



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

PREMATÜRE BEBEKLERDE
METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ekim, 2023
İSTANBUL



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

PREMATÜRE BEBEKLERDE
METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

Ekim, 2023
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “PREMATÜRE BEBEKLERDE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER” başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez Danışmanı:

İmza:

Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu

.....

Göztepe Prof. Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 05/10/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREMATÜRE BEBEKLERDE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER” isimli uzmanlık tezinde Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU;

- 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.

Ekim, 2023

Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU

TEŞEKKÜR

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

Her duyguyu yaşadığım tez sürecimde tüm bilgi ve birikimleriyle yanımda olan, yol gösteren, emeğini esirgemeyen, yoğun temposunun içinde değerli zamanını, değerli fikirlerini ve bazen de hayat derslerini paylaşmasından gurur duyduğum Stanford Üniversitesi'nin belirlediği "Dünyanın En Etkili Bilim İnsanları" arasında yer alan, Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

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

Yan yana omuz omuza sayısız gün ve geceler geçirdiğim, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum başta canım eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, diğer sağlık çalışanlarımıza,

Yoğun çalışma temposuna rağmen bana yorgunluğumu unutturan masum bakışların sahiplerine, yılmadan ve usanmadan iyileşmek için her türlü mücadelesini gösterenlere, zafer kazanan çocuklarıma ve daha nicelerine...

Yanımda olduklarını her daim hissettiren, haklarını ödeyemeyeceğim canım ailem annem Meral UÇAR, babam İbrahim UÇAR ve çiçeği burnunda doktorumuz canımın içi biricik kardeşim Irmak UÇAR'a,

Bu süreçte her stresli anımda beni rahatlatan, hep daha iyi olmam için çabalayan, her zaman iyiliğimi istediğini bildiğim en büyük şansım değerli eşim Nuri AYOĞLU'na ve farkında olmasa da en büyük fedakarlığı yapan, düşündükçe kalbimi ısıtan motivasyon kaynağım canım oğlum Ali Aras AYOĞLU'na

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Çağla UÇAR AYOĞLU

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PREMATURİTE TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.2. PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI	5
2.2.1. Tanım ve Genel Özellikler.....	5
2.2.2. Fetal ve Neonatal Kemik Homeostazisi	6
2.2.2.1. Embriyogenezis ve Fetal Kemik Oluşumu	6
2.2.2.2. Fetal Mineral Metabolizması	6
2.2.2.3. Neonatal Mineral Metabolizması.....	10
2.2.3. Epidemiyoloji	10
2.2.4. Etiyoloji-Risk Faktörleri.....	11
2.2.5. Klinik Bulgular ve Seyir	14
2.2.6. Tanı	15
2.2.6.1. Biyokimyasal Belirteçler.....	15
2.2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.2.7. Tarama ve Monitörizasyon	19
2.2.8. Korunma ve Tedavi.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ.....	24
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI.....	24
3.3. MKH TANISI VE SINIFLAMASI.....	25
3.4. DİĞER TANIMLAMALAR.....	26

3.4.1. Gebelik Sırasında Gelişen Patolojiler ve Uygulamalar	26
3.4.2 Demografi ve Büyümeye İlişkin Veriler.....	27
3.4.3. YYBÜ’de Gelişen Major Morbiditeler ve Tedaviler.....	27
3.4.4. Beslenmeye Ait Tanımlamalar.....	28
3.5. ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	29
3.6. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
5.1. TARTIŞMA.....	45
5.2. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	61
Ek 1: Etik Kurul Onay Formu	61
Ek 2: Benzerlik Formu.....	63

KISALTMALAR

AAP	Amerika Pediatri Akademisi
ADDA.....	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ADJ	Ayarlanabilir Annesütü Güçlendirmesi
AGA.....	Gestasyon Yaşına Uygun
ALP	Alkalen Fosfat
AS	Anne Sütü
BPD.....	Bronkopulmoner Displazi
BTT.....	Kemik Geçiş Zamanı
Ca.....	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum Duyarlı Reseptör
cm.....	santimetre
Cr	Kreatinin
ÇDDA	Çok 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
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
g	gram
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH.....	Gestasyon Haftası
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
İUBK.....	İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
İVK	İntraventriküler kanama
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
L	litre
LGA	Gestasyon Yaşına Göre Büyük
MEB.....	Minimal Enteral Beslenme

Mg.....	Magnezyum
MKH.....	Metabolik Kemik Hastalığı
MV.....	Meekanik Ventilasyon
NEK.....	Nekrotizan Enterokolit
OC.....	Osteokalsin
P.....	Fosfor
PB.....	Parenteral Beslenme
PDA.....	Patent Duktus Arteriyozus
PTH.....	Parathormon
PTHrP.....	Parathormon İlişkili Protein
PVL.....	Periventriküler Lökomalazi
QUS.....	Kantitatif Ultrason
RANKL.....	Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü
RDS.....	Respiratuar Distress Sendromu
ROP.....	Prematüre Retinopatisi
SAT.....	Son Adet Tarihi
SGA.....	Gestasyon Yaşına Göre Küçük
SOS.....	Ses Hızı
STD.....	Standart Annesütü Güçlendirmesi
TEB.....	Total Enteral Beslenme
TRP.....	Tübüler Fosfat Emilimi
YYBÜ.....	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi	3
Tablo 2.2:	Doğum ağırlığına göre sınıflandırma	3
Tablo 2.3:	Prematürenin MKH için risk faktörleri	12
Tablo 2.4:	Ca, P ve D Vitamini alımına ilişkin ESPGHAN ve AAP önerileri	22
Tablo 3.1:	BPD tanısı ve sınıflandırılması	28
Tablo 4.1:	Demografik özellikler ve antenatal steroid kullanımı	32
Tablo 4.2:	Gebelik sırasında gelişen patolojiler, annenin kronik ve gestasyonel hastalıkları	33
Tablo 4.3:	Beslenmeye ilişkin veriler I	34
Tablo 4.4:	Beslenmeye ilişkin veriler II	34
Tablo 4.5:	YYBÜ’de MKH gelişimi ile ilişkili olabilecek tedavi ve uygulamalar	35
Tablo 4.6:	YYBÜ’de gelişen majör morbiditeler	35
Tablo 4.7:	Taburculuktaki değerlendirmeler	36
Tablo 4.8:	MKH sıklığı	36
Tablo 4.9:	Doğum ağırlığına göre MKH insidansı ve ağırlığı	37
Tablo 4.10:	Demografik özellikler, gebeliğe ait patolojiler, maternal hastalıklar ve antenatal steroid kullanımı ile MKH ilişkisi	40
Tablo 4.11:	MKH – beslenme türü ilişkisi	41
Tablo 4.12:	MKH – beslenme ilişkisi	41
Tablo 4.13:	MKH – tedavi ve uygulamaların ilişkisi	42
Tablo 4.14:	MKH – komorbidite ilişkisi	43
Tablo 4.15:	MKH – taburculuk verileri ilişkisi	43
Tablo 4.16:	MKH şiddeti ile beslenme ilişkisi	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	5 yaş altı çocuk ölümleri nedenleri arasında prematüritenin yeri.....	4
Şekil 2.2:	Fetal mineralizasyonun hormonal regülasyonu	9
Şekil 2.3:	MKH tarama algoritması örneği.....	21
Şekil 4.1:	Çalışma akış şeması.....	31
Şekil 4.2:	MKH şiddetine göre dağılımı	36
Şekil 4.3:	Yıllara göre MKH insidansı	37
Şekil 4.4:	Ca, P, ALP değerlerinin zamanla değişimi	38
Şekil 4.5:	4. hafta ALP ile 2. hafta P değerlerinin ilişkisi	39

ÖZET

PREMATÜRE BEBEKLERDE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Antenatal ve neonatal bakımdaki tüm gelişmelere karşın prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH) önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Tanı ve izlem kriterlerinde bir uzlaşma olmadığı için gözden kaçabilmekte, erken ve geç dönemdeki komplikasyonlarıyla prematüre bebeklerin sağlığını tehdit etmektedir. Bu nedenle biyolojik belirteçlerle erken tanı ve izlem çok önemlidir.

Bu çalışmada amacımız doğumda gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebeklerde biyokimyasal belirteçler yoluyla MKH gelişim sıklığını ve ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

Retrospektif kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya; 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede en az 28 gün yatarak bakım ve tedavi görmüş, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebekler alınmıştır. Veriler, elektronik kayıt sistemi (Nucleus) yolu ile, gerektiğinde yazılı dosyalara başvurarak toplanmıştır. Bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri; anneye ve hastalıklarına ait bilgiler, gestasyonel patolojiler; bebeklerde kemik demineralizasyonu açısından risk oluşturan ilaçların kullanımı ve klinik uygulamalar ile majör komorbiditelere ve beslenmeye ait parametreler, 2,4,6,8. haftalardaki kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri. Postnatal 4.haftadaki serum ALP değerinin >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. MKH varlığı ve şiddeti; potansiyel risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre bu ilişkiler kontrol (adjust) edilerek değerlendirilmiştir.

Çalışma grubumuzu gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan 185 prematüre bebek oluşturmuştur. Tüm grupta MKH insidansı %21,1 bulunmuştur; olguların %64,1'i şiddetli MKH tanımına girmektedir. Doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde MKH insidansı (%37,2) ve şiddetli MKH insidansı (%25,6), doğum ağırlığı ≥ 1000 g bebeklerden (sırasıyla %7,1 ve %3,0) çok daha yüksektir ($p<0.001$). 2018'de %31,6 olan MKH ve %23,7 olan şiddetli MKH insidansı, 2022'de %17,2 ve %3,4'e gerilemiştir. MKH gelişimi için; küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı güçlü risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu iki değişkene göre kontrol edilmiş analizlerde ise; maternal hastalık varlığı, minimal enteral beslenmeye geç başlanması, anne sütü güçlendirmesine geç başlanması, nekrotizan enterokolit varlığı, ağırlığı ve bronkopulmoner displazi risk faktörü olarak saptanmıştır. Erken dönemde hipofosfatemi görülmesi, 4.hafta ALP yüksekliği ile lineer ilişkili bulunmuştur.

MKH, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebeklerde %21,1 insidans ile önemini korumaya devam etmektedir. Doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde ise insidans çok daha yüksektir (%37,2). Beş yıllık dönemde YYBÜ'de MKH ve şiddetli MKH insidansı azalma göstermiş olsa da, tarama ve izlemde yeni iyileştirmeler yapmak gereklidir. İkinci haftada gözlenen hipofosfatemi, hastalığın gelişimi açısından uyarıcı bir belirteç olabilir ve erken taramada kullanılabilir.

ABSTRACT

INCIDENCE OF METABOLIC BONE DISEASE OF PREMATUREITY AND RELATED RISK FACTORS

Despite advances in the antenatal ve neonatal care, the metabolic bone disease (MBD) of prematurity is still an important problem. Since a universal consensus is lacking regarding the diagnosis and management of the disease, it may go unnoticed, and result in serious complications threatening the short and long-term health of these infants. Thus, early diagnosis via biological markers and treatment have utmost importance.

Our aim in this study is to evaluate the incidence of MBD and related factors in preterm infants with a gestational age ≤ 32 weeks admitted to our neonatal intensive care unit (NICU).

This retrospective cross-sectional included the data collection of 185 preterm infants with a gestational age ≤ 32 weeks who were under care in our NICU 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, use of medicines and interventions with a potential risk for MBD, major comorbidities, some key nutritional data, and serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) levels at 2,4,6,8 weeks were recorded. MBD was defined as a serum ALP level >500 IU/L at postnatal 4th week, severe MBD was defined as a serum ALP level >500 IU/L plus a serum $P < 4.5$ mg/dL. The associations between the potential risk factors and the presence and severity of the MBD were analyzed. These associations were evaluated after the adjustment of gestational age and birthweight.

A total of 185 preterm infants with gestational age ≤ 32 week were included. MBD incidence in the whole group was 21.1%; and 64.1% of these infants had severe MBD.

Extremely low birthweight (ELBW) infants had higher incidences of MBD and severe MBD with respect to the infants with a birthweight ≥ 1000 g (37.2% and 25.6% vs 7.1% and 3.0%, $p < 0.001$). Incidences of MBD and severe MBD declined over time, being 31.6% and 23.7%, respectively in 2018, declining to 17.2% and 3.4% in 2022. Lower birthweight, smaller gestational age, existence of a maternal disease, late onset of trophic feeding, late onset of human milk fortification, presence of NEC, and BPD, severity of NEC were identified as risk factors. Hypophosphatemia at 2nd week of life showed a linear correlation with elevated ALP levels at the 4th week.

MBD continues to be an important problem for preterm infants ≤ 32 weeks of gestational age with an incidence of 21.1%. Extremely low birthweight infants have a much higher incidence of 37.2 %. Although there is a decline over time in 5 years in our NICU, there is still space for improvement. Early hypophosphatemia may be an early warning marker of the disease and be used for early screening.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre doğum, 37. gestasyon haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumları tanımlar ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün düzenli olarak güncellediği verilere göre dünyada her yıl yaklaşık 14 milyon prematüre bebek doğmaktadır. Son 20 yılda, dünyanın hiçbir bölgesinde prematüre doğumlarda önemli bir azalma olmamıştır. DSÖ'nün 2023'te yayınladığı raporda; 2020'de tüm dünyada prematüre doğum oranının %9.9, tahmin edilen prematüre doğum sayısının ise 13.4 milyon olduğunu bildirmektedir (1,2). Oysa; prematürite ve komplikasyonları, 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin nedenleri arasında ilk sırada gelmekte ve dünyada her yıl 1 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır (3).

Perinatoloji ve neonatoloji alanlarında son 30 yıldır süregelen önemli gelişmeler - özellikle de antenatal steroid ve surfaktan kullanımının yaygınlaşması, daha az invaziv ventilasyon desteğine yönelinmesi, yoğun ve uygun besin desteğinin sağlanması- prematüre bebeklerin yaşam şanslarını artırmıştır. Bu gelişmelere paralel olarak giderek daha küçük prematüre bebekler yaşatılabilmektedir. Ancak bu çok prematüre (<32. gestasyon haftasından önce doğan) bebekler, hem Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ)'de yatışları sırasında prematüriteye özgü birçok önemli sorunla mücadele etmekte, hem de uzun dönemde nörogelişim ve solunum problemleri ile karşı karşıya kalmaktadırlar (4-6).

Prematüre bebeğin kemik mineral içeriğinin, gestasyon yaşına göre beklenenden daha düşük olması şeklinde tanımlanan 'Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı (MKH), postnatal 3.-4. haftalarda gelişmeye başlayan, kemik mineralizasyon eksikliği ağırlaşınca kadar sessiz seyreden, bu nedenle gözden kaçabilen son derece önemli bir patolojidir. Erken dönemde farkedilmez ise erken ya da geç dönemde kemik kırılmalarına, solunum zorluklarına, ventilatörden ayrılmada güçlüklerle, raşitizme, kemikte kalıcı yapısal değişiklikler sonucunda boy kısalığına ve solunum zorluğuna yol açabilir. Primer olarak daha çok 32. gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerin hastalığıdır. Tanı kriterleri konusunda bir birlik olmadığı için gerçek insidansı net bilinmese de, doğum ağırlığı 1500 g'ın altındaki bebeklerde %16-32, 1000 g'ın altındaki bebeklerde ise %30-60 sıklık bildirilmiştir (7-13).

Fetal kemik mineral birikiminin %80'i gebeliğin son trimesterinde gerçekleşmektedir. Hastalık multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olsa da temel neden prematüriteye bağlı olarak kemiğe yoğun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) birikiminin olduğu gebeliğin son trimesterinin kaçırılmış olmasıdır. Başta küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı olmak üzere birçok risk faktörü ve yeterli mineral desteğinin sağlanamaması mineralizasyon eksikliğini derinleştirip kolaylaştırmaktadır (9,10,12-15)

Prematüre bebeklerin beslenme pratiğindeki önemli gelişmeler; özellikle anne sütünün güçlendirilmesi, güçlendirmeye erken başlanması ve zenginleştirilmiş prematüre mamalarının yaygınlaşması ile eskiden kemik kırıkları ve raşitizm bulguları ile daha gürültülü bir tablo gösteren MKH seyri değişmiştir. Daha sessiz seyreden hastalık, farkedilmeyip demineralizasyon derinleştğinde yukarıda sözü edilen önemli komplikasyonlara yol açmaktadır (16,17). Bu nedenle YYBÜ'de insidansın saptanması, farkındalığın oluşması, korunma önlemlerinin alınması ve erken tedavi çok önemlidir. Biyolojik belirteçler radyolojik bulgulardan çok daha erken ortaya çıkarlar ve MKH gelişiminin başlangıcını bize gösterebilirler (18,19).

Bu çalışmanın amacı; doğumda gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan ve YYBÜ'de en az 28 gün yatan prematüre bebeklerde, biyokimyasal belirteçler yoluyla MKH gelişim sıklığını saptamak ve MKH ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Gestasyonel yaş, kadın doğum hekimi açısından obstetrik riskleri, neonatolog açısından ise yüksek riskli bebekleri belirlemek için kullanılan önemli parametrelerden biridir.

Prematürite; 37. gestasyonel haftadan önce doğan bebekler için kullanılan bir tanımdır (4). Prematüritenin ağırlığı ise gestasyon haftasına dayanarak derecelendirilir (1,20) (Tablo 2.1). Yenidoğanların doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması (20) ise Tablo 2.2’de yer almaktadır.

Tablo 2.1: Gestasyon haftasına göre prematüre bebeklerin derecelendirilmesi

Tanımlama	Gestasyon Haftası
Geç prematürite (Late preterm)	34-37. haftadan 36 6/7 ye
Orta prematürite (Moderate preterm)	32. haftadan 33 6/7’ye
Erken prematürite (Very preterm)	28. haftadan 31 6/7’ye
İleri derecede prematürite (Extremely preterm)	<28 hafta

Tablo 2.2: Doğum ağırlığına göre sınıflandırma

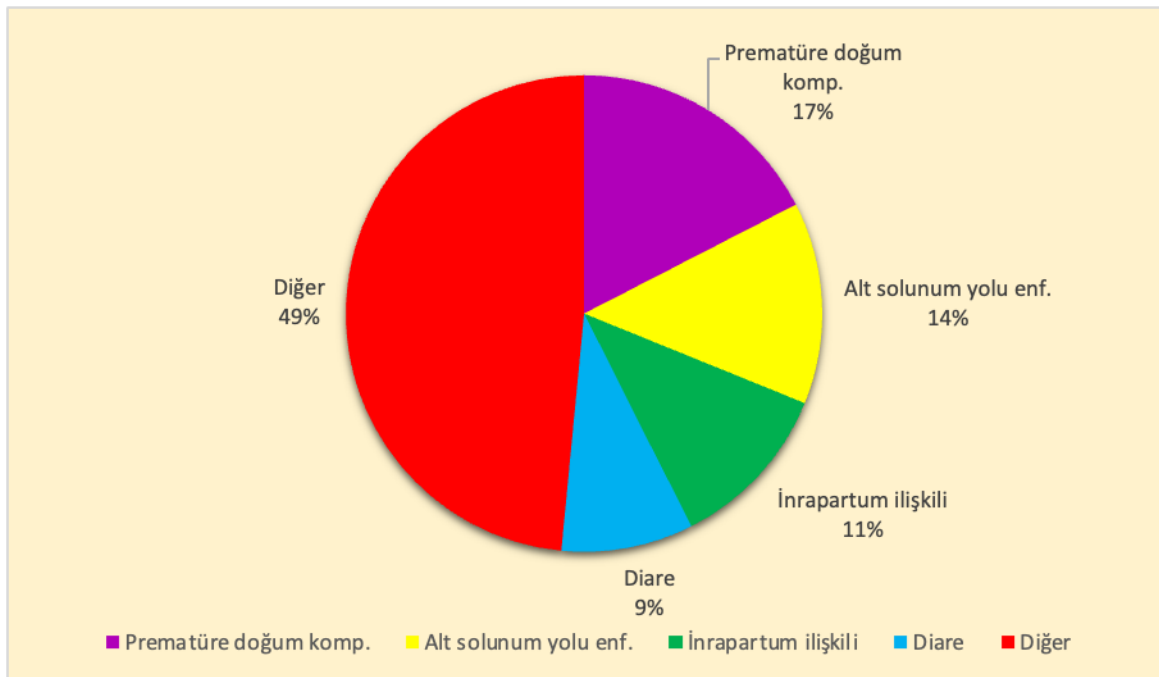
Yer Aldığı Grup	Doğum Ağırlığı
Düşük doğum ağırlıklı – DDA (Low Birth Weight – LBW)	< 2500 g
Çok düşük doğum ağırlıklı – ÇDDA (Very Low Birth Weight – VLBW)	< 1500 g
Aşırı düşük doğum ağırlıklı – ADDA (Extremely Low Birth Weight – ELBW)	< 1000 g

DSÖ'nün en güncel verilerine göre dünya genelinde, prematüre doğum oranı %9.9, tahmin edilen prematüre doğum sayısı ise 13.4 milyondur. Bu prematüre doğumların yüzde 85'i 32 ile 37. gebelik haftaları arasında gerçekleşmektedir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığının verilerine göre ülkemizde 2022 yılında prematüre doğum oranı dünya genelinden daha yüksektir (%12,9) (21).

Prematürite ve komplikasyonları, 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin nedenleri arasında ilk sırada gelmekte ve dünyada her yıl 1 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır (Şekil 2.1) (3).

Koryoamniyonit, erken membran rüptürü, önceki prematüre doğumlar, hipertansiyon, gebelikler arasının kısa olması, erken dönem kanamaları, enfeksiyon, inflamasyon gibi multifaktöryel risk faktörleri prematüre doğum eylemi için risk faktörleridir (20).

Yenidoğan ve prematüre bebek bakımındaki büyük gelişmeler; ileri derecede prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artmasıyla sonuçlanmış, ancak beraberinde hem YYBÜ'de yatışları sırasında gelişen ve yaşamı tehdit eden, hem de uzun dönemde süreklilik gösteren önemli sorunları getirmiştir. Uzun dönem sorunlar arasında nörolojik gelişim, büyüme ve solunum problemleri önemlidir (4-6).



Şekil 2.1: 5 yaş altı çocuk ölümleri nedenleri arasında prematüritenin yeri (3)

2.2. PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

2.2.1. Tanım ve Genel Özellikler

MKH; prematüre bebeğin kemik mineral içeriğinin, gestasyon yaşına göre beklenenden daha düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır ve hastalığın tanısına yardımcı olan biyokimyasal belirteçler, radyolojik bulgularla karakterizedir (9,12,22). Prematüre osteopenisi olarak da bilinen MKH günümüzde YYBÜ’de hala önemli bir sorun olduğu halde, sıklıkla sessiz seyrettiği için gözden kaçmaktadır. Primer olarak 32. tamamlanmış gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerin problemidir (12). Fetal kemik mineral birikiminin %80’i gebeliğin son trimesterinde gerçekleşmektedir. Hastalık multifaktöriyel bir etiolojiye sahip olsa da temel neden prematüriteye bağlı olarak kemiğe yoğun Ca ve P birikiminin olduğu bu sürecin kaçırılmış olmasıdır (10,12).

Tanısı konusunda tam bir uzlaşma bulunmadığı için insidansı kesin olarak bilinmemekle birlikte doğum ağırlığı çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde %16-32, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde ise %30-60 sıklık bildirilmiştir (7-13, 22).

Son 20 yılda neonatoloji alanında, özellikle de prematüre bebeklerin beslenme yönetimindeki gelişmeler MKH epidemiyolojisini ve seyrini şekillendirmiştir. Uzun süreli parenteral beslenmeden kaçınılması, anne sütü güçlendirmesinin erken başlatılması, prematüre maması kullanımı, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)’nin önerileri ile D vitamini desteğine erken başlanması kemik mineralizasyonunda iyileşmeye yol açmıştır (22,23).

1970’lerin sonunda yayınlanan birçok olguda çoklu kemik kırıklarıyla kendini gösteren hastalığın seyri yıllar içinde bu gelişmelere paralel olarak değişmiştir. MKH günümüzde daha çok sessiz bir gidiş göstermekte veya hafif bulgular vermektedir. Olguların çoğunda kendi kendini sınırlayan bir durum olsa da, hastalık bu süreçte farkedilmez ve atlanırsa, kırıklara, göğüs duvarının aşırı kompliyansı nedeniyle de solunum problemlerine, ventilatörden ayrılma güçlüklerine, daha ileride raşitizme, bazı bebeklerde kemik yapısında kalıcı bir değişikliğe yol açarak büyüme geriliği oluşturabilmektedir. Bu nedenle, riskli bebeklerde tarama yapılarak, erken tanı konması ve monitörizasyonu çok önemlidir (9,18,24).

2.2.2. Fetal ve Neonatal Kemik Homeostazisi

2.2.2.1. Embriyogenezis ve Fetal Kemik Oluşumu

Gestasyonun 6. haftasında başlayan iskelet oluşumu 3 farklı yol izler. Kraniofasial iskelet nöral krest hücrelerinden, aksiyel iskelet paraksiyel mezoderm hücrelerinden, ekstremit iskeleti ise lateral plak mezoderm hücrelerinden kaynağını alır (25). Sözü geçen bu 3 hücre tipi, önce oluşturacakları iskelet bölümlerine ait alanlara göç ederler ve bu alanlarda yoğun bir şekilde çoğalırlar. Bir sonraki aşamada ise “kondrositler”e ya da “osteoblastlar”a başkalaşım gösterirler. Kondrositler, kartilajinöz iskelet yapıları oluştururlar, bu yapılar daha sonra kemikleşme gösterecektir (enkondral kemik oluşumu). Osteoblastlar ise direkt olarak osteoid kemik matriksi oluştururlar (intramembranöz kemik oluşumu) (26). Kemikleşme; kraniofasial bölge ve klavikulanın büyük bölümünde intramembranöz, ekstremiteler ve aksiyel iskelette ise enkondral yolla gerçekleşir.

Intramembranöz kemik oluşumu: Osteoblastlar; “osteoid” adı verilen ve mineralize olmamış bir protein karışımından oluşan organik bir kemik matriksi oluşturmaya başlarlar. Bu arada temel görevleri kemik rezorpsiyonu olan ve hematopoietik kök hücre progenitöründen türeyen “osteoklastlar” da bölgeye gelir ve yerleşirler. İn utero dolaşımında olan Ca, osteoide bağlanarak matriksi sertleştirir. Sekrete edilmiş olan osteoid, osteoblastları çevreledikçe osteoblastlar, osteositlere başkalaşım gösterir ve matür iskelette devamlı olarak kalırlar. Bu osteositler; osteoblast, osteoklast aktivitesini ve kemik mineral metabolizmasını düzenleyen sinyalleşme ve mekanoreseptör işlevlerine sahiptir (22).

Enkondral kemik oluşumu: Gestasyonun 8. haftasında fetal iskeletin kartilajinöz yapısı oluşmuştur. Osteoblastlar primer ossifikasyon merkezleri oluşturur ve osteoid sekrete ederler. Osteoklastlar ise kondrositleri rezorbe ederek, osteoblastların onların yerini almasını sağlarlar. Osteoid dokuya Ca ve P bağlanması gestasyon boyunca süregelmekle birlikte, aşağıda ayrıntılı anlatılacağı üzere büyük oranda 3. trimesterde gerçekleşmektedir. Lineer kemik büyümesi ise doğumdan sonra yıllarca devam eden bir süreçtir (22,27).

2.2.2.2. Fetal Mineral Metabolizması

Fetusta büyüyen iskelet yapısını desteklemek için Ca, magnezyum (Mg) ve P düzeyleri annenin değerlerinden sırasıyla 1.2-2 mg/dL, 0.12 mg/dL ve 1.5 mg/dL daha

yüksek tutulmaktadır (22,27). Gestasyon boyunca en yoğun kemik mineralizasyonun gerçekleştiği son trimesterde kemik mineral içeriğinin % 80'i kemiğe yerleşerek depolanır. Gestasyonun 25. haftasında mineral birikimi yaklaşık 60 mg/gün iken, 35-38. haftalar arasında 300 mg/gün'e ulaşmaktadır (17,27). Osteoblast ve osteoklast aktiviteleri için ortamda yeterli miktarda mineralin bulunması gereklidir.

Fetal mineral metabolizmasının ayrıntılarına girmeden önce mineralizasyonla ilişkili hormonlar ve fonksiyonları kısaca gözden geçirilecektir:

Mineralizasyonun Hormonal Regülasyonu:

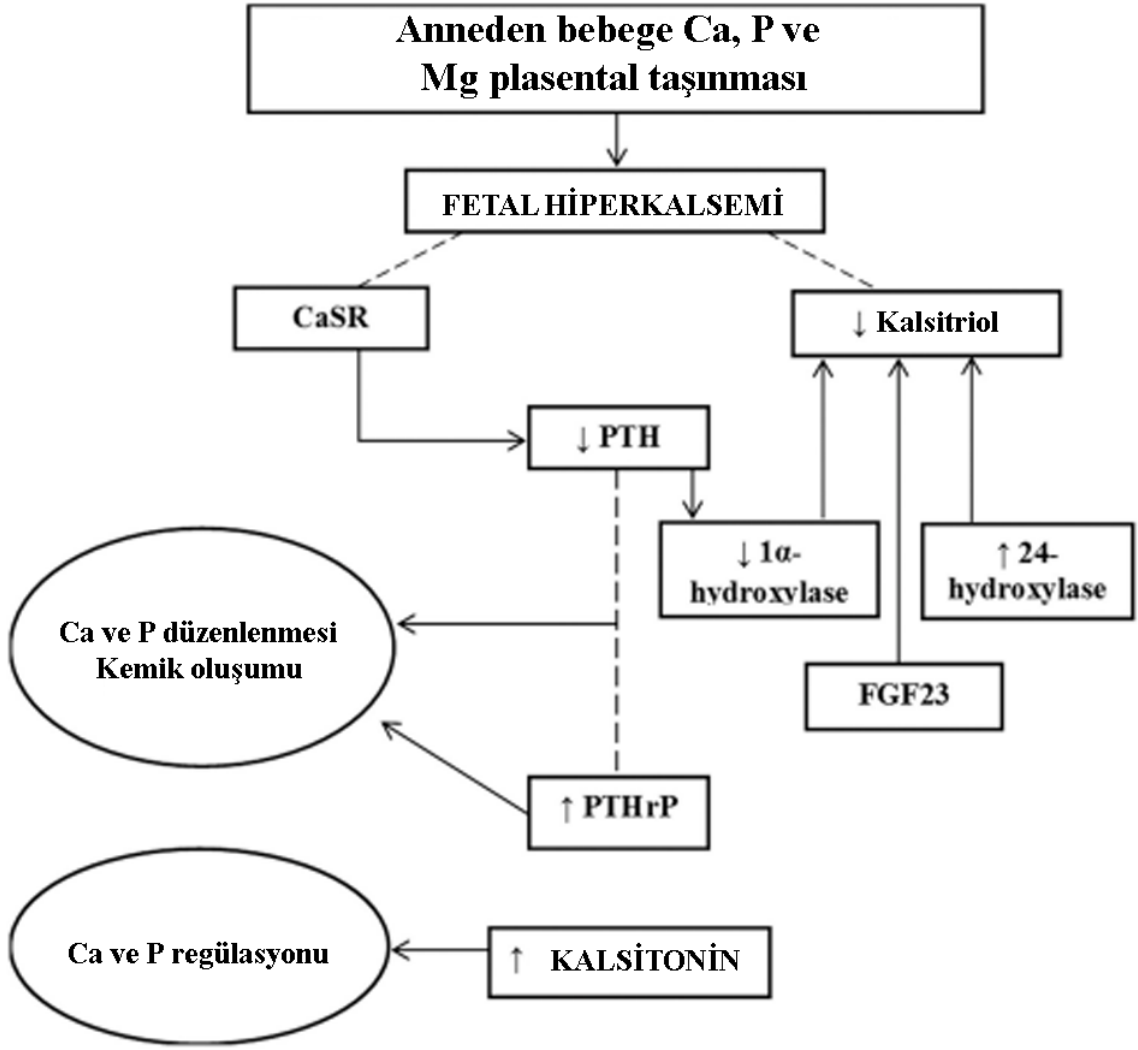
Parathormon (PTH): Ca ve P metabolizması üzerinde merkezi bir rolü olan 84 amino asitli bu polipeptit hormon etkilerini kemik ve böbrek üzerinde gösterir. Serum Ca iyon düzeyindeki değişiklikler paratiroid bezin Ca'a duyarlı reseptörleri tarafından algılanır ve bu durum paratiroid hücrelerinde gen transkripsiyonunu regüle eder. Serum Ca düzeyi azaldığında paratiroidin ana hücrelerinde PTH üretimi ve sekresyonu gerçekleşir. (28). PTH, osteoblastlardaki PTH tip 1 reseptörlerine bağlanarak kemik yıkımını başlatır. PTH'ın osteoblastlara bağlanması ise makrofaj koloni-stimülan faktör ve nükleer faktör kappa- β ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ekspresyonunu artırır. RANKL aktivasyonu osteoklast oluşumunda artışa yol açar (29). Sonuçta kemik rezorpsiyonu ve kan akımına Ca salınımı gerçekleşir. PTH aynı zamanda bir iyon taşıyıcısı olan Ca-selektif geçici reseptör potansiyel katyon kanalı TRPV5'in uyarılması aracılığı ile distal tübüllerden Ca reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca, P reabsorpsiyonunu azaltır ve D vitaminini biyolojik aktif metabolitine-1,25-dihidroksi-vitamin D'ye- dönüştüren α 1-hidroksilaz üretimini artırır (22).

D Vitamini: 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), D vitamininin biyolojik olarak aktif formudur. Kalsitriol gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde TRPV6 ve kalbindin (enterositler üzerinde yer alan, D vitaminine bağımlı Ca-bağlayan reseptörler) gibi epiteliyal Ca transport proteinlerinin yapımını uyarak, Ca'un intestinal absorpsiyonunu artırır (30).

PTH-ilişkili peptit (PTHrP): Vücutta plasenta, paratiroid ve iskelet dokusunda ve düz kas hücreleri gibi birçok dokuda üretilir. Gelişmekte olan fetüs üzerinde birçok etki gösterir, bunlar arasında plasenta yolu ile Ca transferini artırması, uygun kondrosit gelişimi ve endokondral kemik oluşumunu sağlaması önemlidir (22,31).

Kalsitonin: Tiroid bezinde ve plasentada üretilerek sekrete edilen 32 amino asitli bu polipeptit hormon, serum kalsiyum düzeyindeki yükselmelere yanıt olarak artış gösterir. Böbrekte kalsitriol üretimini artırırken, kalsitonin reseptör aktivasyonu ile osteoklast aktivitesini azaltır (22,32).

Fetal dönemde plasenta maternal dolaşımdan aktif transport yoluyla Ca, Mg ve P kalsiyum, sağlar. Oluşan bu görece fetal hiperkalsemi yeterli iskelet oluşumu için gereklidir. (17,27) Yüksek fetal-maternal mineral gradienti; düşük PTH, kalsitriol, seks steroid düzeyleri ve yüksek kalsitonin ile PTHrP düzeyleri ile ilişkilidir. Özellikle de Ca'a duyarlı reseptörler (CaSR), yüksek fetal Ca düzeylerine yanıt olarak PTH'ı suprese ederler. Fetüste kalsitriol düzeylerinin düşüklüğü de olasılıkla düşük PTH, yüksek Ca ve P düzeyleri ve plasental 24-hidroksilazın artmış aktivitesi nedeniyle fetal renal 1 α -hidroksilazın baskılanmasına bağlıdır. Plasental 24-hidroksilazın aktivitesindeki artış 25-hidroksi D vitamininin 24-25 dihidroksivitamin D'ye dönüşümüne yol açmakta ve kalsitriol oluşmamaktadır (17, 22, 33). Fetal tiroid ve plasenta tarafından üretilen kalsitonin düzeyleri ise anne dolaşımındaki yaklaşık iki katı değerindedir. Yüksek kalsitonin değerleri mineral depolanmasını artırır. PTHrP, kondrositler ve perikondrial hücreler tarafından üretilir ve PTH ile birlikte fetal Ca ve P'un metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (17,27). Şekil 2.2'de fetal mineralizasyonun hormonal regülasyonu özetlenmiştir (17).



Şekil 2.2: Fetal mineralizasyonun hormonal regülasyonu (17)

Üçüncü trimesterdeki fetal hareket de, yenidoğan bebeğe normal kemik gelişimi ve dolayısıyla normal iskelet gücü kazandıran kritik olaylardandır. Sağlam bir nöromusküler sisteme sahip olan term bebek, bu fetal hareketin kemik oluşumu üzerindeki tüm etkisini kullanır. Fetal hareket ayrıca kemik gelişimine katkıda bulunan kas büyümesini de destekler. Üç şekilde kemik gelişimini sağlar (34):

- 1) fetüsün, özellikle ekstremitelerin uterusu çarpmasıyla
- 2) amniyotik sıvıdaki harekete karşı dirençle
- 3) fetal kas sistemi ile harekete bağlı olarak

Bir bebek erken doğduğunda, uterus içinde gerçekleşen kas-iskelet sisteminin bu gelişmelerinden mahrum kalır (34,35).

2.2.2.3. Neonatal Mineral Metabolizması

Doğumdan sonra kemiğe mineral sağlanması, hormonal çevre ve mekanik streslere ilişkin birçok hızlı değişiklik gerçekleşir. Göbek kordonunun klemplenmesi ile birlikte plasentadan mineral akışı birden kesilir. İntestinal Ca alımı, yenidoğan bebeğin Ca kaynağı haline gelir, normal serum Ca homeostazisini sağlamak için iskelet Ca depoları ile denge halinde hareket eder. Doğumdan hemen sonra hem plasental Ca akışının kesilmesi, hem de solunumla birlikte kan pH'ında artış nedeniyle 12-24 saat içinde serum Ca ve iyonize Ca düzeylerinde düşme gözlenir. Bu olaylar zinciri kemikte yeniden yapılanma işlevini uyarır, yeniden yapılanma ise kemik rezorpsiyonunda artışa ve kemik yoğunluğunda azalmaya yol açar. Gestasyonun son aylarında kemiğe mineral alımını büyük oranda kaçırmış olan prematüre bebekler bu postnatal değişimlere özellikle duyarlıdırlar. Üstelik, YYBÜ'de yatışları sırasında kemik mineralizasyonunu daha da azaltabilecek birçok risk faktörü ile karşı karşıya kalırlar (17,36).

İntestinal Ca alımı aktif ve pasif transportla gerçekleşir. Başlangıçta bu transportun pasif olduğu ve konsantrasyon farkına dayandığı öne sürülmektedir. Gastrointestinal sistem olgunlaştıkça aktif transport ön plana geçmekte ve kalbindinler aracılığı ile gerçekleşmektedir (22).

İskeletin doğum sonrası adaptasyonunda mekanik stimülasyonun da önemli yeri olduğu düşünülmektedir. İntrauterin dönemde mekanik stimülasyonun daha fazla olduğu bilinmektedir. Doğumdan sonra bebeğin hareketleri genellikle fazla direnç göstermeden gerçekleşir, dolayısıyla iskelete daha az yük biner. Uzun süre hareketsiz kalan prematüre bebeklerde mekanik stimülasyon eksikliği vardır (36,37).

2.2.3. Epidemiyoloji

MKH; prematüre bebeklerde, düşük doğum ağırlığı ve kronik hastalığı olan yenidoğanlarda önemli bir komorbidite olmaya devam etmektedir (22). Tanısı konusunda tam bir uzlaşma bulunmadığı ve taramada da farklı yöntemler kullanıldığı için insidansı kesin olarak değerlendirilememekle birlikte ÇDDA ve ADDA bebeklerde sıklığı sırasıyla %16-32 ve %30-60 olarak bildirilmektedir. Sıklığı gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters ilişki gösterir (7-13).

2.2.4. Etiyoloji-Risk Faktörleri

MKH oluşumunda birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Önce de belirtildiği gibi, MKH gelişimiyle en güçlü ilişki gösteren iki etmen, küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığıdır (9,12,13-15,19,22). Görülme sıklığı gestasyon yaşı küçüldükçe ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Hastalığın oluşumunda temel neden olan yetersiz mineralizasyona yol açan ya da ağırlaştıran diğer risk faktörleri antenatal ve postnatal olarak 2 grupta sınıflandırılabilir (Tablo 2.3) (8,9,11-17,19,39-50).

Antenatal Risk Faktörleri:

Preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve korioamniyonit gibi kronik plasental hasarla ilişkili durumlar, prematüre bebeklerde MKH riskini artıran antenatal patolojilerdir (12,17,22). Fetal iskelet oluşumunda plasenta çok önemli rol oynamaktadır. Ca'un anneden fetüse plasental transferinin aktif taşıma ile anne-fetus arasında 1:4'lük bir kalsiyum gradyanı oluşturacak şekilde gerçekleştiğinden daha önceki bölümde söz edilmişti (17,48). Ayrıca in-vitro çalışmalarda plasentanın, D vitaminini, 1,25-dihidrokokaleksiferole dönüştürebildiği de gösterilmiştir (37,38). Plasental hasar oluşturan antenatal bir patoloji bu etkileşimi bozacaktır.

Postnatal Risk Faktörleri:

Postnatal etmenler arasında gestasyon yaşına küçük (SGA) olma, uzun süreli ve P içeriği yetersiz parenteral beslenme (PB), minimal enteral beslenme (MEB)'ye başlamada gecikme, anne sütünün güçlendirilmemesi, güçlendirmeye geç başlama, uygun olmayan mama kullanılması, D vitamini desteğine geç başlanması, yetersiz mineral desteği, YYBÜ'de gelişen nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi önemli morbiditeler, mineralizasyonu olumsuz etkileyen ilaçların kullanılması ve immobilizasyon yer almaktadır (8,9,12-17, 22,34,39,40, 42,47-50).

MKH gelişimi için risk faktörlerini araştıran 15 çalışmayı değerlendiren ve toplam 3942 prematüre bebeği (MKH'lı 1435, MKH'sız 2057) içeren güncel bir meta-analiz; 1000 gramın altında doğum ağırlığını, 32 haftanın altında gestasyon yaşını, septisemi, PB süresi, kolestaz, ve intrauterin büyüme geriliğini (İUBK) risk faktörleri olarak belirlemiştir (14).

Tablo 2.3: Prematürenin MKH için risk faktörleri (8,9,11-17,19,39-50)

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 fetusun hızlı büyümesi	Anneye Ait • Emziren anneye yeterli Ca, P, D vitamini desteğinin yapılmaması Bebeğe Ait • Yetersiz Ca, F, D vitamini alımı • Aşırı sıvı kısıtlaması • MEB'ye geç başlanması • Anne sütü güçlendirmesine geç başlanması • 4 haftadan uzun süren PB • NEK • Karaciğer veya böbrek hastalıkları, kolestaz • Kronik akciğer hastalığı/BPD • Kemik yıkımına sebep olan ilaçlar (lup diüretikleri, glukokortikoidler) • Metilksantinler • Uzun süreli fenobarbital, fenitoin kullanımı

Beslenme şekli ve mineral desteği ile ilgili risk faktörleri: MKH görülme sıklığını etkileyen temel faktörlerdendir:

- Prematüreler, özellikle de ÇDDA veya ADDA bebekler, genellikle doğum sonrası gelişen hastalıkları nedeniyle tam enteral beslenmeye geçmekte zorlanırlar ve uzun süre parenteral beslenmede kalabilirler. PB solüsyonlarında çözünürlüğün sınırlı olması ve ısı değişiklikleri nedeniyle Ca ve P düzeylerini sabit tutmak güçtür. Aminoasit, glukoz ve lipid konsantrasyonlarının karşılıklı antagonizması, pH ve Ca tuzlarının hazırlanma yöntemleri de Ca ve P'un biyoyararlanımını belirleyen faktörlerdir. Sistein ile pH'ın düşürülmesi ve organik fosfat kullanımı çözünürlüğü artırır (11,16,51). Bir diğer sorun da PB solüsyonlarının alüminyum içeriği ile ilgilidir. Yıllar önce uzun süre PB uygulanan prematüre bebeklerin kemik alüminyum içeriğinin kontrol grubuna göre 10 kat daha fazla olduğunu bildiren bir çalışma yayınlanmış ve PB solüsyonlarında bulunan alüminyumun kemik sağlığını etkileyebileceğine dikkat çekilmişti (52). Bu birikim osteoblast aktivitesini azaltarak kemik oluşumunu engelleyebilir. Konu üzerinde çok durulduğu, PB solüsyonlarındaki alüminyum düzeylerinin bildirilmesi, minimize edilmesi istendiği halde; çalışmalar ve AAP Beslenme Komitesi'nin 2019 raporu, PB solüsyonlarında alüminyumun

hala bir sorun olduğunu göstermektedir (43,53,54). PB solüsyonu komponentlerinin her biri alüminyum içerebilse de en yüksek düzeyle Ca glukonat, inorganik fosfat ve sistein hidrokloritte görülmüştür.

- Anne sütündeki Ca, P, D vitamini prematüre bir bebeğin gereksinimleri için yeterli değildir ve sütün güçlendirilmesi gereklidir. Anne sütünde D vitamini konsantrasyonu 25 to 50 IU/l'dir ve bu miktar prematüre bebeğin serum 25-hidroksivitamin D düzeyini 20 ng/ml'nin üstünde tutmaya yetmemektedir. Vitamin D eksikliği ise hipokalsemi, ve fosfatüri ile sonuçlanan sekonder hiperparatiroidi gelişimine yol açar. Geçmişte yapılan çalışmalarda güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenen ÇDDA bebekler, güçlendirilmiş anne sütü ile beslenenlerle karşılaştırıldığında; kemik yoğunluğunun daha az (55), ALP değerlerinin daha yüksek olduğu (56) gösterilmiştir. Bu dönemde yapılan çalışmalarda (57,58) güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenen bebeklerde saptanan hiperkalsiüri ve kemik demineralizasyonun nedeni; yetersiz alım nedeniyle gelişen hipofosfatemiye vücudun kemikten fosforu çözerek ve dolaşan Ca'ı artırarak yanıt vermesidir (59).
- Anne sütü olmadığı durumlarda kullanılan zenginleştirilmiş prematüre mamaları uygun oranda mineral ve dengeli besin içerir, Ca ve P oranları güçlendirilmiş anne sütündekine benzerdir. Bu nedenle, günümüzde kullanılan prematüre mamaları, uygun Ca ve P birikimini sağlayabilir. Uygunsuz sıvı kısıtlamaları, term bebek maması, soya bazlı, laktozsuz ya da ileri derecede hidrolize mama kullanımı MKH gelişimine katkıda bulunabilir. (16,60-64).
- Emziren annelere D vitamini desteği sağlanmaz ya da yetersiz (< 600 IU/gün) olursa maternal D vitamini yetersizliği gelişir (16). Anneye yapılan takviye yanısıra bebeğin D vitamini ile de desteklenmesi çok önemlidir.

YYBÜ'de kullanılan ilaçlar: Furasemid, steroidler, metil ksantinler gibi bazı ilaçlar da osteoklastik aktiviteyi artırıp, osteoblastik proliferasyonu azaltarak, Ca absorpsiyonunu bozarak ya da renal Ca atılımını artırarak osteopeni geliştirebilirler (8,12,16,17,22,42,47,48,62, 63, 65). Benzer şekilde, uzun süreli fenobarbital veya fenitoin kullanımı da 25(OH)D metabolizmasında artış ve osteopeni ile sonuçlanır (16,40).

İmmobilizasyon: Önemli bir risk faktörü de bu bebeklerin uzun süre immobilize durumda kalmalarıdır. Devamlı olarak küvözde hareketsiz yatan prematüre bir bebekte azalmış kas aktivitesi yeni kemik dokusu oluşumunu inhibe eder, kemik rezorpsiyonunu ve

böbrekten kalsiyum kaybını artırır. Bu nedenle yeterli Ca ve P alımının sağlanması ile birlikte pasif fizyoterapi uygulanması kemik sağlığı için önemlidir. (22,12,17,34, 48-50).

YYBÜ'de gelişen bazı morbiditeler: NEK; daha uzun PB, ve kemik rezorpsiyonu artışı ile ilişkilidir ve MKH gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (12,13,17,22). Çalışmalarla belirlenmiş bir diğer risk faktörü BPD'dir (9,13,17,22). BPD, uzun süreli invaziv ventilasyon, postnatal steroid, diüretik ve metilksantin kullanımı, daha uzun PB ve immobilizasyonla da birlikte seyir gösterdiği için MKH ile ilişkisi de komplikedir (9). BPD gelişen hastalarda MKH için risk faktörlerini araştıran bir çalışmada; doğum ağırlığının <1000 g olması, 4. haftada enteral beslenmenin <80 ml/kg/gün olması, kolestatik ve geç başlangıçlı sepsis anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (69). Kolestatik karaciğer hastalığı olan yenidoğanlarda malabsorpsiyon sonucu yetersiz 25(OH)D düzeyleri osteopeniyi daha da ağırlaştırır. (16).

2.2.5. Klinik Bulgular ve Seyir

Klinik bulgular; patolojik biyokimyasal belirteçlere göre genellikle daha geç ortaya çıkar, günümüzde hastalık çoğu zaman sessiz seyreder ve bazen de hiç tanı alamaz. Klinik bulgular demineralizasyonun derecesine bağlı olarak çeşitlilik gösterir ve yaşamın 5 ila 11. haftaları arasında ortaya çıkar. Hastalık gözden kaçabilecek kadar sessiz olabileceği gibi, rikets bulguları ile dikkat çekici bir tablo da oluşturabilir. Bu ikinci durumda kraniyotabes, frontal kabarıklık, geniş fontanel, sütürlerin birbirinden ayrılması, megasefali, kostakondral genişleme, hipotoni, bombe bir karın gibi bulgular gözlenebilir. Büyümede gerileme, tetani ya da jitteriness ile de kendini gösterebilir. Anormal kemik mineral içeriği, trabeküler kemikte azalma ve kortikal incelme nedeniyle kosta ve uzun kemiklerde multipl patolojik veya spontan kırıklar gelişebilir. Prematüre bebeklerde fraktür görülme sıklığı %10 olarak bildirilmiştir (16). Kostalardaki yumuşama ve/veya fraktürler postnatal göğüs duvarında aşırı bir kompliyans ve dengesizliğe, solunum yükünün artmasına, solunum sıkıntısının gelişmesine yol açabilir. Bu bebekler ventilatörden ayrılma güçlüğü ile karşı karşıya gelirler (16,17,62,70).

MKH; olguların çoğunda kendi kendini sınırlayan bir durum olsa da, hastalık bu süreçte farkedilmez ve atlanırsa, bazı bebeklerde kemik yapısında kalıcı bir değişikliğe yol açarak büyüme geriliğine neden olabilir (18). Uzun dönem izlem sonuçlarını bildiren çalışmalar ve olgu serileri; süt çocukluğu döneminde raşitizm bulguları (71), okul çağında vertebra kemik yoğunluğu, mineral içeriğinde azalma ve kırık öyküsü (70), genç erişkin

dönemde femoral boyun kemik yoğunluğunda azalma (72), erişkin dönemde osteoporoz (73) gelişebildiğini göstermişlerdir.

İsveç'te 1997-2014 yılları arasındaki popülasyon kayıtlarına dayanarak yapılan büyük ölçekli bir çalışmada (74); yıllar içinde çocuklarda raşitizm olgularında 10 kat artış olduğu, raşitizmlili olguların ise %78,4'ünün prematüre doğduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar prematüritenin raşitizm gelişimi için yüksek bir risk oluşturduğunu, en yüksek risk grubunun ise NEK'li prematüreler olduğunu saptamışlardır.

2.2.6. Tanı

Prematürenin metabolik kemik hastalığı için özgül tanısal yöntemler bulunmamaktadır. Klinik bulguların ortaya çıkışı sıklıkla kan biyokimyasal değişikliklerinin veya röntgen bulgularının çok sonrasında olur. Hastalık çoğu zaman sessiz seyreder ve bazen de hiç tanı alamaz veya tesadüfen kırık gelişimi ile sonradan farkedilir (75). Bu yüzden de MKH gelişimi açısından riskli olan bebeklerin taranması gerekmektedir.

MKH tanısı; çeşitli biyokimyasal belirteçlerin, radyolojik ve ultrasonografik bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanır.

2.2.6.1. Biyokimyasal Belirteçler

Serum Biyokimyasal Belirteçleri:

MKH tanısı, esas olarak, kemik döngüsünün indeksleri olan serum biyokimyasal belirteçlerinin değerlendirilmesi ile konur. Bu belirteçler mineral eksikliğinin erken dönemde (yaşamın 3. haftasında) saptanmasını 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'na özgü değildir. (17)

Kalsiyum: MKH tanısı açısından güvenilir bir tarama testi olamaz, serum düzeylerinin normal oluşu kemikte Ca içeriğinin normal olduğunu göstermez. Çünkü yenidoğan bebekler kemikten Ca kaybetme pahasına serum düzeylerini normal sınırlar içinde tutabilirler. Serum Ca konsantrasyonundaki bir düşüşe PTH hızla yükselerek yanıt verecek ve böylece düzeyleri yükselecektir (17,59). Yüksek PTH düzeyleri bir yandan kemikten Ca rezorpsiyonunu, böbrek ve bağırsaktan emilimini artırarak serum düzeyini yükseltirken, diğer yandan idrarla P kaybına ve hipofosfatemiyeye neden olur (22).

Fosfor: Bozulan mineral metabolizmasının en erken belirteci olan hipofosfatemi yaşamın 7-14. günleri arasında ortaya çıkar (17,59). Yalnızca anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda 3,6 mg/dl'nin (1,16 mmol/L) altındaki serum P seviyeleri, mineral içeriğinin tükendiğini gösterir ve MKH gelişim riskinin yüksek olduğuna işaret eder (76). Hipofosfatemi, MKH tanısında %100 duyarlılık ve %94 özgüllük ile Ca/P metabolizmasındaki bozukluğun göstergesidir (10). Ortalama gestasyon yaşı 30.3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1,490 g olan bir grup preterm 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. (77).

Alkalen Fosfataz: ALP iskelet, karaciğer ve bağırsak gibi birçok dokuda bulunan bir enzimdir ve en az 4 izoenzimi bulunmaktadır. Bir karaciğer patolojisi bulunmadığı sürece dolaşımdaki ALP'nin çoğu kemik kaynaklı olduğundan kemik izoenziminin özel olarak ölçülmesine gerek yoktur. Kemiği oluşturan osteoblastlar yüksek miktarlarda ALP içerirler ve plazma ALP düzeyleri kemik için bir turnover belirteçidir, aktif kemik metabolizmasını gösterir (17,22).

Sonuç olarak, tüm bilimsel çalışmalar; MKH tanısı için ilk basamak olarak serum ALP ve P değerlerine bakılmasını önermektedirler. ALP eşik değerleri konusunda tam bir uzlaşma olmadığı gibi; tarama yapılacak hafta konusunda da bazı farklı yaklaşımlar olmuştur. Hatta taramayı yalnızca ALP ile başlatan çalışmalar da bulunmaktadır. Serum ALP düzeylerinin >500 IU/l olması kemik homeostazisinin bozulduğunu gösterir, ALP değerleri >700 IU/L olması ise klinik belirti olmasa da kemik demineralizasyonu ile ilişkilidir (78,79). ALP değerinin >500 IU/l' olmasının, prematüre, özellikle ADDA bebeklerde zayıf kemik mineralizasyonunu tahmin eden güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve %100 duyarlılık, %80.7 özgüllük ile osteoporozu gösterebileceği belirtilmiştir (80). Farklı çalışmalarda farklı eşik değerleri kullanılmıştır (1,18,70,77,80-82).

ALP ve P belirteçlerini birlikte kullanarak, gebelik yaşı ≤ 31 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1.500 g olan prematüre bebeklerde taburculuk sırasındaki kemik yoğunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada MKH tanısı için en iyi eşik değerler ALP için 500 U/L ve P için 4,5 mg/dl olarak bulunmuştur (19).

PTH: PTH hipokalsemiye yanıt olarak salgılanır ve kemik rezorpsiyonu için bir belirteçtir. Yüksek PTH düzeyleri çoğunlukla MKH gelişimine işaret eder (59). Serum PTH düzeylerinin >100 pg/ml olması, ADDA yenidoğanların MKH açısından risk altında olduğunu gösterebilir (83). 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. (19,27).

Diğer Belirteçler: MKH tanısında D vitamini sık ve tek başına kullanılan bir belirteç değildir. Prematüre bebeklerde D vitamini fizyolojisine ilişkin bilgilerimiz kısıtlıdır. 25-hidroksivitamin D olarak ölçülen D vitamini düzeyi 20 ng/ml (50 nmol/l) altında ise yetersizliği gösterir (22,59). Kemik matriksinin bir proteini olan serum osteokalsin ise, kısmen 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri tarafından düzenlenen osteoblastik aktivitenin bir belirteçidir. Yüksek kemik döngüsü varlığında OC düzeyleri artar. Ancak özgüllüğüne rağmen yaşamın ilk 4 ayında serum OC düzeyleri ile kemik mineral içeriği arasında net bir ilişki saptanmamıştır (84).

Serum PTH düzeylerinin, terme ulaşmış prematürelerde; idrar fosfat atılımı ve OC'nin ise düzeltilmiş 3. ayda kemik mineral içeriğindeki azalmayı öngören belirteçler olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (85).

Üriner Biyokimyasal Belirteçler:

İdrarla Ca ve P atılımının da postnatal iskelet mineralizasyonunun biyolojik belirteçleri arasında oldukları gösterilmiştir. MKH ile ilişkili en yaygın biyokimyasal değişiklik olan hipofosfatemide, PTH salınımının azalmasına neden olur ve bu da renal tübüler fosfatın yeniden Emilimini artırır. Azalan P ayrıca D vitamininin renal tübüler sentezini doğrudan uyararak bağırsaktan kalsiyum Emilimini artırır. Böylece P eksikliği Ca dengesini bozarak hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozise yol açar (19,27). Gestasyon yaşı 28. haftadan önce doğan bebeklerin P eşik değeri, diğer preterm bebeklere göre daha düşüktür, bu da düşük fosfat düzeylerinde bile idrarla fosfat atılımının artmasına neden olur. TRP' nin normal aralığı %78-91'dir ve %95'in üzerindeki bir değer, yetersiz P takviyesinin önemli bir göstergesidir (19, 27,86).

Benzer şekilde, idrardaki Ca veya fosfatın kreatinine oranları da MKH için biyobelirteçler olarak faydalı olabilir, ancak bu oranlar büyük ölçüde diyetle alıma ve aynı zamanda furosemid veya teofilin gibi ilaçların alımından da etkilenir (86).

2.2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

Kemik Grafileri: Standart radyolojik yöntemlerden uzun kemik grafileri kemik mineralizasyonu hakkında subjektif değerlendirmeye imkanı verir, fakat kişisel değerlendirme farklılıkları ve kemik mineral içeriğinde yaklaşık % 20-40 oranında azalma olmadan tanısal yarar sağlamaması olumsuz yönleridir (87). MKH erken evresinde belirgin demineralizasyon ya da kırıkların olmaması nedeniyle kemik grafileri güvenilir değildir (19, 88).

Koo Skorlaması (89) radyolojik değişiklikleri 3 evreye ayırır:

Evre 1: Kemik rarefaksiyonu (yoğunluğunda azalma) yoktur

Evre 2: Metafizler değişikliklerin, gölgelerin ve subperiostal kemik formasyonlarının eşlik ettiği kemik rarefaksiyonu vardır

Evre 3: Spontan fraktürler vardır

Yenidoğanlarda göğüs grafileri ile kosta kırıklarını, el bilek veya diz grafileri (6-8 hafta civarında çekilen) ile belirgin rikets bulgularını görebildiğimiz için pratikte sık olarak kullanılmaktadır.

Çift Enerjili X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA): Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için altın standart kabul edilir (90) ve prematüre bebeklere de uyarlanmıştır (19,91). Kemik Ca içeriğini cm^2 başına gram hidroksiapatit olarak ifade eder. Yöntem düşük iyonlaştırıcı radyasyon kullanır, yenidoğanlarda tercih edilen hedef bölgeler lomber omurga, önkol ve kalkaneustur (17,19). Gestasyon yaşı 32 haftadan küçük prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada; taburculukta DEXA ile değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) $>0.068 \text{ g/cm}^2$ ise MKH gelişim riskinin düşük olduğu saptanmıştır (19). MKH'nın biyokimyasal belirteçleri ile KMY arasındaki ilişkiyi araştıran ve farklı sonuçlara ulaşan başka çalışmalar da vardır (77,91).

Ancak DEXA kullanımı bebeği radyasyona maruz bırakır, artefakt hareketlerinden etkilenir ve taşınabilir değildir. Yenidoğan döneminde bu yöntemin uygulanması için bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesi dışına alınmasını gerektirdiğinden zordur (17).

Kantitatif Ultrasonografi (QUS): QUS kemiğin hem mineral içeriğini hem de organik matriksini değerlendirir (92). Radyasyon içermeyen, kolay taşınabilen, DEXA'dan daha basit ve daha ekonomik bir yöntemdir. Bebeği hareket ettirmeden başucunda kullanılabilir. Genellikle tibia üzerine uygulanır, iki parametreyi değerlendirir: ses hızı (SOS) ve kemik geçiş zamanı (BTT) (17). Bazı araştırmalarda yumuşak doku etkisini azaltmak için metakarpal kemik kullanılmıştır (93-95).

Prematüre bebeklerde QUS ile yapılan diğer çalışmalarda, kemik kalitesini gösteren tibial z-skorlarının yüksek ALP düzeyleri ile ters yönde bir ilişki gösterdiği (96), prematüre bebeklerin düzeltilmiş 40. haftadaki QUS parametrelerinin term bebeklerden daha düşük olduğu (97), metakarpal BTT ölçümlerinin ise fosfat düzeyi ile ilişkili bulunduğu (88), QUS parametrelerinin zaman içinde düşüş gösterdiği ve büyüme parametreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (98). Kısacası, QUS MKH taramasında kullanılabilecek bir yöntem olarak düşünülebilir.

2.2.7. Tarama ve Monitörizasyon

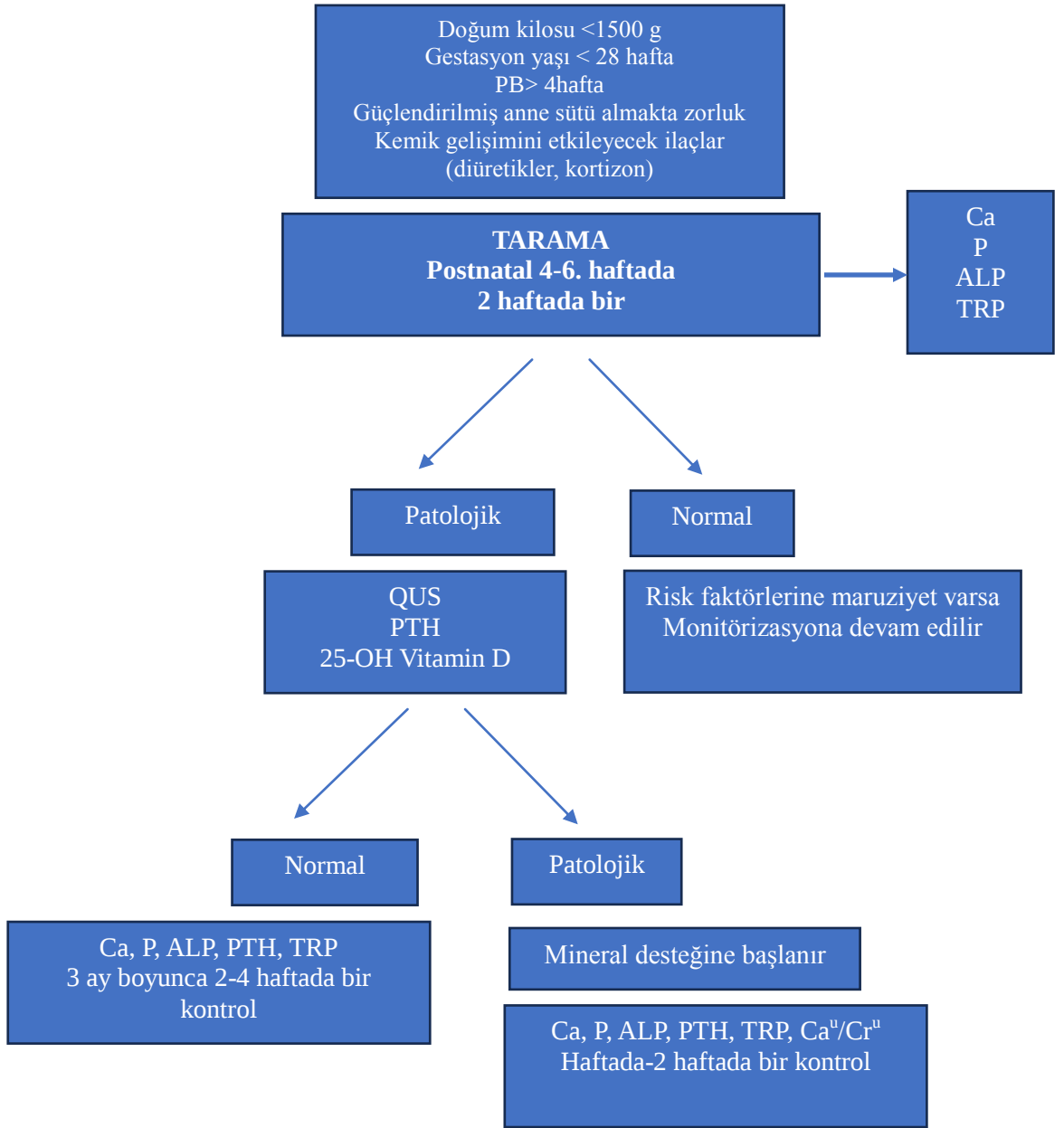
MKH gelişimi açısından riskli olan prematüre bebeklerin tarama ve monitörizasyonu çok önemlidir. Ancak ne zaman başlanacağı, hangi belirteçler kullanılarak ve hangi sıklıkta yapılacağı konusunda hala bir fikir birliği hala oluşmamıştır. AAP; MKH taramasının doğumdan sonraki 4-5. haftalarda başlatılmasını önermektedir (23). Taramada kullanılan testler ise bir önceki bölümde tanısal anlamlarından ayrıntıları ile söz edilen biyokimyasal parametreler (ALP, P, Ca, PTH, TRP, 25(OH)D) ve görüntüleme yöntemleridir (17,36).

İngiltere’de ulusal ölçekte yapılan bir ankette neonatolog ve pediatrik endokrinologlar arasında MKH taraması ve monitörizasyonuna yaklaşım açısından farklılıklar olduğu saptanmıştır. Neonatologlar; tarama, tanı ve monitörizasyon için ağırlıklı olarak serum P ve ALP düzeylerini kullandıklarını ifade etmişlerdir. Endokrinologlar ise tarama, tanı ve monitörizasyona, bu iki parametre yanısıra plazma PTH düzeylerinin de katılması gerektiğini vurgulamışlardır (99).

AAP Konsensus Raporu (23); risk faktörleri, enteral beslenme, Ca ve D vitamini alımı ve biyokimyasal testler konusunda rehberlik etse de, riskte olan bebeklerde MKH’nın erken saptanması ve tedavisi için daha ayrıntılı bir tarama algoritmasına ihtiyaç vardır. Bu konuda da yine farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.

Önerilen farklı tarama algoritmaları aşağıda özetlenmiştir: ortak noktaları taramaya 4-6. haftalarda başlanmasıdır (12,17,36).

- Tüm prematüre bebeklere 4-6. haftalarda başlayarak Ca, P, ALP başlatılır. Haftada veya 2 haftada bir tekrarlanır. Gestasyon yaşı 34 haftadan küçük ve/veya <1000 g bebeklerden radyolojik görüntüleme de istenir. ALP > 800 IU/L ise veya >500 IU/L ve yükseliyorsa, özellikle de P düşükse; PTH düzeyi istenir, TRP hesaplaması için idrar çalışmaları yapılır , gerekirse 25(OH)D düzeyi istenir. Bu testlerin sonuçları; Ca ve P minerallerinden hangisinin eksik olduğuna işaret ediyorsa hedefli mineral desteğine başlanır. Doz ayarlanması için haftada ya da iki haftada bir düzeyleri kontrol edilir (36).
- Tarama 4-6. haftalarda; doğum ağırlığı <1500 g, gestasyon yaşı <28 hafta olan, >4 hafta PB alan, tam güçlendirilmiş anne sütü alamayan ve diüretik, kortikosteroid gibi kemik metabolizmasını negatif etkileyen ilaçlar kullanan bebeklerde başlatılır ve 2 haftada bir yinelenir. İlk aşamada Ca, P, ALP, TRP bakılır. Bulgular patolojik ise QUS uygulanır, PTH ve 25(OH)D düzeyleri istenir. Sonuçlara göre mineral tedavisi yapılır. Ca, P, ALP, PTH, TRP, Ca^{u}/Cr^{u} belirteçleri 1-2 haftada bir kontrol edilir (Şekil 2.3) (17).
- Gestasyon yaşı <32 hafta olan bebeklerde 4. haftada serum Ca, P, ALP düzeyleri ile başlatılır. Patolojik ise (ALP >500 IU/l, P <5,5 mg/dl, Ca <8,5 mg/dl); bu testlere ek olarak PTH, 25OHvitD, kreatinin, idrar P, Ca ve kreatinini (Cr) istenir. PTH>100 pg/ml, TRP<%85 ise Ca ve D vitamini desteği yapılır. PTH normal ya da düşük, TRP>%95 ise fosfat ve D vitamini desteği yapılır. Değerler normalleşinceye kadar 2 haftada bir Ca, P, ALP; ayda bir PTH, 25OHvitD düzeyi kontrol edilir (12).



Şekil 2.3: MKH tarama algoritması örneği (17)

2.2.8. Korunma ve Tedavi

Prematüre bebeklerde MKH gelişimini önlemek için daha önce sözü geçen postnatal risk faktörlerinden kaçınılması gereklidir. ÇDDA bebeklerin birincil tedavisinde korunma yer alır; yeterli ve uygun bir beslenmenin, özellikle de yeterli Ca, P, Mg ve D vitamini alımının sağlanması, mineral depolarını azaltan diüretik ve metil ksantinlerin, kemik rezorpsiyonunu artıran glukokortikoidlerin kronik kullanımından kaçınılması yer alır.

MKH gelişimi açısından yüksek risk taşıyan bebeklerde 4. haftadan itibaren tarama başlatılmalı, biyokimyasal belirteçler iki haftada bir monitörize edilmelidir (12,17,36).

PB sırasında uygun Ca ve P sağlanmalı, enteral beslenme döneminde de devam edilmelidir. 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 2.4'te yer almaktadır (23, 100-102).

Tablo 2.4: Ca, P ve D vitamini alımına ilişkin ESPGHAN ve AAP önerileri (23, 100-102)

	Kalsiyum mg/kg/gün	Fosfor mg/kg/gün	D vitamini
Parenteral alım			
<u>ESPGHAN 2018</u>			
İlk günlerde	32-80	31-62	200-1000 IU/gün
Daha sonra	64-140	50-108	
<u>AAP 2013</u>	75-100	50-80	
Enteral			
<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 solüsyonlarındaki aminoasit, glukoz, lipid konsantrasyonları, solüsyonun ısı ve pH'ı Ca ve fosfatın çözünürlüğünü etkilemektedir. (17). Organik fosfat kullanımı ile çökelti oluşumunun önüne geçilebilir. Sodyum gliserofosfat kullanımı ile serum Ca, P düzeylerinin yükseldiği, ALP düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Ancak sodyum gliserofosfattaki sodyum içeriği nedeniyle endişeler de vardır (51). ESPGHAN önerileri de çökelti oluşumunu engellemek için Ca ve P'un organik formlarının kullanılması yönündedir (100). PB solüsyonlarının içindeki mineral içeriği yanı sıra Ca:P molar oranı da önemlidir. PB'nin ilk günlerinde, protein ve enerji desteği de sağlanmış ise, postnatal hipokalsemi ve ardından gelişebilecek hiperkalsemiyi önlemek için Ca:P oranının 1'in altında (0.8-1) tutulması önerilmektedir (100,103-105). İlk günlerden sonra önerilen oran ise 1,3 civarındadır. Düzeyler monitörize edilmelidir (57,100). Cam flakonlar içinde saklanan Ca glukonatın alüminyum ile kontamine olduğu saptanmıştır, bu nedenle polietilen ambalajlı Ca glukonat kullanılmalıdır (100,106).

Enteral beslenen preterm bebeklere hemen 400 IU D vitamini başlanmalıdır (23). Anne sütü ve mama alımına göre Ca emilimi sırasıyla %70 ve %40, P emilimi ise %95 ve %60'tır. Anne sütünün protein ve mineral içeriği bu bebeklerin artmış gereksinimlerini karşılayamaz. Bu yüzden anne sütünün güçlendirilmesi gerekmektedir. Yaygın olarak kullanılan ve 100 ml anne sütüne standart miktarda multi-besin içeren güçlendirici

eklemek yolu ile yapılan standart güçlendirme (STD) bazı ÇDDA bebekler için yeterli olmayabilir. Bu nedenle ESPGHAN Beslenme Komitesi (107), Milano'da Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği (EMBA) tarafından düzenlenen EMBA/ESPGHAN/AAP Uzman Konsensusu (108,109), EMBA Çalışma Grubu (110) bireysel güçlendirme yapılmasını önermektedir. Bireysel güçlendirme (günümüzde 2 yöntemle uygulanır (111): ayarlanabilir (adjustable=ADJ) güçlendirme (112) ve hedefli (targeted) güçlendirme (113,114). Anne sütü ya da donör anne sütü olmayan bebekler için ise, protein ve mineral içeriği standart mamalardan daha zengin olan prematüre mamaları kullanılmalıdır.

Tedavide ikinci aşama tarama sonuçlarına göre gerekirse mineral ve yine gerekirse D vitamini desteği yapmaktır. Fosfor düzeyi <4 mg/dl ise fosfat takviyesi yapılmalıdır. Ancak fosfor düzeyi 5.5 mg/dl altında ise ve özellikle de ALP yüksekliği ile birlikte ise kemik mineralizasyonunu artırmak ve hiperkalsiüriyi önlemek için fosfat desteği düşünülebilir (12). Serum Ca düzeyleri gelişen sekonder hiperparatiroidi nedeniyle normal, hatta yüksek bulunabilir.

Önerilen bir yaklaşım (12); tarama sonuçlarına göre ALP yüksek, PTH yüksek, TRP düşük ve P düşük ise Ca desteği, gerekirse vitamin D desteği yapmaktır. Buna karşılık; ALP yüksek, ama PTH normal veya düşük, P düşük ve TRP yüksek ise eksik olan fosfattır. Fosfat ve gerekirse vitamin D desteği yapılır.

Taburculuktan sonraki 2-4. haftalarda kontroller yinelenmelidir. $ALP > 800-1000$ ise anne sütü güçlendirmesi ya da anne sütü yok ise zenginleştirilmiş prematüre maması düzeltilmiş 40-52. haftalara, bazen postnatal 6.aya kadar devam ettirilir. Mineral desteği gerekebilir. D vitamini desteği devam etmelidir (17).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

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

Retrospektif ve kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya; 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi YYBÜ'de en az 28 gün yatmış, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan prematüre bebekler alındı.

Bu grupta “Prematüre'nin Metabolik Kemik Hastalığı” (MKH) sıklığını, şiddetini ve ilişkili risk faktörlerini saptamak amacıyla elektronik ve yazılı bilgi sistemlerinden veri toplandı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Araştırmamıza 01.01.2018 ile 31.12.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğarak ya da dış merkezden sevk edilerek YYBÜ'mize yatırılan, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta prematüre bebekler dahil edildi. Major konjenital anomalisi veya kromozomal defekti olan, ilk 28 gün içinde taburcu olan, sevk edilen ya da eksitus olan, kalıtsal metabolik hastalık, kolestaz saptanan ve elektronik kayıtlarında bilgi eksikliği olan bebekler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Veriler, hastanemiz elektronik bilgi işlem sisteminden (Nucleus®) elde edildi.

Bağımsız Değişkenlere Ait Veriler

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

- Gestasyonel patolojiler (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gebelik kolestazı, EMR, oligohidroamnios, koryoamniyonit, plasenta yerleşim anomalileri, plasental yetmezlik, servikal yetmezlik ve varsa diğer patolojik durumlar),
- YYBÜ’de bebeğe uygulanan ve MKH açısından önemi olabilecek tedaviler (invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, oksijen kullanımı, diüretik, kafein, postnatal steroid tedavileri),
- YYBÜ’de yatış sırasında gelişmiş olan major morbiditeler (RDS, NEK, BPD, ROP, İVK),
- Bebekte MKH oluşumunu etkileyebilecek beslenme uygulamaları (PB süresi, MEB başlangıç günü, YYBÜ’de ağırlıklı olarak (enteral alımın $\geq$ %75) anne sütü veya mama kullanımı, anne sütü güçlendirmesi başlangıç günü, süresi ve güçlendirme tipi: STD, ADJ
- Bebeğin YYBÜ’de yatış süresi, taburculukta EUBG varlığı

Bağımlı Değişkenlere Ait Veriler: Postnatal 4. haftadaki serum Ca, P, ALP değerleri, aynı değişkenlerin 2., 6. ve 8. haftalardaki değerleri

3.3. MKH TANISI VE SINIFLAMASI

Çalışmamızda, MKH tanısı ve sınıflaması için Figueras- Aloy ve ark.larının (19) yaklaşımı kullanıldı:

- MKH Tanısı: Postnatal 4. haftada ALP değerinin >500 IU/l olması MKH olarak değerlendirildi.
- MKH Sınıflaması:
 - Hafif MKH: ALP >500 IU/l ve P $\geq 4,5$ mg/dl
 - Ağır MKH: ALP > 500 IU/l ve P $< 4,5$ mg/dl

Kolestaz bulguları olan bebekler; ALP düzeyini etkileyebilme ihtimaline karşı çalışma grubundan çıkarıldı. Total bilirubin düzeyi 5 mg/dl’nin altında ise direkt bilirubinin 1 mg/ dl’nin üzerinde olması, total bilirubin 5 mg/dl’nin üstünde ise direkt bilirubinin total bilirubinin %20’sinden fazla olması kolestaz olarak değerlendirildi (115).

3.4. DİĞER TANIMLAMALAR

3.4.1. Gebelik Sırasında Gelişen Patolojiler ve Uygulamalar

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): GDM, gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (116)

Erken Membran Ruptürü (EMR): Fetal zarların gebeliğin herhangi bir zamanından 42. haftaya kadar olan dönemde doğumdan 18-24 saat önce yırtılmasıdır.

Gestasyonel Hipertansiyon (GHT): Gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen ve doğumdan sonra düzelen hipertansiyondur.

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 konvülsiyonların da eşlik etmesi eklampsi'dir. Şiddetli preeklampsi tablosunun eklampsiye dönüşmesi ile birlikte sistemik kapiller endotelial hasar sonucu hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni tablosu HELLP Sendromu olarak tanımlanmaktadır (117,118).

Gebelik Kolestazi: 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 (119).

3.4.2 Demografi ve Büyümeye İlişkin Veriler

Gestasyon Haftası (GH): Ünitemizdeki yatışları sırasında bebeklerin GH son adet tarihi (SAT) esas alınarak belirlenmiştir. SAT bilinmeyen ve USG ölçümleri ile SAT arasında >2 hafta fark olan bebeklerde Ballard skorlaması uygulanarak karar verilmiştir.

İntrauterin Büyüme Geriliği (IUBG), Doğum Haftasına Göre Küçük Olma (SGA): İUBK tanısı sıklıkla kadın doğum hekimi tarafından konulan, in utero büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsü tanımlayan prenatal bir tanıdır. Sıklıkla SGA ve İUBK kavramları birbirinin yerine kullanılmaktadır; ancak ayırım yapılması oldukça önemlidir. SGA tanımı ise genellikle pediatrik veya neonatolog tarafından bebeğin doğumdaki fiziksel değerlendirmesine dayanılarak yapılır. Buna göre bebeğin doğum ağırlığı 10. persentilin veya toplumun büyüme grafiğine göre iki standart sapmanın altında ise bebek SGA olarak adlandırılır (20).

EUBG: Taburculuktaki vücut ağırlık ölçümlerinin Fenton eğrisine göre d <10. persentilin altında olması olarak tanımlandı (20).

3.4.3. YYBÜ’de Gelişen Major Morbiditeler ve Tedaviler

İntraventriküler Kanama (İVK): İntraventriküler kanama, Volpe'ye göre tanımlandı (120,121).

Nekrotizan Enterokolit (NEK): NEK; Bell ve arkadaşlarına göre tanımlandı (122).

Bronkopulmoner Displazi (BPD): BPD tanısı ve şiddeti, Türk Neonatoloji Derneği BPD Çalışma Grubu'nun önerileri temel alınarak belirlendi (Tablo 3.1) (123).

Tablo 3.1: BPD tanısı ve sınıflandırılması (123)

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

Patent Duktus Arteriozus (PDA): Bir pediatrik kardiyoloji hekimi tarafından ekokardiyografide saptanan soldan sağa veya iki yönlü şanlı duktus açıklığı olarak tanımlandı. Duktus çapı >1,4mm, sol atrium çapının aort kök çapına oranı (LA/Ao) >1,4 olan, hastanın klinik durumunu bozan, medikal veya cerrahi tedavi gerektiren; hemodinamik olarak anlamlı PDA’lar çalışmaya alındı.

ROP: Gestasyon haftası <28. haftada doğan prematürel PM düzeltilmiş 31. GH’da ve ≥28. GH’da doğan prematürel postnatal 4. haftada oftalmolojik olarak taranmakta olup, taranan bu prematürelde saptanan vazoproliferatif retinal hastalık olarak tanımlandı. Hastaları muayene eden göz hekimin bulguları esas alındı.

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

Postnatal Steroid Tedavisi: BPD nedeniyle intravenöz deksametazon protokol tedavisi alan bebekler dahil edildi (123).

3.4.4. Beslenmeye Ait Tanımlamalar

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

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

Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Günü: Hastaların parenteral nutrisyon ve sıvı desteğinin tamamen kesildiği ilk gün olarak kabul edildi.

3.5. ÜNİTEMİZDE BESLENME PROTOKOLÜ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ünitemizde güncel veriler ışığında uyguladığımız beslenme protokolüne göre; parenteral beslenme başlanan prematüre bebeklere ilk günden 2 gr/kg/gün protein, 1 gr/kg/gün lipid ve 4-6 mg/kg/dakika olacak şekilde dekstroz başlanmaktadır. Mineral ve vitamin desteği önerilere (100,101) 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 <10mg/dl ise protein desteğinde bir üst düzeye, >16mg/dl ise bir alt düzeye geçilmektedir. Hedef BUN düzeyine (10-16mg/dl) ulaşılmış ise uygulamada değişiklik yapılmamaktadır (111,113). Enteral beslenmeye geçildiğinde 400 Ü vitamin D desteği yapılmaktadır (23).

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

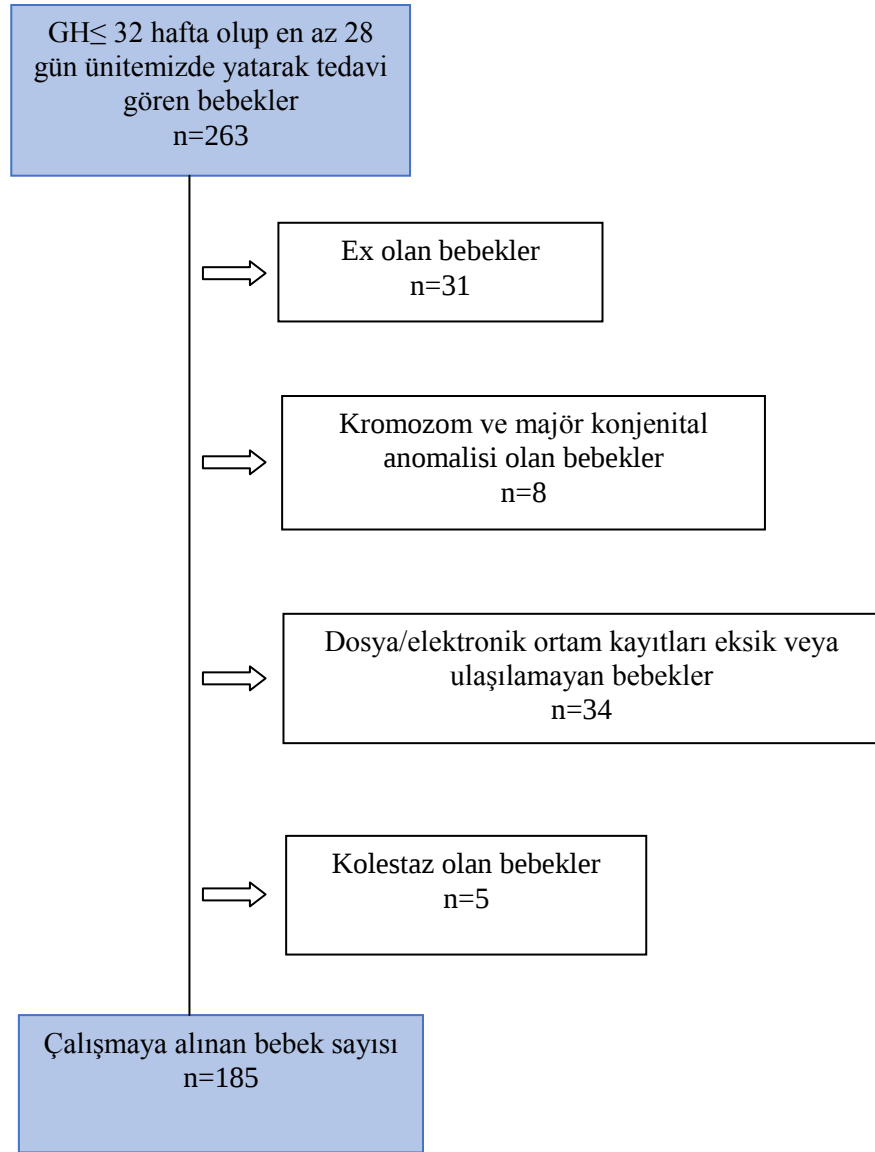
3.6. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım gösterdiği için, Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Friedman Testi ve Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımlı kategorik değişkenlerin analizinde McNemar Testi, bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

MKH grubunda hastalığın varlığına göre laboratuvar parametreleri doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş, sürekli değişkenler için one-way ANCOVA, kategorik değişkenler için Lojistik Regresyon testleri uygulanmıştır. MKH tanı grubunda ise aynı amaçla sürekli değişkenler için one-way ANCOVA, kategorik değişkenler için ise Multinomial Lojistik Regresyon testleri yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız için 01.01.2018-31.12.2022 tarihleri arasında YDYBÜ’de en az 28 gün yatarak tedavi gören ve gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan toplam 263 bebeğin kayıtları değerlendirilmiş, kriterlerimizi karşılayan 185 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Şekil 4.1’de çalışmanın akış şeması yer almaktadır.



Şekil 4.1: Çalışma akış şeması

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

Tablo 4.1: Demografik özellikler ve antenatal steroid kullanımı

Değişkenler (n=185)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Anne yaşı (yıl)	31,0±6,1	31 (27-36)	19-47
Gestasyon yaşı (hafta)	28,3±2,2	28,3 (27-30)	22,4-32
Doğum ağırlığı (gr)	1069,8±3,6	1050 (826-1305)	488-1960
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kız	95	51,4	
Erkek	90	48,6	
SGA	27	14,6	
İUBG	40	21,6	
Antenatal steroid			
Uygulanmamış	84	45,4	
1 doz	27	14,6	
2 doz	72	38,9	
3 doz	2	1,1	

Tablo 4.2’de gebeliğe ait patolojiler (uterus, amniyon sıvısı ya da plasentaya ilişkin patolojiler) ile maternal hastalıkların (pregestasyonel, gestasyonel) sıklığı görülmektedir. Gebeliğe ait patoloji görülme sıklığı %27,6 olarak saptanmıştır. Bu patolojiler içinde ilk iki sırayı %45,1 ile EMR ve %17,7 ile plasenta previa almaktadır. Annelerin %43,8’inde bir ya da birden fazla kronik ya da gestasyonel bir hastalık olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklar içinde en sık görüleni preeklampsidir (%48,6). İkinci ve 3. sırada hipotiroidi, hipertansiyon ve GDM bulunmaktadır (sıklık oranı sırasıyla %10,9, %8.9 ve %8.9).

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

Değişkenler	Sayı (n) n=185	Yüzde (%)
Gebeliğe ait patolojiler*	51	27,6
Türleri		
EMR	23	45,1
Plasenta dekolmanı	5	9,8
Koryoamniyonit	5	9,8
Oligo/anhidramniyoz	5	9,8
Plasental yetmezlik	1	1,8
Servikal yetmezlik	3	5,8
Maternal hastalıklar	81	43,8
Türleri**		
Preeklampsi	49	48,6
Hipotroidi	11	10,9
GDM	9	8,9
Hipertansiyon	9	8,9
Kolestaz	5	4,9
HELLP Sendromu	3	3,0
Diğer ***	15	14,9

* Uterus, plasenta ve amniyon sıvısına ait patolojiler

**Bazı hastaların birden fazla maternal hastalığı bulunmaktadır (85 hastada toplam 101 hastalık)

*** Hepatit B, epilepsi, esansiyel tromboz, FMF, KBY, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, pankreas kanseri, obezite ve tüberkuloz

Tablo 4.3: Beslenmeye ilişkin veriler I

Değişkenler (n=185)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
MEB başlangıç günü	2,4±2,9	1 (1-3)	1-23
PB (toplam gün sayısı)	18,2±13,0	15 (11-23)	1-80
Güçlendirme başlangıç günü	17,2±11,8	14 (9-21,5)	1-72
Toplam güçlendirme süresi (gün)	41,6±27,0	34,5 (23-54)	2-158
TEB* başlangıç günü	22,7±13,9	18 (12-28)	6-78

TEB: Total enteral beslenme

Tablo 4.4: Beslenmeye ilişkin veriler II

Değişkenler (n=185)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Besin maddesi		
Anne sütü (AS)	140	75,7
Prematüre maması	20	10,8
Miks	25	13,5
AS güçlendirmesi	180	97,3
AS güçlendirmesi türü		
STD	87	47,0
ADJ	93	50,3
D vitamini başlangıcı		
Zamanında*	137	74,1
Geç**	48	25,9

* Tam enteral beslenmeye başlandığında

**Tam enteral beslenme ile birlikte D vitamini desteğinin başlamaması

Tablo 4.3 ve 4.4 beslenmeye ilişkin verileri göstermektedir. Çalışma grubundaki bebeklerin %75,7'si yalnızca ya da ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenmiştir. Olguların %97,3'ünde anne sütü güçlendirilmiştir, bebeklerin %50,3'de ADJ ve %47,0'de STD güçlendirme yapılmıştır.

Tablo 4.5: YYBÜ’de MKH gelişimi ile ilişkili olabilecek tedavi ve uygulamalar

Değişkenler	N	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
İnvaziv MV* süresi (gün)	138	15,0±19,7	6 (2-23)	1-150
Noninvaziv MV* süresi (gün)	184	25,1±17,9	23 (9-37,5)	1-82
Diüretik kullanım süresi (gün)	45	29,3±3,1	16 (8-40)	1-130
Kafein kullanım süresi (gün)	179	51,6±28,9	50 (27-73)	6-139
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Postnatal steroid	185			
0		137	74,1	
1 kür		44	23,8	
2 kür		3	1,6	
3 kür		1	0,5	

*MV: Mekanik ventilasyon

Tablo 4.6: YYBÜ’de gelişen majör morbiditeler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
NEK	14	7,6
Evre 1	9	4,9
Evre 2 ve 3	5	2,7
BPD	84	45,4
Hafif	46	24,9
Orta	18	9,7
Ağır	20	10,8
Sepsis	114	61,6
Kanıtlanmış sepsis	60	32,4
Klinik sepsis	87	47,0
IVK	35	18,9
Evre 1	16	8,6
Evre 2	6	3,2
Evre 3 ve 4	13	7,0
PDA	53	28,6
Medikal tedavi alan	46	24,9
Opere	7	3,8
PVL	12	6,5
ROP	87	47,0

Tablo 4.5’de YYBÜ’de MKH için risk oluşturabilecek tedaviler, tablo 4.6’da ise gelişen komorbiditeler yer almaktadır. Gelişen komorbiditeler değerlendirildiğinde $\geq$ evre 2 NEK sıklığı %2,7, BPD sıklığı %45,4, ağır BPD sıklığı %10,8’dir. Hastaların %61,6’sında sepsis, %32,4’de kanıtlanmış sepsis, %47’sinde klinik sepsis saptanmıştır. ROP sıklığı %47, $\geq$ evre 3 İVK oranı %3,2’dir.

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

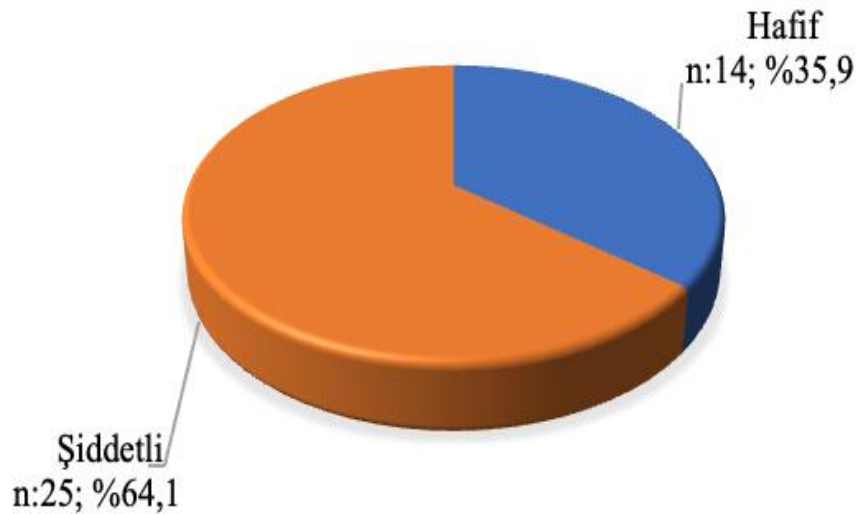
Tablo 4.7: Taburculuktaki değerlendirmeler

Değişkenler (n=185)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Yatış süresi (gün)	70,8 $\pm$ 35,7	62 (43-90)	28-234
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
EUBG	44	23,8	

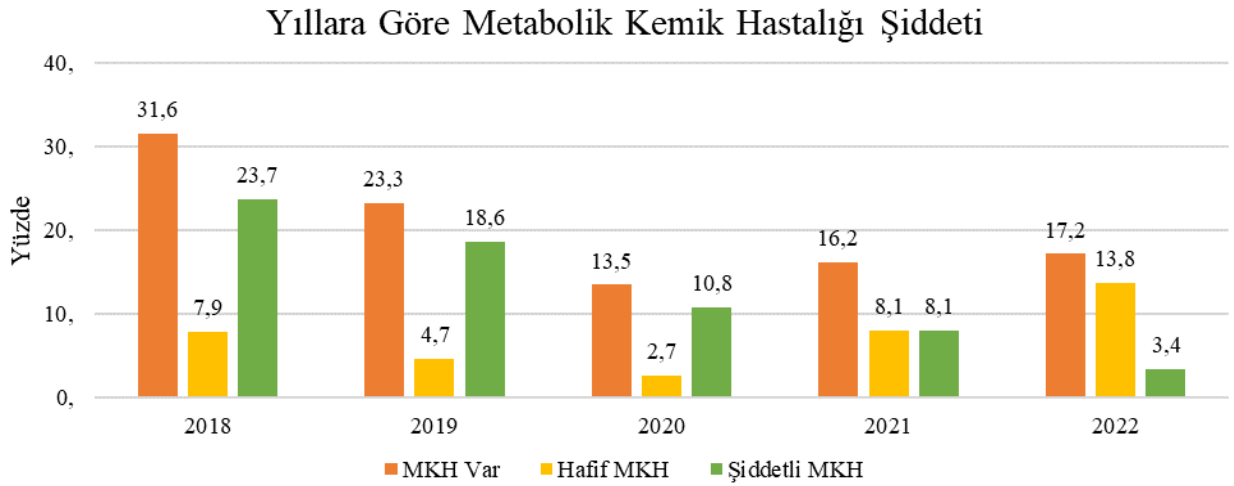
Tablo 4.8: MKH sıklığı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
MKH	39	21,1
MKH’nin ağırlığı		
Hafif	14	7,6
Şiddetli	25	13,5

Çalışma grubunda MKH insidansı %21,1 bulunmuştur. Hastaların %64,1’inde MKH şiddetli, %35,9’unda ise hafif özelliktedir (Tablo 4.8, Şekil 4.2).



Şekil 4.2: MKH şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.3: Yıllara göre MKH insidansı

Şekil 4.3'te 2018-2022 yılları arasında MKH insidansının ve şiddetinin zaman içindeki değişimi görülmektedir. Bu 5 yıllık dönemde zaman zaman dalgalanmalar görülmüş olsa da 2018'de %31,6 olan MKH insidansı, 2022'de %17,2'ye; 2018'de %23,7 olan şiddetli MKH insidansı ise %3,4'e gerilemiştir.

Tablo 4.9: Doğum ağırlığına göre MKH insidansı ve ağırlığı

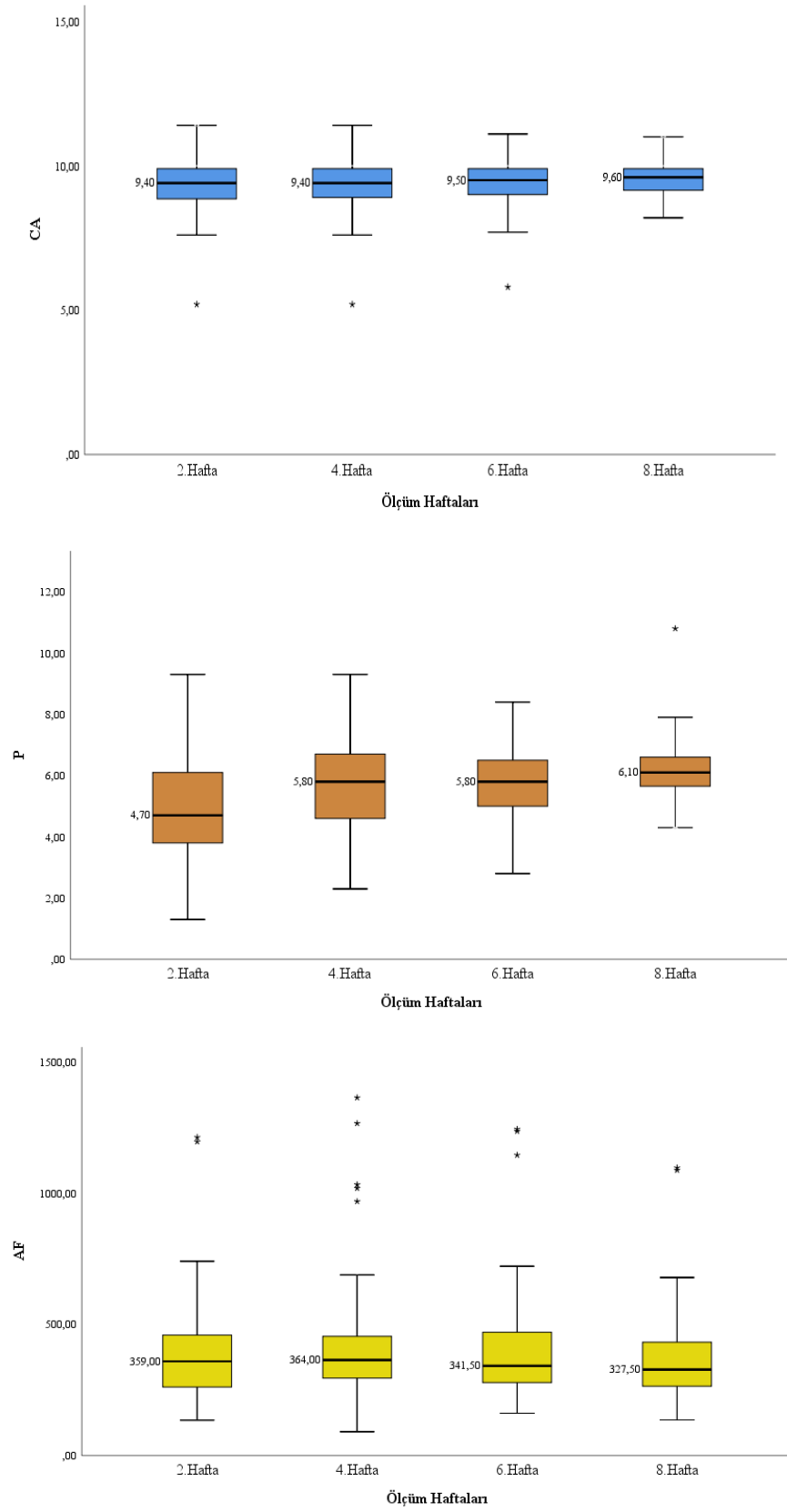
Değişkenler	Doğum Ağırlığı		Toplam (n=185)	p*
	<1000 gr (n=86)	≥1000 gr (n=99)		
MKH n (%)	32 (37,2) ^a	7 (7,1) ^b	39 (21,1)	<0,001
MKH Şiddeti n (%)				
Yok	54 (62,8) ^a	92 (92,9) ^b	146 (78,9)	
Hafif	10 (11,6) ^a	4 (4,0) ^a	14 (7,6)	
Şiddetli	22 (25,6) ^a	3 (3,0) ^b	25 (13,5)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Seksen altı ADDA bebek ile doğum ağırlığı 1000 g ve üzerindeki 99 bebeğin verileri karşılaştırıldığında, ADDA bebeklerde MKH ve şiddetli MKH insidansının çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MKH ve şiddetli MKH insidansları ADDA bebeklerde sırasıyla %37,2 ve %25,6, daha büyük bebeklerde ise %7,1 ve 3,0'dır ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$).

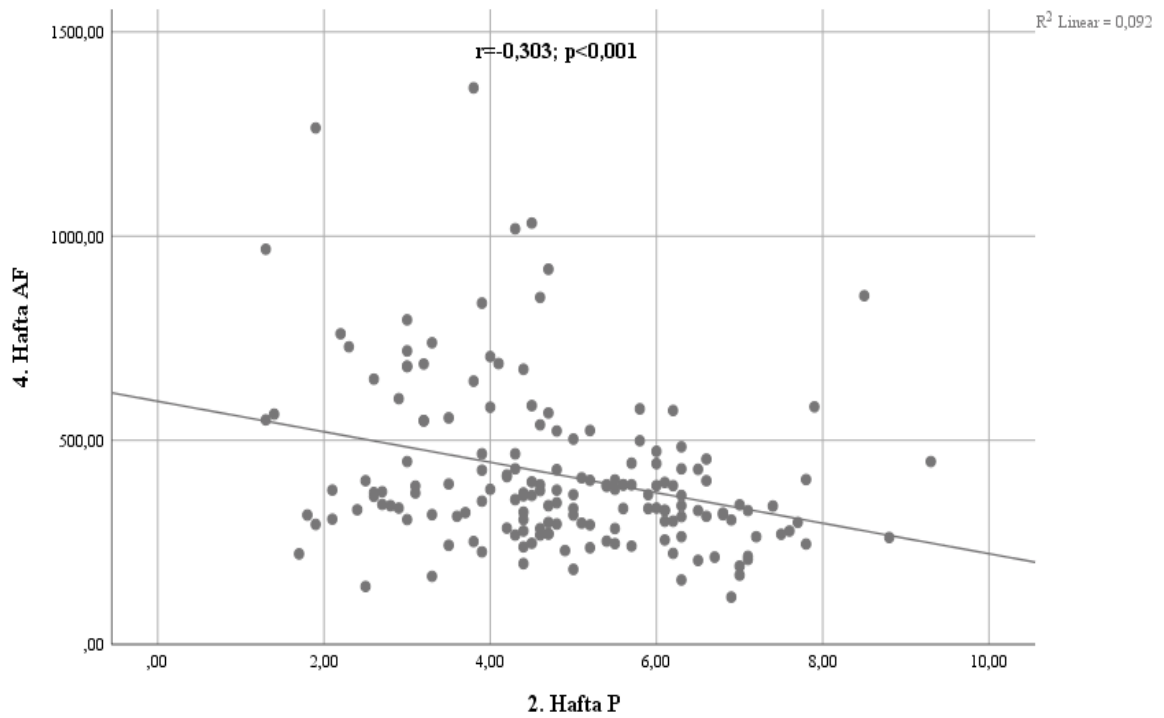
Şekil 4.4'te ise Ca, P ve ALP düzeylerinin 2., 4., 6. ve 8. haftalardaki değişimi görülmektedir. Analiz sonuçları zaman içinde serum Ca ve P düzeylerinin arttığını, ALP düzeylerinin ise azaldığını göstermektedir (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,01$).



Şekil 4.4: Ca, P, ALP değerlerinin zamanla değişimi

^FFriedman Testi, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

Çalışmamızda 2. haftadaki P değerleri ile 4, 6 ve 8. haftalardaki ALP değerleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. İkinci haftada ölçülen P ile 4., 6. ve 8. haftalarda ölçülen ALP arasında tamamı negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişkiler içinde en kuvvetlisi 2. hafta P değerleri ile 4. hafta ALP arasında olan negatif yöndeki doğrusal ilişkidir (Şekil 4.5), 6. ve 8. hafta ile olan diğer ilişkilerin kuvveti zayıftır (zayıf ilişkiler gösterilmemiştir). Kısacası 2. haftadaki düşük P değerleri, 4. haftadaki ALP yüksekliği ile lineer ilişki göstermektedir.



Şekil 4.5: 4. hafta ALP ile 2. hafta P değerlerinin ilişkisi

Tablo 4.10: Demografik özellikler, gebeliğe ait patolojiler, maternal hastalıklar ve antenatal steroid kullanımı ile MKH ilişkisi

Değişkenler	MKH		P	Adjusted p
	Yok	Var		
Anne yaşı	31 (26-36)	31 (27-33)	0,460 ^u	0,027[^]
Gestasyonel yaş	28,9 (27,4-30,1)	27 (25,4-28,8)	<0,001^u	
Doğum ağırlığı	1130 (919-1360)	792 (688-955)	<0,001^u	
Cinsiyet			0,849*	0,504 ^L
Kız	76 (52,1)	19 (48,7)		
Erkek	70 (47,9)	20 (51,3)		
Gebeliğe ait patoloji	41 (28,1)	10 (25,6)	0,919*	0,604
Maternal hastalık	58 (39,7) ^a	23 (59) ^b	0,049*	0,039^L
SGA	18 (12,3)	9 (23,1)	0,152*	0,695
İUBK	30 (20,5)	10 (25,6)	0,640	0,631 ^L
Antenatal steroid			0,820*	0,634
0	68 (46,6)	16 (41)		
1 doz	20 (13,7)	7 (17,9)		
2 doz	56 (38,4)	16 (41)		
3 doz	2 (1,4)	0 (0)		

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

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

[^]Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır

Tablo 4.10 MKH ile; demografik özellikler, gebeliğe ait patolojiler, maternal hastalıklar ve antenatal steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. MKH gelişimi için belirtilmiş en kuvvetli risk faktörleri olan küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı, bizim çalışmamızda da en güçlü risk faktörleri olarak saptanmışlardır (her ikisi için $p < 0.001$).

Diğer risk faktörlerinin sağlıklı olarak belirlenebilmesi için “doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı” istatistiksel yöntemlerle kontrol (adjust) edilmiştir. Bu şekilde yapılan analizlerde MKH gelişimi ile; anne yaşı ve pregestasyonel ya da gestasyonel maternal hastalık varlığı ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,039$).

Çalışmamızda anneye ait hastalık varlığı; hem gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı kontrol edilmeden yapılan analizde, hem de kontrollü (adjusted) analizde MKH için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (sırasıyla p=0,049 ve 0.039). Bu maternal patolojilerin yaklaşık yarısını (%48,6) preeklampsisi oluşturmaktadır.

Tablo 4.11: MKH – beslenme türü ilişkisi

Değişkenler	MKH		p*	Adjusted p ^L
	Yok (n=146)	Var (n=39)		
Beslenme Türü			0,827	0,505
AS	109 (74,7)	31 (79,5)		
FM	17 (11,6)	3 (7,7)		
Miks	20 (13,7)	5 (12,8)		

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test , n(%).

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır.

Tablo 4.12: MKH – beslenme ilişkisi

Değişkenler	MKH		p*	Adjusted p
	Yok	Var		
MEB başlangıç günü	1 (1-2)	2 (1-3)	0,063	0,038
PB (toplam gün sayısı)	12,5 (10-21)	20 (15-30)	< 0,001 ^u	0,068 ^A
Güçlendirme başlangıç günü	13 (9-18)	19 (12-34)	< 0,001 ^u	< 0,001 ^A
Toplam güçlendirme süresi (gün)	32 (22-45)	53 (36-76)	< 0,001 ^u	0,079 ^A
TEB başlangıç günü	18 (12-28)	19 (14-31)	0,592 ^u	0,620 ^A
Güçlendirme türü**			0,003*	0,392 ^L
Yok	5 (100) ^a	0 (0) ^a		
ADJ	64 (68,8) ^a	29 (31,2) ^b		
STD	77 (88,5) ^a	10 (11,5) ^b		

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

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

**Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

^ADoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır

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

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

^ADoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır.

Tablo 4.11 ve 4.12 MKH ve beslenme ilişkilerini göstermektedir. Kontrollü analizde; MEB'ye geç başlanması ve anne sütü güçlendirmesine geç başlanması MKH ile anlamlı ilişki göstermiştir (p=0,038, p<0,001)

YYBÜ'deki tedaviler ve uygulamalarla MKH gelişimi ilişkili bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.14'te YYBÜ'de gelişen komorbiditeler ile MKH arasındaki ilişki verilmektedir. Gestasyon yaşı ve vücut ağırlığına göre kontrol edilen analizde MKH; NEK, evre 2 ve üzeri NEK ve BPD ile ilişkili bulunmuştur (p=0,08, p=0,034, p=0,044).

Tablo 4.13: MKH – tedavi ve uygulamaların ilişkisi

Değişkenler	N	MKH		p	Adjusted p
		Yok	Var		
İnvaziv MV süresi (gün)	108/30	5,5 (2-22,5)	7 (2-23)	0,979 ^u	0,704 ^A
Noninvaziv MV süresi (gün)	145/39	24 (9-40)	19 (6-31)	0,203 ^u	0,825 ^A
Diüretik kullanım süresi (gün)	40/5	15,5 (6,5-42)	22 (11-37)	0,416 ^u	0,810 ^A
Kafein kullanım süresi (gün)	142/37	50 (28-74)	43 (22-72)	0,282 ^u	0,148 ^A
Postnatal steroid	146/39			0,820*	0,981 ^L
0		108 (74)	29 (74,4)		
1 kür		35 (24)	9 (23,1)		
2 kür		2 (1,4)	1 (2,6)		
3 kür		1 (0,7)	0 (0)		

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

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.

^ADoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır

Tablo 4.14: MKH – komorbidite ilişkisi

Değişkenler	MKH		p*	Adjusted p ^L
	Yok (n=146)	Var (n=39)		
NEK	6 (4,1) ^a	8 (20,5) ^b	0,002	0,008
NEK evre			0,001	0,034
Yok	140 (95,9) ^a	31 (79,5) ^b		
Evre 1	5 (3,4) ^a	4 (10,3) ^a		
Evre 2 ve 3	1 (0,7) ^a	4 (10,3) ^b		
BPD	55 (37,7) ^a	29 (74,4) ^b	<0,001	0,044
BPD ağırlığı			0,020	0,160
Hafif	36 (65,5) ^a	10 (34,5) ^b		
Orta	8 (14,5) ^a	10 (34,5) ^b		
Ağır	11 (20) ^a	9 (31) ^a		
İVK	27 (18,5)	8 (20,5)	0,955	0,823
İVK evre			0,781	0,588
Evre 1	11 (7,5)	5 (12,8)		
Evre 2	5 (3,4)	1 (2,6)		
Evre 3 ve 4	11 (7,5)	2 (5,1)		
Sepsis	82 (56,2) ^a	32 (82,1) ^b	0,006	0,619
Kanıtlanmış sepsis	42 (28,8)	18 (46,2)	0,062	0,794
Klinik sepsis	62 (42,5) ^a	25 (64,1) ^b	0,026	0,580
PDA	40 (27,4)	13 (33,3)	0,597	0,532
PVL	9 (6,2)	3 (7,7)	0,719	0,921
ROP	74(50,7)	13(33,3)	0,080	0,157

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır.

Tablo 4.15: MKH – taburculuk verileri ilişkisi

Değişkenler	MKH		p	Adjusted p
	Yok (n=142)	Var (n=37)		
Yatış süresi	56 (41-76)	85 (70-103)	<0,001^u	0,101 [^]
EUBG	36 (24,7)	8 (20,5)	0,743*	0,513 ^L

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

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

[^]Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^LDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır.

Taburculuk verileri ile MKH arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Çalışmamızda yukarıda sözü edilen potansiyel risk faktörlerinin MKH şiddeti ile olan ilişkisi de analiz edilmiştir. Bu analize göre MKH şiddeti ile ilişkili olan değişkenler küçük gestasyon haftası, düşük doğum ağırlığı (her ikisi için $p < 0,001$), anne sütü güçlendirmesine geç başlanması ($p < 0,001$), uzun PB süresi ($p < 0,001$), NEK, evre 2-3 NEK varlığıdır (sırasıyla $p = 0,021$, $p = 0,023$). Tablo 4.16’da MKH şiddeti ile beslenmeye ilişkin değişkenlerin ilişkisi verilmiştir.

Tablo 4.16: MKH şiddeti ile beslenme ilişkisi

Değişkenler	MKH Şiddeti			p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}	Adjusted p
	Yok	Hafif MKH	Şiddetli MKH					
MEB (gün)	1 (1-2)	1 (1-7)	2 (1-3)	0,146	-	-		
PB süresi (gün)	12,5 (10-21)	15,5 (12-20)	28 (16-35)	<0,001	>0,999	<0,001	0,095	<0,001
Güçlendirme başlangıcı (gün)	13 (9-18)	14 (10-19)	28 (13-36)	<0,001	>0,999	<0,001	0,074	<0,001^A
Güçlendirme süresi (gün)	32 (22-45)	49,5 (39-75)	53 (36-76)	<0,001	0,011	0,001	> 0,999	0,307 ^A
Güçlendirme türü				0,021*				0,343 ^M
Yok	5 (3,4) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a					
ADJ	64 (43,8) ^a	11 (78,6) ^b	18 (72) ^b					
STD	77 (52,7) ^a	3 (21,4) ^a	7 (28) ^a					

^kKruskal-Wallis H Test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: MKH Yok

2: Hafif MKH

3: Şiddetli MKH

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, $n(\%)$.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

^ADoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve One-way ANCOVA testi uygulanmıştır.

^MDoğum ağırlığı ve gestasyonel yaş değişkenlerine göre kontrol edilmiş ve Multinomial Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Prematürenin metabolik kemik hastalığı (MKH); yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak çok küçük prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması ile YYBÜ'lerinin önemli, ama gözden kaçan bir sorunu haline gelmiştir. MKH, primer olarak intrauterin dönemde kemiğe mineral birikiminin %80'inin gerçekleştiği son trimesteri kaçıran 32. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin problemidir. Son 20-30 yılda beslenme yönetimindeki önemli iyileştirmeler- özellikle de anne sütünün kalsiyum, fosfor ve proteinle güçlendirilmesi, zenginleştirilmiş prematüre mamaları kullanılması- hastalığı ortadan kaldırmaya da seyrini değiştirmiştir.

MKH; 1970'lerin sonlarında yayımlanan makalelerde daha çok “Prematüre Osteopenisi” adı altında geçmekte ve kemik kırıkları ile giden gürültülü bir tablo göstermekte iken, günümüzde çoklukla sinsiyetenden ve biyokimyasal belirteçler aracılığı ile tanılandığında ya da radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanan bir forma dönüşmüştür. Bu nedenle kolaylıkla atlanabilir ve erken dönemde ya da süt çocukluğunda kemik kırıklarına, göğüs duvarında aşırı kompresyon artışı nedeniyle solunum güçlüğüne, ventilatörden ayrılmada zorluklara, kemik yapısında kalıcı değişiklikler nedeniyle boy kısalığına kadar giden geniş bir yelpazede komplikasyonlara yol açabilir (9,12,18,22,24).

Kısacası YYBÜ'de yatan küçük prematüre bebeklerde MKH'nın akla gelmesi, tanınması, uygun korunma ve tedavinin sağlanması çok önemlidir. Ancak hastalığın tanısı, insidansı, tarama, korunma ve tedavi algoritmaları konusunda bilim dünyasında da, pratikte de bir uzlaşma bulunmamaktadır.

Çalışmamız MKH gelişimi için riskli grup olan, 32. gestasyon haftasında ve öncesinde doğan prematüre bebeklerde hastalığın insidansını ve ilişkili risk faktörlerini saptamak amacıyla kurgulanmıştır. MKH tanısı ve ağırlığının belirlenmesi için Figueras-Aloy ve ark.larının (19) önerdiği ALP ve P eşik değerleri kullanılmıştır. Postnatal 4.haftada ALP değerinin >500 IU/L olması MKH, bu değerle birlikte ve P düzeyinin $\geq 4,5$ mg/dl olması hafif MKH, <4,5 mg/dl'nin olması şiddetli MKH olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen; gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olup, YDYBÜ’imizde en az 28 gün yatarak tedavi edilen 185 bebekte MKH insidansı %21,1 bulunmuştur. Olguların %64,1’inde hastalık şiddetli MKH özelliğindedir. Çalışma grubumuzdaki 86 ADDA bebek ile doğum ağırlığı 1000 g ve üzerindeki 99 bebeğin verileri karşılaştırıldığında, ADDA bebeklerde MKH ve şiddetli MKH insidansının çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MKH ve şiddetli MKH insidansları ADDA bebeklerde sırasıyla %37,2 ve %25,6, daha büyük bebeklerde ise %7,1 ve 3,0’dır ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$).

Tarama için kullanılan kriterler ve ALP eşik değerlerinde farklılıklar olduğu için MKH insidansı net olarak bilinmese de literatürde insidans ÇDDA bebeklerde %16 ile 32, ADDA bebeklerde ise %30-60 arasında bildirilmektedir (7,13,22). İnsidans, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (8-12,14,19,22). Bu araştırmada; tüm çalışma grubundaki %21,1 ve ADDA bebeklerdeki % 37,2’lik insidans literatürle uyum göstermektedir. Diğerlerinden farklı olarak çalışmamızda MKH ağırlığı da saptanmıştır. MKH gelişen ADDA bebeklerde hastalığın %68,8 oranında şiddetli tanımına girdiği görülmektedir. Bu durum ADDA bebeklerin MKH gelişimi açısından yüksek risk altında olduğunu net olarak göstermektedir.

YYBÜ’imizde 2018’de %31,6 olan MKH insidansı, 2022’de %17,2’ye, yine 2018’de %23,7 olan şiddetli MKH insidansı %3,4’e gerilemiştir. Bu başarılı sonucu kısmen 2017’den itibaren YYBÜ’imizde prematüre bebeklerin enteral ve parenteral beslenme stratejilerini iyileştiren protokoller oluşturulmasına ve bu protokollerin son yıllarda giderek benimsenerek uygulanıyor olmasına bağlamak yanlış olmaz. YYBÜ’imizdeki beslenme stratejimizi kısaca; erken yoğun PB, MEB’ye mümkün olan en kısa zamanda anne sütü ile başlamak ve devam ettirmek, kolostrumun bebeğe ulaşmasını garanti etmek, anne sütünü doğum ağırlığı 1800 g’ın altında olan bebekler için P, Ca ve protein ve diğer besin komponentlerini içeren anne sütü güçlendiricileri ile güçlendirmek, güçlendirmeye erken başlamak (en son uygulamamız: anne sütü alımı 50 ml/kg/gün’e ulaştığında), ayarlanabilir (ADJ) güçlendirme uygulamaya özen göstermek, tam enteral beslenmeye geçiş zamanını kısaltmaya hedeflenerek PB süresini azaltmak, D vitamini desteğini sağlamak şeklinde özetleyebiliriz.

MKH gelişimi büyük oranda mineralizasyon yetersizliği nedeniyle olsa da antenatal ve postnatal dönemdeki birçok risk faktörü oluşumuna zemin hazırlamaktadır. En büyük iki risk faktörü daha önce de belirttiğimiz gibi MKH sıklığı ile ters şekilde ilişki gösteren doğum ağırlığı ve gestasyon haftasıdır (8-12,14,19,22). Preeklamps, IUBG ve

korioamniyonit gibi kronik plasental hasarla ilişkili durumlar, zaten mineral depoları yetersiz olan prematüre bebeklerde MKH riskini artıran antenatal patolojilerdir (12,17,22). Postnatal etmenler arasında ise SGA, uzun süreli ve fosfat içeriği yetersiz PB, enteral beslenmeye başlamada gecikme, anne sütünün güçlendirilmemesi, uygun olmayan mama kullanılması, D vitamini desteğine geç başlanması, yetersiz mineral desteği, YYBÜ’de gelişen NEK, sepsis, BPD gibi önemli morbiditeler, immobilizasyon ve mineralizasyonu olumsuz etkileyen ilaçların kullanılması yer almaktadır (8,9,12-17, 22,34,39,40, 42,47-50).

Çalışmamızda da literatürde MKH gelişimi için belirtilmiş en kuvvetli risk faktörleri olan küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı güçlü risk faktörleri olarak saptanmışlardır (her ikisi için $p<0.001$). Diğer risk faktörlerinin sağlıklı olarak belirlenebilmesi için “doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı”nın diğer faktörler üzerindeki olası karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla bu değişkenler istatistiksel yöntemlerle kontrol (adjust) edilmiştir. Yöntem olarak sürekli değişkenler için one-way ANCOVA ve kategorik değişkenler için ise Multinomial Lojistik Regresyon testleri yapılmıştır. Risk faktörü olarak belirlenecek bazı durumlara bizzat prematüritenin ağırlığının da neden olabileceği ve bu durumda MKH oluşumuna yol açtığını düşündüğümüz faktörün etkisinden emin olamayacağımız için bu istatistiksel düzeltmenin çok önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuçta çalışmamızda, doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı değişkenleri kontrol (adjust) edildikten sonra MKH gelişimi ile ilişkili bulunan risk faktörleri; “anne yaşı, pregestasyonel ya da gestasyonel maternal hastalık varlığı, MEB’ye geç başlama, anne sütü güçlendirmesine geç başlama, NEK varlığı, NEK’in ağırlığı, BPD”dir (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,039$, $p=0,038$, $p<0,001$, $p=0,08$, $p=0,034$, $p=0,044$).

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı değişkenleri istatistik yöntemlerle kontrol edilmeden önceki analizde MKH ile ilişkili olduğu saptanan BPD ağırlığı, PB süresi, anne sütü güçlendirme süresi ve türü, sepsis, klinik sepsis ve yatış süresi değişkenleridir; ancak düzeltme yapıldıktan sonra bu ilişki kaybolmuştur.

Güncel bir çalışmada Liang ve ark.ları (13), 32. gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerde; düşük gestasyonel yaşı, trofik beslenmeye başlangıç zamanının, PB süresinin, NEK, BPD, kolestaz gelişimi ve sepsisin MKH gelişimi için risk faktörleri olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları PB süresi, sepsis ve kolestaz dışında bizim çalışmamıza çok benzemektedir. Biz, biyokimyasal belirteçlere dayanarak tanı koyduğumuz retrospektif bir çalışmada, kolestazda yükselen ALP değerleri nedeniye

sağlıklı bir değerlendirme yapamayacağımıza karar vererek bu hastaları başlangıçta değerlendirme dışında bırakmıştık. Öte yandan PB süresi ve sepsis, yukarıda açıkladığımız gibi önce bizim çalışmamızda da MKH gelişimi ile ilişkili olarak bulunmuş, ancak doğum ağırlığı ve gestasyon haftası kontrol (adjust) edildiğinde bu ilişki ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda anneye ait pregestasyonel ve gestasyonel hastalıklar maternal hastalıklar başlığı altında toplanmış ve maternal hastalık varlığı; hem gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı kontrol edilmeden yapılan analizde, hem de kontrollü (adjusted) analizde MKH için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (sırasıyla $p=0,049$ ve 0.039). Bu maternal patolojilerin yaklaşık yarısını (%48,6) preeklampsi oluşturmakta, preeklampsiyi hipotiroidi, hipertansiyon ve GDM izlemektedir. Gelişmekte olan fetüsün Ca ve P gibi besin maddelerini almak için plasentaya bağımlı olduğu göz önüne alındığında, plasental fonksiyonun bozulduğu preeklampsi, hipertansiyon gibi durumlarda anne-fetus arasında 1:4'lük bir kalsiyum gradyanı oluşturacak şekilde gerçekleşen aktif transport azalacak, MKH riski artacaktır (12,17,48).

Daha önceki yayınlarda (15) azalmış kemik kütlesi ile ilişkilendirilen koryoamniyonit, bizim çalışmamızda bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Ancak çalışmamızda koryoamniyonit tanısının, altın standart olan patolojik incelemeye değil, tıbbi dosya incelemesine dayanmasının uygun değerlendirilmeyi sınırlayabileceğini düşünüyoruz.

MKH risk faktörlerini analiz eden, sonuçları bazı noktalarda bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşen, bazı noktalarda ayrışan güncel araştırmalardan biri gestasyonel yaşı <34 hafta ve doğum ağırlığı <1500 g'ın altındaki prematürelde yapılmış olan bir çalışmadır. Mutlu ve ark.ları (40) bu bebeklerde; invaziv ventilasyonun süresini, NEK varlığını, kortikosteroid, antikonvülsan kullanımı ile deksametazon, kafein, TPN kullanım sürelerini ve hastanede uzun yatış süresini MKH ile ilişkili bulmuşlardır. Aynı çalışmada güçlendirilmiş anne sütü alan bebeklerde MKH sıklığı, mama ile ya da miks beslenenlerden daha düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda anne sütü güçlendirmesine başlama zamanında gecikme ile MKH gelişimi arasında oldukça güçlü bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Güçlendirilmiş anne sütü alımı ya da prematüre maması alımı arasında MKH gelişimi açısından bir fark bulunamamıştır ki bu sonuç da mantıklıdır. Çünkü hem güçlendirilen anne sütünün hem de prematüre mamalarının Ca ve P içeriği prematüre bebeğin gereksinimlerini karşılamaya yönelik olarak hazırlanmıştır (102,111). Geçmişteki uygulamaları yansıtan yayınlarda

güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda, özel mama veya mineral desteği alanlara göre daha düşük fosfat seviyeleri gözlenmiş ve raşitizm saptandığı bildirilmiştir (59). Anne sütü güçlendirmesi son 30 yıldır bütün dünyada benimsenmiş ve yaygın olarak kullanılan bir destek şeklidir. ESPGHAN 2013 (107) ve 2022 (102), Milano EMBA/ESPGHAN/AAP Ortak Toplantı Konsensüsü (108,109) ve EMBA 2019 (110) önerileri, doğum ağırlığı <1.800 g olan prematüre bebeklerin annelerinin sütünün güçlendirilmesini ve bireysel (ADJ veya hedefli) güçlendirilme yapılmasını önermektedir (112-114).

ÇDDA bebeklerde MKH sıklığını ve risk faktörlerini araştıran Perrone ve ark.ları (9) doğum ağırlığı ve PB süresini MKH gelişimini artıran bağımsız iki faktör olarak bildirmişlerdir. Kumar ve ark.ları (47) kafeinin günlük ve kümülatif dozu ile düşük gestasyon haftasının; Pinto ve ark.ları (123) asiditesi yüksek pastörize anne sütü kullanımı ile daha fazla kalsiyum alımının; Avila-Alvarez ve ark.ları (15) ise düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı ile eritrosit transfüzyonunun MKH için risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır. Chen ve ark.ları (69) BPD'li pereterm bebeklerde; IUBG, ADDA olmayı, 4. haftada enteral beslenme hacminin < 80 ml/kg/gün olmasını, kolestaz ve geç başlangıçlı sepsisi MKH için önemli risk faktörleri olarak saptamışlardır. Yin ve ark.ları (64) ileri derecede hidrolize mama kullanımının da MKH gelişimine zemin hazırlayabileceğini belirtmektedirler. Onbeş çalışmayı inceleyen güncel bir meta-analizde (14), toplam 3492 prematüre bebek yer almaktadır (MKH+ 1435, MKH- 2057 bebek). Bu meta-analizde Wang ve ark.ları; doğum ağırlığının <1000 g, gestasyon yaşının <32 hafta olmasını, sepsisi, parenteral beslenme süresini, kolestazı, IUBG'ni risk faktörleri olarak belirlemişlerdir.

Hastaların yatışları boyunca görülen komorbiditeler değerlendirildiğinde, NEK varlığı ve şiddeti ile MKH varlığı ve şiddeti ilişkili bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da NEK risk faktörü olarak gösterilmiştir (12,13,17,22,65). NEK olan bebeklerde daha uzun süre PB ve tam gelişmemiş barsak fonksiyonu nedeniyle yetersiz mineral emilimi sonucunda kemik gelişimi bozulabilmektedir.

Kavurt ve ark.'nın (162) çalışmalarında bahsedildiği gibi MKH'nin BPD nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu anlamak zordur. BPD nedenli mekanik ventilasyona bağlı uzun süreli hareketsizlik ve bazı ilaçların kronik kullanımı, kemikte mineral birikiminde aksamaya yol açarken; kemik mineralizasyonunda azalma ve kemik yapısının bozulmasının kendisi de göğüs duvarı kompliyansını etkileyerek hastaların ventilatörden

ayrılmasını zorlaştırabilmektedir. MKH ile kronik akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek diğer bir mekanizma da, hipofosfatemiyeye bağlı kas güçsüzlüğüne ek olarak sıvı kısıtlaması ve daha uzun süreli diüretik veya sistemik steroid kullanımı ile birlikte yetersiz mineral alımı olabilir. Bizim çalışmamızda da MKH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda (22,42,47,48,62, 63, 65) risk faktörü olarak belirlenen kafein, diüretik, steroid kullanımı bizim çalışmamızda bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Diüretikle ilişki bulunamaması aslında mantıklıdır, çünkü ünitemizde ağırlıklı kullanılan diüretik spironolakton olup, hastalar nadiren MKH ile ilişkilendirilen bir lup diüretiği olan furosemid kullanmışlardır.

Araştırmamızda; literatürdeki çalışmalardan farklı olarak MKH, ALP ve P değerleri baz alınarak, hafif ve şiddetli olarak kategorize edilmiş ve yukarıda sözü edilen potansiyel risk faktörlerinin MKH şiddeti ile olan ilişkisi de analiz edilmiştir. Bu analize göre MKH şiddeti ile ilişkili olan değişkenler küçük gestasyon haftası, düşük doğum ağırlığı (her ikisi için $p<0,001$), anne sütü güçlendirmesinin geç başlanması ($p<0,001$), uzun parenteral beslenme süresi ($p<0,001$), NEK, Evre 2-3 NEK varlığıdır (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,023$).

Burada dikkat çeken noktalar anne sütü güçlendirmesine geç başlanmasının MKH ağırlığı ile de güçlü bir ilişki göstermesi, komorbiditeler içinde NEK ve evre 2-3 NEK'in MKH gelişiminde önemini koruması ve daha önceki kontrollü (adjusted) analizlerde MKH için risk faktörü olarak görülmeyen uzun PB süresinin, MKH şiddeti ile kuvvetli bir ilişki göstermesidir.

Bu çalışmada ayrıca 2. haftadaki fosfor değerleri ile 4., 6. ve 8. haftalardaki ALP değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı da araştırılmış, 2. haftada ölçülen P değerleri ile 4. haftada ölçülen ALP arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,303$, $p<0,001$). Kısacası 2. haftadaki düşük P değerleri, 4. haftadaki ALP yüksekliği ile lineer bir ilişki göstermektedir.

Çok güncel bir çalışmada Mottet-Signoret ve ark.ları (7); ÇDDA bebeklerde 30. gün ALP değerinin >600 IU/l olmasını biyolojik MKH olarak değerlendirmiş ve sıklığını %30 saptamışlardır. Mottet-Signore ve arkadaşları da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde P düzeylerindeki düşüşün çok daha erken başladığını göstermişlerdir. Sonuçta, ALP'deki yükselişin 30. günden de önce olduğunu, P düşüşünün 3. günden itibaren başladığını ve 15. gün ALP değerinin 500 civarına yükselişinin kemik grafilerine gerek

olmadan tarama testi olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Yine Tan ve ark.ları (124) da hipofosfateminin MKH gelişini gösteren değerli bir belirteç olduğunu vurgulamaktadırlar.

Sonuç olarak; çalışmamızda MKH'nın gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan, özellikle de ADDA prematüre bebeklerde günümüzde bile hala yüksek bir insidansa sahip olduğu bulunmuştur (sırasıyla %21,1, %37,2). Bu insidansın 5 yıl içinde düşüş göstermesi doğru beslenme stratejilerimizin yansıması olarak sevindirici olsa da, hala iyileştirilmesi gereken noktalar vardır. Saptanan risk faktörleri değerlendirilerek, yüksek risk taşıyan bebekler için 4.haftadan itibaren başlayan YYBÜ'mize özgü bir tarama algoritmasının oluşturulması planlanmaktadır. Erken dönemde P taraması da MKH gelişimi için uyarıcı bir belirteç gibi görünmektedir.

5.2. SONUÇLAR

- Prematürenin metabolik kemik hastalığı insidansını ve risk faktörlerini saptamak amacıyla kurguladığımız bu retrospektif kesitsel çalışmaya; 2018-2022 yılları arasındaki 5 yıllık bir dönemde en az 28 gün YYBÜ'de yatarak bakım ve tedavi gören, 32. gestasyon haftasında veya önce doğan toplam 263 bebekten, dahil edilme kriterlerini karşılayan 185 prematüre bebeğin verileri alınmıştır.
- Çalışma grubumuzu oluşturan 185 prematüre bebeğin ortalama gestasyon yaşı $28,3 \pm 2,2$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1069,8 \pm 31,6$ g, kız:erkek oranı 1,1, doğumda SGA ve İUBK oranları sırasıyla, %14,6 ve 21,6 bulunmuştur. Tüm bebeklerin ancak %40'ına tam doz antenatal steroid uygulanabilmiş, 45,4'ü ise antenatal steroid almadan doğmuştur.
- MKH oluşumu için risk faktörü potansiyeli taşıyan gebeliğe ait plasenta, uterus ve amniyon sıvısı ile ilgili patolojiler ve anneye ait hastalıklar değerlendirildiğinde; bu gebeliklerin %27,6'sının EMR, koryoamniyonit, oligo-anhidramniyoz, plasenta dekolmanı gibi bir patoloji ile komplike olduğu görülmüş; maternal pregestasyonel ve/veya gestasyonel hastalık sıklığı ise %43,6 bulunmuştur.
- Çalışmada yer alan prematüre bebeklerde minimal enteral beslenmeye başlama günü, parenteral beslenme süresi, anne sütü güçlendirmesine başlangıç günü, tam enteral beslenmeye başlangıç günü ve toplam güçlendirme süresi; sırasıyla

ortalama $2,4\pm2,9$; $18,2\pm13,0$; $17,2\pm11,9$; $22,7\pm13,9$ ve $41,6\pm27,3$ gündür. YYBÜ’de yatışları sırasında bu bebeklerin %75,7’si yalnızca veya ağırlıklı olarak anne sütü ile, %13,5’u miks beslenmiş, % 10,8’i ise ağırlıklı olarak mama almıştır. Anne sütü 5 bebek hariç tüm bebekler için güçlendirilmiştir (97,3), güçlendirmenin %50,3’ü ADJ güçlendirme şeklinde yapılmıştır.

- YYBÜ’de MKH açısından riskli olabilecek uygulamalar ve bebeklerde gelişen majör morbiditeler analiz edilmiştir. Bu uygulama ve tedaviler arasında yer alan invaziv ventilasyon ve non-invaziv ventilasyon, kafein, diüretik kullanım süreleri, postnatal steroid kullanım sıklığı sırasıyla ortalama $15,0\pm19,7$; $25,1\pm17,9$; $29,3\pm3,1$; $51,6\pm28,9$ gün ve %25,9 saptanmıştır. Gelişen majör morbiditelerden NEK, evre 2-3 NEK, BPD, orta-ağır BPD, evre 3-4 İVK, klinik sepsis, kültür kanıtlı sepsis, tedavi gerektiren PDA, PVL, ROP sıklığı sırasıyla %7,6, %2,7, %45,4, %20,5, %7,0, %47, %32,4, %28,6, %6,5, %47’dir.
- Çalışma grubumuzda MKH insidansı %21,1 bulunmuştur. MKH saptanan 39 olgunun %64,1’inde hastalık şiddetli, %35,9’unda ise hafif olarak sınıflandırılmıştır.
- Seksen altı ADDA bebek ile doğum ağırlığı 1000 g ve üzerindeki 99 bebeğin verileri karşılaştırıldığında, ADDA bebeklerde MKH ve şiddetli MKH insidansının çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MKH ve şiddetli MKH insidansları ADDA bebeklerde sırasıyla %37,2 ve %25,6, daha büyük bebeklerde ise %7,1 ve 3,0’dır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).
- YYBÜ’ümüzde 2018-2022 arasındaki 5 yıllık dönemde MKH insidansının ve ağırlığının değişimi incelendiğinde; zaman zaman dalgalanmalar görülmüş olsa da çalışma grubumuzda 2018’de %31,6 olan MKH insidansı, 2022’de %17,2’ye, yine 2018’de %23,7 olan şiddetli MKH insidansı %3,4’e gerilemiştir.
- MKH gelişimi için belirtilmiş en kuvvetli risk faktörleri olan küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı, bizim çalışmamızda da en güçlü risk faktörleri olarak saptanmışlardır (her ikisi için $p<0.001$).
- Diğer risk faktörlerinin sağlıklı olarak belirlenebilmesi için “doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı” istatistiksel yöntemlerle kontrol (adjust) edilmiştir. Bu şekilde yapılan analizlerde MKH gelişimi ile ilişkili bulunan risk faktörleri; anne yaşı, pregestasyonel ya da gestasyonel maternal hastalık varlığı, minimal enteral

beslemeye geç başlama, anne sütü güçlendirmesine geç başlama, NEK varlığı, NEK'in ağırlığı, BPD'dir (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,039$, $p=0,038$, $p<0,001$, $p=0,08$, $p=0,034$, $p=0,044$).

- Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı değişkenleri istatistik yöntemlerle kontrol edilmeden önceki analizde MKH ile ilişkili olduğu saptanan BPD ağırlığı, parenteral beslenme süresi, anne sütü güçlendirme süresi ve türü, sepsis, klinik sepsis ve yatış süresi değişkenleri; düzeltme yapıldıktan sonra bu ilişkili olma özelliklerini kaybetmişlerdir.
- Çalışmamızda anneye ait pregestasyonel veya gestasyonel hastalık varlığı; hem gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı kontrol edilmeden yapılan analizde, hem de kontrollü (adjusted) analizde MKH için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (sırasıyla $p=0,049$ ve 0.039). Bu maternal patolojilerin yaklaşık yarısını (%48,6) preeklampsisi oluşturmaktadır.
- Bu araştırmada, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak MKH; ALP ve P değerleri baz alınarak, hafif ve şiddetli olarak kategorize edilmiş ve yukarıda sözü edilen potansiyel risk faktörlerinin MKH şiddeti ile olan ilişkisi de analiz edilmiştir. Bu analize göre MKH şiddeti ile ilişkili olan değişkenler küçük gestasyon haftası, düşük doğum ağırlığı (her ikisi için $p<0,001$), anne sütü güçlendirmesinin geç başlanması ($p<0,001$), uzun parenteral beslenme süresi ($p<0,001$), NEK, evre 2-3 NEK varlığıdır (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,023$). Bu analiz sonuçları da doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı kontrol edilerek hesaplanmıştır.
- İkinci haftada ölçülen P değerleri ile 4. haftada ölçülen ALP arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,303$, $p<0,001$). Kısacası 2. haftadaki düşük fosfor değerleri, 4. haftadaki ALP yüksekliği ile lineer bir ilişki göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023, in press.
3. Perin J, Mulick A, Yeung D, 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; 6: 106-15.
4. Johnson J, Batra M. Prematurity and stillbirth: causes and prevention. In: Gleason C, ed. *Avery's Diseases of the Newborn*. Eleventh Edition, 2023, Taylor Sawyer.
5. Kaempf JW, Guillen U, Litt JS, Zupancic JAF, Kirpalani H. Change in neurodevelopmental outcomes for extremely premature infants over time: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Sep;108:458-463.
6. Briana DD, Malamitsi-Puchner M. An update on lung function of extremely and very preterm infants in later life: The role of early nutritional interventions. *nutrients* 2023; 15, 3353.
7. Motte-Signoret E, Jlassi M, Lecoq L, Wachter P-Y, Durandy A, Boileau P. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity. *European Journal of Pediatrics* 2023; 182:1829–1837 .
8. Schulz EV, Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Semin Fetal Neonat Med* 2020; 25:101069.
9. 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;23(18).
10. 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* . 2019 Sep 1;104:F560–6.
11. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1:85–91.
12. Kehinde F, Marinescu A, Turchi R. Catch it before it breaks!: managing metabolic bone disease of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2021, 33:676 – 683.
13. Liang L, Zhuo R, Zhu H, Xie Q, Yang M, Liu Y, Lin J. Establishment of a nomogram model for predicting metabolic bone disease in preterm infants: A case-control study. *Eur J Pediatr*. 2023 Jul;182:3355-3364.
14. 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;17: 1–18.
15. 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; 12:1–13.
16. 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;12:332-339.
17. 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*. 2019;7:1–8.
18. Lü K-L, Xie S-S, Hu Q, Yang Z-Y, Fan Q-L, Liu E, et al. Diagnostic markers of metabolic bone disease of prematurity in preterm infants. *Bone* 2023; 169: 116656.

19. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164:499–504.
20. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Gestational age and birthweight classification. Gomella. In Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F, eds. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*. Eight edition, McGraw Hill- Lange 2020: 42-59.
21. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı İstatistikleri: Prematüre Doğumlar. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/dokumanlar-cocukergen/istatistikler.html>, yüklenme tarihi 22.09.2023.
22. Lee B, De Beritto T. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neoreviews* 2022; 23: e311.
23. Abrams SA, Bhatia JJS, Corkins MR, De Ferranti SD, Golden NH, Silverstein J, et al. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May 1;131:e1676–83.
24. Sabroske EM, Payne DH, Stine CN, Kathen CM, Sollohub HM, Kohlleppel KL, et al. Effect on metabolic bone disease markers in the neonatal intensive care unit with implementation of a practice guideline. *J Perinatol*. 2020 Aug;40:1267-1272.
25. Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
26. Berendsen AD, Olsen BR. Bone development. *Bone*. 2015;80:14–18.
27. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev* 2014; ;94:1143–218.
28. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F1005–F101.1
29. Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:298–302.
30. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2023 July.
31. Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein, its regulation of cartilage and bone development, and role in treating bone diseases. *Physiol Rev*. 2016;96(3):831–871.
32. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J*. 2015;8(2):180–187.
33. Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):623–628.
34. Miller ME. The bone disease of preterm birth: A biomechanical perspective. *Pediatr Res* 2003; 53: 10–15.
35. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* . 2002;86(2).
36. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(1):101086.
37. Park H, Wood MR, Malysheva OV, Jones S, Mehta S, Brannon PM, Caudill MA. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(6):1439-1448.
38. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nat* 1979 ;281(5729):317–9.
39. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Med (United States)*. 2018;97(42):1–5.
40. Mutlu M, Aktürk-Acar F, Kader Ş, Aslan Y, Karagüzel. Risk Factors and Clinical Characteristics of Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Am J Perinatol* 2023; 1;40(5):519–24.

41. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* 2017; 112:29–34.
42. Orth LE, O'mara KL. Impact of early versus late diuretic exposure on metabolic bone disease and growth in premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23(1):26–33.
43. Hall AR, Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Infant parenteral nutrition remains a significant source for aluminum toxicity. *JPEN-Parenter Enter* 2017; 41(7):1228–1233.
44. 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; 86(6):725–731.
45. 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; 86(1):100–106.
46. Jensen EA, White AM, Liu P, Yee K, Waber B, Monk HM, Zhang H. 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* 2016; 33(1):107.
47. Kumar M, Ali A, Khan MA, Sohail S, Saleem SM, Khan M, Naz F, Khan WA, Salat MS, Hussain K, Ambreen G. Relationship of caffeine regimen with osteopenia of prematurity in preterm neonates: a cohort retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022 Jul 21;22(1):437.
48. Ramón AM. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2020; 25: 101068.
49. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol* 2012;42:S158–76.
50. Eliakim A, Litmanovitz I, Nemet D. The role of exercise in prevention and treatment of osteopenia of prematurity – an update. *Pediatr Exerc Sci* 2017;29(4):450–5.
51. 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.
52. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, Miller NL, Weber KO, Gill WL, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med* .1985 May 23;312(21):1337–43.
53. Hernández-Sánchez A, Tejada-González P, Arteta-Jiménez M. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(3): 230–238.
54. Corkins MR; AAP Committee on Nutrition. Aluminum Effects in Infants and Children. *Pediatrics*. 2019 Dec;144(6):e20193148.
55. Pettifor JM, Rajah R, Venter A, Moodley GP, Opperman L, Cavaleros M, et al. Bone mineralisation and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989;8(2):217-24.
56. Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 3;6(6):CD000343.
57. 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;96(7):969-74.
58. Rowe J, Rowe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, Philipps A, Raye J.J Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus. *Pediatr*. 1984 Jan;104(1):112-7.
59. Taylor SN. Calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:122-139.
60. Hsu HC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23-36.
61. Abrams SA, Hawthorne KM, Placencia JL, Dinh KL. Micronutrient requirements of high-risk infants. *Clin Perinatol* 2014;41:347-361.

62. 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. *BMC Pediatr* 2009;9:47.
63. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:140-151.
64. Yin L, Ma J, Liu H, Gu Q, Huang L, Mu Q, An N, Qian L and Qiao L. Clinical observation of extensively hydrolysis protein formula with feeding intolerance in preterm infants. *Front. Pediatr.* 2022; 10:871024.
65. Cakir M, Mungan I, Karahan C, Can G, Okten A. Necrotizing enterocolitis increases the bone resorption in premature infants. *Early Hum Dev.* 2006 Jun 1;82(6):405–9.
66. Gaio P, Verlato G, Daverio M, Cavicchiolo ME, Nardo D, Pasinato A, de Terlizzi F, Baraldi E. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 23:234–239.
67. Jensen EA, White AM, Liu P, Yee K, Waber B, Monk HM, Zhang H. 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* 2016; 33(1):107.
68. Hicks, P.D.; Rogers, S.P.; Hawthorne, K.M.; Chen, Z.; Abrams, S.A. Calcium Absorption in Very Low Birth Weight Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* 2011;158, 885–890.e
69. Chen W, Zhang Z, Dai S, Xu L. Risk factors for metabolic bone disease among preterm infants less than 32 weeks gestation with Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2021 May 17;21(1):235
70. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol* 2008; 28:619–23.
71. Mutlu GY, Kırmızıbekmez H, Ozsu E, Er I, Hatun S, Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:111–115.
72. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, Luu TM. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep.* 2018;10:100189.
73. 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* 2017; 102 2491–2500.
74. Högberg U, Winbo J, Fellman V. Population-based register study of children born in Sweden from 1997 to 2014 showed an increase in rickets during infancy. *Acta Paediatr.* 2019 Nov;108:2034-2040.
75. Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H, McDevitt H, Young D, Ahmed SF. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants, *Pediatrics.* 2012; 130: 1116–1119.
76. Catache M, Leone CR. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2003; 92:76–80.
77. 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* 2000; 89:867e73.
78. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGED. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Med (United States).* 2016;95(37):1–5.
79. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2011; 47:134–9.
80. Tsakalidis C, Dokos C, Tragiannidis A, Rallis D, Nikolaidis N. Gestational age, body weight and bone metabolism markers in premature infants: a single institution experience of Northern Greece. *Acta Paediatr* 2010; 99:99.

81. 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. *J Perinatol*. 2021;41(11):2668–73.
82. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38:982–90.
83. Moreira A, February M, Geary C. Parathyroid hormone levels in neonates with suspected osteopenia. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:E12–E16.
84. 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; 31:181–5.
85. Czech-Kowalska J, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, et al. The clinical and biochemical predictors of bone mass in preterm infants. *PLoS One*; 2016 11:e0165727.
86. Pohlandt F, Mihatsch WA. Reference values for urinary calcium and phosphorus to prevent osteopenia of prematurity. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1192.
87. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: current state and future directions. *World J Methodol* 2015; 5:115–21.
88. Betto M, Gaio P, Ferrini I, De Terlizzi F, Zambolin M, Scattolin S, et al. Assessment of bone health in preterm infants through quantitative ultrasound and biochemical markers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27:1343–7. doi: 10.3109/14767058.2013.858317
89. Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child* 1982;57:447–52.
90. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:184–90.
91. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87:F133–6.
92. De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, Canè V, Cadossi R. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *J Bone Mineral Res* 2000; 15:2458–66.
93. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003;149:307–15.
94. Bajaj M, Koo W, Hammami M, Hockman EM. Effect of subcutaneous fat on quantitative bone ultrasound in chicken and neonates. *Pediatr Res* 2005; 68:81–3.
95. Ritschl E, Wehmeier K, De Terlizzi F, Wipfler E, Cadossi R, Douma D, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by Quantitative Ultrasound. *Pediatr Res* 2005; 58, 1–7.
96. Altuncu E, Akman I, Yurdakul Z, Ozdogan T, Solakoglu M, Selim N, et al. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 2007:401–405.
97. Rack B, Lochmüller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Frieze K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J Perinatol* 2012; 32:218–26.
98. de Lange A, Maaskant JM, van Weissenbruch MM. Is quantitative ultrasound a measure for metabolic bone disease in preterm-born infants? A prospective subcohort study. *Eur J Pediatr*. 2021 Sep;180:3009-3017.
99. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity-National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches. *Acta Paediatr*. 2021 Jun;110:1855-1862.
100. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* 37(6 Pt B): 2360–2365.

101. Bronsky J, Campoy C, Braegger C; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2366-2378.
102. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral nutrition in preterm infants_a position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 202; 1;76:248-268.
103. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, 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* 2013;8:e72880.
104. Senterre T, Abu Zahirah 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;61:491e8.
105. Pieltain C, Rigo J. Early mineral metabolism in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:393.
106. Frey OR, Maier L. Polyethylene vials of calcium gluconate reduce aluminum contamination of TPN. *Ann Pharmacother* 2000;34:811e2.
107. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57:535–42.
108. Arslanoglu S. IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(Suppl. 1):S4–5.
109. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud JC, et al. XII. Human milk in feeding premature infants: Consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep 1;61 Suppl 1:S16–9.
110. 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;7:76.
111. Arslanoglu S, King C, Boquien CY, Lamireau D, Tonetto P, Krolak-Olejniak B, Picaud JC. Letter to the editor: clarifying some aspects and the terminology of individualized human milk fortification. *BMC Pediatr*. 2019 Apr 26;19(1):135.
112. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol*. 2006; 26:614–21. doi: 10.1038/sj.jp.7211571.
113. 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; 163:1001–7.
114. 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. *Clin Nutr* 2020 May 6:S0261-5614.
115. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 2013;10.1542.
116. Metzger BE, Buchanan TA, Co14:ustan 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;30 Suppl 2.
117. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol* . 2018 Feb 1 ;41(2):220.
118. Peres GM, Mariana M, Cairrão E. Pre-eclampsia and eclampsia: An update on the pharmacological treatment applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018 Mar 1;5(1).
119. Memişoğlu A, Özek E. Respiratuar distress sendromu. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri. Yenidoğan Hastalıkları: Güneş Tıp Kitabevleri*; 2018. p. 265-74.
120. Çizmecı MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turkish Arch Pediatr*. 2021;56(5):499.

121. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. *Volpe's Neurol Newborn*. 2018 Jan 1;637-698.e21.
122. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1.
123. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği* 2018.
124. Pinto RMC, Maria M, Machado T, Azevedo DV De, Correia LL, et al. Osteopenia of prematurity and associated nutritional factors : case – control study. *BMC Pediatr*. 2022;1–11.
125. Tan YL, Tsao PN, Chou HC, Yen TA, Chen CY. Hypophosphatemia as an early metabolic bone disease marker in extremely low-birth-weight infants after prolonged parenteral nutrition exposure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Aug;45(6):1268-1274.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Premature Bebeklerde Metabolik Kemik Hastalığı İnsidansı Ve İlişkili Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu- Dr. Çağla Uçar Ayoğlu			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Retrospektif	☒		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0395	Tarih: 21.06.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurulu Başkanı:

Unvan/Adı Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

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

SAYI:

Tarih: 21.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Premature Bebeklerde Metabolik Kemik Hastalığı İnsidansı Ve İlişkili Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

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

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

Ek 2: Benzerlik Formu

PREMATÜRE BEBEKLERDE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 12	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%6
İnternet Kaynağı		
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	%1
İnternet Kaynağı		
3	dergipark.org.tr	%1
İnternet Kaynağı		
4	docplayer.biz.tr	%1
İnternet Kaynağı		
5	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	<%1
İnternet Kaynağı		
6	turkpediatri.org.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
7	www.tmftp.org	<%1
İnternet Kaynağı		
8	jag.journalagent.com	<%1
İnternet Kaynağı		
9	www.researchgate.net	<%1
İnternet Kaynağı		