



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE ANNE SÜTÜ İLE
BESLENME
VE MAJOR MORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Şubat, 2024

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE ANNE SÜTÜ İLE
BESLENME
VE MAJOR MORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

Şubat, 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Preterm Bebeklerde Anne Sütü İle Beslenme Ve Major Morbiditelerle İlişkisi” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez danışmanı:

Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

.....

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üyeler:

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

.....

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU

.....

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Tez Savunma Tarihi: /02/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“PRETERM BEBEKLERDE ANNE SÜTÜ İLE BESLENME VE MAJOR MORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU

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

Şubat, 2024

Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU

İmza:

BİLGİLENDİRME

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

Dr. Fatma Begüm ÇOPUR DUYDU

TEŞEKKÜR

Eğitim aldığım zaman dilimi boyunca bilgi birikimi ve tecrübesini bizden sakınmayan, disiplini ve nezaketiyle bizlere örnek olan, değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI'ya,

Kendisinin öğrencisi ve tez asistanı olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, kadın başarısını ve gücünü gözler önüne seren ve beni motive eden, sayılamayacak bilim başarısının yanında, sosyal hayatındaki başarısı ile de bizlere örnek olan, tüm yoğunluğunun arasında değerli fikirleriyle tezime yön veren, Avrupa Anne Sütü Derneği başkanı Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Yoğun çalışma temposunda bile hastalara ve bizlere güleryüz ile yaklaşan, hem meslek hayatı hem aile hayatı ile bana örnek olan hocam Sayın Doç. Dr. Öykü İSAL TOSUN'a,

Çalışma sevgisiyle, her çocuğa ayrı ayrı gösterdiği sevgisi ve şefkatiyle, bizlere öğrettiği deontoloji ile çalışma hayatını örnek aldığım hocam Sayın Uzm. Dr. Sibel ÖZÜMÜT'e,

Çalışkanlığını örnek aldığım, bana farklı bir bakış açısı kazandıran hem ablam hem hocam olan Sayın Dr. Şeyma SÖNMEZ ŞAHİN'e,

Eğitim hayatım boyunca tıbbi nosyon kazanmama yardım eden, tecrübelerini aktaran değerli hocalarıma, klinik şeflerine, eğitim sorumlularına ve uzman hekimlerimize,

Çalıştığım süre boyunca gecemi ve gündüzümü birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve sağlık personellerimize,

Birlikte olduğumuz için iyi ki dediğim, elimden tutup destek olan, yeri geldiğinde gözyaşımı silen, her mutluluğuma eşlik eden, bu zorlu süreci bitirmemde çok büyük yeri olan dostum Dr. Ayberk ÖZKAVAKLI ve dünyanın en iyi eşkıdemlerine,

Başarımda benimle sevinen, başarısızlığında destek olup asla vazgeçmememi sağlayan, bu hayattaki en büyük şansım olan ve haklarını ömür boyu ödeyemeyeceğim annem, babam, abim, ablam ve Rüzgar'a,

En zor zamanımda bile yanımda duran, bana potansiyelimi gösteren, bu yolu beraber yürümekten keyif aldığım, sevgisini, desteğini her an hissettiğim, elimi hiç bırakmayan sevgili eşim Onur DUYDU'ya,

Ve mesleğin tüm zorlu koşullarına, başarının yanında başarısızlığa, uykusuz günlere, gözyaşlarına rağmen bırakmayıp bugüne gelen kendime
Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PREMATÜRİTE.....	3
2.1.1.Prematüritenin Tanımı.....	3
2.1.2.Prematürite Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	3
2.1.3.Prematüre Bebeklerin Sorunları.....	5
2.2.YENİDOĞAN SEPSİSİ.....	5
2.2.1.Sepsis Tanımı.....	5
2.2.2.Sepsis Epidemiyolojisi.....	6
2.2.3.Tanımlar.....	6
2.2.4.Risk Faktörleri.....	6
2.2.5.Etiyoloji.....	7
2.2.6.Laboratuar Bulguları.....	7
2.2.7.Tedavi.....	7
2.3.BRONKOPULMONER DİSPLAZİ.....	8
2.3.1.BPD Tanımı.....	8
2.3.2.Epidemiyoloji.....	8
2.3.3.Patofizyoloji.....	8
2.3.4.Risk Faktörleri.....	8
2.3.5.Sınıflama.....	8

2.3.6.Tedavi.....	10
2.4.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT	10
2.4.1.NEK Tanımı.....	10
2.4.2.Epidemiyoloji.....	10
2.4.3.Patofizyoloji.....	10
2.4.4.Risk Faktörleri.....	11
2.4.5.Sınıflama	11
2.4.6.Laboratuar Bulguları.....	11
2.4.7.Tedavi.....	12
2.5.PREMATÜRE RETİNOPATİSİ.....	14
2.5.1.ROP Tanımı	14
2.5.2.Epidemiyoloji.....	14
2.5.3.Patofizyoloji.....	14
2.5.4.Sınıflama	15
2.5.5.Risk Faktörleri.....	16
2.5.6.Tarama	16
2.5.7.Tedavi.....	17
2.6.ANNE SÜTÜ	17
2.6.1.Epidemiyoloji.....	17
2.6.2.Laktasyon Evreleri.....	17
2.6.3.Anne Sütünün İçeriği	18
2.6.4.Anne Sütünün Faydaları.....	18
2.6.5.Fortifikasyon	19
2.6.5.1.Standart Anne Sütü Güçlendirmesi.....	20
2.6.5.2.Bireyselleştirilmiş Anne Sütü Güçlendirmesi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	21
3.2.VERİLERİN TOPLANMASI	21
3.3.SEPSİS, BPD, ROP, NEK TANIMLAMASI VE SINIFLAMASI	22
3.4.DİĞER TANIMLAMALAR.....	23
3.4.1.Gebelik Sırasında Gelişen Patolojiler ve Uygulamalar.....	23
3.4.2.Demografi ve Büyümeye İlişkin Tanımlamalar.....	24
3.4.3.Beslenmeye Ait Tanımlamalar.....	24
3.4.4.Postnatal Steroid Tedavisi.....	25
3.5.ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	25
3.6.İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ.....	26
4. BULGULAR.....	27

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
5.1.TARTIŞMA.....	43
5.2.SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	50
EKLER	58
EK 1: Vaka Formu	58
EK 2: Etik Kurul Olur Formu.....	59
EK 3: İntihal Oranı	61



KISALTMALAR

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
ADJ	Adjustable
AED	Aşırı Erken Doğmuş
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	Bronkopulmoner Displazi
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CRP	C-Reaktif Protein
C/S	Sezaryen
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
ÇED	Çok Erken Doğmuş
DA	Doğum Ağırlığı
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
EGF	Epidermal Growth Factor
EMBA	European Milk Bank Association
EUBG	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
g	Gün
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	Gestasyon Haftası
gr	Gram
IGA	Immunglobulin A
IL	Interlökin
IUGR	Intra Uterin Gelişme Geriliği
IVK	İntraventriküler Kanama
İDDA	İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
KNS	Koagulaz Negatif Stafilokok
MEB	Minimal Enteral Beslenme
mg	Miligram
nCPAP	Nasal continuous positive airway pressure
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PB	Parenteral beslenme

PBV	Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PEEP	Positive End Expiratory Pressure”
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PM	Postmenstrüel
RDS	Respiratuvar Distress Sendromu
ROP	Yenidoğan Retinopatisi
SAT	Son Adet Tarihi
SGA	Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SIG A	Sekretuar Ig A
SLPI	Sekretuar Lökosit Proteaz İnhibitörleri
STD	Standart
TGF	Transforming Growth Factor
TND	Türk Neonatoloji Derneği
UNICEF	The United Nations International Children's Emergency Fund
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	World Health Organization
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Prematürite Etiyolojisi
Tablo 2.2:	Sepsis Etkenleri
Tablo 2.3:	BPD Sınıflaması
Tablo 2.4:	Bell Sınıflaması
Tablo 2.5:	Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayenesi Zamanı
Tablo 2.6:	Anne Sütü Faydaları
Tablo 3.1:	TND Rehberine Göre BPD Sınıflaması
Tablo 4.1:	Demografik Ve Genel Özellikler ile Antenatal Steroid Kullanımı
Tablo 4.2:	Gebelik Sırasında Gelişen Patolojiler, Annenin Kronik ve Gestasyonel Hastalıkları
Tablo 4.3:	Beslenmeye İlişkin Veriler I
Tablo 4.4:	Beslenmeye İlişkin Veriler II
Tablo 4.5:	Haftalık Anne Sütü/ Enteral Alım Oranları
Tablo 4.6:	YYBÜ’de Gelişen Major Morbiditeler
Tablo 4.7:	Taburculuktaki Değerlendirmeler
Tablo 4.8:	Taburculukta Anne Sütü Alım Oranları
Tablo 4.9:	Az da Olsa Anne Sütü Alan ve Anne Sütü Almayan Bebeklerde Morbidite Gelişiminin Karşılaştırılması
Tablo 4.10:	Anne Sütü ve Prematüre Maması ile Beslenen Gruplarda Morbidite Gelişiminin Karşılaştırılması
Tablo 4.11:	Anne Sütü ve Prematüre Maması ile Beslenen Gruplarda Yatış Süresi ve EUBK İnsidansının Karşılaştırılması
Tablo 4.12:	Anne Sütünün Doza Bağımlı Etkisi I
Tablo 4.13:	Anne Sütünün Doza Bağımlı Etkisi II
Tablo 4.14:	Anne Sütünün Doza Bağımlı Etkisi III
Tablo 4.15:	Anne Sütünün Doza Bağımlı Etkisi IV

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1:** 2010 Yılı Preterm Doğumların Ülkelere Göre Dağılımları
- Şekil 2.2:** Pnömatosis İntestinalis
- Şekil 2.3:** ROP Patofizyolojisi
- Şekil 2.4:** Hastalığın Yerleşim Durumu
- Şekil 2.5:** 12 Ay Boyunca Anne Sütü ile Beslenmenin Global Dağılım Haritası
- Şekil 4.1:** Çalışma Akış Şeması
- Şekil 4.2:** Zaman İçinde Anne Sütü, Karışık ve Prematüre Maması Alan Bebek Sayılarının Dağılımındaki Değişim



ÖZET

PRETERM BEBEKLERDE ANNE SÜTÜ İLE BESLENME VE MAJOR MORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ

Son yıllardaki gelişmelerle birlikte yaşam şansları artan küçük prematüre bebekler prematüriteye özgü major morbiditeler açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. Sayısız biyoaktif komponenti barındıran anne sütü (AS) ise bu bebeklerin sağlığını olumlu yönde değiştirmekte, özellikle de nekrotizan enterokolit (NEK)'e karşı güçlü bir koruma sağlamaktadır.

Çalışmamız 34. gestasyon haftasından (GH) önce doğan prematüre bebeklerde, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatış sırasında ve taburculukta AS ile beslenme durumunu belirlemek; AS alımının NEK, BPD, ROP ve geç başlangıçlı sepsis insidansı üzerine etkisini ve bu potansiyel etkinin doza bağımlı olup olmadığını saptamaktır.

Retrospektif kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya; 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede en az 28 gün yatarak bakım ve tedavi görmüş, gestasyon yaşı <34 hafta olan prematüre bebekler alınmıştır. Veriler, elektronik kayıt sistemi (Nucleus) yolu ile, gerektiğinde yazılı dosyalara başvurarak toplanmıştır: Bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri; anneye ve hastalıklarına ait bilgiler, gestasyonel patolojiler; major komorbiditelere ve beslenmeye ait parametreler; ilk 28 günde günlük, daha sonra haftada bir gün olmak üzere AS alım miktarları; yatış süresi; taburculukta AS alım yüzdesi ve ekstrauterin büyüme kısıtlılığı (EUBK) varlığı. AS'nün morbiditeler üzerine etkisini analiz etmek için AS /enteral alım oranına göre 3 grup tanımlanmıştır. AS grubu: $\geq 75\%$ AS, karışık grup: $\geq 25-74\%$ AS, prematüre mama (PM) grubu: $< 0-25\%$ AS. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılması AS, PM grupları arasında yapılmıştır. AS'nün morbiditeler üzerinde doza bağımlı koruyucu etkisini araştırmak için 2 farklı yöntem kullanılmıştır: 1. AS alım miktarlarına göre gruplayarak, 2. Farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın etkisini analiz ederek.

Çalışma grubumuzu gestasyon yaşı <34 hafta olan 180 prematüre bebek oluşturmuştur. AS ile beslenme durumu değerlendirildiğinde; YYBÜ'de yatışları sırasında çalışma grubundaki bebeklerin ilk 14 günde %73,3'ünün yalnızca/ağırlıklı olarak AS ile, %15'inin karışık, %11,7'sinin ise PM ile beslendiği saptanmıştır. Taburculukta yalnızca/ağırlıklı AS ile beslenme oranı %58,3'tür. İlk 14 günde; AS grubunda NEK, Evre 2 NEK, cerrahi NEK, BPD, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP sıklığı PM grubundan anlamlı olarak daha

düşüktür (sırasıyla $p<0,001$, $=0,034$, $<0,01$, $<0,040$, $=0,026$, $=0,005$). İlk 28 gün için bu değerlendirme yapıldığında; AS grubunda geç başlangıçlı sepsis (% 37,2 vs %59,4, $p=0,041$) ve kültür kanıtlı sepsis (%9,7 vs %37,5, $p<0,001$) sıklığının da azalmış olduğu görülmüştür. AS grubunda yatış süresi, PM grubuna göre daha kısa ($p=0,025$); EUBK sıklığı ise çok daha düşüktür ($p=0,027$). AS enteral alımın en az %25'ine ulaştığında NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, %50'sine ulaştığında ise bu koruyucu etkilere ek olarak, BPD ve ağır BPD, anti-VGEF tedavisi gerektiren ROP sıklığının da azaldığı saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,020$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p<0,01$, $p=0,005$). AS enteral alımın %75'ine ulaştığında geç başlangıçlı sepsis sıklığı da azalmıştır ($p=0,024$). İlk 14 gün ve hatta ilk 28 gün boyunca AS alımında her 10 ml/kg/gün artışa karşılık NEK insidansı sırasıyla %1,21 ve %1,15 azalmaktadır (sırasıyla $\beta=-1,21$ ve $-1,15$, $p=0,001$ ve $<0,001$). En güçlü etki postnatal, 1. Haftadadır, her 10 ml/kg/gün artış NEK insidansını %1,36 azaltmaktadır ($\beta=-1,36$, $p=0,004$). NEK insidansını azaltıcı etki 8 hafta boyunca devam etmektedir. AS miktarındaki her 10 ml/kg/gün artış postnatal ilk 6 hafta boyunca BPD ve geç başlangıçlı sepsis insidansını da anlamlı şekilde düşürmektedir. En güçlü etki yine 1. haftadadır ($\beta=-,54$ ve $-0,44$, $p<0,01$).

Sonuç olarak; çalışmamızda AS'nün <34 gestasyon haftasında doğan prematüre bebekleri YYBÜ'nün en önemli morbiditeleri olan NEK, BPD, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP, geç başlangıçlı sepsis ve kanıtlanmış sepsisten doza bağımlı olarak koruyabildiği saptanmıştır. Çalışmamızın farklılığı; AS'nün doza bağlı etkilerinin kapsamlı bir şekilde birden fazla yöntemle ve birden çok morbidite için analiz edilmiş olmasıdır. Her prematüre bebek annesinin sütüne kavuşturulmalı ve devamlılığı sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, anne sütü, nekrotizan enterokolit, sepsis, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi

ABSTRACT

FEEDING WITH BREAST MILK IN PRETERM BABIES AND ITS RELATIONSHIP WITH MAJOR MORBIDITIES

Small premature babies, whose survival chances have increased with the developments in recent years, constitute the most risky group in terms of major morbidities specific to prematurity. Breast milk, which contains numerous bioactive components, positively changes the health of these babies and provides strong protection, especially against necrotizing enterocolitis (NEC).

Our study was determine the breastfeeding status of premature babies born before the 34th week of gestation, during hospitalization in the Neonatal Intensive Care Unit and at discharge; to determine the effect of breastfeeding on the incidence of necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP) and late-onset Sepsis and whether this potential effect is dose dependent.

This study was planned as a retrospective cross-sectional study; premature babies with a gestational age <34 weeks who received inpatient care and treatment for at least 28 days in the 5-year period between 01.01.2018 and 31.12.2022 were included. Data were collected through the electronic recording system (Nucleus) and by referring to written files when necessary: Demographic characteristics of babies at birth; information about the mother and her diseases, gestational pathologies; parameters of major comorbidities and nutrition; Breast milk intake daily in the first 28 days and once a week thereafter; length of stay; Percentage of breast milk intake at discharge and presence of extrauterine growth restriction. To analyze the effect of breast milk on morbidities, three groups were defined according to the breast milk / enteral intake ratio. breast milk group: >75% breast milk, mixed group: >25-74% AS, premature formula group: <0-25% breast milk. Comparison of dependent variables was made between breast milk and premature formula groups. Two different methods were used to analyze the dose-dependent protective effect of breast milk on morbidities: 1. by grouping according to breast milk intake amounts, 2. By analyzing the impact of each 10 ml/kg/day increase in breast milk intake over different time periods.

Our study group consisted of 180 premature babies with a gestational age of <34 weeks. When the nutritional status with breast milk is evaluated; It was determined that during the first 14 days of hospitalization in the NICU, 73.3% of the babies in the study group were fed exclusively/mainly with breast milk, 15% were fed with mixed milk, and

11.7% were fed with premature formula. The rate of exclusive/predominant breastfeeding at discharge is 58.3%. In the first 14 days; the frequency of NEC, Stage 2 NEC, surgical NEC, BPD, severe BPD, and ROP requiring anti-VGEF is significantly lower in the breast milk group than in the premature formula group ($p<0.001$, $=0.034$, <0.01 , <0.040 , $=0.026$, $=0.005$, respectively). When this evaluation is made for the first 28 days; the frequency of late-onset sepsis (37.2% vs 59.4%, $p=0.041$) and culture-proven sepsis (9.7% vs 37.5%, $p<0.001$) was also observed to decrease in the breast milk group. The length of stay in the breast milk group was shorter than in the premature formula group ($p=0.025$); the frequency of extrauterine growth restriction (EUGR) is much lower ($p=0.027$). It was determined that when breast milk reached at least 25% of enteral intake, the frequency of NEC, Stage 2 and surgical NEC, and when it reached 50%, in addition to these protective effects, the frequency of BPD and severe BPD and ROP requiring anti-VGEF treatment also decreased ($p<0.001$, $p=0.020$, $p<0.001$, $p=0.012$, $p<0.01$, $p=0.005$). When breast milk reached 75% of enteral intake, the frequency of late-onset sepsis also decreased ($p=0.024$). For every 10 ml/kg/day increase in breast milk intake during the first 14 days and even the first 28 days, the incidence of NEC decreases by 1.21% and 1.15%, (respectively $\beta=-1.21$ and -1.15 , $p=0.001$ and <0.001). The strongest effect is in the postnatal 1st week, each 10 ml/kg/day increase reduces the incidence of NEC by 1.36% ($\beta=-1.36$, $p=0.004$). The effect of reducing the incidence of NEC continues for 8 weeks. Every 10 ml/kg/day increase in breast milk amount significantly reduces the incidence of BPD and late-onset sepsis during the first 6 postnatal weeks. The strongest effect is again in the 1st week ($\beta=-0.54$ and -0.44 , $p<0.01$).

In conclusion; in our study, it was determined that breast milk could protect premature babies born at <34 weeks of gestation from NEC, BPD, severe BPD, ROP requiring anti-VGEF, late-onset sepsis and proven sepsis, which are the most important morbidities of NICU, in a dose-dependent manner. The difference of our study; the dose-related effects of breast milk have been extensively analyzed by multiple methods and for multiple morbidities. Every premature baby should be introduced to its mother's milk and its continuity should be ensured.

Keywords: Prematurity, breast milk, necrotizing enterocolitis, sepsis, retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)'un 2023 yılı verilerine göre son 10 yılda 150 milyon prematüre bebek doğumu gerçekleşmiştir (1). Bu veriler doğrultusunda her 10 bebekten 1 tanesi prematüre doğmaktadır. Prenatal dönemde gelişimini tamamlayamadan dünyaya gelen bu bebekler, çeşitli morbiditelerle karşı karşıya kalmakta ve term bebeklere kıyasla mortalite oranları da daha yüksek saptanmaktadır. Yenidoğanda mortalitenin en sık sebebi prematüritedir. Aynı zamanda 5 yaş altı ölümlerin de en sık görülen 2. sebebidir (2). Mortalite riskini arttıran hastalıkların başındaysa sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD), yenidoğan retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) gelmektedir. Bu morbiditelerle karşılaşan bebeklerde ilerleyen dönemde kronik hastalık görülme insidansı da artmıştır. Solunum sıkıntısı, büyüme gelişme geriliği, nörokognitif bilişsel gerilik, görme bozuklukları gibi hastalıklar da bu morbiditelerin sonuçlarıdır (3,4).

Sepsis yenidoğan döneminde sık görülen, klinik olarak ayırt etmesi güç olabilen morbiditelerden birisidir (5). Yoğun bakımda yatış süresini, parenteral tedavi süresini, nozokomiyal enfeksiyon riskini artırır. Gelişen teknolojiyle birlikte erken tanı ve etkin tedavi, ilerleyen dönemde sekel kalma riskini azaltmaktadır.

BPD; prematüre bebeklerin pulmoner ve alveolar gelişimini tamamlayamaması nedeniyle görülen hastalıktır (6). BPD'li hastalarda, ilerleyen dönemde ağır solunum sıkıntısı, sık hastaneye yatış, sık akciğer enfeksiyonu, oksijen ihtiyacı, mortalite görülebilir.

ROP; prematüre bebeklerde görülen retinal damarların vazoproliferatif hastalığıdır (7). Engellenebilen körlük nedenlerinden bir tanesidir, bu yüzden tanı ve tedavi önemlidir.

NEK; gastrointestinal sistemin en sık görülen ve hayatı tehdit edici hastalığıdır. Barsak duvarını etkileyen nekrotizan ve inflamatuvar bir patolojidir (8).

Yapılan çalışmalara göre, anne sütü term ve preterm bebeklerde en iyi besin kaynağıdır. Kısa ve uzun dönem etkileri morbiditeleri ve bunun doğuracağı komplikasyonları azaltmaktadır (9).

Bu çalışma 34. gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerde, YYBÜ'de yatış sırasında ve taburculukta AS ile beslenme durumunu belirlemek; anne sütü alımının

NEK, BPD, ROP ve geç başlangıçlı sepsis insidansı üzerine etkisini ve bu potansiyel etkinin doza bağımlı olup olmadığını saptamak amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

2.1.1 Prematüritenin Tanımı

Prematürite, 37 gestasyon haftasını (GH) tamamlamadan gerçekleşen doğum olarak tanımlanır. Bebeğin gestasyon haftası annenin son adet tarihine (SAT) bakılarak veya fundus yüksekliği ölçülerek belirlenir (10,11).

Prematürite sınıflaması bebeğin gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına (DA) göre yapılır (12).

Doğum ağırlığına göre sınıflandırma:

- Düşük doğum ağırlığı (DDA): <2500 gr
- Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA): <1500 gr
- Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA): <1000 gr
- İleri derece düşük doğum ağırlığı (İDDA): <500 gr

Gestasyon haftasına göre sınıflandırma:

- Geç prematüre bebekler: 34 GH -34+6 GH
- Orta derecede erken doğmuş bebekler: 32 GH- 33+6 GH
- Çok erken doğmuş (ÇED) bebekler: <32 GH
- Aşırı erken doğmuş (AED) bebekler: <28 GH (12)

2.1.2 Prematürite Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Yenidoğan mortalite sebeplerinden en sık görüleni olan prematürite, dünya genelinde karşılaşılan bir sağlık sorunudur. 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre 184 ülkeden toplanan verilerde, 14.9 milyon bebek prematüre olarak doğmuştur (13).

Şekil 2.1’de 2010 yılı preterm doğumların ülkelere göre dağılımı yer almaktadır.

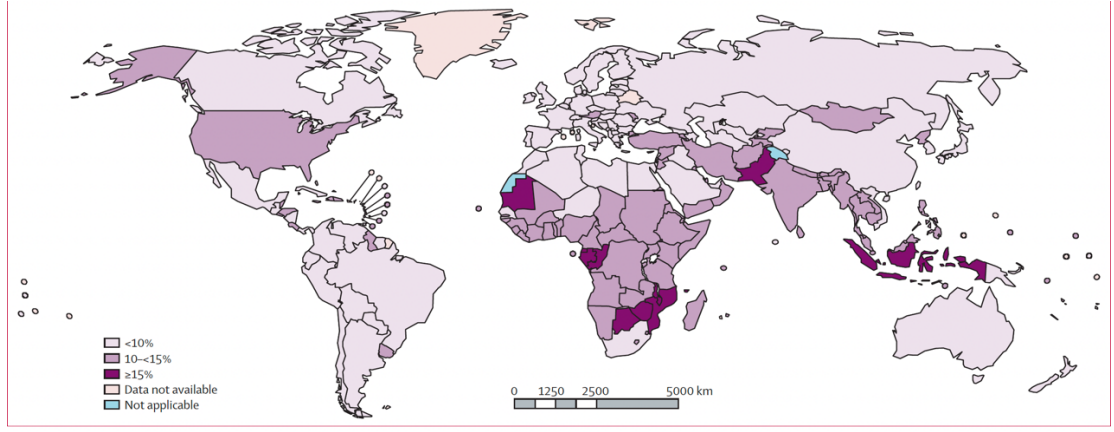


Figure 3: Estimated preterm birth rates by country for the year 2010

Şekil 2.1: 2010 yılı preterm doğumların ülkelere göre dağılımı (13)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre; 2012- 2018 yılları arasında ölen bebeklerin, %26,2'si çok küçük prematüre, %13,6'sı küçük prematüre, %18,7'si sınırda prematüredir. Yine aynı verilere göre 20,5 milyon bebek düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya gelmiştir. Bebek ölümlerine bakıldığında bebeklerin %38,5'inin İDDA, %19,9'unun DDA, %40,2'sinin normal doğum ağırlığı ile doğduğu görülmüştür (14).

Prematüre doğum etiyojisi tablo 2.1'de 3 ana gruba ayrılmıştır.

Tablo 2.1: Prematürite etiyojisi (15)

Biyolojik	Sosyoekonomik	Çevresel
İlerlemiş anne yaşı	Ulaşım güçlüğü	Hava ve su kalitesi
Kardiyak hastalıklar	Sigorta olmaması	Alkol kullanımı
Servikal yetmezlik	Kronik stres	Madde kullanımı
Diabetes mellitus	Beslenme yetersizliği	Opioid kullanımı
Fetal anomaliler	Partner şiddeti	Sigara kullanımı
Hipertansiyon	Düşük eğitim seviyesi	Uzun çalışma saatleri
Çoğul gebelik	Düşük gelir	Ayakta uzun kalma
Erken membran rüptürü	Sosyal güvence olmaması	

2.1.3. Prematüre Bebeklerin Sorunları

Organogenezini, maturasyonunu anne karnında tamamlaması gereken sürede dünyaya gelen prematüre bebeklerin kısa ve uzun dönem izleminde çeşitli morbiditelerle karşılaştıkları gözlenmiştir.

Akciğer gelişimini tamamlayamaması nedeniyle, respiratuvar distress sendromu (RDS), BPD, rekürren solunum yolu enfeksiyonları ve bu nedenle sık hastaneye yatışlar görülmektedir (16,17) .

Bağırsak gelişimini tamamlayamadığı, prematürite nedeniyle enteral beslenmeye geç başlanabildiği için NEK ve buna bağlı komplikasyonlar görülmektedir (17).

Retina vaskülarizasyonunu tamamlayamadığı için, engellenebilen fakat uzun süreli takipler gerektiren ROP görülmektedir (17).

Postnatal gelişimini tamamlayabilmesi için yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren prematüre bebeklerde, uzun süreli yatışlara bağlı, nozokomiyal enfeksiyonlar ve immünolojik gelişimlerini tamamlayamamaları nedeniyle sepsis sık görülmektedir (17,18) .

Prematüriteye bağlı görülen intraventriküler kanama (IVK), hipoglisemi gibi patolojiler sonucunda nörolojik sekeller görülebilir. Aynı zamanda nörokognitif gelişim geriliği de prematüre bebeklerin karşılaştığı problemler arasındadır (19).

2.2. YENİDOĞAN SEPSİSİ

2.2.1. Sepsis Tanımı

Yaşamın ilk 1 ayında, klinik ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyonu gösteren, kan kültüründe özgül bir etkenin ürediği klinik sendromdur. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, insidansında azalma görülse de klinik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle, erken tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Tanı aldığı anda spesifik tedavinin başlanması, mortalite ve sekel kalımını önlemede önemlidir (5).

2.2.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Yapılan bir çalışmada her 1000 canlı doğumda 4-22 yenidoğan sepsisten etkilenmektedir. İntrapartum takiplerin artması ve gelişen teknolojiye rağmen, sepsis Amerika'da yenidoğan ölümlerinin ilk 10 sebebinden birisidir (20).

Gelişmiş ölkelerde sepsis oranı daha düşük görölmektedir fakat Türkiye gibi gelişmekte olan ölkelerde ise insidansı azalsa da hala sık görölmektedir. Ölkemizde geç başlangıçlı sepsis %6,4- 14,1 oranında, mortalite ise %0- 75 arasında görölmektedir. 1500 gr altı bebeklerde %22, 1500-2000 gr arası bebeklerde %6, 2500 gr üstü bebeklerde ise %3 oranında görölmektedir (5).

2.2.3. Tanımlar

- a. **Kanıtlanmış sepsis:** Hastada klinik ve laboratuvar bulguları pozitifdir ve etken gösterilebilmiştir (5).
- b. **Klinik sepsis:** Hastada klinik ve laboratuvar bulgular pozitifdir fakat etken gösterilememiştir (5,21).

Sepsis, ortaya çıkış zamanına göre ise 3 grupta incelenmektedir:

- a. **Erken başlangıçlı sepsis:** İn utero, transplasental veya sıklıkla normal doğum esnasında vajinal kanaldan bulaşır. Yaşamın ilk 3 gününde saptanır (22,23).
- b. **Geç başlangıçlı sepsis:** Genellikle gram pozitif bakteriler neden olmakla birlikte, gram negatif bakteri, mantar ve virüsler de patojen olabilir. Yaşamın 4-30. Günleri arası görülür (20,23).
- c. **Çok geç başlangıçlı sepsis:** 30. Günden taburcu olan süreye kadar geçen sürede tanı alan sepsistir (5).

2.2.4. Risk Faktörleri

En önemli risk faktörleri arasında prematürite ve DDA gösterilebilir. Bunun dışında hastanede uzun yatışların neden olduğu entübasyon, intravenöz girişimler de sepsis oluşumunda etkilidir (22,24).

2.2.5. Etiyoloji

Sepsis etiyolojisi tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Sepsis etkenleri (5)

Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç Başlangıçlı Sepsis	Çok Geç Başlangıçlı Sepsis
<i>Grup B streptokok</i>	<i>Koagulaz negatif stafilokok</i>	<i>Koagulaz negatif stafilokok</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stafilokok aureus</i>	<i>Stafilokok aureus</i>
<i>Streptokok viridans</i>	<i>Candida spp</i>	<i>Candida spp</i>
<i>Koagulaz negatif stafilokok (KNS)</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Stafilokok aureus</i>	<i>Enterococcus spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>
<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Pseudomonas spp</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas spp</i>	

2.2.6. Laboratuvar bulguları

Kültür altın standarttır. Bunun dışında lomber ponksiyon, tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve periferik yayma da bakılması gereken diğer tetkikler arasında yer alır (5,25).

2.2.7. Tedavi

Erken sepsiste ampisilin/ penisilin G ve gentamisin tedavi protokolünde bulunmaktadır. Menenjit düşünülen hastada ise ampisilin ve sefotaksim önerilmektedir (5).

Geç sepsiste ise ampisilin ve gentamisin veya sefotaksim tedavisi başlamak uygundur (5).

2.3. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

2.3.1. BPD Tanımı

BPD; prematüre bebeklerde akciğerlerin çevresel, antenatal ve postnatal faktörlerden etkilenmesi sonucunda görülen patolojidir. Özellikle ÇDDA bebeklerde morbidite ve mortalitede yüksek öneme sahiptir (26).

2.3.2. Epidemiyoloji

Amerika’da elde edilen verilere göre, her yıl 10.000 ile 15.000 arasında yenidoğan BPD tanısı almaktadır. 1000 gram altındaki prematürelerin %50’si de BPD tanısı ile takip edilmektedir (28).

2.3.3. Patofizyoloji

Prematüre akciğerlerindeki surfaktan eksikliği ve alveol oluşumunun tamamlanamaması, respiratuvar distres oluşmasına neden olur. Aynı zamanda akciğerlerin immatur olması, mikroatelektazilere ve akciğer kompliyansının azalmasına yol açmaktadır. Bu faktörler akciğerlerin oksidatif strese daha duyarlı olmasını kolaylaştırır. Tüm bu hemodinamik, mekanik faktörler akciğer hasarının patofizyolojisini oluşturur (6,29).

2.3.4. Risk Faktörleri

BPD için en önemli risk faktörü prematürite ve DDA’dır. Bunun dışında intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erkek cinsiyet, koryoamniyonit, gebelikte sigara kullanımı da risk faktörleri arasındadır (30).

2.3.5. Sınıflama

BPD tanımlaması yıllar içerisinde değişmekle birlikte, hala üzerinde çalışılmaktadır. Ülkemizde de 2018 yılında rehberler güncellenmiş olup, BPD tanımı tablo 2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: BPD sınıflaması (6,27)

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı < 32 hafta	Gebelik yaşı 32 hafta $\leq$
	Postmenstrüel (PM) 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. Gün- <56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 oksijen gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında(hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O2 gereksinimi+ postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$%30 O2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$%30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

2.3.6. Tedavi

Barotravmanın BPD'ye yol açtığı bilindiğinden, ADDA prematürelerde doğum sırasında eğer spontan solunum mevcutsa, düşük oksijen konsantrasyonu sunulması ve “positive end expiratory pressure” (PEEP) ile erken nazal CPAP uygulanması önerilmektedir. Doğum sonrası takibinde de noninvaziv solunum desteği, spontan solunum çabasının yetersiz olduğu durumlarda invaziv solunum desteği sağlanmalıdır. Yapılan çalışmalara göre pulmoner hipertansiyon (PH), BPD gelişimine %20-25 oranında eşlik eder. Bu nedenle klinik olarak eşlik ettiği düşünülürse, PH tedavisi de yapılmalıdır (21).

İlaç tedavi seçenekleri arasında metilksantin, postnatal steroid, vitamin A bulunmaktadır (6,27).

2.4. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

2.4.1. Tanım

NEK, prematüre bebeklerde ve yenidoğanlarda gastrointestinal sistemle ilgili görülen en sık hastalıktır. Barsak duvarının bütün katmanlarındaki nekrotizan ve hemorajik inflamatuvardır (8).

2.4.2. Epidemiyoloji

Gelişmekte olan ülkelerde, ÇDDA bebeklerde görülme sıklığı %5-12 arasında değişmektedir. Vakaların %85'i, gestasyon haftası >35 olan pretermmlerken, 35-36 gestasyon haftasında doğan pretermmlerde bu oran %7-15'e düşmektedir. 1500 gr altında olan pretermmlerde %6.6 oranında görülür. Fakat daha yüksek ağırlıklı bebeklerde prognoz daha kötü ilerler (8).

2.4.3. Patofizyoloji

NEK, birçok inflamatuvar reaksiyonun neden olduğu barsak iskemisi ve hasarı sonucu görülen hastalıktır. Mukozada oluşan inflamasyon, burada patojen bakterilerin invazyonuna neden olur. Bunun sonucunda tumor-necrosis factor alfa, IL-1, IL-6, IL-8 gibi interlökinler ve sitokinler salınır. Bu da bağırsağın bütün katmanında hasara neden olur (32).

2.4.4. Risk Faktörleri

Sepsis, hipoksi, eritrosit transfüzyonu, uzun süreli antibiyotik kullanımı, formula mama ile beslenme, konjenital kalp hastalıkları, hipotermi, hipertermi bilinen risk faktörleri arasındadır (33,34).

2.4.6. Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Bunun dışında kliniğinde NEK düşünülen hastalarda bazı biyomarkerlar yol gösterici olabilir. Artmış ya da azalmış beyaz küre sayısı, trombositopeni, metabolik asidoz, glukoz bozuklukları, artmış c-reaktif protein (CRP) görülebilir. Görüntüleme ise tanıda ve sınıflamada daha kritik rol oynamaktadır. Abdominal grafide pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz, pnömoperitonyum görmek tanıda önem taşır (35,36). Şekil 2.2’de abdominal grafide pnömatozis intestinalis yer almaktadır.



Şekil 2.2: pnömatozis intestinalis (37)

2.4.5. Sınıflama

1978 yılında NEK için klinik bir sınıflandırma yapılmış ve bu sınıflandırma 1986 yılında modifiye edilmiştir. Bu klasifikasyona göre takip ve tedavi planı seçilmektedir. Bell sınıflaması tablo 2.4’te gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Bell sınıflaması (8,31)

EVRE		ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK	1A	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne, Letarji, Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	1B	1A ile aynı bulgular Dışkıda aşık kan	1A ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
KESİN NEK	2A	Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet	1A ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis
	2B	Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal selülit, palpabl barsak ansları	Apne Letarji Isı düzensizliği Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
İLERİ NEK	3A	Distansiyon, bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle, generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz Koagulopati, nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	3B	3A ile aynı bulgular	3A ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Pnömoperitonyum

2.4.7. Tedavi

Bell evre 1 ve 2’de destekleyici tedavi kullanılmaktayken, Bell evre 3’te cerrahi girişim uygulanır.

a. Destekleyici bakım ve incelemeler:

- Enteral beslenmenin durdurulması:
 - Evre 1 NEK için 48-72 saat
 - Evre 2 NEK için 7 gün
 - Evre 3 NEK için 10-14 gün
- Gastrik dekompresyon: Enteral beslenme başlayana kadar
- Total parenteral beslenme
- Sıvı ve elektrolit desteği
- Kardiyovasküler ve solunum desteği
- Diğer destek tedavileri

b. Antibiyotik tedavisi:

- Gram (-) ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler
- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol
- *Koagulaz negatif stafilokok ve metisilin dirençli stafilokok aureus veya ampisiline dirençli enterokok* ise ampisilin yerine vankomisin başlanabilir.
- Kan veya diğer steril bölgelerden kültür (+) ise, izole edilmiş organizmaları tedavi etmek için tedavi daraltılabilir ya da genişletilebilir.
- NEK evre 1 için, hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin kesilmesi ve enteral beslenmenin başlanması seçilebilir.
- NEK evre ≥ 2 için, kültür sonuçları (-) olsa bile, 10-14 gün antibiyotik tedavisi önerilir.

c. Tedaviye yanıtın izlenmesi ve cerrahi tedavi:

- Seri fizik muayene ve vital bulguların takibi
- Laboratuvar takibi
- Batın görüntülemesi
- Cerrahi tedavi yöntemleri (8)

2.5. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

2.5.1. Tanım

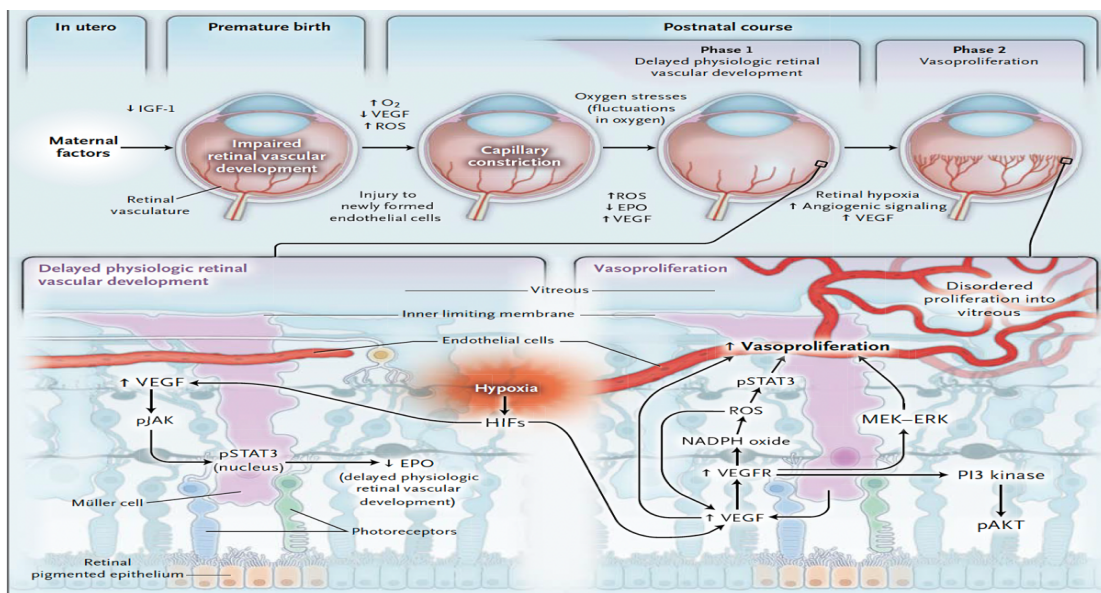
ROP; prematüre yenidoğanlarda retinal damarların gelişmemesi nedeniyle görülen patolojidir. Dünya üzerine çocukluk çağıının en sık körlük nedenidir. Retina gelişimi periferden optik sinir başına doğru olur. Gestasyon yaşını anne karnında tamamlayamayan prematürde ise bu gelişim immatür kalır ve görme bozukluğuna yol açar (38).

2.5.2. Epidemiyoloji

Amerika’da her yıl 14.000 prematüre bebek ROP tanısı almaktadır. Bunların %66’sı ≤ 1250 gr ve %82’si ≤ 1000 gr prematüre bebeklerdir. Tanı alan prematürelerin %90’ında spontan iyileşme görülür. Fakat gelişen teknolojiye rağmen her yıl 400-600 bebek, ROP nedeniyle kör olmaktadır (39).

2.5.3. Patofizyoloji

Şekil 2.3'te patofizyolojisi gösterilen ROP'ta prematüre doğum nedeniyle retinal vaskülarizasyonda gecikme oluşur. Bu da retinada periferik avasküler alan oluşmasına neden olur (Phase 1). Daha sonra vasküler ve avasküler retinada, intravitreal anjiyogenez olur (Phase 2). Aşağıdaki şeklin alt kısmında gösterildiği üzere, retinal vasküler gelişimden sorumlu olan ve hipoksi ile uyarılan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gecikir. Yüksek oksijende azalmış VEGF, anjiyogenezin de azalmasına neden olur (7,40).



Şekil 2.3: ROP patofizyolojisi (7)

2.5.4. Sınıflama

Sınıflama hastalığın yerini ya da ne kadar retinal bölgenin etkilendiğini tanımlar.

Zonlar, hastalığın yerleşim yeri hakkında bilgi verir.

Zon 1: Optik sinirde yer alan posterior retina ve etrafındaki 60°'lik bölgedir.

Zon 2: Zon 1'in merkezinden, nazal ora serrataya kadar uzanan bölgedir.

Zon 3: Zon 2 dışında kalan hilal şeklindeki bölgedir.

Evre; hastalığın vasküler profilasyon derecesine göre yapılan sınıflamadır.

Evre 0: ROP olmaksızın olan immatür retinal damarlanma

Evre 1: Retinadaki vasküler ve avasküler alan arasındaki demarkasyon hattı

Evre 2: Sırtta (ridge) yüzeyden hafif kabarık demarkasyon hattı,

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon

Evre 4: Kısmi retinal ayrılma

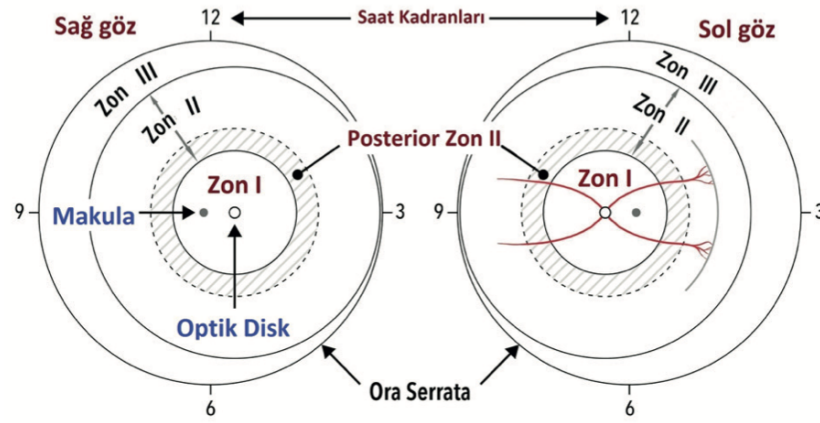
Evre 4A: Ekstrafoveal ayrılma

Evre 4B: Foveayı da içeren retinal ayrılma

Evre 5: Tam retinal ayrılma

“Plus” ise arteriyel kıvrımlanmayı ve posterior retinal damardaki dilatasyonu tanımlar (7).

Şekil 2.4'te de hastalığın yerleşim durumu gösterilmiştir.



Şekil 1: Hastalığın yerleşim durumu

Şekil 2.4: Hastalığın yerleşim durumu (41)

2.5.5. Risk Faktörleri

Prematürite, oksijen tedavisi, gebelikte annenin hipertansif hastalıkları, gestasyonel diabetes mellitus, gebelikte sigara kullanımı, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, transfüzyon, formula mama ile beslenme bilinen risk faktörleri arasındadır (41,42).

2.5.6. Tarama

Retina muayenesi yetkin bir oftalmolog tarafından yapılmalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin oluşturduğu kılavuza göre, ülkemizde de gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1700 gr olan tüm bebeklerin ROP açısından taranması önerilir. Gebelik haftası ≥ 34 hafta veya >1700 gr olan bebeklerde kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmışsa ya da takip eden klinisyen risk gördüyse, bu bebeklerin taranması da uygundur (41). Tablo 2.5'te ülkemizdeki gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı yer almaktadır.

Tablo 2.5: Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı (41)

GY (hafta)	İlk Muayene Zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32**	36	4

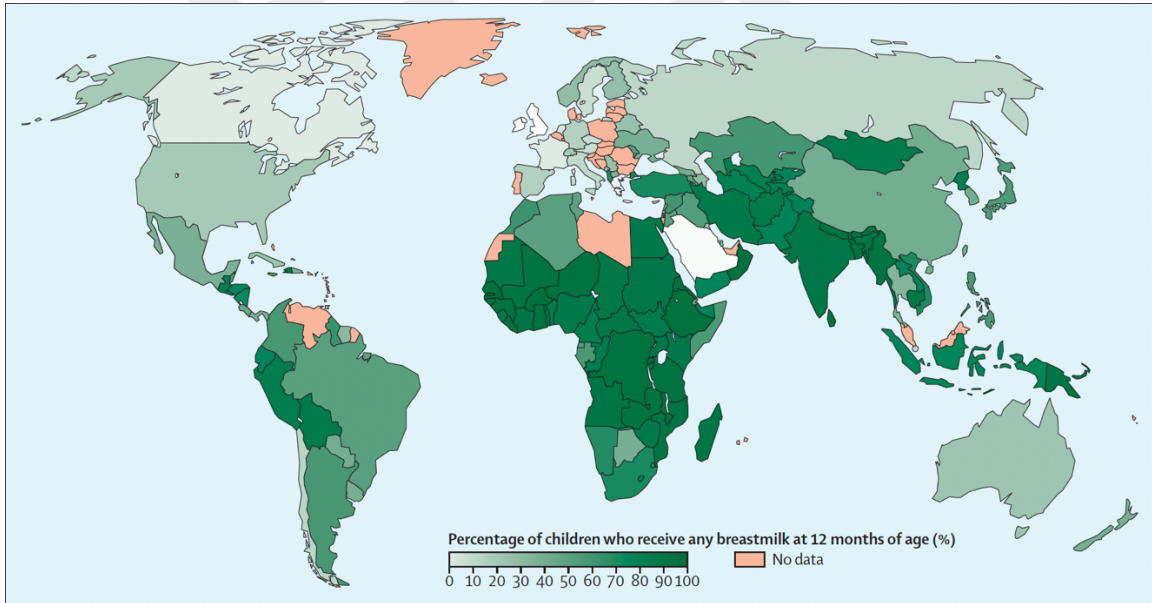
2.5.7. Tedavi

Yakın takiple izlenen hastalarda spontan regresyon görülmediği durumlarda, tedavi seçeneği olarak lazer fotokoagulasyon, anti-VEGF ajanlar veya cerrahi girişim uygulanmaktadır (42,43).

2.6. ANNE SÜTÜ

2.6.1. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalara göre anne sütü ile beslenme oranı, ekonomik geliri düşük olan ülkelerde, ekonomik geliri yüksek olan ülkelere göre daha fazla görülmüştür. Örneğin 12 ay boyunca anne sütü ile beslenme, Afrika, Güney Asya'da, Norveç, İngiltere'ye oranla %20 daha fazla saptanmıştır (44). Anne sütünün ekonomik olarak ulaşılabilen en kolay besin maddesi olmasının bu durumda etkisi büyüktür. 12 ay boyunca anne sütü ile beslenmenin global dağılım haritası şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5: 12 ay boyunca anne sütü ile beslenmenin global dağılım haritası

1995-2013 yılları arasında 153 ülkeden toplanan verilerle (44)

2.6.2. Laktasyon evreleri

Doğumdan sonra üretilen ilk süt kolostrum olarak adlandırılır. Kolostrum daha yoğun içeriklidir ve miktarı daha azdır.

İçerik olarak immunoglobulin A (IgA), laktoferrin, lökosit, epidermal growth factor (EGF) gibi gelişimsel faktörler içerir. Sodyum, klor, magnezyum seviyesi yüksek, potasyum ve kalsiyum seviyesi ise düşüktür. Sekretuar aktivasyonla laktogenezin 2. Evresi başlar. Sodyum miktarı artar, sitrat ve laktoz içerir (45).

2.6.3. Anne sütünün içeriği

Bütün bebeklerde en iyi besin seçeneği olan anne sütü, içeriği açısından morbiditelere karşı savunma faktörleri içerir.

Gatsrin, enteroglukagon, motilin, nörotensin, pankreatik polipeptid gibi endokrin ve metabolik düzenleyici faktörlerin salınımını stimüle eder. Bifisobacteriae ve lactobacillinin barsakta büyümesini sağlar. Retinal ve nörolojik gelişim için gerekli olan esansiyel yağ asitlerinin salınımına neden olur (46).

İnflamasyonu inhibe eden PAF-asetilhidrolaz, antioksidanlar, interlökin 1,6,8 ve 10, transforming growth factor (TGF), sekretuar lökosit proteaz inhibitörleri (SLPI) defensin gibi bioaktif faktörleri içerir (47).

Immunoglobulin A (IgA), laktasyonun erken evresinde anne sütünde bol miktarda bulunur. Bebeğin kendi immun sistemi gelişene kadar, en önemli immünolojik koruyucu faktördür. Sekretuar IgA (SIg A), kolostrumda daha çok miktarda olmak üzere anne sütünde bulunur. Bu da bakterilerin adezyon pililerine karşı koruyucudur. SIg A, *Vibrio Cholerae*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Giardia Lamblia* ve respiratuvar sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucudur (47).

2.6.4. Anne Sütünün Faydaları

Anne sütü yapılan bir çok çalışmada gösterildiği üzere, içerdiği faktörler sayesinde morbiditelere karşı koruyuculuk sağlar, büyüme gelişmede rol oynar. Bunun dışında anne sütünün faydaları tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6: Anne sütü faydaları (2)

Konak savunması	
Enfeksiyon insidansı azalır. NEK insidansı azalır. Diyare ve üriner sistem enfeksiyon insidansı azalır. Geç sepsis insidansı azalır. Otitis media insidansı azalır. BPD insidansını azaltır.	SIg A, laktoferrinin lizozom, oligosakkaritler, nükleotidler, sitokinler, büyüme faktörleri, antioksidanlar, aminoasitler sayesinde
Nrogeleiřim	
Uzun dönem bilişsel gelişimi iyileřtirir. Görme fonksiyonunu geliřtirir. ROP'u azaltır.	Uzun zincirli poliansature yağ asitleri, kolesterol, antioksidanlar, taurine, büyüme faktörleri sayesinde
Gastrointestinal etkileri	
Daha hızlı gastrik boşalma	Artmış laktaz aktivitesi sayesinde

2.6.5. Fortifikasyon

Anne sütünün bebekler için en iyi besin kaynağı olduğu gösterilmesine rağmen, özellikle ÇDDA pretermelerde, anne sütünün içeriğinin büyüme ve gelişmede yetersiz kalabildiği gösterilmiştir. Özellikle protein, yağ, minerallerde görülen bu eksiklik, ÇDDA bebeklerin gelişimini de etkilemekte ve bazı morbiditelerin görülmesine sebep olabilmektedir.

2013 yılında European Milk Bank Association (EMBA), anne sütü fortifikasyonu için bir çalışma grubu kurmuş ve çeşitli literatürlerle birlikte bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların neticesinde güçlendirme metodları belirlenmiştir (2,48):

1. Standart (STD) anne sütü güçlendirmesi
2. Bireyselleştirilmiş anne sütü güçlendirmesi
 - a. Adjustable (ADJ) anne sütü güçlendirmesi
 - b. Targeted (Hedefli) anne sütü güçlendirmesi (2,48)

2.6.5.1 Standart Anne Sütü Güçlendirmesi:

En sık kullanılan metottur. Standart miktarda fortifiye besin, 100 ml anne sütüne eklenir. Standart güçlendirme enerji sağlar fakat ÇDDA pretermelerde yeterli protein alımını sağlamaz (2).

2.6.5.2. Bireyselleştirilmiş Anne Sütü Güçlendirmesi

a. Adjustable Anne Sütü Güçlendirmesi:

Kan üre nitrojeni (BUN), haftada iki kere kontrol edilir. Cut-off değeri 10-16 mg/dl'dir. Eğer bulunan BUN değeri 10 mg/dl'nin altında ise, standart güçlendirmeye ekstra protein eklenir. Bu yöntem pratiktir, fazla protein alımı önlenmiş olur, büyüme için gerekli olan optimal protein miktarı prematüre için sağlanmış olur (2,49,50).

b. Targeted Anne Sütü Güçlendirmesi:

Anne sütündeki makrobesin miktarı analiz edilir. Buna göre ekstra protein ve/veya yağ ile güçlendirme yapılır. Bu yöntemle hem protein hem de enerji açısından prematüre bebek desteklenmiş olur. Anne sütü analiz edildiği için pahalı bir yöntemdir (2,49,50)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Helsinki Deklarasyonu uyarınca, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.06.2023 tarihinde, 2023/0394 numaralı karar numarasıyla izin alınarak başlanmıştır.

Retrospektif ve kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya; 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi YYBÜ'de en az 28 gün yatmış, gestasyon yaşı <34 hafta olan prematüre bebekler alındı.

Orta ve ileri derecede preterm bebeklerden oluşan bu grupta; YYBÜ'de ve taburculukta anne sütü ile beslenme durumu ile anne sütü ile beslenmenin major morbiditeler üzerindeki etkisini saptamak amacıyla elektronik ve yazılı bilgi sistemlerinden veri toplandı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Araştırmamıza 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğarak ya da dış merkezden sevk edilerek YYBÜ'mize yatırılan, gestasyon yaşı < 34 hafta prematüre bebekler dahil edildi. Major konjenital anomalisi veya kromozomal defekti bulunan, ilk 28 gün içinde taburcu ya da eksitus olan ya da sevk edilen, kalıtsal metabolik hastalık, yarık damak, dudak saptanan, postnatal 1. haftadan sonra yatışı yapılan ve elektronik kayıtlarında bilgi eksikliği olan bebekler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Veriler, hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden (Nucleus®) ve hemşire gözlem notları incelenerek elde edildi.

Bağımsız Değişkenlere Ait Veriler

- Bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri (cinsiyeti, gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, SGA varlığı), antenatal steroid tedavisi alıp almadığı,
- Annelerine ait demografik, pregestasyonel bilgiler (maternal yaş ve kronik hastalıklar),

- Gestasyonel patolojiler (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, HELLP Sendromu, gebelik kolestazi, EMR, oligohidroamnios, koryoamnionit, plasenta yerleşim anomalileri, plasental yetmezlik, servikal yetmezlik ve varsa diğer patolojik durumlar),
- YYBÜ’de invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, oksijen kullanımı, postnatal steroid tedavileri),
- Anne sütü ile beslenmeye ait ana veriler:
 - YYBÜ’de yatış sırasında anne sütü alım miktarı (ml/kg/gün)*
 - YYBÜ’de yatış sırasında anne sütü alım oranı (%) (anne sütü (ml)/ enteral beslenme (ml))*
 - Taburculukta anne sütü alım oranı (%) (anne sütü (ml)/ enteral beslenme (ml))

*İlk 28 gün için günlük, 5.-8. haftalar için haftada bir günlük alım seçilerek hesaplandı.

- Diğer beslenme uygulamaları (parenteral beslenme süresi, MEB başlangıç günü, anne sütü güçlendirmesi başlangıç günü, süresi ve güçlendirme tipi: STD, ADJ

Bağımlı Değişkenlere Ait Veriler:

- YYBÜ’de yatış sırasında gelişmiş olan major morbiditeler (NEK, BPD, ROP, geç başlangıçlı sepsis); taburculukta EUBK, YYBÜ’de yatış süresi

3.3 SEPSİS, BPD, ROP, NEK TANIMLAMASI VE SINIFLAMASI

Geç başlangıçlı sepsis: Çalışmamızda anne sütünün sepsis üzerine potansiyel koruyucu etkisini gözleyebilmek için ampirik olarak minimum bir maruziyet süresi belirlendi (14 gün) ve ilk 14 günden sonra gelişen sepsis olguları değerlendirildi. Sepsis, Türk Neonatoloji Derneği (TND) rehberlerindeki tanımlara (5) göre klinik ve kanıtlanmış sepsis olarak 2 ayrı grupta ele alındı. Kan veya BOS kültüründe patojen varlığı görülmesi kanıtlanmış sepsis, patojen üremediği fakat sepsis kliniği olması durumu ise klinik sepsis olarak kabul edildi.

Bronkopulmoner Displazi (BPD): BPD tanı ve şiddeti sınıflaması TND BPD Çalışma Grubu’nun önerileri temel alınarak belirlendi (tablo 7).

Tablo 3.1: TND rehberine göre BPD sınıflaması

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

Prematüre Retinopatisi (ROP): Doğumda gestasyon yaşı <28 hafta olan prematüreler postnatal düzeltilmiş 31. gestasyon haftasında; doğumda gestasyon yaşı ≥ 28 hafta olan bebekler ise postnatal 4. haftada ROP açısından taranmakta olup, bu taramalarda göz hekimi tarafından saptanan ve ROP olarak tanımlanan vazoproliferatif retinal hastalık, göz hekimi tarafından yapılan evreleme esas alındı. Ayrıca anti-VEGF uygulamaları kaydedildi.

Nekrotizan Enterokolit (NEK): NEK sınıflaması TND rehberlerinde (37) yer alan Bell sınıflamasına göre yapıldı. NEK Evre 2 ve 3 çalışma kapsamına alındı.

3.4. DİĞER TANIMLAMALAR

3.4.1. Gebelik Sırasında Gelişen Patolojiler ve Uygulamalar

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): İlk defa gebelik sırasında başlayan veya daha öncesinde tanısı olmamasına rağmen gebelik esnasında tanı alan glukoz intoleransdır (2)

Gestasyonel Hipertansiyon: Gebeliğin 20. haftasından sonra birbirinden farklı zamanlarda en az 2 defa sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg ölçülmesi ve gebelik sonrasında kan basınçlarının normal aralıkta seyretmesidir (2)

Preeklampsi/Eklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen hipertansiyona proteinüri, baş ağrısı, görme bozukluğu, karın ağrısı, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği tablolarından birinin eklenmesidir. Preeklampsiye konvulsiyonlar eşlik ettiğinde Eklampsi olarak tanımlanır (51).

HELLP Sendromu: Gebelikte görülen karaciğer ilişkili sendromdur. Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterizedir(52).

Gebelik Kolestazi: Gebelikte 2. veya 3. trimesterde artmış bilirubin ve karaciğer enzimleri olarak tanımlanır (53).

Plasenta Previa: Plasentanın, blastosit implantasyonunu yapacağı yeri obstrukte etmesidir (54).

Plasenta Dekolmanı: Plasentanın, fetus doğumundan önce ayrılmasıdır (54).

Koryoamniyonit: Amniyon sıvısı, amniyonik membran veya plasentanın inflamasyon ve/veya enfeksiyonudur (55).

Antenatal Steroid Tedavisi: Erken preterm doğum tehditi olan gebelerde kullanılan steroid tedavisinin, mortalite, respiratuvar distress sendromu ve bazı diğer komplikasyonları azalttığı çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır. Antenatal steroid tedavisi <34 gestasyon haftasında olan ve 7 gün içerisinde doğum tehditi bulunan gebelere uygulanmaktadır. Çalışmamızda betametazon tedavisi 24 saat ara ile 12 mg doz olarak uygulandıysa “komplet”, tek doz betametazon uygulandıysa “inkomplet” olarak tanımlandı (56).

3.4.2. Demografi ve Büyümeye İlişkin Tanımlamalar

Gestasyon haftası: Çalışmamızda gestasyon haftası, annenin son adet tarihi (SAT) esas alınarak belirlendi. SAT bilinmeyen gebelerde ultrason ile standart obstetrik parametreler ve yeni Ballard skorlaması kullanıldı.

Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10 percentilin altında olmasıdır (57).

Ekstrauterin Büyüme Kısıtlılığı (EUBK): Taburculuk kilosunun, Fenton büyüme eğrisine göre <10 percentil olduğu durumdur (58).

3.4.3. Beslenmeye Ait Tanımlamalar

Parenteral Beslenme (PB): İntravenöz olarak dekstroza birlikte protein ve/veya lipid verilmesi olarak tanımlandı.

Enteral Beslenme: Ağızdan ve ya mideye gönderilen bir beslenme sondası aracılığı ile anne sütü ya da formül mama ile beslenme olarak tanımlandı.

Minimal Enteral Beslenmeye (MEB) Başlangıç Günü: Prematüre bebeğin 25 ml/kg/g'den az olacak şekilde düşük volüm ile beslenmeye başladığı gün olarak tanımlandı (60).

Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Günü: PB desteğinin tamamen kesilip, bebeğe bütünüyle enteral beslenme uygulandığı ilk gün olarak tanımlandı.

3.4.4. Postnatal Steroid Tedavisi: Kortikosteroid tedavisi akciğerlerdeki inflamasyonu azaltır, pro-inflamatuvar sitokinleri baskılar ve böylece BPD tablosunu hafifletir (59). Çalışmamızda intravenöz deksametazon tedavisi alan hastalar kaydedildi.

3.5. ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ünitemizde güncel veriler ışığında uyguladığımız beslenme protokolüne göre; parenteral beslenme başlanan prematüre bebeklere ilk günden 2 gr/kg/gün protein, 1 gr/kg/gün lipid ve 4-6 mg/kg/dakika olacak şekilde dekstroz başlanmaktadır. Mineral ve vitamin desteği önerilere (61,62) uygun şekilde yapılmaktadır.

Parenteral beslenmedeki protein 3.5-4 g/kg/gün, lipid 3-3.5 g/kg/güne ulaşacak şekilde kademeli olarak arttırılmakta, 110-130 kcal/kg/gün enerji alımı hedeflenmektedir. İlk saatlerden itibaren ilk tercih anne sütü olacak şekilde 10-20 ml/kg minimal enteral beslenme başlanmakta (anne sütü yoksa maksimum 48 saat belenmekte), beslenme toleransı takip edilerek miktar arttırılmaktadır. 32-34 gestasyon haftası altında emme-yutma koordinasyonu gelişmediği için orogastrik sonda uygulanılmaktadır. Klinik stabil bebeklere mümkün olan en kısa sürede kanguru bakımı verilmekte ve non nutritif emme başlatılmaktadır. Doğum ağırlığı 1800 gramın altında olan veya gestasyon yaşı <32. haftadan küçük doğan bebeklerde anne sütü güçlendirilmektedir. Enteral anne sütü alımmiktarı 50 ml/kg/gün olduğunda, 100 cc sağılmış anne sütüne 4 ölçek anne sütü güçlendiricisi eklenerek yapılmaktadır. Haftada 1-2 kez kan üre azotu (BUN) ölçülmekte, gerekli olursa ADJ güçlendirmeye geçilerek, ek protein desteği yapılmaktadır. BUN <10mg/dl ise protein desteğinde bir üst düzeye, >16mg/dl ise bir alt düzeye geçilmektedir. Hedef BUN düzeyine (10-16mg/dl) ulaşılmış ise uygulamada değişiklik yapılmamaktadır (63,64). Enteral beslenmeye geçildiğinde 400 Ü vitamin D desteği yapılmaktadır (65).

Çalışmamızdaki bebeklerin antropometrik ölçümleri; Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize ait elektronik hasta tartısı (SECA® marka) ya da 5 g hassasiyetindeki küvöz

tartısı ve 0,1 cm aralıklı, esnemeyen mezura kullanılarak, klinik izlem protokolümüze uygun şekilde, her bebeğin kendi bakım hemşireleri tarafından, ağırlık takibi günlük, boy ve baş çevresi takibi ise haftalık olacak şekilde yapıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ

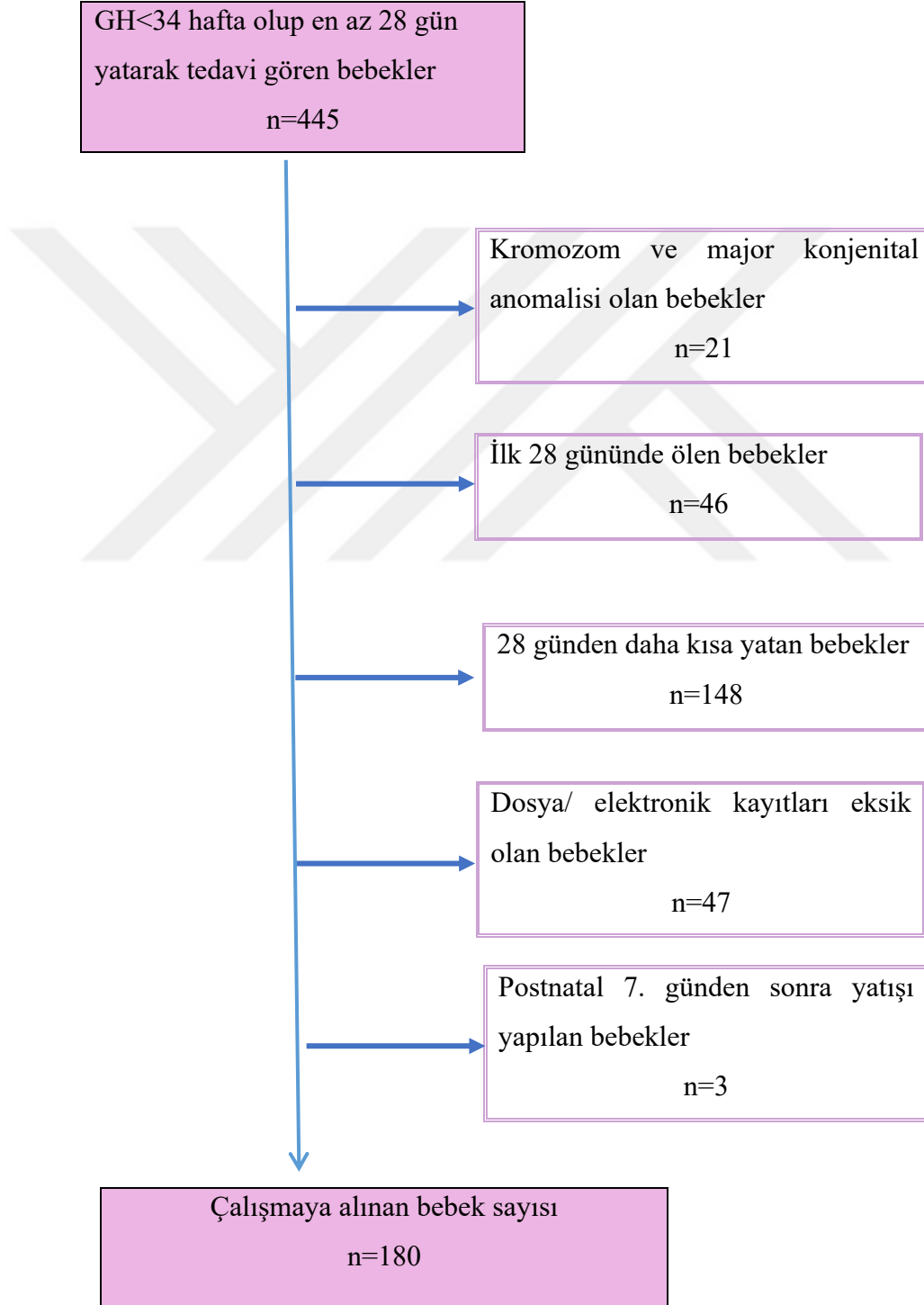
Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test ve Yates düzeltmesi kullanılmıştır. Haftalık anne sütü alım miktarı ve haftalık kiloya göre anne sütü miktarı değişkenlerinin morbiditeler üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır. AS'nün doza bağımlı etkisini analiz etmek için iki farklı yöntem kullanılmıştır:

1. Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesinin kullanıldığı birinci analizde; ilk 14 günlük sürede AS alım oranlarına göre gruplara ayrılan bebeklerde morbiditelerin görülme sıklığı karşılaştırılmıştır.
2. Farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD, ROP ve geç başlangıçlı sepsis gelişim sıklığı üzerine olan etkisi lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir.

Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2018-31.12.2022 tarihleri arasında YDYBÜ’de en az 28 gün yatarak tedavi alan ve gestasyon yaşı <34 hafta olan toplam 447 bebeğin kayıtları incelenmiş, kriterleri karşılayan 180 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Şekil 4.1’de çalışmanın akış şeması yer almaktadır.



Şekil 4.1: Çalışma akış şeması

Tablo 4.1’de çalışma grubundaki prematüre bebeklerin ve annelerinin genel ve demografik özellikleri ile antenatal steroid kullanımı görülmektedir.

Tablo 4.1: Demografik ve genel özellikler ile antenatal steroid kullanımı

Değişkenler (n=180)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Anne yaşı (yıl)	30,5±6,3	31(26-35)	17-47
Gravida	2,4±1,6	2 (1-3)	1-9
Parite	1,1±1,1	1 (0-2)	0-5
Gestasyon yaşı (hafta)	29,2±2,3	29,4 (27,7-31)	22,4-33,4
Doğum ağırlığı (gr)	1174,8±337,0	1200 (940-1406)	488-2383

	Sayı	Yüzde (%)
Doğum Şekli		
CS	158	87,8
NSVD*	22	12,2
Cinsiyet		
Kız	93	51,7
Erkek	87	48,3
SGA	26	14,4
Antenatal steroid		
Uygulanmamış	96	53,3
İnkomplet.	16	8,9
Komplet	65	36,1
3.doz	3	1,7

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Tablo 4.2’de gebeliğe ait patolojiler (uterus, amniyon sıvısı ya da plasentaya ilişkin patolojiler) ile maternal hastalıkların (pregestasyonel, gestasyonel) sıklığı yer almaktadır. Gebeliğe ait patoloji görülme sıklığı %26,7 olarak saptanmıştır. Bu patolojiler içinde ilk iki sırayı EMR (%10) ve oligohidramnios (%5) almaktadır. Çalışma grubunda 111 kronik ya da gestasyonel maternal hastalık olduğu görülmüştür (%61,7). Bu hastalıklar içinde en sık görüleni preeklampsidir (%45). İkinci ve 3. sırada GDM ve hipotiroidi bulunmaktadır (sırasıyla %8,9, %5,0).

Tablo 4.2: Gebelik sırasında gelişen patolojiler, annenin kronik ve gestasyonel hastalıkları

Değişkenler (n=180)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebeliğe Ait Patolojiler *	48	26,7
Türleri**		
EMR	18	10,0
Oligohidramnios	9	5,0
Plasenta previa	7	3,9
Koryoamniyonit	6	3,3
Plasenta dekolmanı	6	3,3
Servikal yetmezlik	2	1,1
Maternal hastalıklar	111	61,7
Türleri**		
Preeklampsi	45	25,0
GDM	16	8,9
Hipertansiyon	9	5,0
Hepatit B	7	3,9
Hipotiroidi	7	3,9
Obezite	6	3,3
Kolestaz	4	2,2
Diğer ***	17	9,4

*Uterus, plasenta ve amniyon sıvısına ait patolojiler

** Bazı annelerin birden fazla patolojisi bulunmaktadır (gebeliğe ait patolojiler: 46 annede 48 patoloji; maternal hastalıklar: 78 annede 111 hastalık)

***Pelvikaliektazi, astım, epilepsi, esansiyel tromboz, FMF, KBY, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, pankreas kanseri ve tüberküloz

Tablo 4.3 YYBÜ’de yatış sırasında parenteral ve enteral beslenmeye, Tablo 4.4 ise anne sütü ile beslenmeye ilişkin verileri göstermektedir.

Tablo 4.3: Beslenmeye ilişkin veriler I

Değişkenler (n=180)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
MEB* başlangıç günü	1,7±1,3	1(1-2)	1-9
PB (toplam gün sayısı)	21,0±15,0	16 (11-27)	3-82
Güçlendirme başlangıç günü	15,2±11,2	12 (8-18)	4-76
Güçlendirme süresi (gün)	30,1±18,4	28 (19-38)	2-105
TEB** başlangıç günü	22,0±15,4	17 (12-28,5)	3-83

*Minimal enteral beslenme

**Tam enteral beslenme

Tablo 4.4: Beslenmeye ilişkin veriler II: Besin maddesinin türü ve anne sütü güçlendirmesi

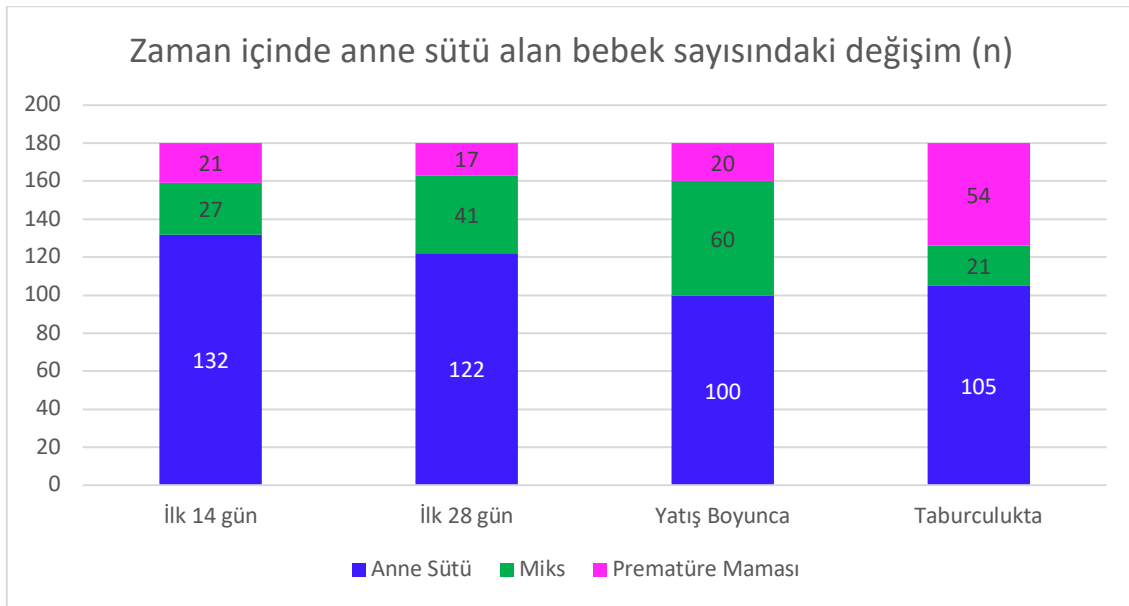
Değişkenler (n=180)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Besin maddesi*		
Anne sütü (AS)**	122	67,8
Karışık	41	22,8
Prematüre maması (PM)	17	9,4
AS güçlendirmesi	171	95
AS güçlendirmesi türü		
STD***	94	55,0
ADJ****	77	45,0

*İlk 28 gün boyunca

** ≥75 AS ile beslenme

*** STD: Standart güçlendirme

****ADJ: Adjustable güçlendirme



Şekil 4.2. Zaman içinde anne sütü, karışık ve prematüre maması alan bebek sayılarının dağılımındaki değişim (rakamlar bebek sayılarını göstermektedir)

Şekil 4.2’de görüldüğü gibi AS ile, karışık ve PM ile beslenen bebeklerin oranı ilk 14, 28 gün süresince, tüm yatış boyunca ve taburculuk günü değerlendirildiğinde; $\geq$ %75 AS ile beslenme oranları sırasıyla %73,3; %67,8; %55,6; %58,3’tür. Karışık beslenme oranları sırasıyla %15,0; %,22,8; %33,3; %11,7; PM ile beslenme oranları ise %11,7; %9,4; %11,1 ve %30’dur. İlk 4 haftadan sonra karışık beslenme artış göstermiş, taburculukta ise mama ile beslenme %30’a çıkmıştır.

Tablo 4.5: Haftalık anne sütü/enteral alım oranları

Değişkenler	N	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Anne sütü/enteral alım oranı (%)				
1. hafta	180	74,3 $\pm$ 29,6	85,7 (57,1-100)	0-100
2. hafta	180	79,7 $\pm$ 32,1	100 (71,4-100)	0-100
3. hafta	180	76,3 $\pm$ 34,1	98,4 (59,8-100)	0-100
4. hafta	180	72,3 $\pm$ 36,2	94,3 (45,5-100)	0-100
5. hafta	172	72,1 $\pm$ 40,2	100 (50-100)	0-100
6. hafta	141	62,4 $\pm$ 44,0	100 (0-100)	0-100
7. hafta	110	53,9 $\pm$ 46,4	62,5 (0-100)	0-100
8. hafta	91	49,6 $\pm$ 45,4	40,6 (0-100)	0-100

Haftalık AS/enteral alım oranları ilk 5 haftadan sonra düşüş göstermiştir (Tablo 4.5).

Çalışma grubumuzda noninvaziv/ invaziv mekanik ventilasyon süresi $29,9 \pm 26,8$ gün (ortalama $\pm$ SS) olarak saptanmış, olguların %21,7'sine postnatal steroid tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 4.6'da YYBÜ'de gelişen majör morbiditelere ait insidanslar verilmiştir.

Tablo 4.6: YYBÜ'de gelişen majör morbiditeler

Değişkenler (n=180)	Sayı (n)	Yüzde (%)
NEK ($\geq$ Evre2)	13	7,2
Evre 2	6	3,3
Evre 3	7	3,8
BPD	74	41,1
Hafif	41	22,8
Orta	13	7,2
Ağır	20	11,1
ROP	44	24,4
Evre 1*	37	20,6
Evre 2*	3	1,7
Evre 3*	4	2,2
Anti-VEGF**	8	4,4
Geç başlangıçlı sepsis***	80	44,4
Kanıtlanmış sepsis	29	16,1
Klinik sepsis	62	34,4

*İlk ROP muayenesinde alınan değerlendirmeler

**Yatış boyunca yapılan değerlendirme

***İlk 14 günden sonra gelişen geç sepsis

Tablo 4.7’de yatış süresi ve taburculukta EUBK oranı verilmektedir.

Tablo 4.7: Taburculuktaki değerlendirmeler

Değişkenler (n=180)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yatış süresi (gün)	61,2±31,6	50,5 (38-77)	28-184
EUBK *	Sayı (n) 45	Yüzde (%) 25	

*Ekstra-uterin büyüme kısıtlılığı

Tablo 4.8: Taburculukta anne sütü alım oranları

Değişkenler (n=180)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anne sütü/oral alım oranı (%)		
100	98	54,4
75-99	7	3,9
50-74	17	9,4
25-49	4	2,2
<25	2	1,1
Prematüre maması (%100)	52	28,9
Anne sütü $\geq$ %75	105	58,3
Anne sütü $\geq$ %50	122	67,8

Tablo 4.8 taburculukta AS alım oranlarını göstermektedir. Olguların %58,3’ü ağırlıklı olarak AS ile taburcu olmuştur.

Tablo 4.9: Az da olsa anne sütü alan ve anne sütü almayan bebeklerde morbidite gelişiminin karşılaştırılması*

Değişkenler (n=180)	≥%25 Anne Sütü	Anne Sütü	P***
	Alanlar**	Almayanlar	
	n= 159	n= 21	
	n (%)	n (%)	
NEK (≥Evre 2)	6 (3,8)	7 (33,4)	<0,001
NEK Evre 2	3 (1,8)	3 (14,3)	0,035
NEK Evre 3	2 (1,2)	5 (23,8)	<0,001
BPD	61 (38,4)	13 (61,9)	0,057
Hafif BPD	35 (22,0)	6 (28,6)	0,580
Orta BPD	11 (6,9)	2 (9,5)	0,651
Ağır BPD	15 (9,4)	5 (23,8)	0,063
ROP	39 (24,5)	5 (23,8)	>0,999
ROP ≥Evre 2	7 (4,4)	0 (0)	>0,999
Anti-VEGF	5 (3,1)	3 (14,3)	>0,052
Geç Başlangıçlı Sepsis	68 (42,8)	12 (57,1)	0,247
Klinik Sepsis	53 (33,3)	9 (42,9)	0,536
Kanıtlanmış Sepsis	25 (15,7)	4 (19,0)	0,752

*İlk 14 gündeki sınıflama

**Karışık ya da yalnızca anne sütü ile beslenenlerin toplamı

***Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

Tablo 4.9 az da olsa AS alan bebeklerde ≥Evre 2 NEK, Evre 2 NEK ve cerrahi NEK sıklığının PM ile beslenen bebeklere oranla daha düşük olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.10 ise yalnızca/ağırlıklı AS ve PM ile beslenen gruplarda morbidite sıklığını karşılaştırmaktadır. AS grubunda NEK, Evre 2 NEK, cerrahi NEK, BPD, ağır BPD, anti-VEGF gerektiren ROP sıklığı PM grubundan anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla p<0,001,=0,034, <0,01, <0,040, =0,026, =0,005)

Tablo 4.10: Anne sütü ve prematüre maması ile beslenen gruplarda morbidite gelişiminin karşılaştırılması*

Değişkenler (n=180)	Anne Sütü Grubu**	Preterm Mama	P***
	n= 132	Grubu=21	
	n (%)	n (%)	
NEK ($\geq$Evre 2)	2 (1,5)	8 (38,1)	<0,001
NEK Evre 2	2 (1,5)	3 (14,3)	0,034
NEK Evre 3	0 (0)	5 (23,8)	<0,001
BPD	47 (35,6)	13 (61,9)	<0,040
Hafif BPD	30 (22,7)	6 (28,6)	0,583
Orta BPD	8 (6,1)	2 (9,5)	0,629
Ağır BPD	9 (6,8)	5 (23,8)	0,026
ROP	34 (24,5)	5 (23,8)	>0,999
ROP $\geq$ Evre 2	6 (4,5)	0 (0)	>0,999
Anti-VEGF	2 (1,5)	3 (14,3)	0,005
Geç Başlangıçlı Sepsis	52 (39,4)	12 (57,1)	0,247
Klinik Sepsis	40 (30,3)	9 (42,9)	0,372
Kanıtlanmış Sepsis	18 (13,6)	4 (19,0)	0,508

*İlk 14 güne göre yapılan sınıflama

**Anne sütü/enteral alım oranı $\geq$ % 75 olan grup

*** Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

İlk 28 günde AS alım oranlarının değiştiğini, yalnızca/ağırlıklı anne sütü ile beslenen bebek sayısının hafifçe azaldığını Şekil 4.2’de gözlemlemiştik. Tablo 4.10’daki karşılaştırmalar 28 gündeki anne sütü alım oranları baz alınarak yapıldığında da; AS grubunda NEK, Evre 2 ve 3 NEK, ağır BPD ve anti-VGEF gerektiren ROP sıklığının mama grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca AS grubunda geç başlangıçlı sepsis

(% 37,2 vs %59,4, $p=0,041$) ve kültür kanıtlı sepsis (%9,7 vs %37,5, $p<0,001$) sıklığı da anlamlı olarak azalmış bulunmuştur.

AS'nün yatış süresi ve EUBK üzerine etkisi değerlendirildiğinde AS grubunda yatış süresinin, PM grubuna göre anlamlı olarak kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,025$). AS grubunda taburculukta EUBK sıklığı da çok daha düşüktür ($p=0,027$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Anne sütü ve prematüre maması ile beslenen gruplarda yatış süresi ve EUBK insidansının karşılaştırılması*

Değişkenler (n=180)	Anne Sütü Grubu**	Preterm Mama	P
	n= 132	Grubu=21	
	n (%)	n (%)	
EUBK***			
n (%)	29 (22)	10 (47,6)	0,025[^]
Yatış süresi			
gün, Med (IQR)	47,5 (37,5-69,5)	74 (43-112)	0,027^u

*İlk 14 güne göre yapılan sınıflama

**Anne sütü/enteral alım oranı $\geq$ % 75 olan grup

*** Ekstra-uterin büyüme geriliği

[^]Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, $n(\%)$.

^uMann Whitney U test, $Med(IQR)$

Anne sütünün doza bağımlı etkisini araştırmak amacıyla iki farklı analiz uygulanmıştır:

Tablo 4.12: Anne sütünün doza bağımlı etkisi I: AS alım oranlarına göre major morbiditelerin sıklığı

Değişkenler (n=180)	≥ %25 Anne Sütü		p*	≥ %50 Anne Sütü		p*	≥ %75 Anne Sütü		p*	%100 Anne Sütü		p*
	Yok (n=21)	Var (n=159)		Yok (n=32)	Var (n=148)		Yok (n=48)	Var (n=132)		Yok (n=81)	Var (n=99)	
NEK			<0,001			<0,001			<0,001			<0,001
Yok	14(66,6)	153(96,2)		19(63,3)	148(98,6)		36(76,5)	131(98,4)		69(85,2)	98(99)	
Var	7(33,4)	6(3,8)		11(36,7)	2(1,4)		11(23,5)	2(1,6)		12(14,8)	1(1)	
NEK Evre 2			0,035			0,020			0,083			0,047
Yok	18(85,7)	156(98,2)		28(87,5)	146(98,7)		45(93,8)	129(97,7)		76(93,8)	98(99)	
Var	3(14,3)	3(1,8)		4(12,5)	2(1,3)		3(6,2)	3(2,3)		5(6,2)	1(1)	
NEK Evre 3			<0,001			<0,001			0,005			0,001
Yok	16(76,2)	157(98,8)		25(78,9)	148(98)		41(85,5)	132(100)		74(91,4)	99(100)	
Var	5(23,8)	2(1,2)		7(21,8)	0(0)		7(14,5)	0(0)		7(8,6)	0(0)	
BPD			0,057			0,012			<0,001			0,041
Yok	8(38,1)	98(61,6)		12(37,5)	94(63,5)		21(43,8)	85(64,4)		41(50,6)	65(65,7)	
Var	13(61,9)	61(38,4)		20(62,5)	54(36,5)		27(56,3)	47(35,6)		40(49,4)	34(34,3)	
BPD Hafif			0,580			0,922			>0,999			0,986
Yok	15(71,4)	124(78)		24(75)	115(77,7)		37(77,1)	102(77,3)		62(76,5)	77(77,8)	
Var	6(28,6)	35(22)		8(25)	33(22,3)		11(22,9)	30(22,7)		19(23,5)	22(22,2)	
BPD Orta			0,651			0,252			0,336			0,707
Yok	19(90,5)	148(93,1)		28(87,5)	139(93,9)		43(89,6)	124(93,9)		74(91,4)	93(93,9)	
Var	2(9,5)	11(6,9)		4(12,5)	9(6,1)		5(10,4)	8(6,1)		7(8,6)	6(6,1)	
BPD Ağır			0,063			0,011			0,006			0,032
Yok	16(76,2)	144(90,6)		24(75)	136(91,9)		37(77,1)	123(93,2)		67(82,7)	93(93,9)	

Var	5(23,8)	15(9,4)	8(25)	12(8,1)	11(22,9)	9(6,8)	14(17,3)	6(6,1)	
ROP			>0,999		>0,999		0,629		0,265
Yok	16(76,2)	120(75,5)	24(75)	112(75,7)	38(79,2)	98(74,2)	58(71,6)	78(78,8)	
Var	5(23,8)	39(24,5)	8(25)	36(24,3)	10(20,8)	34(25,8)	23(28,4)	21(21,2)	
ROP Evre			>0,999		>0,999		0,677		0,461
< Evre 2	21(100)	152(95,6)	31(96,9)	142(95,9)	47(97,9)	126(95,5)	79(97,5)	94(94,9)	
≥ Evre 2	0(0)	7(4,4)	1(3,1)	6(4,1)	1(2,1)	6(4,5)	2(2,5)	5(5,1)	
Anti-VEGF			0,052		0,005		0,005		0,143
Yok	18(85,7)	154(96,9)	27(84,4)	145(98)	42(87,5)	130(98,5)	75(92,6)	97(98)	
Var	3(14,3)	5(3,1)	5(15,6)	3(2)	6(12,5)	2(1,5)	6(7,4)	2(2)	
Geç Sepsis			0,247		0,198		0,024		0,016
Yok	9(42,9)	91(57,2)	14(43,8)	86(58,1)	20(41,7)	80(60,6)	37(45,7)	63(63,6)	
Var	12(57,1)	68(42,8)	18(56,3)	62(41,9)	28(58,3)	52(39,4)	44(54,3)	36(36,4)	
Sepsis Klinik			0,536		0,154		0,052		0,196
Yok	12(57,1)	106(66,7)	17(53,1)	101(68,2)	26(54,2)	92(69,7)	49(60,5)	69(69,7)	
Var	9(42,9)	53(33,3)	15(46,9)	47(31,8)	22(45,8)	40(30,3)	32(39,5)	30(30,3)	
Sepsis			0,752		0,476		0,205		0,070
Kanıtlanmış									
Yok	17(81)	134(84,3)	25(78,1)	126(85,1)	37(77,1)	114(86,4)	63(77,8)	88(88,9)	
Var	4(19)	25(15,7)	7(21,9)	22(14,9)	11(22,9)	18(13,6)	18(22,2)	11(11,1)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n*(%).



Doza bağımlı etkiyi gösteren ilk analizin sonuçları Tablo 4.12’de yer almaktadır. Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesinin kullanıldığı bu analizde ilk 14 günlük sürede AS alım oranlarına göre gruplara ayrılan bebeklerde morbiditelerin görülme sıklığı karşılaştırılmıştır. AS enteral alımın en az %25’ine ulaştığında NEK, Evre 2 ve 3 NEK, %50’sine ulaştığında ise NEK, Evre 2 ve 3 NEK, BPD ve ağır BPD, anti-VGEF tedavisi gerektiren ROP sıklığının azaldığı saptanmıştır (%50 ve üzeri AS alımı ve sıklığında düşme gözlenen morbiditeler için sırasıyla $p<0,001$, $p=0,020$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p<0,01$, $p=0,005$). AS enteral alımın %75’ine ulaştığında bu etkilere ek olarak geç başlangıçlı sepsis sıklığında da azalma gözlenmiştir ($p=0,024$). AS’nün morbiditelere karşı koruyucu etkisinin doza bağımlı olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca postnatal farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD, ROP ve geç başlangıçlı sepsis gelişim sıklığı üzerine olan etkisi lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir. AS alımının bu komorbiditelerin insidansı üzerine olan etkisinin hangi zaman diliminde en güçlü olduğunu saptamak için ilk 14 ve 28 gündeki volüm artışlarının etkisi yanısıra, 1-8 haftalar arasında ayrı ayrı her bir haftadaki artışların da etkisi araştırılmıştır. Tablo 4.13, 4.14 ve 4.15’te AS alımındaki her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD ve sepsis sıklığı üzerine olan etkisi görülmektedir. **“B”, günlük AS miktarındaki her 10 ml/kg artışa karşılık komorbiditelerin insidansında tahmin edilen değişikliği yansıtmaktadır.**

Tablo 4.13’de görüldüğü gibi ilk 14 gün ve hatta ilk 28 gün boyunca anne sütü alımında her 10 ml/kg/gün artışa karşılık NEK insidansı sırasıyla %1,21 ve %1,15 azalmaktadır. Anne sütü alımındaki artışın NEK insidansını azaltıcı etkisi ilk 28 günden sonra hafiflemekle birlikte 8 hafta boyunca devam etmektedir. Haftalara göre tek tek değerlendirildiğinde en güçlü etki 1. haftadadır. Postnatal 1. haftada AS alımındaki her 10 ml/kg/gün artış NEK insidansını %1,36 azaltmaktadır.

Tablo 4.13: Anne sütünün doza bağımlı etkisi II-NEK: AS alımında her 10 ml/kg/gün artışın NEK insidansına etkisi

	β*	P	OR	%95GA		
1. hafta	-1,364	0,004	0,256	0,101	0,645	
2. hafta	-0,841	0,001	0,431	0,261	0,711	
3. hafta	-0,808	0,005	0,446	0,254	0,782	
4. hafta	-0,426	0,001	0,653	0,513	0,832	
5. hafta	-0,212	<0,001	0,809	0,723	0,906	
6. hafta	-0,139	0,004	0,870	0,791	0,956	
7. hafta	-0,092	0,048	0,912	0,833	0,999	
8. hafta	-0,137	0,016	0,872	0,779	0,975	
İlk 14 gün	-1,214	0,001	0,297	0,145	0,608	
İlk 28 gün	-1,148	<0,001	0,317	0,167	0,604	

*β günlük AS miktarındaki her 10 ml/kg artışa karşılık NEK insidansında (%) tahmin edilen değişikliği yansıtmaktadır.

Tablo 4.14 ve 15’te ise AS miktarındaki artışların BPD ve geç başlangıçlı sepsis insidansı üzerine olan etkisi verilmiştir. İlk 6 hafta boyunca AS miktarındaki artış hem BPD, hem de sepsis insidansını anlamlı şekilde azaltmaktadır. İlk 14 gün ve 28 gün için bu azalma her iki komorbidite için de sırasıyla %0,3 ve 0,2’dir. En güçlü etki yine 1. haftadadır ve bu haftada anne sütü miktarındaki her 10 ml/kg/gün artışa karşılık; BPD insidansı %0.5, geç başlangıçlı sepsis insidansı ise %0.4 gerilemektedir.

Tablo 4.14:. Anne sütünün doza bağımlı etkisi III- BPD: AS alımında her 10 ml/kg/gün artışın BPD insidansına etkisi

AS alımında 10 ml/kg/gün artış	β	P	OR	%95GA		
1. hafta	-0,539	<0,001	0,583	0,456	0,746	
2. hafta	-0,216	<0,001	0,806	0,743	0,873	
3. hafta	-0,155	<0,001	0,856	0,808	0,907	
4. hafta	-0,128	<0,001	0,880	0,834	0,928	
5. hafta	-0,097	<0,001	0,907	0,864	0,953	
6. hafta	-0,061	0,017	0,941	0,896	0,989	
7. hafta	-0,042	0,131	0,958	0,907	1,013	
8. hafta	-0,043	0,209	0,958	0,895	1,025	
İlk 14 gün	-0,337	<0,001	0,714	0,628	0,812	
İlk 28 gün	-0,240	<0,001	0,787	0,722	0,857	

*β günlük AS miktarındaki her 10 ml/kg artışa karşılık BPD insidansında (%) tahmin edilen değişikliği yansıtmaktadır.

Tablo 4.15: Anne sütünün doza bağımlı etkisi IV-Geç Sepsis: AS alımında her 10 ml/kg/gün artışın sepsis insidansına etkisi

AS alımında 10 ml/kg/gün artış	β	P	OR	%95GA
1. hafta	-0,441	<0,001	0,643	0,516 0,801
2. hafta	-0,172	<0,001	0,842	0,783 0,905
3. hafta	-0,146	<0,001	0,864	0,817 0,915
4. hafta	-0,153	<0,001	0,858	0,812 0,907
5. hafta	-0,123	<0,001	0,884	0,840 0,930
6. hafta	-0,085	0,001	0,919	0,873 0,967
7. hafta	-0,033	0,236	0,968	0,916 1,022
8. hafta	-0,040	0,239	0,960	0,898 1,027
İlk 14 gün	-0,267	<0,001	0,765	0,682 0,859
İlk 28 gün	-0,233	<0,001	0,792	0,728 0,862

* β günlük AS miktarındaki her 10 ml/kg artışa karşılık sepsis insidansında (%) tahmin edilen değişikliği yansıtmaktadır.

AS miktarında 10ml/kg'lık artışlar ile ROP insidansı arasında bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1.Tartışma

Anne sütü benzersiz bileşimi ile tüm yenidoğan bebeklerin beslenmesinde ilk seçenektir. Optimal biyoyararlanımı olan besin maddelerini ve sayısız biyoaktif komponenti içermesi nedeniyle doğdukları andan itibaren YYBÜ'lerinde kendilerine özgü birçok hastalık ve enfeksiyonla savaşıyan prematüre bebekler için yaşamsal öneme sahiptir (66-71). Son yıllardaki gelişmelerle birlikte yaşam şansları artan küçük prematüre bebekler prematüriteye özgü major morbiditeler açısından en riskli grubu oluşturmaktadır.

Bilimsel çalışmalar ve bu çalışmaları içeren meta-analizler; AS ile beslenmenin prematüre bebeği YYBÜ'de yatış sırasında NEK, BPD, ROP ve sepsise karşı koruduğunu, mortaliteyi azalttığını, uzun dönemde ise nörobilişsel gelişimi iyileştirdiğini göstermiştir (72-88). Prematüre bebeklerde AS'nün koruyucu etkisinin en somut olarak görüldüğü major morbidite NEK'tir (73,80,82).

Randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalar (72-78,80,82); AS ile beslenen prematüre bebeklerde NEK riskinin azaldığını tartışmaya yer vermeyecek şekilde net göstermektedir. BPD, ROP ve sepsise ilişkin araştırmaların (26,80,83-85) çoğu AS ile yapılan çalışmaların doğası gereği (anne sütü vs mama randomizasyonunun olanaksızlığı) gözlemsel niteliktedir ve heterojen sonuçlar bildirilmiştir.

AS'nün prematüre beyninin yapısal gelişimine olan etkisini Kantitatif Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemleri ile araştıran yeni çalışmalarda (89,90); AS alım miktarı ya da süresindeki artışın; serebral beyaz cevherin matürasyonu, yapılar arası bağlantıların artışı ve daha az hasar görülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benson ve ark.ları (91) da düzeltilmiş 3.ayda yalnızca AS beslenen prematüre bebeklerin mama alanlarla karşılaştırıldıklarında düzeltilmiş ilk 1 yaş boyunca daha az hışıltı atakları geçirdiğini saptamışlardır.

Çalışmamız 34. gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerde, YYBÜ'de yatış sırasında ve taburculukta AS ile beslenme durumunu belirlemek; anne sütü alımının BPD, NEK, ROP ve sepsis insidansı üzerine etkisini ve bu potansiyel etkinin doza bağımlı olup olmadığını saptamak amacıyla kurgulanmıştır. Bu çalışma anne sütünün YYBÜ'de gelişen major morbiditeler üzerindeki doza bağımlı koruyucu etkisini iki farklı istatistiksel

yöntemle kapsamlı olarak analiz etmesi nedeniyle bu alandaki diğer çalışmalara üstünlük göstermektedir. Bir başka özelliği ise saptanan somut koruyucu etkinin hangi zaman diliminde güçlü olduğunu belirlemesidir.

AS ile beslenme durumu değerlendirildiğinde; YYBÜ’de yatışları sırasında çalışma grubundaki bebeklerin ilk 14 günde %73,3’ünün yalnızca/ağırlıklı olarak AS ile, %15’inin karışık, %11,7’sinin ise prematüre maması ile beslendiği saptanmıştır. Taburculukta yalnızca/ağırlıklı AS ile beslenme oranı %58,3’tür. Postnatal ilk 4 haftadan sonra karışık beslenme bir artış göstermiş, taburculukta ise mama ile beslenme sıklığı %30’a çıkmıştır. Haftalık AS/enteral alım oranları bu olguyu destekler şekilde 5. haftadan sonra düşüş göstermektedir. Bu bulgular bize AS ile beslenme çabalarımızın ilk haftalarda çok iyi sonuç verdiğini, ancak ilk haftalardan sonra annelere verilen desteğe daha da odaklanmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilk 14 gün boyunca yalnızca/ağırlıklı olarak AS ($\geq$ %75) alan bebeklerde NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, BPD, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP sıklığı PM grubundan anlamlı olarak daha düşüktür. İlk 28 gün boyunca $\geq$ %75 AS alan bebeklerde ise NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP insidansı yanısıra; geç başlangıçlı sepsis ve kültür kanıtlı geç başlangıçlı sepsis sıklığı da daha düşük saptanmıştır.

Benzer özelliklerde 964 prematüreyi ($\leq$ 34 hafta) içeren retrospektif kohort bir çalışmada Xu ve ark.ları (92), $\geq$ 50 ml/kg/gün AS alan bebeklerde BPD, orta ve ağır BPD, NEK ve geç başlangıçlı sepsis insidanslarının, yalnızca mama alan bebeklerden daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Taylor ve ark.ları (93) tarafından yayınlanan bir sistematik derlemede bizim de çalışmamızda benimsediğimiz tanımlama kullanılmış; gerek AS, gerekse prematüre maması alımı, enteral beslenmenin $\geq$ %75’i ise sırasıyla yalnızca AS ile beslenme ve yalnızca mama ile beslenme olarak adlandırılmıştır. Bu derlemeye göre yalnızca AS ile beslenme yalnızca mama ile beslenme ile kıyaslandığında (çok düşük bir kesinlikle) daha düşük ROP sıklığı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda ise bu tanımlamaya göre “yalnızca AS” grubunda anti-VGEF gerektiren ROP sıklığında azalma gözlenmiştir.

Villamor-Martinez ve ark.ları (94) bebeğin kendi annesinin sütü ile beslenmenin BPD sıklığı üzerine olan etkisini araştıran çalışmaları aldıkları bir sistemik derleme ve meta-analizde; yalnızca AS alımının BPD sıklığını düşürdüğünü, karışık beslenmede bu sonuca

ulaşılmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ≥ 25 AS sütü alımı ile mama grubundaki morbiditeler karşılaştırıldığında; yalnızca/ağırlıklı AS alımı ile gözlenen BPD ve ağır BPD'ye karşı koruyuculuğun; karışık beslenme için içine girdiğinde ortadan kalktığı saptanmıştır. NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK'e karşı koruyuculuk ise devam etmiştir.

Prematürelerde AS'nün morbiditeler üzerine etkisini araştıran çalışmaların kurgusu, metodoloji ve değerlendirme parametreleri son derece heterojendir, bu nedenle tartışmamız için daha çok çalışmamıza benzerlik gösteren araştırmalar seçilmiştir. Farklı kurgulu, ama benzer sonuçları ile değerli bir çalışma örneği olarak Fleig ve ark.ları (95); yalnızca AS beslenmesi (AS /donör AS + AS'den elde edilmiş güçlendirici=HUM) ile inek sütü kökenli beslenmeyi (prematüre maması/inek sütünden elde edilmiş güçlendirici eklenmiş AS = CMD) karşılaştıran çok merkezli, retrospektif kohort bir çalışmada 420 SGA prematüre bebekte yalnızca AS ile beslenmenin NEK, cerrahi NEK ve geç başlangıçlı sepsis insidansını azalttığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada ayrıca AS'nün yatış süresi ve EUBK üzerine etkisi de değerlendirilmiş ve AS grubunda yatış süresinin, PM grubuna göre anlamlı olarak kısa, EUBK sıklığının ise çok daha düşük olduğu saptanmıştır. Xu ve ark.'nın çalışmasında da en az 50 ml/kg/g AS alan bebeklerde BPD, NEK, geç başlangıçlı sepsis yanısıra EUBK sıklığı da azalmıştır. Çalışma grubumuzda yalnızca/ağırlıklı AS ile beslenmenin NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP, geç başlangıçlı sepsis ve kanıtlanmış sepsis sıklığını düşürdüğünü düşünecek olursak yatış süresindeki kısalma bir sürpriz değildir ve olasılıkla hepsinin ortak sonucu olmuştur. Taburculukta AS grubunda PM grubundan daha az EUBK görülmesinin ise; hem major komorbiditelerin sıklığındaki azalmaya, hem de YYBÜ'deki beslenme protokolümüze göre AS güçlendirmesine erken başlamamıza ve ADJ güçlendirme ile desteklememize bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Araştırmamızın ana amaçlarından biri olan AS'nün doza bağımlı etkisini analiz etmek için iki farklı yöntem kullanılmıştır:

1. Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, Yates düzeltmesinin kullanıldığı birinci analizde; ilk 14 günlük sürede AS alım oranlarına göre gruplara ayrılan bebeklerde morbiditelerin görülme sıklığı karşılaştırılmıştır.
2. Farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD, ROP ve sepsis gelişim sıklığı üzerine olan etkisi lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir.

İlk analizde; AS enteral alımın en az %25'ine ulaştığında NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, %50'sine ulaştığında ise NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, BPD ve ağır BPD, anti-VGEF tedavisi gerektiren ROP sıklığının azaldığı saptanmıştır (%50 ve üzeri AS alımı ve sıklığında düşme gözlenen morbiditeler için sırasıyla $p<0,001$, $p=0,020$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p<0,01$, $p=0,005$). AS enteral alımın %75'ine ulaştığında bu etkilere ek olarak sepsis sıklığında da azalma gözlenmiştir ($p=0,024$). AS'nün morbiditelere karşı koruyucu etkisinin doza bağımlı olduğu anlaşılmaktadır.

AS'nün dozla ilişkili yararlarını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AS miktarındaki artış ile NEK ve BPD sıklığının azaldığı, beynin spesifik bölgelerinde hacim artışı olduğu, konnektomun geliştiği gösterilmiştir (76,89,92,96). Güncel bir sistematik derlemede (96) AS %50'ye ulaştığında NEK ve ağır NEK insidansının azaldığı, bir başka yeni meta-analizde (97) ise yine %50 dilimindeki AS alımlarının BPD riskini düşürdüğü bildirilmiştir. Karışık beslenmede AS oranının çok önemli olduğu gözlenmektedir.

İkinci analizimizde de; farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD, ROP ve sepsis gelişim sıklığı üzerine olan etkisi incelenirken aynı zamanda bu etkinin hangi zaman diliminde en güçlü olduğu da analiz edilmiştir. Çalışmamızın farklılığını oluşturan bu analiz çok çarpıcı sonuçlar vermiştir:

İlk 14 gün ve hatta ilk 28 gün boyunca AS alımında her 10 ml/kg/gün artışa karşılık NEK insidansı sırasıyla %1,21 ve %1,15 azalmaktadır. AS alımındaki artışın NEK insidansını azaltıcı etkisi ilk 28 günden sonra hafiflemekle birlikte 8 hafta boyunca devam etmektedir. Haftalara göre tek tek değerlendirildiğinde en güçlü etki 1. haftadadır. Postnatal 1. haftada anne sütü alımındaki her 10 ml/kg/gün artış NEK insidansını %1,36 azaltmaktadır.

AS miktarındaki artışlar ilk 6 hafta boyunca hem BPD, hem de geç başlangıçlı sepsis insidansını anlamlı şekilde azaltmaktadır. İlk 14 gün ve 28 gün için bu azalma her iki komorbidite için de sırasıyla %0,3 ve 0,2'dir. En güçlü etki yine 1. haftadadır ve bu haftada AS miktarındaki her 10 ml/kg/gün artışa karşılık; BPD insidansı %0.5, geç başlangıçlı sepsis insidansı ise %0.4 gerilemektedir.

Doza bağımlı azalış ROP için gösterilememiştir ki bu durum önceki verilerimizle uyum içindedir.

Çalışmamızda da saptadığımız gibi AS'nün en güçlü koruyucu etkisi NEK'e karşıdır. Literatürde AS'nün NEK sıklığını 6-10 kat azaltabildiği bildirilmiştir. AS'nün preterm

bebekleri NEK'e karşı koruyuculuğu preterm bebekler için en önemli klinik etkilerinden biri, belki de en önemlisidir.

İzlem çalışmaları hala yayınlanmaya devam eden ve 1980'li yıllarda İngiltere'de doğan bebeklerde randomize kontrollü olarak başlatılan çalışmanın bu ayağında Lapidaire (98) ve ark.ları anne sütü ve donör anne sütü alımındaki artışın YYBÜ'de NEK/neonatal enfeksiyon sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu grup 7 ve 30 yaşlarında tekrar değerlendirildiğinde anne sütü ile beslenme, 7 ve 30 yaşındaki performans IQ skorları ile ilişkili saptanmıştır. NEK/neonatal enfeksiyon varlığı ise 7 ve 30 yaşında daha düşük total IQ ve performans IQ skorları ile bağlantılı bulunmuştur. Neonatal beslenme, "anne sütü" aracılığı ile uzun dönem nörobilişsel gelişimi etkileyebilecek (modifiye edilebilen) çok önemli bir faktördür sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda AS'nün <34 gestasyon haftasında doğan prematüre bebekleri YYBÜ'nün en önemli morbiditeleri olan NEK, BPD, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP, geç başlangıçlı sepsis ve kanıtlanmış sepsisten doza bağımlı olarak koruyabildiği; en güçlü koruyucu etkinin NEK'e karşı olduğu; NEK, BPD ve geç başlangıçlı sepsis sıklığında her 10 ml/k/gün AS artışına karşılık ölçülebilir ve çarpıcı azalmalar olduğu; en güçlü etkinin de 1. haftada gözlemlendiği saptanmıştır. Sonuçlarımız AS'nün çoklu etkili terapötik bir besin maddesi olarak önemini bir kez daha somut bir şekilde ortaya koymuştur. Çalışmamızın farklılığı ise; AS'nün doza bağlı etkilerinin kapsamlı bir şekilde birden fazla yöntemle ve birden çok morbidite için analiz edilmiş olmasıdır. Her prematüre bebek annesinin sütüne kavuşturulmalı ve devamlılığı sağlanmalıdır.

5.2. SONUÇLAR

- Prematüre bebeklerin YYBÜ'de AS ile beslenme durumlarını belirlemek; AS alımının BPD, NEK, ROP ve geç başlangıçlı sepsis insidansı üzerine olan etkisini ve bu etkinin doza bağımlı olup olmadığını saptamak amacıyla kurguladığımız bu retrospektif kesitsel çalışmaya; 2018-2022 yılları arasındaki 5 yıllık bir dönemde YYBÜ'de en az 28 gün yatarak bakım ve tedavi gören, 34. gestasyon haftasından önce doğan toplam 445 bebekten, dahil edilme kriterlerini karşılayan 180 prematüre bebeğin verileri alınmıştır.

- YYBÜ’de gelişen ve AS alımına bağlı olarak sıklığında azalma potansiyeli olan major morbiditelerden NEK ($\geq$ Evre 2), BPD, ağır BPD, ROP, VEGF gerektiren ROP, geç başlangıçlı sepsis (14 günden sonra başlayan), klinik sepsis ve kültür-kanlı sepsis görülme sıklığı sırasıyla %7,2, %41,1, %11,1, %24,4, %4,4, 44,4, 34,4 ve 16,1 bulunmuştur.
- YYBÜ’de ilk 28 günde bebeklerin %67,8’i yalnızca veya ağırlıklı olarak AS ile, % 22,8’i karışık, %9,4’ü ise ağırlıklı olarak mama almıştır. Yaşamlarının bir döneminde AS almış olan 171 bebeğin hepsinde güçlendirme uygulanmıştır (%100), güçlendirmenin %45,0’ı ADJ güçlendirme şeklindedir.
- AS ile, karışık ve mama ile beslenen bebeklerin oranları ilk 14 gün, 28 gün süresince, tüm yatış boyunca ve taburculukta değerlendirilmiş; yalnızca/ağırlıklı AS ile beslenme oranları sırasıyla %73,3; %67,8; %55,6; %58,3 bulunmuştur. Karışık beslenme oranları sırasıyla %15,0; %22,8; %33,3; %11,7; PM ile beslenme oranları ise %11,7; %9,4; %11,1 ve %30’dur. İlk 4 haftadan sonra karışık beslenme artış göstermiş, taburculukta ise PM ile beslenme %30’a çıkmıştır.
- Postnatal 8 hafta boyunca değerlendirilen haftalık anne sütü/enteral alım oranları 6. haftaya kadar benzer değerlerde seyrederken, bu haftadan sonra düşme göstermiştir (1.5. ve 6. hafta ortalama değerler sırasıyla %74,3 $\pm$ 29,6; %72,1 $\pm$ 40,2; %62,4 $\pm$ 44,0).
- Taburculukta bebeklerin %67,8’inde beslenmenin $\geq$ %50’sini, % 58,3’de beslenmenin $\geq$ %75’ini ve 54,4’ünde ise beslenmenin %100’ünü AS oluşturmuştur.
- $\geq$ %25 AS alan bebeklerde $\geq$ Evre 2 NEK, Evre 2 NEK ve cerrahi NEK sıklığının PM ile beslenen bebeklere oranla daha düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, =0,035, <0,01)
- İlk 14 gündeki AS alım oranlarına göre; AS ve PM ile beslenen gruplar morbidite sıklığı açısından karşılaştırıldığında; AS grubunda NEK, Evre 2 NEK, cerrahi NEK, BPD, ağır BPD, anti-VGEF gerektiren ROP sıklığı PM grubundan anlamlı olarak daha düşüktür (sırasıyla $p<0,001$, =0,034, <0,01, <0,040, =0,026, =0,005).
- İlk 28 gündeki AS alım oranlarına göre; AS grubunda NEK, Evre 2 ve 3 NEK, ağır BPD ve anti-VGEF gerektiren ROP sıklığının mama grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca AS grubunda sepsis (% 37,2 vs %59,4, $p=0,041$) ve kültür kanıtlı sepsis (%9,7 vs %37,5, $p<0,001$) sıklığı da anlamlı olarak azalmış bulunmuştur.
- AS grubunda yatış süresi, PM grubuna göre anlamlı olarak kısa ($p=0,025$); EUBK sıklığı ise çok daha düşüktür ($p=0,027$).

- AS'nün major morbiditeler üzerindeki doza bağımlı etkisini araştırmak amacıyla yapılan ilk analizde AS alan bebekler arasında alım yüzdelerine göre morbidite sıklığı değerlendirilmiş ve AS enteral alımın en az %25'ine ulaştığında NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, %50'sine ulaştığında ise NEK, Evre 2 ve cerrahi NEK, BPD ve ağır BPD, anti-VGEF tedavisi gerektiren ROP sıklığının azaldığı saptanmıştır. AS enteral alımın %75'ine ulaştığında bu etkilere ek olarak sepsis sıklığında da azalma gözlenmiştir ($p=0,024$).
- AS'nün doza bağımlı etkisini ve bu etkinin en güçlü olduğu zaman aralığını saptamak için postnatal farklı zaman dilimlerinde AS alımlarında her 10 ml/kg/gün artışın NEK, BPD, ROP, geç başlangıçlı sepsis sıklığı üzerine ayrı ayrı etkisi lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir. İlk 14 gün ve hatta ilk 28 gün boyunca AS alımında her 10 ml/kg/gün artışa karşılık NEK insidansı sırasıyla %1,21 ve %1,15 azalmaktadır. En güçlü etki etki postnatal, 1. haftadadır, her 10 ml/kg/gün artış NEK insidansını %1,36 azaltmaktadır ($\beta=-1,36$, $p=0,004$). NEK insidansını azaltıcı etki ilk 28 günden sonra hafiflemekle birlikte 8 hafta boyunca devam etmektedir. AS miktarındaki her 10 ml/kg/gün artış postnatal ilk 6 hafta boyunca BPD ve geç başlangıçlı sepsis insidansını da anlamlı şekilde azaltmaktadır. İlk 14 gün ve 28 gün için bu azalma BPD için sırasıyla sırasıyla %0,34 ve %0,24, sepsis için ise %0,27 ve %0,23'tür. En güçlü etki yine 1. haftadadır ve bu haftada AS miktarındaki her 10 ml/kg/gün artışa karşılık BPD insidansı %0,54, sepsis insidansı ise %0,44 gerilemektedir ($\beta=-0,54$ ve $-0,44$, $p<0,01$). ROP üzerine doza bağımlı bir etki gösterilememiştir.

KAYNAKÇA

1. Born too soon decade of action on preterm birth, The United Nations International Children's Emergency Fund, May 19 , 2023, <https://data.unicef.org/resources/born-too-soon-decade-of-action-on-preterm-birth/>
2. Bhatia J. Human milk and the premature infant. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(SUPPL. 3):8–14.
3. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. Vol. 128, *Public Health.* Elsevier; 2014. p. 399–403.
4. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet* [Internet]. 2012;379:445–52. Available from: www.thelancet.com
5. Satar Ayşe Engin Arısoy Doç İstemi Han Çelik, Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
6. Arsan S, Korkmaz A, Doç T, Oğuz S. Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
7. Bashinski AL, Retinopathy of prematurity, *North Carolina Medical Journal*, vol.78, no:2
8. Miller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. Vol. 9, *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* IOS Press; 2016. p. 233–42.
9. Moro GE, Arslanoglu S. Editorial: Human Milk in the Feeding of Preterm Infants: Established and Debated Aspects. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2020.
10. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, Hirst J, Da Silveira MF, Lambert A, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the Intergrowth-21(st) Project: Prospective cohort study in eight countries. *BMJ (Online).* 2016;355.
11. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Vol. 21, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 74–9.
12. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164:499–504.
13. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012;379(9832):2162–72.

14. Sağlık Bakanlığı TC, Sağlığı H, Müdürlüğü G. Sağlık Bakanlığı'nın Kuruluşunun 100. Yılında Türkiye'de Bebek Ölümleri Durum Raporu Amkara 2021.
15. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor And Birth : A Clinical Review [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/mcnjournal>
16. Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3 An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood [Internet]. www.thelancet.com. Available from: www.thelancet.com
17. Patel RM. Short- and Long-Term outcomes for extremely preterm infants. Vol. 33, American Journal of Perinatology. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. p. 318–28.
18. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. Vol. 17, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2012. p. 146–52.
19. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term outcomes of moderate and late preterm infants. Vol. 33, American Journal of Perinatology. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. p. 305–17.
20. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Vol. 21, Advances in Neonatal Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 49–60.
21. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, Jornal de Pediatria. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.
22. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Vol. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1770–80.
23. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: Where Do We Stand? A Review. Vol. 57, Pediatrics and Neonatology. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2016. p. 265–73.
24. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: A randomised controlled trial. BMC Pediatr. 2017 Apr 4;17(1).
25. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. Journal of Infection. 2016 Jul 5;72:S77–82.
26. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? Journal of Pediatrics. 2016 Feb 1;169:76-80.e4.
27. Kair LR, Leonard DT, Anderson JDM. Bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Rev. 2012 Jun;33(6):255–63.
28. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014;100(3):145–57.

29. Jobe AH. Background and reason for workshop [Internet]. Vol. 163, Am J Respir Crit Care Med. 2001. Available from: www.atsjournals.org
30. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2019, p.2
31. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. Vol. 23, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 370–3.
32. Caplan MS, Mackendrick W. And intestinal injury, Clinics in Perinatology, Vol.21, Number.2, June 1994
33. Michael Cotten C, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):58–66.
34. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. Vol. 25, Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012. p. 85–9.
35. D’Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto AS, Russo T, Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. Vol. 44, Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central Ltd.; 2018.
36. Niemarkt HJ, De Meij TG, Van De Velde ME, Van Der Schee MP, Van Goudoever JB, Kramer BW, et al. Necrotizing enterocolitis: A clinical review on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota. Vol. 21, Inflammatory Bowel Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 436–44.
37. Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi Türk Neonatoloji Derneği. 2021.
38. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity [Internet]. 2018. Available from: www.aappublications.org/news
39. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Preliminary Results Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group [Internet]. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/>
40. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. Vol. 109, Neonatology. S. Karger AG; 2016. p. 369–76.
41. Koç E, Yağmur A, Prof B, Özdek Ş, Ovalı F. Türk Neonatoloji Derneği Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi.

42. Mantagos IS, Vanderveen DK, Smith LEH. Emerging treatments for retinopathy of prematurity. Vol. 24, *Seminars in Ophthalmology*. 2009. p. 82–6.
43. Bancalari A, Schade R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Vol. 39, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022. p. 022–30.
44. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 475–90.
45. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. 2013. p. 49–74.
46. Asadi S, Bloomfield FH, Harding JE. Nutrition in late preterm infants. Vol. 43, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2019.
47. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. Vol. 91, *Early Human Development*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 629–35.
48. Rochow N, Landau-Crangle E, Fusch C. Challenges in breast milk fortification for preterm infants. Vol. 18, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 276–84.
49. Rochow N, Fusch G, Ali A, Bhatia A, So HY, Iskander R, et al. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2021 Jan 1;40(1):54–63.
50. Fusch G, Mitra S, Rochow N, Fusch C. Target fortification of breast milk: Levels of fat, protein or lactose are not related. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2015 Jan 1;104(1):38–42.
51. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Pré-eclâmpsia. Vol. 39, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia; 2017. p. 496–512.
52. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. Vol. 34, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 117–23.
53. Lorente S, Montoro MA. Cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov 1;30(9):541–7.
54. Lavery JP, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol. 33, No.3, September 1990
55. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. Vol. 59, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2018. p. 231–7.

56. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 7;374(14):1311–20.
57. Acunaş Ahmet Yağmur Baş Doç Sinan Uslu Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
58. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, et al. “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. Vol. 40, *Journal of Perinatology*. Springer Nature; 2020. p. 704–14.
59. Htun ZT, Schulz E V., Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. Vol. 41, *Journal of Perinatology*. Springer Nature; 2021. p. 1783–96.
60. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(2):341–7.
61. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clinical Nutrition*. 2018 Dec 1;37(6):2360–5.
62. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity—National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2021 Jun 1;110(6):1855–62.
63. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? *Journal of Perinatology*. 2006 Oct;26(10):614–21.
64. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of human milk for preterm infants: Update and recommendations of the European milk bank association (EMBA) working group on human milk fortification. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
65. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R, Vachharajani D, Mathur R. Metabolic Bone Disease of Prematurity [Internet]. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>
66. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkelä J, Yonemitsu C, Gupta J, Bode L. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr*. 2020;111: 769–78.
67. Ruiz L, García-Carral C, Rodriguez JM. Unfolding the human milk microbiome landscape in the omics era. *Front Microbiol*. 2019;10:1378.
68. Koletzko B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69 Suppl 2:28–40.

69. Wada Y, Lönnerdal B. Bioactive peptides derived from human milk proteins: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23:217–22.
70. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015;91:619–22.
71. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hasiotou F, Hartmann PE, et al. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Adv Nutr*. 2014;5:571–3.
72. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing colitis. *Semin Perinatol*. 2017; 41:36–40.
73. Quigley M, Embleton N, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 7:CD002971.
74. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:535–42.
75. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology*. 2012;102:276–81.
76. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29:57–62.
77. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116:400e6.
78. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawoger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156:562e7. e561.
79. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol*. 2012;29: 121e6.
80. Arslanoglu S, Moro GE. Quality Standards for Human Milk Banks. Koletzko B, Cheah F-C, Domellöf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB (eds): *Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines*. *World Rev Nutr Diet*. Basel, Karger, 2021, vol 122, pp 248–264

81. Meier, P.P. (2019). Human milk and clinical outcomes in preterm infants. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 90, 163–174.
82. Granger CL, Embleton ND, Palmer JM, Lamb CA, Berrington JE, Stewart CJ. Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. *Acta Paediatrica*. 2021;110:450–457.
83. Hylander MA, Strobino DM, Pezzulo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21:356e62.
84. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*. 2016;36: 913–20.
85. Dicky O, Ehlinger V, Montjaux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC, et al; EPIPAGE 2 Nutrition Study Group; EPINUTRI Study Group. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2017;106:755–62.
86. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*. 2012;2:e000834.
87. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al; National Institute of Child Health and Human Development National Research Network. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*. 2007;120:e953e9.
88. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed human milk: a systematic review. *Clin Perinatol*. 2017;44:69–83.
89. Belfort MD, Inder TE. Human milk and preterm infant brain development: Narrative review. *Clinical Therapeutics* 2022;44 (4).
90. Ottolini KM, Andescavage N, Kapse K, Jacobs M, Limperopoulos C. Improved brain growth and microstructural development in breast milk-fed very low birth weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2020 Aug;109(8):1580-1587.
91. Benson AC, Chen Z, Minich NM, Tatsuoka C, Furman L, Ross K, Hibbs AM Human milk feeding and wheeze in Black infants born preterm. *J Perinatol*. 2022 Nov;42(11):1480-1484.

92. Xu Y, Yu Z, Li Q, Zhou J, Yin X, Ma Y, et al. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 1;20(1).
93. Taylor S. Exclusive Maternal Milk Compared With Exclusive Formula on Growth and Health Outcomes in Very-Low-Birthweight Preterm Infants: Phase II of the Pre-B Project and an Evidence Analysis Center Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022 Feb 25;9:793311.
94. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019 Jun 6;7:224.
95. Fleig L, Hagan J, Lee ML, Abrams SA, Hawthorne KM, Hair AB Growth outcomes of small for gestational age preterm infants before and after implementation of an exclusive human milk-based diet. *J Perinatol.* 2021 Aug;41(8):1859-1864.
96. Liu K, Guo J, Yang J, Su Y. The Association of Different Proportions of Human Milk of the Total Enteral Intake on Health Outcomes in Preterm Infants: A Systematic Review. *Breastfeed Med* 2023 Sep;18(9):666-677.
97. Lu X, Gao Y, Liu C, Pan M, Chen X. Effect of Breast Milk on the Frequency of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Premature Infants: A Meta-analysis. *Breastfeed Med* 2023 Sep;18(9):636-644.
98. Lapidaire W, Lucas A, Clayden JD, Clark C, Fewtrell MS Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction. *Pediatr Res.* 2022 Apr;91(5):1207-1214.

EKLER

EK 1: Vaka Formu

PRETERM BEBEKLERDE ANNE SÜTÜ İLE BESLENME VE MAJOR MORBİDİTELERLE İLİŞKİSİ			
Ad-soyad		Hasta no	
Protokol no		Anne yaşı	
Cinsiyet		Gravida -parite	
Doğum şekli		Preeklampsi	
Gestasyon haftası		Annede hastalık	
Doğum ağırlığı-p		SGA varlığı	

Min. Enteral başlangıç günü		Fortifikasyon süresi	
Fortifikasyon baş. günü		Pareneral süresi	
Fortifikasyon baş. türü		Taburculuk anne sütü/ental oranı	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

21	22	23	24	25	26	27	28	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Sepsis	Klinik Kanıtlanmış	Mekanik ventilasyon süresi	
BPD	Hafif Orta Ağır	Steroid tedavisi	
ROP	İzlem Anti-VEGF	Yatış süresi	
NEK	Evre 2 Evre 3	Taburculuk kilosu-p	

EK 2: Etik Kurul Olur Formu

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

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Preterm Bebeklerde Anne Sütü İle Beslenme Ve Major Morbiditelerle İlişkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu- Dr. Fatma Begüm Çopur			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0394	Tarih: 21.06.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Doç. Dr. Sökrül Sadık ÖNER
İmza:

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

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Preterm Bebeklerde Anne Sütü İle Beslenme Ve Major Morbiditelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

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

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

EK 3: İntihal Oranı

TEZ

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **1**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%7

★ acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

