

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Çocuk Sağlığı Enstitüsü

111418

**PRETERM BEBEKLERDE OSTEOPENİ**

**ARAŞTIRILMASI**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Fatih AYDIN**

**İSTANBUL- 2001**

111418

*Tezimle ilgili her konuda yardımını ve desteğini gördüğüm, görüş ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Gülay Can'a,*

*Tez çalışmalarım ve asistanlığım boyunca tüm konularda sonsuz desteğini aldığım sayın Doç. Dr. Emin ÜNÜVAR'a,*

*Vakaların kemik dansitometresi çekimlerinde tüm kolaylığı sağlayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD başkanı sayın Prof.Dr. İlhami Uslu ve Dr. Metin Halaç'a,*

*Vakaların 25 hidroksi D vitamini düzeylerinin çalışılmasındaki yardımlarından dolayı Düzen Laboratuvarlar Grubuna,*

*Vakaların biyokimyasal değerlerinin çalışılmasındaki yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Orhan Turan ve Çocuk Kliniği Biokimya Laboratuvarı çalışanlarına,*

*Tezimi yaparken karşılaştığım birçok sorunda yanımda olan ve destek veren kardeşim Salih Aydın'a,*

*Tez çalışmam boyunca bütün yorgunluk ve sıkıntılara katlanan sevgili eşime,*

*Birlikte her zaman zevkle çalıştığım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,*

*En içten duygularıyla teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.*

*Dr. Fatih Aydın*

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>4-5</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>6-42</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>43-46</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>47-62</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>63-70</b>
<b>SONUÇ VE ÖZET.....</b>	<b>71-74</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>75-87</b>

## KISALTMALAR

<b>25 (OH) D</b>	: 25 Hidroksi vitamin D
<b>1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub></b>	: 1.25 Dihidroksi vitamin D
<b>BMD</b>	: Kemik Mineral İçeriği
<b>BMC</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişen teknoloji ve bilgiler ile düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanların yaşam şansının artmasıyla, prematüre osteopenisinin görülme sıklığı artmaktadır (1-10). Prematüre osteopenisi; kemik kütlesinin, gerekli olan miktarların altına düşmesi, kütleli azalması olarak tanımlanmaktadır. Kemik yapısı histolojik olarak normaldir. Prematüre osteopenisinde etyoloji multifaktöryel ise de, en önemli faktör postnatal dönemde alınan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) minerallerinin prenatal dönemdeki alımların gerisinde kalmasıdır (2-7,10-16). Fetal iskelette Ca ve P birikiminin % 80'i üçüncü trimesterde meydana gelir ve postnatal yaşamın ilk yılı boyunca devam eder (3,5). Bu nedenle; preterm bebeklerin yetersiz Ca ve P deposuyla doğması beklenen bir durumdur ve doğum sonrası intrauterin düzeylere yakın Ca ve P alımını sağlamak son derece güçtür (17). Postnatal dönemde yeterli Ca ve P desteği yapılmadığı durumlarda, hızlı büyüme sürecinde, osteopeni gelişme riski artar. Bu nedenle; parenteral beslenme sırasında, yeterli Ca ve P verilmesi, Ca ve P içeriği yüksek preterm mamaları veya anne sütüne eklenen Ca ve P'den zengin güçlendiriciler kullanılması önerilmektedir (10,18).

Prematüre yenidoğanların kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde; antropometrik ölçümler yanında biyokimyasal ölçümler, böbrek fonksiyon testleri ve

radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümlerde sıklıkla ağırlık, boy, baş çevresi alınırken, biyokimyasal tetkik olarak; serum Ca, P, alkali fosfataz (ALP) ölçümleri, hormonal tetkik olarak; parathormon (PTH), 25-hidroksi vitamin D (25 (OH) D<sub>2</sub>), 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), kalsitonin ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri olarak; idrarla atılan Ca ve P miktarları kullanılmaktadır. Radyolojik değerlendirmede ise eski dönemlerde sol el bilek grafisi kullanılırken, gelişen teknoloji ile sırasıyla 'fotodansitometre', 'single photon absorptiometry' (SPA), 'dual photon absorptiometry' (DPA), 'kuantitatif kompüterize tomografi' en son olarak da 'Dual Enerji X-ray Absorptiometry' (DEXA) kullanılmıştır (13,19,20). Günümüzde yüksek güvenilirliği, kolay kullanılabilme özelliği, kısa sürede ve düşük doz radyasyon ile uygulanabilmesi nedeniyle prematüre osteopenisinin değerlendirilmesinde DEXA yöntemi tercih edilmektedir (4,9,14,19,21,22).

Çalışmada ;

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak izlenen preterm yenidoğanlarda osteopeni sıklığını belirlemek,
- Ünitimizde mevcut protokolümüz çerçevesinde Ca, P, D vitamini desteğinin yeterli olup olmadığını belirlemek,
- Kemik dansitometresi ile osteopeni saptanan olgularda, kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal tetkikler ile osteopeni arasındaki ilişkiyi saptamak, amaçlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## KEMİK METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Rahitisin kronik radyolojik bulguları olmaksızın kemik mineralizasyonunda azalma bulunan prematüre yenidoğanlar için prematüre rahitisi yerine prematüre osteopenisi teriminin kullanılması daha uygundur. Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı (PMKH) terimi rahitis, osteomalasi ve osteoporoz ile sonuçlanan bozukluklar yelpazesini kapsarken osteopeni terimi ile rahitis, osteomalasi ve osteoporozda gözlenen azalmış kemik dansitesinin radyolojik kanıtları tanımlanmaktadır (3).

### **Rahitis:**

Rahitis, D vitamini eksikliğine bağlı gelişen, ekstraselüler sıvıda Ca ve P eksikliği ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığıdır. Büyümekte olan kemikte osteoid dokunun veya kemik matriksin mineralizasyon bozukluğu olup, hem büyüme plağını (epifiz) hem de yeni oluşan trabeküler ve kortikal kemiği tutar. D vitamini eksikliğinde bağırsaktan Ca emilimi azalır; gelişen hipokalsemi, PTH salınımını uyarır. PTH kemikten Ca reabsorpsiyonu ile serum Ca'unu normal değerlere getirirken, fosfatürik etkisi ile serum P düzeyini düşürür. Sonuçta serum Ca'u normal kalırken (bazen düşük olabilir), P düşer ve PTH artar. Serum ALP, artmış osteoblastik aktivite nedeni ile yükselir. Kliniğinde yaşa ve hastalığın evresine göre değişmekle birlikte; kraniotabes, geniş ve kapanması gecikmiş ön fontanel, kaput quadratum, makrosefali, başta aşırı terleme, kostrokondral bileşkede palpabl genişleme, harrison oluğu, el ve ayak epifizlerinde genişleme, O-bain, X-bain deformitesi görülebilir. Uzun kemiklerde yaş ağaç kırıkları görülebilir. Tanıda radyolojik olarak en çok kullanılan yöntem sol el bilek grafisidir. Ulna ve radius distal ucunda genişleme,

çanaklaşma ve fırçamsı görünüm tesbit edilir. İyi kalsifiye olmamış raşitik metafizler grafide görülmediği için ulna ve radius ucu ile metakarplar arası mesafe artmış gibi görünür. Ayrıca kemiklerde kalsifikasyon azlığı nedeni ile radyolusent görünüm ve bazen de yaş ağaç kırıkları saptanabilir (23).

#### **Osteopeni:**

Kemik kütlesinin mekanik destek için gerekli olan miktarların altına düşmesine osteopeni adı verilir. Burada salt kütle azalma söz konusudur. Nicelik bakımından azalmakla birlikte kemik yapısı histolojik olarak normaldir ve yapısındaki minerallerin organik elementlere oranı değişmez (24).

#### **Osteomalasi:**

Lineer büyümenin olmadığı veya bazı pretemlerdeki gibi çok az olduğu durumlarda gelişen rahitistir. Erişkinde görülen D vitamini eksikliğidir. Radyolojik olarak osteomalasi, osteopeni ile karakterize olmakla birlikte rahitiste görülen kırık-dak-kemik bileşim yerlerindeki değişiklikler burada yoktur ( 3 ).

#### **Osteoporoz :**

Kemik mineral/matriks oranı normal iken birim hacim başına düşen kemik kütlesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Primer bozukluğun mineralizasyon defekti olduğu rahitis ve osteomalasinin aksine, osteoporozda ya matriks oluşumunda bir azalma ya da matriks ve mineral rezorbsiyonunda bir artış söz konusudur. Radyolojik görünümü, osteomalasiden ayırt edilemez. Serum Ca, P, ALP düzeyleri ise normaldir. Histolojik biopsi osteoporoz ve osteomalazinin her ikisini açıklayabilir ( 3 ).

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü'nce kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği ölçümlerine dayandırılan tanımlar giderek daha fazla kabul görmektedir. DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği değerlerine göre:



Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre  $-1$  SD ile  $-2.5$  SD arasında olması,

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun  $-2.5$  SD'dan daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır (25).

## KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI

### Kalsiyum:

İnsan vücudunda en çok bulunan mineral Ca'dur. Erişkinde yaklaşık 1000 gr, term yenidoğanda ise 30 gr total kalsiyum vardır (6,26). Bunun % 99'u iskelet yapısında hidroksiapatit kristali olarak, % 1'ide intraselüler sıvı ve yumuşak dokuda bulunur. İskeletin yapısal bütünlüğünü sağlaması dışında , kalp ve iskelet kası kasılması, sinir iletimi gibi çok önemli görevleri vardır. İskeletteki Ca'un %1'i serbest olarak değişebilir. Kandaki Ca'un % 40'ı albumine bağlı, % 55'i iyonize, % 5'i de Ca sitrat, Ca bikarbonat, Ca fosfat tuzu olarak bulunur. Serumda normal total Ca değeri 8-11 mg/dl'dir ve bu değerler PTH,  $1.25$  (OH) $_2$  D $_3$ , ve kalsitonin gibi hormonlarla çok sıkı bir dengede tutulur (6,27).

### Fosfor:

Total vücut P'unun % 85-90'ı iskelette, %10'u kaslarda bulunur (6). Kemik mineralizasyonu rolüne ek olarak, fosfat şeklindeki P, çeşitli yapısal ve metabolik fonksiyonlar için gereklidir. P'un normal serum değeri Ca'dan daha fazla değişkenlik gösterir. Besinlerle alınan P'un % 70-90'ı aktif transport ile absorbe edilir. P dengesinin kontrolü ise P atılımı ile sağlanır. Proteine bağlı olmadığı için plazma P'unun önemli kısmı glomerüllerden filtre edilir. Serumda normal P değeri 3.2-6.3 mg/dl arasında değişir.

Filtrasyonu takiben % 70-90'ı özellikle proksimal tubüllerden aktif olarak reabsorbe edilir (6).

### **Paratiroid hormon(PTH):**

PTH 9500 Dalton ağırlığında bir polipeptiddir ve paratiroid bezi esas hücrelerinden salgılanır. Seksen dört aminoasitten oluşan hormonun yarı ömrü 4 dakika olup karaciğerde kupfer hücrelerinde hızla yıkılır (6). Esas görevi dolaşımdaki Ca ve P konsantrasyonlarını normal sınırlarda tutmaktır. İyonize Ca miktarındaki en ufak bir düşüklük PTH salınımını uyarır. PTH kemik rezorbsiyonunu ve renal Ca reabsorbsiyonunu arttırarak direkt olarak, ayrıca böbreklerde aktif vitamin D sentezini arttırarak indirekt olarak serum Ca 'unu arttırır. Ayrıca böbreklerden P atılımını arttırarak serum P'sini azaltır (6,28).

### **D vitamini:**

Vitaminden çok steroid yapıda bir hormon olarak değerlendirilmesi daha doğru olan D vitamini, güneş ışığına maruz kalan ciltte kolekalsiferol (Vit D3) olarak sentezlenir veya diet ile bitkisel besinlerden ergokalsiferol (Vit D2) olarak alınır . Karaciğere giderek 25 hidroksi kolekalsiferole (25 OH D<sub>3</sub>) dönüşür, en son olarak da böbrekte aktif şekli olan (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) şeklini alır. Karaciğerdeki hidroksilasyon kontrolsüz bir işlemdir ve 25 OH D<sub>3</sub> dolaşımdaki ana metabolit olup, vücuttaki D vitamini seviyesini gösterir (29). Böbrekteki 1-α hidroksilasyon ise D vitaminini aktif şekline dönüştüren işlem olup, sıkı kontrol altındadır. PTH, hipokalsemi ve hipofosfatemi aktif D vitamini yapımını arttırır.

Aktif D vitamini de ::

- 1)Bağırsaktan Ca ve P emilimini arttırır.
- 2) Kemikten Ca ve P 'u serbestleştirir.
- 3) Böbrekten Ca reabsorbsiyonunu arttırır.

Böylece normal Ca ve P homeostazını sağlar. D vitamini kemik yapımı için gereklidir; eksikliğinde çocuklarda raşitizm belirtileri ortaya çıkar (6,27).

## **Kalsitonin:**

3500 Dalton ağırlığındaki, 32 aminoasitten oluşan peptid yapısındaki bu hormon tiroid bezinin parafoliküler veya C hücreleri diye anılan hücrelerinde yapılır. Hiperkalsemi durumunda salgılanarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engeller. Böylece kemikten Ca ve P salınımını önler. Ayrıca böbrekten Ca ve P atılımını arttırarak serum Ca ve P'ünü azaltır (6).

## **KEMİĞİN YAPISI**

Kemik özel bir bağ dokusudur. Ca tuzlarının çökmesi ile güçlenen sert, organik bir matriksten ibarettir. Ortalama kompakt kemikte ağırlığın % 30 kadarı matriks, % 70 kadarı tuzlardan oluşur. Yeni oluşan kemikte matriksin yüzde oranı tuzlara göre daha fazla olabilir. Kemiğin organik matriksi % 90-95 kollajen liflerden, geri kalanı da ana madde denen homojen bir ortamdan oluşur. Kollajen lifler kemiğin kuvvet çizgileri boyunca uzanırlar. Bu lifler kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlarlar (26).

Ana madde, ekstrasellüler sıvı ile proteoglikanlardan, özellikle kondroitin sülfat ve hiyaluronik asitten oluşur. Bunların fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle beraber Ca tuzlarının depolanmasının kontrolüne yardım ettikleri sanılmaktadır.

Kemik matriksinde depolanan tuzlar başlıca Ca ve P'dan ibarettir. Bunlar hidroksiapatit kristali olarak depolanırlar. Ca'un P'a oranı farklı beslenme koşullarında değişkenlik gösterebilir. Ca/P oranı ağırlık esasına göre 1.3 ile 2.0 arasında değişir.

Kemik matriksi üç ayrı tip hücre taşır. Bunlar:

- a) Osteoblastlar,
- b) Osteositler,
- c) Osteoklastlardır.

**a) Osteoblastlar:**

Kemik matriksin organik kısımlarının (Tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) sentezinden sorumludur. Kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıracak şekilde yanyana dizilirler. Matriks sentezi yapılmaya başlanınca alkali fosfataz seviyesi artar ve sitoplazmaları bazofilik hale gelir. Osteoblastlar yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında 'osteosit' adını alırlar.

**b) Osteositler:**

Osteoblastlardan kaynaklanırlar ve matriks lamelleri arasındaki lakunalarda yerleşmişlerdir. Sitoplazmik uzantıları birleşerek, besin maddelerinin hücreden hücreye iletilmesini sağlarlar. Osteositlerin oluşumunu takiben matriks rezorpsiyonu görülür.

**c) Osteoklastlar:**

Osteoklastlar çok büyük, dallanmış ve hareketli hücrelerdir. Kan kaynaklı monositlerden meydana geldikleri için 'mononükleer fagositik sistem'e dahildirler. Osteoklastların görevi ; kemik rezorpsiyonudur.

Kemik, osteoblastlar tarafından sürekli depolanır ve osteoklast aktivitesi ile de sürekli absorbe edilir. Böylece sürekli olarak, hafif bir osteoblastik aktivite görülür. Osteoblastların aktivitesinin artması ile serum ALP aktivitesi görülür. ALP kemik izoenziminin artması, osteoblastik aktivitenin artışının klinik göstergesi olarak kullanılmaktadır. Büyümekte olan kemikler dışında normal olarak kemiğin depolanma ve absorpsiyon hızları birbirine eşit olduğu için total kütle sabit kalır.

Kemik yapımının başlangıç aşamasında, osteoblastlar kollajen monomerlerini ve ana maddeyi salgırlar. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen liflerini

oluştururlar ve ortaya osteoid doku çıkar. Bu doku, kıkırdak dokuya benzemekle beraber, içinde Ca tuzlarının çökmesi ile ondan ayrılır. Osteoid oluştuktan birkaç gün sonra kollajen liflerinin yüzeyinde Ca tuzları çökmeye başlar. Önce çöken tuz bir çekirdek oluşturur, sonra günler ya da haftalar içinde son ürün olan hidroksi apetit kristalleri gelişir. Ca tuzlarının %20-30 kadarı ise amorf durumda kalır. Ekstrasellüler sıvıda Ca gereksinimi oldukça bu tuzlar hızla absorbe edilir. Böylece geçici olarak aşırı miktarda veya yetersiz Ca bulunduğu durumlarda, hızlı bir tampon mekanizması işleyerek, ekstrasellüler sıvıların Ca düzeyinin aşırı yükselmesi ya da çok düşmesi önlenmektedir.

## FETAL KEMİK GELİŞİMİ

İskelet gelişimi emrionik hayatın erken dönemlerinde başlar ve tüm fetal hayat, süt çocukluğu ile çocukluk dönemi boyunca devam eder. Kemik mezodermden farklılaşarak oluşur. Kemik gelişimi iki fazdan meydana gelir:

1) Enkondral kemikleşme: Fetusda enkondral kemikleşme elli altıncı günden itibaren başlar. Uzun kemikler bu yolla oluşur. Fetal hayatta mezenkimal hücreler önce uzun kemiğin şeklini andırır biçimde bir hyalin kıkırdak oluştururlar. Daha sonra bu kıkırdak yavaş yavaş yenerek, yerine kemik doku yapılır. Bu işlem kemiğin gövdesinin orta kısmından başlar ve 'epifiz' denen kemiğin uç kısımlarına doğru devam eder.

2) İntramembranöz kemikleşme: Yassı kemikler bu yolla oluşur. Mezenkim önce kollajenöz bir membran oluşturmak üzere yoğunlaşır, sonra bu yapıdan bazı hücreler osteoblastlara dönüşerek kemiği yaparlar.

Kemik büyümesi; Ca'yu regüle edici hormonlar (PTH, D vitamini, kalsitonin), sistemik büyümeyi regüle eden hormonlar (büyüme hormonu, insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları, seks steroidleri), dolaşımdaki büyüme faktörleri (somatomedin, insülin benzeri büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) ve lokal

faktörler (osteoklast aktive edici faktör, kıkırdak kaynaklı büyüme faktörü) tarafından regüle edilir (30).

## FETAL İSKELET GELİŞİMİ

İskelet gelişimi embriyolojik yaşamın erken döneminde başlar, fetal yaşam, bebeklik ve çocuklukta devam eder. İskelet gelişim ve mineralizasyonunun önemli kısmı fetal yaşamın son trimestrinde ve erken bebeklik döneminde olur. İskeletin hem yapısal ve mekanik destek sağlamak hem de mineral homeostazı için rezervuar olmak gibi iki ana görevi vardır.

İskelet mineralizasyonu ve mineral homeostazisi bağımsız sistemlerdir. Eğer mineral alımında yetersizlik varsa normal serum Ca ve P düzeyleri iskelet mineral içeriğinin yoğunluğunda azalma ile sağlanabilir ki bunun sonucunda osteopeni gelişebilir. Dolayısıyla, postnatal olduğu kadar da prenatal uygun mineral desteği de (özellikle 3. trimestrdeki kritik dönem) normal kemik mineralizasyonu ve mineral homeostazisini sağlamak için gereklidir.

Prematüre ve term yenidoğanların, doğumda radiuslarındaki kemik mineral içeriğinin single photon absorptiometri ile ölçümü fetus ve yenidoğandaki kemik demineralizasyonunun patofizyolojisinin anlaşılabilirliğini arttırmıştır. Daha yakın zamanda tüm vücut kemik mineralizasyon içeriğinin ölçümünde DEXA'nın mükemmel adaptasyonu ile intrauterin kemik mineralizasyon eldesi bu alanda gelişmeler sağlamıştır. İntrauterin BMC'de (Kemik mineral içeriği) artış gebeliğin son trimestirindeki hızlı mineral birikimi ile paraleldir .

Sağlıklı yenidoğanlarda total vücut BMC'si ile vücut kitlesi ,uzunluğu ve gestasyonel yaş arasında artmış ilişki vardır. Vücut kitlesi total vücut BMC'sinin DEXA varyansı ile % 90'ından fazlasını verir. Yenidoğanlardaki bir çalışmada ırk,cinsiyet ya da

mevsimin vücut ağırlığıyla oranlandığında total vücut BMC sini etkilemediği gösterilmiştir.

Preterm yenidoğanlar özellikle Ca ve P olmak üzere kümülatif mineral yetersizliği yaşarlar. Çünkü postnatal yetersiz mineral desteğine sahip olmalarının yanında, son trimesterde yaşanan mineral birikimini kaçırlar. İkincil olarak mineral alımında azalma ve daha az olmak üzere anormal mineral absorpsiyonu veya atılımından etkilenirler (11).

## **FETAL-MATERNAL MİNERAL VE VİTAMİN D İLİŞKİSİ**

### **Hamilelik Boyunca Mineral Homeostazı:**

İnsanlardaki longitudinal çalışmalar maternal total Ca konsantrasyonunun gebelikte %5-6 oranında azaldığını, 3. trimesterde minimum seviyesine inip sonra yavaşça yükseldiğini göstermiştir. Serum albumini de buna paralellik gösterir. Bununla birlikte maternal serum iyonize Ca ve P konsantrasyonları gebelik sırasında maternal mineral homeostazisinin iyi korunduğunu gösterir şekilde sabittir. Fetusta iyonize ve total Ca ve P seviyeleri maternal düzeyin % 20 fazlasıdır. Bu 2. trimestrin erken dönemlerinde başlar ve aktif transplental transportu destekler. Normal gebeliklerde anne iyonize ve total magnezyum konsantrasyonları sabittir ya da % 8-10 azalma görülebilir (11).

Hamilelik boyunca olan mineral homeostazisi çok iyi tanımlanmamıştır. Plasental ya da bağımsız fetal homeostatik mekanizmalar fetusu maternal Ca durumundaki fluktuasyonlardan korumak içindir. Maternal Ca ve iskelet metabolizmasındaki ve maternal mineral gereksinimindeki değişiklikler, fetusun Ca ve P ihtiyacına göre değişkendir. Anne artmış mineral ihtiyacını kısmen gebelikte artmış intestinal Ca absorpsiyonuyla ve maternal iskelet sistemindeki minerallerin artmış mobilizasyonu ile kompanse edebilir. Muhtemelen; plasenta ve fetusun artmış mineral ihtiyacını karşılamak için gebelikte plazma Ca konsantrasyonu düşer ve bu renal 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini

stimüle eder ve sekonder olarak  $1.25 (OH)_2 D_3$  plazma konsantrasyonu artar. Sonrasında intestinal Ca absorpsiyonu ve kemik turnover artar. Bunlar zamanla normal orandaki iyonize Ca ve maternal kemik Ca düzeylerini sağlar. 3. trimesterde maternal D vitamini bağlayıcı protein ve osteokalsin düzeyleri de artar. PTH düzeylerinde, gebelikte artış gözlenmemiştir (11).

### **Gebelikte D Vitamini Statüsü:**

Maternal D vitamini, gebelikte diyetdeki D vitamini ve gün ışığıyla temas etmekten etkilenir. Sütün ve diğer ürünlerin D vitamini ile desteklenmediği ülkelerde serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri düşüktür ve kronik D vitamini yetersizliği fetal iskelet gelişiminde zararlı etkilidir. D vitamini desteğinin gebelikte maternal D vitaminini düzelttiği gösterilmiştir. D vitamini intestinal Ca emilimini optimize eder, ekstraselüler Ca konsantrasyonunu stabilize eder. Maternal D vitamini suplementasyonu aynı zamanda neonatal Ca homeostasisini etkileyebilir. D vitamini ile desteklenmiş annelerin çocuklarında hipokalsemi gelişme riski düşüktür (11).

### **Vitamin D ve Minerallerin Plasentadan Transferi:**

Minerallerin maternal-fetal transferi enerji bağımlı aktif transport sistemiyle düzenlenmekle birlikte plasentadan mineral transferinin düzenleyici mekanizmaları henüz iyi açıklanamamıştır. Utero-plasental kan akımında ciddi bir azalma Ca ve diğer minerallerin transferinde hız sınırlayıcı olabilir.

Plasental Ca transportu en az üç basamakta olur:

- 1) Ca iyonlarını mikrovilluslar aracılığıyla maternal plazmadan trofoblastik membrana ve trofoblastik sitozole geçişi,
- 2) Sitolik organeller ve Ca bağlayıcı proteinler üzerinden sitozole transportu,
- 3) Sitolikden fetal yüze trofoblastik membran üzerinden muhtemelen calmodulinle aktive olan Ca ve Mg bağımlı ATP pompası ile geçişi



Transfer daha sonra Ca iyonlarının fetal kapiller endotele ve plazmaya geçişi ile tamamlanır. 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ve Ca bağlayıcı proteinin plasental sitozolik reseptör varlığı ve 1.25 OH D vitamininin plasental sentezi, hamilelikte D vitamini metabolitlerinin Ca 'un plasental transferindeki muhtemel rolünü destekler. PTH ve kalsitonin gibi kalsitropik hormonların rolleri tam olarak açıklanamamıştır, ancak PTH, 1.25 OH D vitamin sentezinin trofik stimülatörü olarak önemli bir rol oynuyor olabilir. Oncoferal bir protein olan PTH-related protein, plasenta, amnion ve chorionu içeren utero-plasental bölümde eksprese olur. PTH-related proteinin muhtemelen 'G-protein-coupled' reseptör aracılığıyla plasental Ca ve Mg-transportunu arttırdığı bildirilmiştir. Bütün bu bilgilere karşın plasental mineral transportu henüz net olarak aydınlatılamamıştır (11).

Fosforun transplasental transportu konsantrasyon gradyentine karşı aktif bir olaydır. İnvitro çalışmalarda, insan plasentasından fosfat transportunun magnezyum (Mg) bağımlı olduğu ve pH, ısı, aminoasit konsantrasyonları ve muhtemelen PTH ile düzenlendiği gösterilmiştir. Yüksek fetal Mg konsantrasyonları maternal seviyelerle karşılaştırıldığında aktif transplasental transportun varlığını destekler. Maternal Mg sülfat tedavisi maternal ve fetal hipermagnesemiye neden olur, burada Mg kanallarının doymamış olması veya artmış maternal yük nedeni ile plasentadan artmış Mg difüzyonu olabilir (11).

Plasenta ile anneden fetusa major D vitamini metabolitlerinin geçişi, maternal ve fetal kord kanlarının 25 (OH D) vitamini düzeyleri ölçülerek gösterilmiştir (11).Gebeliğin 36-38. haftalarında fetal karaciğerde D vitaminini hidroksilasyonu yapılabilmektedir (31).Bir çok çalışmada kord kanı 25 (OH) D vitamini düzeyleri maternal değerlerin % 20-30 altında saptanmıştır ve anneye vitamin D verilmesiyle aradaki farkın kapandığı gösterilmiştir. Kord kanındaki 25 (OH) D konsantrasyonlarının ırk (beyaz ırkta artmış) ve mevsim (yaz çocuklarında artmış) ile değiştiği de gösterilmiştir. Maternal D vitamini

yetersizliğinde rölâtif fetal-perinatal D vitamini yetersizliği ile sonuçlanabilir, fetal ve neonatal kemik gelişimini olumsuz etkileyebilir.

1.25 OH D vitamininin plasental transferi açıkça tanımlanmamıştır, buna rağmen plasenta aktive 1.25 OH D vitamininin sentez yeri olabilir. Kord kanındaki 1.25 OH D vitamininin düzeyi term bebeklerdeki gibi prematüre yenidoğanlarda da maternal serum düzeyine göre düşüktür. Maternal ve fetal 1.25 OH D vitamini düzeyleri arasında direkt bir ilişki yoktur ve 1.25 OH D vitamini plasentayı kolaylıkla geçmez (11).

Fetal 1.25 OH D vitamininin üç muhtemel kaynağı vardır: Fetus böbreği, plasenta ve maternal plazma. Bu değişik kaynakların fetus 1.25 OH D vitamini havuzuna etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte fetal renal sentezin, fetal D vitamini sentezinde ve Ca homeostasisinde anahtar rolü olduğu düşünülmüştür. Örneğin; serum 1.25 OH D renal agenezili çocuklarda tespit edilememiş ve renal malformasyonlu çocuklarda düşük tesbit edilmiştir. 1.25 OH D vitamini düzeyi matür 1.25 OH D vitamini düzeyi ile paralellik gösterir. 1.25 OH D fetal mineral homeostasisinde ve iskelet mineralizasyonundaki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Fetusda kalsitonoin düzeyi genellikle maternal düzeylerden yüksektir. Fetal C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin miktarı serum Ca değerlerindeki yükselmeye bağlı olarak ayarlanır ve plasentadan geçtiğini gösteren bulgu yoktur. Fetusda kalsitonin yüksek olması aynı zamanda fetusda kemik demineralizasyonunun engellenmesini sağlar (31).

Premature osteopenisi patogenezi hakkında şu anki bilgilere göre fetomaternal D vitamini metabolizmasındaki anomalilere dair bulgu yoktur. Prematürelilik nedeni ile 3. trimesterde fetal mineral transferinin ve postnatal mineral desteğinin yetersiz olması, premature osteopenisinin muhtemel nedenidir.

### **Fetal Mineral Birikimi:**

Fetal iskeletteki kitle birikimi ve iskelet büyümesi maternal mineral desteğine bağımlıdır ve anneden fetusa Ca ve diğer minerallerin transferinden direkt olarak etkilenir. Koyunlarda hamilelik sırasında yüksek Ca içeren diyet (normalin 2.5 katı) osteokondrozla sonuçlanmıştır. Gebelikte düşük Ca (normalin 1/3'ü) diyeti histolojik olarak gecikmiş fetal iskelet ossifikasyonu ve düşük kemik/kıkırdak oranı ile sonuçlanmıştır. İnsanlarda aşırı maternal diet sınırlamasıyla fetal kemik mineralizasyonu azalırken maternal Ca desteği ile gelişir.

Ca ve P'nin fetal kemikte birikimi 24. haftadan, gestasyonun sonuna kadar hızla artar (10). 24. gestasyon haftası ile doğum arasında fetal birikim Ca için 100-130 mg/kg/gün ve P için 60-75 mg/kg/gün'dür (15). Ca'un fetustaki net birikimi term gestasyonda toplam 25-30 gram iken (%75'i 3. trimesterde meydana gelir.) 24. gestasyon haftasında 3.5-4 gr'dır ve bu da term oranının %10-15'ine tekabül eder. Toplam vücut Ca'nun % 98'i iskelettedir. Postnatal hızlı mineral birikimi bebeklikte de devam eder. 1 yaşında kemik kitlesi doğumdakinin 3 katı olur (11,26,27).

### **MİNERAL ABSORBSİYON VE RETANSİYONU:**

#### **Kalsiyum :**

Hamilelik boyunca Ca anneden fetusa aktif transport ile plasenta yoluyla geçer. Son trimester boyunca fetusa Ca transportu en fazla 150 mg/kg/gün'e kadar çıkabilir ki bu insanın hayatı boyunca ulaşabileceği en büyük miktardır(3). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde Ca absorpsiyon ve retansiyonu primer olarak Ca ve P'un alım miktarlarından etkilenir. Preterm yenidoğanlar yüksek mineral içerikli inek sütü ağırlıklı

preterm mamalarıyla beslendiklerinde ortalama net Ca retansiyonu %34-74 iken, Ca destekli inek sütü ile beslenenlerde bu oran % 31-73'dür (11).

Ca ve P'un absorpsiyonu ve retansiyonu bağımsızdır. Ca absorpsiyonu duodenumda, P absorpsiyonu jejunumdan olur (31). Dietle düşük P alımı hipofosfatemiye neden olur. Kompansatuar mekanizmalar ile 1.25 OH D düzeyi artar ve muhtemelen PTH'ya renal tubuler cevap azalır. Bunun sonucu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişir. Preterm yenidoğanlar anne sütü aldığı zaman yüksek mineral ihtiyacı gösterirler. P eklenmemiş anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda yüksek oranda Ca absorpsiyonu ve retansiyonu vardır ancak anne sütündeki Ca düşük olduğu için alınan Ca miktarı düşüktür. İnsan sütüne P eklenmesi üriner Ca kaybını azaltır, P ve D vitamini eklenmesi Ca absorpsiyonuna marjinal etkisiyle Ca retansiyonunu geliştirdiği görülmektedir. Bununla birlikte insan sütünün düşük Ca içeriği D vitamini eklendiği halde yeterli intrauterin Ca birikimini sağlamaz (11).

Preterm yenidoğanların özel formülaları genellikle oldukça yüksek Ca ve P içeriği ile birlikte (Ca/P: 2/1) Ca P tribazik ve Ca karbonat karışımı içerirler, ve intrauterin Ca retansiyonu ile karşılaştırılabilir Ca retansiyonu sağladıkları bildirilmiştir(11). Bir çalışmada preterm formülalarında yüksek Ca (219 mg/kg/g) ve yüksek P (116 mg/kg/g) alımının hiperkalsiüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Süt formülalarının Ca/P oranlarının 1.7/1 e indirilmesinin rölatif P yetmezliği ile birlikte Ca kaybının teorik potansiyelini önleyebileceği ve tüm vücutta daha iyi P birikimi sağlayacağı önerilmektedir. Benzer yüksek mineral içerikli süt formülü ile beslenen preterm yenidoğanların dual tracer stabil izotop çalışmaları doku bağımlı (muhtemel olarak primer iskelette) idrar Ca'sının diyetle bağımlı idrar Ca'undan % 50-% 100 fazla olduğunu göstermiştir. Doku bağımlı idrar Ca'unun en yüksek konsantrasyonları hiperkalsiüri yenidoğanlarda vardır. Bu hiperkalsiürilin muhtemel hızlı büyüyen preterm

yenidoğanlardaki artmış kemik turnover oranının sonucu olması ihtimali uygunsuz Ca alımı ya da postabsortif hiperkalsiürinin sonucu olmasından çok daha fazladır .Hatta yüksek P alımında (>120 mg/kg/gün) net ve yüzde Ca absorpsiyonu, Ca/P oranı 2/1 den 1,5/ 1 e düştükçe azalma eğilimindedir .Yüksek Ca ve P alımlarında Mg desteği yapılmadıkça Mg absorpsiyonu azalmıştır, Zn ve Fe absorpsiyonu da zayıflamış olabilir. D vitamini desteğinin preterm yenidoğanlardaki intestinal Ca absorpsiyonuna etkisi muhtemel sınırlardadır. Ca absorpsiyonunu iki mekanizma düzenler: D vitamini bağımlı olan aktif mekanizma ve D vitaminine bağımsız olan pasif difüzyon mekanizması. Pretermde net Ca absorpsiyonu ve retansiyonu hem standart formüla ya da insan sütüyle beslenme sırasında azalan Ca alımı hem de destekli inek sütü özlü formülalarla artan Ca alımı ile lineer ilişkilidir. Dolayısıyla pretermde intestinal Ca absorpsiyonu D vitaminine bağımlı değil gibi görünmektedir. Diette bulunan diğer besinlerle artan protein alımı olan (3 g/100 kcal ) preterm yenidoğanlarda idrar Ca eksresyonu, daha az protein alımı olanlara göre (2,2 g/100 kcal) daha düşük olabilir. Bu aynı zamanda fazla protein alan grupta daha fazla tartı alımı ile birlikte olmasının yanında dietsel Ca'un daha iyi utilizasyonunu yansıtmaktadır. Yağ Ca absorpsiyonunda etkili görünmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fekal yağ kaybı fekal Ca kaybı ile orantılı görülmektedir. İnsan sütü yağına stereoizomerik pozisyonuna benzer olarak gliserinle esterifiye palmitik asit içeren yenidoğan formülalar daha iyi yağ absorpsiyonuna ve düşük fekal Ca'ya neden olurlar. Bununla birlikte klinik pratikte Ca ve yağ absorpsiyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Şu an kullanılan özel formülalar orta zincirli trigliserid ve uzun zincirli yağların karışımını içerirler ve ortalama yağ absorpsiyonu %92-95'dir ve yeterli Ca ve P retansiyonunu mineral ya da yağın çok fazla fekal kaybı olmaksızın sağlarlar (11).

Özellikle furosemid gibi diüretiklerle tedavi, yatrogenik faktörler hiperkalsiüri ile sonuçlanabilir ve preterm yenidoğanlarda metabolik kemik hastalığı oluşabilir. Teofilin ve

kafein idrar Ca kaybını artırır. Kronik akciğer hastalığında kortikostereoidin artan kullanımı teorik olarak kemik hastalığına neden olabilir. Dolayısıyla düşük ya da yetersiz Ca alımı ya da artan Ca kaybı, osteopeni gelişimine neden olabilir.

İnsan sütü ile beslenen prematüre bebeklerin Ca absorpsiyon ve retansiyon oranı yüksektir. Fakat tam Ca retansiyonu intrauterin birikim oranına göre önemli derecede düşüktür. Çünkü insan sütünün Ca ve P içeriği düşüktür ve çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere iskelet mineralizasyonu sağlayamaz. Özel preterm formülaları intrauterin birikim oranlarına yakın mineralazasyon için yeterli kalsiyumu sağlayabildiği düşünülmektedir (11).

#### **Fosfor:**

Prematürelere P absorpsiyonu Ca absorpsiyonundan daha iyidir. Fosfat yetersizliğini yansıtan persistan hipofosfotemi (serum P konsantrasyonu <4 mg/dl ) anne sütü ile beslenen prematürelere siktir ve kötü kemik mineralizasyonunun erken bir bulgusu olarak kabul edilmelidir. Prematüre P absorpsiyonu primer olarak alımına bağlıdır. Bununla birlikte sodyum-fosfat kotransport sistemi aracılığı ile  $1.25 (OH)_2 D_3$  vitamin D içeren hormonal bir kontrol mekanizması içindedir. Yüksek Ca ve P içeren sütle beslenen yenidoğanlarda %53-75 oranında P retansiyon oranları yayınlanmıştır ve bu P'nin intrauterin birikimine uygundur (11).

#### **Magnezyum:**

Mg hücrel enzimatik aktivitede, özellikle karbonhidrat, protein ve enerji metabolizmasında kofaktör olarak rol oynayan intrasellüler bir katyondur. Besinlerle alınan Mg'un 2/3'ü üst gastrointestinal sistemden absorbe edilir. Mg dengesi esas olarak böbrekler aracılığı ile sağlanır; glomerüllerden filtre edilen Mg'un %20-30'u proksimal tubuluslardan, kalan kısmın çoğu Henle kulpundan absorbe edilir. Vitamin D ve PTH bağırsaklardan absorpsiyonu artırır.

Vücuttaki Mg birikimi özellikle 3. trimesterde arttığından prematürelerin depoları yetersizdir. Prematürelerin günlük Mg gereksinimi vücut ağırlığı 1000 gr. altındaki bebeklerde 10mg/kg, daha büyükler için 8.5 mg/kg'dır.

Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde mama ile beslenenlere göre Mg açığı olduğu gösterilmiştir. İçerdikleri Mg oranlarına bakıldığında prematüre ve matür anne sütü aynı(2.5-3 ve 2.8-4 mg/dl), mama (5-8 mg/dl) ve inek sütü(12mg/dl) Mg içerir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde diyetin fosforla desteklenmesi idrarla kaybı azaltarak Mg tutulmasını düzenler.

Enteral olarak beslenen bebeklerde Mg eksikliği görülmez, ancak uzamış TPN nedeniyle gereksinim artabilir. Eksikliğinde güçsüzlük, beslenme güçlüğü, parolitik ileus, konvülsiyonlar ve apne görülebilir (31).

#### **D vitamini:**

Daha önce tartışıldığı gibi doğumdaki D vitamini oranı maternal D vitamini oranı ile direkt ilişkilidir .D vitamini yetersizliği ve konjenital rahitis oldukça nadirdir ve sadece ileri maternal osteomalasi ve D vitamini yetersizliğinde görülür. Prematüreler postnatal olarak ekzojen D vitamini desteğine bağımlıdır. Çünkü hastanede kutanöz sentez minimaldir ve taburcu sonrası güneş ışığı coğrafya, mevsim ve kültürel pratiğe göre çok değişkendir. Prematüreler D vitaminini iyi absorbe ederler; karaciğer ve böbrekte metabolizmalar ile ilgili sorun yoktur (11).

D vitamini ihtiyacı Ca ,P ve D vitamini içeren substratların bulunabilirliğinden, 1,25 hidroksi vitamin D nin etkisinden ve 25 hidroksi D'nin metabolik klirensinden etkilenir. Dolayısıyla düşük Ca ve P içeren anne sütü veya standart formüle ile uzamış beslenme ile 400-800 İU /gün D vitamini alımı yüksek vitamin ihtiyacı olan küçük prematürelerde düşük serum 25 hidroksi D vitamin konsantrasyonlarına neden olabilir. Çoğu çalışmada 400 İU /gün D vitamini alan prematürelerin serum 25 (OH) D



düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir. Osteopenisi olan yenidoğanlarda sıklıkla azalmış mineral alımına cevap olarak adaptif mekanizmaları yansıtan yüksek 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> konsantrasyonları vardır. 400–800 İU günlük olarak önerilen D vitamini desteği prematürelere uygun görülmektedir ve Ca ve P alımları uygun olduğunda D vitamini ihtiyacında daha fazla artışa gerek yoktur. Artmış Ca ve P alımında yüksek miktarda D vitamini varlığı D vitamininin potansiyel toksisitesini artırabilir. Amerikan Çocuk Sağlığı Akademisi günlük 500 İU D vitamini desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için uygun olduğunu bildirmiştir.

## PREMATÜRE OSTEOPENİSİ

Prematüre osteopenisi kemik grafilerinde kötü mineralizasyon ya da kemik dansitometrelerinde düşük BMC ile sıklıkla 2-4 aylar arasında teşhis edilir. Sıklıkla uzun kemik, kaburga ya da diğer kemiklerin kırıkları presente olan bulgudur. Kronik akciğer hastalığında göğüs kafesine yapılan perküsyon gibi invazif prosedürlere maruz kalmanın fraktür için riski artırdığı gösterilmiştir(11). Neonatal dönemde relatif olarak kötü yağ absorpsiyonu aynı zamanda teorik olarak kötü D vitamini ya da Ca absorpsiyonu ile birlikte.

Son yıllarda düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanların yaşam şanslarının artması ile prematüre osteopenisi neonatolojinin önemli problemlerinden biri haline gelmiştir (31). Osteopeni sıklığı doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla ters, postnatal morbidite (özellikle bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEC), tam enteral beslenmeye gecikmiş başlama ve uzamış parenteral beslenme ile doğru orantılıdır(11). 32. gestasyon haftasının altındaki tüm bebeklerde değişik derecelerde olmak üzere prematüre osteopenisi görülür (31). Osteopeni sıklığı 1500 gr altındaki



bebelerde %20-32, 1000 gr altındaki bebelerde ise %50-60 kadardır ve bu oran sadece anne sütü veya soya bazlı mamalarla beslenen prematürelere daha da artabilmektedir (31). 800 gr altı pretermelerde anormal radyografi yaklaşık %73 oranındadır(6). Kötü kemik mineralizasyonu, rahitis ve fraktürlerin varlığı doğum ağırlığı 1000 gr altı olan pretermelerde % 30 dan fazla bulunmuştur (11).

Prematüre osteopenisi multifaktöryel orjinlidir. Prematürelere kötü mineralizasyonlu iskeletle birlikte düşük total vücut BMC'sı ve dolayısıyla da düşük mineral deposuyla doğarlar. Bu postnatal dönemde birçok prematürenin yetersiz Ca ve P alımıyla birleşir (uygun enteral beslenmeyi uzun süre tolare edememe ya da anne sütü ve standart formülalar gibi düşük Ca ve P içeriği olan sütle beslenme gibi). Kronik hastalık normal beslenmeyi önleyebilir ve sıvı kısıtlaması nedeniyle bütün besinlerin kötü alımına neden olabilir. Bağırsak rezeksiyonu gerektiren NEC, kısa barsak sendromu ve yetersiz besin absorpsiyonu gibi komponentlerde birlikte olabilir. Kronik akciğer hastalığı olup uzun süreli diüretik tedavi (özellikle furosemid ) uygulanan bebelerde artmış idrar mineral kaybı olabilir ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi de anormal kemik mineralizasyonuna yol açabilir (11).

Prematürelere akut hastalıklarından kurtulduklarında sıklıkla "catch-up" dönemine girerler ve bu dönemde mineral ihtiyaçları artar. Rutin süt formülaları protein içerikli formülalar ve anne sütüyle beslenme bu hızlı büyüme süresinde kemik mineralizasyonu için yeterli P ve Ca'yı sağlayamaz ve osteopeni gelişme riskini artırır (11,32).

D vitamini yetersizliğinin prematürenin osteopenisinde önemli bir rol oynadığına dair bilgiye yapılan çalışmalarda rastlanılmamıştır (1,7,33). Çoğu çalışmada yeterli D vitamini alan riketsli bebeklerin teşhis edildiklerinde, sağlıklı 400 IU /gün D vitamini alan yenidoğanlarla karşılaştırıldığında normal serum 25 hidroksi D düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Günde 2000 İU'ya kadar D vitamini verilen prematüre yenidoğanlarda

radyolojik olarak osteopeni ya da rikets gelişmemiştir ve bu günlük 400 İÜ/gün D vitamini alımına göre efektif değildir. (8,11) Yine pretermelerde 400-1000 IU/gün dozunda D vitamini verildiğinde kemik mineral dansitelerinde fark olmadığını gösteren çalışmalar vardır (7,34,35,36). Diğer bir çalışmada rutin 400 İÜ/gün D vitamini alan osteopenili yenidoğanlarda serum 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyinin arttığı bildirilmiştir .Bu yayınların bir çoğunda 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini üretimini stümüle eden düşük P düzeyi ve artmış PTH düzeyi tanımlanmıştır (6,7,11,13,15,33). Dolayısıyla ne D vitamini yetersizliğinin ne de D vitamini metabolizmasındaki primer bir defektin prematürenin osteopenisini etiolojisinde önemli bir rol oynadığı gözlenmemiştir (11).

Prematüre osteopenisi primer olarak doğumda azalmış mineral deposuna ve özellikle akut hastalıktan kurtulma sonrasında hızlı büyüme periyodunda azalmış mineral alımına bağlıdır. Osteopenide görülen laboratuvar ve radyolojik bulguların Ca ve P desteği ile düzeltilebilmesi de bu görüşü desteklemektedir (11). Preterm bebeklerde esas olarak P veya Ca ve P eksikliği birlikte görülür. Ca eksikliği tek başına nadirdir (6). Pretermelerde bu yetersizliğin nedeni Ca ve P azalmış alımı, düşük absorpsiyon veya retansiyonu ya da artmış idrar ya da fekal kayıplardır.

Prematüre osteopenisinin gelişiminde rol oynayan faktörlere aşağıda kısaca değinilecektir.

#### **Parenteral Beslenme:**

Kronik hastalıklar, Bronko Pulmoner Displazi (BPD) veya Nekrotizan Entero Kolit (NEK) gibi hastalıklar nedeniyle uzun süre boyunca enteral beslenmeyi tolere edemeyen yenidoğanlar yeterli Ca ve P sağlayamazlar. Dolayısıyla da osteopeni açısından yüksek risk altındadırlar.

Parenteral nutrisyon solusyonlarında Ca:50-60 mg/dl P:40-50 mg/dl ,Mg:3.6-4.8 mg/dl, Ca/P oranı ağırlık olarak 1.7/1-1.3/1 oranında, molar olarak 1.3/1 ile 1/1 oranında olması uygundur. Parenteral olarak 58-76 mg/kg/gün Ca ve 38-79 mg/kg/gün P alan hastalarda yapılan çalışmalarda Ca'un % 88-94'u P'un %71-97'si retansiyon olmuştur. Dolayısıyla Ca'un % 70 civarında ki ve P'un %90'dan daha fazla inutero birikimi günümüz parenteral nutrisyonuyla Ca ve P için % 89 ve % 85 oranlarında sağlanmaktadır. Parenteral beslenen bebeklerde Mg infüzyonu da önemlidir. Günlük Mg alımı 4mg/kg/gün'den az olan yenidoğanların % 25'inde hipomagnezemi gelişirken, 12 mg/kg/gün'den fazla olanların % 30'unda hipermagnezemi gelişir.7-10 mg/kg/gün olan yenidoğanların Mg düzeyleri normaldir. Günde toplam ortalama 12 mg Mg alan yenidoğanlarda % 61'lik ortalama Mg retansiyonu yayınlanmıştır (11).

Standart biyokimyasal ve radyolojik bulgular göstermiştir ki parenteral nutrisyon solusyonları Ca için 54 mg/kg/gün ve P için 38 mg/kg/güne çıkarıldığında metabolik kemik hastalığı daha az görülmektedir. Neonatal dönem boyunca yüksek Ca ve P içeren nutrisyon solusyonları alan preterm bebeklerde doğumdan sonraki 4 ve 8. haftalarda radiusun BMC oranlarında artış saptanmıştır. Ca glukonat ve Ca ve P 'un organik tuzlarının ya da monobazik veya dibazik fosfat dışındaki farklı formlarını parenteral kullanımı üzerine yapılan yayınlarda bunların da daha iyi yarar sağladığına dair bir bulgu saptanmamıştır (11).

Ayrıca TPN solüsyonları içinde kontaminasyon nedeniyle bulunan alüminyumun kemikler üzerine toksik etki göstermesi önemlidir. Bir çok hastalıkta günlük sıvı miktarının kısıtlı verilmek zorunda kalınması yeterli mineral verilememesine yol açabilir (31).

**Karaciğer hastalığı :**

Neonatal hepatit gibi karaciğer hastalığı olan preterm ya da term yenidoğanlar osteopeni açısından riskli gruptadırlar. Prematürelde en sık karaciğer bozukluğu uzamış parenteral nutrisyonla birlikte olan kolestazdır. Bu yenidoğanların çoğunda NEK(Nekrotizan enterokolit)'in neden olduğu intestinal disfonksiyon, BPD, sepsis gibi akut ya da kronik hastalıklar vardır. Dolayısıyla karaciğer hastalığıyla beraber olan kemik hastalığında karaciğer hastalığının kendisinin mi yoksa diğer faktörlerin mi etkili olduğu açık değildir. Uzun süreli parenteral nutrisyon alan yenidoğanların serum 25 (OH) D vitamin düzeyleri ciddi karaciğer hastalığı olmadığı sürece normaldir.

**Diüretikler:**

Kronik akciğer hastalığı ve konjenital kalp hastalığı, kor pulmonale gibi hastalıkları olan prematürelere sıvıya duyarlıdırlar ve sıklıkla uzamış diüretik tedavisi alırlar. Uzun süreli diüretik kullanımı (özellikle furosemid) genellikle sıvı kısıtlaması nedeniyle düşük Ca oranlarıyla birlikte Ca atılımında artışla sonlanır.Uzun süreli diüretik kullanan yenidoğanlarda rahitis, sekonder hiperparatiroidi ve bazen böbrek taşları gelişebilir(11). Uzun süreli diüretik tedavisi alan farelerde büyüme yetersizliği ve azalmış kemik mineralizasyonu saptanmıştır. Furosemidle birlikte tiazid diüretiklerini kullanımı her zaman hiperkalsiüriyi engellemez. Sonuç olarak prematürelde diüretik tedaviyi mümkün olduğu kadar kısıtlı tutmak gerekir(11,31).

**Diğer:**

Hareket azalması yanında, metilksantin, kafein, aminoglikozidler gibi ilaçlar da kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Bakır eksikliğinde oldukça nadir olarak osteopeni görülebilir(3). Diabetik anne çocuğu ve SGA bebeklerde kemik mineralizasyonunda azalma meydana gelebilir. Aliminyumun dokuda yüksek düzeyi az sayıda çocukta kemik mineralizasyonundaki defektin anormal nedeni olabilir(37). Asit-

baz bozuklukları, sodyum artışı ve hiperglisemiye sekonder osmotik diürez gibi risk faktörleri Ca, P metabolizmasını ve kemik mineralizasyonunu etkileyebilir (17). Ayrıca BPD tedavisinde veya profilaksisinde kullanılan steroidlerin kemik oluşumu ve rezorpsiyonu üzerine olan etkisi osteopeni gelişimini artırmaktadır (31).

## PREMATÜRE OSTEOPENİSİNDE TANI

Tüm prematüre yenidoğanlarda osteopeni varlığının araştırılması için rutin tarama yapılması tartışmalıdır. Çünkü, önemli beslenme intoleransı veya uzamış diüretik tedavisi almayan, anne sütü desteği ve preterm formülaları ile beslenmeleri iyileştirilen pretermlerde osteopeni için önemli bir risk yoktur. 28 gestasyon haftasının ve 1000 gr. altındaki yenidoğanlar ile önemli beslenme intoleransı epizodları ve konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı nedeniyle sıvı kısıtlaması yapılan veya diüretik tedavisi alanların osteopeni açısından taranması önerilmektedir (8,38).

Prematüre osteopenisi klinik olarak 6-12. haftalarda bulgu verir (6,11,39). Rahitis genellikle fraktürsüz bulgu vermez, bu dönemde yakalanırsa da geç kalınmış olunur (10). Çok düşük ağırlıklı bebeklerin %24'ünde kırık vardır ve rahitisin çok ileri evresinde görülür ve sayıları 1-15 arasında değişir. Klinik şüphe hastaların sadece % 16'sında vardır (6). Klinik bulgular kraniyotabes, geniş ön fontanel, kaput kuadratum, makrosefali, başta aşırı terleme, kostakondral bileşkede palpabl genişleme ,fraktürler, uzun dönemde dental gelişiminde gecikme ve büyüme çizgisinde bozulmadır (3).

Biyokimyasal tetkiklerin sonuçları yüksek oranda prematüre osteopenisi için spesifik ve sensitif değildir (37). Ancak osteopeninin erken, başlangıç döneminde tespiti serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzey ölçümü ile belirlenebilir (17). Biyokimyasal olarak; serum kalsiyumu normal, fosfor düşük, alkalin fosfataz yüksektir.

(Tablo 1'de normal deęerleri verilmiřtir) (6,40). İdrarda P atılımı dūřuk, kalsiyum atılımı yūksektir (6).

Diyetle alınan P dūřuk olduğunda bōbrekten  $1.25(OH)_2D_3$  salınımı artar, bu da bağırsaklardan daha çok kalsiyum ve fosfor emilimine neden olur ve bōbrekte PTH yanıtını azaltır. Bōylece bōbrekten kalsiyum atılımı artarken, fosfor atılımı azalır (11).

Kalsiyum ve fosforun kemikteki yetersizlięi veya D vitamin metabolitlerinin yetersiz fonksiyonu veya tūketilmesi osteoblastlar ile hızlı kemik mineralizasyonuna veya tekrar yapılanmaya sebep olur. Bu da osteoblast membranından ALP salımına neden olur (17,33). Alkalen fosfataz genellikle bōyūyen kemięin gōstergesi olarak kabul edilir, bōyūyen çocukta yūksek olması normal olarak deęerlendirilir(11). ALP, postnatal yařamın ilk 3 haftasında yūkselir ve normal adult deęerin 2-3 katı olabilir (15). Birçok alıřmada ALP total deęerleri verilmiřtir, fakat spesifik kemik izoenzimi daha deęerlidir (15). Prematüre osteopenisinde tanıda gūvenilir bir yōntem olmasa da, normalin 5-6 katı aktiviteler, 1000-1200 IU/L üzeri patolojik olarak kabul edilir (15,31). Aktif rahitisi olan hastalarda ALP genellikle yūkselmiřtir ve bazı arařtırmacılar gōre tekrarlayan ölçūmler hastalıęın tahmininde yararlı olabilir (11,41). Osteopeni tanısı için duyarlılıęı ve özgūnlūęū dūřuktur (31). ALP osteopenili hastalarda yūkselmeyebilir ve dięer bazı hastalıklarda da karacięer hastalıklarında olduęu gibi yūkselebilir (Tablo 2)(6).

Osteopeni takibinde Ca ve P kaybı monitōrize edilmelidir. řayet hiperkalsiūri/hipofosfatūri varsa P yetmezlięini gōsterir ve P desteęi yapılmalıdır. řayet hipokalsiūri/hiperfosfatūri varsa Ca yetmezlięini gōsterir ve Ca desteęi yapılmalıdır (42). Ayrıca 24 saatlik idrarda hiperkalsiūri saptanan hastalarda nefrokalsinosis açısından Batın ultrasonografisi yapılmalıdır (37).

Prematüre osteopenisinde 25(OH) D<sub>2</sub> vitamini ve osteokalsin normal düzeydedir. PTH genellikle normal, 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> vitamini normal veya artmıştır (6,11). Bir çalışmada anne sütü alan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda plazma osteokalsin ile ALP düzeyleri ilişkili iken 25 (OH) D<sub>2</sub> vitamini ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Term bebeklerde yüksek osteokalsin düzeylerinin anne sütü alımında yeni kemik oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

**Tablo 1: Prematürelere Normal Biyokimyasal Değerler**

Mineral	mg/dl	mmol/litre	mEq/litre	unit/litre
Kalsiyum	7-10	1.5-2.5	3-5	---
Fosfor	4-9	1.3-2.9	2.6-4.5	---
Alkalen Fosfataz	---	---	---	150-400

**Tablo 2: Rahitis ve diğer hastalıklarda teşhis ve laboratuvar değerlendirmeleri**

Teşhis	Kalsiyum	Fosfor	Alkali fosfataz
Sağlıklı	Normal	Normal	Normal
Rahitis	Normal veya hafifçe yükselmiş	Düşük	Yüksek
Kemik gelişimi	Normal	Normal	Yüksek
Kolestaz	Normal	Normal	Yüksek
Hipomagnesemi	Düşük	Normal	Normal

Radyografik bulgular riketsin geç döneminde ortaya çıkarlar ve kemik mineralizasyonunda önemli miktarda azalma olan çocuklarda fraktürler şeklinde görülebilirler. Kemik mineralizasyonundaki azalmanın göstergesi metafizdeki

genişleme, yarıklanma ve kadehleşmedir. Anterior kaburgalarda genişleme, kostakondral bileşkede tesbih taneleri ve kaburga kırıkları görülebilir. Kemik mineral içeriği %30 oranında azaldığında radyografide bulgu verir. Bu da standart radyolojik değerlendirmenin osteopeni teşhisinde kullanımını sınırlamaktadır (11). Rahitis tanısında sıklıkla kullanılan sol el bilek grafileri genellikle gerçek kemik mineralizasyonunu yansıtmamakta, ancak çok ileri evrelerdeki rahitis bulguları saptanabilmektedir (9,21). Tanıda günümüzde yüksek doğruluk ve güvenilirliği, düşük radyasyon dozu ve kısa ölçüm zamanı ile DEXA pretermiler dahil tüm çocuklarda güvenle kullanılmaktadır (4,47,56). Prematüre osteopenisinde DEXA ile yapılan ölçümlerde tüm vücut kemik mineral içeriği (BMC) ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) term yaşlılarına göre düşük saptanmıştır.

Tablo 3’de Prematüre osteopenisinin laboratuvar bulguları kısaca özetlenmiştir.

#### **Biyokimyasal bulgular (serumda)**

Kalsiyum	Normal (hipofosfatemi varsa artmış olabilir.)
Fosfor	Düşük (< 4 mg/dl) veya normal
Alkale fosfataz	Normal veya artmış
Paratroid hormon	Normal veya artmış
25 (OH) D <sub>2</sub>	Normal (alım 400-800 IU/gün ise)
1.25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Artmış
Kalsitonin	Normal (zamanında doğan bebeklere göre)

#### **Böbrek fonksiyon testleri**

Kalsiyum fraksiyone itrahi	Artmış (%2’den fazla)
Renal tubuler fosfor reabsorbsiyonu	Artmış (%99-100)



Renal fosfor atılımı

Azalmış

### **Radyolojik incelemeler**

Standart filmler

Rahitis (el bilek,diz)

Kırıklar (kosta ve uzun kemiklerde  
hipomineralizasyon

SPA (single photon absorptiometry)

İntrauterin döneme göre düşük  
kemik mineralizasyonu

DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) İntrauterin döneme göre total vücut mineral içeriğinde azalma

Prematürelde osteopeni varlığında, anormal laboratuvar parametreleri yaşamın 6 ile 8. haftalarında belirginleşmeye başlar. Radyografik kemik değişiklikleri veya fraktürler 8 ile 10. haftalarda ortaya çıkar. Riskli yenidoğanların taramasına postkonsepsiyonel 6. haftada başlanılmalı ve enteral beslenenlerde term postmestrual yaşa kadar ya da 2000 gr ağırlığına ulaşana kadar, her 2-3 haftada bir serum Ca, P ve ALP düzeyleri ölçülmelidir (9,10,17). Bu ölçümler bebek parenteral beslenmeye devam ettiği sürece yapılmalıdır. Eğer serum P'si 4 mg/dl altında ve ALP aktivitesi erişkin normal değerlerin 5 katından yüksekse radyografik görüntüleme yapılmalıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda osteopenisi olan ancak biyokimyası normal olanları gözden kaçırmamak için postnatal 2-4 ayda kemik dansitometresi ölçümü endikedir.

## PREMATÜRELERİN OSTEOPENİSİNİN ÖNLENMESİ

### VE TEDAVİSİ

Prematürelerde kemik mineralizasyonunun ideal postnatal oranı tam olarak tahmin edilememektedir. Optimal hedef kemik mineralizasyonunu intrauterin kemik mineralizasyon oranına benzer tutmayı sağlayacak Ca ve P alımını sağlamak olmalıdır. Bu durumda Ca ihtiyacı 120-140 mg/kg/gün, P ihtiyacı 60-75 mg/kg/gün'dür (4,6,11,32). Absorbsiyon kayıplar ve retansiyon gibi değişkenlere bağımlı olarak yeterli kemik mineralizasyonun normlarını sağlayabilmek için Ca'yı 250 mg/kg/gün'e, P alımında 140mg/kg/gün'e kadar çıkmak gerekebilir (11,31). Prematürelerde Ca ve P eksikliğinin önlenmesi için intravenöz beslenme sırasında yeterli Ca ve P verilmelidir (31).(bkz TPN)

Genellikle premature bebeklerin anne sütünde yeterli mineral ihtiyacını karşılayacak Ca ve P bulunmamaktadır(31,43,44). 24-35 mg/dl kalsiyum ve 11-16 mg/dl fosfor bulunan anne sütüne kalsiyum ve fosfordan zengin güçlendiriciler birçok merkezde eklenmektedir (10,17,31,45,46). Prematüre beslenmesinde anne sütüne en azından fosforun eklenerek fosfor konsantrasyonunun 15mg/dl'den 30 mg/dl'ye çıkarılması önerilmektedir (11). Tek verilen P kemik mineralizasyonunu sağlayabilir. Ancak Ca subnormal seviyelerde "aç kemik sendromu" yaşanabileceği için ek olarak Ca 30 mg/kg/gün sağlanmalıdır(3). Anne sütüne Ca ve P'un her ikisinde eklenmesi uygundur. Ancak bu ekleme yapılırken önce P eklenip, fosforun süt yağ globüllerine girmesi sağlandıktan sonra kalsiyum eklenmelidir. Ayrıca P eklenmesi kalsiyum emilmesini artırmaktadır. Günde 200cc/kg anne sütü alan bir bebek 60 mg/kg/gün Ca, 30 mg/kg/gün P alabilir ve kalsiyumun ancak %50-70'i absorbe edilir. Vücut ağırlığı 1000gr olan bir bebek için önerilen kalsiyum alımı 210 mg/kg, fosfor 140 mg/kg; 1500 gramlık bir bebek için

kalsiyum 185mg/kg, fosfor 123mg/kg'dır. Prematürelde yapılan bir çalışmada anne sütüne 131 mg/kg/gün kalsiyum, 73 mg/kg/gün fosfor eklendiğinde net absorpsiyon Ca için 93 mg/kg/gün, P için 69mg/kg/gün olduğu gösterilmiştir. Günde 160mg/kg kalsiyum ve 94mg/kg fosfor alımı sağlandığında intrauterin oranlara yakın retansiyon sağlanabileceği bildirilmiştir. Ancak kalsiyum ve fosforun çözünürlük oranlarının düşük olması, minerallerin anne sütüne eklenmesinde teknik güçlükler istenilen retansiyonu sağlayacak oranda Ca ve P eklenmesini güçleştirmektedir. Bazı çalışmalarda kalsiyum alımının artırılmasının yağ absorpsiyonunu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Aşırı P alımının hiperfosfatemiyeye, iyonize kalsiyum azalmasına, sekonder hiperparatroidizm ile idrarda P atılım artışına ve hipokalsemik tetaniye yol açacağı unutulmamalıdır (31).

Özellikle preterm yenidoğanlar için hazırlanmış formülaların geniş oranda kullanılması fraktür ve rahitis insidansını önemli derecede azaltmıştır. Buna rağmen eksternasyonda pretermilerin BMC'si postmenstrual yaş açısından yeni doğanlara göre önemli derecede düşüktür. Bunun muhtemel nedeni yüksek Ca ve P içeren formülaların yeterli sürede kullanılamamasıdır .

Term bebekler için hazırlanmış mamalar ihtiyacı karşılayamadığı için pretermier için özel prematüre mamaları üretilmiştir (44,47,48). Bu mamalarda Ca ve P yeterli olduğu halde yine de kemik mineralizasyonu intrauterin dönemlere göre geri kalmaktadır, fakat anne sütüne göre kemik mineralizasyonu daha iyi sağlamaktadırlar. Anne sütündeki kalsiyumun %50-70'i emilirken, mamalarda bu oran %20'ye kadar düşmektedir. Diyetteki Ca emilimi laktoz ve diğer şekerlerle artarken, diyetteki absorbe olmayan yağ asitleri ve kalsiyum birbirlerinin emilimini kötü yönde etkiler (31). Soy formulalar daha fazla kalsiyum ve fosfor içerir ama soy proteinleri gastrointestinal sistemden bu minerallerin emilimini azaltır, bu nedenle preterm yenidoğanlarda bu tür mamalar tercih edilmemektedir (37).

Amerikan Pediatri Akademisi önerdiği preterm mamalarında mineral içeriği Ca için 140-160mg/100kcal, P için 95–108mg/100kcal, D vitamini için 400 IU/dl'dir. Avrupa'nın önerisi ise 70-140 mg/100kcal Ca, 50-90mg/100kcal P'dir (6).

Mineral desteğinin başlanması için ideal yaş tam olarak belirlenememiştir. Anne sütüne ne kadar ve ne süre ile kalsiyum ve fosfor ekleneceği veya ne zaman idame mamaya geçileceği tartışmalıdır (31). Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda enteral alım 75 kcal/gün'e çıktığında veya oral alım 2cc/ssat olduğunda mineral desteğine başlanılabilir (11,15). İlk olarak P (en az 5 dakika önce ) takibinde Ca eklenmelidir (15). Mineral alımının kesilmesi gereken zamanda tam olarak belirlenememiştir. Hastaneden taburcu edilmeye yakın preterm yenidoğanlarda bakılan total vücut BMC yenidoğanlarla karşılaştırıldığına düşük saptanmıştır. Bu vücut ağırlığında 1800-2000 gr 'a ulaşana kadar bir suplementasyon periodunu desteklemektedir (11). Diğer bazı görüşler ise bebek 3 aylık olana veya vücut ağırlığı 3500 gr olana veya düzeltilmiş gebelik yaşı 40 hafta olana kadar mineral desteği sürdürülmesini önermektedir (31).

**Tablo 4 Prematüre yenidoğanların beslenme rejimleri ile yaklaşık mineral retansiyonları (160 ml/kg/g alırken)**

	<b><u>Kalsiyum retansiyonu(mg/kg/gün)</u></b>	<b><u>Fosfor retansiyonu(mg/kg/gün)</u></b>
In utero	100-200	70
Anne sütü	30	20
Güçlendirilmiş anne sütü	100	70
Term formüla	40	40
Preterm formüla	100	90

**Tablo 5 Türkiye'deki formülalarda bulunan kalsiyum, fosfor ve D vitamini miktarları**

<b>Formüla</b>	<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	<b>Fosfor(mg/dl)</b>	<b>D vitamini(IU/dl)</b>
Prematil	70	35	85
Preaptamil	59	35	40
Aptamil	60	45	40
SMA-1	42	28	40
Humana 0	63	42	43
Humana 1	52	42	56
Guigoz 1	69	50	40
Nenatal	108	54	96
Nutrilon 1	54	27	44
Alprem	70	46	70
Nan	42	21	40

**Tablo 6: Anne sütünü zenginleştirici ürünlerin eklendiğinde ulaşılan karışımın değerleri (100 ml'de)**

	<b>Zenginleştirici</b>	<b>Anne sütü+zenginleştirici</b>
Enerji(kcal)	11-14	82-85
Kalsiyum(mg)	38-90	73-108
Fosfor(mg)	26-45	41-60

**Tablo 7 Prematüre veya zamanında doğum yapan annelerin sütlerinin mineral içerikleri**

<u>Doğum sonrası</u>	<u>3.gün</u>	<u>7.gün</u>	<u>14.gün</u>	<u>21.gün</u>	<u>28.gün</u>
<b>Kalori(kcal/dl)</b>					
Prematür	51.4±2.4	67.4±1.7	72.3±3	65.6± 4.3	70.1±3.3
Matür	48.7±2	60.6±4.3	64.2±3.7	68.6±4	69.7±2.9
<b>Kalsiyum(mg/l)</b>					
Prematür	208±17	2471±6	219±12	204±15	216±15
Matür	214±8	254±11	258±17	266±25	249±18
<b>Fosfor(mg/l)</b>					
Prematür	95±7	142±10	144±8	149±13	143±11
Matür	110±12	151±18	168±6	153±14	158±13
<b>Magnezyum(mg/l)</b>					
Prematür	28±1	31±1	30±1	24±1	25±1
Matür	25±5	29±2	26±2	29±3	25±2

Çok düşük ağırlıklı premature yenidoğanların osteopeni tedavisinde hedefler besin alımını optimize etmek ancak aynı zamanda fazla alımını engellemek, kemik mineralizasyonu ile etkileşen farmakolojik tedaviyi (özellikle diüretik ve steroid) minimale indirmek ve zayıflamış kemiklerde fraktürlere neden olacak fizik tedaviyi iyi ayarlamaktır (11).

Prematüre osteopeni tedavisinde genelde rutin miktarlarda (400-500 ünite/gün ) D vitamini alanlarda D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur (6,7,11,27,28). 800 İÜ /gün üzerindeki D vitamini suplementasyonu hipervitaminoz ve komplikasyonlara neden

olabileceğinden önerilmemektedir. 25 (OH) D<sub>2</sub> ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> gibi D vitamini metabolitlerinin verilmesi de önerilmemektedir (11).

Prematüre osteopenisinde fraktür gelişirse konservatif olarak ortopedik yaklaşım yapılabilir, ayrıca bir fizik aktivite programı uygulanarak tartı alımı ve kemik kütlesinin artabileceği düşünülmektedir (37). Moyer-Mileur ve arkadaşları 4 hafta üzerindeki pretermelerde hergün 10 dakika pasif eksersizle eş kontrol grubuna göre daha iyi ön kol BMC'si elde etmişlerdir (49).

## **Prognoz:**

Taburcu olduktan sonra prematürelere verilen dietteki mineral içeriğinde artış kemik mineral birikim oranlarındaki artış ile birliktelik gösterir (3,47). Prematüre osteopenisinin ne kadar devam ettiği konusunda değişik görüşler vardır. Congden ve arkadaşlarına göre pretermeler düzeltilmiş 8-16 postterm haftalarda hızlı bir mineral birikimi gerçekleştirerek açıklarını kapamaktadırlar (50). Bir çok yenidoğanda 1 yaşına kadar radial kemik mineral içeriğindeki yetmezliğin devam ettiği gösterilmiştir(2,47). Bazı çalışmalarda bu açığın 2 yaş civarında kapandığı bildirilmekle beraber bazı çalışmalarda osteopeninin 4-16 yaşa kadar devam ettiği ileri sürülmüştür (51,52,53). Başka bir çalışmada plazma ALP aktivitelerinde 5 kattan fazla artış olan yenidoğanların 18 aylık boylarında azalma saptanmıştır (10,41). Genellikle prematüre osteopenisinin geçici bir bozukluk olduğu ileri sürülmekteyse de uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

## KEMİK METABOLİZMASI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

a) Biyokimyasal yöntemler: Kemik metabolizması değerlendirilmesinde klinikte sıklıkla kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (bu enzimin kemiğe spesifik fraksiyonu ölçülebilir) kullanılmakla beraber PTH, 25(OH)D<sub>2</sub> vitamini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini de ölçülebilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda osteokalsin, matriks Gla proteini, fibronektin gibi nonkollajenik kemik matriks proteinleri ile kemik yıkım belirteçleri olarak kullanılan idrar Ca/kreatinin, idrar hidroksiprolini, hidroksilizin glikozidleri, pridinium çarpaz bağları, deoksi prolinidin, CTx, NTx, serum tartrata dirençli asid fosfataz kullanılabilir. PICP (C terminal propeptide of type I collagen) ve kemik spesifik alkalen fosfataz, kemik mineralizasyonunun en duyarlı göstergeleridir (54).

b) İnvazif yöntemler: Çoğu kez iliyak çıkıntından alınan biyopsi örneklerinin histomorfometrik analizleridir. Kemik kitlesi, mineralizasyonu ve hücrel aktivitesi hakkında doğru bilgi tahmin eder. Bununla beraber; invazif bir teknik olarak longitudinal çalışmalarda, özellikle çocuklarda uygun değildir (55).

c) Noninvazif yöntemler: Kemik metabolizması değerlendirilmesinde kemik yoğunluğunu ölçen radyolojik yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında zaman içinde direkt radyografi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, nötron aktivasyonu, SPA (Single Photon Absorptiometry), DPA (Dual Photon absorptiometry), kantitatif ultrasonografi (QUS) gibi yöntemler kullanılmış olup, günümüzde bu amaçla en çok DEXA (Dual Energy x-ray Absorptiometry) kullanılmaktadır.

Direkt radyografide en çok sol el bilek grafileri kullanılmakta, ancak mineral yoğunluğu %40'lara varduktan sonra bulgu vermesi ve yüksek radyasyon dozu (100 mRem'in üzerinde) nedeni ile çok tercih edilmemektedir (20).



Kantitatif tomografi vertebral kemik içeriğini ölçmede güvenilir sonuçlar veren bir yöntemdir, ancak yüksek radyasyon dozu (200-250 mRem ) longitudinal çalışmalarını imkansız kılar (55).

SPA (Single Photon Absorptiometry) geçmişte kemik içeriği (BMC=Bone Mineral Content) ölçümlerinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Appendiküler iskelette, genellikle radiusta ölçüm yapılır. BMC ölçülen kemiğin 1 cm'sinde kemik ağırlığını gram olarak (gr/cm) ifade eder. Ölçülen kemik parçasının monoenerjetik foton kaynağını (iyot 125) azaltma katsayısına dayanır. Güvenilir bir yöntem olarak kabul edilebilir. Radyasyon dozu 5 mRem'den azdır. Ancak yöntemin doğruluğu radyasyon kaynağının yarı ömrünün kısalığı nedeni ile güçleşir. Ölçüm yapılan ekstremitenin pozisyonunun ayarlanması ve kemik etrafındaki yumuşak dokunun homojen olmasının gerekliliği işlemi zorlaştırır. Longitudinal çalışmalar için uygun değildir.(55) Ayrıca bir kemiğin tek bir noktasından yapılan ölçümler, tüm vücut kemik mineralizasyonunu yansıtmaz(56).

DPA (Dual Energy Photon Absorptiometry) single enerji tekniğinin bir modifikasyonudur. Rayoizotop kaynaktan (Gadolinium 153) gelen iki ayrı enerji seviyesindeki fotonların emilmesi esasına dayanır. Radyasyon dozu 5-15 mRem'dir. BMD (Bone Mineral Density)'yi gr/cm<sup>2</sup> olarak verir. SPA'ya üstünlüğü etrafta homojen yumuşak doku gerektirmeyip, vertebra gibi bölgelerde ölçüme imkan tanınması ve tüm vücut ve parsiyel kemik yoğunluklarını ölçebilmesidir. Tarama zamanını uzun olması (20-50dk) dezavantajıdır (20).

En yaygın kullanılan noninvazif teknik DEXA'dır. Çalışma prensibi DPA'ya benzer. Oldukça stabil bir X ışını ile pulse tarzda iki enerji seviyesinde (70-140 kV) çalışır. DPA'ya göre daha kısa zamanda (lomber vertebra çekimleri için 2-3 dakika) , daha güvenilir ve daha doğru sonuçlar verir. Hem BMC hemde BMD'yi verir. Radyasyon dozu daha azdır (ortalama 3 mRem) Bu standart akciğer filminin onda biridir. Hem total vücut

hem segmental ölçümler yapabilir. Ayrıca vücut kompozisyonlarının ( kemik, yağ, yumuşak doku) ölçümlerinde de kullanılabilir. Aletin çok büyük olması nedeni ile hasta başında ölçüm yapılamaması dezavantajdır (55,57). Yüksek doğruluk ve güvenilirliği düşük radyasyon dozu ve kısa ölçüm zamanı ile DEXA pretermiler dahil tüm çocuklarda güvenle kullanılabilir (4,47,56).

Kantitatif ultrasonografi son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir tekniktir. 200-600 kHz arası frekansta çalışır, topukta geniş band ultrasonik atenüasyon ve ses hızını ölçer. Ölçüm için kolay ulaşılabilir bir trabeküler kemik olan kalkaneus tercih edilir. Ancak ultrasonik ölçümlerin spinal BMD ile zayıf korelasyon göstermesi ve zayıf tutarlılığı olması nedeni ile bu yöntem ileri teknik gelişimlere muhtaçtır.(58)



### Kemik Dansitometresi Ölçüm Teknikleri:

<b>Teknik</b>	<b>Ölçülen Kemik</b>	<b>Ölçüm süresi (dk)</b>	<b>Hata Oranı (%)</b>	<b>Radyasyon Dozu (mSv)</b>
<b>Dual energy x-ray Absorptiometry(DXA)</b> X-ray kaynağından double ışın kullanılır.	Vertebra, kalça, total vücut	10-20	3-9	1
<b>Dual photon Absorptiometry(DPA)</b> Radyoaktif enerji kaynağından double ışın kullanılır.	Vertebra, kalça ,total vücut	20-40	4-10	5
<b>Quantitative computed Tomografi (QCT)</b> Konvensiyonel CT skanner kullanılır.	Vertebra	10-15	5-20	60
<b>Periferel QCT (pQCT)</b> Yalnızca el bileğinin ölçüldüğü QCT özel bir formudur	El bileği	10	4-8	3
<b>Radyografik Absorptiometry (RA)</b> Küçük metal parça ile elin x-ray kullanılır	El	1-3	4	1
<b>Single enerji x-ray Absorptiometry (SXA)</b> Kemiği ölçmek için x-ray kaynağı kullanılır.	El bileği, topuk	4	5	<1
<b>Single photon Absorptiometry (SPA)</b> Su içinden geçen enerji kaynağından tek ışın kullanılır.	El bileği	15	4-6	<1

\*Radyasyon dozu verilen bölge ile ilişkilidir.Örneğin göğüs x-rayi 50mSv, iken lateral vertebra 500-1000 mSv, abdominal CT 4000 mSv'dir.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA DÜZENİ ve VAKALAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000-Ocak 2001 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve taburcu edilen gestasyon yaşları 36 hafta altında ve postkonsepsiyonel düzeltilmiş yaşları 0-10 ay arasında değişen 40 prematüre bebek çalışma grubu olarak alındı. Olguların tümünde ailelere bilgi verilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Bilinen bir kemik hastalığı, major konjenital anomalisi, kronik intrauterin enfeksiyonu, ağır gastrointestinal sistem hastalığı, metabolik hastalığı, renal hastalığı, kronik kardiovasküler veya pulmoner hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm vakalara hastanemizde bulunan kayıt sistemindeki telefonlarından ulaşıldı. Tüm olguların gestasyon haftalarına (annenin son adet tarihi anamnezine veya Dubowitz skalasına göre ), doğum tartı, boy ve baş çevresi ölçümlerine, yatış anındaki biyokimya değerlerine (Ca, P, ALP, Mg, kan şekeri ve sodyum) ve diğer bilgilerine (geçirdikleri hastalıklar, D vitamini alımları, Ca ve P desteği, aldıkları ilaçlar, beslenme şekilleri, zenginleştirilmiş mama alımları, başlanma zamanı ve süresi, ventilatör ve TPN kullanımları) İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarından ulaşıldı. Vakalar postkonsepsiyonel düzeltilmiş yaşları 0-10 ay arasında iken bir kez görüldü. Tüm vakaların kontrole geldikleri gün, tartı, boy, baş çevresi ölçümleri ile ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vakalardan 1-2 cc arasında kan alınıp, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve magnezyum değerlerine bakıldı. 25 (OH) D vitamini için 0.5 cc serum ayrılarak -20 °C tüm örnekler toplandıığında, toplu halde çalışılmak üzere saklandı. Aynı

gün tüm hastaların kemik dansitometreleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Kemik Dansitometresi laboratuvarında DEXA yöntemi ile ölçüldü.

### **KONTROL GRUBU:**

Kontrol grubu olarak zamanında doğmuş,doğum tartısı gestasyon haftası ile uyumlu (term AGA) olan,İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'nden takipli, hiçbir kronik hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı 26 çocuk alındı. Kontrol grubunun, olgularla aynı yaş grubunda olmasına özen gösterildi.Bu grubun büyük çoğunluğu ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenmişler ve 400-800 IU oral D vitamini almaktaydılar.Grubun doğum ölçüleri poliklinik kayıtlarından alındı. Kontrol grubu, çalışma grubuyla kemik dansitometresi (BMD) değerlendirilerek karşılaştırıldı.

### **Biyokimyasal Tetkikler:**

Tüm biyokimyasal tetkikler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AnaBilim Dalı Biokimya Laboratuvarında Aeroset (Abbott) marka otoanalizator ile yapıldı. Tüm hastalardan kontrolde el üzerinden, turnike ile sıkmadan, venöz kan 2cc düz tüpe (nonheparinize) alındı. Santrifüj edildikten sonra, tetkikler serumda çalışıldı.Hemoliz olmamasına ve kanlar alındıktan sonra testlerin çalışılması için 30 dk'dan fazla bekletilmemesine, dikkat edildi. Biyokimyasal yöntem olarak kemik metabolizmasını değerlendirmede en sık kullanılan parametreler olan serum Ca, P, ALP ve Mg tercih edildi.

**Kalsiyum:** Serum kalsiyumu Arsenazo-III boyası ile ölçüldü.

Normal serum değerleri(17,59):

Prematüre 7-10 mg/dl

Term <1 hafta 7-12mg/dl

Çocuk 8-10.5mg/dl

**Fosfor:** Serum fosforu Amonyum Molibdat yöntemi ile ölçüldü.

Normal serum değerleri(17,59):

Prematüre 4-9 mg/dl

Yenidoğan	4.2-9 mg/dl
6 ay-15 yaş	3.2-6.3 mg/dl

**Alkale Fosfataz:** Serum total ALP p-Nitrofenil fosfat yöntemi ile ölçüldü.

Normal serum değerleri(17,59):

Preterm	150-400 U/L
Sütçocuğu	150-420 U/L
2-10 yaş	100-320 U/L
11-18 yaş erkek	100-390 U/L
11-18yaş kız	100-320 U/L

**Magnezyum:** Arsenazo-III boyasının 502 nanometre de Mg ile oluşturduğu absorbans ölçüldü.

Normal serum değerleri(59): 1.3-2 mEq/L

### **Hormonal tetkikler:**

**25 hidroksi vitamin D:** 25 (OH) D<sub>2</sub> vitamini düzeyi için hastalardan 2 saat açlıktan sonra, diğer kanlarla birlikte 1 cc kan alındı. Düz tüpe alınan kan santrifüj edildikten sonra, 0.5 cc serum ayrılarak -20 °C'de karanlık ortamda saklandı. Kırk hastanın serumları toplandıktan sonra tüm örneklerde 25 (OH) D vitamini düzeyi Wallac 1470 Wizard Automatic Gamma Counter ile Gamma-B 25-Hydroxy Vitamin D RIA (Immunodiagnostic System Limited,UK) kiti kullanılarak çalışıldı. 25 (OH) D vitamini düzeyinin laboratuvarımızda serumda normal değeri term bebeklerde ilk 1 haftada 10-40ng/ml, erişkin normal değerleri ise 9.2-42 ng/ml arasındadır. Diğer bir kaynakta yenidoğan için 25 hidroksi vitamin D düzeyi yenidoğanda 5-42 ng/ml çocuk ve erişkinlerde 10-55 ng/ml olarak verilmiştir(59).

### **Kemik Mineral Dansitometresi:**

Kemik metabolizmasının en güvenilir göstergesi olan kemik mineral dansitometresi değerlendirilmesinde, kısa ölçüm süresi, sedasyon gerektirmemesi, düşük radyasyon dozu ve

çocukta güvenilirliği nedeniyle, DEXA yöntemi kullanıldı( 4,9,14,19,21,22). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Kemik Dansitometresi Laboratuvarında Hologic QDR-4500SL (Hologic, Inc., Waltham, MA) aleti ile çekimler yapıldı. Diğer dansitometre yöntemlerinde olduğu gibi bu cihazda bir radyanüklid ya da X ışını kaynağından çıkan fotonların doku tarafından absorbe edilişi temelinde ölçüm yapmaktadır(60). Hareketli masa ve üzerinde C kolunun bulunduğu, dual enerji (140 kV peak) X-ray fan kaynağından çıkan ışınlar kullanılmaktadır. Lomber vertebra taramasını 10 mR ile 30 saniyede yapmaktadır. Etrafa yayılan doz 2 metre uzakta 1 mR/saat'ten ( 0.01 mSv) daha az saptanmıştır. BMD ölçümlerinde hata payı %1'den azdır. Kalibrasyonunu otomatik olarak yapmaktadır.

Ölçümler metabolik açıdan en aktif kemik olan trabeküler kemikten yani lomber spinal bölgeden , L1-L4 arası vertebralardan yapıldı. İstatistik analizde 4 vertebrada yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Çekimler her hasta için 2-3 dakika gibi kısa bir sürede ve hastalar sırt üstü pozisyonda yatarken yapıldı.Hastalara ölçüm yapılırken hareketsiz durmaları için sedasyon verilmedi. Tüm çekimler hastalar spontan uykuda iken yapıldı, eğer hasta uyumaz ise beklenerek spontan uykuda çekildi. Kemik mineral içeriği değerleri, bir santimetre uzunluğundaki kemik bandında bulunan mineral miktarını gösterecek şekilde gm/cm cinsinden saptandı. Kemik mineral içeriğinin kemik genişliğine oranları yani BMD değerleri ise, bir cm<sup>2</sup> kemik alanındaki BMC içeriğini gösterecek şekilde, gm/cm<sup>2</sup> cinsinden belirlendi (61).

## **İstatistik:**

İstatiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS/ver. 9.0 programı kullanılarak yapıldı.Gruplar arası değerlendirmede ki kare testi, eşleştirilmemiş student t testi ve ANOVA kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma materyalini oluşturan 40 preterm vakayla ilgili bilgiler retrospektif olarak dosyalarından değerlendirildi. Vakaların yirmisi erkek, yirmisi kız ve 32 'si gestasyon yaşına uygun doğum ağırlıklı (AGA), 8'i gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve gestasyon yaşları ortalama  $31.5 \pm 2,6$  hafta (aralık:26-35hafta) idi. Vakaların biri hariç hepsi hastanede doğmuştu. doğum tartıları  $1590 \pm 586$ gr (aralık:670-3000 gr), doğum boyları ortalama  $41,6 \pm 5,1$  cm (aralık:32-50cm), doğum baş çevreleri ortalama  $28,8 \pm 3$ cm (aralık:22,5-35,5cm), hastanede yatış süreleri ortalama  $33,2 \pm 23$  gün (aralık:3-88gün) saptandı. Hastanede yatarken 31 bebek anne sütü (%77,5), 9 bebek anne sütü +formüla(%22.5) ile beslenmişti. On beş hastaya zenginleştirilmiş mama verilmiş ortalama  $18.8 \pm 6$  günde başlanmış (aralık:10-30gün) ve ortalama  $31 \pm 17$  gün (aralık:10-60 gün) devam edilmişti. On bir hastaya total parenteral beslenme ortalama  $11.4 \pm 6,4$  gün (aralık:2-24 gün) verilmişti..Yedi hasta furosemid tedavisini ortalama  $3,5 \pm 2,1$  gün (aralık:2-8gün) almıştı.Yirmi üç hasta ortalama  $8,9 \pm 10,6$  gün (aralık:1-40gün) ventilator tedavisi almıştı.Üç hastada NEK(%7.5), 5 hastada metabolik asidoz (%12.5)ve 4 hastanın annesinde preeklamsi (%10) vardı.Vakaların diüretik tedavisi alan 5 tanesinde nefrokalsinoz açısından yapılan böbrek ultrasonografisinde özellik yoktu.

40 preterm bebek postkonsepsiyonal düzeltilmiş yaşları ortalama  $5 \pm 3,1$  ay (aralık: 0-10 ay), iken prospektif olarak değerlendirildi. Tartıları ortalama  $6298 \pm 1988$  gr (aralık:2600-11000gr), boyları ortalama  $61,9 \pm 8,3$  cm (aralık:45-79 cm), baş çevreleri ortalama  $40,6 \pm 3,5$ cm(aralık:34-46cm) idi.On bir hastada başın iki yandan basık olması(%26.8), 6 hastada göğüs kafesinde düzlük(%14.6) ve 11 hastada charlie chaplin ayak görünümü



(%26.8) saptandı. Kontrolde 6 hasta anne sütü, 4 hasta formüla, 30 hasta karışık beslenmekteydi. Ek gıdalara 23 hastada, ortalama 3,1 ayda (aralık:0-5 ay) başlanılmıştı..Yalnız anne sütü alma süresi ortalama 1,9 ay (aralık:0-5.6 ay)idi. Tüm hastalar ortalama  $647\pm 222$  İU/gün (aralık:400-1200 IU) D vitamini almakta idiler . Tablo-1'de çalışma grubunun özellikleri belirtilmiştir. Tablo-2'de çalışma grubunun kontroldeki biyokimyasal ve kemik dansitometre sonuçları belirtilmiştir.

Vakalar 32 hafta ve altı (grup 1) ile 32 haftanın üzerinde (grup2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 32 hafta ve altı pretermilerden oluşan grup 1, 24 hastadan oluşmaktaydı. 14'ü erkek hasta,10'u kız hasta, 18'i AGA, 6'sı SGA ve gestasyon yaşları ortalama  $29,8 \pm 1,8$  hafta (aralık:26-32hafta) idi. Postkonsepsiyonel düzeltilmiş ayları ortalama  $5,9\pm 3,2$ ay (aralık:0-10 ay), doğum tartıları ortalama  $1247\pm 311$ gr (aralık:670-1750gr), boyları ortalama  $38,5\pm 3,37$  cm (aralık:42-65cm), baş çevreleri ortalama  $27,2\pm 2,36$  cm (aralık:22-31cm) saptandı. Hastanede kalış süreleri ortalama  $44,3\pm 23,8$ gün (aralık:3-88 gün) idi. Hastanede yatarken 20 bebek anne sütü (%80) ile 4 bebek de anne sütü +formüla (20.8) ile beslenmekteydi. On dört hastaya zenginleştirilmiş mama verilmiş ortalama  $19,2\pm 5,7$  gün başlanmış (aralık:10-30) ve ortalama  $32,5\pm 17,2$  gün (aralık:12-60) devam edilmişti.On hastaya total parenteral beslenme ortalama  $11,4\pm 6,4$  gün (aralık:2-24 gün) verilmişti.Yedi hasta furosemid tedavisini ortalama  $3,5\pm 2,1$  gün (aralık:2-8gün) almıştı. Üç hastada NEC (%12,5), 3 hastada metabolik asidoz (%12,5) ve 3 hastanın annesinde preeklamsi (%12,5) vardı.

Vakaların yapılan prospektif değerlendirilmesinde, tartıları ortalama  $6519\pm 2218$  gr (aralık:2600-11000gr), boyları  $63,4\pm 9,5$  cm (aralık:45-79cm),baş çevreleri  $41,1\pm 3,8$ cm(aralık:34-46cm) idi.Sekiz hastada başın iki yandan basık olması(%33.3), 4 hastada göğüs kafesinde düzlük (16,7)ve 9 hastada charlie chaplin ayak görünümü (%37,5)saptandı. Kontrolde 3 hasta anne sütü, 1 hasta mama, 20 hasta karışık olarak beslenmekteydi. Ek gıdalara  $2.95\pm 1.36$  ay (aralık:0-5 ay)arasında başlanılmıştı. Yalnız anne sütü alma süresi

ortalama  $1,82 \pm 1,45$  ay (aralık:0-5.6 ay) idi. Tüm hastalar  $591,6 \pm 208$  İU/gün (aralık:400-1000) D vitamini almakta idiler.

32 hafta üzerindeki hastalardan oluşan grup 2,16 hastadan oluşmaktaydı. 6'sı erkek hasta,10'u kız hasta,14'ü AGA, 2'si SGA ve gestasyon yaşları ortalama  $34,1 \pm 0,9$  hafta (aralık:33-35 hafta) idi. Postkonsepsiyonel düzeltilmiş ayları ortalama  $3,77 \pm 2,6$  ay (aralık:1-8,5 ay), doğum tartıları ortalama  $2120 \pm 507$  gr (aralık:1520-3000gr), boyları ortalama  $46 \pm 4,1$  cm (aralık:39-50cm), baş çevreleri ortalama  $31,1 \pm 2,5$  cm (aralık:22,5-35cm) saptandı. Hastanede kalış süreleri ortalama  $16,6 \pm 7,8$  gün (aralık:5-33 gün) Hastanede yatarken 12 bebek anne sütü (%75) ile 4 bebek de anne sütü +mama (%25) ile beslenmekteydi.

Vakaların yapılan kontrol muayenelerinde tartıları ortalama  $5965 \pm 1594$  gr (aralık:4000-9000gr), boyları ortalama  $59,6 \pm 5,6$  cm (aralık:53-69cm), baş çevreleri ortalama  $39,7 \pm 2,9$  cm (aralık:36-45) idi. Üç hastada başın iki yandan basık olması (18,8), 2 hastada göğüs kafesinde düzlük (%12,5) ve 2 hastada charli chaplin food (%12,5) saptandı. Kontrolde 3 hasta anne sütü, 3 hasta mama, 10 hasta karışık olarak beslenmekteydi. Ek gıdalara  $3,75 \pm 0,88$  y (aralık:3-5 ay) arasında başlanılmıştı. Yalnız anne sütü alma süresi ortalama  $2,02 \pm 1,52$  ay (aralık:0-4.5ay) idi. Tüm hastalar  $715,6 \pm 191,2$  İU/gün (aralık:400-1000) D vitamini almakta idiler.

40 vakanın değerlendirilmesinde Türk çocuk persentilleri ile karşılaştırıldığında, 13 vakanın tartısının 10p. altında, (3 tanesi 3p. altı, 7 tanesi 3-10p. , 2 tanesi 10p, 1 tanesinin 3p. olduğu ) görüldü. P düşük saptanan grupta ise, 12 bebekten 5 tanesi 10p. altında , 1 tanesi 3p. altında, 2 tanesi 3-10p, 2 tanesi de 10p. idi.

8 vakanın boyları 10p. ve altında idi. 2 tanesi 10p, 3 tanesi 3-10p. ,ve 3 tanesi 3p altında idi. P düşük saptanan grupta 2 vaka 3-10p., 1 vaka 3p.altında idi.

Kontrol grubu 26 bebekten oluşmaktaydı.16 sı kız 10 tanesi erkekti.Gestasyonel yaşları ortalama  $39,58 \pm 0,76$  hafta( aralık:38-40), doğum tartıları ortalama  $3363 \pm 379$  gr

(aralık:2700-4100), doğum boyları ortalama  $50,9 \pm 1,9$  (aralık:46-55), doğum baş çevreleri ortalama  $34,5 \pm 1,2$  (aralık:33-37) idi. Kontrolde yaşları ortalama  $5,76 \pm 2,8$  ay, tartıları ortalama  $7426 \pm 2101$  gr, boyları ortalama  $66,3 \pm 7,3$  cm, baş çevreleri ortalama  $41,8 \pm 3,63$  idi.

Tüm hastalar, grup 1 ve 2 ile kontrol grubunun özellikleri, biyokimya değerleri, 25 hidroksi vitamin D düzeyleri ve kemik dansitometresi sonuçları tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Vakaların beslenme şekilleri tablo 3'de belirtilmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda yatan preterm bebeklere  $\leq 1000$  gr olgularda ilk 24 saatte bunun dışında kalan grupta 2. gün elektrolit tayini ile birlikte Ca, P, ALP tayini yapılmakta sonuca göre parenteral destek yapılmaktadır. Enteral beslenme  $100 \text{ ml/kg}$  miktara ulaşıncaya zenginleştirme yapılmaktadır. P düşük olan gruba verilen fosfor solüsyonu  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (280 gr.) ve  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (31 gr) 1 litre saf su ilave edilip bu su içerisinde ısıtılarak eritilen bir solüsyon hazırlanmaktadır. Bu solüsyonun 1 ml.si 31 mg fosfat 24 mg elementer fosfor içermektedir. Hastalara 600 IU /gün D vitamini verilmekte ve 32 hafta altı bebeklerde anne sütüne güçlendiriciler eklenmektedir.

**Tablo 1: Çalışma grubunun özellikleri.**

No	İsim	GY hafta	Cins	D.Tartı gr	D.Boy cm	D.B.Ç. cm	Y.Süre gün	Klinik Tanı
1	B.M.	26	K	670	33	22.5	85	PDA+Hiperkalsemi
2	B.E.	28	E	1060	37	26.5	52	Sepsis+hiperbil.
3	C.D.	30	E	1350	37	27.5	44	Hiperbil.
4	B.D.	34	E	2310	49	31.5	12	RDS+Px
5	E. Ü.	32	K	1190	38	26.5	49	Px+Sepsis+PDA+İkiz eşi
5	H.Ü.	32	K	1100	38	27	45	İkiz eşi
7	G. G.	31	K	1200	42	31	3	Bronşiolit
8	Y.E.K.	34	E	1520	44	29	15	RDS+Polisit.+Sepsis+Hiperbil.
9	B.S.	34	K	1960	45	30	16	Sepsis+Pnömoni+PDA
10	F.Y.	35	K	2100	45	31	13	Hiperbil.
11	Z.K.	35	K	1800	43	25	5	Hiperbil.
12	S.F.	33	K	1650	43	31	10	İkiz eşi+RDS
13	Y.F.	33	E	1780	39	29	10	İKİZ
14	K.Y.Y.	32	K	1450	42.5	30	38	PDA
15	B. Ö.	32	E	1100	36	26	39	RDS+anemi
16	B.Ş.	29	K	900	37	25.5	55	Px+Hiperbil.+Sepsis+NEK
17	A. A.	32	E	1750	41	29	28	Hiperbil.
18	A. A.	32	E	1620	41	29.5	28	Hiperbil.
19	B. A.	35	E	3000	49	35.5	33	septik artirit
20	B.K.	34	E	2000	50	31.5	23	Hiperbil.
21	E.Ç.	35	K	3000	49	34	17	Hiperbil.
22	M.C.K.	27	E	1040	35	24.5	88	Sepsis+Met asid.+PDA
23	B.E.	26	K	840	34	24	84	Sepsis+PDA
24	M.S.	30	E	1700	43.5	29.5	47	Hiperbil.
25	A.A.	28	K	1100	36	26	50	Hipogisemi+sepsis
26	A.Ç.	30	K	1000	38	24	45	RDS+sepsis
27	B.S.	31	E	1700	42	30	30	Hiperbil.
28	B. B.	29	E	1320	41	28	30	Sepsis
29	C. B.	29	K	1170	40	27	30	Hiperbil.
30	M.Y.	30	E	1310	38	28	60	Sepsis+PDA+NEK
31	B. K.	33	K	1550	42	29	16	Hiperbil.
32	B.Ş.	35	E	2700	51	34.5	30	RDS
33	D.U.	29	E	740	32	24	87	Hiperbil+sepsis
34	B.S.	35	K	2900	48	33	5	Hiperbil.
35	E.K.	33	K	1850	44	32	21	Hiperbil.
36	E.K.	33	K	1880	44	31	21	Px+Hiperbil.
37	H.Y.	30	E	1500	41	29	24	Hiperbil.
38	E.I.	32	E	1630	45	30	20	Hiperbil.
39	B.Ş.	34	K	1930	44	31	19	Sepsis+DIC
40	B.H.	30	E	1500	40	29.5	3	RDS

GY: Gestasyon yaşı  
RDS:Hyalen Memran Hastalığı  
NEK:Nekrotizan Enterokolit

PDA:Patent Ductus Arterious  
Hiperbil:hiperbilirubinemi  
DİK:Dissemine İntravaskular Koagülasyon

Px:Pnomotorax  
Polisit: Polisitemi

**Tablo 1. Çalışma grubunun devamı**

No	Yaş ay	Tartı gr	TPer.	Boy Cm	Tper.	B.Ç. Cm	TPer.
1	6	6000	3-10	61	3-10	39.5	3
2	4	6700	50-75	63	75	42	75-90
3	1	2890	<3	47.5	<3	34.5	3p
4	1.2	4250	50	55	25	36.5	10-25
5	4.5	5500	10	59	25-50	40	25
6	4.5	5000	3-10	59	25-50	39.5	25
7	1.5	2620	<3	45	<3p	34	<3p
8	5	7000	50	60	10	41	10-25
9	7.3	8500	50-75	67	25-50	42.5	25
10	4.5	5900	10-25	60	10-25	41	50
11	8.5	7500	10-25	66	50	44.5	75
12	1.6	4600	50	54	10-25	37	50
13	1.6	4400	50	53	10-25	38	50
14	4.5	3900	<3	54	<3p	41	50
15	9	8900	25-50	74	75-90	43	3-10
16	9.6	6740	3-10	68	25-50	44.5	50-75
17	5.3	8500	75-90	67	75-90	44	75
18	5.3	8300	75-90	67	75-90	44	75
19	7	9000	75	69	75	44	25-50
20	1.4	4000	50	54	25	36.5	10-25
21	2.2	6000	75-90	58	50	39.5	75
22	9.7	7800	3-10	70	25-50	46	50-75
23	10	6740	3	68	25	44.5	50-75
24	8.7	9000	50	76	90-97	46	75
25	8	7200	10-25	70	75	43	25-50
26	1.7	3800	3-10	53	3-10	35.5	3
27	5.6	7500	50	65	50	43.5	50-75
28	10	11000	90	79	97	44	25-50
29	10	10000	75-90	79	97	44	25-50
30	9	6750	3-10	66	3-10	43	3-10
31	2	4810	25-50	55	25	38.5	50-75
32	3.3	6860	75-90	62.5	50-75	36	50-75
33	8.5	7000	3-10	66	10	42	10-25
34	6	6630	25	63	25	42	25-50
35	1	4500	75	56	75	38	90
36	1	4500	75	54	75	37	90
37	1	4730	50-75	53	25	34	3
38	6	6400	10	64	25	41.5	25
39	6.8	7000	25	68	50-75	44	75-90
40	0	3500	50	49	10-25	35.5	50-75

**Tablo 2. Çalışma grubunun kontrolde biyokimyasal ve kemik dansitometre sonuçları**

	Ca	P	ALP	Mg	25OHD	BMC	BMD
	Mg/dl	mg/dl	U/L	mEq/L	ng/ml	g/cm	g/cm <sup>2</sup>
1	9.6	6.6	328	1.6	39	3.88	0.302
2	9.6	6	200	1.9	57	2.9	0.215
3	8.9	6.4	311	2.1	39	0.8	0.110
4	10.3	3.3	400	1.4	45	1.18	0.146
5	9.4	5.9	274	2	33	1.86	0.201
6	9.3	5.3	279	2	25	1.81	0.183
7	9	6.1	189	2	32	1.11	0.161
8	10.7	5.2	264	2	29	2.75	0.235
9	9.1	5.4	193	2.1	34	2.64	0.229
10	9.1	5.2	277	2.3	14	3.05	0.261
11	9.2	5.1	232	2.3	33	3.5	0.276
12	9.2	6.3	210	2.1	22	127	0.141
13	9.3	6.4	224	2	21	1.45	0.180
14	9.1	4.7	379	2.2	36	1.65	0.210
15	9.2	5.7	207	2.1	40	4.99	0.290
16	9.6	5.4	278	1.4	28	3.85	0.274
17	9	4.7	148	1.9	46	3.91	0.282
18	9.4	5.3	195	1.9	44	2.44	0.189
19	9.4	4.9	212	1.9	35	4.81	0.314
20	9.6	6	406	2.2	20	1.31	0.135
21	9.6	5.9	264	2.1	34	1.34	0.156
22	9.1	6.1	185	1.9	37	3.24	0.226
23	9.8	5.8	290	1.6	24	3.18	0.247
24	9.3	5.7	383	2.2	29	4.02	0.257
25	9.3	5.8	257	2.3	34	4.36	0.320
26	9.2	6.5	526	2.4	22	1.28	0.175
27	10	4.9	325	1.6	33	2.6	0.214
28	9.8	5.1	147	1.84	164	4.93	0.326
29	10.8	5.6	156	2.09	80	4.71	0.325
30	8.7	4.7	122	2	26	3.12	0.216
31	10.4	4.4	636	2.2	24	1.26	0.135
32	9.8	6	601	1.5	36	1.88	0.175
33	8.7	5.4	268	2	27	3.82	0.268
34	10.9	5.9	244	2.2	52	1.9	0.200
35	9.4	6.5	300	2.3	25	1.44	0.178
36	9.5	6.2	243	2.4	29	1.4	0.183
37	8.8	6.2	458	2	30	1.48	0.161
38	8.6	4.4	137	2.2	45	2.65	0.204
39	8.9	5.6	176	2	52	3.37	0.268
40	9.5	4.8	447	2.2	39	1.5	0.170

**Tablo 3. Çalışma grubu (Grup-I ve Grup-II) ve kontrol grubunun özellikleri.**

	Grup I	Grup II	Tüm vakalar	KONTROL
K/E	10/14	6/10	20/20	16/10
Gest. Yaş.(hafta)	29.8 ±1.8	34.1 ±0.9	31.5±2.6	39.58±0.76
Yatış sür.(gün)	44.3±23.8	16.6±7.8 gün	33.2±23	
Doğum tartı(gr)	1247±311	2120±507	1590±586	3363±379
Doğum boy(cm)	38.5±3.37	46±4.1	41.6±5.1	50.9±1.9
Doğum baş çev.(cm)	27.2±2.36	31.1±2.5	28.8±3	34.5±1.2
AGA/SGA	18/6	14/2	32/8	26/0
Düz. Yaş.(ay)	5.9±3.2	3.77±2.6	5±3.1	5.76±2.8
Ktartı(gr)	6519±2218	5965±1594	6298±1988	7426±2101
Kboy(cm)	63.4±9.5	59.6±5.6	61.9±8.3	66.3±7.3
Kbaş çev.(cm)	41.1 ±3.8cm	39.7±2.9	40.6±3.5	41.8±3.63

Ktartı:Kontrol tartı Kboy:Kontrol boy

**Tablo 4: Çalışma grubu (Grup I ve Grup II) biyokimyasal değerleri ve kemik dansitometre sonuçları.**

	Grup I	Grup II	Tüm vakalar
Kontrol Ca (mg/dl)	9.3±0.4	9.6±0,6	9.42±0.58
Kontrol P (mg/dl)	5.5±0.6	5.5±0.8	5.53±0.69
Kontrol ALP(U/L)	270±109	305±138	290±126
Kontrol Mg (mEq/L)	1.97±0.2	2.06±0.2	2.02±0.25
25 (OH)D <sub>2</sub> (ng/ml)	42.04±28	31.56±11	37.85±23.68
BMD	0.230	0.200	0.210
BMC	2.91±1.27	2.15±1.07	2.61±1.27

**Tablo 5: Tüm hastaların beslenmesinin değerlendirilmesi**

	Tüm vakalar	Grup I	Grup II
Yatışta beslenme	AS:31, K:9	AS:19, K:5	AS:12,K:4
Zengin. Formüla	15 vaka	14vaka	1vaka
Alım süresi	32 gün (12-60)	32gün (12-60)	10gün
TPN	10	10	0
TPN süresi	11gün(2-24)	11gün(2-24)	0
NEK	3	3	0

AS:Anne sütü F:Formüla K:Karışık

TPN: Total parenteral beslenme NEK:Nekrotizan enterokolit



**Tablo 6 : Kontrol grubunun özellikleri ve kemik dansitometre sonuçları.**

No	İsim	Cins	D.Tartı gr	D.Boy cm	D.B.Ç. cm	Yaş ay	Tartı gr	Boy cm	B.Ç. Cm	BMD g./cm <sup>2</sup>
1	A.Y.	K	3250	51	33	9	8150	76	42.2	0.317
2	T.C.	E	3730	49	33	6	8300	69	43.5	0.207
3	B.Ç.	K	4100	55	37	9	8370	76	44.3	0.31
4	Y.K.	K	3450	51	35	9	9500	69.5	46	0.207
5	Y.G.	E	3800	53	35	9	10150	73	47.5	0.243
6	E.İ.	E	3130	50		9	7860	69	44.5	0.265
7	B.B	K	3760	52	36	9	10400	76	46.8	0.265
8	F.Ç.	E	3920	53	33	9	10450	77	45.5	0.311
9	H.S.F.	K	3320	50	36	6	7200	68.8	43.5	0.288
10	S.Ö.	E	3600	52		9	9050	74	45.4	0.334
11	M.B.	K	2720	46	34	6	10420	68	42.7	0.33
12	S.K.	K	3300	51	35	6	7350	66.5	41.2	0.292
13	R.S.Y.	K	3800	53		6	7500	67	41	0.28
14	B.K.	E	3220	49	35	6	9850	69	47.1	0.316
15	B.A.	E	3650	52	36	6	9050	72	43.6	0.33
16	G.S.	K	3300			8	6500	69	44.4	0.307
17	B.K.	K	3150	54	35	2	5000	60	36.5	0.221
18	Z.G.	K	3670	50	37	5	6000	66	38	0.285
19	M.K.	E	2700	50	34	1	4000	54	37	0.198
20	B.Ş.	K	2800	49	33	2	5000	55	36	0.206
21	B.D.	E	3200	51	34	1	4000	54	36	0.228
22	C.K.	K	3300	52	33	4	6000	57	40	0.192
23	G.İ.	K	3500	51	34	3	5000	62	39	0.239
24	Z.K.	K	3140	50	33	5	7000	63	40	0.259
25	E.N.O.	K	3200	51	34	3	7000	60	39	0.240
26	M.F.O.	E	2700	49	35	2	4000	55	38	0.213



Hastanemizde yatarken vakalarımızın yapılan değerlendirilmesinde, yaşamın ortalama 12. günü bakılan P değeri <4 mg/dl olan vakalar ayrı bir grup olarak alındı. Ortalama gestasyon haftaları 31.5 (aralık:26-35), ortalama Ca değerleri 9.06 mg/dl (aralık:8.2-10.5), ortalama P değerleri 2.01 mg/dl (aralık:1.3-2.7), ortalama alkalen fosfataz değerleri 284.4 U/L (aralık:92-580). Kontrolde ortalama Ca değerleri 9.3 mg/dl (aralık:8.7-10.7), ortalama P değerleri 5.7 mg/dl (aralık:4.7-6.4), ortalama alkalen fosfataz değerleri 254.4 U/L (aralık:122-328), ortalama 25 hidroksi vitamin D düzeyleri 31.5 ng/ml (aralık:21-57), ortalama BMD değerleri 0.236 gr/cm<sup>2</sup> (aralık:0.110-0.302) olarak saptandı. (Tablo 7)

**Tablo 7. Hipofosfatemik (< 4 mg/dl) vakaların biyokimyasal ve kemik dansitometre Sonuçları**

	Vaka No	K yaş (ay)	Gest. Hafta	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP U/L	Pbak	Zeng.	K Ca (mg/dl)	K P (mg/dl)	K ALP U/L	25 OH D ng/ml	BMD gr/cm <sup>2</sup>
1	1	6	26	8.60	1.60	387	12	+	9.60	6.60	328	39	0.302
2	2	4	28	9.30	1.90	248	7	+	9.60	6.00	200	57	0.215
3	3	1	30	9.20	2.40	206	15	-	8.90	6.40	311	39	0.110
4	4	1.2	34	8.80	2.20	580	9	+	9.40	5.90	274	33	0.201
5	5	4.5	32	8.70	2.40	400	21	-	9.30	5.30	279	25	0.183
6	13	1.6	33	8.7	2.50	169	8	+	9.80	5.80	290	24	0.247
7	20	1.4	34	8.20	1.30	274	9	+	8.70	4.70	122	26	0.216
8	21	2.2	35	10.30	1.80	526	9	+	8.70	5.40	268	27	0.268
9	26	1.7	30	8.70	1.30	141	12	-	10.70	5.20	264	29	0.235
10	27	5.6	31	10.50	2.10	92	19	-	9.10	5.40	193	34	0.229
11	31	2	33	9.10	2.70	200	15	-	9.30	6.40	224	21	0.180
12	38	6	32	8.70	2.00	190	12	-	9.40	6.30	300	25	0.178

Kontrol grubu ile vakalar düzeltilmiş 0-10 aylar arasında kendi aralarında karşılaştırıldı. (Tablo 8) Vaka grubunun yaşları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD' leri kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(Tablo 8)

**Tablo 8. Tüm vakalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması**

	Tüm vakalar	Kontrol grubu	P
Vaka sayısı	40	26	
Yaş	5.09±3.18	5.76±2.8	0.284
Tartı	6298±1988	7426±2101	0.706
Boy	61.9±8.2	66.36±7.3	0.425
Baş çevreleri	40.6±3.5	41.8±3.6	0.836
BMD	0.218	0.264	0.216

Vakalar kendi içerisinde 32 gestasyon haftası ve altı ile 32 gestasyon haftası üstü olarak ayrılıp karşılaştırıldığında AGA, SGA oluşları, beslenme rejimleri ve ventilatör tedavileri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Zenginleştirilmiş formüle ve TPN alımları 32 hafta ve altı olan grupla 32 hafta üstü grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.Gestasyonel yaşları, düzeltilmiş ayları, doğum tartı, boy,baş çevreleri ile D vitamini alımları, Ca, P, ALP, 25 hidroksi vitamin D düzeyleri ve BMC, BMD değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Hastanede kalış süresi 32 hafta ve altı olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi.(p=0.05)(Bulgular Tablo 9 da özetlenmiştir.)

**Tablo 9. Grup I ( $\leq 32$  gestasyon haftası) ve Grup II 'nin ( $>32$  gestasyon haftası) Değerlendirilmesi**

	32 gestasyon haftası ve altı Grup I	32 gestasyon haftası üstü Grup II	P
Vaka sayısı	24	16	
Gestasyon hafta	29.8 $\pm$ 1.9	34.2 $\pm$ 0.9	0.019
Doğum tartı	1247.5 $\pm$ 311.3	2120.6	0.032
Doğum boy	38.7 $\pm$ 3.4	46.0 $\pm$ 4.2	0.387
Doğum baş çevresi	27.3 $\pm$ 2.4	31.1 $\pm$ 2.5	0.652
AGA	18	14	0.439
SGA	6	2	0.439
Ventilatör tedavisi	15	8	0.522
Zenginleştirilmiş formüla	14	1	0.002
Hastahane kalış süresi	44.3 $\pm$ 23.9	16.6 $\pm$ 7.9	0.005
Düz. Yaş	6.0 $\pm$ 3.2	3.8 $\pm$ 2.6	0.416
Ktartı	6519.6 $\pm$ 2218.2	5965.6 $\pm$ 1594.3	0.295
Kboy	63.4 $\pm$ 9.50	59.7 $\pm$ 5.6	0.068
Kbaş çevresi	41.2 $\pm$ 3.8	39.8 $\pm$ 3.0	0.404
Ca	9.3 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 0.6	0.257
P	5.5 $\pm$ 0.6	5.5 $\pm$ 0.8	0.428
ALP	270.4 $\pm$ 109.7	305.1 $\pm$ 138.3	0.497
25 hidroksi vitamin D	42.0 $\pm$ 28.7	31.7 $\pm$ 11.01	0.993
BMC	2.9 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 1.1	0.347
BMD	0.23 $\pm$	0.20	0.858

Gestasyonel haftası 32 hafta ve altında olan grup ile kontrol grup karşılaştırıldığında düzeltilmiş ayları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD arasında istatistiksel olarak fark yoktu.(Tablo 10)

**Tablo 10 : Grup I ( $\leq 32$  gestasyon haftası) ve kontrol grubunun Değerlendirilmesi**

	32 hafta ve altı Grup I	Kontrol	P
Vaka sayısı	24	26	
Yaş	5.98 $\pm$ 3.27	5.77 $\pm$ 2.80	0.340
Tartı	6519 $\pm$ 2218	7426 $\pm$ 2101	0.984
Boy	63.4 $\pm$ 9.5	66.36 $\pm$ 7.3	0.245
Baş çevreleri	41.18 $\pm$ 3.8	41.8 $\pm$ 3.6	0.946
BMD	0.230	0.264	0.261

Gestasyonel haftası. 32 hafta üzerinde olan grup ile kontrol grup karşılaştırıldığında düzeltilmiş ayları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD arasında istatistiksel olarak fark yoktu.(Tablo 11)

**Tablo 11. Grup II 'nin (>32 gestasyon haftası) kontrol grubu ile karşılaştırılması**

	32 hafta üstü Grup II	Kontrol	P
Vaka sayısı	16	26	
Yaş	3.77±2.6	5.76±2.8	0.910
Tartı	5965±1594	7426±2101	0.242
Boy	59.7±5.6	66.36±7.3	0.300
Baş çevreleri	39.75±2.97	41.9±3.6	0.285
BMD	0.200	0.264	0.388

Gestasyonel haftası 32 hafta ve altında olan düzeltilmiş yaşı 6 ayın altındaki vakalar, 6 ayın altındaki kontrol grup ile karşılaştırıldığında düzeltilmiş ayları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD arasında istatistiksel olarak fark yoktu.(Tablo 12)

**Tablo 12. ≤32 gestasyon haftası, < 6 ay ve kontrol grup <6 ay karşılaştırılması**

	32 hafta altı(<6 ay)	Kontrol(<6 ay)	P
Vaka sayısı	14	17	
Yaş	3.64±2.10	4.12±1.9	0.769
Tartı	5381±1932	6627±2101	0.904
Boy	57.6±7.3	62.70±6.1	0.347
Baş çevreleri	39.2±3.7	40.1±3.2	0.325
BMD	0.198	0.254	0.518

Gestasyonel haftası 32 hafta ve altında olan grupta düzeltilmiş yaşı 3 ayın altındaki vakalar ile 3 ayın altındaki kontrol grup karşılaştırıldığında düzeltilmiş ayları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD arasında istatistiksel olarak fark yoktu.(Tablo 13)

**Tablo 13. ≤32 gestasyon haftası, < 3 ay ve kontrol grup <3 ay karşılaştırılması**

	32 hafta altı (<3 ay)	Kontrol (<3 ay)	P
Vaka sayısı	4	7	
Yaş	1.08±0.72	2.00±0.81	0.883
Tartı	3202±542	4857±1069	0.459
Boy	48.6±3.4	57.14±3.4	0.461
Baş çevreleri	34.9±0.8	37.4±1.3	0.098
BMD	0.154	0.220	0.228

Gestasyonel haftası 32 hafta ve altında düzeltilmiş yaşı 6 ayın altındaki vakalar ile gestasyonel haftası 32 hafta üzerinde olan grupta düzeltilmiş yaşı 6 ayın altındaki vakalar karşılaştırıldığında düzeltilmiş ayları, tartıları, baş çevreleri ve BMD arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Boyları arasında istatistiksel olarak sınırda anlam vardı.(p=0.05) (Tablo 14)

**Tablo 14. ≤32 gestasyon haftası, < 6 ay ve >32 gestasyon haftası, <6 ay karşılaştırılması**

	32 hafta altı(<6 ay)	32 hafta üstü (<6 ay)	P
Vaka sayısı	14	12	
Yaş	3.64±2.10	2.56±1.7	0.229
Tartı	5381±1932	5287±1110	0.055
Boy	57.6±7.3	57.0±3.5	0.005
Baş çevreleri	39.2±3.8	38.4±2.0	0.015
BMD	0.198	0.177	0.666

Hastanede yattığı dönemde fosforu ortalama 12. günde bakılan ve 4mg/dl altında bulunan saptanan hastalar ile benzer yaş grubundaki kontrol hastaları karşılaştırıldı. Düzeltilmiş ayları, tartıları, boyları, baş çevreleri ve BMD'leri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.(Tablo 15)

**Tablo 15: P < 4mg/dl olan vakalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması**

	Tüm vakalar	Kontrol grubu	P
Vaka sayısı	12	16	
Yaş	3.8±2,89	4,0±1,96	0,185
Tartı	5428±1573	64263.8±1892	0,482
Boy	58.12±6.03	62.3±6.03	0,786
Baş çevreleri	39.29±2.82	39.68±2.69	0,942
BMD	0.190	0.250	0,490

**Tablo 16: Vakaların kontrol muayenelerindeki tartılarının değerlendirilmesi**

		Ges.Yaş. (hafta)	Doğ.Tar. (gr)	SGA/AGA	Kont.Tar. (gr)	Kont.Yaş. (ay)	Tar.Per.
1	1 *	26	670	SGA	6000	6	3-10p.
2	3 *	30	1350	AGA	2890	1	<3p.
3	5 *	32	1190	SGA	5500	4.5	10p.
4	6	32	1100	SGA	5000	4.5	3-10p.
5	7	31	1200	SGA	2620	1.5	<3p.
6	14	32	1450	AGA	3900	4.5	<3p.
7	16	29	900	SGA	6740	9.6	3-10p.
8	22	27	1040	AGA	7800	9.7	3-10p.
9	23	26	840	AGA	6740	10	3p.
10	26*	30	1000	AGA	3800	1.7	3-10p.
11	30	30	1310	AGA	6750	9	3-10p.
12	33	29	740	SGA	7000	8.5	3-10p.
13	38*	32	1630	AGA	6400	6	10p.

\*P düşük olan gruptaki hastalar

Vakaların tartı persantillerine göre Türk çocuklarının persantilleri ile karşılaştırıldığında 13 tanesi 10. persantil ve altında idi (%32.5). 3 tanesi 3. persantil ve altında, 7 tanesi 3-10. persantil arasında , 2 tanesi 10. persantilde idi. Fosfor değeri düşük olan grupta 12 vakadan 5 tanesi 10. persantilin altında idi (%41.6). 1 tanesi 3.persantilin altında, 2 tanesi 3-10.persantil arasında, 2 tanesi 10persantilde idi. 13 hastanın 6 tanesi SGA idi.(Tablo 16)

**Tablo 17: Vakaların kontrol muayenelerindeki boylarının değerlendirilmesi**

		Ges. Yaş. (hafta)	Doğ. Boy. (cm)	SGA/AGA	Kont. Boy. (cm)	Kont. Yaş. (ay)	Boy Per.
1	1 *	26	33	SGA	61	6	3-10p.
2	3 *	30	37	AGA	47.5	1	<3p.
3	7	31	42	SGA	45	1.5	<3p.
4	8	34	44	AGA	60	5	10p.
5	14	32	42.5	AGA	54	4.5	<3p.
6	26*	30	38	AGA	53	1.7	3-10p.
7	30	30	38	AGA	66	9	3-10p.
8	33	29	32	SGA	66	8.5	10p.

\*P düşük olan gruptaki hastalar

Vakaların boyları Türk çocuklarının persantilleri ile karşılaştırıldığında 8 vakanın boyları 10p. ve altında idi. 2 tenesi 10p. 3 tanesi 3-10p. Ve 3 tanesi 3p. altında idi. Fosfor düşük saptanan grupta 2 vaka 3-10p. 1 vaka 3p altında idi. Sekiz vakanın 3 tanesi SGA, beş tanesi AGA idi.

## TARTIŞMA

Prematüre osteopenisi günümüzde hala etiyoloji, tanı, tedavi açısından netlik kazanmamış, karşıt fikir ve tartışmaların yoğun olduğu bir konudur. Prematüre osteopenisinin etiyolojisi multifaktöriyel ise de, en önemli faktör, prematüre bebeklerin iskelet Ca ve P depolarının zamanında doğan bebeklere göre düşük olmasıdır (11,31,33). Postnatal dönemde düşük Ca ve P alımı kompensatuar mekanizmalar ile düzeltilmeye çalışılır. Gelişen hipokalsemi ve hipofosfatemi sonucu 25 hidroksi D vitamininden 1,25 dihidroksivitamin D sentezi artar. Artan aktif D vitamini bağırsaktan Ca ve P emilimini artırır, kemikten Ca ve P 'u serbestleştirir, böbrekten Ca reabsorbsiyonunu artırır (11,17). P yetersiz olduğunda Ca kemiklere depo edilemez. Gelişen hiperkalsemi, PTH salgılanmasını inhibe ederek hiperkalsiüri gelişimine katkıda bulunur (3). Bu mekanizmalar ile Ca normal seviyelerde tutulurken, P'nin %15'i yumuşak dokuda yerleştiği ve zaten diyetle az miktarda bulunan P ilk planda bu ihtiyacı karşıladığı için serum P düzeyleri düşük saptanmaktadır (62).

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde sıklıkla biyokimyasal tetkik olarak Ca, P, ALP kullanılmaktadır. Klasik prematüre osteopenisinde Ca normal veya yüksek, P düşük saptanır (28,40,47,48,62,63,64,65,66). Serum Ca düzeyi mineralizasyon göstergesi olarak tek başına önemli değildir (52,62,67). Aiken ve ark. (68) 24 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte



yaptıkları çalışmada 6 bebekte rahitis saptamışlar ve bu bebeklerde plazma P'unu rahitis gelişmeyenlere göre düşük bulmuşlar. Tedavi sonucu rahitis düzelmesi ile P normale gelmiş.

Bizim vakalarımızda düzeltilmiş 0-10 ay arasında bakılan Ca,P ve Mg düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.32 hafta altı ve üstündeki hastalar karşılaştırıldığında Ca ve P değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastanede yattığı dönemde 12 vakanın ortalama 12. günde bakılan serum P düzeyi 4 mg/dl'nin altında saptandı.Bu hastalar uygun yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMD değerleri düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastanemizde riskli prematüre bebeklerde rutin olarak biyokimya değerlendirilmesi yapılmaktadır.Ca ve P düzeyi düşük olan hastalara destek verilmektedir.Yine riskli bebekler zenginleştirici mama ile takviye edilmektedir.Sonuç olarak bu vakalarda ortalama 3.8. ayda bakılan kemik dansitometresinin kontrol gruba göre normal olması, erken başlanılan destek tedavi ile vakaların kemik mineralizasyonunu erken dönemde tamamladıkları şeklinde düşünülebilir.

Kalsiyum ve fosforun kemikteki yetersizliği veya D vitamin metabolitlerinin yetersiz fonksiyonu veya tüketilmesi osteoblastlar ile hızlı kemik mineralizasyonuna veya tekrar yapılanmaya sebep olur. Bu da osteoblast membranından ALP salımına neden olur(17,33). Yüksek serum ALP düzeyi fizyolojik olarak artmış osteoblastik aktivite ve normal kemik mineralizasyonun göstergesi olabilir (41). Prematüre osteopenisinde artan kemik turnoverına bağlı olarak serum ALP düzeylerinin yüksek olması beklenir. Osteopeni taramasında ALP değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (38). Pretemlerde posnatal yaş ile gittikçe artan ve terme yakın dönemde pik yapan alkalin fosfat değerleri, radyolojik kemik hastalığı olan ve olmayan süt çocuklarında aynı değerlerin saptanabilmesi nedeni ile, kemik hastalığını ayırt ettirici değildir; erişkin normal değerlerinin 5 katına kadar yüksek olan değerler, büyüyen pretemlerde normal olarak kabul edilebilir sonucuna varmıştır . Kovar ve ark.(41) 30 pretermde

yaptıkları araştırmada ALP değerlerini adult değerlerinin 5 katına kadar normal olduğu daha yüksek değerlerin rahitisi gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Başka bir çalışmada 1000 gr'dan küçük doğan bebeklerin 1/3 'nde ALP >1000 U/L değerinde bulunmuştur.Bu bebeklerin 18. ayda ölçülen boyları ile erken neonatal ALP değerleri arasında kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır (63). Kulkarni ve ark.'ları (69) 22 rahitisi preterm bebeği değerlendirdiklerinde ALP'nin rahitiste iyi bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Glass(70), Collenbach(71) ve ark.'ları 2-4 haftalar arasında preterm bebeklerde radyolojik bulgular öncesinde 750 ve 1000 U/L zeri ALP değerleri ağır osteopeninin göstergesi olarak tanımlamışlardır. Walters ve ark.'ları (72) 84 bebekte yaptıkları değerlendirmede 3 tanesinde rahitisin radyolojik değişiklerini saptamışlardır. Rahitisi olan fakat radyolojik bulgu olmayan 5 ocultta erişkin normal değerinin üst limitinden 2 kat yüksek plazma ALP düzeyi saptamışlardır. Bu 5 vakanının 3'nde diğer 3 raşitik vakadan daha yüksek ALP piki tespit etmişlerdir. Diğer yazarlar Lindroth ve ark'ları(73), Lyon ve ark.(74) ,Evans ve ark.(8) ve Pittard ve ark.(75) serum ALP düzeyi ile azalmış kemik mineralizasyonun derecesi arasında ilişki saptamamışlardır.

Yapılan çalışmalarda postkonsepsiyonel yaş ile ALP düzeyleri ilişkili olduğu saptanmıştır(41,72,73). Lucas ve ark'ları (10) beslenme rejimlerine dikkat etmeksizin alınan 857 pretemde, ALP düzeyi 1200 U/L zerindeki değerlerde, rahitisin radyolojik bulguları ile ilişki saptamışlardır. ALP değerleri >1200 U/L olanlarda, neonatal dönemde büyüme hızında farklılık olmadığı ama 9.ayda boylarının ortalama 1.3 cm, 18.ayda 1.6 cm daha kısa olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ALP, P ile SPA ile değerlendirilen BMC arasında anlamlı ilişki saptanmış ve ALP değerinin ancak kemik mineral içeriğindeki büyük değişiklerde anlamlı olabileceği gösterilmiştir (76).

Bizim alışmamızda ALP değerleri 0-10 ay arası kontrolde ortalama 284 U/L, maksimum 636 U/L olarak saptanmıştır.Hastanede yattıkları dönemde ise ortalama 314 U/L ,maksimum 905 U/L olarak saptanmıştır.Hiçbir hastamızda 1200 U/L zeirnde ALP değeri

saptanmamıştır. Grup I ve II arasında yapılan karşılaştırmada ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde belirtildiği gibi bu konuda farklı görüşler ve çalışma sonuçları mevcuttur.

Yakın zamana kadar prematüre bebeklere verilmesi gereken D vitamini dozu ve osteopenide oynadığı rol hakkında değişik görüşler vardı. 25 hidroksi vitamin D vucutta en bol dolaşan vitamin D metabolitidir ve genellikle D vitamini statüsünü yansıtır (38). Osteopenisi saptanan pretermlerde yapılan çalışmalarda 25 hidroksi vitamin D seviyesi normal, 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyi normal veya artmış bulunmuştur (6,7,11,13,15,33,77,78). McIntosh ve ark.(79) 1000 gr. altındaki radyolojik olarak rahitis gelişen 8 bebekte, 2000 IU/gün D vitamini 7. günden itibaren alırken, bakılan 25 hidroksi vitamin D düzeylerini normal veya yüksek saptamışlar ki buda D vitamininin osteopeni etyolojisinde rol oynamadığını gösterir. İki ayrı preterm grubuna 400-1000 IU/gün dozunda D vitamini verildiğinde kemik mineral dansitelerinde fark olmadığını gösteren çalışmalar vardır (7,34,35,36). Pretermlere verilen yüksek doz 2000 IU/gün D vitamininin osteopeni gelişimini engellemediği gösterilmiştir (8,11). Diğer bir çalışmada 400 IU/gün D vitamini alanlarda 25 hidroksi vitamin D düzeyi normal (68,80), 2000 IU/gün D vitamini alanlarda 25 hidroksi vitamin D düzeyi yüksek (8) saptanmıştır. 2000 gr altındaki bebeklerde D vitaminin hidroksilasyonu bozulduğu için rahitis gelişebileceğini bildiren çalışmalar vardır (81,82,83). Koo ve ark. (84) yaptıkları çalışmada yüksek Ca, P içeren formüle ile beslenmiş 62 prematüreyi 200,400,800 IU D vitamini alan 3 gruba ayırmış ve bu 3 grupta bakılan Ca, P, ALP, 25 hidroksivitamin D, 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri, tartı boy, baş çevresi arasında fark saptamamıştır.

Bizim çalışmamızda 0-10 ay arasında yapılan kontrol değerlendirilmesinde ortalama 640 IU/gün D vitamini alırken 25 hidroksi vitamin D düzeyleri ( $37.85 \pm 23.68$  ng/ml) normal sınırlarda saptanmıştır. Grup I ve II karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Amerikan Pediatri Akademisi çok düşük doğum ağırlıklı pretermlerde 400-

500 IU/gün D vitamini verilmesini önermektedir. Vakalarımızda ortalama 640 U/gün D vitamini kullanmalarını takiben yapılan BMD değerlendirilmesinde kontrol gruba göre farklılık göstermemesi bu miktarların kemik mineralizasyonu için yeterli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Salle ve ark.(67) yenidoğan döneminde ölçülen BMC ile doğum ağırlığı, boyu, vucut alanı, ve gestasyon yaşı arasında yüksek ilişki bulmuşlardır. Greer ve ark.(85) gestasyon yaşı ve vucüt ağırlığı ile doğumda ölçülen BMC arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.Pohlant ve ark.(86) AGA bebeklerde neonatal dönemlerde gestasyon yaşı ve vücut ağırlığı ile BMC arasında ilişki bulmuşlardır. Oral ve ark.(63) 6. ayda ölçülen BMC ile en kuvvetli ilişkiyi gestasyon yaşı arasında bulmuştur.Diğer çalışmalarda gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile BMC arasında pozitif ilişkiyi göstermiştir (7,13).

Rahitis ve generalize kemik demineralizasyonu prematüre bebeklerde literatürde belirtildiği gibi 3 aydan önce (65,69,79,82) veya 6 aydan önce görülür (69,81). Greer ve ark.(85) çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde 6. ayda yapılan ölçümlerde term bebeklerin ancak doğumdaki BMC düzeyini ulaşabileceklerini bildirmişlerdir. Lucas ve ark.(10) prematüre doğup kemik mineralizasyonu düşük olan bebeklerin 18. ayda hala yaşdaşlarının değerlerini yakalayamadıklarını bildirmişlerdir. Scanler ve ark.(52) ancak 2 yaşında yaşdaşları ile benzer mineralizasyona ulaşabileceklerini bildirmişlerdir . Kurl ve ark.(87) 33 haftadan önce doğan preterm bebeklerde ilk yıl içinde hızlı bir büyüme gösterebilirler ancak okul çağında bile normal kontrollere göre daha düşük BMD değeri gösterdiklerini bildirmiştir. Oral ve ark.(63) postnatal 6. ayda vakalarının 1/3'ünde kemik mineralizasyonunun geri kaldığını bildirmişlerdir. Wauben ve ark.(18) yaptığı çalışmada, 29-30 gestasyon haftasında doğmuş olan 37 preterm bebek 1 yıl süre ile izlenmiş ve bebeklerin düzeltilmiş 1 yaştaki antropometrik ölçümlerinin sağlıklı term bebeklerin normal büyüme persantilleri içinde olduğu,buna beslenme şeklinin etki etmediği gösterilmiştir. Ancak yine de son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada 28-31 gestasyon haftaları arasında doğmuş 37

preterm bebeğin 9-11 yaşlarına geldiklerinde antropometrik ölçümlerinin normal sağlıklı yaşıtları ile aynı değerlerde olduğu gösterilmiştir(36). Horsman ve ark.(34) beslenme şeklini tartışmaya katmadan 36 preterm ve 22 term bebeği post konsepsiyonel 65-100 haftalar arasında (yani düzeltilmiş 5-15 aylar arasında) karşılaştırdıklarında, pretermeleri yaklaşık 1 kg daha hafif ve ortalama 4 cm daha kısa bulmuşlardır.

Helin ve ark.(53) preterm olarak doğmuş çocukların yaşıtları term olarak doğmuş çocuklar ile karşılaştırıldığında, 4-16 yaşlara kadar daha düşük kemik mineral içeriğine sahip olduklarını ileri sürerken , Horsman ve ark(34) pretermelerin postkonsepsiyonel 40-60 haftalar arasında hızlı bir mineral depolanması ile bu açığı kapadıklarını iddia etmektedir.Yine Congdon ve ark.(88) 40 gestasyon haftasında pretermelerin , termlere göre yaklaşık 1 kilogram daha hafif ve 5 cm daha kısa olduklarını, ayrıca BMC'lerinin hala düşük olduğunu ,ancak 60 gestasyon haftasına gelindiğinde BMC'ler arasındaki açığın kapandığını belirtmektedirler.

Bizim çalışmamızda tüm vakalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BMD değerleri kontrol grubuna göre düşük olup istatikselsel olarak fark saptanmamıştır.Benzer şekilde istatikselsel olarak tartı boy ve baş çevreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Grup I ve II'deki vakaların tartı, boy, baş çevresi ve BMD değerleri karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.Fakat grup I'deki vakaların hastanede daha uzun süre yattığı ve zenginleştirilmiş mama alan olguların grup II' ye göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Gestasyon haftası 32 hafta ve altında ile düzeltilmiş yaşı 6 ayın altındaki olgular benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tartı, boy, baş çevresi ve BMD arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gestasyon haftası 32 hafta ve altında ile düzeltilmiş yaşı 3 ayın altındaki olgular benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tartı, boy, baş çevresi ve BMD arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gestasyon haftası 32 hafta ve altında ile 32 hafta üzerinde düzeltilmiş yaşı 6 ayın altındaki vakalar karşılaştırıldığında tartı, baş çevresi ve BMD arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Kontrol boyları arasında ise istatistiksel olarak sınırda anlamlılık vardı. Sonuç olarak çalışma grubumuzda term kontrol grubuna göre 3 ay altı, 6 ay altı ve 10 ay altında yaptığımız değerlendirmede osteopeni açısından fark saptanmamıştır. Aynı zamanda tartı, boy ve baş çevresi arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum hastanemizde prematüre takibinde başlanılan zenginleştirici formül kullanılması riskli pretermelerde Ca, P, ALP dengesinin yakından izlenilmesi, eksikliklerin özellikle P düşüklüğünün zamanında desteklenmesi ile erken dönemde term bebeklerin kemik mineralizasyonunu yakaladıklarını düşündürmüştür. 32 hafta altı ve üstündeki pretermelerinde aralarında fark bulunmamasının sebebi benzer şekilde açıklanabilir.

Intrauterin kemik mineralizasyon hızını yakalayacak kadar kalsiyum ve fosfor içermediği bilinen anne sütüne, bu minerallerin eklenmesi ile, kemik mineralizasyonun hızlandığı, hatta intrauterin değerleri yakaladığını bildiren çalışmalar vardır (43,47,68,89).

Aynı şekilde kalsiyum ve fosfor içeriği, term bebek mamalarına göre yüksek olduğu bilinen prematüre mamaların kullanımı da kemik gelişimini olumlu yönde etkilemektedir.(39,43,48)

Schanler ve ark.(52) göre anne sütü ile beslenen bebekler 2 yaşında formüle ile beslenen bebeklerin kemik mineral içeriklerini yakalamaktadırlar. Ayrıca Bishop ve ark.(5) göre pretermelerde erken dönemde kalsiyum ve fosfor eklenmiş anne sütü alımı ne kadar fazla ise, 5 yaşındaki kemik mineral içeriğinde o kadar yüksektir. Pettifor ve ark.(33) postnatal 3 ayda anne sütü alan pretermelerin anne sütü + güçlendirici alan pretermelerin BMC'lerini yakaladıklarını belirtirken, Gross ve ark.(45) anne sütü alan pretermelerin 44 postkonsepsiyonel haftada, güçlendirilmiş anne sütü veya preterm mama alan pretermelerin; yine postkonsepsiyonel 3 ayda yaşları term bebeklerin antropometrik değerlerini ve BMClerini yakaladıklarını bildirmişlerdir. Rubinacci ve ark.(51) göre ise preterm olarak

doğmuş 2 ay-12 yaş arasındaki çocuklar bakıldığında erken dönemdeki beslenmenin uzun dönemdeki BMC ye etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Nitekim, Backström ve ark(36) ortalama gestasyon haftası 30 olan 37 preterm bebeği D vitamini alımlarına (500 ve 1000 U/gün oral) ve anne sütüne kalsiyum ve fosfor eklenmesine göre( eklenmiş ve eklenmemiş) 4 gruba ayırarak postnatal 3 aylıkken radiustan SPA ile kemik mineral içeriğine (BMC), 9-11 yaşlar arasında da DEXA ile lomber spinal kemik mineral yoğunluğu BMD ve radial kemik mineral içeriğine bakmışlar. 3 aylıkdaki BMC ile 9-11 yaştaki radial BMC'yi tahmin etmenin mümkün olmadığını belirten yazarlar ayrıca erken dönemde D vitamin dozunu artırmakla kemik mineralizasyonunun artmadığını ve kalsiyum ,fosfor replasmanı ile erken dönemde kemik mineralizasyonu artsa bile uzun dönemde (olgular 9-11 yaşa geldiklerinde) bu etkinin ortadan kalktığını iddia etmektedirler. Prematüre osteopenisinin adolosan dönemde osteoporoz riskine, boy uzunluğuna ve kemik mineralizasyonuna etkisi bilinmemektedir(31).



## ÖZET

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak izlenen preterm yenidoğanlarda osteopeni sıklığını belirlemek ve mevcut protokolümüz çerçevesinde verdiğimiz desteğin (Ca, P ve D vitamini) prematüre osteopenisindeki etkinliğini değerlendirmek, kemik dansitometresi ile biyokimyasal tetkikler arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile planlanmıştır.

Çalışmaya alınan 40 vakanın osteopeni açısından değerlendirilmesinde, antropometrik ölçümler (tartı, boy, baş çevresi), biyokimyasal tetkikler (25 hidroksi vitamin D düzeyi) ve kemik dansitometresi ölçümü (Dual Enerji X-Ray Absorbtiyometri yöntemi ile) kullanıldı.

Çalışma materyelini gestasyon yaşı ort:  $31,5 \pm 2,6$  hafta (dağılım 26-35 hafta), tartıları ort:  $1560 \pm 586$  gr (dağılım 670-3000gr) olan 40 preterm oluşturdu. Vakaların 31 tanesi anne sütü (% 77,5 ), 9 tanesi anne sütü + formula (% 22,5) ile beslenmişti. Gestasyon yaşı < 32 hf olan 15 preterme zenginleştirilmiş anne sütü verilmiş, ortalama  $18,8 \pm 6$  günde başlanmış (dağılım 10-30 gün ) ve ortalama  $31 \pm 17$  gün (dağılım 10-60 ) devam edilmişti. Kliniğimizde < 1000 g. pretermlere 1.gün, diğer pretermlere 2.gün Ca, P, ALP düzeyi bakılarak sonuca göre parenteral suplementasyon yapılmaktadır. Fosfor düzeyi düşük bulunduğu zaman (P: < 4 mg/dl) oral fosfor solüsyonu ile destek yapılmaktadır. Ortalama 7-14. günlerde D vitamini oral (ortalama 600 IU/gün) verilmeye başlanmaktadır. Enteral anne sütü ile beslenme kg/50-100 ml miktara ulaşıncaya zenginleştirilme yapılmaktadır. Anne sütünü zenginleştirmenin amacı kalori artışı olmayıp Ca ve P'ü dengeli vermek ve protein düzeyini yükseltmektir.



Kırk preterm bebek postkonsepsiyonel düzeltilmiş yaşları ortalama  $5 \pm 3,1$  ay (dağılım 0-10 ay) iken prospektif olarak değerlendirildi. Tartıları ort  $6298 \pm 1998$  gr (dağılımı 2600-11.000gr) idi. Kontrolde 6 vaka anne sütü , 4 vaka formula, 30 vaka ise karışık beslenmekteydi. On vakada başın iki yandan basık olması (% 26,8 ) 6 vakada göğüs kafesinde düzlük (% 14,6) ve 11 vakada Charlie Chaplin ayağı (% 26,8 ) saptandı.

Kontrol grubunu oluşturan 26 vaka çalışma grup olgularına uyumlu yaşta term vakalardı.

Çalışma grubunda tüm vakalarda ortalama 12 günlük iken Ca, P, ALP düzeyleri ve postkonsepsiyonel düzeltilmiş 0-10 ay arası Ca ,P, ALP, 25 hidroksivitamin D düzeyleri ve kemik dansitometre tayinleri yapılmıştır.

Vaka grubu  $\leq 32$  hf ve  $> 32$  hf olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubunun tümü ve ayrıca  $\leq 32$  hf ve üstündeki preterm hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile kemik dansitometre değerleri yönünden de karşılaştırıldı. Ayrıca çalışma grubu kendi içinde (  $\leq 32$  hf ve üstü grup ) biyokimyasal değerler (Ca, P, ALP, 25 hidroksi vitamin D) yönünden karşılaştırıldı.

Çalışma grubumuzda 0-10 ay arasında bakılan Ca, P, ALP düzeyleri normal sınırlarda bulundu.  $32$  hf ve altı ile  $32$  hf üstündeki vakalar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Neonatoloji BD da yattıkları dönemde ortalama 12.günde bakılan serum P düzeyi 12 vakada düşük ( $<4$  mg/dl) bulunmuştur. Bu vakalar uygun yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMD değerleri düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç ünite de uygulanan Ca, P, D vitamini suplementasyon protokolü ve anne sütünün zenginleştirme uygulaması sonucu kemik mineralizasyonunun erken dönem de tamamlandığı şeklinde yorumlanmıştır. Fosfor düşüklüğü gösteren osteopeni açısından riskli  $< 32$  hf preterm olgular postkonsepsiyonel düzeltilmiş yaş ile 1-10 ay arası dağılım gösteren belli postnatal yaşa geldiklerinde 25 hidroksivitamin- D ve BMD'leri bakılmıştır. Resrospektif yapılan bu çalışmada hipofosfateminin belirlendiği dönemde BMD

ve 25 hidroksi vitamin-D düzeyi bakılabilseydi osteopeni yönünden destekleyen sonuçlar alınabilirdi diye düşünülmüştür. Osteopenide sadece P düşüklüğü biyokimyasal yönüyle tanıyı destekleyen bir sonuç olarak düşünülmektedir. Fakat istenen BMD ve 25 hidroksivitamin-D sonuçlarının da beraber değerlendirilmesidir. Prospektif, doğumdan sonra osteopeni riskinin yüksek olduğu 6-8 haftalara kadar Ca, P, ALP ve 25 hidroksivitamin-D ve BMD nin longitudinal izlemiyle yapılacak çalışmanın sonuçları daha yol gösterici olacaktır.

Osteopeninin en sık 2-4 aylar arasında biyokimyasal ve kemik dansitometresi değerleri ile belirleneceği bildirilmektedir. Osteopeni sıklığının  $\leq 1500$ gr %20-32 oranında ve  $< 1000$  gr. %50-60 oranlarına yükseldiği bilinen bir durumdur. Çalışma grubunda  $\leq 1500$ gr 19 olgunun ve  $\leq 1000$ gr 4 olgunun ve özellikle hipofosfatemik (P: $< 4$  mg/dl) grup içinde  $\leq 1500$ gr 12 olgunun ve  $\leq 1000$ gr 5 olgunun olmalarına karşın ortalama  $5 \pm 3,1$  ay yaşa geldiklerinde osteopeninin saptanmamış olması (biyokimyasal, hormonal ve dansitometre ile) uygun zamanda yeterli Ca ve P suplemantasyonunun ve zenginleştirmenin uygulanması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ortalama 12. günde hipofosfatemisi saptanıp suplemantasyon yapılan olgularda prospektif BMD-BMC ve 25 hidroksi vitamin D düzeyi bakılması durumunda farklı sonuç alınabilirdi diye düşünülmüştür. Çalışmanın prospektif değil de retrospektif yapılması bu konuda yorumu güçleştirmektedir. Hipofosfatemi kötü kemik mineralizasyonunun erken bulgusu olarak ele alınabilir. Ca ve P suplemantasyonu yanında anne sütünün zenginleştirilmesinin olaya katkısı tartışmaya açıktır. Çünkü zenginleştirme yapılmayan benzer grupla karşılaştırma yapılamamıştır.

#### **Çalışmamızda:**

- Prematüre bebekler (32 hafta ve altı ile üstündeki) kontrol term yenidoğanlarla BMD ve BMC yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark olmadığı görülmüştür. Prematüre bebeklerin düzeltilmiş yaşları 0-10 ay arasında iken term bebekler ile benzer kemik mineralizasyonuna ulaştıkları saptanmıştır.

- Prematüre osteopenisi açısından 0-10 ay arasında yapılan değerlendirmede özellikle riskli kabul edilen 32 hafta altı prematüre bebekler ile 32 hafta üzerindeki bebekler karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı görülmüştür.
- Fosfor seviyesi 1-3. haftalar arasında iken düşük saptanan prematüre bebekler kemik mineralizasyonu açısından düzeltilmiş ortalama 1-3.8'inci ay arasında değerlendirildiğinde term bebeklerle benzer sonuçlara ulaştığı görülmüştür. Erken belirlenen fosfor düşüklüğünün fosfor solusyonu ile suplementasyonu ve zenginleştirici mamaların kullanılmasının erken dönemdeki kemik mineralizasyonunu pozitif etkilediği şeklinde yorumlanmıştır.
- Ortalama 600 IU/gün D vitamini alan pretermelerde 25 hidroksi vitamin D düzeyleri normal saptandı. Bu sonuç çalışma grubumuzda 600 IU/gün D vitaminin verilmesinin kemik mineralizasyonu açısından yeterli olduğunu düşündürmüştür.
- Çalışma grubumuzda ALP değerleri 0-10 ay arası kontrolde ortalama 284 U/L maksimum 636 U/L ve serviste yattıkları dönemde ortalama 314 U/L maksimum 905 U/L bulunmuştur. Literatürde bu değerlerin genelde 1200 U/L nin üstünde olması osteopeni lehine yorumlanmaktadır. Bu konuda farklı çalışma sonuçları mevcut olup tartışma devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. James JR, Congdon PJ, Trusett J, Horsman A, Arthur R. Osteopenia of prematurity. *Arch Dis Child* 1986; 61:871-76.
2. Bishop NJ, King FJ, Lucas A. Increased bone mineral content of preterm infants fed with a nutrient enriched formula after discharge from hospital. *Arch Dis Child* 1993; 68:573-8.
3. Rubin P.L. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds.) *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp:1189-1206.
4. Tshukhara H, Sudo M, Umezaki M, Fujii Y, Kuriyama M, Yamamoto K, Ishii Y. Measurement of lumbar spinal bone mineral density in preterm infants by dual energy X ray absorptiometry. *Biol Neonate* 1993; 64:96-103.
5. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr* 1996; 85:230-6.
6. Demaniris S, Minouni FB, and Tsang RC. Metabolic and endocrine disorders; disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 6th ed., Fanaroff AA, Martin RJ, eds. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997, pp:1463-76.

7. Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity. The cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980; 96:528-34.
  
8. Evans JR, Allen AC, Stinson DA, Hamilton DC, Brown J, Vincer MJ, Raad MA, Gundberg CM, Cole DEC. Effect of high -dose vitamin D supplementantation on radiographically detectable bone disease of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1989; 115:779-86.
  
9. Lyon AJ, Hawkes DJ, Doran M, McIntosh N, Chan F. Bone mineralisation in preterm infants measured by dual energy radiographic densitometry. *Arch Dis Child* 1989; 64:919-23.
  
10. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64:902-9.
  
11. Koo WWK, Steichen JJ. Osteopenia and rickets of prematurity. In *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed., Polin RA and Fox WW, eds. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp: 2335-49.
  
12. Pittard WB, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal change in the bone mineral content of term and premature infants. *Arch Dis Child* 1990; 144:36-40.
  
13. Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC. Bone mineral content in term and preterm appropriate- for-gestational-age infants. *J Pediatr* 1979; 95:1037-42.

14. Alpay F, Unay B, Akın R, İnanç N, Özcan O, Gökçay E. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in preterm infants fed human milk or formula. *Eur J Pediatr* 1998; 157:505-7.
15. Rennie JM, Robertson NCR .In Robertson NCR eds. *Textbook of neonatology* 3rd ed.Churchill-Livingstone:Edinburgh 1999, pp:1002-8.
16. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, James J. Osteopenia in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1989; 64:485-8.
17. Connie Rusk, RNC, MS, NNP. Rickets screening in the preterm infant. *Neonatal Network* 1998; 17:55-7.
18. Wauben IPM, Atkinson SA, Shah JK. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mothers's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr* 1998; 87:780-5.
19. Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:839-44.
20. Health and Public Policy Committee, American Collage of Physicians. Radiologic methods to evaluate bone mineral content. *Ann Intern Medicin* 1984; 100:908-11.
21. Brailon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, Delmas DD, Meunier PJ. Dual Energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newbornes: Valiation of the technique. *Pediatr Res* 1992; 32:77-80..

22. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children:Correlations with growth parameters. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:1330-3.
23. Barness L.A., Curran JS. Nutrition. In Nelson Textbook of Pediatrics , 15th ed., Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds., Philadelphia: WB Saunders Company, 1996, pp:179-83.
24. Robins SL, Kumar V. Basic Pathology Ankara 4th ed.Güneş Kitabevi, 1990, pp:914-5.
25. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Osteoporoz sempozyumu İstanbul 26 Şubat 1999, 9-15.
26. Blackburn ST, Loper DL. Maternal, Fetal and Neonatal Physiology: A Clinical Perspective. Philadelphia: WB Saunders Company 1992,pp:614-35.
27. Tsang RC. Calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In Fetal and Neonatal Physiology,3rd ed., Polin RA and Fox WW,eds. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp:2287-334 .
28. Rowe JC, Carey DE. Phosphorus deficiency syndrome in very low birth weight infants. Pediatr Clin North Americ 1987; 34:997-1014 .
29. Andreoli T, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine,2nd ed. WB Saunders Company, 1990, pp:754-65.

30. Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen P, Tsang RC. Bone mineral content and serum 25- hydroxyvitamin D concentration in breast- fed infants with and without supplemental without vitamin D. *J Pediatr* 1981; 98:696-701.
31. Tekinalp G, Yiğit Ş. Prematüre beslenmesinde kalsiyum, fosfor ve D vitamini-Prematüre osteopenisi. Oran O, Yurdakök M.(eds). Ankara Güneş Kitabevi. 1996,pp:114-9.
32. Atkinson SA. Calcium and phosphorus needs of premature infants. *Nutrition* 1994; 10:66-8.
33. Pettifor JM, Rajah R, Venter A, Moodley GP, Opperman L, Cavaleros M, Ross FP. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 8:217-24.
34. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child* 1989; 64:1579-86.
35. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral accretion rate and calcium intake in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64:910-8.
36. Backström MC, Maki R, Kuuswla AL, Sievanen H, Koivisto AM, Koskinen M, Ikonen RS, Maki M. The long term effect of early mineral, vitamin D and breast milk intake on bone mineral status in 9-to 11-year-old children born prematurely. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:575-82.



37. Berseth C.L. and Abrams A.S. Special Gastrointestinal Concerns. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds.) *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp:1189-1206.
38. Greer FR. Osteopenia of prematurity. *Ann Rev of Nutr* 1994; 14:169-185.
39. Venkataraman PS, Blick KE. Effect of mineral supplementation of human milk on bone mineral content and trace element metabolism. *J Pediatr* 1988; 113:220-4.
40. Rowe J, Rwe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, Phillips A, Ratye J. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: Evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 1984; 104:11217.
41. Kovar I, Mayne P, and Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity. A screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet* 1982; 1(8267):308-10.
42. Kruse K. Disorders of Calcium and Bone Metabolism. In Brook CG, eds. 3rd ed. *Clinical Paediatric Endocrinology*, 1995, pp:735-778 .
43. Chan GM, Mileur L, Hansen JW. Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants. *J Pediatr* 1988; 113:225-9 .
44. Greer FR, McCormick A. Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. *J Pediatr* 1998; 112:961-9.
45. Gross S. Bone mineralization in preterm infants fed human milk with and without mineral supplementation. *J Pediatr* 1987; 111:450-8.

46. Wauben IPM, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short-term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:465-72.
47. Chan GM. Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different formulas or human milk. *J Pediatr* 1993; 123:439-43.
48. Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, Embleton N, Faulkner K, Wells JC, Rawlings DC. Feeding preterm infants after hospital discharge: Effect of diet on body composition. *Pediatr Res* 1999; 46:461-64.
49. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan G M. Effect of physical activity on bone mineralisation in preterm infants. *J Pediatr* 1995; 127:620-25.
50. Congden PJ, Horsman A, Ryan S W, Truscott J G, Durward H . Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arc Dis Child* 1990; 65:1038-1042 .
51. Rubinacci A, Sirtori P, Moro G, Galli L, Minoli I, Tessari. Is there an impact of birth weight and early life nutrition on bone mineral content in preterm born infants and children? *Acta Paediatr* 1993; 82:711-3.
52. Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res* 1992; 31:583-6.
53. Helin I, Landin LA, Nilsson E. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:264-7.

54. Crofton PM, Shrivastava A, Wade JC. Bone and collagen markers in preterm infants: relationship with growth and bone mineral content over the first 10 weeks of life. *Pediatr Res* 1999; 46:581-7.
55. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Paediatr* 1993; 82:709-10.
56. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:839-45.
57. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Curtis MD. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:184-190.
58. Jergas M, Glüer: Assessment of fracture risk by bone density measurements. *Semin Nuclear Med*, 1997; 3:261-75.
59. Barone AM. Blood chemistries/Body fluids. In Barone AM. *The Harriet Lane Handbook* 14th ed., Mosby-Year book, 1996, pp:115-127.
60. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *New Eng J Med* 1991; 324 :1105-1109.

61. Greer FR, McCormick A. Bone growth with low bone mineral content in VLWB premature infants. *Pediatr Res* 1986; 20:925-8.
62. Ryan S. Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn. *Arch Dis Child* 1996; 74:F145-F148.
63. Oral R, Kltrsoy N, Akıs M, ztrk C, Tansuğ N. Prematüre bebeklerde kemik mineralizasyonu ve kalsiyum ve fosfor metabolizması. *Klinik Bilimler* 1998; 4:578-589.
64. Salle BL, Senterre J, Glorieux FH, Delvin EE, Pulat G. Vitamin D metabolism in preterm infants. *Biol Neonate* 1987; 52:119-130.
65. Steichen JJ, Tsang RC, Greer Fr, Ho M, Hug G. Elevated serum 1.25 dihydroxi vitamin D concentrations in rickets of very-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981; 99:293-8.
66. Cooke RJ. Rickets in a very low birth weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:397-9 .

67. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Munier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborn and infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:953-8.
68. Aiken CGA, Sherwood RA., Lenney W. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Ann Clin Biochem* 1993; 30:469-75.
69. Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG, Sheehan MB, Callenbach JC . Rickets in a very low birth- weight infant. *J Pediatr* 1980; 96:249-252.
70. Glass EJ, Hume R, Hendry GMA, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity rickets prematurity. *Arch Dis Child* 1982; 57:373-76.
71. Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, Hall RT. Etiologic factors of rickets in a very low birth- weight infant. *J Pediatr* 1981; 98:800-5.
72. Walters EG, Murphy JF, Henry P, Gray OP, Helder D. Plasma alkaline phosphatase activity and its relation to rickets in preterm infants. *Ann Clin Biochem* 1986; 23:652-56.

73. Lindroth M, Westgren U, Laurin S. Rickets in very low- birth- weight infant. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:927-31.
74. Lyon AJ, , McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely very low- birth- weight infants. *Pediatr Radiol* 1987; 17:56-8.
75. 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.
76. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, James J. Phosphate alkaline phosphatase and bone mineralisation in preterm neonates. *Acta Paediatr* 1993; 82:518-21.
77. Greer FR, Steichen JJ, Tsang RC. Calcium and phosphate supplements in breast milk related rickets. *Am J Dis Child* 1982 ; 136:581-3.
78. Rowe JC, Wood DH, Rowe DW, Raisz LG. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med* 1979; 300:293-6.

79. McIntosh N, Livesney A, Brooke AG. Plasma 25- hydroxyvitamin D rickets in infants of extremely low- birth- weight. Arch Dis Child 1982; 57:848-50.
80. Koo WWK, Sherman R, Succop P, Oestreich AE, Tsang RC. Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. J Bone Miner Res 1995; 3:193-7.
81. Seino Y, Ishii T, Shimotsuji T, Ishida M, Yabuuchi H. Plasma active vitamin D concentration in low birth weight infants with rickets and its response to vitamin D treatment. Arch Dis Child 1981; 56:628-32.
82. Hoff N, Haddad J, Teitelbaum S, McAlister W, Hilman LS. Serum concentration of 25- hydroxyvitamin D in rickets extremely premature infants. J Pediatr 1979; 94:460-6.
83. Walters EG, Murphy JF, Brown RJ, Woodhead JS, Gray OP. Vitamin D metabolism in rachitic preterm infants. Lancet 1983; 629.
84. Koo WWK, Krug-Wispe S, Neylan M, Succop P, Oestreich A.E, Tsang RC. Effect of three levels of vitamin D intake in preterm infants receiving high mineral- containing milk J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:182-9.

85. Greer FR. Determination of radial BMC in LBW infants by photon absorbtometry. J Pediatr 1988; 113:213-9.
86. Pohlant F, Mathers N. BMC of AGA and SGA preterm and term newborn infants. Acta Paediatr Scand 1989; 78:835-9.
87. Kurl S, Heinomen K, Lansimies E, Launiala K. Lumbar spine BMD in prematurely born children measured by DEXA at the age of 5-7 years. Prenatal Neonatal Med 1996; 1:16.
88. Cogdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H. Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. Arch Dis Child 1990; 65:1038-42.
89. Greer FR, McCormick A. Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. J Pediatr 1998; 112:961-9.