T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FARKLI EĞRİLER İLE KESİTSEL VE LONGİTUDİNAL EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNİN SIKLIĞI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Ökkeş CANSIZ

Antalya, 2026

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FARKLI EĞRİLER İLE KESİTSEL VE LONGİTUDİNAL EKSTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİNİN SIKLIĞI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Ökkeş CANSIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kıymet ÇELİK

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir."

Antalya, 2026

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı alanına mütevazı bir katkı sunmayı hedeflediğim bu tez çalışmasının başından sonuna kadar, engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada değerli vaktini ve desteğini benden esirgemeyen asistanı olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Kıymet Çelik'e,

Asistanlık eğitimim ve bu tezin yazım süreci boyunca ardı arkası kesilmeyen nöbetlerime, fiziksel ve zihinsel yorgunluklarıma, stresime sonsuz bir sabırla katlanan, varlığıyla bana her daim güç ve huzur veren, desteğini ve inancını bir an olsun eksik etmeyen kıymetli eşim, sevgili meslektaşım, hayat arkadaşım Feyza Çetin Cansız'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni daima yüreklendiren, bugünlere gelmemde büyük paya sahip olan, sevgilerini ve dualarını her an üzerimde hissettiğim kıymetli annem, babam ve aileme,

Tıp eğitimimden uzmanlık sürecime kadar uzanan bu uzun yolda, aydınlatıcı bilgileriyle ufkumu açan, üzerimde büyük emekleri olan ve hekimlik serüvenimde unutulmaz izler bırakan saygıdeğer hocalarıma,

Bu zorlu ve bir o kadar da kutsal mesleği icra ederken, omuz omuza vermekten onur duyduğum, her koşulda büyük moral ve motivasyon kaynağım olan süreç boyunca mesleki ve insani anlamda birbirimize destek olduğumuz, pek çok anıyı paylaştığım değerli eş kıdemlilerime,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar v
Şekiller Dizini vii
Tablolar Dizini viii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Prematüre Bebeğin Tanımı ve Sınıflandırılması 4
2.2. Prematüre Bebeğin Büyümesinin Değerlendirilmesi ve İzlemi 6
2.2.1. Büyüme Hızı 7
2.2.2. Z Skorları 8
2.2.3. Büyüme Eğrileri 9
2.2.4. Longitudinal Büyüme İzleme 15
2.3. Ekstrauterin Büyüme Geriliği 16
2.3.1. Tanım 16
2.3.2. İnsidans 17
2.3.3. EUBG'nin Patofizyolojisi 18
2.4. EUBG Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri 19
2.4.1. Beslenme 19
2.4.2. Major Morbiditeler 22
2.4.3. Maternal Faktörler 31
2.4.4. Diğer 31
2.5. EUBG'nin Uzun Dönem Sonuçları ve Önemi 32
2.6. EUBG'nin Önlenmesi 33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 35
3.1. Amaç 35
3.2. Dahil Edilme Kriterleri 35
3.3. Dışlama Kriterleri 35
3.4. Araştırmada Kullanılacak Yöntemler ve Araçlar 36

3.5. Verilerin Toplanması 36
3.6. Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması 38
3.7. İstatiksel Analiz 39
4. BULGULAR 40
4.1. Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri 40
4.2. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi 41
4.2.1. Doğum Verilerinin Değerlendirilmesi 42
4.2.2. Taburculuk Verileri ve Postnatal Değişim 42
4.2.3. Taburculuk Verilerinin Δ-Z Skoru ile Değerlendirilmesi 43
4.3. Ekstrauterin Büyüme Geriliği Sıklığının Karşılaştırılması 43
4.4. EUBG (10 Persentil Altı) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri 45
4.4.1. Demografik ve Perinatal Özellikler 47
4.4.2. Neonatal Morbiditeler 47
4.4.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi 48
4.5. EUBG (Δ-Z skoru < -1 SDS) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri 48
4.5.1. Demografik ve Perinatal Özellikler 50
4.5.2. Neonatal Morbiditeler 50
4.5.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi 51
4.6. EUBG (Δ-Z skoru < -2 SDS) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri 51
4.6.1. Demografik ve Perinatal Özellikler 53
4.6.2. Neonatal Morbiditeler 53
4.6.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi 54
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇLAR 67
7. ÖZET 71
8. ABSTRACT 74
9. KAYNAKLAR 77
10. EKLER 93

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	Appropriate for Gestational Age, Gebelik Yaşına Uygun Yenidoğan
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
BPD	Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR	Erken Membran Rüptürü
ER	Endoplazmik Retikulum
EUBG	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	Gebelik Haftası
HFOV	Yüksek Frekanslı Osilatör Ventilasyon
IUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
LGA	Large for Gestational Age, Gebelik Yaşına Göre Büyük Yenidoğan
MEB	Minimal Enteral Beslenme
MKH	Metabolik Kemik Hastalığı
MV	Mekanik Ventilasyon
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NIV	Non Invaziv Ventilasyon
NNE	Non Nutritif Emme
PBV	Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriyozus
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi

SGA	Small for Gestational Age, Gebelik Yaşına Göre Küçük Yenidoğan
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Z Skorunun Hesaplanması 8
Şekil 2.2. 2013 Revize Fenton Kız Bebek Persentil Eğrileri 11
Şekil 2.3. 2013 Revize Fenton Erkek Bebek Persentil Eğrileri..... 12
Şekil 2.4. EUBG'nin Patogenezinde Etkili Faktörler 19
Şekil 4.1. Fenton ve Intergrowth-21 Büyüme Eğrilerine Göre EUBG Oranlarının Karşılaştırılması 44

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Gestasyon Haftasına Göre Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması 5
Tablo 2.2. Doğum Ağırlığına Göre Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması 5
Tablo 2.3. Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Değerlendirilmesi ile Sınıflama 6
Tablo 2.4. Volpe'ye göre İVK Sınıflaması 27
Tablo 2.5. ROP Evre ve Zon Sınıflandırması 28
Tablo 4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi 41
Tablo 4.2. Doğum ve Taburculuk Dönemi Antropometrik Ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 Standartlarına Göre Z-skoru (SDS) Ortalamaları 41
Tablo 4.3. Taburculuk Dönemi Antropometrik Ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Δ-Z Skoru Ortalamaları 43
Tablo 4.4. Ekstrauterin Büyüme Geriliğinin İki Farklı Eğriye Göre Sıklığı 44
Tablo 4.5. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (< 10 p) ile İlişkili Faktörler 46
Tablo 4.6. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (Δ-Z skoru < -1 SDS) ile İlişkili Faktörler 49
Tablo 4.7. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (Δ-Z skoru < -2 SDS) ile İlişkili Faktörler 52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son adet tarihi esas alınarak 37. gebelik haftası dolmadan gerçekleşen her canlı doğum, preterm doğum olarak adlandırılır. Antenatal steroid kullanımı, sürfaktan tedavisi ve ileri ventilasyon stratejileri gibi neonatoloji alanındaki hayati gelişmeler sağlık teknolojilerindeki inovasyonlarla birleşerek prematüre bebeklerin sağkalım oranlarını önemli ölçüde yükseltmiştir (1). İnfant dönemindeki yetersiz büyüme, yaşamın ilerleyen evrelerinde hem fiziksel hem de nörogelişimsel sonuçları olumsuz etkileyebileceğinden prematüre büyümesinin değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir (2).

Yenidoğan yoğun bakım pratiğinde beslenme temelli stratejilerle sağlanan iyileşmelere rağmen, ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) prematüre popülasyonunda yaygın ve önemli bir morbidite olarak varlığını sürdürmektedir (3-5). Klinik pratikte EUBG için birden fazla tanımlama yaklaşımı bulunmakta olup bunlar arasında en sık kullanılan tanımlar, taburculuk sırasında ölçülen vücut ağırlığının 10. persentilin altında olmasına dayanan kesitsel tanım ile doğumdan taburculuğa kadar olan süreçte Z-skorunda 2 standart sapmadan (SD) fazla düşüş saptanmasını esas alan dinamik tanımdır (6). Sağkalım oranlarındaki artışla birlikte prematüre bebeklerin büyüme ve nörogelişimsel prognozlarının iyileştirilmesi güncel araştırmaların ortak paydasını oluşturmasına rağmen, EUBG insidansının yüksek seyrini korumasına yol açan faktörler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (7). EUBG etiyolojisi aşırı prematürite, gebelik yaşına göre küçük (SGA), intrauterin büyüme geriliği (IUBG), erkek cinsiyet ve ebeveyn kısalığı gibi yapısal risk faktörlerinin, yoğun bakım sürecinde gelişen sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), respiratuar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi ağır morbiditeler ve bunlara eşlik eden nutrisyonel yetersizliklerle birleştiği multifaktöriyel bir zemine dayanmaktadır (8).

EUBG, postnatal uyum sürecindeki komplikasyonların yarattığı katabolik süreçlere rağmen hızla büyümesi beklenen yenidoğanın nutrisyonel gereksinimlerinin alım, transport veya absorpsiyon düzeyindeki yetersizlikler

nedeniyle karşılanamamasıdır (9). Standart beslenme protokolleri uygulanan prematüre bebeklerde, Z-skoru değişimlerindeki varyasyonun yalnızca %45'inin doğrudan nutrisyonel alımla ilişkilendirilebildiği, kalan %55'lik baskın kısmın ise cinsiyet ve gestasyonel yaş gibi demografik özelliklerin yanı sıra, sepsis, BPD ve NEK gibi katabolik süreci tetikleyen morbiditeler, steroid maruziyeti ve artan metabolik yük gibi faktörlerin kümülatif etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir (9). Büyüme kısıtlılığının erken tespiti ve önlenmesi ağırlık, boy ve baş çevresi gibi antropometrik parametrelerin yakın takibini gerektirir ancak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça postnatal yönetim karmaşıklaşmakta, artan nutrisyonel ihtiyaçlar ile alım arasındaki enerji açığının derinleşmesi, EUBG tablosunun şiddetini artırmaktadır (9).

Fetal büyüme kısıtlılığının identifikasyonunda obstetrik yaklaşım ultrasonografik ölçümlere dayalı nomogramları esas alırken neonatal değerlendirme, doğum ağırlığı verilerinden türetilen çizelgeleri referans kabul etmektedir (10). Öte yandan, kullanımda olan bu büyüme eğrileri maternal diyabet, obezite, preeklampsi ve antenatal steroid kullanımı gibi klinik değişkenlerin etkisi altındadır (11, 12). 2013 yılında revize edilen Fenton büyüme eğrileri Almanya, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Kanada ve İskoçya gibi gelişmiş ülkelerin veri tabanlarından derlenen, 1991-2007 yılları arasına ait yaklaşık dört milyonluk geniş bir preterm bebek kohortuna dayanmaktadır (11). Postnatal erken dönemdeki fizyolojik ağırlık kaybını öngörememesi ve büyüme hızını kesitsel veriler üzerinden standardize etmesi, Fenton eğrilerinin EUBG tanısında ve büyüme takibindeki hassasiyetini sınırlayan temel faktörlerdir (13, 14). Uluslararası Fetal ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyumu tarafından yürütülen Intergrowth-21 Projesi fetal dönemden erken bebeklik evresine kadar uzanan süreçte, büyüme ve gelişimin değerlendirilmesi için evrensel ve normatif standartlar oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir. Çalışma kapsamında fetal gelişim, preterm bebeklerin postnatal büyümesi ve gestasyonel yaşa özgü doğum antropometrisi için evrensel standartlar literatüre kazandırılmıştır (14-17).

Intergrowth-21 ve Fenton gibi klinik pratikte en yaygın kullanılan büyüme eğrileri, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesinde standartlaştırılmış referanslar sunmaları açısından önemli avantajlar sağlamakla

birlikte, EUBG'yi öngörme ve yüksek riskli olguları ayırt etme konusunda belirgin sınırlılıklar içermektedir. Intergrowth-21 eğrisi anne ağırlığı, maternal vücut kitle indeksi ve gestasyonel ağırlık kazanımı gibi bireysel belirleyicileri dışlaması nedeniyle oluşturulan doğum ağırlığı referanslarının duyarlılığı ve kapsayıcılığı açısından eleştirilirken (18), Fenton eğrileri intrauterin büyüme verilerine dayalı olmaları ve postnatal fizyolojik adaptasyonu yeterince yansıtmamaları nedeniyle özellikle erken postnatal dönemde büyüme geriliğinin olduğundan farklı değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu metodolojik farklılıklar, EUBG tanısında kullanılan kesitsel ve dinamik yaklaşımlar arasında uyumsuzluklara neden olarak, IUBG ile ilişkili kısa ve uzun dönem morbidite riski taşıyan bebeklerin saptanmasını güçleştirmekte ve öncelikli izlem gerektiren yüksek riskli grubun net biçimde ayrıştırılmasını zorlaştırmaktadır (19). Oysa mevcut kanıtlar, bu grubun hipoglisemi ve BPD açısından anlamlı derecede yüksek risk taşıdığını göstermektedir (20). Ayrıca preterm popülasyonda büyüme geriliğinin NEK, RDS ve intraventriküler kanama (İVK) gibi majör neonatal morbiditelerin sıklığını artırdığını göstermektedir. Bu artmış risk yükü, ilerleyen yıllarda okul çağında nörobilişsel performans düşüklüğü, metabolik sendrom ve böbrek hastalıkları gibi uzun dönem sonuçlar şeklinde ortaya çıkarak kronik bir sağlık sorununa dönüşmektedir (21-25).

Bu çalışmada, Ocak 2021–Ocak 2025 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlem ve tedavisi tamamlanan, 32 gebelik haftasının altında doğmuş prematüre bebeklere ait veriler retrospektif olarak incelenerek, iki farklı büyüme eğrisi ve üç farklı EUBG tanımı kullanımıyla postnatal büyüme geriliğinin kesitsel ve longitudinal oranlarının belirlenmesi ve EUBG ile ilişkili klinik (BPD, NEK, sepsis vb) ile demografik (anne yaşı, cinsiyet, SGA durumu ve çoğul gebelik) faktörlerin, doğum ve taburculuk dönemlerinde ölçülen vücut ağırlığı, boy ve baş çevresine ait persentil ve Z-skoru değerleri üzerinden değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Büyüme, organizmanın yaşamını sürdürebilmesi ve üreme kapasitesine ulaşabilmesi için genetik altyapı ile nutrisyonel ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan dinamik ve çok boyutlu bir biyolojik süreçtir (26). Prematüre bebeklerde, biyolojik immatüritenin beraberinde getirdiği fizyolojik kısıtlılıklar ile intrauterin ortamdan ekstrauterin yaşama uyum gereksiniminin eş zamanlı varlığı, büyüme ve gelişim sürecini belirgin biçimde daha karmaşık ve zorlu bir hale getirmektedir (27). İntrauterin dönemdeki büyüme potansiyelinin postnatal süreçte yakalanamaması durumu EUBG veya postnatal büyüme yetersizliği olarak adlandırılmaktadır.

Yetersiz büyüme hızının uzun dönemli prognoz üzerindeki olası ağır etkileri göz önüne alındığında; prematüre popülasyonunda büyüme parametrelerinin yakın takibi hayati öneme sahiptir (28). Medikal ve nutrisyonel stratejilerdeki gelişmeler, büyüme paternlerinde olumlu bir dönüşüm sağlamış olup son dönem çalışmaları, büyüme hızındaki yetersizlik oranlarının geçmişe nazaran düşüş gösterdiğini belgelemektedir (4, 29-31).

2.1. Prematüre Bebeğin Tanımı ve Sınıflandırılması

Prematüre doğum, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 37 tam gestasyonel haftanın veya son adet tarihinden itibaren geçen 259 günlük sürenin tamamlanmadığı doğumlar şeklinde kabul edilmektedir (32). Klinik pratikte prematüre bebekler gestasyonel yaşları, doğum ağırlıkları ve gestasyonel haftaya göre doğum ağırlığı göz önünde bulundurularak sınıflandırılır (Tablo 2.1, Tablo 2.2, Tablo 2.3).

Preterm yenidoğanlar gestasyon haftalarına göre ileri derecede preterm (< 28 hafta), erken preterm (28-0/7 hafta ila 31-6/7 hafta), orta derece preterm (32-

0/7 hafta ila 33-6/7 hafta) ve geç preterm bebekler 34-0/7 ila 36-6/7 haftalar arasında doğan bebekler olarak tanımlanır (Tablo 2.1) (33).

Tablo 2.1. Gestasyon Haftasına Göre Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması (33)

Tanımlama	**Gestasyon Haftası**
Geç preterm	34 ile <37
Orta preterm	32 ile <34
Erken preterm	28 ile <32
İleri derecede preterm	<28

Doğum ağırlığı esaslı sınıflandırmada; 2500 gramın altındaki bebekler Düşük Doğum Ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altındakiler Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) ve 1000 gramın altındakiler ise Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı (ADDA) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.2) (34-36).

Tablo 2.2. Doğum Ağırlığına Göre Prematüre Bebeklerin Sınıflandırılması (34-36)

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

Prematüre bebeklerin sınıflandırılmasında başvurulan bir diğer temel yöntem; doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre persentil eğrileri veya standart sapma (SD) değerleri üzerinden analiz edilmesidir (Tablo 2.3). Lubchenco ve Battaglia tarafından geliştirilen bu sistematiğe göre; doğum ağırlığı gestasyonel yaşa kıyasla 10. persentilin altında kalan olgular Gestasyonel Yaşa Göre Küçük (SGA), 10. ile 90. persentil aralığında bulunanlar Gestasyonel Yaşa Uygun (AGA) ve 90. persentilin üzerinde olanlar ise Gestasyonel Yaşa Göre Büyük (LGA) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.3)(37).

Tablo 2.3. Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Değerlendirilmesi ile Sınıflama (37)

Sınıflama	**Tanım**
Small For Gestational Age (SGA)	Gebelik yaşına göre ağırlığı 10.persentilin altında
Appropriate For Gestational Age (AGA)	Gebelik yaşına göre ağırlığı 10-90 persentil arasında
Large For Gestational Age (LGA)	Gebelik yaşına göre ağırlığı 90.persentilin üstünde

2.2. Prematüre Bebeğin Büyümesinin Değerlendirilmesi ve İzlemi

Fetal ve preterm büyüme hızları, gestasyonel yaşa bağlı olarak belirgin bir varyasyon sergiler. İnsan yaşam döngüsünün en agresif büyüme evresi olan 22-40. haftalar arasında, fetal ağırlık altı kattan fazla artış göstererek eksponansiyel bir büyüme kaydeder. Bu kritik gelişim penceresinde doğan prematüre bebeklerin yönetimi; hassas büyüme takibi ile uygun nutrisyonel ve tıbbi desteğin sağlanmasını gerektirir. Güncel literatürde daha üstün bir standart tanımlanana dek preterm bebekler için optimum büyüme hedefi, intrauterin büyüme hızının yakalanması olarak kabul edilmektedir (11). Yüksek hızlı büyüme periyodu boyunca gelişimin dinamik olarak izlenmesi ve endikasyon durumunda uygun tıbbi ve beslenme desteğinin sağlanması, klinik yönetimin temel bileşenlerini oluşturur.

2013 tarihli "The Preterm Infant Multicentre Growth Study (PreMGS)" verileri, prematüre büyüme paternlerinin intrauterin süreçle genel bir uyum sergilediğini ancak ağırlık kazanım hızındaki en keskin ayrışmanın, term öncesi son viraj olan 37-40. gestasyonel haftalar arasında gerçekleştiğini ortaya koymuştur (30). Term bebeklerden farklı bir dinamik sergileyen prematüreler, bu evrede hızlanmış bir büyüme performansı gösterirler. Çeşitli çalışmalarda elde edilen bu yöndeki tutarlı bulgular; geç fetal dönem ile postnatal infant evresi arasındaki büyüme eğrilerinde yumuşak bir geçişin varlığını destekleyen kanıtları güçlendirmektedir (38, 39).

Prematüre bebekler için evrensel kabul görmüş tek bir büyüme standardı henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle büyüme takibinde büyüme hızının hesaplanması, büyüme eğrilerinin dinamik kullanımı ve Z-skor analizleri klinik yönetimin en kritik bileşenlerini oluşturur. Değerlendirme sürecinde ağırlık, boy ve

baş çevresi gibi antropometrik parametreler, post konsepsiyonel 40. haftaya kadar düzeltilmiş yaş kriteri baz alınarak yorumlanmalıdır. İzlem stratejilerinde düzeltilmiş yaş kriteri; baş çevresi ölçümlerinde 18 ay, ağırlıkta 24 ay ve boyda 40 ay sınırına kadar uygulanmalıdır. Büyüme hedeflerinin yakalanmasında öncelik baş çevresindedir (ilk 6 ay), bunu vücut ağırlığı (2-3 yaş) ve boy gelişimi (3-7 yaş) sırasıyla takip etmektedir (40).

Büyüme izleminde sadece antropometrik artışın (niceliğin) yeterli olmadığını vücut kompozisyonunun belirlenmesinin de sürecin ayrılmaz ve eşdeğer önemde bir parçası olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (41). Literatür verileri, prematüre bebeklerin term bebeklerle karşılaştırıldığında yağsız vücut kitlesi açısından dezavantajlı, total vücut yağı açısından ise daha yüksek değerlere sahip bir profil çizdiğini belgelemektedir (42). Preterm popülasyonda vücut kompozisyonunu saptamak için antropometrik verilere (vücut kitle indeksi [VKİ], ponderal indeks, deri kıvrım kalınlığı vb.) dayanan indirekt metotlar veya izotop dilüsyon ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi direkt tanı araçlarının kullanıldığı çeşitli yöntemler bildirilmiştir (41).

2.2.1. Büyüme Hızı

Büyüme hızı, prematüre infanların büyüme takibinde ve bu sürecin değerlendirilmesinde kullanılan vazgeçilmez parametrelerden biridir. Büyümenin değerlendirilmesinde ağırlık artışının yanı sıra, boy ve baş çevresi değişimleri de vazgeçilmez izlem kriterleridir. Bu bağlamda, ağırlık artış hızı literatürde en sık g/kg/gün cinsinden ifade edilirken boy uzaması ve baş çevresi artışı için cm/hafta birimi esas alınmaktadır (43). Prematüre izleminde referans alınan büyüme parametreleri şunlardır:

- **Ağırlık Artışı:** 15-20 g/kg/gün,
- **Lineer Büyüme (Boy):** 0,8-1 cm/hafta,
- **Baş Çevresi Artışı:** İlk 2 ayda 1,0 cm/hafta, 3-4. aylarda 0,5 cm/hafta (Ortalama: 0,7 cm/hafta).

Baş çevresi gelişimi için ilk 1 yıl, yetişkin boy hedefi içinse ilk 3 yıl belirleyici dönemlerdir. Baş çevresinde 8. ay, boy ve ağırlıkta ise 2. yaş itibarıyla

yakalama büyümesinin tamamlanamaması, büyüme eğrisinde persentil kaybı veya orantısız tartı alımı patolojik kabul edilmekte ve yakın takip gerektirmektedir (40).

2.2.2. Z Skorları

Z-skoru (Standart Sapma Skoru) ağırlık, boy ve baş çevresi gibi antropometrik ölçümlerin, referans popülasyonun ortalama değerinden ne kadar saptığını standart sapma birimiyle ifade eden istatistiksel bir göstergedir. İnfantların antropometrik değerlendirmesinde hem persentil eğrileri hem de Z-skorları kullanılmakla birlikte Z-skoru yöntemi, normal dağılım eğrisinin uç noktalarında (3. persentilin altı ve 97. persentilin üzeri) yer alan olguların tanımlanmasında persentillere kıyasla daha hassas ve güvenilir veriler sunmaktadır. Z-skoru, bir ölçümün medyan referans değerinden sapma derecesini standart sapma birimiyle nicelendirir. Bu sistemde, medyanın üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler ise negatif ile ifade edilerek, bebeğin standart büyüme eğrisine olan uzaklığı hem yön hem de miktar açısından hassasiyetle belirlenir (44). Spesifik bir gestasyonel yaş ve cinsiyet için Z-skoru hesaplaması, aşağıdaki formül ile tanımlanmaktadır (45):

$$Z\text{-skoru} = \frac{(\text{ölçülen ağırlık} - \text{kohort ortalaması})}{\text{kohort standart sapması}}$$

Şekil 2.1. Z Skorunun Hesaplanması

Fenton tarafından 2017'de yapılan literatür analizine göre, araştırmalarda Z-skoru hesaplaması için en sık başvurulan referans kaynağı %25 oranıyla Fenton eğrileridir (43). Diğer yaygın referanslar ise kullanım sıklıklarına göre sırasıyla; Usher ve McLean (1969) (%12), Fenton ve Kim (2013) (%8) ile her biri %7'lik paya sahip olan Olsen ve ark. (2010), Babson (1976) ve Cole ve ark. (1998) çalışmalarıdır (43).

2.2.3. Büyüme Eğrileri

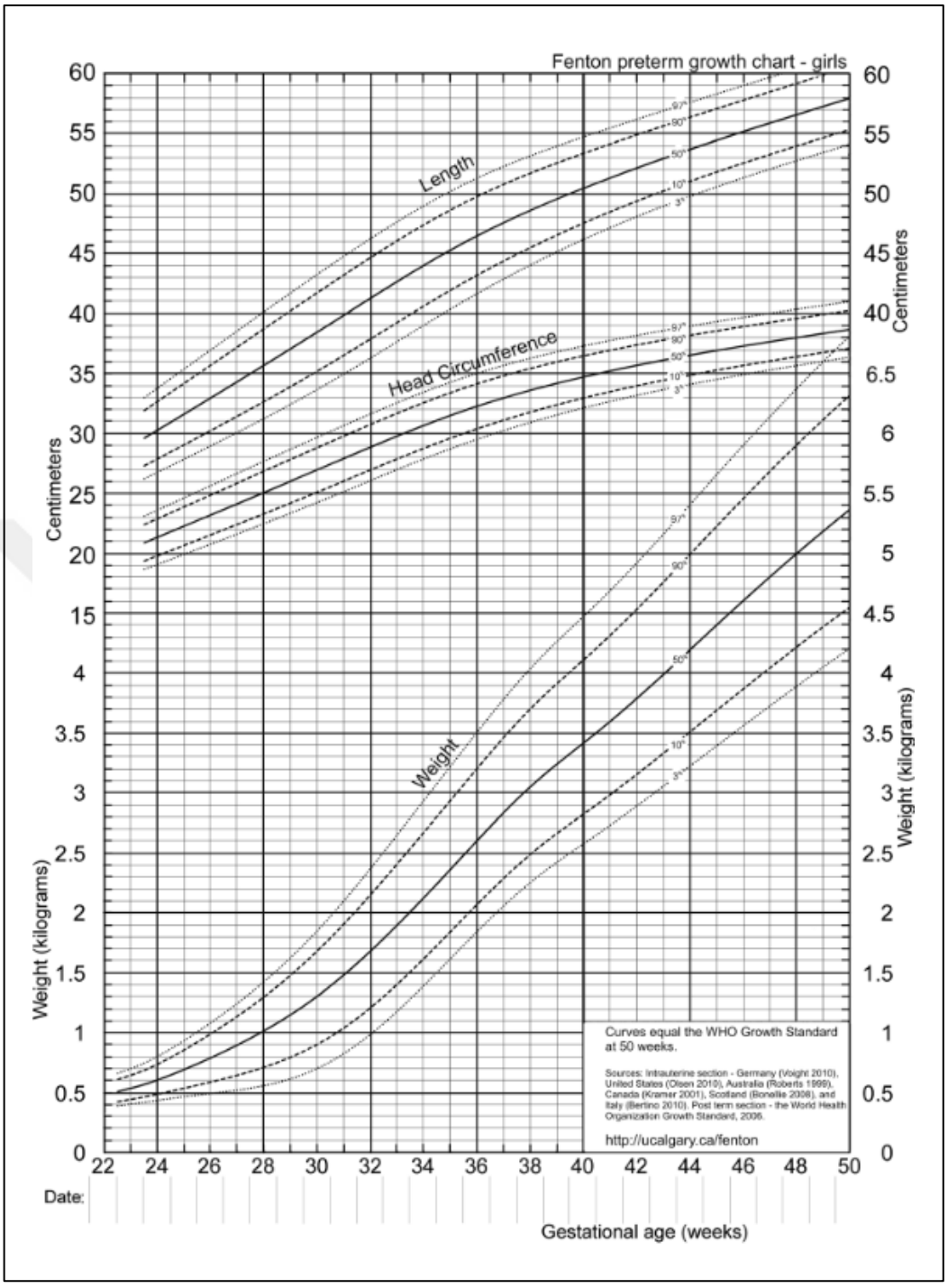
Prematüre bebeklerin büyüme takibi için literatürde çeşitli referans standartları tanımlanmıştır. Ekstrauterin yaşamın getirdiği çevresel zorluklar ve metabolik gereksinimler, fetal dönemin fizyolojisinden belirgin şekilde ayrışmaktadır. Ancak bu fizyolojik ve çevresel farklılaşmaya rağmen, klinik pratikte postnatal büyüme performansının değerlendirilmesinde halen yaygın olarak intrauterin büyüme verilerine dayalı eğriler (Fenton vb.) kullanılmaya devam edilmektedir. Mevcut büyüme eğrilerine ilişkin literatürde öne çıkan temel kısıtlılıklar ve metodolojik yetersizlikler aşağıda özetlenmiştir (40, 46):

- Gestasyonel yaşın hassas bir şekilde belirlenmesinde yaşanan zorluklar, verilerin standardizasyonunu engellemekte ve güvenilirliğini azaltmaktadır.
- Prematüre doğuma yol açan etiyolojik faktörlerin çeşitliliği nedeniyle, eğrileri oluşturan popülasyonun intrauterin büyümesinin optimal koşullarda gerçekleşmediği ve dolayısıyla sağlıklı bir referans grubu temsil etmeyebileceği düşünülmektedir.
- Büyüme biyolojik olarak süreklilik arz eden (longitudinal) bir süreç iken, intrauterin eğriler anlık verilerin birleşimi olan kesitsel yöntemle oluşturulmuştur.
- Sınıflandırma Hatası: Postnatal eğriler klinik gerçekliği yansıtma potansiyeline sahip olsa da, bebekleri gestasyonel yaş yerine doğum ağırlığına göre sınıflandırma eğilimindedir. Bu durum, biyolojik maturasyonu göz ardı etmektedir.
- SGA ve IUBG olan olguların, AGA olgularla ayrıştırılmadan aynı veri setinde analiz edilmesi, büyüme paternlerinin yanlış yorumlanmasına neden olmaktadır.
- Verilerin elde edildiği merkezler arasındaki bakım kalitesi, nutrisyonel yaklaşımlar, genetik altyapı ve etnik köken farklılıkları, oluşturulan eğrilerin farklı popülasyonlar için geçerliliğini kısıtlamaktadır.
- Çalışmaların çoğunda takip sürelerinin yetersiz olması, uzun dönem büyüme projeksiyonlarını zorlaştırmaktadır (40, 46).

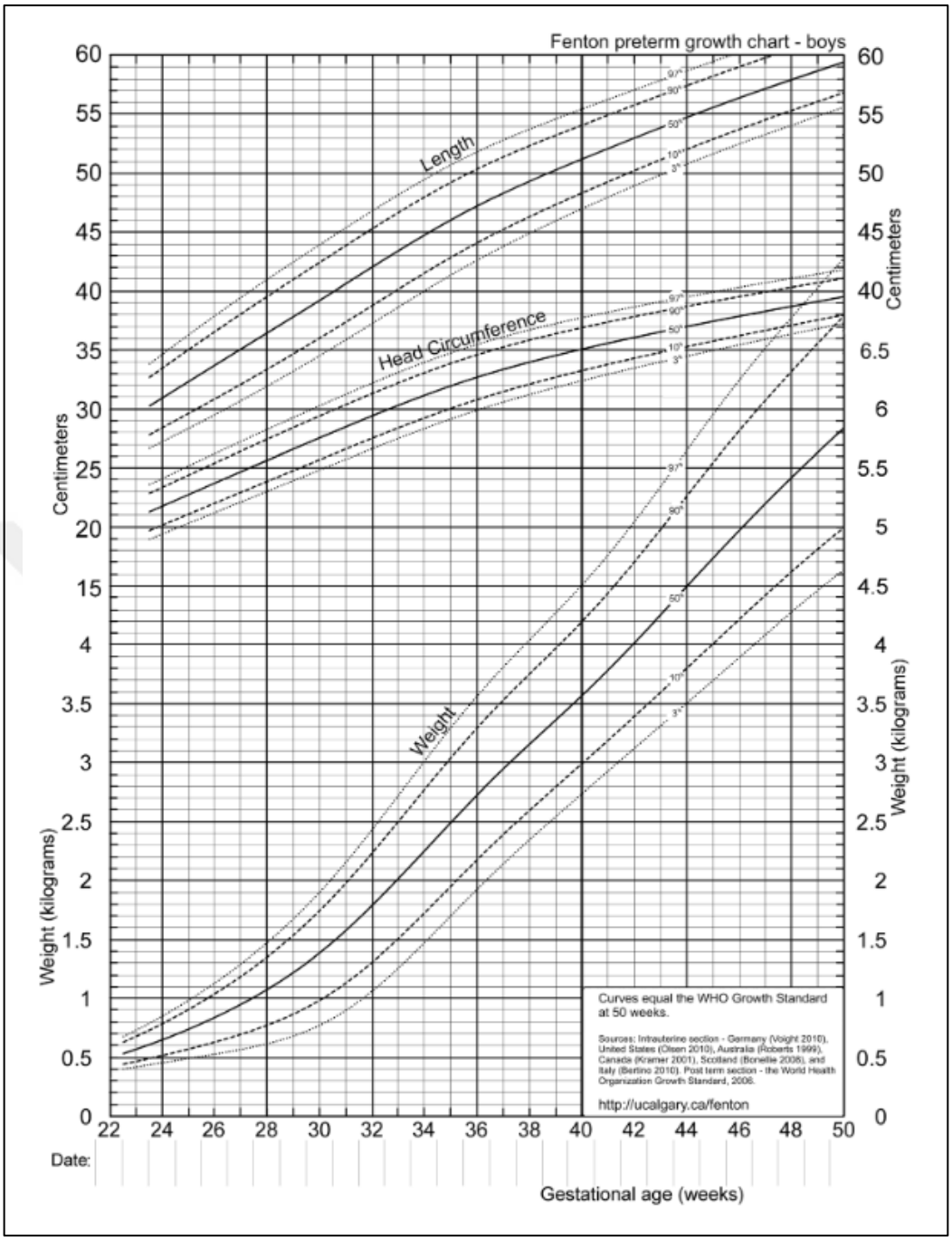
Prematüre bebeklerin büyüme izleminde büyüme eğrilerinin kullanımı, tarihsel olarak ilk kez 1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları tarafından oluşturulan intrauterin eğrilere dayanmaktadır. Takip eden süreçte Babson ve Benda, bu temel üzerine term doğan bebeklerin büyüme verilerini de entegre ederek kapsamı genişletmiş ve 1976 yılında " Fetal-bebek büyüme grafiği" olarak tanımladıkları çizelgeyi literatüre kazandırmışlardır.

Babson ve Benda modeline dayanan büyüme eğrileri, 2003 yılında Fenton tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmayla güncellenmiş gestasyon haftası ve popülasyon örneklemi açısından daha kapsayıcı hale getirilmiştir (47). Babson grafiklerinin medyan değerlerdeki başarısına rağmen, Fenton (2003) serisi gestasyonel yaş tayininde ultrasonografik doğrulama kullanılması ve daha geniş bir popülasyona dayanması nedeniyle metodolojik bir üstünlük sağlamıştır. Bu özellikleri sayesinde, 22. hafta ile term sonrası 10. hafta arasındaki kritik dönemin takibinde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık başvurulan referans eğrisi olma özelliğini korumaktadır (47).

2003 yayınının ardından geçen on yıllık süreçte biriken veriler, 2013 revizyonunun temelini oluşturmuştur. Farklı ülkelerden elde edilen 4 milyonluk veri havuzu kullanılarak güncellenen eğriler gestasyonel yaş tahminindeki metodolojik iyileştirmelerin yanı sıra, WHO Büyüme Standartları ile uyumlu ve cinsiyete göre ayrıştırılmış bir izlem modeli ortaya koymuştur. Literatürde tam bir büyüme standardı olarak tanımlanmamakla birlikte, prematüre bebeklerin klinik izleminde en sık başvurulan referans eğrisi olarak kabul görmektedir (43) (Şekil 2.2, Şekil 2.3). Fenton büyüme çizelgeleri, preterm bebeklerin izleminde yaygın bir standart teşkil etse de postnatal fizyolojik kilo kaybını normalize etmemesi, hızlı somatik büyümeyi teşvik ederek uzun vadeli metabolik riskleri tetiklemesi ve geç preterm dönemde prediktif değerinin düşmesi gibi metodolojik sınırlamalar içermektedir (11, 18).



Şekil 2.2. 2013 Revize Fenton Kız Bebek Persentil Eğrileri (43)



Şekil 2.3. 2013 Revize Fenton Erkek Bebek Persentil Eğrileri (43)

Mevcut büyüme eğrilerinin sınırlamaları, preterm bebeklerin izleminde daha kapsayıcı metodolojilere duyulan ihtiyacı somutlaştırmıştır. Bu bağlamda çok merkezli, geniş örneklem grubuna sahip ve fetal dönemden postnatal sürece kadar kesintisiz bir izlem sunan longitudinal çalışmaların yürütülmesi, daha güvenilir büyüme standartlarının oluşturulması açısından elzemdir. Preterm ve term

bebeklerin büyüme takibinde küresel bir standart oluşturmayı hedefleyen "The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century" (Intergrowth-21), fetal gelişimden yenidoğan dönemine uzanan geniş kapsamlı projesine ait ilk çıktılarını 2014 yılında literatüre kazandırmıştır (17). Intergrowth-21 projesinin temel hedefi, etnik köken veya coğrafi varyasyonlardan etkilenmeyen, doğumdaki antropometrik ölçümleri sınıflandırmak üzere uluslararası ve evrensel standartlar geliştirmektir. Uluslararası bir standart oluşturma hedefiyle yürütülen bu proje, sekiz farklı coğrafi bölgedeki kentsel popülasyonları temel almaktadır. Söz konusu konsorsiyum, intrauterin gelişimin statik bir göstergesi olan doğum boyutu ile postnatal dinamik büyüme sürecinin metodolojik olarak birbirinden ayrılması gerektiğini vurgular. Bu bağlamda, doğum anındaki durumu yansıtan kesitsel referans eğrilerinin, postnatal longitudinal izlem amacıyla kullanılması uygun bulunmamaktadır. Dolayısıyla, intrauterin büyümenin nihai sonucu olan doğum ölçümleri ile erken dönem postnatal büyüme hızı, amaca yönelik özgün ve farklı klinik araçlar kullanılarak değerlendirilmelidir (48).

Çalışma kohortu, ağırlıklı olarak güçlendirilmiş anne sütü desteğini içeren kanıta dayalı nutrisyonel bakım protokollerinin uygulandığı preterm bebeklerden oluşturulmuştur. Büyüme paternlerini olumsuz etkileme potansiyeli bulunan NEK, kronik akciğer hastalığı, sepsis gibi ciddi morbiditelerin geliştiği olgular ise dışlama kriteri olarak kabul edilerek analiz dışı bırakılmıştır (16). Bu yaklaşım, genetik potansiyelin çevresel engellere takılmadan izlenmesine olanak tanımıştır (17). Popülasyon tabanlı, çok merkezli ve multi-etnik bir yapıya sahip olması, prospektif verilerle oluşturulması ve cinsiyete özgü referanslar sunması Intergrowth-21 çalışmasının en güçlü metodolojik özellikleri arasındadır (49). Ancak çalışma tasarımında; ebeveyn ağırlığı, gestasyonel maternal kilo artışı ve maternal VKİ gibi fetal büyümeyi etkileyen majör değişkenlerin dışlanmış olması, oluşturulan doğum ağırlığı standartlarının hassasiyeti konusunda bazı soru işaretleri doğurmuştur (18). Bu seçilmiş 'sağlıklı' preterm grubundan elde edilen postnatal standartlar, intrauterin büyüme referanslarına kıyasla daha düşük seyretmektedir. Söz konusu sapma, özellikle düşük gestasyonel haftalarda doğan bebeklerde daha belirgin bir hal almaktadır. Sonuç olarak, Intergrowth-21 eğrilerinin klinik referans olarak

benimsenmesinin, EUBG tanı insidansında belirgin bir azalmaya yol açacağı literatürde vurgulanmaktadır.

Tüzün ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdiği, prematüre bebeklerde EUBG insidansı ile doğum ağırlığına göre sınıflama farklarını inceleyen çalışmada Fenton ve Intergrowth-21 eğrilerinin karşılaştırılması sonucunda, Fenton eğrilerine göre EUBG tanısı alan her beş vakadan birinin Intergrowth-21 eğrisine göre normal sınırda kalması ve benzer şekilde Intergrowth-21 eğrisine göre SGA kabul edilen her dört vakadan birinin Fenton'a göre normal aralıkta izlenmesi, kullanılan referans sistemine bağlı olarak insidans ve klinik sınıflandırmanın anlamlı düzeyde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (18). Bu bağlamda, mevcut büyüme referansları arasındaki belirgin farklar, neonatal izlemde tanısal kesinliği artıracak ve uluslararası düzeyde kabul görecek daha rafine bir standardın geliştirilmesi için uzun süreli takiplere dayalı ilave kanıtlara gereksinim olduğunu doğrulamaktadır. Popülasyonların antropometrik profilleri; yerel demografik karakteristikler, genetik yatkınlık, çevresel determinantlar ve maternal nütrisyonel statü gibi değişkenlerden doğrudan etkilendiği için büyüme referanslarının her topluma özgü spesifik dinamikleri yansıtacak şekilde yapılandırılması gerekmektedir. Bu metodolojik gereksinim doğrultusunda, Türkiye popülasyonuna spesifik ilk intrauterin büyüme referansları, 1999-2002 yılları arasında doğan ve gestasyonel yaşları 25 ile 42 hafta arasında değişen 2481 yenidoğanın verilerini analiz eden Ovalı ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (50). Ovalı ve arkadaşlarının 2003 tarihli çalışmasını takiben sekiz yıl sonra, Türk Neonatoloji Derneği (TND) ve Sağlık Bakanlığı iş birliğiyle yürütülen çok merkezli çalışma literatüre sunulmuş ancak 25. gestasyon haftası ve altındaki olgu sayısının yetersizliği ile verilerin cinsiyete göre standardize edilmemesi, bu referansın klinik uygulama alanındaki kapsayıcılığını ve kullanılırlığını kısıtlamıştır (46, 50). Neonatal izlem protokollerinde sürekliliği sağlamak amacıyla TND, erken neonatal dönemden süt çocukluğu evresine geçişte kademeli bir yaklaşım önermektedir: Buna göre, 50. gebelik haftasına kadar Fenton eğrileri standart kabul edilirken, uzun dönemli takipte Olcay Neyzi ve WHO büyüme normları klinik değerlendirmenin merkezine alınmaktadır (40).

2.2.4. Longitudinal Büyüme İzleme

Prematüre bebeklerde postnatal büyüme takibinin temel dayanağı, büyüme paternlerindeki olası sapmaların erken evrede saptanarak nutrisyonel yönetimin dinamik bir şekilde optimize edilmesidir. Büyüme sapmalarının tanı ve tedavisindeki yetersizlikler olumsuz klinik tablolara zemin hazırlarken, büyümeyi desteklemeye yönelik hedeflenmiş müdahaleler prognozu önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Uzun dönem sağlık tablosu, hem intrauterin hem de ekstrauterin büyüme dinamikleri tarafından şekillenmektedir. Bu bağlamda fetal büyümenin bir yansıması olan doğum ölçümleri ile postnatal büyüme sürecini gösteren izlem ölçümlerinin birlikte ele alındığı longitudinal değerlendirmeler, klinisyene en kapsamlı ve güvenilir veriyi sunmaktadır. Bu çerçevede, EUBG taburculuk veya term düzeltilmiş yaştaki ağırlığın 10. persentilin altında olması şeklindeki konvansiyonel tanımı, iki temel metodolojik kısıtlılık barındırmaktadır. İlk olarak bu tanım, büyümeyi dinamik ve longitudinal bir süreç olarak ele almak yerine, tek bir zaman noktasına odaklanan statik ve kesitsel bir değerlendirme sunmaktadır. İkinci olarak ölçümlerin genellikle term eşdeğeri yaşta veya taburculuk anında yapılması, bebeğin başlangıç noktası olan doğum verilerinin ve intrauterin büyüme potansiyelinin göz ardı edilmesine neden olmaktadır (51-53). Sonuç olarak, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin taburculuk döneminde EUBG tanısı alma olasılıkları, büyüme hızlarından bağımsız olarak istatistiksel açıdan daha yüksektir. Varsayımsal bir olgu olarak, doğumu takiben 2. persentilde (SGA) yer alan ancak YYBÜ izleminde başarılı bir büyüme ivmesi yakalayarak term eşdeğeri yaşta 8. persentile ulaşan bir olgu, klinik açıdan anlamlı bir iyileşme göstermesine ve persentil eğrisinde yukarı yönlü bir tırmanış sergilemesine rağmen, mutlak değerin 10. persentilin altında kalması sebebiyle paradoksal bir şekilde EUBG olarak sınıflandırılmaktadır.

Mevcut tanımlamaların içerdiği kısıtlılıkların aşılması amacıyla, klinisyenler postnatal büyüme takibinde büyüme yörüngelerini temel alabilirler. Büyüme yörüngesi, doğum ve taburculuk gibi iki farklı zaman kesiti arasındaki antropometrik değişimin longitudinal analizini ifade eder ve büyümenin zamansal dinamiğini yansıtır. Bu değerlendirmede, büyüme performansı Z-skoru değişimi

(Δ-Z skoru) üzerinden hesaplanmaktadır. Persentil değerlerinin aksine, Z-skorlarının sürekli değişken niteliği taşıması, istatistiksel olarak büyüme farkının daha hassas ve doğru bir şekilde ölçülebilmesine olanak tanır. Zaman içindeki bu boyutsal değişim, literatürde Δ Z-skoru olarak tanımlanmaktadır. Δ Z-skorunun pozitif bir değer alması, büyüme hızında bir ivmelenmeyi ve persentil artışını işaret ederken negatif değerler büyüme yörüngesindeki düşüşü veya duraksamayı yansıtır. Δ Z-skorunun sıfır veya sıfıra yakın olması ise, büyüme paterninin stabil seyrettiğini ve bebeğin kendi persentil eğrisini koruyarak geliştiğini gösterir (54). Buna ek olarak, büyüme dinamiklerini yansıtan Δ Z-skoru parametresinin, statik ve kesitsel ölçümlere kıyasla uzun dönem klinik sonuçları öngörmede daha yüksek bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (55-58). Tüm bu gerekçeler ışığında; büyüme değerlendirmesinde tek bir zaman kesitine ait mutlak Z-skoru veya persentil değerlerinin kullanılması yerine, sürecin dinamiğini ve yönünü yansıtan Z-skoru değişiminin (longitudinal analiz) esas alınması daha rasyonel ve güvenilir bir yaklaşımdır. Bu doğrultuda, güncel klinik kılavuzlar EUBG'nin tanımlanması ve dokümantasyonunda, ağırlık, boy ve baş çevresi gibi somatik büyüme parametrelerine ait Z-skoru değişimlerinin (Δ Z-skoru) birincil referans gösterge olarak kullanılmasını önermektedir (59).

2.3. Ekstrauterin Büyüme Geriliği

2.3.1. Tanım

İntrauterin dönemdeki büyüme potansiyelinin postnatal süreçte yakalanamaması durumu EUBG veya postnatal büyüme yetersizliği olarak adlandırılır. EUBG tanısı taburculuk esnasında değerlendirilen somatik büyüme parametrelerinin, kullanılan referans nomogramlarda 10. persentil sınırının altında seyretmesi ya da < -1.28 standart sapma skoruna (Z-skoru) sahip olması kriterlerine dayanır (3). Literatürdeki bazı yaklaşımlar, EUBG tanısında statik ölçümlerden ziyade, doğum ve taburculuk ağırlık Z-skorları arasındaki farkın esas alınmasını ve >1 SD kaybın daha belirleyici bir kriter olduğunu savunmaktadır (4, 60). Mevcut araştırmalar incelendiğinde, bu kavramın sıklıkla ekstrauterin büyüme geriliği,

postnatal büyüme yetersizliği veya zayıf büyüme şeklinde tanımlandığı görülmektedir. Son dönemde yayımlanan rehberler ışığında, EUBG tanısında statik ölçümler yerine dinamik Δ Z-skoru analizinin kullanılması bir standart haline gelmiştir (59). Bu bağlamda, büyüme yörüngesindeki sapmanın derecesini belirlemek amacıyla spesifik eşik değerler tanımlanmıştır. Buna göre izlem sürecindeki Δ Z-skorunun < -1 SDS olması EUBG varlığına, Δ Z-skorunun < -2 SDS olması ise tablonun ağır EUBG düzeyinde olduğuna işaret etmektedir.

Fenton ve arkadaşlarının 2017 derlemesinde, prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliğine odaklanan araştırmaların giderek yaygınlaştığı belirtilerek bu analizlerde en sık başvurulan referans standartların Alexander ve ark. (1996), Fenton (2003) ile Fenton ve Kim (2013) eğrileri olduğu rapor edilmiştir (43).

2.3.2. İnsidans

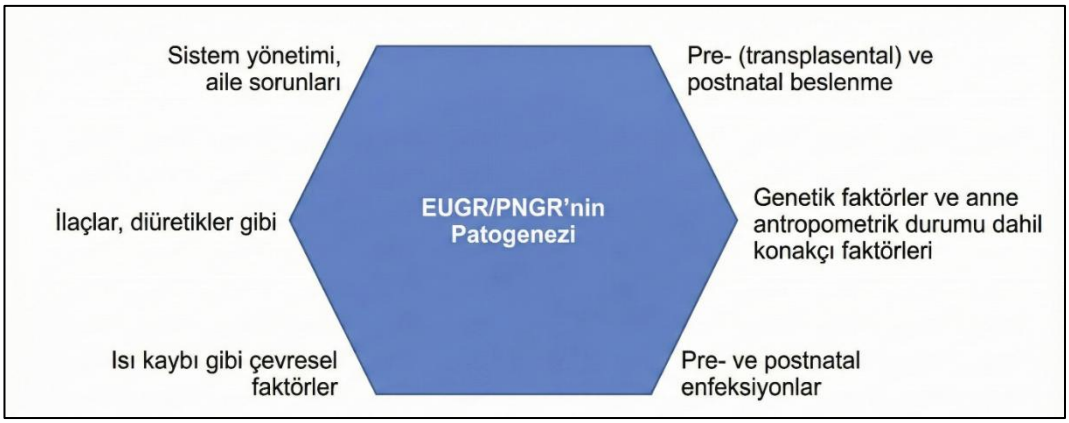
Perinatoloji ve neonatoloji disiplinlerindeki teknolojik ilerlemeler ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sunduğu gelişmiş yaşam desteği, prematüre mortalitesini önemli ölçüde azaltmış; ancak artan sağkalım oranları, klinik odağın hayatta kalma çabasından uzun dönemli büyüme kısıtlılığı ve nörogelişimsel morbiditelere kaymasına neden olmuştur (61, 62). İntrauterin büyümenin en ivmeli olduğu dönemde ekstrauterin hayata geçiş yapan prematüre bebekler üçüncü trimesteri, immatüritenin yarattığı zorluklar ve çevresel adaptasyonun gerektirdiği artmış enerji tüketimi ile karakterize, zorlu bir yoğun bakım sürecinde tamamlamaktadır. Doğum anında gestasyonel yaşa uygun ağırlığa sahip olan bu bebekler, hastane izlem sürecinde büyüme hızlarını koruyamayarak ekstrauterin büyüme geriliği tablosuna girmektedir (3, 63).

EUBG, doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan (ÇDDA) grupta sık karşılaşılan bir komplikasyon olmasının ötesinde, hayatta kalan tüm prematüre bebeklerin uzun dönem sağlığını etkileyen kritik bir morbiditedir (3, 64-67). Taburculuk döneminde postmenstrüel yaşa göre ağırlığı <10 persentil olan bebeklerin yüzdesi incelendiğinde; bu oranın 23. gebelik haftasında doğanlarda %71 düzeyinde seyrettiği, 34. haftada doğanlarda ise %23'e kadar düştüğü

saptanmıştır (3). Vermont Oxford Network verileri ışığında yapılan 13 yıllık (2000-2013) taramada; 501-1500 g ağırlığındaki bebeklerde hem genel EUBG (%64,5'ten %50,3'e) hem de şiddetli postnatal EUBG (%39,8'den %27,5'e) oranlarında istatistiksel olarak önemli bir azalma eğilimi gözlenmiştir (51). Ülkemizde konuya ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte Şenol ve arkadaşlarının (2017) 33. gebelik haftasının (GH) altındaki 108 prematüre bebeği inceledikleri çalışmada, taburculuk dönemindeki EUBG oranları dikkat çekicidir. Araştırmada, vücut ağırlığına göre EUBG sıklığı %75, baş çevresine göre EUBG sıklığı ise %46,5 olarak rapor edilmiştir (68).

2.3.3. EUBG'nin Patofizyolojisi

EUBG etiyolojisi multifaktöriyeldir. Bu süreçte prematüriteye ikincil gelişen emme-yutma koordinasyon bozukluğu, gastrointestinal motilite yetersizliği ve metabolik yolakların immatüritesi gibi fizyolojik kısıtlılıklar ile enerji gereksinimini artıran komorbiditeler, santral sinir sistemi hasarları, endokrin bozukluklar ve ilaç etkileşimleri rol oynamasına rağmen güncel literatürde EUBG'nin temel belirleyicisi olarak, yaşamın ilk haftalarında maruz kalınan yetersiz beslenme desteği gösterilmektedir (9, 27). Artan metabolik gereksinimlerin yetersiz protein ve kalori desteği ile karşılanamaması, kümülatif bir nutrisyonel açığa yol açarak büyüme geriliği sürecini kaçınılmaz hale getirmektedir. Hastalık patogenezini incelemek amacıyla yapılan çalışmada konak–enfeksiyon–çevre–tedavi–beslenme–sistem yönetimi altıgenine genel bir bakış kökenin multifaktöriyel olma olasılığının oldukça güçlü olduğuna işaret etmektedir (69) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. EUBG'nin Patogenezinde Etkili Faktörler (69)

2.4. EUBG Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri

Son yirmi yılın literatürü incelendiğinde, prematüre bebeklerde EUBG ve ilişkili risk faktörlerinin çok boyutlu bir perspektifle ele alındığı görülmektedir. Araştırmalar nutrisyonel stratejilerdeki farklılıklar, klinik yönetim tercihleri ve hastalık şiddeti gibi iyatrojenik ve klinik değişkenlerin yanı sıra prenatal ve maternal özellikler gibi demografik belirleyicileri de mercek altına almıştır. Ayrıca EUBG'nin etkisi, sadece taburculuk süreciyle sınırlı kalmayıp uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar ile adolesan ve erişkin dönemdeki metabolik sendrom, hipertansiyon ve obezite gibi komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir. Güncel çalışmalar ise bu değişkenlere ek olarak, aile ve klinisyen eğitiminin prognoz üzerindeki etkisini irdeleyerek konuyu daha bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmektedir. Yirmi sekiz gebelik haftasının altındaki 1356 preterm bebekte EUBG görülme sıklığının %55 olduğu çalışmada düşük gebelik haftası ve doğum Z skoru, erkek cinsiyet, preeklampsi öyküsü, uzayan total parenteral beslenme (TPN) ve hastane yatış süreleri ile patent duktus arteriyozus (PDA) ve İVK varlığı en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (70).

2.4.1. Beslenme

Nutrisyonel gereksinimlerin eksiksiz karşılanması, büyüme fizyolojisinin regülasyonu ve postnatal gelişimsel çıktıların optimizasyonu için elzem bir ön koşul

olarak değerlendirilmektedir. Parenteral ve enteral beslenme fazlarında meydana gelen nutrisyonel yetersizlikler, prematüre bebeklerde ciddi protein ve kalori açıklarının birikmesine neden olarak, postnatal büyümeyi sekteye uğratan temel faktörlerden birini oluşturur.

Anne sütü, sağlıklı term bebeklerde olduğu kadar, prematüre ve morbiditesi bulunan term bebekler için de beslenmenin altın standardını oluşturmaktadır. Klinik yönetimde temel strateji, doğum sonrası en erken evrede anne sütü ile enteral beslenmenin başlatılmasıdır. Ancak, tam enteral beslenmenin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu durumlarda, negatif azot dengesini önlemek ve büyüme için gerekli metabolik desteği sağlamak adına, yaşamın ilk saatlerinden itibaren agresif TPN protokolleri devreye sokulmalıdır. Erken dönemde uygulanan yoğun parenteral ve enteral beslenme kombinasyonunun, ÇDDA bebeklerin büyüme parametreleri ve mental gelişimleri üzerinde iyileştirici etkileri olduğu saptanmıştır. Beslenme yönetimi, bebeğin enteral beslenmeyi tolere etme kapasitesine göre şekillenmekte; enteral volüm artırıldıkça parenteral desteğe duyulan ihtiyaç aşamalı olarak ortadan kalkmaktadır. Özellikle 32. gestasyonel haftanın altındaki veya enteral beslenmenin kısıtlı olduğu tüm preterm olgularda, postnatal yaşamın ilk saatlerinden itibaren TPN desteğinin başlatılması elzemdir. Nutrisyonel yönetim sürecinde, gastrointestinal tolerans geliştikçe enteral alım artırılmalı, buna karşılık parenteral destek titre edilerek azaltılmalıdır. TPN desteğinin sonlandırılması için klinik hedef, total protein ve enerji gereksiniminin en az %75'inin enteral yolla karşılanmasıdır. Enteral beslenmenin sekteye uğradığı veya durdurulduğu her durumda, parenteral destek protokolü tekrar başlanmalıdır. Diğer taraftan, beslenme hacminin agresif şekilde artırılmasının NEK patogenezinde rol oynayabileceği ve beslenme intoleransına yol açabileceği endişesi, klinisyenleri temkinli davranmaya itmekte, bu durum ise erken enteral beslenme süreçlerini geciktirebilmektedir (71).

Yüksek risk grubu dışındaki stabil bebeklerde, parenteral beslenmeye ek olarak yaşamın ilk saatlerinde anne sütü kaynaklı trofik beslenmeye (MEB) başlanması gastrointestinal sistemin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün korunması açısından elzem bir yaklaşımdır.

Preterm infantların beslenmesinde biyolojik altın standart kabul edilen anne sütünün NEK, Prematüre retinopatisi (ROP), BPD ve sepsis gibi majör morbiditelere karşı koruyucu etkinlik gösterdiği ve mortaliteyi doz bağımlı bir şekilde azalttığı literatürdeki çok sayıda klinik çalışmayla kanıtlanmıştır (72-75).

Hospitalizasyon sürecinde preterm formüla ve güçlendirilmiş anne sütü kullanımı, büyümeyi optimize etmek adına en güncel ve etkili nutrisyonel yaklaşımı temsil etmektedir. Taburculuk sonrası dönemde ise beslenme stratejisi, bebeğin taburculuk anındaki ağırlığı baz alınarak bireyselleştirilmelidir. Postkonsepsiyonel yaşa göre ağırlığı suboptimal düzeyde kalan olgularda; anne sütü güçlendiricileri veya zenginleştirilmiş formüla desteği sağlanmalı, hedeflenen antropometrik parametrelere ulaşılana dek beslenme planı düzenli aralıklarla değerlendirilerek revize edilmelidir (76).

Preterm infantların fizyolojik immatüriteleri, onları hipervolemi, hipovolemi ve dehidratasyon gibi sıvı dengesizliklerine karşı son derece yatkın hale getirmektedir. Bu durum, sıvı yönetiminin titizlikle monitorize edilmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca bu popülasyonda parenteral ve enteral sıvı gereksinimleri standart bir şema izlememekte, olgunun doğum ağırlığı ve postnatal gününe göre dinamik bir şekilde hesaplanarak bireyselleştirilmelidir (71).

Özellikle 32-34. gestasyonel hafta aralığındaki prematüre olgularda, emme-yutma-solunum koordinasyonunun nöromusküler açıdan tam olarak olgunlaşmamış olması, enteral beslenmenin idamesi için orogastrik veya nazogastrik sonda kullanımını zorunlu kılabilmektedir. Bu süreçte, sonda ile beslenmeye ek olarak emzik kullanımı veya kolostrum ile oral bakım gibi non-nutritif emme (NNE) stratejileri devreye girmektedir. NNE uygulamalarının gastrointestinal maturasyonu hızlandırdığı, ağırlık artışını pozitif yönde etkilediği ve hospitalizasyon süresini anlamlı ölçüde kısalttığına dair artan klinik kanıtlar, bu yöntemlerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde standart bir bakım protokolü olarak benimsenmesini ve yaygınlaşmasını sağlamıştır (77).

Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 168 preterm bebeğin incelendiği çalışmada, olguların %75.4'ünde EUBG saptanmış olup EUBG gelişen grupta total enteral beslenmeye ulaşma süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (78).

2.4.2. Major Morbiditeler

a) Nekrotizan Enterokolit

İmmatür gastrointestinal bariyerin iskemik, mikrobiyal ve immünolojik uyaranlara karşı verdiği abartılı bir yanıt olan NEK bağırsak duvarının koagülasyon nekrozu ile karakterize, sistemik instabiliteye hızla ilerleyebilen, yenidoğan döneminin en kritik cerrahi patolojilerinden biridir. Kesin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bu klinik durumun patofizyolojik temelinde mukozal bütünlüğü bozan enflamatuar bir kaskad ve bununla ilişkili iskemik doku hasarı yatmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %3-15 insidansla seyreden ve gestasyonel yaş ile ters orantılı güçlü bir ilişki gösteren bu klinik tablo, %90'ın üzerinde bir oranla 32. gebelik haftasının altındaki infantları etkilemektedir (79). Türk Neonatoloji Derneği verileri referans alındığında risk altındaki birincil grup olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu oranın %9,1 seviyesinde seyrettiği görülmektedir (80). Erken tanı stratejileri ve agresif tedavi protokollerindeki tüm gelişmelere karşın; %15-30 aralığında seyreden mortalite oranları ve özellikle ÇDDA grubunda yol açtığı ağır morbidite yükü ile hastalık, klinik ciddiyetini korumaktadır (79).

İlk tanımı 19. yüzyılda yapılan patolojinin sınıflandırılmasında, Bell ve arkadaşlarının özgün çalışmalarının 1986 revizyonu olan Modifiye Bell Kriterleri, günümüzde tanısal ve terapötik kararların temel dayanağıdır (81). Olguların yaklaşık üçte birini teşkil eden ve şüpheli NEK (Evre I) olarak sınıflandırılan grup, genellikle benign bir seyirle hızla regrese olurken Evre II ağırlıklı olarak konservatif medikal tedaviye yanıt vermektedir. Buna karşın, Evre III (İleri NEK) tablosu sıklıkla medikal tedaviye dirençli olup cerrahi eksplorasyon gerektiren kritik bir süreci işaret eder (81).

Anne sütünün kullanımının maksimize edilmesi, standardize edilmiş erken enteral beslenme protokolleri, akılcı antibiyotik yönetimi ve bağırsak mikrobiyota homeostazının korunmasına yönelik multimodal yaklaşımlar, NEK insidansının azaltılmasında kanıta dayalı en etkin stratejilerdir (82-84). Cerrahi eksplorasyon ihtimalini artıran kritik faktörler incelendiğinde artmış C-reaktif protein düzeyleri ile birlikte sistemik sepsisin, koagülasyon kaskadındaki bozulmaların ve derinleşen

hiponatreminin eş zamanlı varlığı, medikal tedaviye yanıtsızlığın ve cerrahiye gidişin en önemli habercileridir (85). Hastalığın seyrinde operatif müdahale endikasyonu doğan olgularda mortalite oranlarının ve morbidite yükünün, yalnızca tıbbi tedavi ile yönetilen gruba kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (86). Güncel araştırmalar kök hücre, laktoferrin ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi rejeneratif ve mikrobiyota hedefli yeni nesil tedavilerin, NEK prognozunu iyileştirmede önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (84, 87, 88).

b) Respiratuar Distres Sendromu

Hastalığın birincil tetikleyicisi biyokimyasal olarak fosfolipid ve protein kompleksinden oluşan sürfaktan molekülünün eksikliğidir, bu durum, alveolar kompliyansın azalmasına ve gaz değişim alanlarının kaybına yol açan patolojik sürecin başlangıcıdır. Tanısal yaklaşım preterm infantlarda postnatal erken dönemde ortaya çıkan ve artan oksijen gereksinimi ile karakterize progresif solunum yetmezliği kliniği ile hava bronkogramlarının eşlik ettiği retikülonodüler buzlu cam radyolojik görünümünün birlikteliğine dayanmaktadır (89).

Klinik olarak doğum sonrası erken dönemde görülmekte olup takipne, interkostal/subkostal retraksiyonlar, inleme ve siyanoz ile karakterize progresif bir solunum sıkıntısı tablosudur. Tanısal süreçte, arteriyel kan gazı analizi ile saptanan solunum yetmezliği bulguları esas alınırken, akciğer grafisinde izlenen diffüz retikülogranüler görünüm (buzlu cam manzarası) ve hava bronkogramları tanıyı radyolojik olarak doğrular. Ayırıcı tanıda ise yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları ve siyanotik konjenital kalp hastalıkları gibi patolojiler ekarte edilmelidir (90).

Gestasyonel yaş ile RDS insidansı arasında güçlü bir ters korelasyon bulunmakta olup gestasyonel hafta küçüldükçe hastalığın görülme sıklığı belirgin şekilde artış göstermektedir (90). Bu olgularda antenatal kortikosteroid uygulaması ve sürfaktan tedavisi ile kombine edilen solunum desteği stratejileri, RDS'ye bağlı klinik tablonun ciddiyetini minimalize etmekte ve semptomatolojiyi anlamlı ölçüde iyileştirmektedir (91).

Klinik ciddiyete göre şekillenen algoritmik bir yaklaşım gerektiren hastalık yönetiminde eksojen sürfaktan replasmanı ve oksijen desteğinin yanı sıra, non-invaziv ventilasyon, konvansiyonel mekanik ventilasyon ve yüksek frekanslı osilatör ventilasyon (HFOV) gibi ileri solunum destek modaliteleri ile destekleyici bakım prosedürleri kademeli olarak uygulanır (90).

c) Bronkopulmoner Displazi

Preterm infantlarda morbidite ve mortalitenin başlıca belirleyicilerinden biri olan BPD kronik pulmoner hasarın ötesinde, uzun dönemde nörogelişimsel bozukluklarla gösterdiği güçlü korelasyon nedeniyle de klinik önemini korumaktadır. Etiyolojisi heterojen olan BPD prenatal, natal ve postnatal dönemlere yayılan çok sayıda tetikleyici faktörün birleşimiyle gelişen dinamik bir patolojidir. BPD tanısı, patognomonik olmayan klinik ve radyolojik bulguların sentezine dayanmaktadır. Erken postnatal dönemde minimal solunum desteğine ihtiyaç duyan veya asemptomatik seyreden olgularda dahi izleyen haftalarda akciğer enfeksiyonları, sepsis veya PDA kaynaklı pulmoner aşırı dolaşımın tetiklediği oksijen gereksiniminde artış ve solunum fonksiyonlarında bozulma ile karakterize sekonder bir kötüleşme tablosu gelişebilmektedir. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ve Office of Rare Diseases (ORD) ortaklığında 2001 yılında revize edilen tanı kriterleri TND tarafından da kabul edilerek, ülkemizdeki klinik yönetim protokollerine entegre edilmiştir (91). Anatomik gelişimini tamamlamamış prematüre akciğerlerin hasara yatkınlığı göz önüne alındığında BPD profilaksisindeki altın standart, invaziv girişimlerin minimalizasyonudur. Özellikle doğum sonrası ilk stabilizasyon anında uygulanan mekanik desteğin yol açabileceği parankimal hasarı engellemek adına yeterli oksijenizasyonu sağlayan en az agresif solunum desteği, klinik yönetimin merkezinde yer almalıdır.

BPD'nin klinik yönetiminde; hasta bazlı titre edilen solunum desteği, dikkatli enfeksiyon kontrolü, hassas sıvı-elektrolit dengesi, büyüme ve akciğer onarımını destekleyen yüksek protein/kalorili nutrisyon ve kortikosteroid tedavisini kapsayan çok yönlü bir yaklaşım esastır (92). Cochrane sistematik derlemeleri,

postnatal birinci haftadan sonra başlanan sistemik deksametazon tedavisinin yüksek riskli infantlarda etkili bir terapötik seçenek olduğunu teyit etmesine karşın uygulamanın optimal zamanlaması, tercih edilecek steroid molekülü, tedavi süresi, kümülatif dozaj ve hem erken hem de geç dönem komplikasyonlara (özellikle nörogelişimsel sekeller) ilişkin klinik belirsizlikler güncelliğini korumaktadır (93). Güncel literatürde BPD'nin önlenmesi ve erken tanısı adına yürütülen çalışmalar; klinik parametrelerin ötesine geçerek, yeni nesil biyobelirteçlerin keşfine, endoplazmik retikulum stresi yolaklarına ve anjiyogenezin temel düzenleyicisi olan Vasküler endotelyal büyüme faktörü gen polimorfizmlerinin etkilerine odaklanan moleküler bir zemine kaymıştır (94, 95).

d) Patent Duktus Arteriozus

Fetal dolaşımın vazgeçilmez bir komponenti olan duktus arteriyozus, miadında yenidoğanlarda postnatal adaptasyonla birlikte spontan olarak kapanırken; preterm infantlarda duktal dokunun yapısal immatüritesi, bu fizyolojik kapanmayı engellemektedir. Süreklilik gösteren bu açıklık hemodinamik dengesizliklere yol açarak, prematüriteye özgü morbiditelerin insidansını ve ciddiyetini artıran patolojik bir süreci tetikler. Klinik terminolojide PDA postnatal yaşamın ilk 72 saatini geride bırakmasına rağmen duktal kapanmanın gerçekleşmediği ve açıklığın sebat ettiği patolojik durum olarak tanımlanmaktadır (96). Duktal açıklığın sebat etmesi pulmoner veya sistemik dolaşımın duktusa bağımlı olduğu konjenital kalp defektlerinde perfüzyonu idame ettiren hayati bir mekanizma iken bu anomalilerden bağımsız olgularda, hemodinamik instabiliteye ve klinik bozulmaya yol açan patolojik bir süreci temsil etmektedir. Gestasyonel yaş azaldıkça PDA insidansının artması prensibine paralel olarak term bebeklerdeki kapanma başarısı ilk 3 günde tam iken, immatüritenin en uç noktası olan 24. hafta grubunda tersine bir tablo izlenmekte ve %90 düzeyinde bir prevalansla duktus açık kalmaktadır (97).

Matürasyon düzeyi azaldıkça görülme sıklığı artan PDA term bebeklerde nadir rastlanan bir patoloji (57/100.000) iken, ÇDDA grubunda her üç bebekten birini etkileyen majör bir sorundur. Literatür verileri, prematüre popülasyonundaki

genel sıklığın %29-80 bandında seyrettiğini ortaya koymaktadır. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı bir seyir izleyen PDA insidansı 32. hafta üzerindeki grupta %20 ve 1500 gr altı bebeklerde %30 düzeyindeyken, immatüritenin derinleştiği 28. hafta altı prematürelerde %60-70 ve 1000 gr altı olgularda %40-55 aralığına kadar yükselmektedir (96).

Tanısal süreç her ne kadar karakteristik semptomların uyandırdığı klinik şüphe ile tetiklense de PDA'nın kesin tanısı, hemodinamik ciddiyetinin sınıflandırılması ve terapötik yönetim kararı fizik muayene bulgularının detaylı ekokardiyografik parametrelerle harmanlandığı bütüncül bir değerlendirmeyi zorunlu kılar (96).

Klinik tabloya kardiyopulmoner yetmezlik bulgularıyla yansıyan hemodinamik anlamlı PDA BPD, NEK, İVK ve EUBG gibi majör prematüre morbiditeleriyle güçlü bir korelasyon göstermektedir (96, 97).

e) İntraventriküler Kanama

Özellikle preterm infant popülasyonunda yüksek insidansa sahip olan İntraventriküler Kanama (İVK) kanın serebral ventriküler sisteme ekstravazasyonu ile karakterize, uzun dönemde ciddi nörogelişimsel sekellere zemin hazırlayan majör bir neonatal morbiditedir. Nörogenez ve gliogenez sürecine kaynaklık eden, yoğun vaskülarize ve jelatinöz bir yapı olan germinal matriks fetal yaşamın 23-26. haftalarında en belirgin halini almasına rağmen, miada yaklaşırken (36. hafta) fizyolojik involüsyonunu tamamlayan geçici bir subependimal tabakadır. Prematüritenin majör bir komplikasyonu olan İVK, anatomik lokasyon olarak ağırlıklı biçimde germinal matriksten kaynaklanmaktadır (98).

Patofizyolojik açıdan incelendiğinde, İVK multifaktöriyel bir zemin üzerinde şekillenmektedir. Derinleşen immatürite, düşük doğum ağırlığı, transport stresi, RDS, mekanik ventilasyon ve PDA varlığı riski artıran majör predispozan faktörler olarak öne çıkarken antenatal kortikosteroid kullanımı, plasental transfüzyon stratejileri (kordonun geç klemplenmesi/sıvazlanması) ve sürfaktan tedavisi, insidansı düşüren koruyucu yaklaşımlar olarak literatürde yerini almıştır (98-101).

Klinik pratikte prognoz takibinde terminolojik standardizasyon sağlamak için patofizyoloji ve kraniyal ultrasonografi bulgularını temel alan Volpe sınıflamasının kullanımı tavsiye edilmektedir (Tablo 2.4) (102, 103).

Hemorajik hasarın ciddiyeti arttıkça nörolojik morbidite yükü ağırlaşmaktadır. Evre I ve II kanamalar genellikle kendini sınırlama ve gerileme eğilimindeyken; ventriküler genişleme veya parankimal tutulumun eşlik ettiği ileri evredeki olgular, uzun dönem nörolojik sekeller ve yapısal beyin hasarları ile karakterize kötü bir prognoza sahiptir (99). Bu bağlamda erken tanı stratejileri, modifiye edilebilir risk faktörlerinin minimalizasyonu ve güncel kılavuzlar ışığında standardize edilmiş bakım protokollerinin titizlikle uygulanması İVK insidansını önlemede ve uzun dönem nörolojik sonuçları iyileştirmede belirleyici bir rol oynamaktadır.

Tablo 2.4. Volpe'ye göre İVK Sınıflaması

Evre	**Parasagital Kraniyal Ultrasonografi Kesitindeki Görünüm**
Evre I	Germinal matriks kanaması. Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur.
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama.
Evre III	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama. (Posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir).
Periventriküler Hemorajik İnfarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama. (Herhangi bir evreye eşlik edebilir).

f) Prematüre Retinopatisi

Retinanın henüz gelişimini tamamlamamış damar yapısının anormal proliferasyonu sonucu ortaya çıkan prematüre retinopatisi, erken doğan bebeklerde ciddi görsel sekellere neden olabilen multifaktöriyel bir vasküler patolojidir. Diğer prematürite morbiditeleriyle paralellik gösterecek şekilde gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile hastalığın insidansı ve şiddeti arasında belirgin bir ters korelasyon bulunmaktadır (104). Gestasyonel süreçte başlayan retinal anjiyogenez, prematüriteye eşlik eden patolojik stresörler ve çevresel değişimler nedeniyle kesintiye uğrar; bu durum damar gelişiminin tamamlanamamasına yol açar. Retinal

vasküler arrest (duraksama) ve doku hasarının etiyolojisinde uzamış hiperoksi maruziyeti başta olmak üzere, asidoz, hipotermi ve asfiksi gibi sistemik instabiliteler ile E vitamini ve omega-3 poliansatüre yağ asitleri gibi esansiyel nutrisyonel eksikliklerin sinerjistik rol oynadığı bildirilmektedir (105).

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) hastalığın klinik derecelendirmesini anatomik lokalizasyon (zon) ve vasküler proliferasyonun şiddeti (evre) parametreleri üzerine temellendirerek standardize etmiştir (104) (Tablo 2.5)

Ülkemizde TND tarafından koordine edilen 2014 tarihli çok merkezli araştırmada, ÇDDA bebeklerde %42 oranında ROP ve %8,2 oranında şiddetli ROP saptanmış olup; bu veriler ışığında EUBG'nin, ROP için önemli bir risk faktörü olduğu ve hastalıkla anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (40).

Tablo 2.5. ROP Evre ve Zon Sınıflandırması (104)

Zon	**Evre**
Zon I: Optik siniri merkez alan 30 derecelik alan **Zon II:** Optik sinir başından nazal ora serraya kadar yarıçaplı dairenin zon I dışında kalan halkasal alan. **Zon III:** Zon II dışında kalan temporaldeki hilal şeklindeki alan	**Evre 1:** Vasküler ve avasküler arasındaki çizgi şeklindeki demarkasyon hattı **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

g) Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı

Kemik mineral yoğunluğunda azalma ile karakterize olan prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH) sınırlı mineral rezervlerinin postnatal dönemdeki artmış ihtiyacı karşılayamaması neticesinde derinleşen, tanısı biyokimyasal ve radyolojik bulgularla desteklenen bir tablodur (106-108).

Geçmiş literatürde prematüre osteopenisi olarak adlandırılan prematürenin MKH, günümüzde sıklıkla asemptomatik bir seyir göstermesi nedeniyle tanısı

kolaylıkla atlanabilen bir morbiditedir. Tablo, esas olarak 32 gestasyon haftasının altında doğan prematüre infantları etkilemektedir (107). Fetal kemik mineralizasyonunun yaklaşık %80'inin gebeliğin üçüncü trimesterinde gerçekleştiği göz önüne alındığında etiyoloji multifaktöriyel bir karakter sergilese de, patogenezdeki en temel mekanizma erken doğum neticesinde fetüsün in utero ortamdaki bu kritik kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) depolama evresinden mahrum kalmasıdır (107, 109).

Standardize edilmiş tanı belirteçlerinin eksikliği ve merkezler arası değişkenlik gösteren tarama protokolleri nedeniyle MKH'nin epidemiyolojik sınırları tam olarak çizilememiştir. Ancak güncel literatür verileri incelendiğinde bildirilen prevalans oranları ÇDDA'lı olgularda %16 ile %32 arasında, ADDA'lı yenidoğanlarda ise %30 ile %60 arasında değişiklik göstermektedir (106, 107, 110, 111).

Neonatoloji alanında son yirmi yılda kaydedilen ilerlemeler, bilhassa prematüre beslenmesine yönelik güncel stratejiler, MKH'nin insidansını ve klinik gidişatını yeniden şekillendirmiştir. Uzun süreli parenteral beslenmenin sınırlandırılması, enteral beslenmede anne sütü fortifikasyonu ile prematüre formüllerinin tercih edilmesi ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) yönergeleri eşliğinde erken D vitamini takviyesi gibi majör adımlar, optimal kemik mineralizasyonunun sağlanmasında kritik rol oynamıştır (108, 112).

Geçmişte ağır iskelet sistemi bulguları ve çoklu kırıklarla karşımıza çıkan MKH, günümüzde şekil değiştirerek daha çok sessiz veya hafif semptomatik bir profile bürünmüştür. Hastalık çoğunlukla kendini sınırlasa da subklinik seyrin yanıltıcılığı ile tanının konulamaması halinde fraktürler, toraks kompliyans artışına bağlı solunum/ekstübasyon güçlükleri gibi akut komplikasyonların yanı sıra, raşitizm ve kalıcı kemik deformasyonlarına ikincil büyüme geriliği gibi kronik sekeller izlenebilmektedir. Bu potansiyel morbiditelerin önlenebilmesi adına, risk altındaki prematürelerin standardize edilmiş algoritmalarla taranması, erken tanı ve ardışık monitörizasyonu temel yaklaşımdır (106, 113).

h) Sepsis ve Antibiyotik Kullanımı

Yüksek riskli yenidoğan popülasyonunu oluşturan prematüre ve ÇDDA bebeklerde, neonatal sepsis hem akut sağkalım oranlarını düşürmesi hem de uzun dönem sekellere yol açması nedeniyle majör bir klinik tablo olarak önemini sürdürmektedir. İn utero dönemde steril bir izolasyon içinde gelişimini sürdüren fetüs doğum eylemiyle birlikte bu korunaklı ortamdan ayrılarak, ekstrauterin hayatta hızla kompleks ve yoğun bir mikrobiyal flora ile karşılaşmakta ve kolonizasyon süreci başlamaktadır. Ekstrauterin mikrobiyal maruziyetin gestasyonel gelişimin erken evrelerinde gerçekleşmesi özellikle ÇDDA grubunda immünolojik immatürite, epitelyal mukozal bariyer frajilitesi ve yoğun bakım sürecindeki invaziv girişimlerin kümülatif etkisiyle birleşerek, sepsis riskini ve antibiyotik kullanım oranlarını dramatik biçimde artırmaktadır (114).

Neonatal sepsisin kesin tanısında etken mikroorganizmanın izolasyonu halen altın standart kabul edilmekle birlikte kültür sonuçlarının uzun inkübasyon süresi ve yanlış negatiflik oranları tanısal gecikmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle, kan kültürü negatif olsa dahi klinik kötüleşme gösteren olgularda fizik muayene bulguları, seri laboratuvar belirteçleri ve klinik seyir bir bütün olarak değerlendirilerek klinik sepsis (şüpheli sepsis) tanısı konulmalı ve tedavi yönetimi buna göre şekillendirilmelidir. Mevcut tabloyu açıklayacak alternatif bir etiyoloji saptanmadığı sürece, olguların sepsis protokolüne göre yönetilmesi ve erken ampirik tedavi ile hastanın klinik güvenliğinin sağlanması gerekmektedir (114, 115).

Nazokomiyal enfeksiyon riskini minimalize etmek adına asepsi/antisepsi prensipleri (özellikle el yıkama), intrapartum koruma ve uygun fiziksel koşulların (izolasyon, ünite tasarımı) sağlanması elzemdir. Biyolojik bir bariyer görevi gören anne sütünün teşviki ve standardize edilmiş klinik protokollerin rutine entegrasyonu, hasta yönetiminde kaliteyi ve sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmaktadır (115).

i) Hipotansiyon ve İnotrop Kullanımı

Preterm bebeklerde hemodinamik stabilitenin değerlendirilmesinde kritik bir parametre olan arteryel kan basıncı için, standartlaştırılmış bir eşik değer bulunmamaktadır. Hipotansiyon sınırları kesin çizgilerle belirlenememekle birlikte, tanısal kriterler farklı ekol ve kaynaklara göre değişkenlik arz etmektedir. Hipotansiyon literatürde ortalama arter basıncının gestasyonel yaşa eş değer rakamsal sınırın (örneğin; 29. haftada <29 mmHg) veya yaşa özgü normogramlarda 3. ya da 10. persentilin altında seyretmesi şeklinde istatistiksel olarak tanımlanabilmekle birlikte güncel klinik yaklaşımda en sık kabul gören tanımlama, sayısal değerlerden ziyade organ kan akımının ve doku perfüzyonunun bozulduğu kritik basınç düzeyidir (115, 116).

Sepsis, NEK, pulmoner hipertansiyon, PDA ve şok gibi prematüriteye eşlik eden morbiditelere sekonder gelişen hipotansiyonun ve bu tablonun yönetiminde kullanılan adrenalin, dobutamin veya milrinon gibi inotropik ajanların, EUBG etiyolojisiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (67).

2.4.3. Maternal Faktörler

Fetal büyüme dinamiklerini etkileyen maternal faktörler annenin yaşı , VKİ (obezite), farmakolojik maruziyetler ve psikososyal stres düzeyi gibi biyolojik ve psikolojik parametrelerin yanı sıra enfeksiyon/travma öyküsü ve yaşam tarzı alışkanlıklarından (beslenme, egzersiz, madde kullanımı) oluşan çok faktörlü bir yapı sergilemektedir (117).

2.4.4. Diğer

Literatür verileri, özellikle ÇDDA bebekler başta olmak üzere prematüre popülasyonunda erkek cinsiyet, hastanede yatış süresi, fizyolojik ağırlık kaybının süresi, postnatal sevk durumu, antenatal transport öyküsü ile etnik ve sosyokültürel değişkenlerin büyümeyi negatif etkileyerek EUBG riskini artırdığını göstermektedir (118-120).

2.5. EUBG'nin Uzun Dönem Sonuçları ve Önemi

EUBG antropometrik ölçümlerin belirli bir referans aralığın altında kalmasını ifade eden statik bir veriden ziyade, nörogelişimsel süreçler başta olmak üzere uzun dönemli klinik sonuçlar açısından kritik öneme sahip prognostik bir göstergedir (121). Postnatal dönemde suboptimal büyüme sergileyen prematüre bebekler ilerleyen çocukluk çağında kognitif disfonksiyon, akademik başarısızlık ve davranışsal bozukluklar geliştirme açısından belirgin bir risk altındadır (118, 122). Tayvan'da yürütülen çok merkezli bir kohort çalışmasında, doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan (ÇDDA) 1791 prematüre infant prospektif olarak izleme alınmıştır. Çalışma kapsamında olguların düzeltilmiş 6., 12. ve 24. aylarındaki poliklinik vizitlerinde seri antropometrik ölçümleri gerçekleştirilmiş olup, eşzamanlı olarak Bayley-II Bebek Gelişim Ölçeği (BSID-II) kullanılarak nörogelişimsel profilleri değerlendirilmiştir. Olguların düzeltilmiş 24. ay nörogelişimsel değerlendirmelerinde %12,9'unda kognitif geriliği işaret eden düşük Zihinsel Gelişim İndeksi (Mental Development Index - MDI < 70) ve %17,8'inde motor defisiti gösteren düşük Psikomotor Gelişim İndeksi (Psychomotor Developmental Index - PDI < 70) skorları saptanmıştır. Ayrıca kohortun %12,7'sinde serebral palsi geliştiği ve toplamda %29,5'inde genel nörogelişimsel bozukluk tablosunun ortaya çıktığı izlenmiştir. Bu bulgular ışığında, olguların yenidoğan ünitesinden taburculukları sırasındaki EUBG olması, uzun vadeli olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sergilediği bildirilmiştir (118).

Erken infantil dönemde karşılaşılan büyüme geriliği tablosu, yalnızca nörogelişimsel matürasyon defisitlerine yol açmakla kalmayıp uzun vadede tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, esansiyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve genel metabolik sendrom gibi kalıcı ve majör sistemik morbiditelerle de yakından ilişkilendirilmektedir (123, 124). Fetal büyümenin ve mineralizasyonun hızlandığı üçüncü trimesteri YYBÜ şartlarında tamamlayan prematürelerde maruz kalınan suboptimal beslenme, bireyin ileriki yaşamında erişkin başlangıçlı morbiditeler için zemin hazırlayan majör bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (123, 124).

Yenidoğan yoğun bakım özelinde değerlendirildiğinde EUBG gelişme oranları, uygulanan klinik bakım stratejilerinin etkinliğini ve merkezin genel başarı düzeyini gösteren majör bir kalite belirteci işlevi görmektedir. Profit ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve YYBÜ hizmet kalitesini değerlendiren Baby-MONITOR indeksinde infantların büyüme hızı, genel bakım kalitesini yansıtan dokuz temel belirteçten biri olarak tanımlanmıştır (125).

Tüm bu veriler ışığında EUBG sık karşılaşılan bir morbidite olması ve prematüre yenidoğanlarda kalıcı nörogelişimsel defisitlere zemin hazırlaması sebebiyle, YYBÜ sonrası uzun erimli takip programlarının en kritik odak noktalarından biri olarak kabul edilmektedir. Nitekim mevcut bulgular, ÇDDA'lı olgularda EUBG'nin varlığını motor, lisan ve sosyal becerilerdeki gelişimsel gecikmeler ve olumsuz klinik sonlanımlarla anlamlı düzeyde ilişkilendirmektedir (126). Bu bağlamda, EUBG açısından yüksek risk grubunda yer alan prematüre yenidoğanların yoğun bakım sonrası izlemlerinin multidisipliner ekiplerce titizlikle yürütülmesi gerekmektedir. Hastaların nörokognitif, fiziksel ve metabolik kırılganlıkları göz önünde bulundurularak spesifik takip algoritmalarının geliştirilmesi şarttır. Erken infantil dönemdeki büyümenin anlık takibinden ziyade bütüncül, sistematik ve uzun vadeli bir monitörizasyon ve müdahale programının uygulanması, tablonun yaratacağı kalıcı sağlık sorunlarının ve gelişimsel geriliklerin hafifletilmesinde belirleyici olmaktadır (126, 127).

2.6. EUBG’nin Önlenmesi

Postnatal büyüme paternlerinin optimize edilmesi ve EUBG önlenmesi, uzun vadeli klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, risk altındaki popülasyonların erken dönemde tanımlanması ve bu gruplara yönelik bireyselleştirilmiş bakım stratejilerinin hayata geçirilmesi, EUBG kaynaklı olumsuz prognozun hafifletilmesine önemli katkılar sağlayabilir. Parenteral beslenmeye erken başlanması ve protein alımının artırılması, enteral beslenmeye geçiş sürecini destekleyen kritik faktörlerdir. Bu yaklaşımda anne sütü mutlak öncelik taşımalı emzirmenin desteklenmesi ve anne sütü güçlendiricilerinin etkin kullanımıyla besin açıkları kapatılmalıdır (72, 128-130).

Gelecek projeksiyonlarında, potansiyel morbiditelerin önlenmesi adına erken beslenme desteğinin nasıl optimize edileceği sorusu önemini korumaktadır. Ayrıca, uzun vadeli morbidite gelişimi sırasında enerji dengesinin sağlanması ve buna paralel olarak kritik organ büyümesinin en uygun şekilde desteklenmesi, aydınlatılması gereken öncelikli alanlardır. Büyümeyi teşvik edici optimal kalori bileşiminin belirlenmesi, preterm metabolik ihtiyaçlara yönelik beslenme rejimlerinin geliştirilmesi, yüksek enerji toleransının artırılması ve morbidite yönetimine dair klinik ve eğitsel protokollerin oluşturulması gelecekteki çalışmaların yoğunlaşması gereken temel alt başlıklardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2021-Ocak 2025 tarihleri arasında 32. gestasyonel hafta ve altında canlı doğan ve YYBÜ'ne yatırılan yenidoğanların dahil edildiği tek merkezli retrospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.03.2025 tarihinde yayınlanan TBAEK- 316 sayılı Kararnamesi ile etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.1. Amaç

Bu araştırmanın temel amacı iki farklı büyüme standardı referans alınarak yapılan karşılaştırmalı analizler yoluyla, hem longitudinal hem de kesitsel açıdan EUBG prevalansını saptamak ve buna paralel olarak EUBG gelişiminde rol oynayan demografik ve klinik risk faktörlerini ortaya koymaktır.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- 32 GH ve altındaki preterm olgular
- YYBÜ izlemi tamamlanarak taburcu edilen olgular
- Verileri tam olan olgular

3.3. Dışlama Kriterleri

- Doğum haftası < 24 GH ve taburculukta > 50 GH (Fenton eğrisi)
- Konjenital anomali varlığı
- İzlemi sırasında kaybedilen olgular

3.4. Araştırmada Kullanılacak Yöntemler ve Araçlar

Çalışma döneminde YYBÜ beslenme protokollerinde ve uygulamalarda herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Klinik ve büyüme verileri hastane kayıtlarından retrospektif dosya taraması olarak planlandı. Dosya verilerinden olguların doğumda ve taburculukta antropometrik ölçümlerinin kaydedilmesi planlandı.

EUBG tanımlamada 3 farklı tanım kullanılacaktır.

- **1. tanım:** Taburculukta kilo < 10 p olmak
- **2. tanım:** Doğum ağırlığına göre taburculukta -1 SD kaybı olması (Δ Z-skoru < -1 SDS)
- **3. tanım:** Doğum ağırlığına göre taburculukta -2 SD kaybı olması (Δ Z-skoru < -2 SDS)

Büyüme eğrilerinde 2 farklı eğri kullanılacaktır.

- Fenton büyüme eğrisi (persentil ve Z skoru)
- İntergrowth-21 büyüme eğrisi (persentil ve Z skoru)

3.5. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik ve klinik verileri, oluşturulan yapılandırılmış veri formu üzerine işlenerek kayıt altına alınmıştır. Bu formda sorgulanan veriler aşağıdaki gibidir.

Demografik Veriler:

- Gestasyon haftası
- Doğum ağırlığı
- Doğum boyu
- Doğum baş çevresi
- Cinsiyet
- Doğum şekli
- 5. dk APGAR skoru
- Çoğul gebelik varlığı
- Düşük doğum ağırlığı (SGA) varlığı

- Anne yaşı

Klinik Veriler:

Antenatal Risk Faktörleri:

- Antenatal steroid uygulaması
- Doğumda resüsitasyon gerekliliği
- Koryoamniyonit/Erken Membran Rüptürü (EMR) varlığı
- Preeklampsi/Eklampsi varlığı
- Gestasyonel diyabet varlığı

Erken Postnatal Tanılar:

- RDS
- İVK
- NEK
- PDA

Geç Neonatal Morbiditeler:

- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) süresi
- Oksijen süresi
- BPD varlığı
- NEK varlığı
- Enteral beslenme zamanı
- Total enteral beslenme zamanı
- Beslenme şekli
- TPN süresi
- Doğum ağırlığına ulaşma süresi
- Kültür kanıtlı geç sepsis varlığı
- ROP varlığı
- Kafein süresi
- Metabolik kemik hastalığı

Yatış sonu verileri:

- Ex
- Taburcu

- Taburculukta vücut ağırlığı
- Taburculukta boy
- Taburculukta baş çevresi
- EUBG
- Yatış süresi

3.6. Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması

İntraventriküler kanama: Günümüzde hem akut hem de uzun dönem prognozun değerlendirilmesinde terminolojik standardizasyonu sağlamak amacıyla; patofizyolojik temellere ve kraniyal ultrasonografi bulgularına dayanan Volpe sınıflamasının kullanılması önerilmektedir (102). Bu doğrultuda, çalışmamızda da söz konusu sınıflama sistemi esas alınmıştır ve evre 2 ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Patent duktus arteriozus: Aşağıdaki kriterlere göre medikal veya cerrahi tedavi başlanan hastalar kabul edilmiştir.

- **Ekokardiyografik Kriterler:** Postnatal 48-72. saatte LA/Ao oranı ≥ 1.4 veya duktus çapı ≥ 1.4 mm/kg saptanan olgular.
- **Klinik Kriterler:** Ekokardiyografik sınırda olmayan ancak duktus açıklığı ile birlikte hemodinamik bozulma (üfürüm, hiperaktif prekordiyum, hipotansiyon, apne, artmış ventilatör ihtiyacı vb.) sergileyen olgular.

Prematüre retinopatisi: Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı hekimleri tarafından yapılan muayenelerde ICROP evre 2 ve üzerindeki infantlar kaydedildi (104).

Bronkopulmoner displazi: BPD için Jobe AH. ve Bancari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştay'ında önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan tanım ve sınıflama baz alındı (92). Sınıflama için:

- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oksijen almıyorsa hafif
- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta <%30 oksijen alıyorsa orta

- En az 28 gün oksijen alıp postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta >%30 oksijen alıyorsa veya ventilasyon desteği devam ediyorsa ağır olarak sınıflandırıldı.

Bu sınıflamada orta ve ağır BPD olarak değerlendirilen pretermler kaydedildi.

Respiratuar Distres Sendromu: Klinik ve radyolojik olarak RDS düşündüren ve sürfaktan tedavisi uygulanan tüm hastalar RDS tanısı ile veri formuna kaydedildi.

Nekrotizan Enterokolit: NEK sınıflaması için Modifiye Bell kriterleri kullanıldı (81). Evre 2 ve üzerindeki infantlar veri formuna kaydedildi.

Sepsis: Kan kültür, idrar kültür ve beyin omurilik sıvısı kültür pozitifliği ve eşlik eden klinik semptomları olan hastalar sepsis olarak tanımlandı.

3.7. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

- Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve %25-%75 persentil (Q1-Q3) değerleri ile sunuldu.
- Sayısal veriler arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda 'Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi)', normal dağılıma uymadığı durumda iki grup için 'Mann-Whitney U Testi', ikiden fazla grup için 'Kruskall Wallis Testi' kullanıldı.
- Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ise 'Ki-Kare Testi' ile analiz edilerek beklenen değeri beşten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda 'Pearson's Chi-Square', %20'den büyük olduğunda 'Fisher's Exact Test' kullanıldı.
- P değerinin .05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2021- Ocak 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve çalışma kriterlerini karşılayan toplam 191 prematüre olgu dahil edildi.

Çalışma grubundaki olguların ortalama gestasyonel yaşı 28 ± 1.9 hafta, ortalama doğum ağırlığı ise 1178 ± 330 gram olarak saptandı. Antropometrik ölçümler incelendiğinde doğum boyu ortalama 36.2 ± 3.8 cm, doğum baş çevresi ise 26.6 ± 2.5 cm olarak ölçüldü.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, olguların %55.5'inin (n=106) erkek olduğu görüldü. Olguların %93.2'sinin (n=178) sezaryen ile dünyaya geldiği belirlendi. Olguların %8.9'unun (n=17) SGA olduğu tespit edildi.

Maternal demografik özellikler değerlendirildiğinde, annelerin ortalama yaşı 30 ± 6,3 yıl idi. Obstetrik risk faktörleri açısından yapılan incelemede, preeklampsi/eklampsi öyküsü %27,7 (n=53) oranında saptanırken, koryoamniyonit veya EMR öyküsü %20,9 (n=40) olguda mevcuttu. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan anne oranı ise %9,9 (n=19) olarak belirlendi. Antenatal steroid uygulamasına ilişkin veriler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Doğum sonrası resüsitasyon gereksinimi olan olguların oranı %52,4 (n=100) idi. Resüsitasyon uygulanan bebeklerin %50,3'üne (n=96) pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) verilirken, %2.1'inde (n=4) göğüs kompresyonu ve %1,6'sında (n=3) ilaç uygulaması yapıldığı görüldü. Olguların beşinci dakika Apgar skoru medyan değeri 8 (6–8) olarak kaydedildi.

Taburculuk dönemindeki veriler değerlendirildiğinde olguların ortanca vücut ağırlığı 2443 gram (2130-2911), ortalama boyu 46 ± 4.4 cm ve ortalama baş çevresi 33.3 ± 2.4 cm olarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

Tablo 4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

	Mean ± SD / % (n)		**Mean ± SD / % (n)**
Gestasyonel hafta	28 ±1.9	Çoğul gebelik	%26.7 (51)
Doğum ağırlığı	1178 ± 330	Anne yaşı	30 ± 6.3
Doğum boyu	36.2 ± 3.8	Antenatal steroid	%76.4 (146)
Doğum baş çevresi	26.6 ± 2.5	Resüsitasyon PBV Kompresyon İlaç	%52.4 (100) %50.3 (96) %2.1 (4) %1.6 (3)
SGA	%8.9 (17)	Preeklampsi/Eklampsi	%27.7 (53)
Erkek cinsiyet	%55.5 (106)	Koryoamniyonit/EMR	%20.9 (40)
Sezaryen doğum	%93.2 (178)	GDM	%9.9 (19)
Apgar (5.dk)*	8 (6-8)	Taburculuk kilosu *	2443 (2130-2911)
		Taburculuk boy	46 ±4.4
		Taburculuk baş çevresi	33.3 ± 2.4
*(median)(IQR) olarak verildi, SGA; gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, EMR: Erken membran rüptürü, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon			

4.2. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki olguların doğum ve taburculuk dönemindeki vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri Fenton ve Intergrowth-21 büyüme standartları referans alınarak Z-skoru (Standart Sapma Skoru - SDS) cinsinden analiz edildi. Elde edilen veriler ortalama standart sapma olarak Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Doğum ve Taburculuk Dönemi Antropometrik Ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 Standartlarına Göre Z-skoru (SDS) Ortalamaları

	Fenton SDS (Z skoru)	**İntergrowth-21 SDS (Z skoru)**
Doğum kilosu	0.11 ± 0.93	0.03 ± 1.0
Doğum boyu	-0.29 ± 1.2	-0.62 ± 1.2
Doğum baş çevresi	0.51 ± 1.1	0.24 ± 1.0
Taburculuk kilosu	-1.05 ± 1.2	-0.57 ± 1.3
Taburculuk boyu	-1.1 ± 1.3	-1.0 ± 1.8
Taburculuk baş çevresi	-0.27 ± 1.2	-0.22 ± 1.6

4.2.1. Doğum Verilerinin Değerlendirilmesi

Olguların doğum ağırlığı Z-skorları incelendiğinde Fenton eğrisine göre ortalama 0.11 ± 0.93, Intergrowth-21 eğrisine göre ise 0.03 ± 1.0 olarak saptandı.

Doğum boyu değerlendirmesinde, Fenton Z-skoru ortalaması −0.29 ± 1.2 iken, Intergrowth-21 Z-skoru ortalaması −0.62 ± 1.2 olarak bulundu.

Doğum baş çevresi Z-skorlarında ise Fenton ortalaması 0.51 ± 1.1, Intergrowth-21 ortalamasına 0.24 ± 1.0 göre daha yüksek saptanmış olup, her iki standartta da baş çevresi ölçümlerinin pozitif Z-skoru aralığında olduğu görüldü.

4.2.2. Taburculuk Verileri ve Postnatal Değişim

Taburculuk döneminde yapılan değerlendirmede tüm antropometrik parametrelerde, doğum verilerine kıyasla Z-skorlarında azalma gözlemlendi. Ancak bu düşüşün büyüklüğü, kullanılan büyüme standardına göre farklılık göstermektedir:

- **Vücut Ağırlığı:** Taburculuk ağırlığı Z-skoru Fenton eğrisine göre −1.05 ± 1.2 seviyesine gerilerken, Intergrowth-21 eğrisine göre −0.57 ± 1.3 olarak hesaplandı.
- **Boy:** Taburculuk boyu SDS değeri Fenton'a göre −1.1 ± 1.3, Intergrowth-21'e göre −1.0 ± 1.8 olarak belirlendi. Boy ölçümü, taburculukta en düşük Z-skoruna sahip parametre olarak dikkat çekmektedir.
- **Baş Çevresi:** Taburculuk baş çevresi SDS değerleri ise Fenton büyüme eğrilerine göre −0.27 ± 1.2, Intergrowth -21 eğrisine göre −0.22 ± 1.6 idi ve doğum verilerine göre hafif bir düşüş gösterdi.

Genel olarak, doğumda ölçülen antropometrik parametrelerin Z skorları her iki eğride de sıfıra yakın iken, taburculuk döneminde özellikle vücut ağırlığı ve boy Z skorlarında düşüş izlendi.

4.2.3. Taburculuk Verilerinin Δ-Z Skoru ile Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olguların taburculuk dönemindeki vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre hesaplanan Δ-Z skoru (SDS) ortalamaları Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Taburculuk Dönemi Antropometrik Ölçümlerinin Fenton ve Intergrowth-21 Eğrilerine Göre Δ-Z Skoru Ortalamaları

	Fenton Δ-Z skoru	**İntergrowth-21 Δ-Z skoru**
Taburculuk kilosu	-1.17±0.82	-0.60±0.90
Taburculuk boyu	-0.88±1.3	-0.45±1.5
Taburculuk baş çevresi	-0.79±1.2	-0.48±1.5

Taburculuk ağırlığına ait Δ-Z skoru ortalamaları incelendiğinde Fenton eğrisine göre -1.17 ± 0.82, Intergrowth-21 eğrisine göre ise -0.60 ± 0.90 olduğu görüldü.

Taburculuk boyu için hesaplanan Δ-Z skoru değerleri Fenton eğrisinde -0.88 ± 1.3, Intergrowth-21 eğrisinde ise -0.45 ± 1.5 olarak saptandı.

Benzer şekilde taburculuk baş çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde Fenton Δ-Z skoru ortalaması -0.79 ± 1.2, Intergrowth-21 Δ-Z skoru ortalaması ise -0.48 ± 1.5 olarak bulundu.

4.3. Ekstrauterin Büyüme Geriliği Sıklığının Karşılaştırılması

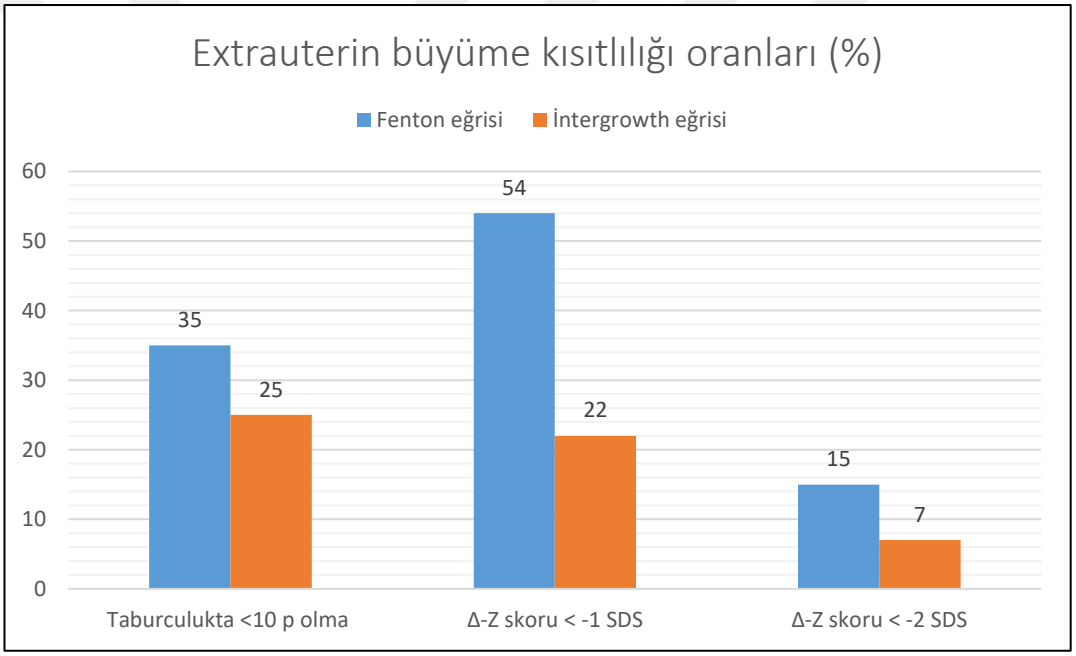
Çalışmada EUBG taburculuk döneminde elde edilen antropometrik ölçümlerin Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre değerlendirilmesiyle belirlendi. EUBG sıklığı 10. persentil altında olma, Δ Z-skoru < -1 SDS olma ve , Δ Z-skoru < -2 SDS altında olma kriterlerine göre ayrı ayrı analiz edildi.

Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre hesaplanan EUBG oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 4.4). Her üç EUBG tanımında da (<10p, , Δ Z-skoru < -1 SDS ve , Δ Z-skoru < -2 SDS), Fenton büyüme eğrisinin Intergrowth-21 eğrisine kıyasla daha yüksek EUBG oranları ortaya koyduğu belirlendi.

Tablo 4.4. Ekstrauterin Büyüme Geriliğinin İki Farklı Eğriye Göre Sıklığı

	Fenton, % (n)	**İntergrowth-21, % (n)**	**P**
Taburculukta < 10p	%35 (67)	%25 (48)	<0.001
Δ-Z skoru < -1 SDS	%54 (102)	%22 (42)	<0.001
Δ-Z skoru < - 2 SDS	%15 (29)	%7 (13)	<0.001

Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre hesaplanan EUBG oranları Şekil 4.1'de karşılaştırmalı olarak sunuldu. Grafik incelendiğinde, her üç tanımlama kriterinde de Fenton eğrisinin Intergrowth-21 eğrisine kıyasla daha yüksek EUBG oranları raporladığı görüldü.



Şekil 4.1. Fenton ve Intergrowth-21 Büyüme Eğrilerine Göre EUBG Oranlarının Karşılaştırılması

Taburculukta 10. persentil altında olma durumuna göre EUBG sıklığı, Fenton eğrisi kullanıldığında %35 (n=67), Intergrowth-21 eğrisi kullanıldığında ise %25 (n=48) olarak saptandı. İki eğri arasında gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

EUBG'nin Δ-Z skoru < -1 SDS olma kriterine göre değerlendirildiği analizde, Fenton eğrisine göre EUBG sıklığı %54 (n=102) iken, Intergrowth-21

eğrisine göre bu oran %22 (n=42) olarak belirlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Benzer şekilde, Δ-Z skoru < -2 SDS olma kriterine göre yapılan değerlendirmede, Fenton eğrisi kullanıldığında EUBG sıklığı %15 (n=29), Intergrowth-21 eğrisi kullanıldığında ise %7 (n=13) olarak saptandı. Bu karşılaştırmada da iki eğri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Bu veriler, Fenton büyüme eğrilerinin, Intergrowth-21 eğrilerine kıyasla daha yüksek oranda EUBG tanısı koyduğunu ortaya koymaktadır.

4.4. EUBG (10 Persentil Altı) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

Taburculuk döneminde vücut ağırlığının 10. persentilin altında olması olarak tanımlanan EUBG'yi etkileyen faktörler, Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre ayrı ayrı analiz edildi (Tablo 4.5). Her iki değerlendirmede de EUBG (+) ve EUBG (−) grupları demografik, perinatal ve neonatal klinik değişkenler açısından karşılaştırıldı.

Tablo 4.5. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (< 10 p) ile İlişkili Faktörler

	Fenton			İntergrowth-21		
	EUBG (+) n:67	**EUBG (-) n:124**	**p**	**EUBG (+) n:48**	**EUBG (-) n:143**	**p**
Gestasyonel hafta	28.5±2	28.3±1.9	0.79	28.3±2.0	28.4±1.9	0.81
Doğum ağırlığı (g)	1003±269	1281±318	<0.001	950±243	1262±316	<0.001
Doğum ağırlığı Z skoru	-0.64±0.78	0.53±0.73	<0.001	-1.0±1.1	0.41±0.76	<0.001
Erkek cinsiyet	39(%58.2)	66(%54.1)	0.58	29(%60.4)	76(%53.9)	0.43
Sezaryen doğum	64(%95.5)	112(%91.8)	0.33	45(%93.8)	131(%92.9)	0.84
Apgar skoru (5.dk)	8(7-8)	8(7-8)	0.24	8(6-8)	8(7-8)	0.38
Çoğul gebelik	20(%29.9)	31(%25.4)	0.51	16(%33.3)	35(%24.8)	0.25
Anne yaşı	30.6±6	30.6±6.5	0.78	30.8±6.2	30.5±6.4	0.77
Antenatal steroid	57(%85.1)	87(%71.3)	0.1	41(%85.6)	103(%73)	0.21
Gestasyonel diyabet	3(%4.5)	16(%13.1)	0.059	3(%6.3)	16(%11.3)	0.31
Koryoamniyonit/EMR	11(%16.4)	29(%23.8)	0.23	7(%14.6)	33(%23.4)	0.19
Preeklampsi/Eklampsi	23(%34.3)	29(%23.8)	0.12	15(%31.3)	37(%26.2)	0.50
Respiratuvar distres sendromu	49 (%74.2)	87(%71.3)	0.66	38(%80.9)	98(%68.5)	0.13
Patent duktus arterizous	30(%44.8)	54(%44.3)	0.94	24(%50)	60(%42.6)	0.37
Geç sepsis	27(%43)	35(%28.7)	0.10	20(%41.7)	42(%29.8)	0.13
Prematüre retinopatisi	26(%38.8)	30(%24.6)	0.041	23(%47.9)	33(%23.4)	0.001
İntraventriküler kanama	6(%9)	11(%9)	0.98	5(%10.4)	12(%8.5)	0.69
Nekrotizan enterokolit	8(%11.9)	5(%4.1)	0.047	7(%14.6)	6(%4.3)	0.015
Metabolik kemik hastalığı	36(%53.7)	29(%23.8)	<0.001	31(%64.6)	34(%24.1)	<0.001
Kafein süre (gün)	35±2.7	34±3.3	0.036	36.2±2.8	34.7±3.1	0.003
TPN süre (gün)	13(9-25)	10(7-13)	<0.001	16.5(10-28)	10(7-13)	<0.001
DA ulaşma zamanı (gün)	12±4	12±3.9	0.99	12.6±4.2	12.7±3.9	0.88
Sadece anne sütü beslenme	41(%61.2)	67(%54.9)	0.66	28(%58.3)	80(%56.7)	0.98
Mv süre (gün)	3(0-10)	2(0-10)	0.65	3(0-10)	2(0-10)	0.61
NIV süre (gün)	17(7-34)	14(4-27)	0.102	21(8-35)	14(4-27)	0.016
Oksijen süre (gün)	10(1-12)	7(1-7)	0.072	5(1-13)	3(1-8)	0.033
Bronkopulmoner displazi	26(%38.8)	34(%27.9)	0.12	20(%41.7)	40(%28.4)	0.087
Yatış süre (gün)	68(49-91)	53(34-75)	0.001	71(52-101)	54(35-77)	0.002

EMR: Erken membran rüptürü, TPN: Total parenteral nütrisyon, DA: Doğum ağırlığı, Mv: Mekanik ventilasyon, NIV: non-invasive ventilasyon, BPD: Bronkopulmoner displazi

4.4.1. Demografik ve Perinatal Özellikler

Gestasyonel yaş açısından EUBG (+) ve EUBG (−) grupları arasında hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrileriyle gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Erkek cinsiyet, sezaryen doğum, çoğul gebelik, anne yaşı, antenatal steroid kullanımı ve gestasyonel diyabet varlığı açısından gruplar arasında her iki eğri değerlendirmesinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Buna karşın, doğum ağırlığı ve doğum ağırlığı Z-skoru, EUBG gelişimi üzerinde belirleyici en önemli demografik faktörlerdir.

Doğum ağırlığı EUBG (+) grupta her iki eğriye göre de anlamlı olarak daha düşüktü. Fenton eğrisine göre EUBG (+) grupta doğum ağırlığı 1003±269 g, EUBG (−) grupta 1281±318 g idi ($p<0,001$). Intergrowth-21 değerlendirmesinde de benzer şekilde EUBG (+) grupta doğum ağırlığı 950±243 g, EUBG (−) grupta 1262±316 g olarak bulundu ($p<0,001$).

Doğum ağırlığı Z skoru da her iki eğride EUBG (+) grupta anlamlı olarak daha düşüktü (Fenton: −0,64±0,78 vs. 0,53±0,73; $p<0,001$; Intergrowth: −1,0±1,1 vs. 0,41±0,76; $p<0,001$).

4.4.2. Neonatal Morbiditeler

Prematüre bebeklerde görülen majör morbiditelerden bazılarının EUBG saptanan grupta daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Prematüre retinopatisi sıklığı EUBG (+) grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Bu fark hem Fenton (%38,8 vs. %24,6; $p=0,041$) hem de Intergrowth-21 (%47,9 vs. %23,4; $p=0,001$) eğrileri için istatistiksel olarak anlamlıydı.

Nekrotizan enterokolit sıklığı da EUBG (+) grupta her iki değerlendirmede anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Fenton: %11,9 vs. %4,1; $p=0,047$; Intergrowth-21: %14,6 vs. %4,3; $p=0,015$).

Metabolik kemik hastalığı varlığı, EUBG (+) grupta belirgin olarak daha yüksekti ve bu fark her iki eğri için de ileri derecede anlamlıydı (Fenton: %53,7 vs. %23,8; $p<0,001$; Intergrowth-21: %64,6 vs. %24,1; $p<0,001$).

Respiratuvar distres sendromu, PDA, geç sepsis, İVK ve BPD açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.4.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi

Tedavi süreçleri ve beslenme detayları incelendiğinde; EUBG (+) grupta kafein kullanım süresi her iki eğri değerlendirmesinde anlamlı olarak daha uzundu (Fenton: 35±2,7 vs. 34±3,3 gün; p=0,036; Intergrowth-21: 36,2±2,8 vs. 34,7±3,1 gün; p=0,003).

Total parenteral beslenme süresi EUBG (+) grupta belirgin şekilde daha uzundu (Fenton: 13 [9–25] vs. 10 [7–13] gün; p<0,001; Intergrowth-21: 16,5 [10–28] vs. 10 [7–13] gün; p<0,001).

Non invaziv ventilasyon süresi (p=0,016) ve oksijen alma süresi (p=0,033) sadece Intergrowth-21 eğrisine göre oluşturulan gruplarda anlamlı görüldü, Fenton grubunda ise bu parametreler istatistiksel anlamlı olarak görülmedi (NIV süresi p=0.102, oksijen alma süresi p=0.072).

Hastanede yatış süresi her iki değerlendirmede de EUBG (+) grupta anlamlı olarak daha uzundu (Fenton: 68 [49–91] vs. 53 [34–75] gün; p=0,001; Intergrowth-21: 71 [52–101] vs. 54 [35–77] gün; p=0,002).

Bu bulgular hangi büyüme eğrisi kullanılırsa kullanılsın EUBG gelişen grupta, daha düşük doğum ağırlığı, daha uzun süreli TPN ihtiyacı, daha yüksek oranda MKH, ROP veya NEK varlığı ve daha uzun süreli hastanede yatış olduğunu göstermektedir. Ancak solunum desteği (NIV ve Oksijen) sürelerinin etkisi, kullanılan büyüme eğrisine (Intergrowth-21) göre değişkenlik gösterebilmektedir.

4.5. EUBG (Δ-Z skoru < -1 SDS) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

Taburculuk ağırlığı için Δ-Z skoru < -1 SDS olarak kabul edildiğinde, Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre risk faktörlerinin dağılımı ve istatistiksel anlamlılığı belirgin farklılıklar göstermiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (Δ-Z skoru < -1 SDS) ile İlişkili Faktörler

	Fenton			İntergrowth-21		
	EUBG (+) n:102	**EUBG (-) n:89**	**p**	**EUBG (+) n:42**	**EUBG (-) n:149**	**p**
Gestasyonel hafta	28.2±1.9	28.6±1.9	0.13	27.4±1.8	28.6±1.9	<0.01
Doğum ağırlığı (g)	1168±332	1200±324	0.50	1037±253	1224±336	0.001
Doğum ağırlığı Z skoru	0.20±1.03	0.07±0.80	0.19	-0.06±1.0	0.06±0.27	0.46
Erkek cinsiyet	55(%54.5)	50(%57.5)	0.54	31(%73.8)	74(%50.3)	0.007
Sezaryen doğum	95(%94.1)	80(%92)	0.82	39(%92.9)	137(%93.2)	0.93
Apgar skoru (5.dk)	8(7-8)	8(7-8)	0.07	8(6-8)	8(7-8)	0.45
Çoğul gebelik	32(%31.7)	18(%20.7)	0.061	12(%28.6)	39(%26.5)	0.79
Anne yaşı	31±6.2	30.2±6.5	0.42	31.6±5.9	30.3±6,5	0.25
Antenatal steroid	76(%75.2)	67(%77)	0.89	33(76.2)	112(76.3)	0.99
Gestasyonel diyabet	9(%8.9)	10(%11.5)	0.79	4(%9.5)	15(%10.2)	0.89
Koryoamniyonit/EMR	22(%21.8)	18(%20.7)	0.85	9(%21.4)	31(%21.1)	0.96
Preeklampsi/Eklampsi	21(%20.8)	31(%35.6)	0.063	10(%23.8)	42(%28.6)	0.54
Respiratuvar distres sendromu	75(%75)	62(%71.3)	0.23	37(%90.2)	99(%67.3)	0.004
Patent duktus arterizous	48(%47.5)	36(%41.4)	0.46	28(%66.7)	56(%38.1)	0.001
Geç sepsis	38(%37.3)	24(%27.6)	0.15	23(%54.8)	39(%26.5)	0.001
Prematüre retinopatisi	33(%32.4)	69(%67.6)	0.37	22(52.4)	34(%23.1)	<0.01
İntraventriküler kanama	7(%6.9)	95(%93.1)	0.26	7(%16.7)	10(%6.8)	0.065
Nekrotizan enterokolit	10(%9.8)	92(%90.2)	0.085	8(%19)	5(%3.4)	0.002
Metabolik kemik hastalığı	42(%41.2)	60(%58.8)	0.033	27(%64.3)	38(%25.9)	<0.01
Kafein süre (gün)	35±2.8	35±3.5	0.79	35.9±2.4	34±3.3	0.058
TPN süre (gün)	12(9-20)	9(7-13)	<0.01	22(12-35)	10(7-13)	<0.01
DA ulaşma zamanı (gün)	14(11-16)	11(9-13)	<0.01	14(11-17)	12(10-15)	0.001
Sadece anne sütü beslenme	63(%61.8)	45(%51.7)	0.10	26(%61.9)	82(%55.8)	0.72
Mv süre (gün)	2.5(0-10)	1(0-10)	0.82	7(1-20)	1(0-8)	0.16
NIV süre (gün)	16(5-33)	14(5-25)	0.09	29(13-38)	13(4-25)	0.003
Oksijen süre (gün)	4(0-12)	3(1-9)	0.7	9(1-16)	3(1-8)	0.03
Bronkopulmoner displazi	35(%34.7)	25(%28.7)	0.54	21(%50)	39(%26.5)	0.004
Yatış süre (gün)	64(44-87)	54(35-85)	0.20	79(62-98)	53(36-73)	<0.01

EMR: Erken membran rüptürü, TPN: Total parenteral nütrisyon, DA: Doğum ağırlığı, Mv: Mekanik ventilasyon, NIV: non-invasive ventilasyon, BPD: Bronkopulmoner displazi

4.5.1. Demografik ve Perinatal Özellikler

Fenton eğrisine göre EUBG tanısı alan ve almayan gruplar arasında gestasyonel hafta, doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın, Intergrowth-21 eğrisine göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı.

Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG (+) olgularda gestasyonel hafta anlamlı olarak daha düşük saptandı (27.4±1.8 hafta vs. 28.6±1.9 hafta, $p<0.01$). Doğum ağırlığı EUBG (+) grupta belirgin olarak daha düşük bulundu (1037±253 g vs. 1224±336 g, $p=0.001$).

Erkek cinsiyet, EUBG (+) grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi (%73.8 vs. %50.3, $p=0.007$). Sezaryen oranı açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Her iki eğri için de anne yaşı, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı, gestasyonel diyabet ve koryoamniyonit/EMR açısından EUBG (+) ve (−) gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

4.5.2. Neonatal Morbiditeler

İki büyüme eğrisi arasında klinik morbiditeler açısından farklar mevcuttu. Intergrowth-21 eğrisine göre EUBG gelişen grupta RDS ($p=0.004$) ve BPD ($p = 0.004$) sıklığı anlamlı oranda yüksek görüldü. Fenton grubunda ise hem RDS hem de BPD açısından gruplar arasında fark yoktu.

Geç sepsis ($p = 0.001$) ve PDA ($p = 0.001$) varlığı, Intergrowth-21 eğrisinde büyüme geriliği ile farklılık gösterirken Fenton modelinde bu faktörler anlamsız bulundu.

Prematüre retinopatisi ($p < 0.01$) ve NEK ($p = 0.002$) sadece Intergrowth-21 eğrisine göre anlamlı fark göstermekteydi. Fenton eğrisinde bu morbiditelerin p değerleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Her iki eğride de ortak olarak saptanan nadir risk faktörlerinden biri MKH'dır. MKH sıklığı hem Fenton ($p = 0.033$) hem de Intergrowth-21 ($p < 0.01$) eğrisine göre EUBG grubunda anlamlı olarak daha yüsek oranda saptandı.

İntraventriküler kanama açısından her iki eğri ile de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.5.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi

Beslenme dinamikleri açısından her iki eğride de benzer sonuçlar görüldü . TPN süresi ve doğum ağırlığına ulaşma zamanı, hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrilerine göre Δ-Z skoru < -1 SDS büyüme geriliği için daha uzundu ($p < 0.01$, $p < 0.01$).

Intergrowth-21 grubunda hastanede yatış süresi ($p < 0.01$), NIV süresi ($p = 0.003$) ve oksijen alma süresi ($p = 0.03$) EUBG grubunda daha uzun görüldü. Fenton eğrisinde bu sürelerin büyüme geriliği üzerine istatistiksel bir etkisi saptanmadı.

4.6. EUBG (Δ-Z skoru < -2 SDS) Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

Taburculuk ağırlığı için Δ-Z skoru < -2 SDS olarak kabul edildiğinde, Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre etkileyen faktörlerin dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Ekstrauterin Büyüme Geriliği (Δ-Z skoru < -2 SDS) ile İlişkili Faktörler

	Fenton			İntergrowth-21		
	EUBG (+) n: 29	**EUBG (-) n:162**	**p**	**EUBG (+) n:13**	**EUBG (-) n:178**	**p**
Gestasyonel hafta	27.7±2.0	28.5±1.9	0.063	27.6±2.2	28.4±1.9	0.16
Doğum ağırlığı (g)	1062±326	1205±325	0.03	1115±329	1188±328	0.44
Doğum ağırlığı Z skoru	0.10±1.3	0.12±0.85	0.84	0.11±0.31	0.03±1.07	0.80
Erkek cinsiyet	17(%86.3)	88(%55)	0.71	11(%84.6)	94(%53.4)	0.041
Sezaryen doğum	28(%96.6)	148(%92.5)	0.42	13(%100)	163(%92.6)	0.60
Apgar skoru (5.dk)	7(6-8)	8(7-8)	0.27	8(7-8)	8(7-8)	0.89
Çoğul gebelik	10(%34.5)	41(%25.6)	0.36	4(%30.8)	47(%26.7)	0.75
Anne yaşı	31.4±4.9	30.5±6.6	0.45	30.9±4.5	30.6±6.5	0.88
Antenatal steroid	22(%75.8)	122(%76.3)	0.95	9(%69.3)	135(%76.7)	0.82
Gestasyonel diyabet	2(%6.9)	17(%10.6)	0.74	1(%7.7)	18(%10.2)	0.76
Koryoamniyonit/EMR	7(%24.1)	33(%20.6)	0.67	4(%30.8)	36(%20.5)	0.47
Preeklampsi/Eklampsi	6(%20.7)	46(%28.7)	0.49	4(%30.8)	48(%27.3)	0.75
Respiratuvar distres sendromu	26(%89.7)	111(%69.4)	0.024	12(%92.3)	125(%71)	0.11
Patent duktus arterizous	17(%58.6)	67(%41.9)	0.095	8(%61.5)	76(%43.2)	0.19
Geç sepsis	16(%55.2)	46(%28.7)	0.005	6(%46.2)	56(%31.8)	0.28
Prematüre retinopatisi	12(%41.4)	44(%27.5)	0.13	8(%61.5)	48(%27.3)	0.022
İntraventriküler kanama	5(%17.2)	12(%7.5)	0.14	13(%7.4)	4(%30.8)	0.020
Nekrotizan enterokolit	6(%20.7)	7(%4.4)	0.006	5(%38.5)	8(%4.5)	<0.001
Metabolik kemik hastalığı	19(%65.5)	46(%28.7)	<0.001	11(%84.6)	54(%30.7)	<0.001
Kafein süre (gün)	36±3.1	34±3.1	0.022	37±2.7	34±3.1	0.007
TPN süre (gün)	25(14-38)	10(7-13)	<0.01	35(26-44)	10(8-15)	<0.01
DA ulaşma zamanı (gün)	14.2±4.6	12.4±3.8	0.029	14.6±4.5	12.5±3.9	0.06
Sadece anne sütü beslenme	20(%69)	88(%55)	0.56	7(%53.8)	101(%57.4)	0.81
Mv süre (gün)	7(0-18)	1(0-8)	0.23	12(3-27)	2(0-8)	0.05
NIV süre (gün)	23(11-38)	14(4-27)	0.02	16(11-37)	15(5-29)	0.58
Oksijen süre (gün)	9(2-18)	3(1-9)	0.002	7(1-24)	3(1-10)	0.03
Bronkopulmoner displazi	15(%51.7)	45(%28.1)	0.012	7(%53.8)	53(%30.1)	0.11
Yatış süre (gün)	88(65-106)	55(36-74)	<0.01	97(71-134)	60(40-77)	<0.01
EMR: Erken membran rüptürü, TPN: Total parenteral nütrisyon, DA: Doğum ağırlığı, Mv: Mekanik ventilasyon, NIV: non-invasive ventilasyon, BPD: Bronkopulmoner displazi						

4.6.1. Demografik ve Perinatal Özellikler

Ciddi EUBG gelişimi ile gestasyonel hafta arasında her iki eğride de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Fenton eğrisine göre ciddi EUBG gelişen grubun doğum ağırlığı (1062 ± 326 g), gelişmeyen gruba göre (1205 ± 325 g) anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.03). Intergrowth-21 grubunda ise doğum ağırlığı açısından anlamlı fark görülmedi. Buna karşın doğum ağırlığı Z skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Intergrowth-21 eğrisine göre erkek cinsiyet, ciddi büyüme geriliği için anlamlı olarak görüldü (Erkek oranı %84.6, p=0.041). Fenton eğrisinde ise cinsiyetler arası fark izlenmedi.

Anne yaşı, çoğul gebelik, antenatal steroid kullanımı, gestasyonel diyabet ve koryoamniyonit/EMR açısından EUBG (+) ve EUBG (−) gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

4.6.2. Neonatal Morbiditeler

İki büyüme eğrisi, ciddi büyüme geriliği ile ilişkili morbiditeleri belirlemede farklılaşmaktadır. Nekrotizan Enterokolit (NEK) ve MKH varlığı, her iki eğride de gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. NEK varlığı (Fenton p=0.006; Intergrowth-21 p<0.001) ve MKH varlığı (Fenton p<0.001; Intergrowth-21 p<0.001), hangi eğri kullanılırsa kullanılsın EUBG grubunda anlamlı olarak daha yüksek orandadır.

Fenton eğrisine göre ciddi EUBG gelişen bebeklerde RDS (p=0.024), geç sepsis (p=0.005) ve BPD (p=0.012) sıklığı anlamlı derecede yüksektir. Intergrowth-21 eğrisinde bu üç morbidite için anlamlı fark saptanmadı.

Intergrowth-21 eğrisine göre ciddi EUBG gelişen grupta ROP (p=0.022) ve İVK (p=0.020) sıklığı anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Fenton eğrisi bu nörolojik ve oftalmolojik riskleri istatistiksel olarak ayırt edememiştir.

4.6.3. Beslenme, Solunum Desteği ve Yatış Süresi

Tedavi süreçlerinin ciddi büyüme geriliği üzerindeki etkisi incelendiğinde şu sonuçlara ulaşıldı:

TPN (Fenton $p<0.01$; Intergrowth-21 $p<0.01$) ve kafein süresi (Fenton $p=0.022$; Intergrowth-21 $p=0.007$) her iki eğride de EUBG grubunda daha yüksek saptandı.

Solunum desteği sürelerinde oksijen alma süresi her iki grupta da anlamlı yüksek iken (Fenton $p=0.002$; Intergrowth-21 $p=0.03$), NIV süresinin uzaması sadece Fenton eğrisinde ciddi EUBG grubunda daha yüksek bulundu ($p=0.02$).

Doğum ağırlığına ulaşma zamanı, Fenton eğrisinde EUBG (+) grupta anlamlı olarak daha geçtir (14.2±4.6 gün vs. 12.4±3.8 gün, $p=0.029$). Intergrowth-21 eğrisinde ise anlamlı olarak bulunmadı.

Hastanede yatış süresinin uzaması her iki büyüme eğrisinde de ciddi büyüme geriliği ile kuvvetli ilişki göstermektedir (Fenton $p<0.01$; Intergrowth-21 $p<0.01$).

5. TARTIŞMA

İleri ve geç dönem preterm bebeklerin büyüme dinamiklerinin nasıl değerlendirilmesi gerektiği ve bu grup için optimum gelişimsel referans değerleri, uluslararası düzeyde halen tartışmalı bir konu olup standart bir protokol bulunmamaktadır (49). Preterm popülasyonda erken neonatal evredeki ideal büyüme ve gelişme, yalnızca yaşamda kalımı desteklemekle kalmaz aynı zamanda nörogelişimsel prognozu iyileştirmede ve ileride gelişebilecek metabolik sendrom riskini azaltmada da kilit rol oynar (131). Bununla birlikte, preterm popülasyonunun ekstrauterin büyüme dinamiklerini değerlendirmede kullanılacak en uygun büyüme standartları hususunda evrensel bir görüş birliği bulunmamaktadır (132). Fenton büyüme eğrileri, günümüzde yenidoğan yoğun bakım pratiğinde küresel ölçekte en geniş kabul gören ve en sık başvurulan antropometrik referans standartlardan biridir. Intergrowth-21 eğrisinin literatüre kazandırılması, yenidoğan izleminde kullanılacak optimal referans aralığının belirlenmesi konusunda yeni bir tartışma zemini oluşturmuştur. Bu bağlamda, her iki büyüme modelinin tanısal uyumunu ve klinik yansımalarını inceleyen karşılaştırmalı çalışmalar, gerek uluslararası literatürde gerekse ülkemizde güncelliğini korumaktadır. Ülkemizdeki klinik uygulamalarda, 22. gestasyonel haftadan başlayıp 50. postmenstrüel haftaya kadar uzanan geniş bir periyodu kapsaması ve cinsiyete özgü nomogramlar sunması nedeniyle, büyüme takibinde öncelikli olarak Fenton büyüme eğrileri benimsenmiştir (40). Antenatal risk faktörlerinden arındırılmış seçkin bir kohort ile oluşturulan Intergrowth-21 eğrisinin teorik olarak preterm bebeklerde SGA tanılarını ve morbidite kaynaklı büyüme sapmalarını daha hassas bir şekilde ayırt etmesi öngörülmektedir ancak projenin geniş ölçekli genel örneklemine tezat oluşturacak şekilde katı dahil etme kriterlerini karşılayan ileri derecede preterm olgu sayısının sınırlı kalması, çalışmanın en önemli metodolojik kısıtlılığı olarak literatürde yerini almıştır. Güncel klinik rehberler, taburculuk sonrası büyüme izleminde ardışık bir yaklaşımı önermektedir. Buna göre bebeğin term yaşa veya WHO standartlarıyla uyumlandığı

50. postmenstrüel haftaya kadar olan süreçte revize Fenton eğrilerinin kullanılması bu kritik eşikten sonra ise WHO preskriptif standartlarının Türk çocukları için uyarlanmış versiyonlarına geçiş yapılması literatür tarafından desteklenmektedir. Farklı bir metodolojik yaklaşım olarak, term dönemden 50. haftaya kadar olan süreçte her iki büyüme standardının birlikte kullanımı benimsenmektedir (40).

Çalışmamızın da birincil amacı, preterm olguların büyüme takibindeki belirsizliklere ve optimal büyüme modelinin standardize edilmesine katkı sunmaktır. Araştırmanın temel dayanağı ekstrauterin büyüme kısıtlılığına yol açan maternal, neonatal, demografik nedenleri ayırt etmede ve ekstrauterin morbidite riskini öngörmede hangi büyüme eğrisinin daha üstün klinik yarar sağladığını belirlemektir. Ayrıca, her iki referans eğrisine göre hesaplanan doğum antropometrik ölçüm persentilleri ve Z-skorlarının, neonatal morbiditelerle olan ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 191 olgunun demografik verileri incelendiğinde, ortalama gestasyonel yaşın 28 ± 1.9 hafta ve doğum ağırlığının 1178 ± 330 gram olduğu görülmektedir. Bu profil, ünitemizin tersiyer bir merkez olarak son derece yüksek riskli, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olmaya aday bir popülasyona hizmet verdiğini göstermektedir. Literatürdeki benzer karşılaştırmalı çalışmalarla kıyaslandığında, örneğin Tuzun ve ark. (18) çalışmasındaki 29.1 ± 2.1 hafta, Viswanathan ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmadaki 29.4 hafta popülasyon profili, bizim verilerimizle daha büyük bir benzerlik göstermektedir. Bu durum çalışmamızın sonuçlarının özellikle büyüme geriliği riski yüksek olan erken prematüre grubu için özelleşmiş ve değerli veriler sunduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda sezaryen ile doğum oranının %93.2 gibi oldukça yüksek bir düzeyde olması, bu gebeliklerin büyük kısmının maternal veya fetal endikasyonlarla (preeklampsi %27.7, koryoamniyonit/EMR %20.9) sonlanan yüksek riskli gebelikler olduğunu doğrulamaktadır. Sezaryen doğumun kendisi, fetal büyüme kısıtlılığı veya fetal distres gibi altta yatan patolojilerin bir göstergesi olabilir ve bu durum postnatal büyüme potansiyelini de etkileyebilir. Literatürde preeklampsi ve hipertansif hastalıkların plasental yetmezliğe yol açarak intrauterin büyüme geriliğine neden olduğu ve bu bebeklerin postnatal dönemde de büyüme sorunları yaşamaya devam ettiği bilinmektedir (134). Çalışmamızda preeklampsi

oranının %27.7 olması, intrauterin dönemden başlayan bir büyüme baskılanmasının varlığını düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzda SGA oranı %8.9 (n=17) olarak saptandı. SGA, hem kısa dönemde hem de uzun dönemde olumsuz sonuçlarla ilişkili en önemli risk faktörlerinden biridir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz %8.9'luk oran, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, genel preterm popülasyonuna göre bir miktar düşük kalabilir. Örneğin Kavurt ve ark. çalışmasında (135) %19.5, Tuzun ve ark. (18) Intergrowth-21 ile %15, Fenton ile %12, Anne RP ve ark. (136) Intergrowth-21 ile %24.8, Fenton ile %16.7 gibi çok daha yüksek oranda SGA raporlamıştır.

Bu noktada, çalışmamızda SGA oranının düşük çıkmasının, popülasyonumuzun intrauterin büyüme geriliğinden ziyade EMR/koryoamniyonit gibi akut nedenlerle erken doğan olgulardan oluşma ağırlığından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Ancak daha önemli bir tartışma konusu, hangi büyüme eğrisinin SGA tanısında daha hassas olduğudur. Literatür verileri büyük bir çoğunlukla, Intergrowth-21 eğrilerinin Fenton eğrilerine kıyasla daha fazla bebeği SGA olarak sınıflandırdığını göstermektedir (70, 136). Bunun nedeni, Intergrowth-21 eğrisinin sağlıklı, iyi beslenmiş, sigara içmeyen annelerden doğan seçilmiş bir popülasyona dayanması ve dolayısıyla olması gereken ideal ölçüleri standart olarak almasıdır. Fenton ise retrospektif ve daha heterojen bir veri havuzundan oluşturulduğu için, 10. persentil sınırı genellikle Intergrowth-21'e göre daha düşüktür, bu da Fenton ile daha az bebeğin SGA tanısı almasına neden olur.

Çalışmamızın literatürle benzer önemli bulgularından biri, taburculuk dönemindeki EUBG sıklığının kullanılan büyüme eğrisine göre dramatik bir şekilde değişmesidir. Antenatal risk faktörlerinden arındırılmamış, heterojen bir popülasyon verisine dayanmasına rağmen Fenton eğrilerinin Intergrowth-21 eğrisine kıyasla EUBG insidansını kullanılan tüm tanım kriterlerinde (<10 persentil, Δ Z-skoru < -1 SDS ve Δ Z-skoru < -2 SDS) daha yüksek oranda saptadığı bulgusu, çalışmamızda da literatürdeki öncül verilerle uyumlu şekilde gözlemlenmiştir (70, 137, 138). Tablo 4.4'teki verilere göre EUBG tanımı olarak 10. persentilin altında olma kriteri kullanıldığında, Fenton eğrileri olguların

%35.4'ünü EUBG olarak sınıflandırırken, Intergrowth-21 eğrileri bu oranı %25.4 olarak belirlemiştir ($p<0.001$).

Bu %10'luk fark sadece istatistiksel bir sapma değil, neonatoloji pratiğindeki temel bir bakış açısı farkını temsil etmektedir. Literatürde yapılan pek çok çalışma, Fenton eğrilerinin EUBG tanımlamada Intergrowth-21'e göre çok daha duyarlı veya bazı yazarlara göre aşırı tanı koydurucu olduğunu göstermektedir (18, 139).

Fenton eğrileri, intrauterin büyüme hızını referans alır. Yani, 30. haftada doğan bir bebeğin 36. haftadaki kilosunun, anne karnında 36. haftaya kadar kalmış bir fetüsün kilosuyla aynı olmasını bekler. Ancak prematüre bir bebek doğduğunda, ekstraselüler sıvı kaybına bağlı fizyolojik bir tartı kaybı yaşar ve bu kaybı geri kazanması 10-14 gün sürebilir. Fenton eğrisi bu J şeklindeki postnatal büyüme eğrisini (kilo kaybı ve sonra artış) içermez doğrudan intrauterin çizgiyi devam ettirir. Bu nedenle, bebeğin doğum sonrası yaşadığı bu doğal adaptasyon süreci, Fenton eğrisinde büyüme geriliği veya persentil kaybı olarak görünür. Bizim çalışmamızdaki %35.4'lük yüksek oran, bu metodolojik kısıtlılığın bir yansımasıdır.

Buna karşılık, Intergrowth -21 postnatal eğrileri, preterm doğan ve sağlıklı izlenen bebeklerin gerçek boylamsal verilerinden oluşturulmuştur. Bu eğriler, preterm bebeğin postnatal adaptasyonunu, fizyolojik kilo kaybını ve sonraki toparlanma sürecini normalin bir parçası olarak kabul eder. Dolayısıyla, Intergrowth-21 eğrisinde 10. persentil çizgisi, postnatal ilk haftalarda bir miktar düşüş gösterir. Bu da, aynı kilodaki bir bebeğin Fenton'da 10. persentil altında kalırken (EUBG tanısı alırken), Intergrowth-21'de normal sınırlarda kabul edilmesine yol açar. Bizim verilerimizdeki %25.4'lük oran, Intergrowth-21'in bu toleranslı yapısını doğrulamaktadır.

Çalışmamızda EUBG tanımı sadece persentil (<10p) üzerinden değil, aynı zamanda standart sapma skorları (Z-skorları) üzerinden de detaylandırıldı.

- **< Δ-Z skoru < -1 SDS:** Fenton ile %54, Intergrowth-21 ile %22. Farkın en dramatik olduğu nokta burasıdır. Fenton, olguların yarısından fazlasını riskli büyüme kategorisine sokmaktadır. Bu durum, klinisyenler üzerinde daha agresif beslenme baskısı yaratabilir. Ancak

literatür, bu kadar geniş bir grubun gerçekten patolojik olup olmadığını sorgulamaktadır.

- **Δ-Z skoru < -2 SDS (Ciddi EUBG):** Fenton ile %15.3, Intergrowth-21 ile %6.9. Ciddi büyüme geriliğinde de Fenton Intergrowth-21'in iki katından fazla tanı koymaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen bu veriler, konuyla ilgili literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde taburculuk sonrası büyüme dinamikleri incelendiğinde Fenton eğrisinin, Intergrowth-21 eğrisine nazaran büyüme geriliği (Z skoru < -2) vakalarını %8,4 daha yüksek oranda ve daha erken dönemde tespit ettiği saptanmıştır (137). Benzer şekilde, Yitayew ve ark. tarafından yürütülen ve nörogelişimsel prognozun değerlendirildiği çalışmada Fenton eğrileri ile olguların %39,7'si EUBG olarak sınıflandırılırken, Intergrowth-21 eğrisinde bu oran %27,9 olarak tespit edilmiştir (138). Benzer bir eğilim Kim ve ark. tarafından da belgelenmiş olup ağırlık ve boyda EUBG oranlarının Fenton eğrisine göre daha yaygın olduğunu saptanmıştır (70). González-García ve arkadaşları, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde taburculuk ağırlığının 10. persentilin altında olması kriterini esas aldıkları çalışmalarında Fenton eğrisi ile %73,8 olarak saptanan EUBG sıklığının, Intergrowth-21 eğrisi kullanıldığında %59,3 düzeyinde kaldığını göstermişlerdir (140). Dinamik EUBG, Z skorunda 1 birimden fazla düşüş (Δ-Z skoru < -1SDS) olarak tanımlandığında Fenton eğrileri ile saptanan %44,3'lük insidansın, Intergrowth-21 eğrisinde %29,3 seviyesinde kaldığı tespit edilmiştir (140). Ulusal literatürde yer alan bir çalışmada EUBG insidansı Fenton eğrilerine göre %40,2, Intergrowth-21 eğrisine göre ise %31,5 olarak saptanmıştır (18).

Literatürdeki hakim görüş, Fenton büyüme eğrilerinin Intergrowth-21 eğrisine kıyasla Δ-Z skoru < -2SDS olan olguları tanımlamada daha yüksek bir oran sergilediği yönündedir (137). Ortaya çıkan bu tablo, klinik yönetim stratejilerini optimize etmek adına detaylı incelemeye değer, nitelikli bir araştırma zemini sunmaktadır (137). Bu veriler, Fenton büyüme eğrilerinin, Intergrowth-21 eğrilerine kıyasla postnatal büyümeyi daha katı değerlendirdiğini ve daha yüksek oranda EUBG tanısı koyduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle Δ-Z skorundaki

büyük fark (%54 vs %22), klinik pratikte riskli olarak tanımlanacak bebek sayısının seçilen büyüme eğrisine göre ciddi oranda değişebileceğini göstermektedir.

İleri derecede prematüre doğan olguların büyüme takibinde Fenton eğrileri referans alındığında, doğum ile taburculuk dönemlerine ait Z-skorları arasındaki belirgin değişimin (Δ-Z skoru) literatürle uyumlu ve öngörülebilir bir klinik bulgu olduğu değerlendirilmektedir (139).

Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında, Kaliforniya merkezli geniş çaplı bir kohort araştırmasında doğum ile taburculuk arası vücut ağırlığı Δ-Z skoru ortalamalarının kullanılan standarda göre farklılık gösterdiği bildirilmiş olup ilgili çalışmada bu değerler Intergrowth-21 için -0,19 (1,04) iken, Fenton eğrilerinde -0,88 (2,75) olarak saptanmıştır (139). Çalışmamızdan elde edilen doğum ve taburculuk arası vücut ağırlığı Δ-Z skoru değişimleri literatürdeki benzer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Örneklemimizde bu değişim Intergrowth-21 eğrisine göre -0,60 ± 0,90 olarak saptanırken, Fenton eğrilerine göre -1,17 ± 0,82 olarak bulundu. Fenton eğrilerindeki bu sapmanın daha yüksek olduğu görüldü.

Büyüme sadece tartı alımı değildir, boy ve baş çevresi, bebeğin uzun dönemli prognozu için en az ağırlık kadar önemlidir. Çalışmamızda taburculuk Z-skorları incelendiğinde, her üç parametrede de doğum verilerine göre bir düşüş olduğu görülmektedir. Bu postnatal büyüme duraksaması, ne yazık ki modern neonatolojinin evrensel bir sorunudur.

Çalışmamızda çok kritik bir detay göze çarpmaktadır. Taburculukta en düşük Z-skoruna sahip parametre boy ölçümüdür.

- Taburculuk Ağırlık Z-skoru: Fenton -1.05, Intergrowth-21 -0.57
- Taburculuk Boy Z-skoru: Fenton -1.1, Intergrowth-21 -1.0
- Taburculuk Baş Çevresi Z-skoru: Fenton -0.27, Intergrowth-21 -0.22

Genellikle EUBG tartışmaları ağırlık üzerine odaklansa da, boy kısalığı kronik beslenme yetersizliğinin ve özellikle protein eksikliğinin daha güvenilir bir göstergesidir. Ağırlık, sıvı dengesi veya yağ dokusu artışıyla dalgalanabilirken, boy uzaması iskelet gelişimi ve yağsız vücut kitlesi artışını yansıtır. Andrews ve ark. (41) ve Johnson ve ark. (42), preterm bebeklerde boy uzamasının nörogelişimsel sonuçlarla güçlü bir ilişkisi olduğunu belirtmektedir. Simon ve ark. (58) ise taburculukta boyu geri kalan olguların iki yaşında nörogelişimsel gerilik riskinin

arttığını göstermiştir. Bu nedenle, çalışmamızdaki bu boy kısalığı bulgusu, sadece bir ölçüm detayı değil, taburculuk sonrası beslenme ve endokrin izlemi için uyarıcı olarak kabul edilmelidir.

Baş çevresinin görece daha iyi korunmuş olması (-0.27/-0.22), vücudun kısıtlı kaynakları öncelikle beyne yönlendirdiği beyin koruyucu etki mekanizmasının çalıştığını göstermektedir. Bu durum, kohortumuzun nörolojik potansiyeli açısından umut vericidir.

Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerinin karşılaştırmalı analizlerinde RDS, NEK, sepsis, İVK, PDA, BPD ve ROP gibi temel morbiditelerin yanı sıra gastrointestinal perforasyon, akut böbrek hasarı ve hipotansiyon/şok tabloları da incelenen başlıca parametreler arasındadır (70, 139, 141). Büyüme eğrilerine göre SGA ve EUBG tanısı alan olgularda artmış morbidite riski, literatürle uyumlu ve beklenen bir durumdur. Nitekim, yapılan çalışmalarda da neonatal morbidite varlığı ile EUBG gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (140). Farklı büyüme eğrilerine dayalı EUBG tanımlarının, neonatal morbiditeleri öngörmedeki prediktif değeri halen aydınlatılması gereken güncel bir araştırma konusudur.

Büyüme, salt nutrisyonel alım düzeyiyle açıklanabilen tek yönlü bir süreç olmayıp organizmanın enerji harcamasına ve sağlanan substratların hücresel düzeydeki biyoyararlanım ile metabolik kullanım verimliliğine sıkı sıkıya bağlı kompleks bir dinamiktir. Neonatal morbiditeler, hem enerji harcamasını artırarak hem de besin kullanımını bozarak (enflamasyon, malabsorbsiyon) büyümeyi engeller. Çalışmamız, bu morbiditelerin etkisini iki farklı eğri üzerinden analiz ederek literatüre katkı sunmaktadır. Çalışmamızın bulgularından biri Intergrowth-21 eğrilerinin neonatal morbiditelerle olan ilişkiyi Fenton eğrilerine kıyasla daha net ayırt etmesidir. Özellikle Δ-Z skoru < -1 SDS tanımında Intergrowth-21 eğrilerine göre EUBG gelişen bebeklerde RDS, BPD, PDA, geç sepsis, NEK ve ROP sıklıklarının anlamlı derecede yüksek bulunması, bu eğrilerin klinik riskleri öngörme açısından daha seçici olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde 2021 yayınlanan Kim ve ark. (70) ve Reddy ve ark. (49) Intergrowth-21 eğrilerinin büyüme geriliği ile ilişkili morbiditeleri daha güçlü biçimde yansıttığını bildirmiştir.

Beslenme EUBG'nin önlenmesinde önemli stratejilerden biridir. Literatürde Senterre ve Rigo (5), Embleton (54) gibi otörler tarafından savunulan erken ve agresif beslenme stratejisi, doğumdan hemen sonra parenteral beslenme başlanmasını ve mümkün olan en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmesini öngörür. Çalışmamızın bulguları, bu yaklaşımın ne kadar hayati olduğunu istatistiksel olarak kanıtlamaktadır. Doğum ağırlığına ulaşma süresinin uzaması özellikle Δ-Z skoru < -1 SDS ve Δ-Z skoru < -2 SDS tanımlarında büyüme geriliği ile ilişkili olarak görüldü. TPN süresinin uzaması da, her iki büyüme eğrisinde ve tüm EUBG tanımlarında (<10p, Δ-Z skoru < -1SDS, Δ-Z skoru < -2 SDS) büyüme geriliği ile ilişkili faktörlerden biridir ($p<0.001$). Elde ettiğimiz bu bulgular enteral beslenmeye geçişteki gecikmenin ve uzamış TPN süresinin EUBG gelişimi ile olan korelasyonuna dikkat çeken Wang ve ark. (142), Shen ve ark. (143) ile Bozzetti ve ark. (144)'nın çalışma sonuçlarıyla güçlü bir uyum içindedir. Benzer şekilde Hu ve ark. (145) ile Flannery ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmalarda uzamış kateter kullanımı ve eşlik eden enfeksiyon tablolarının TPN ilişkili morbiditeleri tetiklediği, taburculuğu geciktirdiği ve nihayetinde somatik büyüme geriliğine yol açtığı bildirilmiştir. Öte yandan Zhu ve ark. (147), uzamış antibiyotik rejimlerinin enteral beslenme toleransını bozarak süreci daha da komplike hale getirdiğini göstermiştir. Kendi çalışmamızda da EUBG gelişen olgularda TPN gereksinim sürelerinin anlamlı şekilde artmış olması enfeksiyon-beslenme-büyüme aksındaki dinamiklerin olumsuz yönde etkilendiğine dair literatür verileriyle klinik bir uyum içindedir. Yenidoğan yoğun bakım pratiğinde prematüreler için elzem bir yaşam desteği sunan TPN, uygulama süresinin uzaması halinde enfeksiyöz komplikasyonlar, karaciğer disfonksiyonu, metabolik dengesizlikler ve EUBG içeren geniş bir patolojik yelpazeye zemin hazırlamaktadır (148, 149). Güncel ulusal ve uluslararası pediyatrik nutrisyon kılavuzları gastrointestinal toleransın elverdiği en erken postnatal dönemde, klinik güvenlilik sınırları gözetilerek tam enteral beslenmeye geçilmesini standart bir yaklaşım olarak önermektedir (149-151).

Anne sütü ile beslenme, literatürde NEK ve sepsis riskini azalttığı için dolaylı yoldan büyümeyi destekler. Ancak çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenme durumu, EUBG (+) ve (-) gruplar arasında istatistiksel bir fark yaratmadı.

Klinik seyirde beslenmenin haftalarca kesilmesine, total parenteral beslenmeye bağımlılığa ve cerrahi uygulanan vakalarda bağırsak rezeksiyonuna bağlı emilim kusurlarına yol açması, NEK tablosunun en belirgin sonuçlarındandır. Enflamatuar süreç, metabolizmayı katabolik bir sürece sokar (79). Çalışmamızda her iki eğri (Fenton ve Intergrowth-21) de EUBG ile anlamlı ilişkilidir. Ciddi EUBG (Δ-Z skoru < -2 SDS) grubunda NEK sıklığı %38.5'e kadar çıkmaktadır (Intergrowth-21 eğrisinde). Kim ve ark. (70) yürüttüğü çalışmada, Intergrowth-21 eğrisi baz alınarak tanımlanan EUBG, neonatal morbiditeler ile daha güçlü bir korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır. Özellikle NEK insidansı incelendiğinde Fenton eğrileri ile yapılan EUBG tanımı ile NEK arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, Intergrowth-21 kriterlerine göre yapılan değerlendirmede EUBG varlığının NEK ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu ortaya konmuştur (70). Benzer şekilde Yapıcıoğlu ve ark. (152) tarafından çok düşük doğum ağırlıklı 148 bebeğin değerlendirildiği çalışmada, olguların %10,8'inde Evre 2 ve üzeri saptanmış ve tanı alan bu grubun tamamında büyüme geriliği geliştiği bildirilmiştir (152). Çalışmamız NEK geçiren bir bebeğin büyüme açısından mutlaka riskli kabul edilmesi ve taburculuk sonrası yakın nutrisyonel takibe alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Preterm infantlar, fetal kalsiyum ve fosfor birikiminin %80'inin gerçekleştiği son trimesteri kaçırırlar. TPN sıvılarında kalsiyum/fosfor çözünürlüğü sınırlıdır ve enteral beslenmeye geçiş gecikirse kemik mineralizasyonu sağlanamaz. MKH ise yetersiz mineral alımı ve uzun süreli immobilizasyon ile ilişkilidir ve büyüme geriliğinin hem bir sonucu hem de göstergesi olarak kabul edilmektedir (59). Çalışmamızın üzerinde durulması gereken bulgularından bir tanesi MKH ile EUBG arasındaki korelasyondur. MKH eski adıyla prematüre osteopenisi her iki büyüme eğrisinde ve tüm EUBG tanımlarında (<10p, Δ-Z skoru < -1SDS, Δ-Z skoru < -2 SDS) büyüme geriliği ile ilişkili olarak görüldü ($p<0.001$). EUBG (+) gruplarda sıklığı %60'lara varmaktadır ($p<0.001$). Li ve ark. (153) yaptığı çalışmada EUBG olan olgularda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve içeriği olduğu gözlendi. Araştırmamızda ve majör çalışmalarda elde edilen bulgular, EUBG ve MKH'nin patofizyolojik temellerinin ve risk faktörlerinin büyük ölçüde örtüştüğünü göstermektedir. Gecikmiş enteral

nutrisyon ve buna sekonder gelişen uzamış TPN maruziyeti, prematüre olgularda yalnızca genel antropometrik büyümeyi baskılamakla kalmaz, aynı zamanda iskelet sisteminin şiddetle ihtiyaç duyduğu mineralizasyon sürecini de bozar. Dolayısıyla, EUBG gelişen olgularda sıkça eşlik eden kemik demineralizasyonu ve artmış MKH riski erken dönem suboptimal nutrisyon yönetiminin, iskelet sistemi ve hücresel büyüme üzerindeki çok boyutlu yıkıcı etkisinin ortak bir sonucudur (154, 155). Çalışmamızda da boy Z-skorlarının ağırlıktan daha kötü olmasının altında yatan temel mekanizma muhtemelen bu yüksek MKH oranıdır. Bu bulgu, YYBÜ protokollerinde kalsiyum/fosfor desteği ve D vitamini uygulamalarının, ayrıca alkalen fosfataz takibinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

İki büyüme eğrisi, ciddi büyüme geriliği ile ilişkili morbiditeleri belirlemede farklılaşmakta olup NEK ve MKH, her iki eğride de ortak risk faktörleri iken diğer hastalıklar eğriye özgü farklılıklar göstermiştir.

Literatür incelendiğinde, ROP ile EUBG arasındaki ilişkiyi irdeleyen önemli çalışmalara rastlanmaktadır. Bu bağlamda Tozzi ve ark. (156) 2018'de yaptığı çalışmada ROP'un EUBG ile ilişkili olduğunu raporlamış olup anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da ROP, özellikle Intergrowth-21 eğrisine göre üç farklı EUBG tanısı ile de tanı alan bebeklerde daha sık olarak saptanmıştır. Fenton eğrisine göre sadece 10p altında olma tanısında EUBG pozitif grupla korelasyon göstermiştir. ROP ve büyüme arasındaki ilişki tesadüfi değildir. Her ikisi de İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) eksikliği ile ilişkilidir. Yetersiz beslenen ve büyüyemeyen bebeklerde IGF-1 seviyeleri düşük kalır, bu da retinal damar gelişimini bozarak ROP'a zemin hazırlar. Dolayısıyla, ROP varlığı aslında sistemik bir büyüme başarısızlığının ve nöral doku hasarının bir biyobelirteci gibidir. Intergrowth-21'in ROP ile daha güçlü ilişki göstermesi, bu eğrinin patolojik büyümeyi ayırt etmede klinik olarak daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Solunum desteği sürelerinin etkisi ise kullanılan eğriye göre değişkenlik göstermiştir. Intergrowth-21 eğrilerine göre NIV ve oksijen süresinin EUBG ile ilişkili bulunması, solunum hastalıklarının metabolik yük ve artmış enerji gereksinimi yoluyla büyümeyi olumsuz etkilediğini düşündürmektedir (36).

Mevcut literatürde Figueras-Aloy ve ark. (141), Fenton eğrilerine dayalı statik değerlendirmeler yerine, Intergrowth-21 eğrileri ile dinamik EUBG tanımının

neonatal morbiditeyi öngörmede daha üstün olduğunu savunmaktadır (%67,2'ye karşın %76; p=0,001). Çalışmanın bulguları, özellikle doğumda SGA olmayıp postnatal dönemde büyüme geriliği yaşayan grubun yüksek risk altında olduğuna işaret etmektedir. Bu grupta geç başlangıçlı sepsis, BPD, ROP ve NEK gibi majör komplikasyonların insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir. Çalışmamızda da RDS, BPD ve sepsis gibi morbiditeler Fenton eğrisine göre oluşturulan EUBG gruplarında daha sık istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu durum da Fenton eğrisinin daha kapsayıcı yapısıyla ilgili olabilir. BPD ve sepsis, artmış enerji harcaması ile karakterize durumlardır. Fenton, hafif düzeydeki büyüme sapmalarını bile yakaladığı için, bu kronik stresörlerin yarattığı kümülatif etkiyi daha görünür kılıyor olabilir.

Mevcut literatür incelendiğinde, prematüre bebeklerde büyüme geriliğine eşlik eden uzamış hastanede yatış süresi, TPN gereksinimi ve prematüriteye özgü morbiditelerin erken öngörülmesinde, farklı büyüme eğrilerinin birbirine karşı belirgin bir üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Literatürde EUBG için tek ve evrensel bir tanım bulunmaması, çalışmalar arası karşılaştırmayı güçleştirmektedir (56, 69). Çalışmamız, kullanılan büyüme eğrisinin yalnızca tanı sıklığını değil, aynı zamanda klinik anlamlılığı da belirlediğini göstermektedir. Fenton eğrileri daha yüksek EUBG oranları saptarken Intergrowth-21 eğrileri morbiditelerle daha güçlü ilişkiler ortaya koymuştur. Bu durum, Intergrowth-21 eğrilerinin klinik risk stratifikasyonu açısından daha işlevsel olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın verileri, "Hangi eğriyi kullanmalıyız?" sorusuna tek kelimelik bir cevap vermemekte, bunun yerine her iki eğrinin farklı klinik senaryolarda üstünlükleri olduğunu göstermektedir.

Fenton eğrileri erken uyarı sistemi gibidir. Çok duyarlıdır, en ufak bir büyüme sapmasını yakalar. Ancak bu durum, aslında sağlıklı olan ve sadece fizyolojik adaptasyon süreci yaşayan bebeklere de büyüme geriliği etiketi yapıştırılmasına ve gereksiz nutrisyonel müdahalelere yol açabilir.

Intergrowth-21 eğrisi daha seçici ve spesifiktir. EUBG oranlarını düşürür, ancak tanı koyduğu olgular gerçekten morbiditesi olan (NEK, ROP, MKH gibi), klinik olarak sorunlu infatlardır. Intergrowth-21, normal ile patolojik olanı ayırmada özellikle ağır morbiditeler açısından daha başarılı görünmektedir.

Bizim çalışmamızdaki veriler Intergrowth-21 eğrilerinin morbiditelerle (özellikle ROP ve NEK) daha güçlü korelasyon göstermesi nedeniyle klinik risk belirlemede bir adım önde olabileceğini göstermektedir. Ancak Fenton eğrilerinin kullanım kolaylığı ve yerleşik alışkanlıklar, onun klinikten tamamen silinmesini zorlaştırmaktadır. En rasyonel yaklaşım, statik değerlendirmeden ziyade dinamik takibe odaklanmaktır. Bir bebeğin doğumda 50. persentilde olup taburculukta 10. persentile düşmesi (ciddi Z-skoru kaybı), hangi eğri kullanılırsa kullanılsın, taburculukta 3. persentilde olup kendi çizgisini koruyan bir bebekten daha riskli olabilir.

Bu bebeklerin yetişkinlikte nasıl bireyler olacağı sorusu, EUBG tartışmasının nihai noktasını oluşturmaktadır. Büyüme geriliğinin uzun vadeli sekelleri, yalnızca nörokognitif ve motor gelişimdeki defisitlerle sınırlı kalmayıp tablo aynı zamanda kardiyovasküler morbidite riskinde belirgin bir artışa ve kalp, böbrek, pankreas gibi parankimal organlarda hücresel proliferasyon yetersizliklerine yol açan geniş çaplı sistemik bozukluklara zemin hazırlayarak ileriki yaşlarda obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (157).

Bu bağlamda, Fenton eğrilerine göre EUBG tanısı alan bebeklere (ki bu grubun büyük kısmı Intergrowth-21'e göre normaldir) agresif bir şekilde kalori yüklemesi yaparak intrauterin eğriyi yakalamaya çalışmak, metabolik sendrom riskini artırabilir. Singhal ve ark. (26), prematürelerde erken dönemdeki hızlı büyümenin insülin direncini artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, Intergrowth-21'in sunduğu daha ılımlı büyüme hedefleri, metabolik programlama açısından daha güvenli bir liman olabilir. Ancak diğer taraftan, yetersiz büyümenin (özellikle baş çevresi ve boy) nörogelişimsel gerilikle ilişkisi de bulunmaktadır. Nörogelişimsel risk ile metabolik risk arasında hassas bir denge kurmamız gerekmektedir. Gelecekte yapılacak prospektif ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları içeren çalışmalar, EUBG değerlendirmesinde en uygun yaklaşımın belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Farklı büyüme eğrileri kullanılarak EUBG oranlarını saptamak ve bu durumun antenatal özellikler ile yenidoğan morbiditeleri üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmaya, Ocak 2021- Ocak 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 191 preterm dahil edilmiştir. Yapılan analizler neticesinde ulaşılan temel sonuçlar şunlardır:

1) EUBG'nin kesitsel tanımı olan taburculuk anındaki vücut ağırlığının 10. persentilin altında olması kriteri baz alındığında, Fenton eğrilerinin olguların %35'ini (n=67) etkilenmiş olarak sınıflandırdığı, buna karşın Intergrowth-21 eğrisinin bu oranı %25 (n=48) seviyesinde belirlediği saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu fark ($p < 0,001$), Fenton eğrilerinin postnatal fizyolojik tartı kaybını normalize etmeyen yapısı nedeniyle EUBG tanısında daha katı bir eşik sergilediğini ve klinik pratikte aşırı tanı riskini beraberinde getirdiğini göstermektedir.
2) Dinamik büyüme takibinin en hassas göstergesi olan Delta Z-skoru (Δ Z-skoru) analizi, eğriler arasındaki uyumsuzluğu daha da derinleştirmiştir. Doğumdan taburculuğa kadar geçen sürede Z-skorunda 1 standart sapmadan (Δ Z-skoru < -1 SDS) fazla düşüş saptanması kriterine göre, Fenton eğrisi olguların %54'ünü (n=102) büyüme kısıtlılığı olan grupta tanımlarken, Intergrowth-21 eğrisi bu oranı sadece %22 (n=42) olarak belirlemiştir. Bu durum, Fenton eğrilerinin boylamsal izlemde büyüme eğrisindeki düşüşleri saptamada son derece hassas olduğunu, ancak bu hassasiyetin sağlıklı fizyolojik adaptasyon yaşayan olgularında da patolojik olarak kodlanmasına neden olabileceğini kanıtlamaktadır.
3) Sadece taburculuk anındaki persentil değerine odaklanmak yerine, Δ-Z skoru değişimlerini izlemek klinik önceliği belirlemede daha rasyoneldir. Z-skorunda 1 SD'den fazla kayıp yaşayan olgular, mutlak

persentil değerleri ne olursa olsun nutrisyonel risk grubu olarak değerlendirilmelidir.

4) Çalışma, prematüre bebeklerde görülen majör neonatal morbiditelerin, EUBG gelişimi üzerindeki belirleyici rolünü hem Fenton hem de Intergrowth-21 eğrisinden aydınlatmıştır. Elde edilen bulgular, hastalık şiddetinin ve katabolik sürecin, kullanılan büyüme eğrisinden bağımsız olarak büyüme başarısızlığının temel tetikleyicisi olduğunu göstermektedir.
5) Düşük doğum ağırlığı, uzamış TPN süresi, NEK, ROP ve özellikle MKH, büyüme geriliğinin evrensel nedenlerindendir. Bu faktörler, her iki eğride de riskli grupları belirlemektedir.
6) Çalışmamızda EUBG ile en güçlü korelasyonu gösteren morbiditelerden biri olarak NEK öne çıkmıştır. Intergrowth-21 eğrisine göre ciddi büyüme geriliği (Δ-Z skoru < -2 SDS) saptanan bebeklerde NEK sıklığı %38,5 gibi bir seviyeye ulaşırken, Fenton eğrisine göre bu oran %20,7 olarak kaydedildi. Bu bulgu, NEK patogenezindeki beslenme kesintilerinin ve malabsorbsiyonun, büyümede kalıcı hasarlara yol açtığını kanıtlamaktadır. NEK gelişen bebeklerin, taburculuk sonrası nutrisyonel yönetiminde çok daha agresif protein ve kalori desteğine ihtiyaç duyduğu aşikardır.
7) ROP varlığı ile EUBG arasındaki anlamlı ilişki, her iki büyüme eğrisi için de istatistiksel olarak teyit edilmiştir (Fenton p=0,041; Intergrowth-21 p=0,001). Bu ilişki sadece tesadüfi bir birliktelik değil, IGF-1 eksikliğine dayanan ortak bir patofizyolojik zemindir. Yetersiz büyüyen ve nutrisyonel desteği suboptimal kalan bebeklerde IGF-1 seviyelerinin düşük seyretmesi, hem somatik büyümeyi engellemekte hem de retinal damar gelişiminde duraksamaya yol açarak ROP riskini artırmaktadır. Bu nedenle, ROP varlığı aslında sistemik bir büyüme başarısızlığının klinik biyobelirteci olarak yorumlanmalıdır.
8) MKH, çalışmamızda EUBG (+) grupta en yüksek prevalansa sahip morbidite olarak saptanmıştır (Fenton %53,7; Intergrowth-21 %64,6; p < 0,001). Üçüncü trimesterdeki mineral birikiminden mahrum kalan

ÇDDA bebeklerin, özellikle parenteral beslenme sürecindeki mineral kısıtlılığı ve immobilizasyon nedeniyle lineer büyüme hızlarının sekteye uğradığı görülmektedir. Taburculuk anında boy Z-skorunun (-1,1 ± 1,3) vücut ağırlığından daha geride olması, iskelet matürasyonundaki duraksamanın bir yansımasıdır.

9) Büyüme performansını etkileyen faktörlerin analizi, nutrisyonel stratejilerin ve YYBÜ'ndeki destekleyici tedavi sürelerinin ne kadar hayati olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada, TPN süresinin uzamasının, her iki eğri değerlendirmesinde de EUBG riskini artıran en temel belirleyici olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).
10) TPN süresinin minimalize edilmesi ve anne sütü ile trofik beslenmeye yaşamın ilk saatlerinde başlanması, EUBG prevalansını düşürmede en etkin yöntemdir. TND rehberleri uyarınca, prematürelerde anne sütü güçlendiricileri akılda olmalıdır.
11) Ayrıca, kafein kullanım süresi, NIV süresi ve oksijen desteği süresinin EUBG gelişen grupta anlamlı derecede uzun bulunması, respiratuar morbiditelerin yarattığı artmış enerji tüketiminin ve metabolik yükün somatik büyümeyi baskıladığını kanıtlamaktadır. Hastanede yatış süresinin EUBG grubunda belirgin olarak daha uzun olması (ortanca 68-79 gün), bu olguların kümülatif hastalık yükünün bir bileşkesidir.
12) NEK, ROP veya MKH geçiren bebekler, taburculuk sonrası düzeltilmiş 50. haftaya kadar riskli büyüme protokolüyle izlenmeli ve gerekirse zenginleştirilmiş formülalarla desteklenmelidir.
13) Boy uzamasındaki belirgin gerilik nedeniyle, bu bebeklerin taburculuk sonrası sadece pediatri uzmanları tarafından değil, aynı zamanda çocuk endokrinolojisi ve nörogelişimsel pediatri birimlerince de izlenmesi, büyüme ve gelişimin optimizasyonu açısından elzemdir.
14) EUBG tanımında tek bir eğriye ve tek bir kesitsel ölçüme bağımlı kalınmamalıdır. Olguların intrauterin büyüme kısıtlılığı olup olmadığı, postnatal morbiditeleri (özellikle NEK ve BPD) ve boylamsal Z-skoru değişimleri (özellikle boy ve baş çevresi) bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

15) EUBG sadece hastane sürecindeki bir büyüme duraksaması değil, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kronik sağlık sorunlarının da habercisidir. Çalışmamızda saptanan EUBG oranları, bu olguların metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hipertansiyon açısından yüksek risk taşıdığını öngörebilir.

7. ÖZET

Farklı Eğriler ile Kesitsel ve Longitudinal Extrauterin Büyüme Geriliğinin Sıklığı ve Etkileyen Faktörler

Giriş ve Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tıbbi ve teknolojik gelişmeler, prematüre bebeklerin sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmış olsa da, ekstrauterin büyüme geriliği (EUBG) yaşamın ilerleyen evrelerinde nörogelişimsel ve fiziksel sonuçları olumsuz etkileme potansiyeli taşıyan yaygın bir morbidite olarak varlığını sürdürmektedir. Klinik pratikte EUBG tanısı için kullanılan kriterler çeşitlilik göstermekte olup ağırlığın 10. persentilin altında olmasına dayanan kesitsel tanımlar ile Z-skorundaki standart sapma kayıplarını (Δ-Z skoru) esas alan dinamik tanımlar arasında tanısal uyumsuzluklar bulunmaktadır. Bu bağlamda, gebelik haftası 32 ve altında olan 191 prematüre bebeğin retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada, Fenton ve Intergrowth-21 büyüme eğrileri kullanılarak EUBG sıklığının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve bu tabloya etki eden demografik ve klinik risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2021 – Ocak 2025 tarihleri arasında 32. gestasyonel hafta ve altında doğup YYBÜ'ne yatırılan 191 prematüre olgunun dahil edildiği tek merkezli, retrospektif gözlemsel olarak yapıldı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. EUBG tanımlamada 3 farklı tanım (taburculukta < 10. persentil, Δ-Z skoru < -1 SDS ve Δ-Z skoru < -2 SDS) ve büyüme eğrilerinde 2 farklı eğri (Fenton ve Intergrowth-21) kullanıldı. Her iki eğriye göre EUBG saptanan ve saptanmayan hastalar demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama gebelik haftası 28 ± 1.9, ortalama doğum ağırlığı ise 1178 ± 330 gram olarak saptanmıştır. Farklı tanı kriterlerine göre EUBG sıklıkları incelendiğinde, taburculuk anında vücut ağırlığının 10. persentilin altında kalması (kesitsel tanım) durumunda Fenton

eğrileri bebeklerin %35,4'ünü EUBG olarak sınıflandırırken, Intergrowth-21 eğrisinde bu oran %25,4 düzeyinde kalmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dinamik değerlendirme kriteri olan Z-skorunda 1 standart sapmadan (Δ Z-skoru < -1 SDS) fazla düşüş saptanması esas alındığında, EUBG oranı Fenton eğrisine göre %54 iken Intergrowth-21 eğrisine göre %22 olarak saptanmıştır. Ciddi EUBG göstergesi olan 2 standart sapma altı değerlerde ise bu oranlar sırasıyla %15,3 ve %6,9 olarak kaydedilmiştir. Her üç tanımlama modelinde de Fenton büyüme eğrisinin Intergrowth-21 standartlarına kıyasla daha yüksek oranda EUBG tanısı koyduğu saptandı. Bu durum, Fenton eğrisinin postnatal adaptasyon sürecini içermeyen yapısı nedeniyle EUBG tanısında daha katı bir eşik sergilediğini ve klinik pratikte olası bir aşırı tanı riskini beraberinde getirdiğini göstermektedir.

Düşük doğum ağırlığı, uzamış TPN süresi, MKH, NEK varlığı ve uzamış hastane yatış süresi gibi risk faktörleri incelendiğinde, kullanılan eğriden bağımsız olarak bu parametrelerin EUBG gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. İki eğri ve üç farklı tanım kullanılarak yapılan değerlendirmede ortak risk faktörü ise TPN süresi ve MKH olarak karşımıza çıkmaktadır. Taburculuk anındaki Z-skorları değerlendirildiğinde, en düşük skora sahip parametrenin boy ölçümü olduğu saptanmış olup bu durum MKH ve kronik nutrisyonel eksikliklerin iskelet matürasyonundaki duraksamaya yol açtığının güçlü bir göstergesidir. Intergrowth-21 eğrileri, özellikle Δ Z-skoru < -1 SDS kriterine göre değerlendirildiğinde RDS, BPD, geç sepsis, PDA ve ROP gibi morbiditeleri EUBG varlığı ile ilişkilendirmede Fenton eğrilerine göre daha seçici ve ayırt edici bulundu. Örneğin, Intergrowth-21 eğrisine göre ciddi EUBG gelişen grupta NEK sıklığı %38,5'e ulaşırken aynı zamanda ROP varlığı ile EUBG arasındaki ilişki bu eğride çok daha güçlü şekilde izlenmiştir. ROP ve büyüme geriliğinin IGF-1 eksikliği zemininde ortak bir patofizyolojiye sahip olması, bu ilişkinin klinik önemini artırmaktadır.

Sonuç: Prematüre bebeklerde EUBG tanısı konulurken yalnızca taburculuk anındaki ağırlık persentilini dikkate alan kesitsel ölçümler yerine, somatik parametrelerdeki Z-skoru değişimlerini (Δ Z-skoru) izleyen dinamik ve boylamsal

bir yaklaşımın benimsenmesi klinik önceliklerin belirlenmesi açısından daha rasyoneldir. Fenton eğrileri, minör büyüme sapmalarını bile yakalayacak kadar yüksek bir duyarlılığa sahip olmakla birlikte Intergrowth-21 eğrileri, aşırı tanı oranlarını düşürerek gerçek patolojik büyümeyi ve nörogelişimsel/metabolik morbidite potansiyeli olan bebekleri ayırt etmede daha üstün bir klinik risk stratifikasyonu sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Ekstrauterin Büyüme Geriliği, Fenton, Intergrowth-21, Δ-Z skoru, Morbidite.

8. ABSTRACT

Frequency and Influencing Factors of Cross-sectional and Longitudinal Extrauterine Growth Restriction with Different Growth Curves

Introduction and Aim: Despite significant medical and technological advancements in neonatal intensive care units that have increased the survival rates of premature infants, extrauterine growth restriction (EUGR) remains a common morbidity with the potential to negatively affect neurodevelopmental and physical outcomes in later life. Definition criteria for EUGR vary in clinical practice, and there are diagnostic discrepancies between cross-sectional definitions based on weight being below the 10th percentile and dynamic definitions based on standard deviation losses in Z-score (Delta-Z score). This study aimed to comparatively evaluate the frequency of EUGR using Fenton and Intergrowth-21 growth curves and to determine the demographic and clinical risk factors affecting this condition in 191 preterm infants born at or before 32 weeks of gestation.

Materials and Methods: This single-center, retrospective observational study included 191 premature infants born at or before 32 weeks of gestation and admitted to the NICU between January 2021 and January 2025. The study was approved by the Akdeniz University Clinical Research Ethics Committee. Three different definitions (discharge weight < 10th percentile, Delta-Z score loss < -1 SDS, and Delta-Z score loss < -2 SDS) and two different growth curves (Fenton and Intergrowth-21) were utilized to define EUGR. A comparison of demographic and clinical characteristics was performed between patients identified with and without EUGR according to both curves. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean gestational age of the infants was 28 ± 1.9 weeks, and the mean birth weight was 1178 ± 330 grams. When EUGR frequencies were examined according to different diagnostic criteria, Fenton curves classified 35.4%

of infants as having EUGR based on discharge weight below the 10th percentile (cross-sectional definition), while this rate remained at 25.4% with the Intergrowth-21 curve the difference was statistically significant. Based on the dynamic evaluation criterion of a Z-score decrease of more than 1 standard deviation (Delta-Z score loss < -1 SDS), the EUGR rate was 54% according to the Fenton curve and 22% according to the Intergrowth-21 curve. For values below 2 standard deviations, indicative of severe EUGR, these rates were recorded as 15.3% and 6.9%, respectively. In all three definition models, the Fenton growth curve was found to diagnose EUGR at a higher rate compared to Intergrowth-21 standards. This indicates that the Fenton curve, due to its structure not accounting for the postnatal adaptation process, exhibits a stricter threshold in diagnosing EUGR and brings a risk of potential overdiagnosis in clinical practice.

An analysis of the risk factors influencing the development of EUGR revealed that, regardless of the growth chart utilized, low birth weight, prolonged TPN duration, the presence of Metabolic Bone Disease (MBD) and Necrotizing Enterocolitis (NEC), and prolonged length of hospital stay were statistically significantly higher in the EUGR cohort. In the evaluation conducted using two growth curves and three different definitions, TPN duration and MKH were identified as common risk factors. An evaluation of the Z-scores at discharge demonstrated that length measurement was the parameter with the lowest score; this serves as a strong indicator that MBD and chronic nutritional deficiencies cause a stagnation in skeletal maturation. Furthermore, particularly when assessed using the Δ Z-score < -1 SDS criterion, the Intergrowth-21 charts were found to be more selective and discriminative than the Fenton charts in associating the presence of EUGR with morbidities such as Respiratory Distress Syndrome (RDS), Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), late-onset sepsis, Patent Ductus Arteriosus (PDA), and Retinopathy of Prematurity (ROP). For example, based on the Intergrowth-21 growth standards, the frequency of NEC peaked at 38.5% in patients developing severe EUGR, and a markedly stronger correlation was detected between ROP and EUGR using this specific curve. This association is of heightened

clinical importance given that both ROP and growth restriction share an underlying pathophysiology driven by IGF-1 deficiency.

Conclusion: For determining clinical priorities in the diagnosis of EUGR in preterm infants, it is more rational to adopt a dynamic and longitudinal approach tracking Z-score changes (Δ Z-score) in somatic parameters, instead of relying on cross-sectional measurements based solely on weight percentiles at the time of discharge. While Fenton curves have high sensitivity enough to detect even minor growth deviations, Intergrowth-21 curves offer superior clinical risk stratification by reducing overdiagnosis rates and distinguishing true pathological growth and infants with neurodevelopmental/metabolic morbidity potential.

Keywords: Premature, Extrauterine Growth Restriction, Fenton, Intergrowth-21, Delta-Z score, Morbidities.

9. KAYNAKLAR

1. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. The Lancet. 2008;371(9607):164-75.
2. Maiocco G, Migliaretti G, Cresi F, Peila C, Deantoni S, Trapani B, et al. Evaluation of Extrauterine Head Growth From 14-21 days to Discharge With Longitudinal Intergrowth-21st Charts: A New Approach to Identify Very Preterm Infants at Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment. Frontiers in Pediatrics. 2020;8.
3. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics. 2003;111(5):986-90.
4. Ofek Shlomai N, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B, Network CwtIN. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. Acta Paediatrica. 2014;103(5):498-503.
5. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatrica. 2012;101(2):e64-e70.
6. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2016;101(1):50-5.
7. Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(3).
8. Hu F, Tang Q, Wang Y, Wu J, Ruan H, Lu L, et al. Analysis of nutrition support in very low-birth-weight infants with extrauterine growth restriction. Nutrition in Clinical Practice. 2019;34(3):436-43.

9. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. 2001;107(2):270-3.
10. Fernandez-Rodriguez B, de Alba C, Villalain C, Pallás CR, Galindo A, Herraiz I. Obstetric and pediatric growth charts for the detection of fetal growth restriction and neonatal adverse outcomes in preterm newborns before 34 weeks of gestation. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021;34(7):1112-9.
11. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC pediatrics. 2013;13(1):59.
12. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010;51(3):353-61.
13. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. Pediatrics. 2010;125(2):e214-e24.
14. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. The Lancet. 2016;387(10021):844-5.
15. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet. 2014;384(9946):869-79.
16. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet Global Health. 2015;3(11):e681-e91.
17. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet. 2014;384(9946):857-68.

18. 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.
19. Maso G, Jayawardane MA, Alberico S, Piccoli M, Senanayake HM. The Implications of Diagnosis of Small for Gestational Age Fetuses Using European and South Asian Growth Charts: An Outcome-Based Comparative Study. The Scientific World Journal. 2014;2014(1):474809.
20. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2018;49:117-26.
21. Ree IM, Smits-Wintjens VE, Rijntjes-Jacobs EG, Pelsma IC, Steggerda SJ, Walther FJ, et al. Necrotizing enterocolitis in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study. Neonatology. 2013;105(1):74-8.
22. Chen J, Chen P, Bo T, Luo K. Cognitive and behavioral outcomes of intrauterine growth restriction school-age children. Pediatrics. 2016;137(4):e20153868.
23. Crume TL, Scherzinger A, Stamm E, McDuffie R, Bischoff KJ, Hamman RF, et al. The Long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse US cohort of children: The EPOCH study. Obesity. 2014;22(2):608-15.
24. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Waal HAD-vd, Wijk JAv. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(5):1615-20.
25. Molony CL, Hiscock R, Kaufman J, Keenan E, Hastie R, Brownfoot FC. Growth trajectory of preterm small-for-gestational-age neonates. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022;35(25):8400-6.
26. Singhal A. Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. Annals of nutrition and metabolism. 2017;70(3):236-40.
27. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. Acta paediatrica. 2004;93(12):1563-8.

28. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. Pediatrics. 2011;128(4):e899-e906.
29. Flesher MD SL, Domanico MD RS. Improved growth and development in premature infants managed with nasal continuous positive airway pressure. 2014.
30. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. BMC Pediatrics. 2013;13(1):92.
31. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2011;53(5):536-42.
32. Dbstet A. 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. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56(3):247-53.
33. Stoltzfus RJ, Rasmussen KM. The dangers of being born too small or too soon. The Lancet. 2013;382(9890):380-1.
34. Can G, Neyzi O, Ertuğrul T. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul TY,(yazarlar) Pediatri Nobel Matbaacılık İstanbul. 2002:326-34.
35. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. Jama. 2013;309(23):2445-6.
36. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. Anesthesia & Analgesia. 2015;120(6):1337-51.
37. Greer FR. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation, by Lula O. Lubchenco et al, Pediatrics, 1963; 32: 793–800. Pediatrics. 1998;102(Supplement_1):237-9.
38. Platas I, Martín-Ancel A, editors. Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE< or= 32 weeks in Spain. Anales de Pediatria (Barcelona, Spain: 2003); 2008;68(3):246-253.

39. Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2006;91(5):F349-F56.
40. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Türk Neonatoloji Derneği yüksek riskli bebek izlem rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(1):180-95.
41. Andrews ET, Beattie RM, Johnson MJ. Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities. Clinical Nutrition. 2019;38(6):2521-30.
42. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;130(3):e640-e9.
43. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. Pediatrics. 2017;139(3):e20162045.
44. Fenton T, Sauve R. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. European Journal of Clinical Nutrition. 2007;61(12):1380-5.
45. 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.
46. 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.
47. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC pediatrics. 2003;3(1):13.
48. 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):e20172467.
49. Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbotla SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and

extrauterine growth restriction in preterm neonates≤ 32 weeks. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021;34(16):2634-41.

50. Ovalı F. Intrauterine growth curves for Turkish infants born between 25 and 42 weeks of gestation. Journal of Tropical Pediatrics. 2003;49(6):381-3.
51. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. Pediatrics. 2015;136(1):e84-e92.
52. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. Clinics in perinatology. 2000;27(2):325-45.
53. 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.
54. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, 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.
55. 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.
56. Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How should we define postnatal growth restriction in preterm infants? Neonatology. 2018;114(2):177-80.
57. 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):e20170216.
58. Simon L, Théveniaut C, Flamant C, Frondas-Chauty A, Darmaun D, Rozé J-C. In preterm infants, length growth below expected growth during hospital stay predicts poor neurodevelopment at 2 years. Neonatology. 2018;114(2):135-41.
59. 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):1574-82.

60. Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E, Network IN. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants. Acta Paediatrica. 2006;95(2):236-42.
61. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The Lancet. 2012;379(9832):2162-72.
62. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PÅ, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23–25 weeks of gestation. A study from two Swedish perinatal centres. Part 3: neonatal morbidity. Acta Paediatrica. 2004;93(8):1090-7.
63. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;191(2):481-7.
64. Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. 2005;30(2):101-6.
65. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. Pediatrics. 2001;107(1):e1-e.
66. Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge growth and development in a predominantly Hispanic, very low birth weight population. Pediatrics. 2008;122(6):1258-65.
67. 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.
68. Şenol E, Aydemir Ş, Cömert S, Çöğürlü MT, Özdoğan T. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan prematüre bebeklerde ekstrauterin büyüme geriliği ve etki eden faktörler. Journal of Child. 2017;17(3):107-13.

69. Bagga N, Panigrahi N, Germain A, Namazova I, Rahman MM, Saugstad OD, et al. Extrauterine growth restriction: need for an accurate definition. Newborn (Clarksville, Md). 2023;2(3):198.
70. Kim Y-j, 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.
71. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018;4(09):2018.
72. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of human milk for preterm infants: update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. Frontiers in pediatrics. 2019;7:76.
73. Anatolitou F. Human milk benefits and breastfeeding. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). 2012;1(1):11-8.
74. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. American Journal of Perinatology. 2012;29(02):121-6.
75. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? The Journal of Pediatrics. 2016;169:76-80. e4.
76. Kim M-J. Enteral nutrition for optimal growth in preterm infants. Korean journal of Pediatrics. 2016;59(12):466.
77. Byers JF. Components of developmental care and the evidence for their use in the NICU. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. 2003;28(3):174-80.
78. Xiang Y, Tang Q, Wang Y, Cai W. Nutrition profile of very low birth weight infants with extrauterine growth restriction in NICU. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;42:252-7.
79. Coppola CP. Necrotizing Enterocolitis. Pediatric Surgery: Diagnosis and Treatment: Springer; 2014. p. 123-6.

80. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. Plos one. 2019;14(12):e0226679.
81. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric Clinics of North America. 1986;33(1):179-201.
82. Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on pathophysiology, treatment, and prevention. Pediatric Drugs. 2024;26(3):259-75.
83. Dong Z, Yin X, Xu D, Zhao J, Wang Y. Advancing necrotizing enterocolitis prediction through iterative monitoring. Translational Pediatrics. 2024;13(5):770.
84. Colarelli AM, Barbian ME, Denning PW. Prevention strategies and management of necrotizing enterocolitis. Current Treatment Options in Pediatrics. 2024;10(3):126-46.
85. Wang D, Zhang F, Pan J, Yuan T, Jin X. Influencing factors for surgical treatment in neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatrics. 2024;24(1):512.
86. Carr BD, Gadepalli SK. Does surgical management alter outcome in necrotizing enterocolitis? Clinics in Perinatology. 2019;46(1):89-100.
87. Tomaselli A, Tripodi M, Provitera L, Raffaeli G, Crippa S, Raymo L, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in necrotizing enterocolitis treatment: a narrative review. Frontiers in Pediatrics. 2025;13:1624236.
88. Wang X, Li L, Liu T, Shi Y. More than nutrition: Therapeutic potential and mechanism of human milk oligosaccharides against necrotizing enterocolitis. Life Sciences. 2024;339:122420.
89. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. In: Kim MS (Ed) UpToDate Waltham, MA: UpToDate;. 2017.
90. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):S45-S54.

91. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(1):138-50.
92. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;163(7):1723-9.
93. Hay S, Ovelman C, Zupancic JA, Doyle LW, Onland W, Konstantinidis M, et al. Systemic corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023(8).
94. Romijn M, Onland W, van Keulen BJ, Heijboer AC, Rotteveel J, van Kaam AH, et al. Glucocorticoid signature of preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. Pediatric Research. 2023;94(5):1804-9.
95. Wu T-J, Teng M, Jing X, Pritchard Jr KA, Day BW, Naylor S, et al. Endoplasmic reticulum stress in bronchopulmonary dysplasia: contributor or consequence? Cells. 2024;13(21):1774.
96. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S76.
97. Clyman RI, Couto J, Murphy GM, editors. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Seminars in Perinatology; 2012: Elsevier.
98. Çizmeci M, Akın M, Özek E. Germinal Matriks Kanaması İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi Rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2021;53:5-2.
99. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatric Research. 2010;67(1):1-8.
100. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2010;95(6):F403-F7.
101. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. The Journal of Pediatrics. 1978;92(4):529-34.

102. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. Volpe's Neurology of the Newborn: Elsevier; 2025. p. 777-846. e24.
103. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. Handbook of clinical neurology. 2019;162:173-99.
104. Coats DK. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2017.
105. KOÇ E, OVALI H, BAŞ A, ÖZDEK Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği. 2021.
106. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Don't forget the bones: incidence and risk factors of metabolic bone disease in a cohort of preterm infants. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(18):10666.
107. Kehinde F, Marinescu A, Turchi R. Catch it before it breaks!: managing metabolic bone disease of prematurity. Current Opinion in Pediatrics. 2021;33(6):676-83.
108. Lee B, De Beritto T. Metabolic bone disease of prematurity. Neoreviews. 2022;23(5):e311-e8.
109. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal edition. 2019;104(5):F560-F6.
110. Motte-Signoret E, Jlassi M, Lecoq L, Wachter P-Y, Durandy A, Boileau P. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity. European Journal of Pediatrics. 2023;182(4):1829-37.
111. Schulz EV, Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020;25(1):101069.
112. Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013;131(5):e1676-e1683. Calcium

and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013;131(5):e1676-e83.

113. Lü K-L, Xie S-S, Hu Q, Yang Z-Y, Fan Q-l, Liu E, et al. Diagnostic markers of metabolic bone disease of prematurity in preterm infants. Bone. 2023;169:116656.
114. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. Pediatric Research. 2022;91(2):337-50.
115. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(1):88-100.
116. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl 1):S65.
117. Desticioğlu K, Ali Malas M. Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2006;13(2):47-54.
118. Hsu C-T, Chen C-H, Lin M-C, Wang T-M, Hsu Y-C. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: a nationwide cohort study. PLoS One. 2018;13(2):e0192574.
119. Liao W-L, Lin M-C, Wang T-M, Chen C-H, Network TPIF-u. Risk factors for postdischarge growth retardation among very-low-birth-weight infants: A nationwide registry study in Taiwan. Pediatrics & Neonatology. 2019;60(6):641-7.
120. Wang P-W, Fang L-J, Tsou K-I, Group TIDCS. The growth of very-low-birth-weight infants at 5 years old in Taiwan. Pediatrics & Neonatology. 2014;55(2):114-9.
121. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. Acta Paediatrica. 2015;104(10):974-86.
122. Modi M, Saluja S, Kler N, Batra A, Kaur A, Garg P, et al. Growth and neurodevelopmental outcome of VLBW infants at 1 year corrected age. Indian Pediatrics. 2013;50(6):573-7.

123. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. Hypertension. 2012;59(2):226-34.
124. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. The Journal of Pediatrics. 2013;162(3):S7-S16.
125. Profit J, Kowalkowski MA, Zupancic JA, Pietz K, Richardson P, Draper D, et al. Baby-MONITOR: a composite indicator of NICU quality. Pediatrics. 2014;134(1):74-82.
126. Hellström W, Hortensius LM, Löfqvist C, Hellgren G, Tataranno ML, Ley D, et al. Postnatal serum IGF-1 levels associate with brain volumes at term in extremely preterm infants. Pediatric Research. 2023;93(3):666-74.
127. González-López C, Solís-Sánchez G, Lareu-Vidal S, Mantecón-Fernández L, Ibáñez-Fernández A, Rubio-Granda A, et al. Variability in definitions and criteria of extrauterine growth restriction and its association with neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a narrative review. Nutrients. 2024;16(7):968.
128. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. Annals of Nutrition and Metabolism. 2011;58(Suppl. 1):8-18.
129. Ehrenkranz RA, editor Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? Seminars in Perinatology; 2007: Elsevier.
130. Maas C, Poets CF, Franz AR. Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2015;100(1):F76-F81.
131. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. Archives of Disease in Childhood. 2016;101(11):1026-31.
132. Giuliani F, Cheikh Ismail L, Bertino E, Bhutta ZA, Ohuma EO, Rovelli I, et al. Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future. The American Journal of Clinical Nutrition. 2016;103(2):635S-47S.

133. Viswanathan S, Osborn E, Jadcherla S. Predictive ability of postnatal growth failure for adverse feeding-related outcomes in preterm infants: an exploratory study comparing Fenton with INTERGROWTH-21st preterm growth charts. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022;35(25):5470-7.
134. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. The Lancet. 2010;376(9741):631-44.
135. 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.
136. Anne RP, Vardhelli V, Murki S, Deshabhotla SK, Oleti TP. Comparison of Fenton, INTERGROWTH-21st, and population-based growth charts in predicting outcomes of very preterm small-for-gestational-age neonates. Indian Journal of Pediatrics. 2022;89(10):1034-6.
137. Ribas SA, Paravidino VB, Soares FVM. Comparison of growth curves in very low birth weight preterm infants after hospital discharge. European Journal of Pediatrics. 2022;181(1):149-57.
138. Yitayew M, Chahin N, Rustom S, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD. Fenton vs. Intergrowth-21st: Postnatal Growth Assessment and Prediction of Neurodevelopment in Preterm Infants. Nutrients. 2021;13(8):2841.
139. Joaquino SM, Lee HC, Abrams B. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and postnatal growth in preterm infants. Journal of Perinatology. 2021;41(8):1825-34.
140. González-García L, García-López E, Fernández-Colomer B, Mantecón-Fernández L, Lareu-Vidal S, Suárez-Rodríguez M, et al. Extrauterine growth restriction in very low birth weight infants: concordance between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st growth charts. Frontiers in Pediatrics. 2021;9:690788.
141. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. European Journal of Pediatrics. 2020;179(9):1469-79.

142. Wang L, Lin X-Z, Shen W, Wu F, Mao J, Liu L, et al. Risk factors of extrauterine growth restriction in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a multi-center study in China. BMC Pediatrics. 2022;22(1):363.
143. Shen W, Wu F, Mao J, Liu L, Chang Y-M, Zhang R, et al. Analysis of "true extrauterine growth retardation" and related factors in very preterm infants—A multicenter prospective study in China. Frontiers in Pediatrics. 2022;10:876310.
144. Bozzetti V, Dui LG, Zannin E, Riccò S, Coglianese P, Cavalleri V, et al. AI to predict extrauterine growth restriction during transitional nutrition of preterm infants: a retrospective study. Journal of Perinatology. 2025:1-9.
145. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, et al. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. Pediatric Surgery International. 2024;40(1):32.
146. Flannery DD, Jensen EA, Tomlinson LA, Yu Y, Ying G-S, Binenbaum G. Poor postnatal weight growth is a late finding after sepsis in very preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2021;106(3):298-304.
147. Zhu Y, Yang Q, Wu F, Mao J, Liu L, Zhang R, et al. The impact of early empirical antibiotics treatment on clinical outcome of very preterm infants: a nationwide multicentre study in China. Italian Journal of Pediatrics. 2023;49(1):14.
148. Kim SW, Suh Y-A, Choi S, Park MS, Lee JH. Prolonged Parenteral Nutrition Increases the Risk of Comorbidities in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Prospective National Cohort Study in South Korea. Nutrients. 2025;17(6):996.
149. Robinson DT, Calkins KL, Chen Y, Cober MP, Falciglia GH, Church DD, et al. Guidelines for parenteral nutrition in preterm infants: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2023;47(7):830-58.
150. Taylor SN, Martin CR. Evidence-based discharge nutrition to optimize preterm infant outcomes. Neoreviews. 2022;23(2):e108-e16.
151. Angelika D, Etika R, Utomo MT, Mirha S, Handayani KD, Ugrasena IDG. The glucose infusion rate of parenteral nutrition in the first week of life in

preterm infants: an observational study. Italian Journal of Pediatrics. 2021;47(1):219.

152. 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.
153. Li J, Funato M, Tamai H, Wada H, Nishihara M, Morita T, et al. Impact of intra-and extrauterine growth on bone mineral density and content in the neonatal period of very-low-birth-weight infants. Early Human Development. 2016;92:1-6.
154. Yin L, Ma J, Liu H, Gu Q, Huang L, Mu Q, et al. Clinical observation of extensively hydrolysis protein formula with feeding intolerance in preterm infants. Frontiers in Pediatrics. 2022;10:871024.
155. Meneghelli M, Peruzzo A, Priante E, Cavicchiolo ME, Bonadies L, Moschino L, et al. Bone status and early nutrition in preterm newborns with and without intrauterine growth restriction. Nutrients. 2023;15(22):4753.
156. Tozzi MG, Moscuzza 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.
157. Pertierra-Cortada Á, Ramon-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Platas I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. The Journal of Pediatrics. 2014;165(6):1146-53. e2.

10. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

EK-2. Çalışma Formu

Hasta protokol: Hasta no:

Doğum tarihi:

DEMOGRAFİK VERİLER	**ANTENATAL RİSK FAKTÖRLERİ**	**ERKEN POSTNATAL TANILAR**
GH: DA: Cinsiyet: □ K □ E Doğum şekli: 5.dk APGAR skoru: Çoğul gebelik: var / yok SGA: var / yok Anne yaşı:	Antenatal steroid: □ Yok □ Var /tam kür/eksik küR Doğumda resüsitasyon: □ PBV □ Kompresyon □ Adrenalin Koryoamniyonit/EMR: Preeklampsi/Eklampsi: PreGDM/GDM :	RDS: Surfaktan doz: PDA:

	DOĞUM (z skor) **GH:**		**Taburculuk/PK 36 GH** **GH:**	
	Fenton	İntergrowth	Fenton	İntergrowth
Kilo Boy BÇ				

EUBG	**Beslenme**
Taburculukta < 10 p : Taburculukta doğuma göre > 1 SD sapma: Taburculukta doğuma göre > 2 SD sapma:	TPN süre: T/E günü: DA ulaşma zamanı: Beslenme şekli Sadece AS: AS + formül Formül: Spesifik formül:
LOS: NEC (≥ Evre 2) ROP (≥ Evre 2) IVK (≥ grade2 Metabolik kemik hastalığı: Kafein kullanım süresi (GH):	
Solunumsal MORBİDİTELER □ MV süre: □ Nıv süre: □ O2 süre: □ BPD:	Yatış Süre: Sonuç: □ Tab □ EX □ Sevk