



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

**PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK
HASTALIĞI TANISINDA YENİ BİR
RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Dr. Cihan ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık, 2024

İSTANBUL



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

**PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK
HASTALIĞI TANISINDA YENİ BİR
RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Dr. Cihan ACAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Begümhan BAYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık, 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Cihan ACAR'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI TANISINDA YENİ BİR RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu

(imza)

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üyeler

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

(imza)

(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

(_____ Anbilim Dalı)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

Tarih: 19/12/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI TANISINDA YENİ BİR RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME” isimli uzmanlık tezinde Dr. Cihan ACAR;

- 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.

Aralık, 2024

Dr. Cihan ACAR

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU, yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Begümhan BAYSAL ve ekibi 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. Cihan ACAR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan, disiplinli ve eğitimci tavrıyla bize yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Tez sürecimde tüm bilgi birikimi ve tecrübesi ile yanımda olan, her zaman değerli vaktini benimle paylaşan, bana emek veren, tecrübelerini paylaşan, yol gösteren, rol model olan, sadece bilim değil hayat dersleri de aldığım çok değerli hocam Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Tezimin hazırlanması aşamasında kemik yoğunluk ölçümlerini yaparak bize yardımcı olan, süreci bizimle beraber heyecanla takip eden Doç. Dr. Begümhan BAYSAL ve ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm değerli hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitimi gibi zor bir zamanda hep beraber olduğumuz, bir aile olduğumuz, beraber çalışmaktan onur duyduğum başta eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, her an desteklerini ve sevgilerini hissettiğim, sadece asistanlık ve tez süreci değil tüm hayat mücadelesinde benimle olan canım aileme ve hayat arkadaşım, biricik sevgilime,

Sevgi ve teşekkürlerimle.

Dr. Cihan ACAR

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAZAR BİLDİRİMİ	iv
BİLGİLENDİRME	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PREMATÜRİTE TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI.....	2
2.2 PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI	3
2.2.1 Tanım ve genel özellikler	3
2.2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.2.3 Etiyoloji ve risk faktörleri.....	4
2.2.4 Klinik bulgular ve seyir	4
2.2.5 Tanı	5
2.2.6 Tarama ve monitörizasyon.....	10
2.2.7 Korunma ve tedavi.....	11
3 GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1 ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	13
3.2 VERİLER.....	13
3.2.1 Retrospektif veri toplanması.....	13

3.2.2	Fırsatçı radyolojik tarama ile elde edilen yeni veriler	14
3.3	MKH TANISI ve SINIFLAMASI	14
3.4	FIRSATÇI RADYOLOJİK TARAMA YÖNTEMİ.....	15
3.5	DİĞER TANIMLAMALAR.....	15
3.6	ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ ve ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	17
3.7	İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ.....	18
4	BULGULAR	19
5	TARTIŞMA.....	31
6	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	38
	KAYNAKLAR	41
	EKLER.....	47
	Ek 1: Etik Kurul Onay Formu.....	47
	Ek 2: Benzerlik Formu.....	49

KISALTMALAR

AAP	Amerika Pediatri Akademisi
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ADJ	Ayarlanabilir Anne Sütü Güçlendirmesi
AGA	Gestasyon Yaşına Uygun
ALP	Alkalen Fosfat
AS	Anne Sütü
BPD	Bronkopulmoner Displazi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTT	Kemik Geçiş Zamanı
Ca	Kalsiyum
CBT	Kortikal Kemik Kalınlığı
cm	Santimetre
CTI	Kortikal Kemik İndeksi
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DEXA	Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi
dl	Desilitre
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMBA	Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği
EMR	Erken Membran Ruptürü
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
EUBG	Ekstrauterin Büyüme Geriliği
g	Gram
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	Gestasyon Haftası
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
İUBK	İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
İVK	İntraventriküler kanama
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
l	litre

LGA	Gestasyon Yaşına Göre Büyük
MCP	Metakarpal Kemik
MEB	Minimal Enteral Beslenme
mg	Miligram
Mg	Magnezyum
MKH	Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MV	Mekanik Ventilasyon
NEK	Nekrotizan Enterokolit
OC	Osteokalsin
p	Persentil
P	Fosfor
PB	Parenteral Beslenme
PMA	Postmenstruel Yaş
PTH	Parathormon
QUS	Kantitatif Ultrasonografi
RDS	Respiratuar Distress Sendromu
ROI	İlgili Alan
SAT	Son Adet Tarihi
SD	Standart Deviasyon
SGA	Gestasyon Yaşına Göre Küçük
SOS	Ses Hızı
STD	Standart Anne Sütü Güçlendirmesi
T.C	Türkiye Cumhuriyeti
TEB	Total Enteral Beslenme
TRP	Tübüler Fosfat Emilimi
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi	2
Tablo 2.2: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi	2
Tablo 2.3: Prematürenin MKH için risk faktörleri	4
Tablo 2.4: Ca, P ve D vitamini alımına ilişkin ESPGHAN ve AAP önerileri.....	11
Tablo 4.1: Demografik Özellikler ve Antenatal Steroid Kullanımı.....	20
Tablo 4.2: Gebelikte gelişen patolojiler, annenin kronik ve gestasyonel hastalıkları	20
Tablo 4.3: Beslenmeye ilişkin veriler ve D vitamini başlangıcı.....	21
Tablo 4.4: Prematüre bebeklerde gelişen majör komorbiditeler.....	22
Tablo 4.5: Taburculuktaki değerlendirmeler	22
Tablo 4.6: Figueras-Aloy ve Backström yaklaşımlarına göre MKH sıklığı ve şiddeti	23
Tablo 4.7: Doğum ağırlığına göre MKH sıklık ve şiddeti.....	24
Tablo 4.8: Figueras-Aloy'a göre MKH olan ve olmayan bebeklerin kemik yoğunluk değerlerinin karşılaştırması.....	25
Tablo 4.9: Backström'e göre MKH olanlar ile olmayanların kemik yoğunluk değerlerinin karşılaştırması	27
Tablo 4.10: Kemik yoğunluk ölçümleri içinde MKH tanısını* öngörebilecek en iyi kesim noktası (cut-off) değerleri **	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1: BPD tanısı ve sınıflandırılması.....	17
Şekil 4.1: Çalışma Akış Şeması.....	19
Şekil 4.2: Figueras-Aloy ekolüne göre MKH şiddeti	23
Şekil 4.3: Yıllara göre MKH sıklığı.....	24
Şekil 4.4: Figueras-Aloy'a göre MKH'de kemik opasite değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Şekil 4.5: Backström'e göre MKH'de kemik opasite değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 4.6: Kemik yoğunluk değerlerinin ROC Eğrileri	30



ÖZET

PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI TANISINDA YENİ BİR RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Perinatal ve neonatal bakımdaki iyileşmelere karşın prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH) hala önemini korumaktadır. Tanı ve izlem kriterlerine ilişkin bir uzlaşma olmadığı için gözden kaçabilmekte, erken ve geç dönemde önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu yüzden de MKH gelişimi açısından riskli olan bebeklerin taranması gerekmektedir. Prematüre bebeklerde erken dönemde kemik sağlığını gösterecek ve taramada kullanılabilecek bir radyolojik yöntem bulunmamaktadır.

Bu çalışma erken dönemde kemik yoğunluğu hakkında fikir vererek biyokimyasal belirteçlerle birlikte MKH taramasında kullanılabilecek, bebeğe ve üniteye ek yük ve risk getirmeyen yeni ve basit bir radyolojik yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla kurgulanmıştır. Bu amaçla postnatal 4-8. haftalar arasında çekilmiş akciğer grafileri kullanılarak “fırsatçı radyolojik tarama” yönteminin, teknik olarak da “kemik yoğunluğu ölçümü” nün uygulanması planlanmıştır.

Çalışmamıza 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize kabul edilen gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan, en az 28 gün yatırılan ve postnatal 4-8. haftalar arasında çekilmiş akciğer grafileri bulunan 101 prematüre bebek alınmıştır. Bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri; maternal demografik bilgiler, kronik hastalıklar, gestasyonel patolojiler; beslenmeye ait parametreler ve majör komorbiditeler ile 4-8. haftalar arasındaki fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine ilişkin veriler elektronik kayıt sistemi (Nucleus) yolu ile, gerektiğinde yazılı dosyalara başvurarak toplanmıştır. Çalışma grubunda MKH tanısı biyokimyasal belirteçlere dayanarak iki farklı ekole göre konmuştur: Figueras-Aloy ekolüne göre postnatal 4-8. haftadaki serum ALP değerlerinin >500 IU/l olması MKH; ALP değerinin >500 IU/l olması ile birlikte serum P

düzeyinin $>4,5$ mg/dl olması hafif, $<4,5$ mg/dl olması şiddetli MKH olarak tanımlanmıştır. Backström'e göre değerlendirildiğinde ise ALP değerinin >900 IU/l olması MKH olarak tanımlanmıştır. Bu bebeklerde postnatal 4-8. haftalar arasında çekilmiş akciğer grafileri hastanemiz PACS sisteminden Horos sistemine aktarılmış ve bu grafiler bebeklerin kliniğine ve laboratuvar bulgularına kör olan deneyimli 2 radyolog tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Sağ ve sol 2,4,6,8. kostalar ve torakal vertebralarda, sağ ve sol humerusta toplam 14 ölçüm bölgesi (ROI) belirlenmiş ve bu ROI'ler içindeki piksel yoğunluklar sayısal verilere dönüşmüş; MKH olan ve olmayan bebeklerde ortalama kemik yoğunluğunu ifade eden bu değerler karşılaştırılmıştır.

Figueras-Aloy'a göre MKH tanısı alan bebeklerde yoğunluk ortalamaları, istisnasız her ROI'de MKH olmayan bebeklere göre daha düşük bulunmuş, ancak bu fark hiçbir ROI için istatistiksel bir anlam göstermemiştir ($p>0,05$). Tüm ROI'leri içerecek şekilde genel ortalama kemik yoğunluğu, kosta, torakal vertebra ve humerus ortalamaları; MKH olmayan vs MKH olan gruplarda sırasıyla; $53,4 \pm 40,1$ vs $47,7 \pm 32,7$; $48,9 \pm 37,3$ vs $43,7 \pm 29,7$; $69,1 \pm 53,4$ vs $61,4 \pm 44,7$ ve $39,1 \pm 27,1$ vs $36,4 \pm 24,7$ olarak hesaplanmıştır. Bu farklar da anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,87$, $0,94$, $0,52$ ve $0,76$).

MKH varlığı Backström'e göre değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kemik yoğunluk ortalamaları istisnasız her ROI'de MKH tanılı bebeklerde daha düşük olmasına karşın, farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çalışmamızda farklı kemik bölgelerinde MKH açısından yol gösterici olabilecek güvenilir cut-off değerleri olup olmadığı da araştırılmıştır. Ancak AUC (area under curve – eğri altında kalan alan) değerlerinin $0,46-0,52$ aralığında olması saptanan cut-off değerlerinin MKH tanısında düşük bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir.

Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız prematüre bebeklerde MKH taraması açısından bir “fırsatçı radyolojik değerlendirme yöntemi” kullanan ilk çalışmadır. Ayrıca manuel kemik yoğunluğu ölçümü tekniği de literatürde ilk defa kullanılmıştır. Kemik yoğunluk değerleri istisnasız her ROI'de MKH olan grupta daha düşük saptandığı halde istatistiksel bir anlam saptanmamıştır. Bu yöntemin MKH taramasındaki etkinliğinin net olarak belirlenmesi için daha geniş çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Alkalen fosfataz, fırsatçı tarama, kemik mineral yoğunluğu, prematürenin metabolik kemik hastalığı, ROI

ABSTRACT

A NOVEL RADIOLOGICAL METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF METABOLIC BONE DISEASE OF PREMATUREITY

Despite advances in the perinatal and neonatal care, the metabolic bone disease (MBD) of prematurity is still an important concern. A universal consensus is lacking with regard to the diagnostic criteria and disease management; that is why MBD may go unnoticed resulting in serious complications at the short- and long-term. An appropriate screening in the high risk group of infants is essential. There isn't any radiological method which can be used as an early screening method and evaluating bone health for preterm infants.

This study was designed to evaluate the appropriateness of a new and simple radiological method which could be used to screen MBD in the early period along with the biochemical indicators without causing any burden or risk to the babies and to the NICU. It was planned to perform the opportunistic radiological screening based on the evaluation of bone density measurements using chest X-ray's taken between postnatal 4-8 weeks.

This study included the data collection of preterm infants with a gestational age ≤ 32 weeks who were under care in our NICU at least for 28 days and who had a chest X-ray at a time between postnatal 4-8 weeks during a 5 year period starting from the beginning of 2018. The data was collected through the electronic record system (Nucleus), written records were used when needed. Demographic characteristics of the infants at birth, maternal demographic data, pregestational and gestational diseases, gestational adversities, major comorbidities, some key nutritional data, and serum phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) levels at 4-8 weeks were recorded. MBD was defined according to 2 different approaches: (i) Figueras-Aloy approach defined MBD as a serum ALP level >500 IU/l at postnatal 4-8th week, severe MBD was defined as a serum ALP level >500 IU/l plus a serum P $<4,5$ mg/dl. (ii) Backström approach defined MBD as a serum ALP level >900 IU/l. The chest X-rays belonging to anytime between postnatal 4-8 weeks were transferred from the hospital PACS

system to the Horos system and evaluated by 2 independent radiologists blinded to clinical and laboratory findings of the infants. A total of 14 ROIs (Region of Interest) were extracted from the left and right costal (2,4,6,8), thoracic vertebral (2,4,6,8), and humeral sites, the pixel densities within the ROIs were converted to the numerical values and these values were compared between the infants with and without MBD as an indicator of bone density.

Although the mean bone density measurements at all ROIs were found to be lower in the infants with MBD according both to Figueras-Aloy and Backström approaches, the differences did not reach a statistical significance ($p > 0,05$). The mean overall, costal, thoracic and humeral bone density values in the group with MBD vs without MBD were; $53,4 \pm 40,1$ vs $47,7 \pm 32,7$; $48,9 \pm 37,3$ vs $43,7 \pm 29,7$; $69,1 \pm 53,4$ vs $61,4 \pm 44,7$ ve $39,1 \pm 27,1$ vs $36,4 \pm 24,7$, respectively in the Figueras-Aloy approach ($p = 0,87, 0,94, 0,52$ ve $0,76$, respectively).

The cut-off bone density values with a potential to predict MBD development were shown to have an AUC (area under curve) value between 0.46-0.52, suggesting that they do not seem to have a strong predictive value in this regard.

To our knowledge, this study is the first one attempting to use the “opportunistic radiological screening” method evaluating its appropriateness as a means for screening MBD in preterm infants. Moreover, the manual bone density measurement technique was used for the first time in a study. Although lower bone density measurements were attained in the MBD group at all ROIs without exception, none of the differences was statistically significant. We believe that larger scaled studies are required to determine precisely the efficacy of this method for the MBD screening in preterm infants.

Key words: Alkaline phosphatase, bone mineral density, metabolic bone disease of prematurity, opportunistic screening, ROI

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre bebeğin metabolik kemik hastalığı (MKH), kemik mineral içeriğinin, gestasyon yaşına göre beklenenden daha düşük olması şeklinde tanımlanır, postnatal 3-4. haftalarda gelişmeye başlayan, kemik mineralizasyon eksikliği ağırlaşınca kadar sessiz seyretmesi nedeniyle gözden kaçabilen önemli bir patolojidir. Erken dönemde farkedilmediğinde; kemik kırıkları, solunum zorluğu, ventilatörden ayrılmada güçlük, raşitizm, uzun dönemde kemik yapısında kalıcı yapısal değişiklikler sonucu boy kısalığı gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Hastalık multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olsa da temel neden prematüriteye bağlı olarak kemiğe yoğun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) birikiminin olduğu gebeliğin son trimesterinin kaçırılmasıdır. Primer olarak <32 GH prematürelerin hastalığıdır. Tanı kriterleri konusunda fikir birliği olmadığı için insidansı net bilinmese de, doğum ağırlığı <1500 g bebeklerde %16-32, <1000 g bebeklerde ise %30-60 sıklık bildirilmiştir (1–9).

Tüm bilimsel çalışmalar; MKH tanısı için ilk basamak olarak serum ALP ve P değerlerine bakılmasını önermektedirler (10,11). Kemik sağlığının değerlendirilmesi için biyokimyasal göstergelere ek olarak genellikle uzun kemik grafileri, DEXA ve QUS kullanılıyor olsa da AAP 2013 yılı raporunda, MKH nihai tanısında uzun kemik grafilerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (12).

Prematüre bebeklerde erken dönemde kemik sağlığını gösterecek ve taramada kullanılabilecek bir radyolojik yöntem ise bulunmamaktadır. Direk grafi bulguları kemik mineral yoğunluğunda %20-40 kayıp gerçekleşmeden ortaya çıkmamaktadır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirmesinde altın standart olan DEXA'nın ise radyasyon maruziyeti, stabil olmayan bebeklerin transfer edilme zorluğu, maliyet ve hareket artefaktları nedeniyle prematüre, hatta tüm yenidoğan bebeklerde kullanımı sınırlıdır (13–15).

Bu çalışma erken dönemde kemik yoğunluğu hakkında fikir vererek biyokimyasal belirteçlerle birlikte MKH taramasında kullanılabilecek, bebeğe ve üniteye ek yük getirmeyen yeni ve basit bir radyolojik yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla kurgulanmıştır. ≤32 GH prematürelerde çekilmiş akciğer grafilerinin “fırsatçı radyolojik tarama” yöntemi ile değerlendirilmesi planlanmış, Radyoloji Anabilim Dalı'nın önerisi ile teknik olarak “kemik yoğunluğunun ölçümü (skorlaması)” kullanılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 PREMATÜRİTE TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI

Yüksek riskli yenidoğanlar, ciddi bir akut hastalığın veya kısa ya da uzun dönemde olumsuz bir prognozun gelişebileceği bebeklerdir. Bu kapsamda prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı en başta gelen risk faktörleridir. Gestasyon yaşı annenin son adet tarihinden itibaren olan ve hafta olarak tanımlanan süredir. Gestasyon süresi 37 haftadan küçük olan bebekler prematüre olarak tanımlanır (16).

Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre sınıflama mortalite ve morbidite risklerinin belirlenmesi ve komplikasyonların öngörülebilmesi için önemlidir (16).

Tablo 2.1: Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi (16)

Tanımlama	Gestasyon Haftası
Geç prematürite (Late preterm)	34. haftadan 36 6/7 ye
Orta derecede prematürite (Moderate preterm)	32. haftadan 33 6/7'ye
İleri derecede prematürite (Very preterm)	28. haftadan 31 6/7'ye
Aşırı derecede prematürite (Extremely preterm)	<28 hafta

Tablo 2.2: Doğum ağırlığına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi (16)

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

Prematüre doğum oranı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 verilerine göre dünya genelinde %9.9, tahmini prematüre doğum sayısı ise 13,4 milyondur. Bunların yüzde 85'i 32 ile 37. gebelik haftaları arasında gerçekleşmiştir (17). Ülkemizde 2022 yılında prematüre

doğum oranı T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre yüzde 12,9 ile dünya genelinden daha yüksek saptanmıştır (18).

Prematürite ve komplikasyonları, 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin en sık nedenidir ve dünyada her yıl 1 milyon çocuğun ölümü ile ilişkilidir (Şekil 2.1) (19).

2.2 PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

2.2.1 Tanım ve genel özellikler

Prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH), prematürelerde mineral depolarının azalması sonucunda ortaya çıkan ve neonatal dönemde artan mineral taleplerinin karşılanmaması ile daha da kötüleşebilen kemik mineral yoğunluğunda azalma olarak tanımlanır ve hastalığın tanısına yardımcı olan biyokimyasal belirteçler ve radyolojik bulgularla karakterizedir (3,6,20).

Eskiden prematüre osteopenisi olarak da bilinen MKH günümüzde çoğunlukla sessiz seyrettiği için gözden kaçabilmektedir. Primer olarak <32 gestasyon haftası doğan prematüre bebeklerin problemidir (6). İntrauterin dönemde kemik mineral birikiminin %80'i gebeliğin son trimesterinde gerçekleşir. Hastalık çok faktörlü olsa da temel etken prematüriteye bağlı olarak fetüsün kemiğe yoğun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) birikiminin olduğu bu süreçten mahrum kalmasıdır (6,21).

2.2.2 Epidemiyoloji

Perinatal tıp ve neonatal kritik bakımdaki gelişmelerle prematürelerin, özellikle de ÇDDA ve ADDA bebeklerin sağkalımları artmıştır. Fakat bu prematüre bebeklerin yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlarda da artışa neden olmuştur. Nitekim MKH, bu gelişmelere rağmen hala yaygın bir komplikasyondur (5,9,21–23). Terimler ve tanı kriterlerindeki farklılıklar, MKH'nin gerçek insidansının saptanmasını engeller (9). 1980'lerdeki çeşitli yayınlarda ADDA bebeklerin yaklaşık %50'sinde raşitizm olduğu (2,24,25), sonraki yıllarda, yüksek mineralli beslenmenin kullanılmaya başlanmasıyla bu oran %30'lara düştüğü bildirilmiştir (2,26). Buna karşın, son 10 yıldaki prevalans raporları ADDA ve ÇDDA prematürelerde insidansın %40'a kadar yükseldiğini göstermektedir (2).

Tanıda fikir birliği bulunmadığı ve taramada farklı algoritmalar kullanıldığı için insidansı kesin olarak bilinmemekle beraber güncel raporlarda ÇDDA ve ADDA bebeklerde MKH sıklığı sırasıyla %16-32 ve %30-60 aralıklarında bildirilmektedir (1–3,5–7,21).

2.2.3 Etiyoloji ve risk faktörleri

MKH'nin kökeni çok faktörlü olsa da gelişiminde temel neden fetal kemik mineral birikiminin %80'inin gerçekleştiği gebeliğin son döneminin kaçırılmış olması ve erken neonatal dönemde artan mineral ihtiyaçlarının karşılanamamasıdır. Düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı MKH gelişimiyle en güçlü ilişki gösteren etmenlerdir (3,6–9,11,20).

Hastalığın oluşumunda temel neden olan yetersiz mineralizasyona yol açan ya da ağırlaştıran diğer risk faktörleri antenatal ve postnatal olarak 2 grupta sınıflandırılabilir (Tablo 2.4) (2,3,5–9,11,13,27–39).

Tablo 2.3: Prematürenin MKH için risk faktörleri (2,3,5–9,11,13,27–39)

Antenatal Faktörler	Postnatal Faktörler
• Gestasyon yaşı <32 hafta • Doğum ağırlığı <1500 gr • Besinlerin plasental transferini engelleyen patolojik durumlar (preeklampsi, koryoamniyonit, IUBG) • Annede Ca ve P, D vitamini eksikliği • Son trimesterde fetüsün hızlı büyümesi • Gebelikte uzun süreli MgSO₄ kullanımı	• Anneye Ait • Emziren anneye yeterli Ca, P, D vitamini desteğinin yapılmaması • Bebeğe Ait • Yetersiz Ca, P, D vitamini alımı • Aşırı sıvı kısıtlaması • MEB'e geç başlanması • Anne sütü güçlendirmesine geç başlanması • 4 haftadan uzun süren PB • NEK • Kronik AC hastalığı/BPD • Karaciğer veya böbrek hastalıkları, kolestaz • Kemik yıkımına sebep olan ilaçlar (loop diüretikleri, glukokortikoidler, Metilksantinler) • Uzun süreli fenobarbital, fenitoin kullanımı • İmmobilizasyon

2.2.4 Klinik bulgular ve seyir

Klinik bulgular genellikle yaşamın 5 ila 11. haftaları arasında yani biyokimyasal bulgulara göre daha geç ortaya çıkar. Günümüzde hastalık çoğu zaman sessiz seyreder ve bazen de hiç tanı alamaz. Fakat, rikets gibi ağır bir tablo da oluşturabilir. Etkilenen yenidoğanlarda megasefali, kraniotabes, frontal çıkıntı, sütürlerin ayrılması, geniş fontanel, kostokondral kalınlaşma, hipotoni ve bombe bir karın olabilir. MKH, prematüre yenidoğanların yaklaşık %10'unda kaburgalarda ve uzun kemiklerde çoklu patolojik veya spontan kırıklarla ortaya çıkabilir ve bebekler elle tutulduğunda ağrı ve kırık bölgesinde şişlik, hassasiyet ve deformite ile kendini gösterebilirler (21,27). Kostalardaki yumuşama ve kırıklar göğüs duvarında aşırı bir kompliyans ve dengesizliğe, solunum yükünün artmasına böylece solunum sıkıntısının gelişmesine yol açar. Bu bebeklerde uzun süreli ventilatör gereksinimi olabilir ya da ventilatörden ayrılmada zorluk yaşanabilir (13,27,40,41).

MKH atlanırsa, kemik yapısında kalıcı bir değişikliğe yol açabilir ve büyüme geriliğine neden olabilir (42). Uzun dönem takip sonuçlarını bildiren çalışmalar ve vaka serileri, süt çocukluğu döneminde raşitizm bulguları (43), okul çağında vertebral kemik yoğunluğu ve mineral içeriğinde azalma ve kırık öyküsü (41), genç erişkinlik döneminde femur boynu kemik yoğunluğunda azalma (44) ve erişkinlik döneminde osteoporoz (45) gelişebileceğini göstermiştir.

2.2.5 Tanı

Prematürenin metabolik kemik hastalığına özgül tanı yöntemi yoktur. Hastalık çoğu zaman sessiz seyreder ve bazen de hiç tanı alamaz. Klinik bulgular genellikle biyokimyasal veya radyolojik bulgularından sonra ortaya çıkar. Bu yüzden de MKH gelişimi açısından riskli olan bebeklerin taranması gerekmektedir (13).

MKH teşhisi; çeşitli biyokimyasal belirteçlerin, radyolojik ve ultrasonografik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır (13).

2.2.5.1 Biyokimyasal belirteçler

Serum biyokimyasal belirteçleri: MKH tanısı, esas olarak, kemik döngüsünün serum biyokimyasal belirteçlerinin değerlendirilmesi ile konur. Bu belirteçler mineral eksikliğinin (yaşamın 3. haftasında) erken tespit edilmesini sağlarlar. Ancak Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, 1-25 (OH) vitamin D ve osteokalsin (OC) gibi kemik metabolizması belirteçlerinden hiçbirisi tek başına MKH'ye özgü değildir (13).

Kalsiyum: MKH'de serum kalsiyumu normal veya yüksek olabilir. Bu yüzden MKH taramasına uygun değildir (14).

Fosfor: Hipofosfatem, doğumdan 7-14 gün sonra ortaya çıkan, bozulmuş mineral metabolizmasının en erken belirticidir (13). Hipofosfatem, MKH tanısında %100 duyarlılık ve %94 özgüllük ile Ca/P metabolizmasındaki bozukluğun göstergesidir (21). Ortalama gestasyon yaşı 30,3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1490 g olan bir grup prematüre bebekte serum P düzeyinin 5,6 mg/dl'den (<1,8 mmol/L) daha düşük olması ile radyolojik olarak belirgin rikets bulguları bulunması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10).

Alkalen Fosfataz: Serum ALP düzeyleri kemik için bir turnover belirticidir, aktif kemik metabolizmasını gösterir. Bir karaciğer patolojisi bulunmadığı sürece kemik izoenziminin özel olarak ölçülmesine gerek yoktur (13,14,20). ALP, doğumdan sonraki ilk 2 ila 3 haftada fizyolojik olarak hafif derecede yükselir; MKH tanısı yalnızca mineral eksikliğine ALP'de daha fazla yükselme eşlik ettiğinde dikkate alınır. Kolestaz,

enfeksiyonlar, bakır eksikliği ve diğer ilgili faktörlerin de ALP artışına neden olabileceği, çinko eksikliği veya glukokortikoid kullanılmasının ise ALP yanıtında azalmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (14).

Tüm bilimsel çalışmalar; MKH tanısı için ilk basamak olarak serum ALP ve P değerlerine bakılmasını önermektedirler (10,11,17,22,41,42,46,47).

DEXA ile bakılan KMY ile serum biyokimyasal düzeylerinin arasındaki korelasyonun değerlendirildiği bir çalışmada serum ALP'nin 900 IU/L'den yüksek ve serum fosforu 5,6 mg/dl'den ($<1,8$ mmol/L) düşük olduğunda MKH tanısı için %100 duyarlılık ve %71 özgüllük saptanmıştır (10). ALP ve P belirteçlerinin beraber değerlendirildiği, gebelik yaşı ≤ 31 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1.500 g olan prematüre bebeklerde taburculuk sırasındaki kemik yoğunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada MKH teşhisi için en iyi eşik değerler ALP için 500 U/L ve P için 4,5 mg/dl olarak bulunmuştur (11).

Parathormon (PTH): PTH hipokalsemiye yanıt olarak salgılanır. Yüksek PTH düzeyleri bir yandan kemikten Ca rezorpsiyonu, böbrek ve bağırsaktan Ca emilimini artırarak serum düzeyini yükseltirken, diğer yandan idrarla P kaybına ve hipofosfatemiyeye neden olur (14,20). Yüksek PTH düzeyleri çoğunlukla MKH gelişimine işaret eder. Yüksek PTH düzeyleri yalnızca sekonder hiperparatiroidizmi göstermekle kalmaz, aynı zamanda böbrek tübüler fosfat emilimi (TRP) ile beraber kullanıldığında hipofosfateminin altta yatan nedenini ayırt edebilir. Yüksek PTH ile birlikte düşük bir TRP, Ca eksikliğine işaret ederken, düşük veya normal PTH ile birlikte yüksek bir TRP, P eksikliğini gösterir (11).

Diğer serum belirteçlerinden 25(OH) vitamin D ve osteokalsin (OC) MKH için tanısal gösterge olarak kullanılamazlar (14,48).

Üriner Biyokimyasal Belirteçler: Şu anda MKH tanısı için idrar biyokimyasal indekslerinin tek başına kullanılması önerilmemektedir (49).

2.2.5.2 Görüntüleme yöntemleri

AAP, doğum ağırlığı <1000 g olan prematürelerin %10-20'sinde mevcut beslenme uygulamalarına rağmen radyografik olarak tanımlanmış raşitizm bulguları olduğunu, MKH nihai tanısı için genellikle el bileği, diz veya göğüs grafilerinin değerlendirilmesinin gerektiğini rapor etmiştir. Kemik durumu QUS veya DEXA ile değerlendirilebilir fakat rutin kullanım önerilmemiştir. Radyolojik raşitizm kanıtı olan prematüre bebeklerin bulgularının 5 ila 6 haftalık aralıklarla radyografi ile yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir (12).

Kemik grafileri: Standart radyolojik yöntemlerden uzun kemik grafileri ve humerus, klavikula, servikal vertebra ve kostalardaki anormallikleri ortaya koyan göğüs radyografileri ile MKH değerlendirilebilir (12). Koo ve ark.ları radyolojik değişiklikleri 3 evreye ayırır (50). Ancak grafilerde, kemik mineral içeriğinde %20 - 40 kayıp oluncaya kadar bir değişiklik saptanamaz. Bu nedenle her ne kadar kemik grafileri MKH tanısı için oldukça spesifik olsa da erken tanı için uygun değildir (13,14).

Cift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi (DEXA): KMY değerlendirmesi için kullanılan osteoporoz tanısında altın standart kabul edilen prematüre bebeklere uyarlanabilen bir tekniktir. Kemik kalsiyum içeriğini g/cm² hidroksiapatit olarak ifade eder. Gebelik yaşı 32 haftadan küçük prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada; taburculukta DEXA ile değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) >0.068 g/cm² ise MKH gelişim riskinin düşük olduğu saptanmıştır (13,14).

Kemiğin üç boyutlu değil, yalnızca iki boyutlu alan yoğunluğunu yansıtabilir (13,14). Ayrıca kemik geometrisini değerlendirme yeteneği sınırlıdır ve ayrı ayrı kortikal ve trabeküler kemik değerlendirmeleri sağlayamaz (51). Ayrıca yenidoğan bebekler için sağlam, güvenilir etnik ve cinsiyete özgü normogramları yoktur (52).

DEXA taramalarının bebeklerde sınırlamaları vardır. Bunlara; hareket artefaktları, maliyet, radyasyona maruz kalma ve YYBÜ'den DEXA ekipmanına ulaşım örnek gösterilebilir. Bu pahalı ekipman her merkezde mevcut değildir. Ayrıca prematürelerde daha fazla olmak üzere yenidoğan bebekler için yeterli referans değerleri sınırlıdır. Bu yöntemin prematüre bebeklerde kullanılması zordur çünkü stabil olmayan veya hasta bebeklerin cihaza transferi uygun değildir, genellikle yanlarında ek tıbbi ekipman bulunur ve görüntülemenin tamamlanabilmesi için bebeklerin sedasyon alması gerekir. Bu endişeler aynı zamanda seri taramaların tekrarlanabilirliğini de sınırlamaktadır (15).

Kantitatif ultrasonografi (QUS): kemik sağlığını ölçmek için kullanılan geleneksel yöntemlere alternatif olarak geliştirilmiştir (53). Radyasyon içermeyen, kolay taşınabilen, DEXA'dan daha basit ve daha ekonomik bir yöntemdir (54). İki parametreyi değerlendirir: ses hızı (SOS) ve kemik iletim süresi (BTT). Kemik yoğunluğunun ve kuvvetinin artmasıyla SOS artar ve BTT azalır (13).

QUS, günümüzde yetişkinlerde osteoporoz tanısında yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bebeklerde ve çocuklarda kullanımı çalışmalarla sınırlıdır (55). MKH için geçerli QUS eşik değerleri yoktur. MKH klinik akışında QUS'un iyi tanımlanmış ve kesin bir

kullanımına sahip olması için belirli QUS cihazlarına ve parametrelerine özgü eşiklerin belirlenmesi ve geniş çapta çalışmalarla bunların doğrulanması gerekir. Şu anda tedaviye başlama kararı verme veya takip için tek başına QUS önerilmemektedir (54).

Yeni yöntemler: Fırsatçı radvolojik tarama

Yetişkinlerde osteoporoz gibi metabolik kemik hastalığı riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde umut verici bir strateji, DEXA dışındaki görüntüleme yöntemleriyle fırsatçı taramadır. Bu yaklaşım, hastayı ek maliyet, zaman veya radyasyona maruz bırakmadan, başka klinik amaçlar için çekilmiş BT, MR ve direk grafilerin kullanılmasıdır (56).

Erişkinlerde yapılmış çalışmalar:

- a) Fırsatçı taramada ilk olarak BT kullanılmıştır. Hastaların başka amaçlarla çekilmiş BT'lerinde kemik dokusu üzerinde belirlenen ROI içindeki kemik yoğunluğu DEXA KMY'leri ile karşılaştırılmıştır. Genel olarak yüksek korelasyon saptanmıştır (57–60).
- b) Kemik grafileri: Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, kemik grafileri daha sık çekilmektedir, daha düşük radyasyon maruziyetine neden olur ve genellikle daha uygun maliyetlidir (61). Çeşitli çalışmalarda direkt grafilerde osteoporoz fırsatçı taraması için kullanılan ölçümler:

- Kortikal kemik kalınlığı ölçümü (62–64).

O'mara ve ark.ları yaptıkları çalışmada 43 katılımcının el grafilerini ve DEXA taramalarını değerlendirmiştir. 2. metakarpal (2MCP) kemiğin intramedüller boşluğunun toplam kortikal çapına oranı (kortikal kemik kalınlığı) olası bir tanı belirteci olarak kullanılmıştır. Çalışmada 2MCP'de %50,8'lik bir kesme değeri osteoporozu %84 duyarlılık ile öngörmüştür (64). Schreiber ve ark.ları ile Patel ve ark.larının çalışmaları da osteoporozu öngörmede benzer sonuçlar vermiştir (62,63).

- Kortikal kemik indeksi (CTI) (65,66)

Hadidi ve ark.ları, grafilerden elde edilen kortikal kemik indeksi (CTI), DEXA KMY ile karşılaştırmıştır. DEXA T skoru yüksek olanların CTI değerleri ($0,56 \pm 0,07$), düşük olanlara göre ($0,51 \pm 0,08$) anlamlı derecede daha yüksek ($p = 0.027$) bulunmuştur (65). Sah ve ark.larının çalışması da osteoporotik hastaları ayırmada benzer sonuçlar vermiştir (66).

- Kemik yoğunluğu tahmini

Wang ve ark.ları yapay zeka kullanarak makine öğrenimi ile kemiklerden otomatik olarak 14 ROI (sağ/sol klavikulada ve kosta laterallerinde) çıkartmış ve ROI içindeki yoğunluğa göre KMY tahmini yapmışlardır. DEXA görüntülemesi yapılmış olan 13.719 hastanın aynı dönemde çekilmiş göğüs grafileri kullanılmış. Bu değerler DEXA KMY ile yüksek bir korelasyon (lomber 1'de r-değeri 0,889) göstermiş ve osteoporoz teşhisi için yüksek bir AUC puanı (lomber 1'de 0,963) elde edilmiştir (56).

Kanada Sağlık Bakanlığı makine öğrenimi tabanlı fırsatçı bir tarama aracı olan Rho'yu (16 Bit, Toronto, Kanada) tıbbi bir cihaz olarak lisanslamıştır. Rho, bir kurumun ağına kurulduğunda DICOM standardını kullanarak PACS'a bağlanır. Uygun röntgenleri otomatik olarak algılar ve analiz eder. 1'den 10'a kadar bir puanlar; puan ne kadar yüksekse, hastanın KMY'sinin düşük olma olasılığı da o kadar yüksektir. Rho, düşük osteoporoz tarama oranlarının iyileştirilmesini sağlamıştır (67).

Bilbily ve ark.larının Rho sistemi ile yaptığı bir çalışmada DEXA KMY'si bilinen toplam 62.023 hastanın aynı tarihlerde çekilmiş direk grafileri değerlendirilmiştir. Rho, direk grafilerden osteoporozu fırsatçı bir şekilde tarayabilmiştir (67).

Prematüre bebeklerde yapılmış çalışmalar

- Kemik grafilerinde kortikal kemik kalınlığı ölçümü

Erişkin çalışmalarını izleyen Tokuriki ve ark.ları prematüre bebeklerde kortikal kemik kalınlığını değerlendiren bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada ÇDDA'lıklı 27 prematüre bebeğin humerus kortikal kemik kalınlık (CBT) değerlerindeki değişimin, biyokimyasal veriler ve bebeklerin özellikleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Humerus CBT, doğumda ve postmenstrüel 27-28, 31-32 ve 36-44. haftalarda göğüs radyografilerinden ölçülmüştür. CBT değerleri azalan grupta serum ALP düzeylerinin, azalmayan gruba oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$) (68).

- Kemik grafilerinden kemik yoğunluğu tahmini

Liu ve ark.ları (69) kritik bakıma ihtiyacı olan prematüre bebeklerde kemik yoğunluğunu araştırmak için göğüs grafilerinden humerusun makine öğrenimi ile segmentasyonunu yaparak bu bölgeden KMY tahmininde bulunmuşlardır. Humerus; alt, orta ve üst kesitlerde ayrı ayrı olarak değerlendirilmiş, her kesitin ortalama parlaklığı ile KMY tahmin edilmiştir. Çalışmada ortalama parlaklığın DEXA'daki KMY gibi tahmin edilmesi için direkt grafilerde DEXA kalibrasyon fantomu kullanılmıştır. Göğüs grafilerinde

humerusun alt-orta ve üst olmak üzere üç bölgesinin ortalama parlaklığının (kemik dokunun piksel yoğunluğu) denk geldiği fantom bölgesine göre KMY tahmin edilmektedir. Ayrıca yumuşak dokuların parlaklığa etki edebileceği düşünülerek yumuşak doku düzeltilmesi de yapılmıştır.

Prematürelerde bu yöntemi denemeden önce yöntemin doğruluğunu değerlendirmek için yetişkinler üzerinde ön çalışma yapılmıştır. Yumuşak doku düzeltilmeli tahmini KMY'ler ile DEXA ile elde edilen KMY'ler arasında yüksek bir pozitif korelasyon (korelasyon katsayısı 0,9799) saptanmıştır (69).

2.2.6 Tarama ve monitörizasyon

MKH gelişimi açısından risk altında olan prematüre bebeklerin taranması ve izlenmesi çok önemlidir. Bununla birlikte, ne zaman başlanması, hangi göstergelerin kullanılması ve ne sıklıkta yapılması gerektiği konusunda hala bir uzlaşma yoktur. AAP, MKH taramasının doğumdan sonraki 4-5. haftalarda uygulanmaya başlanmasını önermektedir (12). Taramada kullanılan testler önceki bölümlerde bahsedilen biyokimyasal parametreler (ALP, P, Ca, PTH, TRP, 25(OH)D) ve görüntüleme yöntemlerini içerir (13,70).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir ankette neonatolog ve pediatrik endokrinologlar arasında MKH taraması ve monitörizasyonunda uygulama farklılıkları olduğu görülmüştür. Serum ALP ve P seviyeleri neredeyse tüm neonatologlar tarafından tarama, tanı ve monitörizasyon için kullanılmaktadır. Endokrinologların ise bu iki testin dışında plazma PTH seviyelerini ve radyografik değişiklikleri de kullandığı saptanmıştır (4).

AAP Konsensus Raporu (12); risk faktörleri, enteral beslenme, Ca ve D vitamini alımı ve biyokimyasal testler konusunda rehberlik etse de, MKH'nın erken saptanması ve tedavisi için daha ayrıntılı bir tarama algoritmasına ihtiyaç vardır.

Önerilen farklı tarama algoritmaları mevcuttur (6,13,70). Faienza ve ark.larının önerdiği tarama algoritması aşağıda özetlenmiştir:

Tarama 4-6. haftalarda; doğum ağırlığı <1500 g, gebelik yaşı <28 hafta olan, >4 hafta PB alan, güçlendirilmiş anne sütü alamayan ve diüretik, kortikosteroid gibi kemik gelişimini olumsuz etkileyen ilaçlar kullanan bebeklerde başlatılır ve 2 haftada bir tekrarlanır. İlk olarak Ca, P, ALP, TRP bakılır. Anormal sonuç varlığında QUS uygulanır, PTH ve 25(OH)D düzeyleri istenir. Sonuçlara göre mineral tedavisi yapılır. Ca, P, ALP, PTH, TRP, Ca^{25}/Cr^{25} belirteçleri 1-2 haftada bir kontrol edilir (13).

2.2.7 Korunma ve tedavi

MKH gelişimini önlemek için daha önce bahsi geçen postnatal risk faktörlerinden kaçınılmalıdır. ÇDDA bebeklerde birincil korunma olarak; yeterli ve doğru bir beslenme, özellikle de yeterli Ca, P, Mg ve D vitamini desteğinin sağlanması, mineral birikimini düşüren ve kemik rezorpsiyonunu artıran ilaçların kullanımından kaçınılması şeklindedir. Yüksek riskli bebekler 4. haftadan başlanarak taranmalı, biyokimyasal göstergeler iki haftada bir tekrarlanarak 6. aya kadar izlem yapılmalıdır (6,13,70).

Parenteral beslenme (PB) ile uygun kalsiyum ve fosfat alımı sağlanmalı, enteral beslenmeye geçiş sırasında artırılmalı ve tam enteral beslenme sırasında sürdürülmelidir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve AAP'nin parenteral ve enteral Ca, P ve D vitamini alımına ilişkin en güncel önerileri Tablo 2.5'de yer almaktadır (12,71–73).

Tablo 2.4: Ca, P ve D vitamini alımına ilişkin ESPGHAN ve AAP önerileri (12,71–73)

	Kalsiyum mg/kg/gün	Fosfor mg/kg/gün	D vitamini
Parenteral alım			
<u>ESPGHAN 2018</u>			200-1000 IU/gün
İlk günlerde	32-80	31-62	
Daha sonra	64-140	50-108	
<u>AAP 2013</u>	75-100	50-80	
Enteral alım			
<u>ESPGHAN 2022</u>	120-150	68-115	400-700 IU/kg/gün (<1000)
<u>AAP 2013</u>	150-220	75-140	200-400 IU/gün

PB torbalarındaki kalsiyum ve fosfatın çözünürlüğü ısıdan, amino asit, glikoz ve lipid konsantrasyonlarından ve çözeltinin pH'ından etkilenmektedir (13). PB için uygun bileşikleri seçerken, Ca katyonlarının inorganik fosfat anyonlarıyla çökeltme potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır (71,74). PB'nin ilk günlerinde, postnatal hipofosfatemi ve hiperkalsemiyi önlemek için molar Ca:P oranının 1'in altında (0.8-1) tutulması önerilmektedir (71,74–76). İlk günlerden sonra önerilen oran ise 1,3 civarındadır (71,77).

Enteral beslenen prematüre bebeklere hemen 400 IU/gün D vitamini başlanmalıdır (12). Anne sütünün protein ve mineral içeriği prematürelerin artmış ihtiyaçlarını karşılayamaz. Bu yüzden güçlendirilmesi gerekmektedir. ESPGHAN Beslenme Komitesi

(78), Milano EMBA/ESPGHAN/AAP Uzman Konsensusu (79,80), EMBA Çalışma Grubu (81) bireysel güçlendirme yapılmasını önermektedir. Bireysel güçlendirme günümüzde 2 yöntemle uygulanır (82): ayarlanabilir (adjustable=ADJ) güçlendirme (83) ve hedefli (targeted) güçlendirme (84,85). Anne sütü ya da donör anne sütü olmayan bebekler için ise, protein ve mineral içeriği standart mamalardan daha zengin olan prematüre mamaları kullanılmalıdır.

Tedavinin ikinci aşaması, tarama sonuçlarına göre mineral ve gerekirse D vitamini takviyesidir. Fosfor düzeyi <4 mg/dl ise fosfat takviyesi yapılmalıdır (6). Önerilen bir yaklaşım (6), tarama sonuçlarına göre ALP yüksek, PTH yüksek, TRP düşük ve P düşükse Ca ve gerekirse D vitamini takviyesi yapılmasıdır. Diğer yandan ALP yüksek, ancak PTH normal veya düşük, P düşük ve TRP yüksek ise eksik olan fosfattır. Fosfat ve gerekirse vitamin D desteği yapılır.

Taburculuktan 2-4 hafta sonra tarama testleri tekrarlanmalı ve ALP değerleri 800-1.000 IU/L'den yüksekse mineral takviyesi gereklidir (86). Taburculuk sonrası prematüre maması veya anne sütü güçlendirmesi, postkonsepsiyonel yaş 40-52 hafta veya düşük büyüme hızı varlığında 6 aya kadar endikedir. D vitamini desteği devam edilmelidir (13).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Helsinki Deklarasyonu uyarınca, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 29.08.2024 tarihinde, 836 numaralı karar numarasıyla izin alınarak başlanmıştır.

Bu araştırma için Uzm. Dr. Çağla Uçar Ayoğlu ve Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu tarafından MKH sıklığını, şiddetini ve ilişkili risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılmış tez çalışmasında (2023) yer alan kohort değerlendirildi (87). Bu çalışmada, 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) en az 28 gün yatmış, doğum haftası ≤ 32 olan ve postnatal 4 ila 8. haftaları arasında serum ALP ve P değeri ile değerlendirilebilir göğüs grafisi bulunan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma erken dönemde kemik yoğunluğu hakkında fikir vererek biyokimyasal belirteçlerle birlikte MKH taramasında kullanılabilecek, bebeğe ve üniteye ek yük ve risk getirmeyen yeni ve basit bir radyolojik yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla kurgulandı. Bu amaçla çekilmiş akciğer grafileri “fırsatçı radyolojik tarama” yöntemi ile değerlendirildi, teknik olarak “kemik yoğunluğunun ölçümü (skorlaması)” kullanıldı.

3.1 ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Araştırmamıza 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi YYBÜ'mizde en az 28 gün yatarak takip ve tedavi edilmiş gestasyon yaşı ≤ 32 hafta prematüre bebekler dâhil edildi. Bunlardan postnatal 4 ila 8. haftalar arasında direk grafisi ve serum ALP ve P değerleri olmayan bebekler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.2 VERİLER

3.2.1 Retrospektif veri toplanması

Bu veriler hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden (Nucleus®) elde edildi.

- Bebeklerin doğumdaki özellikleri (cinsiyeti, doğum haftası, doğum ağırlığı, IUBG, SGA varlığı), antenatal steroid tedavisi alıp almadığı,
- Annelerine ait demografik, gebelik öncesi bilgiler (anne yaşı ve kronik hastalıkları),
- Gebelikte geçirilen hastalıkları (gestasyonel hipertansiyon, GDM, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gebelik kolestazi, EMR, oligohidroamnios, koryoamniyonit, plasenta yerleşim anomalileri, plasental yetmezlik, servikal yetmezlik ve varsa diğer patolojik durumlar),
- Bebekte gelişmiş olan major morbiditeler (NEK, BPD, İVK),
- Bebeğin beslenme uygulamaları ve bilgileri (PB süresi, MEB başlangıç günü, YYBÜ'de ağırlıklı olarak (enteral alımın ≥ 75) anne sütü veya mama kullanımı, anne sütü güçlendirmesi başlangıç günü, süresi ve güçlendirme tipi: standart, adjusted
- Bebeğin yatış süresi, taburculukta EUBK varlığı
- Postnatal 4-8. haftadaki ALP ve P değerleri,

3.2.2 Fırsatçı radyolojik tarama ile elde edilen yeni veriler

- Postnatal 4-8. haftalar arasında çekilmiş akciğer grafilerinden 14 ROI seçilerek elde edilen kemik yoğunluğu değerleri

3.3 MKH TANISI ve SINIFLAMASI

Çalışmamızda, MKH tanısı ve sınıflaması için iki farklı yaklaşım ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Figueras - Aloy ve ark.larının (11) yaklaşımı;

- MKH: Postnatal 4. ve 8. haftalar arasında ALP değerinin >500 IU/l
- ❖ Hafif MKH: ALP >500 IU/l ve P $\geq 4,5$ mg/dl
- ❖ Şiddetli MKH: ALP > 500 IU/l ve P $< 4,5$ mg/dl olarak tanımlandı.

Backström ve ark.larının (10) yaklaşımı;

- MKH: Postnatal 4. ve 8. haftalar arasında ALP değerinin >900 IU/l

3.4 FIRSATÇI RADYOLOJİK TARAMA YÖNTEMİ

Kemik yoğunluğu ölçümü tekniği

Çalışma grubumuzdaki prematüre bebeklerin postnatal 4-8. haftalar arasında çekilmiş akciğer grafileri hastanemiz PACS sisteminden Horos v3.3.6 (<https://horosproject.org/>) programına yüklendi. Bu grafiler bebeklerin kliniğine ve laboratuvar bulgularına kör olan deneyimli 2 radyolog tarafından bu medikal yazılım programı kullanılarak birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. Sağ ve sol 2,4,6,8. kostalar ve torakal vertebralarda, sağ ve sol humerusta toplam 14 ölçüm alanı belirlendi ve görüntü üzerindeki her bir ölçüm alanına ROI (region of interest) aracı kullanılarak eşit boyutta imleçler yerleştirildi. Bu ROI'ler içindeki piksel yoğunlukları sayısal veri olarak ifade edildi. MKH olan ve olmayan bebeklerde ortalama kemik yoğunluğunu ifade eden bu değerler karşılaştırıldı.

3.5 DİĞER TANIMLAMALAR

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebeliğin yaygın bir tıbbi komplikasyonu olup “gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen herhangi bir derecede glikoz intoleransı” olarak tanımlanmaktadır (88).

Erken membran rüptürü (EMR): Gebeliğin herhangi bir döneminde fetal zarların doğumdan 18-24 saat önce yırtılması durumudur.

Gestasyonel hipertansiyon (GHT): 20 haftalık gebelikten sonra uç organ disfonksiyonu belirtileri olmaksızın yeni başlangıçlı hipertansiyondur (89).

Preeklampsi/Eklampsi/HELLP sendromu: Preeklampsi, normotansif bir gebede gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen hipertansiyona proteinüri veya trombositopeni, böbrek yetmezliği ve bozulmuş karaciğer enzimleri tablolarından birinin eklenmesidir. Preeklampsiye konvülziyonların da eşlik etmesi eklampsidir. Şiddetli preeklampsi tablosunun eklampsiye dönüşmesi ile birlikte sistemik kapiller endotelial hasar sonucu hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni tablosu HELLP Sendromu olarak tanımlanmaktadır (89).

Gebelik kolestazı: Gebelikte gelişen, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinin artış gösterdiği intrahepatik kolestaz olarak tanımlandı.

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

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

Antenatal steroid tedavisi: Antenatal kortikosteroidler günümüzde yenidoğan ve sonraki dönemlerde preterm doğuma bağlı gelişebilecek olası olumsuz sonuçların azaltılması amacıyla uygulanmaktadır. Gebeliklerinin 24 - 33⁶ haftaları arasında ve 7 gün içerisinde preterm doğum riski ile karşı karşıya kalan hastalara çeşitli protokollerle uygulanan antenatal kortikosteroidlerin, neonatal morbidite-mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 24 saat arayla 12 mg betametazonun tamamlandığı bebekler “komplet”, tek dozun yapılabildiği bebekler “inkomplet” olarak tanımlandı.

Demografi ve büyüme ilişkin veriler

Gestasyon haftası (GH): Son adet tarihine (SAT) göre belirlenmektedir. SAT bilinmeyen veya USG ölçümleri ile SAT arasında >2 hafta fark olan bebeklerde Ballard skorlaması uygulanarak karar verilmiştir.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK): İUBG, in utero büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsü tanımlayan prenatal bir tanıdır.

Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı (EUBK): taburculuktaki antropometrik ölçümlerin (vücut ağırlığı başta olmak üzere, boy ve baş çevresi) standart büyüme eğrilerine göre <10 persentil olmasıdır.

İntraventriküler kanama (İVK): İntraventriküler kanama, Volpe'ye göre tanımlandı (90).

Nekrotizan enterokolit (NEK): Nekrotizan Enterokolit, Bell ve arkadaşlarına göre tanımlandı (91).

Bronkopulmoner displazi (BPD): Bronkopulmoner displazi tanısı ve şiddeti, Türk Neonatoloji Derneği BPD Çalışma Grubu'nun önerileri temel alınarak belirlendi (Şekil 3.1) (92).

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

Şekil 3.1: BPD tanısı ve sınıflandırılması (92)

Sepsis: Sepsis ile uyumlu klinik bulguları olan bebeklerden; kan/BOS kültüründe üreme olanlar “Kültür kanıtlı sepsis”, kültürde üremesi olmayanlar “Klinik sepsis” olarak tanımlandı.

3.6 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 (71,72) 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 alım miktarı 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 <10 mg/dl ise protein desteğinde bir üst düzeye, >16 mg/dl ise bir alt düzeye geçilmektedir. Hedef BUN düzeyine (10-16mg/dl) ulaşılmış ise uygulamada değişiklik yapılmamaktadır (82,84). Enteral beslenmeye geçildiğinde 400 Ü vitamin D desteği yapılmaktadır (12).

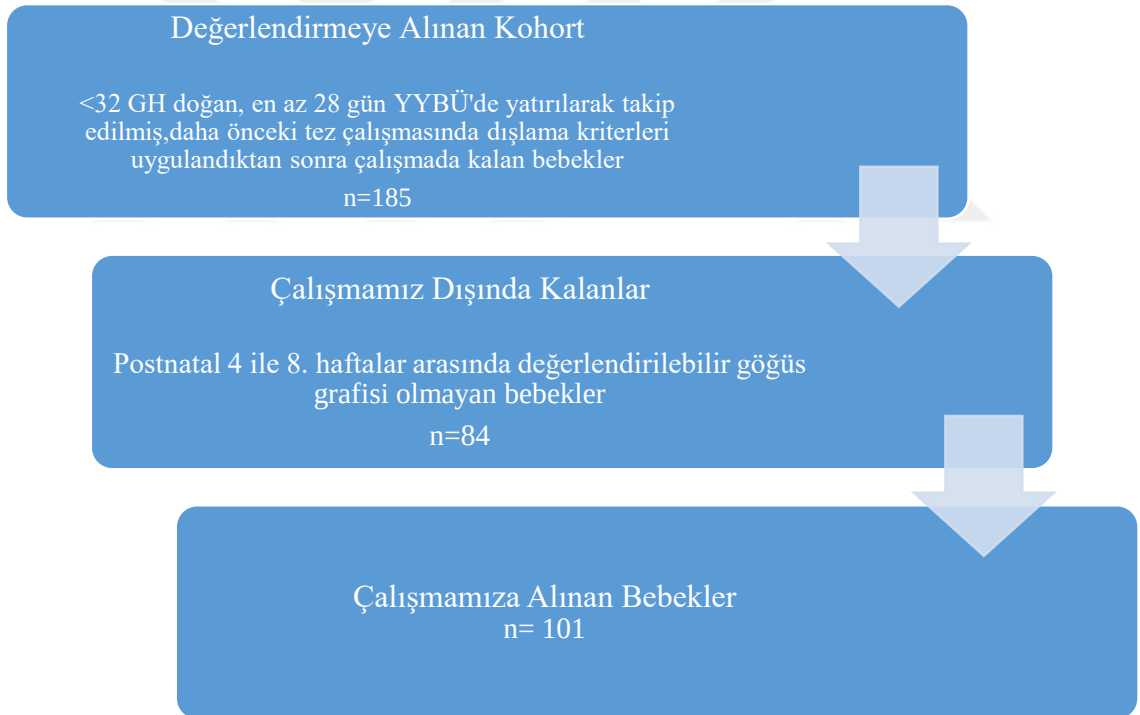
3.7 İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ

Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Radyolojik tarama testinin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirerek öngörüsünü belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanıldı. Eğrinin altında kalan alan (AUC – Area Under the Curve), testin rastgele tahminlerden ayırt edici başarısını gösterme amacıyla kullanıldı.

4 BULGULAR

Bu araştırma için Uzm. Dr. Çağla Uçar Ayoğlu ve Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu tarafından MKH sıklığını, şiddetini ve ilişkili risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılmış tez çalışmasında (2023) yer alan kohort değerlendirilmiştir: 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi YYBÜ'mizde en az 28 gün yatarak takip ve tedavi edilmiş, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebekler. Bu kohorttaki 185 prematüre bebek taranarak, postnatal 4 ila 8. haftalar arasında akciğer grafisi olmayan 84 bebek çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Şekil 4.1'de çalışmamızın akış şeması verilmiştir.



Şekil 4.1: Çalışma Akış Şeması

Bu bölümde yer alan ilk 5 tabloda çalışma grubumuzun genel özellikleri, beslenme verileri, major morbiditeler ve taburculuktaki özellikler ele alınmaktadır. Tablo 4.1 bebeklerin ve annelerinin demografik özelliklerini ve antenatal steroid kullanımını göstermektedir.

Tablo 4.1: Demografik Özellikler ve Antenatal Steroid Kullanımı

Değişkenler (n=101)		Ort.±SS	Medyan	Min-Max
Anne Yaşı		30,7±6.0	31,0	20,0-47,0
Gestasyon Haftası		27,4±2,1	27,6	22,4-32,0
Doğum Ağırlığı (gr)		938,8 ±267,7	910,0	488,0-1645,0
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	52	%51,5	
	Kız	49	%48,5	
SGA		17	%16,8	
IUBK		20	%19,8	
Antenatal Steroid	Uygulanmamış	50	%49,5	
	I Doz	19	%18,8	
	II Doz	31	%30,7	
	III Doz	1	%1,0	

Tablo 4.2'de gebeliğe ait patolojiler (uterus, amniyon sıvısı ya da plasentaya ilişkin patolojiler) ile maternal hastalıkların (pregestasyonel, gestasyonel) sıklığı yer almaktadır.

Tablo 4.2: Gebelikte gelişen patolojiler, annenin kronik ve gestasyonel hastalıkları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik Patolojisi n: 30 (%29,7)	EMR	12	%11,9
	Koryoamniyonit	5	%5,0
	Dekolman	4	%4,0
	Plasenta previa	3	%3,0
	Oligohidroamniyoz	2	%2,0
	Servikal yetmezlik	2	%2,0
	Anhidramniyoz	2	%2,0
Maternal Hastalık n: 42 (%41,6)	Preeklampsi	33	%32,7
	Hipotiroidi	6	%5,9
	Hipertansiyon	3	%3,0
	GDM	2	%2,0
	Diğer	6	%5,9

*Uterus, plasenta ve amniyon sıvısına ait patolojiler

** Bazı annelerin birden fazla maternal hastalığı bulunmaktadır

*** HELLP sendromu, kolestaz, obezite, epilepsi, hidronefroz, esansiyel tromboz

Tablo 4.3: Beslenmeye ilişkin veriler ve D vitamini başlangıcı

		Ort.±SS	Medyan	Min-Maks
MEB başlangıç günü)		2,6±3,5	1,0	0,0-23,0
TPN aldığı süre (gün)		22,3±15,3	17,0	1,0-80,0
		Sayı (n)		Yüzde (%)
Beslenme	Anne Sütü	72		%71,3
	Mama	13		%12,9
	Karışık	16		%15,8
		Ort.±SS	Medyan	Min-Maks
Güçlendirme başlangıcı (gün)		21,0±12,7	16,0	5,0-72,0
Güçlendirme süresi (gün)		49,9±31,5	44,0	2,0-158,0
		Sayı (n)		Yüzde (%)
Güçlendirmenin türü	Standart (STD)	37		%36,6
	Adjustable (ADJ)	62		%61,4
	Bilgi yok	2		%2,0
D vitamini başlangıcı	Zamanında	67		%66,3
	Geç	34		%33,7

Tablo 4.3, beslenme ve D vitamini başlanma zamanına ilişkin verileri göstermektedir.

Tablo 4.4: Prematüre bebeklerde gelişen majör komorbiditeler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
NEK	Total	13	%12,9
	Evre I	8	%7,9
	Evre II	1	%1,0
	Evre III	4	%4,0
BPD	Total	82	%81,2
	Hafif	35	%34,7
	Orta	12	%11,9
	Ağır	35	%34,7
Sepsis	Total	84	%83,2
	Kanıtlanmış	48	%47,5
	Klinik	61	%60,4
İVK	Total	29	%28,7
	Evre I	12	%11,9
	Evre II	5	%5,0
	Evre III	5	%5,0
	Evre IV	7	%6,9

Tablo 4.4'te prematüre bebeklerde gelişen majör komorbiditelerle ilgili veriler yer almaktadır.

Tablo 4.5: Taburculuktaki değerlendirmeler

	Ort.±SS	Medyan	Min-Mak
Yatış Süresi (gün)	87,3±37,7	79,0	33,0-234,0
	Sayı (n)		Yüzde (%)
EUBK*	26		%25,7

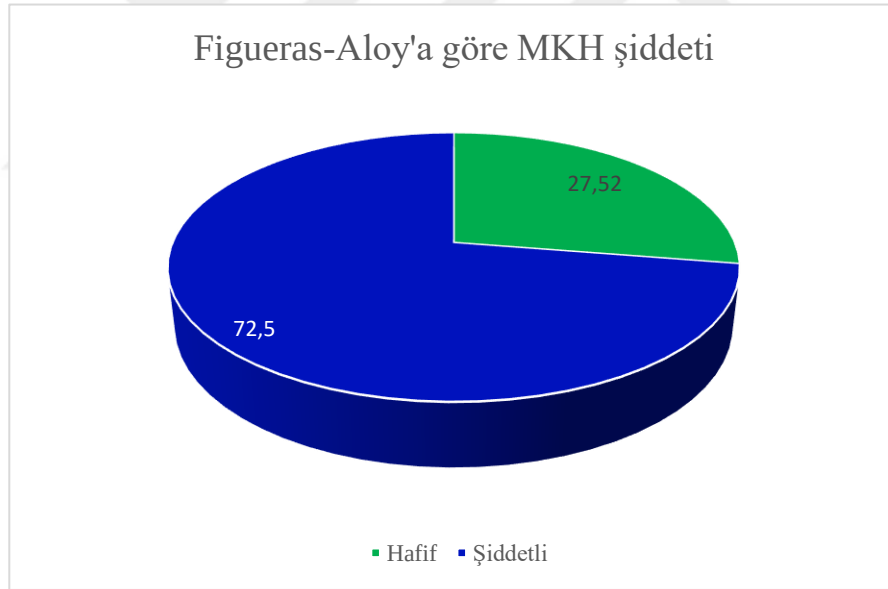
*Ekstrauterin büyüme kısıtlılığı

Tablo 4.5'te prematüre bebeklerin taburculuk süreleri ve taburculukta EUBK durumu gösterilmektedir.

Tablo 4.6: Figueras-Aloy ve Backström yaklaşımlarına göre MKH sıklığı ve şiddeti

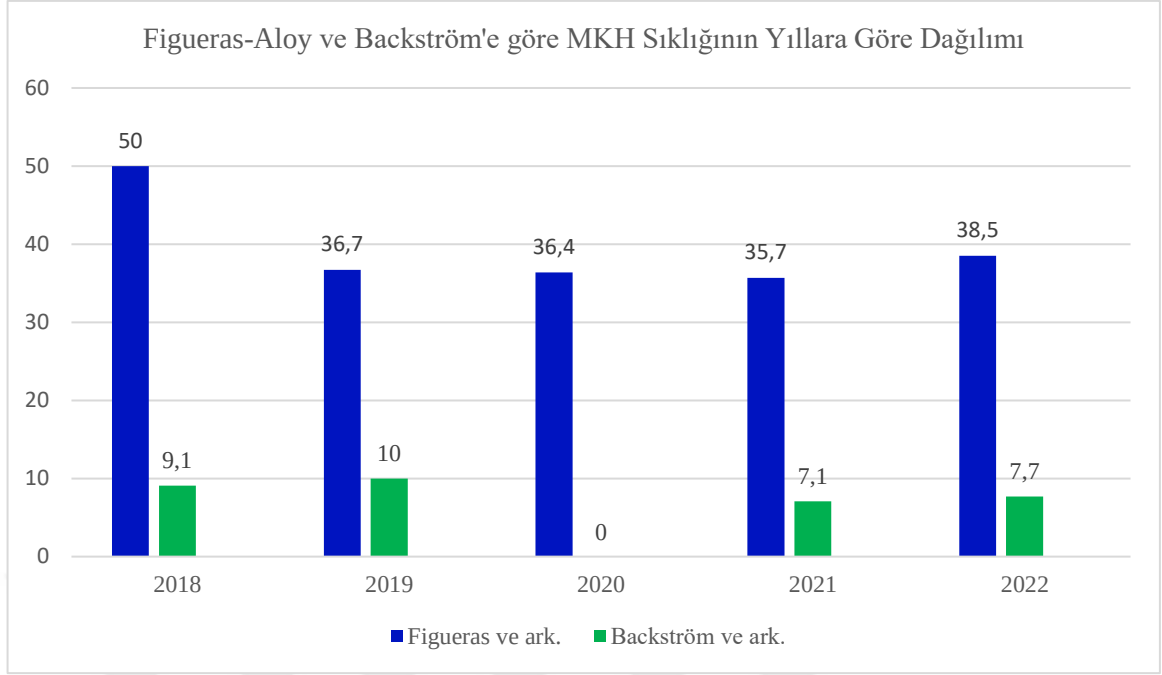
		Figueras-Aloy'a göre	Backström'e göre
		Sayı (%)	Sayı (%)
MKH varlığı		40 (%39,6)	7 (%6,9)
MKH şiddeti	Hafif MKH	11 (%10,9)	
	Şiddetli MKH	29 (%28,7)	

Tablo 4.6’da Figueras-Aloy ve ark.ları ve Backström ve ark.larının önerdiği eşik değerlere göre iki farklı şekilde belirlenmiş olan MKH sıklığı ve Figueras-Aloy ekolüne göre MKH ağırlığı yer almaktadır. Çalışma grubumuzda MKH, hafif MKH ve şiddetli MKH sıklıkları Figueras-Aloy ekolüne göre sırasıyla %30,9, %10,9 ve %28,7 olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi Figueras-Aloy yaklaşımında MKH oranı daha yüksek iken, Backström yaklaşımında bu oran oldukça düşüktür. Şiddetli MKH olgularının hafif MKH olgularına göre daha yaygın olması dikkat çekicidir (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Figueras-Aloy ekolüne göre MKH şiddeti

Şekil 4.3’te Figueras-Aloy ve Backström ekollerine göre hesaplanmış MKH sıklığının yıllara göre değişimi görülmektedir. Bu seçilmiş grupta MKH sıklığı Figueras-Aloy’a göre 2019’dan itibaren, Backström’e göre 2020’den itibaren azalarak stabil kalmış görülmektedir.



Şekil 4.3: Yıllara göre MKH sıklığı

Tablo 4.7: Doğum ağırlığına göre MKH sıklık ve şiddeti

	Doğum Ağırlığı <1000 gr (n:65)		Doğum Ağırlığı ≥1000 gr (n:36)		P
	n	%	N	%	
Figueras'a göre MKH	36	%55,4	4	%11,1	0.000 ^{X²}
<i>Hafif</i>	10	%15,4	1	%2,8	
<i>Şiddetli</i>	26	%40,0	3	%8,3	
Backström'e göre MKH	7	%10,8	0	%0,0	0.041 ^{X²}
^{X²} Ki-kare test					

Altmış beş ADDA bebek ile doğum ağırlığı 1000 g ve üzerindeki 36 bebeğin verileri karşılaştırıldığında (Tablo 4.7), ADDA bebeklerde her iki yaklaşıma göre de MKH sıklığının çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MKH sıklığı ADDA bebeklerde Figueras-Aloy ve Backström'e göre sırasıyla %55,4 ve %10,8 iken; doğum ağırlığı ≥ 1000 gr olan bebeklerde %11,1 ve %0'dır (sırasıyla p=0.000 ve 0.041). ADDA bebeklerde Figueras-Aloy yaklaşımına göre şiddetli MKH sıklığı da daha büyük bebeklerden belirgin derecede yüksektir (sırasıyla %40,0 vs %8,3, p=0.000).

Tablo 4.8: Figueras-Aloy’a göre MKH olan ve olmayan bebeklerin kemik yoğunluk değerlerinin karşılaştırması

	Figueras-Aloy’a göre				P
	MKH (-) (n:61)		MKH (+) (n:40)		
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<i>Kemik Yoğunluğu</i>					
Sağ 2.kosta	52,6 ± 39,3	26,1	45,7 ± 31,6	27,5	0,821 ^m
Sağ 4.kosta	46,0 ± 35,0	25,2	41,6 ± 28,3	25,4	0,781 ^m
Sağ 6.kosta	47,1 ± 37,8	24,3	42,5 ± 29,5	26,8	0,765 ^m
Sağ 8.kosta	50,6 ± 42,1	24,9	44,3 ± 30,0	26,6	0,989 ^m
Sol 2.kosta	51,3 ± 38,7	27,5	46,5 ± 32,7	28,3	0,857 ^m
Sol 4.kosta	46,6 ± 36,4	24,3	42,0 ± 28,7	26,8	0,813 ^m
Sol 6.kosta	49,5 ± 39,5	24,4	42,6 ± 29,1	25,9	0,697 ^m
Sol 8.kosta	47,7 ± 36,7	25,1	44,4 ± 32,1	27,2	0,890 ^m
Torakal 2	63,0 ± 47,8	29,3	57,7 ± 41,9	30,9	0,731 ^m
Torakal 4	68,1 ± 52,8	31,0	59,6 ± 43,1	32,0	0,462 ^m
Torakal 6	71,6 ± 56,0	31,1	62,7 ± 45,3	33,0	0,521 ^m
Torakal 8	73,8 ± 57,7	31,7	65,4 ± 48,8	33,6	0,550 ^m
Sağ Humerus	38,2 ± 26,8	23,9	36,8 ± 25,4	25,3	0,776 ^m
Sol Humerus	39,9 ± 28,0	24,6	36,1 ± 23,1	25,8	0,670 ^m
Ortalama Kosta	48,9 ± 37,3	25,0	43,7 ± 29,7	26,4	0,939 ^m
Ortalama Torakal	69,1 ± 53,4	30,8	61,4 ± 44,7	32,6	0,518 ^m
Ortalama Humerus	39,1 ± 27,1	24,7	36,4 ± 24,0	25,6	0,757 ^m
Genel Ortalama	53,4 ± 40,1	26,6	47,7 ± 32,7	28,1	0,873 ^m

*m: Mann-Whitney U testi

Tablo 4.8, Figueras-Aloy'a, Tablo 4.9 ise Backström'e göre MKH olan ve olmayan bebeklerin kemik yoğunlukları arasındaki farkları göstermektedir. Mann-Whitney U testi ile yapılan analiz, her iki grup arasındaki kemik yoğunluk farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmektedir.

Kemik yoğunluğu sağ ve sol olmak üzere kostalar (2, 4, 6, 8), torakal vertabralar (2,4,6,8), sağ ve sol humerusta ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Figueras-Aloy’a göre MKH tanısı alan bebeklerde yoğunluk ortalamaları, istisnasız her ROI’de MKH olmayan bebeklere

göre daha düşük bulunmuş, ancak bu fark hiçbir ROI için istatistiksel bir anlam göstermemiştir. Tüm ROI'leri içerecek şekilde genel ortalama kemik yoğunluğu MKH olmayan grupta $53,4 \pm 40,1$, MKH olan grupta ise $47,7 \pm 32,7$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark da anlamlı bulunmamıştır (p: 0,873) (Tablo 4.8).

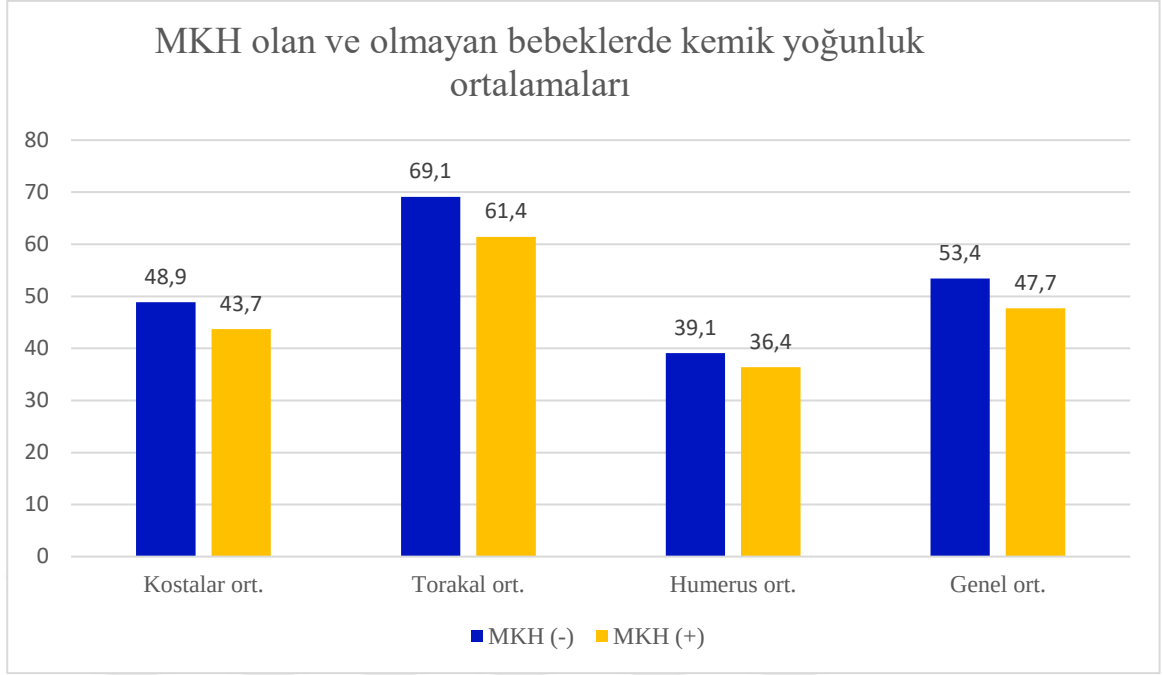
MKH varlığı Backström'e göre değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kemik yoğunlukları sağ ve sol kostalar (2,4,6,8), torakal ve humerus bölgelerinde istisnasız her ölçümde MKH tanımlı bebeklerde daha düşük olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel ortalama MKH olmayan grupta $51,6 \pm 38,1$, MKH olan grupta ise $45,8 \pm 25,2$ olarak hesaplanmıştır. Yine bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,947) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Backström'e göre MKH olanlar ile olmayanların kemik yoğunluk değerlerinin karşılaştırması

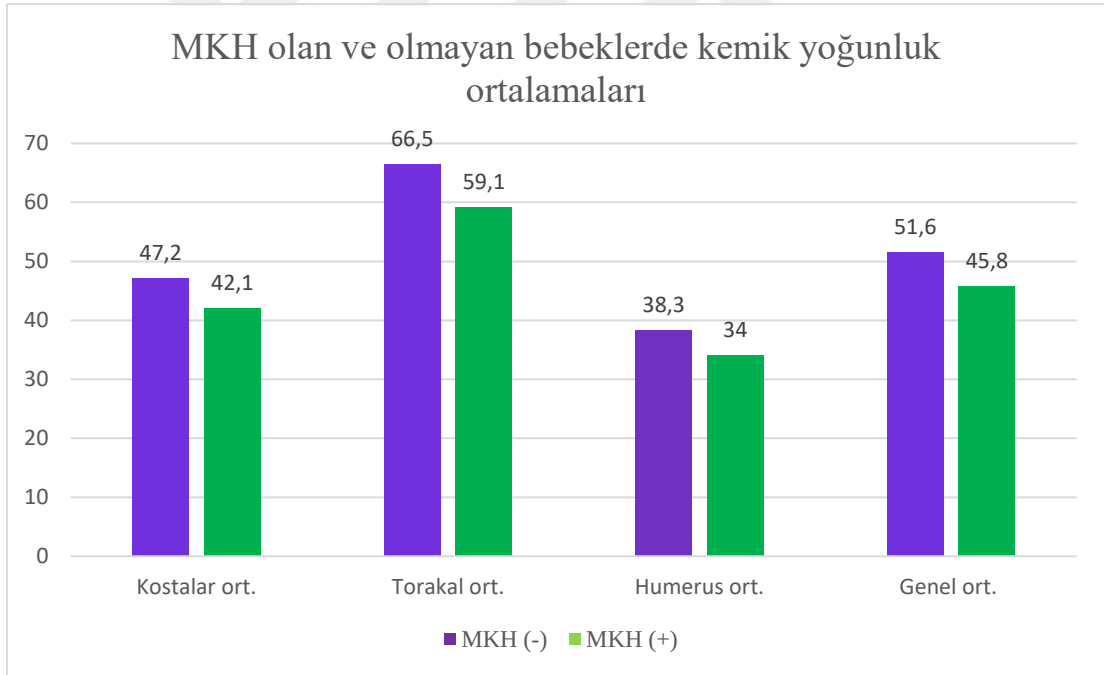
	Backström'e Göre				P
	MKH (-) (n:94)		MKH (+) (n:7)		
	Ort.±SS	Medyan	Ort,±SS	Medyan	
<i>Kemik Yoğunluğu</i>					
Sağ 2.kosta	50,2 ± 37,2	26,3	44,7 ± 23,2	41,6	0,915 ^m
Sağ 4.kosta	44,6 ± 33,3	24,0	39,8 ± 18,1	34,4	0,430 ^m
Sağ 6.kosta	45,8 ± 35,6	24,7	38,6 ± 19,0	35,8	0,659 ^m
Sağ 8.kosta	48,5 ± 38,5	25,5	43,3 ± 25,7	36,4	0,894 ^m
Sol 2.kosta	49,7 ± 37,2	27,1	44,3 ± 24,3	33,0	0,708 ^m
Sol 4.kosta	45,0 ± 34,2	24,3	42,8 ± 23,3	34,0	0,530 ^m
Sol 6.kosta	47,2 ± 36,6	24,5	40,7 ± 21,5	34,8	0,728 ^m
Sol 8.kosta	46,6 ± 35,6	26,4	42,6 ± 23,2	33,9	0,669 ^m
Torakal 2	61,4 ± 46,3	28,9	53,9 ± 34,8	44,6	0,936 ^m
Torakal 4	65,1 ± 49,9	30,7	59,1 ± 40,5	45,7	0,989 ^m
Torakal 6	68,6 ± 52,8	31,1	60,8 ± 41,6	46,1	0,989 ^m
Torakal 8	71,0 ± 55,1	31,6	62,8 ± 44,4	47,0	0,968 ^m
Sağ humerus	37,9 ± 26,8	23,6	34,2 ± 16,5	31,6	0,962 ^m
Sol humerus	38,7 ± 26,8	23,7	33,8 ± 14,8	33,3	0,962 ^m
Ortalama kosta	47,2 ± 35,3	25,1	42,1 ± 21,7	35,5	0,688 ^m
Ortalama torakal	66,5 ± 50,8	30,4	59,1 ± 40,1	45,8	0,957 ^m
Ortalama humerus	38,3 ± 26,5	24,4	34,0 ± 15,6	32,5	0,995 ^m
Genel ortalama	51,6 ± 38,1	26,4	45,8 ± 25,2	38,5	0,947 ^m

^m Mann-Whitney U test

Şekil 4.4 Figueras-Aloy'a, Şekil 4.5 ise Backström'e göre MKH tanısı alan ve MKH olmayan bebeklerde ortalama kemik opasite değerlerini karşılaştırmaktadır.



Şekil 4.4: Figueras-Aloy'a göre MKH'de kemik opasite değerlerinin karşılaştırılması



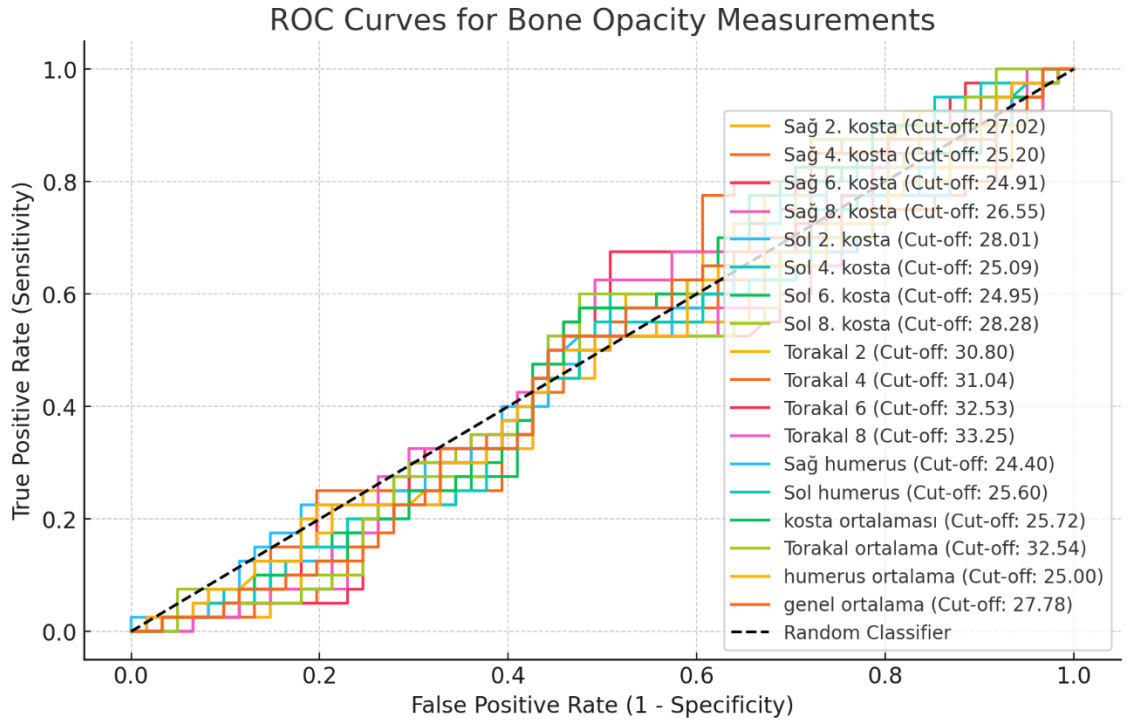
Şekil 4.5: Backström'e göre MKH'de kemik opasite değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10: Kemik yoğunluk ölçümleri içinde MKH tanısını* öngörebilecek en iyi kesim noktası (cut-off) değerleri **

Kemik Opasitesi Ölçümü	En İyi Kesim Noktası (Cut-off) Değeri	AUC Skoru
Sağ 2. Kosta	27,02	0,49
Sağ 4. Kosta	25,20	0,52
Sağ 6. Kosta	24,91	0,52
Sağ 8. Kosta	26,55	0,50
Sol 2. Kosta	28,01	0,49
Sol 4. Kosta	25,09	0,49
Sol 6. Kosta	24,95	0,48
Sol 8. Kosta	28,28	0,51
Torakal 2	30,80	0,48
Torakal 4	31,04	0,46
Torakal 6	32,53	0,46
Torakal 8	33,25	0,46
Sağ humerus	24,40	0,48
Sol humerus	25,60	0,47
Kosta ortalaması	25,72	0,50
Torakal ortalama	32,54	0,46
Humerus ortalama	25,00	0,48
Genel ortalama	27,78	0,49

* Figueras-Aloy yaklaşımına göre

** ROC analizine göre en iyi kesim noktaları ve AUC sonuçları



Şekil 4.6: Kemik yoğunluk değerlerinin ROC Eğrileri

Çalışmamızda farklı kemik bölgelerinde MKH açısından yol gösterici olabilecek güvenilir kesim noktalarının (cut-off değerlerinin) olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu amaçla Figueras-Aloy yaklaşımına göre MKH tanımlaması yapılan çalışma grubunda kemik yoğunluk değerlerine ROC analizi uygulanmıştır. Tablo 4.10 ve Şekil 4.6’da ROC analizi sonuçları görülmektedir. Farklı kemik bölgeleri için belirlenen en iyi kesim noktası değerleri birbirine yakındır. Ancak AUC değerleri 0,46-0,52 arasında değişmektedir, AUC değerlerinin bu aralıkta olması saptanan kesim noktası değerlerinin MKH tanısında rastgele tahminden daha iyi bir ayırt edici güce sahip olmadığını göstermektedir.

5 TARTIŞMA

Prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH), prematüre bebeğin kemik mineral içeriğinin beklenenden daha düşük olması şeklinde tanımlanır (3,6,20). MKH gelişimi multifaktöriyel etiyolojiye sahip olmasına karşın temel neden fetal kemik mineral birikiminin %80'inin gerçekleştiği gebeliğin son döneminin kaçırılmış olmasıdır. Yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak çok küçük prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması ile MKH; YYBÜ'lerinin önemli, ancak gözden kaçabilen bir sorunu olmuştur. Prematüre bebeklerin beslenme yönetimindeki iyileştirmeler son 20-30 yılda hastalığı ortadan kaldırmasa da seyrini değiştirmiştir.

Günümüzde hastalık çoğu zaman sessiz seyrederek ve yalnızca biyokimyasal belirteçler aracılığı ile tarandığında ya da radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanır. Bu yüzden kolayca atlanarak yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde kemik kırıklarına, göğüs duvarında aşırı kompliyans artışı nedeni ile solunum güçlüğüne, ventilatörden ayırlanamamaya, riketse, kalıcı yapısal kemik değişiklikler nedeniyle boy kısalığına kadar giden geniş bir spektrumda komplikasyonlarla seyredebilir (3,42,93). Bu nedenle YYBÜ'de yatan küçük prematüre bebeklerin MKH açısından taranması, uygun korunma ve tedavinin sağlanması son derece önemlidir. Ne var ki MKH insidansı, tarama, korunma ve tedavi algoritmaları konusunda literatürde ve pratikte bir uzlaşısı da yoktur.

MKH tanısı; çeşitli biyokimyasal belirteçlerin, radyolojik ve ultrasonografik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Tüm bilimsel çalışmalar; MKH tanısı için ilk basamak olarak serum ALP ve P değerlerine bakılmasını önermektedirler (10,11). Kemik sağlığının değerlendirilmesi için biyokimyasal göstergelere ek olarak genellikle uzun kemik grafileri, DEXA ve QUS kullanılıyor olsa da AAP 2013 yılı raporunda, MKH nihai tanısında uzun kemik grafilerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir, QUS veya DEXA'nın rutin kullanımı önerilmemiştir (12).

Prematüre bebeklerde erken dönemde kemik sağlığını gösterecek ve taramada kullanılabilecek bir radyolojik yöntem ise bulunmamaktadır. Direkt grafilerde Koo ve arkadaşları tarafından sınıflanan radyolojik bulgular kemik mineral yoğunluğunda %20-40

kayıp gerçekleşmeden ortaya çıkmamaktadır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirmesinde altın standart olan DEXA'nın ise radyasyon maruziyeti, stabil olmayan bebeklerin transfer edilme zorluğu, maliyet ve hareket artefaktları nedeniyle prematüre, hatta tüm yenidoğan bebeklerde kullanımı sınırlıdır (13–15).

Bu çalışma erken dönemde kemik yoğunluğu hakkında fikir vererek biyokimyasal belirteçlerle birlikte MKH taramasında kullanılabilecek, bebeğe ve üniteye ek yük ve risk getirmeyen yeni ve basit bir radyolojik yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla kurgulanmıştır. Küçük prematüre bebeklerde (≤ 32 . gestasyon haftası) çekilmiş akciğer grafilerinin “fırsatçı radyolojik tarama” yöntemi ile değerlendirilmesi planlanmış, Radyoloji Anabilim Dalı'nın önerisi ile teknik olarak “kemik yoğunluğunun ölçümü (skorlaması)” kullanılmıştır.

YYBÜ'de postnatal 4-8. haftalar arasında serum ALP, P analizi yapılmış ve göğüs grafileri çekilmiş olan 101 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Göğüs grafilerindeki kemiklerden çeşitli ölçüm alanlarında ROI'ler (region of interest) belirlenerek kemik yoğunlukları saptanmış; biyokimyasal belirteçlere göre MKH tanısı alan ve MKH olmayan bebeklerin kemik yoğunluk değerleri karşılaştırılmıştır.

Diğer çalışmalardan farklı olarak MKH tanısı ve sınıflaması iki farklı ekole göre yapılmıştır. Kemik yoğunluğu ölçümlerinin değerlendirilmesinde de yine her iki ekol kullanılarak, MKH tanısı alanlar ve almayanlar ayrı ayrı karşılaştırılmıştır: Figueras–Aloy ve ark.larının (11) yaklaşımına göre postnatal 4. haftada ALP değerinin >500 IU/l olması MKH, bu değerle birlikte P düzeyinin $\geq 4,5$ mg/dl olması hafif MKH, $< 4,5$ mg/dl olması ise şiddetli MKH olarak tanımlanmıştır. Backström'e göre değerlendirildiğinde ise ALP eşik değeri 900 IU/l olarak alınmıştır (10). Backström MKH'nı ağırlığına göre sınıflamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen, gestasyon haftası ≤ 32 hafta olup, YDYBÜ'mizde en az 28 gün yatarak tedavi edilen ve postnatal 4-8. haftalarda fırsatçı radyolojik tarama için çekilmiş akciğer grafileri olan 101 bebekte MKH sıklığı Figueras-Aloy ve ark.larına göre sırasıyla %39,6, Backström ve ark.larına göre %6,9 olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi Figueras-Aloy yaklaşımında MKH oranı çok daha yüksek iken, Backström yaklaşımında bu oran oldukça düşüktür. Figueras-Aloy ve ark.larına göre MKH olan bebeklerin %72,5'inde hastalık şiddetli MKH özelliğindedir.

Çalışma grubumuzdaki ADDA bebekler ile doğum ağırlığı 1000 g ve üzerindeki bebekler karşılaştırıldığında, ADDA bebeklerde her iki yaklaşıma göre de MKH sıklığı ve Figueras-Aloy ekolüne göre de şiddetli MKH sıklığı çok daha yüksek bulunmuştur. MKH sıklığı ADDA bebeklerde Figueras-Aloy ve Backström'e göre sırasıyla % 55,4 ve %10,8 iken; doğum ağırlığı ≥ 1000 gr olan bebeklerde %11,1 ve %0'dır (sırasıyla $p=0,000$ ve $0,041$). MKH vakalarının büyük çoğunluğu şiddetli seyretmiştir. Şiddetli MKH sıklığı ADDA bebeklerde %40,0, daha büyük bebeklerde sırasıyla %8,3'tür ($p=0,000$) (Figueras-Aloy ekolüne göre).

Pratikte tarama için kullanılan belirteçler ve eşik ALP değerleri birbirinden çok farklı olduğu için MKH insidansı net olarak bilinmese de literatürde ÇDDA bebeklerde %16 ile 32, ADDA bebeklerde ise %30-60 arasında değerler bildirilmektedir (1-3,5-7,21). İnsidans, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (2,3,5,6,8,11,20,21). Bu araştırmada; Backström ve ark.larına göre yapılan tanımlamada MKH sıklığı tüm bebeklerde literatürün çok altında kalmıştır (tüm grupta MKH sıklığı %6,9, ADDA bebeklerde %10,8). Bu sonuçlar günümüzde Figueras-Aloy ve ark.larının yaklaşımının daha çok benimsenmesini haklı çıkarmaktadır. Uçar Ayoğlu & Arslanoğlu'nun yürüttüğü ilk tez çalışmasında da Figueras-Aloy ve ark.larının yaklaşımı kullanılmıştır (87). Sözü geçen öncü çalışmada; tüm çalışma grubundaki %21,1 ve ADDA bebeklerdeki %37,2'lik MKH sıklığı literatürle uyum göstermektedir. Bu araştırmada ise yine Figueras-Aloy'a göre MKH sıklığı tüm grupta %39,6, ADDA bebeklerde ise %55,4'tür. Bu sıklıklar Uçar Ayoğlu & Arslanoğlu'nun tez çalışmasındaki değerlerden daha yüksektir. Ayrıca ADDA bebeklerdeki sıklık literatür ile uyumlu iken, tüm grupta sıklık literatüre göre hafif yüksek saptanmıştır. Bu durumun, çalışmamıza yalnızca postnatal 4. ve 8. haftalar arasında göğüs grafisi olan prematüreleri dahil etmiş olmamız ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Bu haftalar arasında göğüs grafisi olmaması nedeniyle çalışma kapsamı dışında bıraktığımız bebeklerin; solunum sıkıntısı olmayan, solunum desteği almayan, MKH açısından daha az risk taşıyan ya da postnatal 4-8 hafta arasında taburcu olmuş görece stabil ve daha büyük prematürelere olduğunu varsaymak ve daha riskli bebekler çalışmamızda kaldığı için bu oranları yüksek bulduğumuzu söylemek mantıklıdır.

Bu seçilmiş grupta MKH sıklığı Figueras-Aloy'a göre 2019'dan itibaren, Backström'e göre ise 2020'den itibaren azalarak stabil kalmış görülmektedir. Bu sonucu kısmen 2017'den itibaren YYBÜ'mizde prematüre bebeklerin enteral ve parenteral

beslenme stratejilerini iyileştiren protokoller oluşturulmasına ve bu protokollerin son yıllarda giderek benimsenerek uygulanıyor olmasına bağlamak yanlış olmaz. YYBÜ'mizdeki beslenme stratejimizi Gereç ve Yöntem bölümünde açıklamıştık.

MKH taramasında, çekilmiş göğüs grafilerinin fırsatçı radyolojik tarama yöntemi şeklinde kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlayan çalışmamızın ana bulgularını tartışmadan önce bizim de esin kaynağımız olan erişkin çalışmalarından söz etmek istiyoruz.

Fırsatçı radyolojik tarama yöntemleri; yetişkinlerde osteoporoz gibi metabolik kemik hastalığı riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde umut verici bir stratejidir. Tarama DEXA dışındaki görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Bu yaklaşım, hastayı ek maliyet, zaman veya radyasyona maruz bırakmadan, başka klinik amaçlar için çekilmiş BT, MR ve direkt grafilerin kullanılması şeklinde tanımlanır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda osteoporoz riski olan bireylerin taranarak saptanmasında önce çekilmiş BT, daha sonra yaygın olarak direkt grafiler kullanıma girmiş, çeşitli çalışmalarda kortikal kemik kalınlığı, kortikal kemik indeksi ve kemik yoğunluğu ölçümü (skorlaması) gibi teknikler kullanılmıştır. Bu çalışmalar yapılan ölçümlerle elde edilen değerleri altın standart olan DEXA KMY değerleri ile korele etmiş, birçoğu fırsatçı tarama yönteminin osteoporoz riski olan bireyi başarı ile belirlediğini ortaya koymuştur (56–67)

Erişkin çalışmalarını izleyerek fırsatçı radyolojik tarama yöntemini prematüre bebeklere uygulayan bildiğimiz kadarıyla iki çalışma bulunmaktadır. Ölçüm tekniği olarak kortikal kemik kalınlığını kullanan Tokuriki ve ark.ları ÇDDA'lıklı 27 prematüre bebeğin humerus kortikal kemik kalınlık (CBT) değerlerindeki değişimin, biyokimyasal veriler ve bebeklerin özellikleri ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Doğumda ve postmenstrüel 27-28, 31-32 ve 36-44. haftalarda göğüs radyograflerinden humerus CBT ölçülmüştür. CBT değerleri azalma gösteren grupta serum ALP düzeylerinin, azalmayan gruba oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$) (68).

Liu ve ark.ları (69) ise kritik bakıma ihtiyacı olan prematüre bebeklerde, çekilmiş göğüs graflerinde kemik yoğunluğu ölçümü (skorlaması) yöntemini kullanmışlardır. Yapay zeka ile göğüs graflerinden humerusun segmentasyonunu yaparak, bu bölgeden KMY tahmininde bulunmuşlardır. Segmentasyonu yapılan humerus; alt, orta ve üst olarak üç ayrı kesitte ayrı ayrı değerlendirilmiş, her kesitin ortalama parlaklığı ile KMY tahmin edilmiştir. Çalışmada ortalama parlaklığın DEXA'daki KMY gibi tahmin edilmesi için direk graflerde

DEXA kalibrasyon fantomu kullanılmıştır. Göğüs grafilinde humerusun üç bölgesinin ortalama parlaklığının (grafide kemik doku üzerindeki piksel yoğunluğu) denk geldiği fantom bölgesine göre KMY yaklaşık olarak tahmin edilmiştir. Radius %33, ulna %33, ultra distal radius ve ultra distal ulna bölgelerinden çıkarılan farklı ROI'lerden tahmin edilen KMY'ler, DEXA ile ölçülen KMY'ler ile yüksek bir pozitif korelasyon göstermiştir (69).

Çalışmamızda Radyoloji Anabilim Dalı'ndan görüş alınarak fırsatçı radyolojik tanı yöntemi olarak "kemik yoğunluğu ölçümü (skorlaması)" tekniği kullanılmıştır. Ancak kullanılan yöntem Liu ve ark.larının kullandıkları ve kemik alanındaki parlaklığı değerlendiren kemik yoğunluğu ölçümü tekniğinden farklıdır. Bizim kullandığımız yöntemde kemik alanındaki parlaklık sayısal bir değer ile temsil edilmektedir. Ölçümlerde bir tıbbi görüntüleme programı olan Horos Project (<https://horosproject.org/>) kullanılmıştır. Horos sisteminde grafilere kemik üstüne yerleştirilen bir imleç ile ROI çıkartılmaktadır. Sistem ROI içindeki piksel yoğunluğunun derecesine göre sayısal değerler vermektedir (min/maks/ortalama). Bu değerler kemik yoğunluğu olarak ifade edilmektedir. Kullanım kılavuzunda da belirtildiği gibi ekran üzerinde parlaklık ayarı ve kontrast değişiklikleri yapıldığında bu kemik piksel yoğunluğunun ham verileri değişmemektedir. Bu açıdan bakılınca kemik parlaklığı ve piksel yoğunluğuna dışarıdan bakılarak bir tahminde bulunmak yerine, kemik opasitesine sayısal bir değer verilmesinin karşılaştırma için daha güvenilir bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz.

Hastanemiz PACS sistemindeki uygun grafilere Horos sistemine aktarılmış ve bu grafilere bebeklerin kliniğine ve laboratuvar bulgularına kör deneyimli ve birbirinden bağımsız 2 radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Toplam 14 bölgeye yerleştirilen ROI'ler içindeki piksel yoğunlukları sayısal verilere dönüşmüş; MKH olan ve olmayan bebeklerde bu değerler karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubumuzdaki bebeklerin postnatal 4-8 hafta arasında çekilmiş olan akciğer grafilere sağ ve sol 2, 4, 6, 8. kostalar, 2, 4, 6, 8. torakal vertebralar ile sağ ve sol humerustan toplam 14 ROI çıkarılmış ve bu ROI'ler içindeki ortalama kemik yoğunluk değerleri saptanmıştır. Kardiyak veya pulmoner hastalıklar görüntüyü önemli ölçüde etkileyebileceğinden, radyografinin orta bölgelerinden ölçüm alanı almaktan kaçınılmıştır.

İki farklı ekole göre MKH tanısı almış ve MKH olmayan bebeklerde ortalama kemik yoğunluğu ölçümleri karşılaştırılmıştır. Tüm ROI'ler ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

Figueras-Aloy'a göre MKH tanısı alan bebeklerde kemik yoğunluk ortalamaları, istisnasız her ROI'de MKH olmayan bebeklere göre daha düşük bulunmuş, ancak bu fark hiçbir ölçüm bölgesi için istatistiksel bir anlam göstermemiştir. Tüm ROI'leri içerecek şekilde hesaplanan genel ortalama kemik yoğunluğu MKH olmayan grupta $53,4 \pm 40,1$, MKH olan grupta ise $47,7 \pm 32,7$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark da anlamlı bulunmamıştır (p: 0,873).

MKH varlığı Backström'e göre değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm ROI'lerde kemik yoğunlukları istisnasız her ölçümde MKH tanılı bebeklerde daha düşük olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel ortalama MKH olmayan grupta $51,6 \pm 38,1$, MKH olan grupta ise $45,8 \pm 25,2$ olarak hesaplanmıştır. Yine bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,947).

Aralarında istatistiksel olarak fark görmememize rağmen tüm ROI'lerde MKH olanlarda ortalama kemik yoğunluk değerlerinin MKH olmayanlara göre daha düşük saptanması nedeniyle ROC analizi kullanarak, MKH tanısını öngörmeye yararlı olabilecek en iyi cut-off değerleri (kesim noktaları) saptanmış; ancak düşük AUC skorları (ortalama 0,49) bu kesim değerlerinin MKH'yi öngörmeye yetersiz kaldığını göstermiştir.

Metabolik kemik hastalığının fırsatçı tarama amaçlı çalışmaların bir çoğu yapay zeka destekli ve makine öğrenimli olarak yapılmıştır. Çalışmamızda manuel olarak kemik üzerine ROI imleci yerleştirme işlemi uygulanmıştır. Bu çalışma; prematüre bebeklerde bu yöntemin uygulandığı ilk araştırma olduğu gibi; MKH olan ve olmayan grupların kemik yoğunluklarını fırsatçı tarama yöntemi ile karşılaştıran ilk çalışma özelliğindedir. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz prematüre bebeklerle yapılmış çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlı yönleri de bulunmaktadır. Öncelikle, kullanılan taşınabilir (portable) X-ray cihazı, sabit X-ray cihazlarına kıyasla daha düşük görüntü kalitesine sahip olduğundan, kemik yoğunluk ölçümlerinin hassasiyetini olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Bu durum, kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde hatalara yol açabilecek bir faktördür. İkinci olarak, çalışmamıza yalnızca göğüs grafisi bulunan bebekler dahil edilmiştir, bu da örneklem sayısını önemli ölçüde düşürmüştür ve sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlamıştır. Son olarak, çalışmanın tek bir merkezde yapılması, örneklem büyüklüğünün hesaplanmayıp eldeki verilerden yararlanılması da istisnasız her ROI için saptanan ortalama kemik yoğunluk farklılıklarının istatistiksel bir anlam

göstermesini engellemiş olabilir. Gelecekte, daha geniş bir prematüre bebek grubunu içeren çok merkezli çalışmalarla bu sınırlamaların giderilmesi, sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini artıracak ve belki de MKH olan bebekler ile olmayanların kemik yoğunlukları arasında var olan farklılık istatistiksel anlam bulabilecektir.

Sonuç olarak, çalışmamızda prematüre bebeklerde MKH erken tanısında biyokimyasal belirteçler yanısıra fırsatçı bir radyolojik tarama yönteminin kullanılabilirliği araştırılmış; teknik olarak imleç ile sınırlanan ROI'lerde "kemik yoğunluk ölçümü" kullanılmış, tüm ROI'lerde MKH olan grupta, olmayanlara göre ortalama yoğunluklar daha düşük olduğu halde istatistiksel bir anlam gösterilememiştir. Bu konudaki soru işaretlerini gidermek ve net bir sonuca ulaşmak için örneklem büyüklüğü hesaplamaları ile daha geniş bir prematüre grubunu içeren çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.



6 SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu araştırma için 2018-2022 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde en az 28 gün yatarak takip ve tedavi edilmiş, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebeklerden postnatal 4 ila 8. haftalar arasında akciğer grafisi bulunan toplam 101 bebek alınmıştır.
- Çalışma grubumuzu oluşturan 101 prematüre bebeğin ortalama gestasyon yaşı $27,4 \pm 2,1$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $938,8 \pm 267,7$ g, kız:erkek oranı 0,94, doğumda SGA ve IUBK oranları sırasıyla %16,8 ve %19,8 bulunmuştur. Tüm bebeklerin ancak %31,7'sine tam doz antenatal steroid uygulanabilmiştir.
- Gebeliklerin %29,7'sinin EMR, koryoamniyonit, plasenta dekolmanı, anhidramniyoz gibi bir patoloji ile komplike olduğu saptanmıştır; maternal pregestasyonel veya gestasyonel hastalık sıklığı ise %41,6'dır.
- Çalışmada yer alan bebeklerde minimal enteral beslenmeye başlama günü, parenteral beslenme süresi, anne sütü güçlendirmesine başlangıç günü, toplam güçlendirme süresi; sırasıyla $2,6 \pm 3,5$, $22,3 \pm 15,3$, $21,0 \pm 12,7$, $49,9 \pm 31,5$ gündür. YYBÜ'de yatışları sırasında bebeklerin %71,3'ü yalnızca veya ağırlıklı olarak anne sütü ile, %13,8'i karışık beslenmiş, % 12,9'u ise ağırlıklı olarak mama almıştır. Anne sütü 2 bebek hariç tüm bebekler için güçlendirilmiştir (%98,0), güçlendirmenin %62,6'sı "Ayarlanabilir (ADJ)" güçlendirme şeklinde yapılmıştır.
- Bu seçilmiş grupta gelişen majör morbitelerden NEK, Evre 2-3 NEK, BPD, orta-ağır BPD, Evre 3-4 IVK, klinik sepsis, kültür kanıtlı sepsis sıklığı sırasıyla %12,9, %5,0, %81,2, %46,8, %11,9, %60,4, %47,5 bulunmuştur. Taburculukta EUBK oranı %25,7'dir.
- Çalışma grubumuzda MKH insidansı Figueras-Aloy yaklaşımına göre %39,6, Backström yaklaşımına göre % 6,9 bulunmuştur. Figueras-Aloy ekolüne göre MKH, olguların büyük çoğunluğunda şiddetli seyretmektedir (%72,5).
-

- ADDA bebeklerde MKH sıklığının her iki yaklaşıma (Figueras-Aloy ve Backström) göre de çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MKH sıklığı ADDA bebeklerde Figueras-Aloy ve Backström'e göre sırasıyla % 55,4 ve %10,8 iken; doğum ağırlığı ≥ 1000 gr olan bebeklerde %11,1 ve %0'dır (sırasıyla $p=0,000$ ve $0,041$).
- YYBÜ'mizde 2018-2022 arasındaki 5 yıllık dönemde MKH insidansının ve ağırlığının değişimi incelendiğinde; bu seçilmiş grupta MKH sıklığı Figueras-Aloy'a göre 2019'dan itibaren, Backström'e göre 2020'den itibaren azalarak stabil kalmış görülmektedir.
- Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız prematüre bebeklerde MKH taraması açısından bir "fırsatçı radyolojik değerlendirme yöntemi" kullanan ilk çalışmadır. Kemik yoğunluğu postnatal 4-8. haftalarda çekilmiş olan akciğer grafilerinden çıkarılan 14 ROI'de (sağ ve sol 2, 4, 6, 8. kostalar, sağ ve sol 2,4,6,8. torakal vertabralar, sağ ve sol humerustan) ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Figueras-Aloy'a göre MKH tanısı alan bebeklerde yoğunluk ortalamaları, istisnasız her ROI'de MKH olmayan bebeklere göre daha düşük bulunmuş, ancak bu fark hiçbir ROI için istatistiksel bir anlam göstermemiştir ($p>0,05$).
- Tüm ROI'leri içerecek şekilde genel ortalama kemik yoğunluğu, kosta, torakal vertebra ve humerus ortalamaları; Figueras-Aloy'a göre MKH olmayan vs MKH olan gruplarda sırasıyla; $53,4 \pm 40,1$ vs $47,7 \pm 32,7$; $48,9 \pm 37,3$ vs $43,7 \pm 29,7$; $69,1 \pm 53,4$ vs $61,4 \pm 44,7$ ve $39,1 \pm 27,1$ vs $36,4 \pm 24,7$ olarak hesaplanmıştır. Bu farklar da anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,87$, $0,94$, $0,52$ ve $0,76$).
- MKH varlığı Backström'e göre değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kemik yoğunluk ortalamaları istisnasız her ROI'de MKH tanılı bebeklerde daha düşük olmasına karşın, farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).
- Yine Backström yaklaşımında; tüm ROI'leri içerecek şekilde genel ortalama kemik yoğunluğu, kosta, torakal vertebra ve humerus ortalamaları; MKH olmayan vs MKH olan gruplarda sırasıyla; $51,6 \pm 38,1$ vs $45,8 \pm 25,2$; $47,2 \pm 35,3$ vs $42,1 \pm 21,7$; $66,5 \pm 50,8$ vs $59,1 \pm 40,1$ ve $38,3 \pm 26,5$ vs $34,0 \pm 15,6$ olarak hesaplanmıştır. MKH olan bebeklerde ortalamalar daha düşük olsa da, bu farklar da anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,95$, $0,69$, $0,96$ ve $0,99$).
- Çalışmamızda farklı kemik bölgelerinde MKH açısından yol gösterici olabilecek güvenilir cut-off değerleri olup olmadığı da araştırılmıştır. Farklı kemik bölgeleri

için belirlenen en iyi cut-off değerleri küçük farklılıklar göstermektedir. AUC değerleri ise 0,46-0,52 arasında değişmektedir, AUC değerlerinin bu aralıktaki olması saptanan cut-off değerlerinin MKH'yi ngermede rastgele tahminden farklı bir güce sahip olmadığını göstermiştir.



KAYNAKLAR

1. Motte-Signoret E, Jlassi M, Lecoq L, Wachter PY, Durandy A, Boileau P. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity. *Eur J Pediatr*. 2023 Feb 16;182(4):1829–37.
2. Schulz E V., Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;25(1):101069.
3. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Don't Forget the Bones: Incidence and Risk Factors of Metabolic Bone Disease in a Cohort of Preterm Infants. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 14;23(18):10666.
4. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity-National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 May 13];110(6):1855–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145793/>
5. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Sep;1(3):85–91.
6. Kehinde F, Marinescu A, Turchi R. Catch it before it breaks!: managing metabolic bone disease of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Dec;33(6):676–83.
7. Liang L, Zhuo R, Zhu H, Xie Q, Yang M, Liu Y, et al. Establishment of a nomogram model for predicting metabolic bone disease in preterm infants: A case-control study. *Eur J Pediatr*. 2023 May 11;182(7):3355–64.
8. Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 13;17(6):e0269180.
9. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients*. 2020 Dec 10;12(12):3786.
10. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2024 May 13];89(7):867–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2000.tb00395.x>
11. 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 Mar;164(3):499–504.
12. Abrams SA, Bhatia JJS, Abrams SA, Corkins MR, de Ferranti SD, Golden NH, et al. Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics*. 2013 May 1;131(5):e1676–83.
13. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 18];7(APR):143. Available from: [/pmc/articles/PMC6474071/](https://pmc/articles/PMC6474071/)
14. Chang YM, Lin XZ, Zhang R, Liu XH, Tong XM, Chen PY, et al. 早产儿代谢性骨病临床管理专家共识（2021年）. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* [Internet]. 2021 Aug 8 [cited 2024 Apr 19];23(8):761. Available from: [/pmc/articles/PMC8428920/](https://pmc/articles/PMC8428920/)
15. Tarrell A, Grinsell M, Murray M, Lewis KW, Yoder BA, Jenkins SM. Tibial quantitative ultrasound compared to dual-energy X-ray absorptiometry in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2023 43:5 [Internet]. 2022 Dec 31 [cited 2024 Apr 19];43(5):642–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41372-022-01588-y>
16. Coban A. Yenidoğan ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T, Darendeliler F, editors. *Pediyatri*. 5th ed. Nobel Tıp Kitapevleri; 2020. p. 351–3.

17. PMNCH, WHO, UNICEF, UNFPA. Born too soon: decade of action on preterm birth. Findings and actions. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı HSGMÇ ve ESDBİ. Canlı Doğumlarda Prematüre Doğum Oranları (%) [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Dokumanlar/Istatistikler/Premature_Dogumlar.pdf
19. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Feb;6(2):106–15.
20. Lee B, De Beritto T. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neoreviews* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Apr 16];23(5):e311–8. Available from: neoreviews.org/article/23/5/e311/186924/Metabolic-Bone-Disease-of-Prematurity
21. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Apr 16];104(5):F560–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079069/>
22. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic Bone Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Nov 20;38(8):982–90.
23. He XR, Can L, Yu YQ, Wu PJ, Chen XH, Chen YJ, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity in very/extremely low birth weight infants: A multicenter investigation in China. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021 Jun 15;23(6):555–62.
24. Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol*. 1987 Jan;17(1):56–8.
25. McIntosh N, Livesey A, Brooke OG. Plasma 25-hydroxyvitamin D and rickets in infants of extremely low birthweight. *Arch Dis Child*. 1982 Nov 1;57(11):848–50.
26. Greer FR. Osteopenia of Prematurity. *Annu Rev Nutr*. 1994 Jul;14(1):169–85.
27. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Nov 25;12(4):332–9.
28. Eliakim A, Litmanovitz I, Nemet D. The Role of Exercise in Prevention and Treatment of Osteopenia of Prematurity: An Update. *Pediatr Exerc Sci*. 2017 Nov 1;29(4):450–5.
29. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol*. 2012 Jan 6;42(S1):158–76.
30. Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;25(1):101068.
31. Kumar M, Ali A, Khan MA, Sohail S, Saleem SM, Khan M, et al. Relationship of caffeine regimen with osteopenia of prematurity in preterm neonates: a cohort retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022 Dec 21;22(1):437.
32. Jensen E, White A, Liu P, Yee K, Waber B, Monk H, et al. Determinants of Severe Metabolic Bone Disease in Very Low-Birth-Weight Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia Admitted to a Tertiary Referral Center. *Am J Perinatol*. 2015 Aug 21;33(01):107–13.
33. Magnusson A, Ahle M, Andersson RE, Swolin-Eide D, Elfvin A. Increased risk of rickets but not fractures during childhood and adolescence following necrotizing enterocolitis among children born preterm in Sweden. *Pediatr Res*. 2019 Jul 10;86(1):100–6.
34. Ukarapong S, Zegarra W, Navarrete C, Seeherunvong T, Berkovitz G. Vitamin D status among preterm infants with cholestasis and metabolic bone disease. *Pediatr Res*. 2019 Dec 22;86(6):725–31.
35. Hall AR, Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Infant Parenteral Nutrition Remains a Significant Source for Aluminum Toxicity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 Sep 16;41(7):1228–33.

36. Orth LE, O'Mara KL. Impact of Early Versus Late Diuretic Exposure on Metabolic Bone Disease and Growth in Premature Neonates. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2018 Jan 1;23(1):26–33.
37. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*. 2017 Sep;112:29–34.
38. Mutlu M, Aktürk-Acar F, Kader Ş, Aslan Y, Karagüzel G. Risk Factors and Clinical Characteristics of Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Am J Perinatol*. 2023 Apr 11;40(05):519–24.
39. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine*. 2018 Oct;97(42):e12861.
40. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. 2009 [cited 2024 Feb 17]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/47>
41. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *Journal of Perinatology*. 2008 Sep 12;28(9):619–23.
42. Lü KL, Xie SS, Hu Q, Yang ZY, Fan Q li, Liu E, et al. Diagnostic markers of metabolic bone disease of prematurity in preterm infants. *Bone* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 13];169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36586528/>
43. Mutlu GY, Kirmizibekmez H, Özsü E, Er I, Hatun Ş. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 13];6(2):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932605/>
44. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 May 13];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627597/>
45. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 May 13];102(7):2491–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453635/>
46. C Tsakalidis, C Dokos, A Tragiannidis, D Rallis, N Nikolaidis. Gestational age, body weight and bone metabolism markers in premature infants: a single institution experience of Northern Greece. *Acta Paediatr*. 2010 Dec 25;99(s462):99.
47. Kavurt S, Demirel N, Yücel H, Unal S, Yıldız YT, Bas AY. Evaluation of radiologic evidence of metabolic bone disease in very low birth weight infants at fourth week of life. *Journal of Perinatology*. 2021 Nov 13;41(11):2668–73.
48. Pittard WB, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. Osteocalcin, Skeletal Alkaline Phosphatase, and Bone Mineral Content in Very Low Birth Weight Infants: A Longitudinal Assessment. *Pediatr Res*. 1992 Feb;31(2):181–5.
49. Pohlandt F, Mihatsch WA. Reference values for urinary calcium and phosphorus to prevent osteopenia of prematurity. *Pediatric Nephrology*. 2004 Nov 3;19(11):1192–3.
50. Koo WW, Gupta JM, Nayanar V V, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1982 Jun 1;57(6):447–52.
51. Engelke K, Libanati C, Liu Y, Wang H, Austin M, Fuerst T, et al. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: Accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Bone*. 2009 Jul 1;45(1):110–8.
52. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol* [Internet]. 2015 Sep 9 [cited 2024 Apr 19];5(3):115. Available from: </pmc/articles/PMC4572023/>

53. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants — systematic review. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 18];48(11):1537. Available from: /pmc/articles/PMC6153869/
54. Hans D, Métrailler A, Gonzalez Rodriguez E, Lamy O, Shevroja E. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk: An Update. In 2022. p. 7–34.
55. Rack B, Lochmüller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Friese K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *Journal of Perinatology*. 2012 Mar 16;32(3):218–26.
56. Wang F, Zheng K, Lu L, Xiao J, Wu M, Kuo CF, et al. Lumbar Bone Mineral Density Estimation From Chest X-Ray Images: Anatomy-Aware Attentive Multi-ROI Modeling. Vol. 42, *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2023. 257–267 p.
57. Deshpande N, Hadi MS, Lillard JC, Passias PG, Linzey JR, Saadeh YS, et al. Alternatives to DEXA for the assessment of bone density: a systematic review of the literature and future recommendations. *J Neurosurg Spine*. 2023 Apr 1;38(4):436–45.
58. Sebro R, De la Garza-Ramos C. Opportunistic screening for osteoporosis and osteopenia from CT scans of the abdomen and pelvis using machine learning. *Eur Radiol*. 2022 Sep 27;33(3):1812–23.
59. Sebro R, Elmahdy M. Machine Learning for Opportunistic Screening for Osteoporosis and Osteopenia Using Knee CT Scans. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2023 Nov 24;74(4):676–87.
60. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Abdominal Computed Tomography Scans Obtained for Other Indications. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 16;158(8):588.
61. Tsai DJ, Lin C, Lin CS, Lee CC, Wang CH, Fang WH. Artificial Intelligence-enabled Chest X-ray Classifies Osteoporosis and Identifies Mortality Risk. *J Med Syst*. 2024 Jan 13;48(1):12.
62. Patel B, Aqil A, Riaz O, Jeffers R, Dickson D. The 2nd Metacarpal Cortical Index as a Simple Screening Tool for Osteopenia. *J Bone Metab*. 2020 Nov 30;27(4):261–6.
63. Schreiber JJ, Kamal RN, Yao J. Simple Assessment of Global Bone Density and Osteoporosis Screening Using Standard Radiographs of the Hand. *J Hand Surg Am*. 2017 Apr;42(4):244–9.
64. O'Mara A, Kerkhof F, Kenney D, Segovia N, Asbell P, Ladd AL. Opportunistic hand radiographs to screen for low forearm bone mineral density: a prospective and retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Feb 20;25(1):159.
65. Hadidi F, Khalil OA, Alhadidy A, Alqawaba R, Hammad Y, Samarah OQ, et al. Correlation between plain X-ray measurements and DXA scans, and its possible use as a screening tool for performing DXA scans. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov 17;75(11).
66. Sah AP, Thornhill TS, LeBoff MS, Glowacki J. Correlation of plain radiographic indices of the hip with quantitative bone mineral density. *Osteoporosis International*. 2007 Jun 27;18(8):1119–26.
67. Bilbily A, Syme CA, Adachi JD, Berger C, Morin SN, Goltzman D, et al. Opportunistic Screening of Low Bone Mineral Density From Standard X-Rays. *Journal of the American College of Radiology*. 2024 Apr 1;21(4):633–9.
68. Tokuriki S, Igarashi A, Okuno T, Ohta G, Kosaka T, Ohshima Y. Postnatal Changes in Humerus Cortical Bone Thickness Reflect the Development of Metabolic Bone Disease in Preterm Infants. *Dis Markers*. 2016;2016:1–7.
69. Liu YC, Lin YC, Tsai PY, Iwata O, Chuang CC, Huang YH, et al. Convolutional Neural Network-Based Humerus Segmentation and Application to Bone Mineral Density Estimation from Chest X-ray Images of Critical Infants. *Diagnostics*. 2020 Nov 30;10(12):1028.
70. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;25(1):101086.

71. 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. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 13];37(6 Pt B):2360–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097365/>
72. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 13];37(6 Pt B):2366–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100105/>
73. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, Van Den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 May 13];76(2):248–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36705703/>
74. Senterre T, Abu Zahrah I, Pieltain C, de Halleux V, Rigo J. Electrolyte and Mineral Homeostasis After Optimizing Early Macronutrient Intakes in VLBW Infants on Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct;61(4):491–8.
75. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, de Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2024 May 13];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977367/>
76. Pieltain C, Rigo J. Early Mineral Metabolism in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):393–393.
77. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2007 Jul 15;96(7):969–74.
78. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor Human Milk for Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Oct;57(4):535–42.
79. Arslanoglu S. IV. Individualized Fortification of Human Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61(S1).
80. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud J, et al. XII. Human Milk in Feeding Premature Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61(S1).
81. 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. *Front Pediatr*. 2019 Mar 22;7.
82. Arslanoglu S, King C, Boquien CY, Lamireau D, Tonetto P, Krolak-Olejek B, et al. Letter to the editor: clarifying some aspects and the terminology of individualized human milk fortification. *BMC Pediatr*. 2019 Dec 26;19(1):135.
83. 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 1;26(10):614–21.
84. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, et al. Target Fortification of Breast Milk with Fat, Protein, and Carbohydrates for Preterm Infants. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1001–7.
85. 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;40(1):54–63.
86. Hsu PC, Tsao PN, Chou HC, Huang HC, Yen TA, Chen CY. Sodium Glycerophosphate Use in Parenteral Nutrition Improves Mineral Metabolism in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2023 Feb;253:63-71.e2.
87. Uçar Ayoğlu Ç, T.C. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Prematüre Bebeklerde Metabolik Kemik Hastalığı İnsidansı ve İlişkili Faktörler, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2023

88. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul 1;30(Supplement_2):S251–60.
89. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018 Feb 27;41(2):220–7.
90. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: *Volpe's Neurology of the Newborn*. Elsevier; 2018. p. 637-698.e21.
91. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):1–7.
92. Arsan S, Korkmaz A, Doç T, Oğuz S. Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi, Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
93. Sabroske EM, Payne DH, Stine CN, Kathen CM, Sollohub HM, Kohlleppe KL, et al. Effect on metabolic bone disease markers in the neonatal intensive care unit with implementation of a practice guideline. *Journal of Perinatology*. 2020 Aug 21;40(8):1267–72.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı Tanısında Yeni Bir Radyolojik Değerlendirme			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sertaç Arslanoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 836	Tarih: 29.08.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden CC155337X7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyoistatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Ek 2: Benzerlik Formu

Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı Tanısında Yeni Bir Radyolojik Değerlendirme.docx

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

4

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

5

openaccess.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

7

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

8

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

turkpediatri.org.tr