yatan 164 bebekte kültür kanıtlı sepsis sıklığı %32,3 olarak bulunmuştur. Sepsis ile EUBG gelişimi riski her iki eğriye göre değerlendirilmiş, Fenton'a göre bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Intergrowth-21'e göre ise sınırda anlamlı saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda Tozzi ve ark. yaptığı ve 2018 yılında yayınlanan çalışmasında ROP'un EUBG ile ilişkili olduğunu saptamıştır (200). 2020 yılında yayımlanan Zhonghua ve ark. çalışmasında da ROP ile EUBG gelişimi ilişkilendirilmiştir. Literatürün aksine çalışmamızda hem Fenton eğrisine göre EUBG gelişenlerde hem de Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG gelişenlerde ROP sıklığının anlamlı şekilde artmadığını gösterdik.

Prematüre bebeklerde önemli bir sorun olan NEK ile EUBG arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık. Çalışmamızda 14 gün ve daha uzun süreli yatan

164 hastada evre 2 ve üzeri NEK sıklığı %3,6 (n=6)'dır. İleri pretermelerde 4, erken pretermelerde 2 NEK vakası vardır ve orta-geç pretermelerde evre 2 ve üzeri NEK saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında NEK sıklığımızın az olması minimal enteral beslenme ilkeleri doğrultusunda hareket etmemiz, anne sütü ile minimal enteral beslenmeye başlamamız ve güçlendirilmiş anne sütü ile beslenmeye devam etmemiz ile açıklanabilir. EPIPAGE-2 çalışmasında gestasyon haftası düştükçe ciddi NEK riskinin arttığını belirtmektedir ve ileri pretermelerde %5.2 oranında NEK saptanmıştır (174). Bilgin ve ark. 2016 yılında İzmir'de 488 hasta ile yaptıkları çalışmada yatan tüm bebeklerde evre 1 de 24, evre 2 ve üzeri 13 olmak üzere 37 hastada NEK sıklığını %7,5 olarak bildirmişlerdir (201). Griffin ve ark. 2016 yılında yayınlanan ABD'de yaptıkları çalışmada NEK gelişiminin EUBG gelişme sıklığını 1,67 kat arttırdığını cerrahi tedavi gerektiren bebeklerde bu oranın 4.56'ya çıktığını bildirmişlerdir (194). Ehrenkranz ve ark. 2006 yılında 495 bebekle yaptıkları çalışmada bebeklerin %9'unda evre 2 ve üzeri NEK tespit ettiklerini ve bu bebeklerin NEK olmayan bebeklere göre büyüme geriliği sıklığının arttığını bildirilmiştir (133). Yapıcıoğlu ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı evre 2 ve üzeri NEK olan vakaları aldıkları çalışmada 148 bebeğin %10,8'i NEK tanısı almış ve tamamında büyüme geriliği bildirilmiştir (193). Çalışmamızda da evre 2 ve üzeri NEK tanısı alan prematürelerin Fenton eğrisine göre EUBG gelişme riski %66,7 ve Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG gelişme riski %16,7 saptandı. Ancak her iki eğriye göre de evre 2 ve üzeri NEK tanısı alan hastalarda EUBG gelişimi anlamlı olarak yüksek saptandı. NEK gelişen bebeklerde enteral beslenmeye ara verilmesi, tam enteral beslenmeye geçişte ve TPN desteğinde uzama, NEK ile sepsis birlikteliği nedeni ile artan kalori ihtiyacı ve hastanede yatış süresindeki uzama ile gelişen diğer morbiditeler büyüme geriliğini açıklayan başlıca nedenlerdir.

EPIPAGE-2 ve BORN (The Better Outcomes Registry & Network) ortak çalışmasında $\geq$ evre 3 İVK %12.9 oranında olup gestasyon haftası düştükçe arttığı görülmüştür (202). Kong X. ve ark. 2016'da yayınladığı Çin'deki 15 YYBÜ'de, 2013-2014 yıllarında 24-31 hafta arası doğmuş bebeklerin alındığı çalışmada ise ciddi İVK görülme oranı %15.4'tür (173). Çalışmamızda tüm İVK evreleri taranmış olup sıklığı %7,8 olarak, hastanede $\geq$ 14 gün yatan prematürelerde ciddi İVK (evre 3 ve 4) sıklığı %4,2 olarak saptanmıştır. Evre

≥3 olan vakaların %85,7'si ise ileri pretermdir. Tüm İVK evrelerinin alındığı grupta ve de ciddi İVK olarak değerlendirdiğimiz evre 3-4 İVK olan grupta Intergrowth-21 ve Fenton eğrisine göre EUBG gelişim riski anlamlı şekilde artmıştır.

Özetle çalışmamızda Fenton eğrisine göre EUBG ile invaziv ventilasyon, İVK, evre ≥3 İVK, evre ≥2 NEK, sepsis ve yatış süresinin; Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG ile evre ≥2 NEK, İVK, evre ≥3 İVK, BPD ve yatış süresinin ilişkili olduğunu saptadık. EUBG sıklığının Intergrowth-21 eğrisine göre daha düşük saptanmasına rağmen postnatal morbiditeler ile EUBG gelişimi konusunda literatüre benzer sonuçlar elde edilmesi, ileride Intergrowth-21 eğrisi ile ilgili çok daha fazla çalışma yapıldığında bu büyüme eğrisinin daha çok kullanıma gireceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; SGA ve EUBG'ni değerlendirmek için kullanılan büyüme eğrileri bu iki durumun sıklığını çok farklı şekilde verebilmektedir. Çalışmamızda Intergrowth-21 eğrisinin SGA insidansını, Fenton eğrisinin ise EUBG ve ağır EUBG insidansını anlamlı şekilde yüksek saptadığı gösterilmiştir. Her iki eğrinin belirlediği SGA olma durumu major postnatal morbiditeler açısından risk faktörüdür. Bulgular, doğumda SGA değerlendirilmesinde Intergrowth-21'in kullanılmasının daha doğru sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür. EUBG'ni belirlemek amacıyla hangi eğrinin kullanılacağı hakkında net bir fikir sahibi olabilmek için ise daha geniş bir seriye gereksinim vardır.

5.2 SONUÇLAR

- 1- 01.01.2018 – 01.03.2021 tarihleri arasında doğup çalışma kriterlerini karşılayan 240 erkek (%56,7) ve 183 kız (%43,3) olmak üzere toplam 423 prematüre bebek çalışmamıza alınmıştır.
- 2- EUBG gelişimini değerlendirmek üzere YYBÜ'de 14 gün ve üzerinde kalan 164 bebek ayrı bir grup olarak alınmıştır. Bu bebeklerde taburculuk ağırlık ortalaması $2606,4 \pm 829,5$ gram, boy ortalaması $45,6 \pm 3,9$ cm, baş çevresi ortalaması ise $32,2 \pm 2,1$ cm saptanmıştır.
- 3- Bebeklerin 40'ı (%9,4) 24 - <28 haftada, 59'u (%13,9) 28 - <32 haftada ve 324'ü (%76,6) 32 - <37 haftada doğmuştur. Ortalama doğum ağırlığı $2159,2 \pm 783,9$ ve ortalama gestasyon haftası $33,45 \pm 3,16$ 'dır.
- 4- Bebeklerin annelerinde en sık görülen kronik hastalıklar hipotiroidi (n=31, %7,3), hipertansiyon (n=13, %3,1) ve diabetes mellitus (n=12, %2,8) iken en sık görülen gestasyonel hastalıklar preeklampsi (n=70, %16,5), GDM (n=31, %7), GHT'dur (n=8, %1,9).
5. Postnatal morbiditeler içinde en sık sepsis (%13,5) saptanmıştır, sepsisi sırasıyla BPD (%12,1), tedavi gerektiren PDA (%9,9) ve İVK (%8,5) izlemektedir. En az sıklıkta görülen postnatal morbidite ise evre 2 ve üzeri NEK'tir. Bütün postnatal morbiditelerin sıklığı 24 - <28 haftada en yüksektir.
6. Büyüme eğrilerine göre SGA insidansı ağırlık için Intergrowth-21 büyüme eğrisinde %13,5, Fenton büyüme eğrisinde %10,4, boy için Intergrowth-21 büyüme eğrisinde %16, Fenton büyüme eğrisinde %12,1 ve baş çevresi için Intergrowth-21 büyüme eğrisinde %6,4 iken Fenton büyüme eğrisinde %5'tir. Intergrowth-21 büyüme eğrisi, Fenton büyüme eğrisine göre SGA insidansını anlamlı olarak daha yüksek vermektedir.
7. YYBÜ'de 14 gün ve üzeri kalan 164 bebekte EUBG insidansını büyüme eğrilerine göre değerlendirdiğimizde, Fenton büyüme eğrisine göre EUBG %31,1 ve Intergrowth-21 büyüme eğrisine göre EUBG %9,1 olup Fenton büyüme eğrisi EUBG'ni Intergrowth-21 büyüme eğrisine göre anlamlı şekilde daha yüksek saptamıştır.

8. Fenton eğrilerine göre EUBG her 3 gestasyon haftası grubunda benzer bulunmuştur (<28 hafta, 28-<32 hafta, 32-<37 gestasyon haftalarında EUBG sıklığı sırasıyla %32,5, %29,8 ve %31,3, $p=0,54$). EUBG Intergrowth-21'e göre değerlendirildiğinde EUBG sıklığı 28. hafta ve üzerinde azalış göstermekle birlikte istatistiksel anlama ulaşmamıştır (<28 hafta, 28-<32 hafta, 32-<37 gestasyon haftalarında EUBG sıklığı sırasıyla %20, %3,5 ve %8,9 $p=0,18$).
9. Fenton'a göre SGA olan bebeklerde invaziv ventilasyon varlığı ($p=0,04$), noninvaziv ventilasyon varlığı ($p=0,03$), evre 2 ve üzeri ROP gelişimi ($p=0,002$), İVK gelişimi ($p=0,003$), BPD gelişimi ($p=0,002$) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, evre 2 ve üzeri NEK gelişimi ($p=0,06$) ve tedavi gerektiren PDA gelişimi ($p=0,06$) ise daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır. Yine Intergrowth-21'e göre SGA olan bebeklerde noninvaziv ventilasyon varlığı ($p=0,03$), evre 2 ve üzeri ROP gelişimi ($p=0,001$), İVK gelişimi ($p=0,002$), evre 2 ve üzeri NEK gelişimi ($p=0,008$), BPD gelişimi ($p=0,007$) anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Yatış süresi de hem Fenton'a hem de Intergrowth-21'e göre olan SGA'da anlamlı derecede uzundur (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,003$).
10. Referans olarak hangi büyüme eğrisi alındığı fark etmeksizin SGA olan bebeklerde SGA olmayan bebeklere göre evre 2 ve üzeri ROP, İVK, BPD sıklığı ve yatış süresi uzun olması anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fenton eğrisinde SGA olanlarda Fenton eğrisinde SGA olmayanlara göre invaziv ventilasyon uygulama sıklığında anlamlı artış olmuştur.
11. Maternal kronik hastalık, gestasyonel hastalık, sigara kullanımı, oligohidramnios EMR, koryoamniyonit varlığı ve antenatal steroid uygulaması ile her iki eğriye göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
12. Fenton eğrisine göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı invaziv ventilasyon uygulaması, İVK, İVK evre ≥ 3 , evre 2 ve üzeri NEK, sepsis gelişen bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,01$, $p=0,01$, $p=0,04$, $p<0,01$). EUBG gelişim sıklığı BPD gelişen ve yatış süresi uzun olan bebeklerde ise sınırda yükseklik göstermektedir. Intergrowth-21 eğrisine göre saptanmış EUBG gelişim sıklığı ise İVK, İVK 3-4, evre 2 ve üzeri NEK, BPD gelişen ve yatış süresi uzun olan bebeklerde daha yüksek

bulunmuştur (sırasıyla $p=0,04$, $p<0,01$, $p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,03$). EUBG gelişim sıklığı sepsis gelişen bebeklerde ise sınırda yükseklik göstermektedir.



Kaynaklar

1. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1977;56(3):247-53.
2. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics*. 2013;13:92.
3. Mandy GT, Weisman L, Kim MJMU. Incidence and mortality of the preterm infant. Massachusetts: UpToDate 2017.
4. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:76.
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
6. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(4):290.e1-6.
7. Battaglia FC, Frazier TM, Hellegers AE. Obstetric and Pediatric Complications of Juvenile Pregnancy. *Pediatrics*. 1963;32:902-10.

8. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
9. Desticioğlu K MM. Fetal büyüme etki eden maternal faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009(13(2)):47-54.
10. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976;126(5):555-64.
11. Van den Berg BJ, Yerushalmy J. The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birth weight to mortality, morbidity, and congenital anomalies. *The Journal of Pediatrics*. 1966;69(4):531-45.
12. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Human Development*. 1987;15(1):45-52.
13. Riddle WR, DonLevy SC. Generating expected growth curves and Z-scores for premature infants. *Journal of Perinatology* 2010;30(11):741-50.
14. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *The journal of Maternal-fetal & Neonatal medicine*. 2016;29(24):3977-87.
15. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. *Indian Pediatrics*. 2003;40(11):1063-8.
16. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clinics in Perinatology*. 2004;31(3):453-73.
17. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clinical Medicine Insights Pediatrics*. 2016;10:67-83.
18. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52 Suppl 1:S5-15.

19. Statistics, Birth. Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales, 2006. London: Office for National Statistics (2007).
20. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Archives of Medical Research*. 2006;37(4):490-4.
21. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri. "Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA), 2008.Erişim: [www. hips. hacettepe. edu. tr/TNSA2008-AnaRapor. pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf) (2003).
22. Wessel H, Cnattingius S, Bergstrom S, Dupret A, Reitmaier P. Maternal risk factors for preterm birth and low birthweight in Cape Verde. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1996;75(4):360-6.
23. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *The New England Journal of Medicine*. 1985;312(2):82-90.
24. Geary M, Rafferty G, Murphy JF. Comparison of liveborn and stillborn low birthweight babies and analysis of aetiological factors. *Irish Medical Journal*. 1997;90(7):269-71.
25. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2005;54(8):1-17.
26. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382(9890):417-25.
27. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51.
28. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to

- size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184(5):946-53.
29. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology International*. 2010; 231842.
 30. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1072-7.
 31. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;188(6):1596-9.
 32. Liu C, Wang K, Guo J, Chen J, Chen M, Xie Z, et al. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):179.
 33. Arnon S, Dolfin T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Feigin M. Preterm labour at 34--36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2001;15(3):252-6.
 34. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(2):186-91.
 35. Crosby WM. Studies in fetal malnutrition. *American Journal of Diseases of Children* (1960). 1991;145(8):871-6.
 36. Allen MC. Developmental outcome and followup of the small for gestational age infant. *Seminars in Perinatology*. 1984;8(2):123-56.
 37. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clinica Chimica Acta*; 2006;364(1-2):113-23.
 38. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus*. 1993;2(2):125-31.

39. Toklucu MÖ, Toklucu G, Şehla İ, Dağ H , Hatipoğlu S. The Relation between Clinical Assessment of Nutritional status score (CAN score) and Socioeconomical Status of Family. 2012; 4(3): 130-137
40. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990;162(1):213-8.
41. Abrams B, Newman V. Small-for-gestational-age birth: maternal predictors and comparison with risk factors of spontaneous preterm delivery in the same cohort. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991;164(3):785-90.
42. Shiono PH, Behrman RE. Low birth weight: analysis and recommendations. The Future of Children. 1995;5(1):4-18.
43. Özer B. Hastanemizde Doğan SGA Bebek Sıklığını Etkileyen Sosyodemografik Risk Faktörleri. Bakırköy Sadi Konuk Dergisi 2007;12(2):3-4
44. Orbak, Z et al. "Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : *JPEM* vol. 14,8 (2001): 1119-27. doi:10.1515/jpem-2001-0808
45. Mutale T, Creed F, Maresh M, Hunt L. Life events and low birthweight-analysis by infants preterm and small for gestational age. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1991;98(2):166-72.
46. Murphy JF, Drumm JE, Mulcahy R, Daly L. The effect of maternal cigarette smoking on fetal birth weight and on growth of the fetal biparietal diameter. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1980;87(6):462-6.
47. Ounsted, M et al. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. British Journal of Obstetrics and Gynaecology vol. 92,3 (1985):226-32.
48. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's Diseases of the Newborn: Elsevier Saunders; 2005.

49. Cebeci DS, Kalaycı G, Çalı Ş, Kalaça S, Hayran O. Prematürite ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklılığını etkileyen faktörler. PTT Hastanesi Tıp Dergisi 1997; 19: 58.
50. Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C, Derewlany LO, Knie B, Koren G. Transplacental transfer and biotransformation studies of nicotine in the human placental cotyledon perfused in vitro. Life Sciences. 1998;63(26):2333-42.
51. Cefalo RC, Simkovich JW, Abel F, Hellegers AE, Chez RA. Effect fo potential placental surface area reduction on fetal growth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1977;129(4):434-9.
52. Pettitt, D J et al. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. Diabetes Care vol. 10,1 (1987): 76-80. doi:10.2337/diacare.10.1.76
53. Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ, Cassady G, Davis RO, et al. Black-white differences in newborn anthropometric measurements. Obstetrics and Gynecology. 1991;78(5 Pt 1):782-8.
54. Hulsey TC, Levkoff AH, Alexander GR, Tompkins M. Differences in black and white infant birth weights: the role of maternal demographic factors and medical complications of pregnancy. Southern Medical Journal. 1991;84(4):443-6.
55. Alvear J, Brooke OG. Fetal growth in different racial groups. Archives of Disease in Childhood. 1978;53(1):27-32.
56. Yip R, Li Z, Chong WH. Race and birth weight: the Chinese example. Pediatrics. 1991;87(5):688-93.
57. Özcan A, Mehmet K, Kopuz AY, Turan V, Özeren M. Intrauterin Ölü Doğum Olgularında Önlenebilir Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Bozok Tıp Dergisi 2015;5(1):32-6.
58. Shah, Prakeshkumar, and Arne Ohlsson. "Literature review of low birth weight, including small for gestational age and preterm birth. Toronto Public Health (2002): 96-100.
59. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. American Journal of Perinatology. 2000;17(3):131-5.

60. Gao Y, He Z, Luo Y, Sun H, Huang L, Li M, et al. Selective and non-selective intrauterine growth restriction in twin pregnancies: high-risk factors and perinatal outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012;285(4):973-8.
61. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109(9):1108-13.
62. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Seminars in Perinatology*. 2003;27(4):302-10.
63. Cordova EG, Belfort MB. Updates on Assessment and Monitoring of the Postnatal Growth of Preterm Infants. *NeoReviews*. 2020;21(2):e98-e108.
64. Parlapani E, Agakidis C, Karagiozoglou-Lampoudi T. Anthropometry and Body Composition of Preterm Neonates in the Light of Metabolic Programming. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018;37(4):350-9.
65. Andrews ET, Beattie RM, Johnson MJ. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. *Clinical Nutrition* 2019;38(6):2521-30.
66. Chen LW, Tint MT, Fortier MV, Aris IM, Shek LP, Tan KH, et al. Which anthropometric measures best reflect neonatal adiposity? *International Journal of Obesity* (2005). 2018;42(3):501-6.
67. de Bruin NC, van Velthoven KA, Stijnen T, Juttman RE, Degenhart HJ, Visser HK. Body fat and fat-free mass in infants: new and classic anthropometric indexes and prediction equations compared with total-body electrical conductivity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61(6):1195-205.
68. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant. *American Journal of Human Biology* 2014;26(3):291-304.
69. Griffin IJ, Abrams S, Motil K, Kim MJU. Growth management in preterm infants. 2017:1-33.
70. WHO Child Growth Standards available at <http://www.who.int/childgrowth/standards>. 2006.

71. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37(3):403-8.
72. Wang Y, Chen H-J. Use of percentiles and z-scores in anthropometry. *Handbook of Anthropometry*: Springer; 2012. p. 29-48.
73. Rochow N, Landau-Crangle E, So HY, Pelc A, Fusch G, Däbritz J, et al. Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PloS One*. 2019;14(5):e0216048.
74. Wang Y, Chen H-J. Use of percentiles and z-scores in anthropometry. *Handbook of anthropometry*: Springer; 2012. p. 12-25
75. WHO. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee: World Health Organization; 1995.
76. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1990;44(1):45-60.
77. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(3).
78. Atıcı A. Intrauterine growth curves for neonates born in Turkey: Ministry of Health and Turkish Society of Neonatology Multicenter Study. *Turkish Society of Neonatology Bulletin* 2011;23:41-51.
79. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Arsivi*. 2018;53 :S180-s95.
80. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatric* 2003;3(1):1-10.
81. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214-24.

82. Fenton TR, Kim J . A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013;13(1):1-13.
83. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Morrow KA, Horbar JD. Anthropometric Charts for Infants Born Between 22 and 29 Weeks' Gestation. Pediatrics. 2016;138(6).
84. Clark RH, Olsen IE. Do We Need Another Set of Growth Charts for Premature Infants? Pediatrics. 2016;138(6).
85. Aris IM, Kleinman KP, Belfort MB, Kaimal A, Oken E. A 2017 US Reference for Singleton Birth Weight Percentiles Using Obstetric Estimates of Gestation. Pediatrics. 2019;144(1).
86. Bhatia J. Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant. The Journal of Pediatrics. 2013;162(3 Suppl):S2-6.
87. Clark RH, Olsen IE, Spitzer AR. Assessment of neonatal growth in prematurely born infants. Clinics in Perinatology. 2014;41(2):295-307.
88. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(4):478-86.
89. Ehrenkranz RA. Estimated fetal weights versus birth weights: should the reference intrauterine growth curves based on birth weights be retired? Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. 2007;92(3):F161-2.
90. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement. 2006;450:76-85.
91. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014;384(9946):857-68.

92. Villar J, Giuliani F, Figueras-Aloy J, Barros F, Bertino E, Bhutta ZA, et al. Growth of preterm infants at the time of global obesity. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(8):725-7.
93. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics*. 2018;141(2).
94. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844-5.
95. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(10):781-92.
96. Giuliani F, Ohuma E, Spada E, Bertino E, Al Dhaheri AS, Altman DG, et al. Systematic review of the methodological quality of studies designed to create neonatal anthropometric charts. *Acta Paediatrica* 1992. 2015;104(10):987-96.
97. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *The Lancet Global Health*. 2015;3(11):e681-91.
98. Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* : 2013;120 Suppl 2:9-26, v.
99. Ismail LC, Giuliani F, Bhat BA, Bishop D, Papageorgiou AT, Ochieng R, et al. Preterm feeding recommendations are achievable in large-scale research studies. *BMC Nutrition* 2016;2(1):1-9.
100. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000-2013. *Pediatrics*. 2015;136(1):e84-92.
101. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clinics in Perinatology*. 2000;27(2):325-45.

102. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
103. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Jr., Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatric Research*. 2016;79(6):810-20.
104. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2006;34(6):484-9.
105. Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How Should We define postnatal growth restriction in preterm infants? *Neonatology*. 2018;114(2):177-80.
106. Raghuram K, Yang J, Church PT, Cieslak Z, Synnes A, Mukerji A, et al. Head growth trajectory and neurodevelopmental outcomes in preterm neonates. *Pediatrics*. 2017;140(1).
107. Simon L, Théveniaut C, Flamant C, Frondas-Chauty A, Darmaun D, Rozé JC. In preterm infants, length growth below expected growth during hospital stay predicts poor neurodevelopment at 2 years. *Neonatology*. 2018;114(2):135-41.
108. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, et al. Identifying malnutrition in preterm and neonatal populations: Recommended Indicators. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(9):1571-82.
109. Baillat M, Pauly V, Dagau G, Berbis J, Boubred F, Fayol L. Association of first-week nutrient intake and extrauterine growth restriction in moderately preterm infants: A Regional Population-Based Study. *Nutrients*. 2021;13(1).
110. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics*. 2015;135(3):e572-81.
111. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *Journal of perinatology*. 2003;23(5):392-5.

112. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90.
113. Steward DK, Pridham KF. Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* : 2002;31(1):57-65.
114. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
115. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
116. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatrics International* 2008;50(1):70-5.
117. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *European Journal of Pediatrics*. 2009;168(9):1055-9.
118. Gidi NW, Goldenberg RL, Nigussie AK, McClure E, Mekasha A, Worku B, et al. Incidence and associated factors of extrauterine growth restriction (EUGR) in preterm infants, a cross-sectional study in selected NICUs in Ethiopia. *BMJ Paediatrics* 2020;4(1):e000765.
119. Ofek Shlomei 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 Paediatrica*. 2014;103(5):498-503.
120. Şenol E, Aydemir Ş, Cömert S, Çögürlü MT, Özdoğan Extrauterine growth retardation among preterms hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit and identification of contributing factors. *The Journal of Child* 17(3):107-13.

121. Ovalı F. Akciğerlerin gelişimi ve fizyolojisi. In: Ovalı F DT, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 425-52.
122. Memişoğlu A, Yurdakök Pediatri. Yenidoğan Hastalıkları: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. p. 265-74.
123. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. Neonatology. 2013;103(4):353-68.
124. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of postnatal growth failure among VLBW Infants. Scientific Reports. 2018;8(1):3729.
125. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. In: Ovalı F DT, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 471-93.
126. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;3(3):Cd004454.
127. Ovalı F. Bronkopulmoner Displazi. In: Ovalı F DT, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 535-60.
128. Kavurt S, Celik K. Incidence and risk factors of postnatal growth restriction in preterm infants. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine 2018;31(8):1105-7.
129. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics. 1988;82(5):683-91.
130. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S138-s50.
131. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2(2):Cd003212.

132. Jobe AH, Bancalari E, medicine cc. Bronchopulmonary dysplasia. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2001;163(7):1723-9.
133. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117(4):1253-61.
134. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. 2007;92(6):F498-502.
135. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevi O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. The Journal of Pediatrics. 2019;205:41-8.e6.
136. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S76-s87.
137. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. The Journal of Pediatrics. 2009;154(6):873-6.
138. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. The New England Journal of Medicine. 2001;344(26):1966-72.
139. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. Journal of Korean Medical Science. 2010;25(3):418-24.
140. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. The Journal of Pediatrics. 2001;138(4):525-31.
141. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant:

- natural history and predictors of outcome. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. 2002;87(1):F37-41.
142. Beltempo M, Wintermark P, Lemyre B, Shalish W, Martel-Bucci A, Narvey M, et al. Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-based Screening for Infants Born Preterm. The Journal of Pediatrics. 2019;214:27-33.e3.
143. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. 2010;95(6):F403-7.
144. 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. The Journal of Pediatrics. 1978;92(4):529-34.
145. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. Turk Pediatri Arsivi. 2018;53(Suppl 1):S109-s18.
146. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007;85(2):629s-34s.
147. Sherid M, Ehrenpreis ED. Types of colitis based on histology. Disease-a-Month : DM. 2011;57(9):457-89.
148. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2011;16(3):145-50.
149. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC Pediatrics. 2017;17(1):105.
150. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. ISRN Gastroenterology. 2012;2012:562594.
151. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. Pediatrics and Neonatology. 2012;53(3):158-63.
152. Altuncu E, Ovalı F, Dağoğlu T, editors. Neonatoloji. 3 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 945-56.

153. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *American Journal of Surgery*. 2002;183(4):390-8.
154. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8(8):Cd001241.
155. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(12):Cd001970.
156. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *American Academy of Pediatric* 2011;127(5):817-26.
157. Nosocomial Infections Study Group. "Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turkish Journal of Pediatrics* 52.1 (2010): 40-42.
158. Nizet V, , Maldonado Y RJ, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and , Newborn Infant*. 8 ed. PES, 2016:217-271.
159. Nosocomial Infections Study Group. "Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turkish Journal of Pediatrics* 52.1 (2010): 50-57.
160. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(3):F257-63.
161. Radmacher, Paula G., et al. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *Journal of Perinatology* 23.5 (2003): 392-395.
162. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.

163. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010;46(6):337-42.
164. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2012;54(5):449-57.
165. Coats DK, Olitsky SEJUW, MA: UpToDate. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. 2017.
166. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *Journal of Perinatology* : 2016;36(11):913-20.
167. Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *The British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(10):1311-4.
168. Acunaş B, Uslu S, Baş A. Türk Neonatoloji Derneği Yüksek riskli bebek izlem rehberi. 2018;53(Supp: 1):180-95
169. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at term: definition, diagnosis, and implications for practice. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2016;30(2):106-14.
170. Black RE. Global Prevalence of small for gestational age births. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. 2015;81:1-7.
171. Silva NR, Oliveira J, Berenguer A, Graça AM, Abrantes M, Moniz C. Morbidity in prematurity associated with fetal growth restriction: Experience of a Tertiary Care Center. *Acta Medica Portuguesa*. 2018;31(11):648-55.
172. Kim YJ, Shin SH, Cho H, Shin SH, Kim SH, Song IG, et al. Extrauterine growth restriction in extremely preterm infants based on the Intergrowth-21st Project Preterm Postnatal Follow-up Study growth charts and the Fenton growth charts. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(3):817-24.
173. Kong X, Xu F, Wu R, Wu H, Ju R, Zhao X, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a

- multicenter survey in China from 2013 to 2014. *BMC Pediatrics*. 2016;16(1):174.
174. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(3):230-8.
175. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.
176. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003;269(1):40-4.
177. deRegnier RA, Guilbert TW, Mills MM, Georgieff MK. Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Nutrition*. 1996;126(1):168-75.
178. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;109(2 Pt 1):253-61.
179. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1273-7.
180. Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G . Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49(3):185-92.
181. Turhan AH, Atici A, Özkan BA, Keşli S, Yildirim M, Turhan A, et al. Mersin Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;69(4):105-9.

182. Nair PM, Ganesh A, Mitra S, Ganguly SS. Retinopathy of prematurity in VLBW and extreme LBW babies. *Indian Journal of Pediatrics*. 2003;70(4):303-6.
183. Theng JT, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Medical Journal*. 2000;41(8):393-7.
184. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1998;12(1):39-44.
185. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2000;82(3):F208-14.
186. Armangil, D., et al. Aşırı düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde morbidite ve mortalite. 15. Ulusal Neonatoloji kongresi bildiri kitabı 77 (2007).
187. Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, Clyman RI, Villamor E. Intrauterine growth restriction and patent ductus arteriosus in very and extremely preterm infants: A Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:58.
188. Stevens TP, Shields E, Campbell D, Combs A, Horgan M, La Gamma EF, et al. Variation in enteral feeding practices and growth outcomes among very premature infants: A report from the New York State Perinatal Quality Collaborative. *American Journal of Perinatology*. 2016;33(1):9-19.
189. Pages AS, Tandonnet O, Renesme L. Evaluation of a modification of the nutrition policy on the frequency of extrauterine growth retardation in premature newborns between 2012 and 2014. *Archives de Pediatrie* 2017;24(10):925-33.
190. Marques PC, Rocha G, Flor-De-Lima F, Guimarães H. Extrauterine growth restriction at discharge in very low birth weight infants: a

- retrospective study in a level III neonatal intensive care unit. *Minerva Pediatrica*. 2018.
191. Avila-Alvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. Extrauterine growth restriction among neonates with a birthweight less than 1,500grams. *Anales de Pediatría*. 2018;89(6):325-32.
192. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *The journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine* 2018;31(17):2252-7.
193. Yapicioglu Yildizdas H, Simsek H, Ece U, Ozlu F, Sertdemir Y, Narli N, et al. Effect of short-term morbidities, risk factors and rate of growth failure in Very Low Birth Weight preterms at discharge. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020;66(1):95-102.
194. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Archives of disease in childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(1):F50-5.
195. Wu R, Li L-h, Xue L-j, Xu W-y, Tian Z-f. The value of use of z-score as a predictor of prognosis of the extrauterine growth restriction. *Biomed Res* 28 (2017): 5836-5840.
196. Lin Z, Green RS, Chen S, Wu H, Liu T, Li J, et al. Quantification of EUGR as a Measure of the Quality of Nutritional Care of Premature Infants. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132584.
197. Mabhandi T, Ramdin T, Ballot DE. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):231.
198. Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *Journal of Perinatology* 2005;25(9):583-9.
199. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatrica* 2006;95(2):236-42.

200. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, et al. ExtraUterine Growth Restriction (EUGR) in preterm infants: growth patterns, nutrition, and epigenetic markers. A Pilot Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:408.
201. Siyah Bilgin B, Uygur Ö, Terek D, Altun Köroğlu Ö, Yalaz M, Akısü M, et al. Reference values of anthropometric measurements in healthy late preterm and term infants. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2018;48(4):862-72.
202. Wang D, Yasseen AS, 3rd, Marchand-Martin L, Sprague AE, Graves E, Goffinet F, et al. A population-based comparison of preterm neonatal deaths (22-34 gestational weeks) in France and Ontario: a cohort study. *CMAJ Open*. 2019;7(1):E159-e66.

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

SAVİ:

Tarih: 16.06.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Fetal ve Post-natal Büyümenin Değerlendirilmesinde Intergrowth-21 Standartı ve Fenton Referans Eğrilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI: S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ: Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON: 216 570 91 95
	FAKS: 216 565 55 26
	E-POSTA: etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu- Dr. Yunus Utku Şenaras			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI				
	ÇÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
		Gözetimsel ilaç çalışması ☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐	İlaç dışı klinik araştırma ☐
	Retrospektif ☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	APAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUP FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROSÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SÖZLÜK RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0304	Tarih: 16.06.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın yapılmasını gerektirir, emniyet, yakınsam ve yoksunluk, sakatlık, anormali, anormali ve uygun bulunmuş olup araştırmanın yapılmasını başvuru dosyası ile belirtilen maddelerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyesi tüm saygınlığı ile karar vermiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünleri Etik Kurulu Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırma belgeleri için Türkçe Bel ve Tıbbi Cihaz Kuramı'ndan alınmış olması gerekmektedir.				