



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

PREMATÜRE OSTEOPENİSİNDE KANTİTATİF  
USG İLE BELİRLENEN KEMİK MİNERAL  
YOĞUNLUĞU İLE KEMİK DÖNGÜSÜ  
BELİRLEYİCİLERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SALİM KÜÇÜK

KAYSERİ 2008



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

PREMATÜRE OSTEOPENİSİNDE KANTİTATİF  
USG İLE BELİRLENEN KEMİK MİNERAL  
YOĞUNLUĞU İLE KEMİK DÖNGÜSÜ  
BELİRLEYİCİLERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SALİM KÜÇÜK

Danışman  
Prof. Dr. MUSTAFA KENDİRCİ

KAYSERİ-2008

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLİSTESİ.....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
PREMATÜRE TANIMI.....	3
PREMATÜRE OSTEOPENİSİ.....	4
PATO FİZYOLOJİ .....	4
RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
İNCELEME VE TAKİP .....	12
BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLER.....	12
RADYOLOJİK ARAŞTIRMALAR .....	16
TEDAVİ VE ÖNLEYİCİ YAKLAŞIM .....	23
<b>HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>50</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>55</b>

## KISALTMALAR

<b>1.25DOHD</b>	: 1.25 dihidroksi D vitamini
<b>25OHD</b>	: 25 Hidroksi D vitamini
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>ÇDDA</b>	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>DDA</b>	: Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DPr</b>	: Deoksipiridinolin
<b>DEXA</b>	: Dual Energy X-ray Absorptiometri
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>HP</b>	: Hidroksipirolin
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
<b>ICTP</b>	: Tip 1 Kollajen Karboksiterminal Telopektidi
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>KMİ</b>	: Kemik Mineral İçeriği
<b>K-ALP</b>	: Kemik Özgü Alkalen Fosfataz
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>OK</b>	: Osteokalsin
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PICP</b>	: Tip I Prokollajen Karboksiterminal Propektidi
<b>P3NP</b>	: Tip III prokollajen Aminoterminal Propektidi
<b>PINP</b>	: Tip 1 Prokollajen Aminoterminal Propektidi
<b>Pr</b>	: Piridinolin
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>SOS</b>	: Ses Hızı
<b>SPA</b>	: Single Photon Absorptiometri
<b>QCT</b>	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1:</b> Prematüre osteopenisinin tanısında biyokimyasal parametreler.....	13
<b>Tablo 4.1:</b> Hasta ve kontrol grubunun ağırlık, boy ve baş çevresi dağılımı.....	30
<b>Tablo 4.2:</b> Hasta grubunun ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda biyokimyasal değerleri ve kemik SOS değerleri.....	30
<b>Tablo 4.3:</b> Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri ve kemik SOS değerleri.....	31
<b>Tablo 4.4:</b> Hasta grubunda ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda ölçülen idrar Pr ve DPr değerleri.....	31
<b>Tablo 4.5:</b> Hasta bebekler 40 haftayı doldurdıklarında ve kontrol grubundaki bebeklerde ölçülen idrar Pr ve DPr değerleri.....	32
<b>Ek tablo 1:</b> Prematüre bebeklerin ilk hafta içindeki ve 40 hafta dolduğundaki vücut ölçümleri.....	50
<b>Ek tablo 2:</b> Prematüre bebeklerde ilk hafta içindeki laboratuvar bulguları ve SOS değerleri.....	51
<b>Ek tablo 3:</b> Prematüre bebeklerin 40 hafta dolduğundaki laboratuvar bulguları ve SOS değerleri.....	52
<b>Ek tablo 4:</b> Kontrol grubunun vücut ölçümleri.....	53
<b>Ek tablo 5:</b> Kontrol grubunun laboratuvar bulguları ve SOS değerleri.....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Şekil 2.1:</b> Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı .....	<b>19</b>
<b>Şekil 2.2:</b> Sunlight Omnisense tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin şematize edilmesi .....	<b>21</b>
<b>Şekil 2.3:</b> Sunlight Omnisense Premier ile yapılan bir incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü.....	<b>22</b>
<b>Şekil 3.1:</b> HPLC cihazında elde edilen Pr ve DPr pikleri.....	<b>27</b>
<b>Şekil 3.2:</b> Sunlight Omnisense Premier ile kemik SOS ölçümü.....	<b>28</b>
<b>Şekil 4.1:</b> Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin gebelik haftaları ile kemik SOS değeri arasında pozitif korelasyon.....	<b>32</b>
<b>Şekil 4.2:</b> Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin serum ALP aktiviteleri ile kemik SOS değeri arasında negatif korelasyon.....	<b>33</b>
<b>Şekil 4.3:</b> Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin serum Mg düzeyleri ile kemik SOS değeri arasında negatif korelasyon.....	<b>33</b>

## ÖZET

**Amaç:** Prematüre osteopenisi prematüre doğumun bir komplikasyonudur. Osteopeninin erken tanısı ve hızlı tedavisi, yüksek riskli prematüreler için oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı; prematüre osteopenisinin belirlenmesinde kantitatif ultrasonografi (USG) ile belirlenen kemik mineral yoğunluğunun (KMY) biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılmasıdır

**Hastalar ve Metot:** Bu çalışmaya, yenidoğan ünitesinde takip edilen gebelik yaşı 34 haftanın altında olan 30 prematüre ve 25 sağlıklı matür bebek dahil edildi. Prematüre bebeklerde doğum sonu ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda, matür sağlıklı bebeklerde ise doğum sonrası ilk hafta içinde serum kalsiyum(Ca), fosfor (P) düzeyleri, alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi, plazma 25 hidroksi D vitamini (25OHD) düzeyleri ile sabah spot idrarda piridinolin(Pr) ve deoksi piridinolin (DPr) atılımları değerlendirildi. Kantitatif USG (Omnisense 7000P cihazı) ile sağ orta tibiadan kemik ses hızı (SOS) ölçüldü.

**Bulgular:** Prematüre bebeklerde doğum sonu ilk hafta içinde ve 40 hafta doğduğunda ölçülen serum P, Mg, 25OHD düzeyleri, SOS değerleri, idrar Pr ve DPr atılımları benzer ( $p > 0.05$ ); ilk hafta içindeki serum Ca ve ALP düzeyleri ise 40 hafta dolduğunda ölçülene göre daha düşüktü ( 8,6 - 9,8 mg/dl; 172 - 348 U/L,  $p < 0.001$ ). Prematüre bebekler 40 haftayı doldurduğunda ölçülen serum Ca, P düzeyleri ve idrarla DPr atılımları matür sağlıklı bebeklerle benzerdi ( $p > 0.05$ ). Prematür bebekler 40 haftayı doldurduğunda bakılan serum Mg düzeyleri (0,94 - 0,84 mmol/L,  $p < 0.01$ ), ALP aktiviteleri (348 - 201 U/L,  $p < 0.01$ ) ve plazma 25OHD düzeyleri (23,7 - 13,8 µg/L,  $p < 0,05$  ); idrar ile Pr atılımları ( $559 \pm 316$  -  $359 \pm 128$  nmol/mmol kreatinin;  $n=20$ ;  $p < 0,01$ ) matür sağlıklı bebeklere göre daha yüksekti. Prematüre bebekler 40 haftayı doldurduklarında ölçülen kemik SOS değeri sağlıklı matür bebeklerden daha düşük bulundu ( $2930 \pm 144,5$  ve  $3017 \pm 107,8$  m/sn;  $p < 0,05$ ).

Tüm bebeklerde ölçülen kemik SOS değerleri ile ALP aktiviteleri (n: 55, r: 0.31; p< 0,05) ve Mg düzeyleri (n: 55, r: 0.48; p< 0,01) arasında negatif; gebelik haftaları ile pozitif korelasyon (n: 55, r: 0.31; p< 0,05) tespit edildi.

**Sonuç:** Prematür bebeklerin osteopenisini değerlendirmede kantitatif USG kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Prematürelere 40 haftayı doldurduğunda ölçülen kemik SOS değerlerinin matür sağlıklı bebek değerlerine ulaşamadığı, kemik SOS değerleri ile ALP, Mg düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Kantitatif ultrasonografi, magnezyum, prematürite osteopenisi, piridinolin, deokspiridinolin



# **Comparison of bone mineral density determined by quantitative ultrasound with bone turnover parameters in preterm osteopenia.**

## **ABSTRACT**

**Purpose:** Prematurity osteopenia is a complication of preterm birth. Early detection by vigorous monitoring of bone homeostasis and prompt treatment of osteopenia are warranted in these high-risk infants. The aim of this article is to compare the bone mineral density measured by quantitative ultrasound (QUS) and biochemical parameters in premature infants.

**Patients and Methods:** We prospectively studied 30 preterm infants of gestational age below 34 weeks and 25 mature control infants from a neonatal follow-up clinic. The right tibial speed of sound (SOS) was measured by QUS (by Omnisense 7000P scanner) at the first postnatal week and at term – corrected age in premature infants and within the first week in full-term control infants. At the same time, serum Ca, P, Mg, ALP and plasma 25-hydroxyvitamin D activity and also pyridinoline (Pyd) and deoxypyridinoline (D-Pyd) of excretion in the urine of these infants were measured.

**Results:** Bone SOS values, serum P, Mg, plasma 25-hydroxyvitamin D activity, urine Pyd and D-Pyd of excretion were similar in the term –corrected age and first postnatal week of the preterm infants ( $p > 0,05$ ). The serum Ca and ALP values were significantly higher at the term-corrected age than at the first week after delivery (respectively, 8,6 vs. 9,8 mg/dl and 172 vs. 348 U/L;  $p < 0,001$ ). Serum Ca, P and urine D-Pyd values were similar in the term –corrected age infants and term-matched controls ( $p > 0,05$ ). Serum Mg values (0,94 vs. 0,84 mmol/ L,  $p < 0,01$ ), ALP activity (348 vs. 201 U/L,  $p < 0,01$ ), plasma 25OHD values (23,7 vs. 13,8  $\mu\text{g/L}$ ,  $p < 0,05$ ) and urine Pyd excretion ( $559 \pm 316$  vs.  $359 \pm 128$  nmol/mmol kreatinin;  $n=20$ ;  $p < 0,01$ ) were significantly higher in infants at the term-corrected age infants than term-

matched controls, but D-Pyd excretion was not. Although, bone SOS values of the infants at term-corrected ages were lower than the term-matched controls ( $2930 \pm 144,5$  vs.  $3017 \pm 107,8$ ;  $p < 0,05$ ). An inverse correlations were found between ALP (n: 55, r: 0.31; p: 0,018), and Mg (n: 55, r: 0.48;  $p < 0,01$ ) levels and bone SOS values in preterm infants. A positive correlation was found between gestational weeks (n: 55, r: 0.31; p: 0,02) and bone SOS values.

**Conclusion:** Quantitative USG is an easy to use and inexpensive tool for assessing BMD in preterm neonates. Bone density of preterm infants at term-corrected age was lower than those term-matched controls. Bone SOS values were correlated to serum ALP and Mg levels.

**Key-words:** Magnesium, osteopenia of prematurity, quantitative ultrasound, pyridinoline, deoxypyridinoline.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan Ünitelerinde bakım kalitesindeki ilerlemelere paralel olarak, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaşama şansı da artmakta, dolayısı ile prematüre osteopenisi görülme sıklığı da artmaktadır. Prematüre osteopenisinde temel sorun kalsiyum ve fosfor yetersizliğidir. Klinik bulgular, subklinik tablodan, patolojik olmayan kırıklara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Geniş ön fontanel, kraniotabes varlığı, el bileklerinde ve kostokondral eklemlerde genişleme, uzun kemiklerde kırık, kostalarda yumuşama veya kırığa bağlı solunum yetmezliği, lineer büyümede ve diş gelişiminde gecikme gibi birçok bulgu görülebilir. Klinik bulgular 6-12. haftalarda gözlenir. Ancak bu dönemde yakalanıldığında geç kalınmış olunur. Biyokimyasal tetkiklerin sonuçları da prematüre osteopenisi için yüksek oranda özgül ve duyarlı değildir (1).

Serum ALP aktivitesi, kemik yapımını gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Konsantrasyonu artmış kemik hücresel aktivitesi ile yükselmektedir. Backström ve ark (2), serum ALP değerinin 900 U/L'den yüksek olmasının KMY düşüklük ile ilişkili olduğunu, duyarlılığın %88 ve özgüllüğün %71 olduğunu belirtmişlerdir. Serum inorganik P düzeyinin 5,5 mg/dl'den düşük olmasının da düşük KMY ile ilişkili olduğunu,duyarlılığının %96 ve özgüllüğünün %50 olduğunu rapor etmişlerdir.

Kemik matriksini oluşturan kollajen, temel olarak iki tip indirgenemeyen piridinyum çapraz bağı bulundurmaktadır. Pr ve DPr çapraz bağlarıdır. Pr ve DPr kemik doku dışındaki diğer dokularda bulunsalar da ana kaynak iskelet sistemidir.

Bugün için bunlar, kemik yıkımının değerlendirilmesinde en iyi belirleyiciler olarak kabul edilmektedir (3). Tsukahara ve ark (4), prematüre bebeklerin postnatal 30. gündeki idrar Pr ve DPr atılımlarının 7. günden itibaren belirgin şekilde fazla olduğunu göstermişler ve prematüre osteopenisinde nedenin artmış kemik yıkımına olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kemik döngüsüne ait bozuklukların saptanmasında pratik, invaziv olmayan ve özgül ölçüm metotları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Prematür osteopenisinin tanısında kantitatif USG yeni bir metottur. Kantitatif USG kemik sağlığının değerlendirilmesi için ilk kez 1984 yılında, düşük maliyetli, iyonize olmayan ve taşınabilir bir metot olarak geliştirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar da prematüre bebeklerde KMY'nin saptanmasında başarılı bir metot olduğunu göstermiştir (5-14).

Prematüre osteopenisi, günümüzde hala etiyoloji, tanı ve tedavi açısından netlik kazanmamış, karşıt fikir ve tartışmaların yoğun olduğu bir konudur. Bu çalışmada, kantitatif USG ile KMY ölçülerek, bunun biyokimyasal parametrelerden serum Ca, P, Mg, ALP aktivitesi, 25OHD, idrar Pr ve DPr atılımı ile karşılaştırılması amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PREMATÜRE TANIMI**

Normal bir gebelik süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Matür ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. 38 gebelik haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır (15).

Dünya sağlık örgütünün tanımına göre, son adet tarihinden itibaren 37 gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara “prematüre doğum” adı verilmektedir. Prematüre bebekler gebelik yaşına ve doğum kilosuna göre sınıflandırılmıştır. Gebelik haftasına göre, 36 hafta ve üzerinde olanlara sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24-31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilmektedir. Doğum kilosuna göre ise 2500 -1501 gr arası doğan prematüreler düşük doğum ağırlıklı (DDA) prematüre, 1500 -1001 gr arası doğan prematüreler ÇDDA prematüre, 1000gr ve altında doğan prematüreler ise çok çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olarak adlandırılmaktadır (15, 16).

## **2.2. PREMATÜRE OSTEOPENİSİ**

Prematüre yenidoğanda görülen, gebelik yaşı veya vücut ağırlığı benzer prematürelere göre kemik mineral içeriğinin (KMİ) azalması durumuna prematüre osteopenisi denir (1).

### **2.2.1. PATOFİZYOLOJİ**

#### **2.2.1.1. Fetal Kemik Gelişimi**

İskelet gelişimi, embriyonik hayatın erken dönemlerinde başlar ve tüm fetal hayat, süt çocukluğu ve çocukluk dönemi boyunca devam eder.

Kemik mezodermden farklılaşarak oluşur. Kemik gelişimi iki fazdan meydana gelir:

1- Enkondral kemikleşme: Fetusta enkondral kemikleşme 56. 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 yenilerek, yerine kemik doku yapılır. Bu işlem kemiğin gövde 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; kalsiyumu düzenleyen hormonlar (Paratiroid hormon, D vitamini, kalsitonin), büyümeyi düzenleyen hormonlar (büyüme hormonu, insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve seks steroidleri) ve dolaşımdaki büyüme faktörleri (somatomedin, insülin, epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) tarafından sağlanır (19).

İskelet gelişiminin ve mineralizasyonunun önemli kısmı fetal yaşamın son trimestirinde 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 içeriğinde azalma ile sağlanabilir ki, bunun sonucunda osteopeni gelişebilir.

Dolayısıyla, postnatal olduğu kadar prenatal uygun mineral desteği de (özellikle 3. trimestirdeki kritik dönem) normal kemik mineralizasyonu ve mineral dengesini sağlamak için gereklidir (17-20)

Prematüre bebekler, özellikle Ca ve P olmak üzere gittikçe artan mineral yetersizliği yaşarlar. Çünkü doğum sonu yetersiz mineral desteğine sahip olmalarının yanında, son trimestirde yaşanan mineral birikimini kaçıırırlar. İkincil olarak da mineral alımında azalma ve daha az olmak üzere anormal mineral emilimi veya atılımından etkilenirler (19).

### **2.2.1.2. Hamilelik Boyunca Mineral Dengesi**

İnsanlardaki longitudinal çalışmalar maternal total Ca konsantrasyonun gebelikte %5-6 oranında azaldığını, 3. trimestirde minimum seviyesine inip, sonra yavaşça yükseldiğini göstermiştir. Serum albümini de buna paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, maternal serum iyonize Ca ve P yoğunlukları gebelik sırasında maternal mineral dengesinin iyi korunduğunu gösterir şekilde sabittir. Fetusta iyonize ve total Ca ve P seviyeleri maternal düzeyin %20 üstündedir (19, 21, 22).

Hamilelik boyunca olan mineral dengesi çok iyi tanımlanmamıştır. Plasental ya da bağımsız fetal homeostatik mekanizmalar, fetusu maternal Ca durumundaki değişikliklerden korumak içindir (17). Maternal Ca ve iskelet metabolizmasındaki ve maternal mineral gereksinimindeki değişiklikler, fetusun Ca ve P ihtiyacına göre değişkendir. Anne, artmış mineral ihtiyacının bir kısmını gebeliği sırasındaki artmış intestinal Ca emilimi ve maternal iskelet sistemindeki minerallerin artmış mobilizasyonu ile kompanze edebilir (20). Muhtemelen; plasenta ve fetusun artmış mineral ihtiyacını karşılamak için gebelikte plazma Ca konsantrasyonu düşmekte ve bu da renal l-alfa hidroksilaz aktivitesini stimüle etmektedir ve sekonder olarak 1.25 hidroksi D vitamini (1.25DOHD) plazma konsantrasyonu artmaktadır. Sonrasında intestinal Ca emilimi ve kemik döngüsü artmakta ve zamanla normal orandaki iyonize Ca ve maternal kemik Ca düzeylerini sağlanmaktadır. Üçüncü trimestirde maternal D vitamini bağlayıcı protein ve osteokalsin (OK) düzeyleri de artmaktadır, ancak gebelikte PTH düzeylerinde artış gözlenmemiştir (19).

### **2.2.1.3. Gebelikte D Vitamini**

Maternal D vitamini , gebelikte diyetdeki D vitamin ve gün ışığıyla temas etmekten etkilenir. Süt ve diğer ürünlerin D vitamini ile desteklenmediği ülkelerde serum 25OHD vitamini düzeyleri düşüktür ve kronik D vitamini yetersizliği fetal iskelet gelişiminde zararlı etkilere yol açabilir. Gebelikte D vitamini desteğinin maternal D vitamin eksikliğini düzelttiği gösterilmiştir. D vitamin intestinal Ca emilimini en uygun düzeye getirir ve hücre dışı Ca yoğunluğunu sabitler. Maternal D vitamini desteği aynı zamanda yenidoğan Ca dengesini de etkileyebilir. D vitamini ile desteklenmiş annelerin bebeklerinde hipokalsemi gelişme riski düşüktür (19).

#### **2.2.1.4. D Vitamini ve Minerallerin Plasentadan Geçişi**

Minerallerin maternal-fetal geçişi, enerjiye bağımlı aktif transport sistemiyle düzenlenmektedir. Ancak plasentadan mineral transferinin düzenleyici mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır (17, 23).

Fosforun transplasental transportu, yoğunluk gradyentine karşı aktif bir olaydır. İn vitro çalışmalarda, insan plasentasından P transportunun Mg bağımlı olduğu ve pH, ısı, aminoasit yoğunlukları ve muhtemelen PTH ile düzenlendiği gösterilmiştir. Yüksek fetal Mg yoğunlukları maternal seviyelerle karşılaştırıldığında aktif transplasental transportun varlığını desteklemektedir. Maternal Mg sülfat tedavisi, maternal ve fetal hipermagnezemiye neden olur, bu da Mg kanallarının doymamış olması veya artmış maternal yük nedeni ile plasentadan artmış Mg difüzyonuna bağlı olabilir (19).

Plasenta ile anneden fetusa D vitamini ana metabolitlerinin geçişi, maternal ve kord kanlarının 25OHD düzeyleri ölçülerek gösterilmiştir. Kord kanındaki 25OHD yoğunluklarının ırk (beyaz ırkta artmış) ve mevsim (yaz çocuklarında artmış) ile değiştiği de gösterilmiştir. Maternal D vitamini yetersizliği, fetal-perinatal D vitamini yetersizliği ile sonuçlanabilir. Fetüs ve yenidoğanda kemik gelişimini olumsuz etkileyebilir (23).

1,25OHD plasental transferi açıkça tanımlanmamıştır, buna rağmen plasenta aktive 1,25OHD sentez yeri olabilir. Kord kanındaki 1,25OHD düzeyi, matür bebeklerdeki gibi prematüre bebeklerde de maternal serum düzeyine göre düşüktür. Maternal ve fetal 1,25OHD düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki yoktur ve



1,25OHD plasentayı kolaylıkla geçmez. Fetal 1,25OHD'nin üç muhtemel kaynağı fetus böbreği, plasenta ve maternal plazmadır (17,19).

Fetusta kalsitonin düzeyi, genellikle maternal düzeylerden yüksektir (17). Fetal C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin miktarı, serum Ca değerlerindeki yükselmeye bağlı olarak ayarlanır ve plasentadan geçtiğini gösteren bulgu yoktur. Fetusta kalsitonin düzeyinin yüksek olması, aynı zamanda fetusta kemik demineralizasyonunun da engellenmesini sağlar (19).

Prematüre osteopenisi patogenezi hakkında şu anki bilgilere göre fetomaternal D vitamini metabolizmasındaki bozukluğa dair bulgu yoktur (23). Prematürelilik nedeni ile 3. trimesterde fetal mineral transferinin ve postnatal mineral desteğinin yetersiz olması, prematüre osteopenisinin muhtemel nedenidir (1, 19).

#### **2.2.1.5. Fetal Mineral Birikimi**

Fetal iskelettteki mineral birikimi ve iskelet büyümesi maternal mineral desteğine bağımlıdır ve anneden fetusa Ca ve diğer minerallerin transferinden doğrudan etkilenir. İnsanlarda aşırı maternal diyet sınırlamasıyla fetal kemik mineralizasyonu azalırken, maternal Ca desteği ile gelişmektedir.

Ca ve P'nin fetal kemikte birikimi, 24. haftadan gebelik sonuna kadar hızla artar. Gebeliğin 24. haftası ile doğum arasındaki fetal birikim, Ca için 100-120 mg/kg/gün ve P için 50-65 mg/kg/gün'dür (20, 23). Ca'nın fetustaki net birikimi, matür gebelikte toplam 25-30 gr iken (% 75), 24. gebelik haftasında 3.5-4 gr'dır ve bu da matürdekinin % 10-15'ine tekabül etmektedir. Toplam vücut Ca'sının % 98'i iskelettendir (24). Postnatal hızlı mineral birikimi bebeklikte de devam eder. Bir yaşında kemik kitlesi doğumdakinin 3 katı olur (25).

#### **2.2.1.6 Mineral Emilimi Ve Birikimi**

**Kalsiyum:** Hamilelik boyunca Ca anneden fetusa aktif transport ile plasenta yoluyla geçer (17, 19, 20). Fetusa Ca transportu, son trimesterde en fazla 150 mg/kg/gün'e kadar çıkabilir ki, bu fetusun ulaşabileceği en büyük miktardır (2). ÇDDA prematürelere Ca Emilimi ve birikimi primer olarak Ca ve P'nin alım miktarlarından etkilenmektedir. D vitamini desteğinin prematüre bebeklerdeki intestinal Ca emilimine etkisi muhtemel sınırlardadır. Ca Emilimi iki mekanizma ile düzenlenir: 1)D vitamini bağımlı olan aktif mekanizma, 2) D vitamininden bağımsız

olan pasif difüzyon mekanizması. Prematüre bebeklerde net Ca Emilimi ve birikimi, hem standart formüle ile ya da insan sütüyle beslenme sırasında azalan Ca alımı ile hem de destekli inek sütü özlü formüllerle artan Ca alımı ile doğrusal ilişkilidir. Dolayısıyla prematüre bebeklerde intestinal Ca Emilimi, D vitaminine bağımlı değil gibi görünmektedir. Yağ Ca Emilmesinde etkili görünmektedir. ÇDDA yenidoğanlarda fekal yağ kaybı, fekal Ca kaybı ile orantılı görülmektedir. Bununla birlikte klinik pratikte Ca ve yağ Emilimi arasında ilişki bulunamamıştır (17). Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde Ca Emilim ve birikim oranı yüksektir. Fakat tam Ca birikimi, intrauterin birikim oranına göre önemli derecede düşüktür. Çünkü insan sütünün Ca ve P içeriği düşük olup ÇDDA prematürlerde iskelet mineralizasyonunu sağlayamaz. Özel prematüre formüllerinin intrauterin birikim oranlarına yakın mineralizasyon için yeterli Ca'yı sağlayabildiği düşünülmektedir (19).

**Fosfor:** Prematüre bebeklerde P Emilimi Ca Emiliminden daha iyidir. P yetersizliğini yansıtan dirençli hipofosfatemi (serum P yoğunluğu < 4 mg/dl), anne sütü ile beslenen prematürelere sıklıkla ve kötü kemik mineralizasyonunun erken bir bulgusu olarak kabul edilmelidir. Prematüre bebeklerde P Emilimi, birincil olarak alımına bağlıdır. Bununla birlikte sodyum-fosfat kotransport sistemi aracılığı ile 1,25OHD içeren hormonal bir kontrol mekanizması içindedir (19).

**Magnezyum:** Mg hücresel enzim atık aktivitede, özellikle karbonhidrat, protein ve enerji metabolizmasında kofaktör olarak rol oynayan bir hücre içi katyondur (25). Besinlerle alınan Mg'nin 2/3'ü üst gastrointestinal sistemden emilir. Mg dengesi esas olarak böbrekler aracılığı ile sağlanır. Glomerüllerden filtre edilen Mg'nin % 20-30'u proksimal tubuluslardan, geri kalan kısmının çoğu Henle kulpundan geri emilir. D vitamin ve PTH bağırsaklardan Emilimini artırır. Vücuttaki Mg birikimi özellikle 3. trimesterde arttığından, prematürelere depoları yetersizdir. Prematürelere günlük Mg ihtiyacı, vücut ağırlığı 1000 gr'nin altındaki bebeklerde 10 mg/ kg, daha büyüklerde ise 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 2.5-3 ve 2.8-4 mg/ dl, mama 5-8 mg/ dl ve inek sütü 12 mg/ dl Mg içerir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde

diyetin P ile desteklenmesi, idrarla Mg kaybını azaltmaktadır. Enteral olarak beslenen bebeklerde Mg eksikliği görülmez, ancak uzamış total parenteral beslenme (TPN) nedeniyle ihtiyaç artabilir. Mg eksikliğinde güçsüzlük, beslenme güçlüğü, paralitik ileus, konvülziyonlar ve apne görülebilir (19).

**D vitamini:** Doğumdaki D vitamini düzeyleri, maternal D vitamini düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir. D vitamini yetersizliği ve konjenital raşitizm oldukça nadirdir ve sadece ileri maternal osteomalazi ve D vitamini yetersizliğinde görülür (23). Prematürelere doğumdan sonra dışarıdan D vitamini desteğine bağımlıdır. Çünkü hastanede ciltten sentez çok azdır ve taburcu olduktan sonra da güneş ışığı, coğrafya, mevsim ve kültürel pratiğe göre çok değişkendir. Prematüre bebeklerde D vitamini emilimi iyi olup karaciğer ve böbrekte metabolizmaları ile ilgili sorun yoktur. D vitamini ihtiyacı Ca, P ve D vitamini içeren preparatların bulunabilirliğinden, 1,25OHD'nin etkisinden ve 25OHD'nin metabolik klerensinden etkilenmektedir. Dolayısıyla düşük Ca ve P içeren anne sütü veya uzun süre standart formüle ile beslenme ile 400-800 IU/ gün D vitamini alımı, yüksek vitamin ihtiyacı olan küçük prematürelere düşük serum 25OHD yoğunluklarına neden olabilir. Günlük 400 IU D vitamini alan prematürelere serum 25OHD düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir. Osteopenisi olan bebeklerde sıklıkla azalmış mineral alımına cevap olarak, uyum mekanizmalarını yansıtan yüksek 1,25OHD yoğunlukları söz konusudur. Günlük 400-800 IU D vitamini desteği prematürelere yeterli görünmektedir. Ca ve P alımları yeterli olduğunda, D vitamini ihtiyacında daha fazla artış olmamaktadır. Hatta artmış Ca ve P alımında, yüksek miktarda D vitamini varlığı, D vitamini potansiyel toksisitesini artırabilmektedir. Amerikan Çocuk Sağlığı Akademisi günlük 500 IU D vitamini desteğinin ÇDDA bebekler için yeterli olduğunu bildirmiştir (1, 23).

### **2.2.2. PREMATÜRE OSTEOPENİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ**

Neonatal osteopeninin patofizyolojisinin anlaşılması, yüksek riskli bebeklerde bu durumun erken takibi, önlenmesi ve tedavisi için yol göstericidir. Hali

hazırda prematürite, neonatal osteopeni için çok önemli bir risk faktörüdür, çünkü transplental Ca ve P geçişi, gebeliğin 24.haftasından sonra en fazladır. Sonuç olarak, prematüre bebekler postnatal dönem süresince olan hızlı kemik gelişimi için yeterli kemik mineral depolarına sahip olmayabilirler (20, 27).

Prematüre bebekler, aynı zamanda mekanik faktörler sebebiyle de neonatal osteopeniye eğilimlidir. İskelet gelişimi, kemik üzerindeki zorlanma ile etkilenebilir ki, bu durum in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (28). Ek olarak, mekanik uyarı eksikliğinin artmış kemik yıkımı, azalmış kemik kitlesi ve artmış idrar Ca kaybına neden olduğu gösterilmiştir (29). Prematüre bebeklerde mekanik uyarı eksikliği osteopeni riskini artırmaktadır (20, 30). Mekanik faktörlerin, aynı zamanda musküler hastalıklı doğan hipotonik bebeklerde yetersiz kemik gelişimine neden olduğu da düşünülmektedir (31). Azalmış spontan hareketler ile azalmış KMY arasındaki ilişki, kantitatif USG ölçümü kullanılarak serebral patolojisi olanlarda yapılmış olan bir çalışmada da gösterilmiştir (32). Prematüre bebeklerde olduğu gibi dirence karşı hareketleri ve fiziksel aktivite seviyeleri azalmış bebekler, osteopeni gelişimi için yüksek risklidir (25, 26, 32- 34).

Neonatal hastalıklar için kullanılan bazı ilaçlar da yenidoğan bebeklerde osteopeni riskini artırmaktadır. Örneğin prematüre bebeklerde furosemid gibi diüretiklerin ve metilksantinlerin uzun süreli kullanımı, kemik gelişimi için gerekli minerallerin idrar ile kaybını artırabilir (8, 20, 35). Aynı zamanda yüksek dozda sistemik kortikosteroid kullanımının kemik gelişimini etkilediği gösterilmiştir. İn vitro bir çalışmada, yüksek doz sistemik steroidlerin DNA sentezi ve osteoblast fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Klinik bir çalışmada ise, 3 haftalık sistemik deksametazon tedavisi sonrası serumda kemiğe özgü ALP ve osteokalsinde geri dönüşümlü bir azalma gösterilmiştir. Bronkopulmoner displazili ÇDDA bebekler sıklıkla çeşitli ilaçlara maruz kalırlar ve osteopeni gelişimi için artmış risk taşırlar. (36, 37).

Enfeksiyon süresince kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili parametrelerdeki değişikliğin az olmasına rağmen, neonatal osteopeninin enfeksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun enfeksiyon süresince bebeklerin katabolik durumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1, 38, 39).

### **Prematüre osteopenisi gelişme riskini artıran faktörler:**

- Gebelik haftasının 28 haftadan az olması
- Doğum ağırlığının 1000 gr' ın altında olması
- Uzun süreli total parenteral beslenme
- Gebelik haftasına göre DDA bebekler
- Diabetik anne bebeği
- Kortikosteroid kullanılması
- Güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenme
- Matür formüla ile beslenme
- Komplike prematüre
- Hareket azlığı
- Diüretikler kullanılması
- Kafein kullanılması
- Metilksantin kullanımı
- Aminoglikozid kullanılması
- Alüminyum toksisitesi
- Bakır eksikliği

### **2.2.3. İNCELEME VE TAKİP**

Şiddetli neonatal osteopeni, rikets ve patolojik kırık gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Yenidoğan osteopenisinde en erken klinik özellikler, sıklıkla bu komplikasyonlardır. Yüksek riskli bebekler, ÇDDA bebekler ya da diüretik gibi uzun süreli ilaç tedavisine maruz kalan yenidoğanlar, osteopeni

ihtimali nedeniyle düzenli olarak izlenmelidir. Bu, osteopeninin erken tanınmasına ve uygun yaklaşımlarla ciddi komplikasyonların engellenmesine olanak sağlar (38).

#### 2.2.4. BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLER

Ca, P, ALP ve osteokalsin gibi plazma veya serum biyokimyasal belirleyicileri, prematüre bebeklerde osteopeniyi göstermek için kullanılmaktadır. Ancak bu belirleyicilerin kullanılmasında çeşitli sınırlamalar vardır. Örneğin serum P yoğunluğu, kemik P düzeyini iyi bir şekilde yansıtır (ısrarla devam eden yetersiz P seviyesini ve artmış osteopeni riskini yansıtır), buna karşılık serum Ca yoğunluğu, kemik Ca içeriğinin kullanımı ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.(40). Ayrıca, hipofosfatemide gibi yenidoğan osteopenisi ile ilişkili olmayan durumlarda da serum Ca'sı etkilenmektedir (41).

Serum total ALP aktivitesi, kemik döngüsünün bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (42). Yoğunluğu artmış kemik hücresel aktivitesi ile yükselmektedir. ALP aktivitesinin 750 IU/L'nin üzerinde olmasının, şiddetli yenidoğan osteopenisi ile ilişkili olduğu ve prematüre osteopenisinin bir belirtisi olabileceği gösterilmiştir (43). Literatürde total ALP aktivitesine dair bilgiler tartışmalıdır ve ilişkinin zayıf olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (44, 45). Kemiğe özgü ALP, daha iyi bir biyolojik belirleyici olup, osteoblastların yüzeyine lokalizedir. Kemik döngüsünü daha doğru olarak gösterebilir. Yüksek total ALP aktivitesi olan vakalarda artmış diagnostik değer için düşünülebilir (36, 46).

Son yıllarda kemiğe özgü ALP (K-ALP), tip I kollajen C terminal propeptidi (PICP), tip III prokollajen N terminal propeptidi (P3NP), tip I kollajen C terminal telopeptidi (ICTP), kollajen yıkım ürünleri olan Pr ve DPr gibi kemik ve kollajen belirteçlerinin osteopenideki düzeyleri ile ilgili çalışılmalar yapılmaktadır (1, 47).

**Tablo 2. 1.** Prematüre osteopenisinin tanısında kullanılan biyokimyasal parametreler

<b>Kalsiyum</b>	Normal, azalmış veya artmış
<b>Fosfor</b>	Normal veya azalmış
<b>Alkalen fosfataz</b>	Normal veya artmış
<b>Osteokalsin</b>	Artmış

<b>PTH</b>	Normal, artmış
<b>25OHD</b>	Artmış
<b>Kalsitonin</b>	Normal
<b>Fraksiyone Ca atılımı</b>	Artmış
<b>Tübüler P geri Emilimi</b>	Artmış
<b>İdrarda Deoksipiridolin</b>	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
<b>İdrarda Piridinolin</b>	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
<b>PICP</b>	Kollajen yapım ürünü, artmış
<b>P3NP</b>	Kollajen yapım ürünü, artmış
<b>ICTP</b>	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
<b>K-ALP</b>	Total ALP'ye üstünlüğü yok, artmış

#### 2.2.4.1. Kemik Yapım Parametreleri

**Alkalin Fosfataz:** Serum total ALP havuzunda karaciğer, kemik, bağırsak, dalak ve plasenta gibi çeşitli dokulardan kaynaklanan farklı izoformlar bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyonları normal olan erişkinlerde total ALP'nin yaklaşık % 50'si kemikten kaynaklanırken, çocuk ve adolesanlarda iskelet büyümesinden dolayı, dolaşan ALP'nin yaklaşık % 90'ını K-ALP izoformu oluşturmaktadır. Yarılanma ömrü 1-2 gün olup, diurnal varyasyondan önemli ölçüde etkilenmez (3).

**Osteokalsin:** OK, osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen, hidroksiapatit bağlayıcı bir proteindir. Kemik yapımı sırasında sentezlenen OK'nin ancak % 10-30'u dolaşıma salınır. Kalanı kemik matriksinde bulunur. Dolayısıyla, serumda ölçülen düzeyi, genellikle osteoblastlarca yeni kemik yapımı için sentezlenen OK düzeyini yansıtır. Kemik yapımının göstergesi olarak duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen, serum ALP aktivitesi ile zayıf korelasyon gösterir (33). Osteoblastik aktivitenin biyolojik belirleyicisi olan OK, kemik matriksinin nonkollajen bir proteindir (48, 49). OK'in dolaşımdaki yoğunluğu, kemik döngüsü arttığı sürece yükselmektedir (50).

Özgüllüğüne rağmen, yaşamın ilk 4 ayında serum OK düzeyi ile KMİ arasında korelasyon bulunamamıştır (36, 45).

**Tip I Prokollajenin Karboksiterminal Propeptiti ve Aminoterminal Propeptiti:** Tip I kollajenin hücre dışı sentezi sırasında özgül peptidazlar aracılığı ile PINP ve PICP ekstansiyon propeptitleri oluşurlar. Tip I kollajen, büyük ölçüde kemik dokuda bulunsa da tendon, gingiva, bağırsak, kalp kapakçığı, büyük damarlar ve yumuşak doku gibi organlarda da bulunabilmektedir (3, 51). Bu nedenle, kemik oluşumunun değerlendirilmesinde serum K-ALP aktivitesi ve OK kadar duyarlı ve özgün değildirler (3).

#### **2.2.4.2. Kemik Yıkım Parametreleri**

**Hidroksirolin (HP):** Tüm dokularda ve kollajen tiplerinde bulunan bir aminoasit olup, kollajenin enzimatik ayrışımı sonucunda dolaşıma salınır. Total filtre edilen HP'nin sadece % 10'u idrarla atılır. Kalanı böbreklerden geri emilime uğrar ve yeniden metabolize edilir veya kollajen sentezi için kullanılır. Günümüzde bir kemik yıkım parametresi olan idrar HP düzeyi, kollajen döngüsünün özgül olmayan bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve yerini daha özgül parametrelere bırakmaktadır (3, 52, 53).

**Çapraz Bağlı Kollajen Telopeptidleri:** Bu parametreler başlıca tip I kollajenin çapraz bağlı bölgeleri ile birlikte amino ve karboksiterminal telopeptidleri olmak üzere özgül moleküler bölgeleri içermektedirler. Kemik döngüsü sırasında kollajenin ayrışmasına bağlı olarak farklı özelliklerde küçük çapraz bağlı telopeptid parçaları (NTx, CTx, ICTP ve Crosslaps) dolaşıma salınırlar. Tip I kollajen molekülünün N-terminal (NTx) ve C terminal (CTx, ICTP) telopeptidlerinden köken alan peptid parçaları üzerinde immünoreaktif epitoplarda bulunur. Bu epitoplarda, ölçüm metotlarının işleyişinde temel fonksiyonu yerine getirirler. Bugün için NTx ve CTx ile ilgili epitoplarda serum ve idrarda, ICTP ile ilgili olanlar ise sadece serumda saptanabilmektedir (3, 52, 53).

**Tartarat'a Dirençli Asit Fosfataz (TRAP):** En az 5 farklı izoformu bilinen asit fosfataz ailesinin bir üyesidir. Besin alımından önemli ölçüde etkilenmemesi,



çok az günlük değişim göstermesi, böbrek fonksiyonlarından etkilenmemesi ve serum veya plazmada ölçülebilmesi, bu parametrenin avantajları olarak değerlendirilmektedir. Bu avantajlara rağmen, diğer kemik yıkım parametreleri ile karşılaştırıldığında, klinik performansının beklenen düzeyde bulunmadığı da son çalışmalarda bildirilmiştir (3).

**Piridinyum Çapraz Bağları (Pr-DPr):** Kemik matriksini oluşturan kollajenin zincirlerini stabilize eden temel olarak iki tip indirgenemeyen piridinyum çapraz bağı bulunur. Bunlar, Pr ve DPr çapraz bağlarıdır Pr, deri hariç bütün bağ dokularındaki kollajenin yapısında bulunur. Pr, tüm bağ dokularında bulunan esas formdur. DPr ise, mineralize dokularda Pr'e oranla daha fazla bulunmaktadır. Osteoklastik aktivite sonucu kemik matriksden salınırlar ve metabolize olmadan idrarla atılırlar. Kollajenin biyosentezinde değil, olgunlaşması sırasında oluşur ve olgunlaşmış matriksin bir yıkım ürünüdür. DPr, Pr'nin tersine, yeni sentezlenen kollajenlerin yıkımından etkilenmez. Kemik yıkımını gösteren oldukça özgül ve güvenilir parametredir. Erişkinlerde diyet, fiziksel egzersiz ve renal fonksiyondaki değişimler, çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez (3,54). Çapraz bağların idrarla atılımının, günlük değişimin görüldüğü sabah çok erken saatlerde yüksek, akşama doğru düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Kemik yıkımı için özgüldür. Fakat Pr ve DPr'in klinik kullanımlarında, idrar örneğinin toplanması, metodun standardizasyonu ve kemikten başka dokuların Pr atılımına katkısının olması gibi bazı problemleri vardır (3, 52, 53). Kollajen biyosentezinde tekrar kullanılmamaları, olgun kollajenin ayrışım ürünü olmaları, diyetle alımdan etkilenmemeleri, kemik histomorfometrik ve Ca kinetik çalışmaları ile iyi korelasyon göstermeleri piridinyum çapraz bağlarının hidroksipiroline olan üstünlükleridir (3, 54). Özellikle serbest formların saptanmasında Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), peptid bağı formların saptanmasında ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılmaktadır (54-56). İdrar ve serum düzeyleri yenidoğan döneminde yüksektir. İkinci ayda pik düzeylere ulaşır, 3 yaşına kadar azalma gösterir. Daha sonra puberteye kadar göreceli olarak sabit seyrederek. Kemik döngüsü günlük değişim gösterdiğinden dolayı idrardaki düzeyleri sabahları en yüksek, akşam geç saatlerde ise en düşük seviyelerdedir. Sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltilmelidir (3).

## 2.2.5. RADYOLOJİK ARAŞTIRMALAR

Basit radyografi, kortikal incelme ve kırık gibi osteopeninin kanıtlarını bazen gösterebilir. Bu değişiklikler sıklıkla çok geç belirtilerdir. Çünkü KMI'de % 30-40'dan daha az bir azalma, konvansiyonel radyografide fark edilmemektedir. Son yıllarda kemik kitlesinin girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilmesi için çeşitli radyolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında Dual Enerji X-Ray Absorptiometrisi (DEXA), Kemik Ses Hızı (SOS), Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT), Single Photon Absorptiometry (SPA), Dual Photon Absorptiometry sayılabilir (57-59).

### 2.2.5.1. Dual Enerji X-Ray Absorptiometry

Dünya çapında en yaygın kullanılan metot olup, 1980'li yılların sonlarına doğru geliştirilmiş, 1990'lı yıllarda da çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır (47, 60, 61). DEXA kemiğin 2 boyutlu ölçümünü yapar, KMI ve ölçüm yapılan kemik alanı hakkında fikir verir. Bu 2 verinin oranı ile KMY  $g/cm^2$  hesaplanır. Sonuçlar ölçülen yüzeyle ilgilidir (areal KMY). Ölçümler, kemik büyüklüğünden ve kemik yaşından etkilenir (62). DEXA yetişkinlerde KMY'nin ölçümü için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, genelde pediatrik hastalarda özellikle de yenidoğanlarda kullanımı halen sınırlıdır Yetişkin olmayan hastalarda KMI'nin ölçümü için DEXA kullanılmasında esas problemlerden biri, çıkarılan ölçümün natürüdür. Bununla birlikte, güvenilir neonatal, etnik ve cinsiyete ait normal değerler için ek çalışmalar gerekmektedir (9).

DEXA, kişileri göğüs radyografisinden daha az iyonize radyasyona maruz bırakmasına rağmen, yine de kemiğin değerlendirilmesi için daha az invazif metotların geliştirilmesi arzu edilmektedir (63, 64). KMY kemik yaşı ve kemik büyüklüğü ile ilgili olduğundan, büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda yaşa göre yapılan karşılaştırmalar uygun değildir. Böyle çocuklarda aynı yaş ve boydaki çocuklar ile karşılaştırma yapılmalıdır (38, 62). DEXA ile kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunu ayrı ayrı ölçmek mümkün değildir. Bu durum özellikle trabeküler ve kortikal kemik yoğunluklarını özgül olarak etkileyen durumlarda bir dezavantajdır (62).

### **2.2.5.2. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi**

QCT ile kemik 3 boyutlu incelenerek volumetrik KMY ( $\text{g/cm}^3$ ) ölçümü yapılabilir. Kortikal ve trabeküler kemik ölçümü ayrı ayrı yapılabilir. Maliyetinin ve radyasyon maruziyetinin yüksek olması ve çocuklar için normal verilerin olmayışı dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, periferik QCT ile daha düşük radyasyon dozlarında volumetrik KMY ölçülebilmektedir, ancak klinik kullanımı yaygın değildir (62).

### **2.2.5.3. Single Photon Absorptiometry**

Geçmişte KMI ölçümlerinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Genellikle radiusta ölçüm yapılır. KMI, ölçülen kemiğin 1 cm'indeki kemik ağırlığını gr olarak ( $\text{gr/cm}$ ) ifade eder. Radyasyon dozu 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. Logitudinal çalışmalar için uygun değildir (65). Ayrıca bir kemiğin tek bir noktasından yapılan ölçümler, tüm vücut kemik mineralizasyonunu yansıtmaz (58).

### **2.2.5.4. Dual Photon Absorptiometry**

SPA tekniğinin bir modifikasyonudur. Radyoizotop kaynaktan gelen iki ayrı enerji seviyesindeki fotonların emilmesi esasına dayanır. SPA'ya üstünlüğü, etrafta homojen yumuşak doku gerektirmeyip, vertebra gibi bölgelerde ölçüme imkan tanınması ve tüm vücut ve parsiyel kemik yoğunluklarını ölçebilmesidir. İskeletin herhangi bir yeri için ölçüm yapılabilir. Çocuklarda uygulanabilir ve sonuçları güvenilirdir, ancak tüm iskelet çalışması için 45 dakika zaman gerekir (59).

### **2.2.5.5. Kantitatif USG Cihazı ile Kemik Ses Hızının Ölçülmesi**

Arşimed herhangi bir nesnenin yoğunluğunu kitlesinin hacmine bölünmesi olarak tanımlamıştır. Bu fiziksel yoğunluktur. Klinikte kemik yoğunluğunun farklı bir anlamı vardır. Kemik yoğunluğu, radyasyon ışınlarının ölçüm yapılan kemik tarafından azaltılma (attenuation) derecesinin iki boyutlu projeksiyon görüntüsü ile belirlenmesidir (66). Radyasyon ışınının azaltılmasının derecesi, kemiğin fiziksel yoğunluğu kadar boyutuna da (radyasyon ışınının kemik boyunca aldığı yolun uzunluğuna) bağlıdır (67, 68). Bu durumda, fiziksel yoğunluğu aynı bile olsa küçük

bir kemiğin bölgesel yoğunluğu büyük bir kemikten daha düşüktür. Kemik yoğunluğun standart radyografilerle öznel değerlendirilmesi ve SPA veya DEXA gibi dansitometrik yöntemlerle sayısal ölçümü sonucu, kemik yoğunluğu gerçekte normal olan bir kemiğin, boyutunun küçük olmasına bağlı olarak yanlış düşük sonuçlar elde edilebilir (67).

Son yıllarda kemikte ses hızının (SOS) kantitatif USG cihazı ile ölçümü, osteoporoz tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bu cihaz 1980'lerden beri klinik kullanımda olmakla beraber, USG ile ilgili ilk prospektif çalışma 1990 yılında 1414 yaşlı kadında yapılmıştır. O dönemden beri yapılan birçok çalışmada erişkinlerde KMY ve kantitatif USG arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle premenopoz veya menopoz dönemindeki kadınlarda tanı ve tedavi izleminde kantitatif USG kullanılmıştır (12). Çocukluk ve adolesan döneminin kemik kitlesinin kazanılmasında kritik dönem olması ve erken osteopeninin ileride gelişebilecek osteoporoz riskini artırması, osteopenisi olan çocukların taranması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi için strateji geliştirilmesini gerektirmiştir (69).

Çocuklarda da kantitatif USG cihazı ile tibiadan yapılan SOS ölçümlerinin KMY ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiş ve kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde SOS ölçümleri kullanılarak yaşlara göre normları belirleyen eğriler elde edilmiştir (69, 70). Her iki cinsten de ilk beş yaşta SOS değeri hızla yükselmiş, 6-11 yaşlarında çok hafif bir artış gözlenmiştir. Puberte döneminde ise kızlarda 11, erkeklerde 14 yaşından başlayarak, SOS değerlerinde ikinci bir büyüme patlaması elde edilmiştir. Yenidoğan bebeklerde, özellikle metabolik kemik hastalığı gelişme riski çok yüksek olan prematüre bebeklerde de kantitatif USG cihazı ile ölçümler yapılmıştır (12).

USG'nin duyulabilen ses dalgalarının frekansından daha yüksek ses dalgaları vardır ( $> 20$  kHz). Bunlar basınç dalgalarıdır ve X-ışınları gibi elektromanyetik dalgaların tersine iyonize radyasyon içermezler. İletici ve doku arasında gerekli akustik temasın sağlanabilmesi için su veya jel kullanılır. SOS bir frekansın sinyali gönderen alandan ayrılıp, kemik boyunca yayılıp, sinyalin alındığı alana ulaşma süresini gösterir. SOS zaman farkından ( $\Delta t$ ) hesaplanır. Sinyalin gönderildiği an  $t=0$ , alındığı an  $t=\Delta t$  ise, SOS  $a/\Delta t$  olarak hesaplanır ki, burada "a" sinyalin verildiği alan ve alındığı alan arasındaki yayıldığı mesafeyi gösterir. Bu ölçüm içinde yumuşak doku ve kemik yer almaktadır. Yumuşak dokunun mesafe üzerindeki etkisini

kaldırmak için kalınlığın bilinmesi gerekmektedir. Yumuşak dokuda görülen ödem SOS değerini azaltır (12). Kantitatif USG cihazı ile yapılan ölçümlerde kullanılan cihaza göre ölçüm yerleri tibia, kalkaneus, proksimal falanks, femur, humerus ve benzeri yerler olabilir (9, 64, 71). Ancak, ölçüm aynı kemiğin farklı yerlerinden yapıldığında değişik sonuçlar verip standardizasyonu bozabileceği için, her cihaz ve program için sabit bir ölçüm noktası belirlenmiştir (12).

Halen pratik uygulamada kullanılan kantitatif USG cihazları ile SOS ölçümünde aksiyel iletim yöntemi geliştirilmiştir. Burada kullanılan sistemin adı 'omnisense'dir. Cihaz, bir ana ünite (desktop, klavye, monitör ve ayak pedalı) ve elle tutulan, değişik yumuşak doku kalınlıklarında ölçüm yapabilecek bir ölçüm probundan oluşmaktadır (Şekil 2.1) (12).



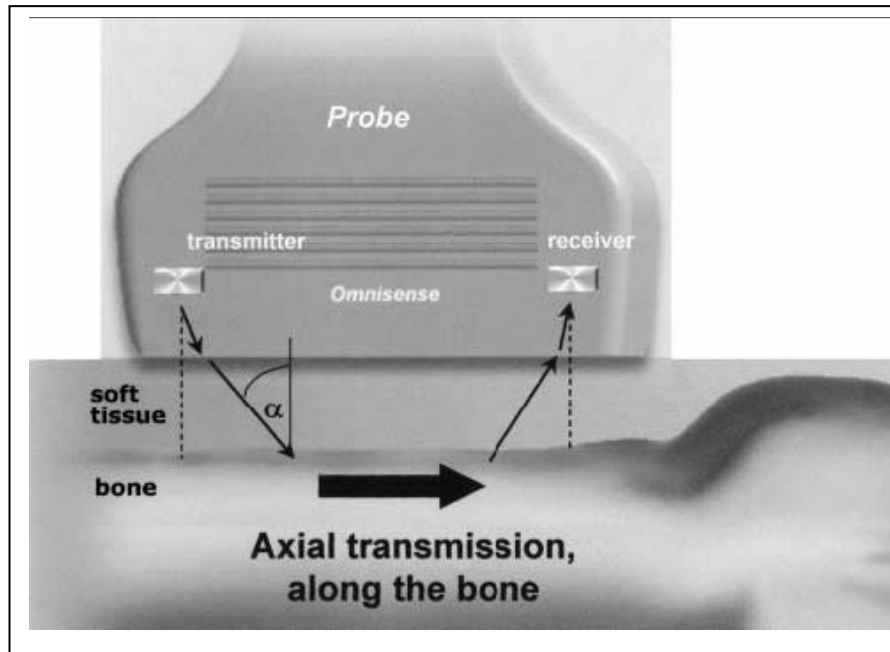
**Şekil 2. 1.** Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı

Omnisense, merkez frekansı 1.25 MHz olan, bant genişliği 0.7-1.8 MHz aralıklı akustik dalgalar üretir. Prob içinde dört takım iletici vardır. Bir çift iletici verici olarak görev yaparken, diğer çift iletici alıcı olarak görev yapmaktadır (Şekil 2. 2).

İletici tarafından oluşturulan ses dalgaları, yumuşak doku boyunca ilerler ve kemiğe girer (71). Kemik yüzeye ulaştıklarında dalgalardan bir kısmı kırılır ve yayılım yönleri değişir (70). Kemiğe kritik açıda (bu açı, yumuşak doku SOS değerinin kemik SOS değerine oranı ile belirlenir) ulaşabilen ve giren dalgalar geliş açısına bağlı olarak yansıtılır, kırılır ve iletilir. Kemiğe giren dalgalar kemiğin içinde, uzun eksen boyunca yüzeye paralel ilerler. İletici tarafından üretilen dalgaların ancak

çok küçük bir miktarı alıcıya ulaşır (69). Alıcıya ilk ulaşan dalga, SOS değerinin hesaplanmasında kullanılır. En az hareket ilkesine göre alıcıya ulaşan ilk sinyal, her zaman en kısa yayılma zamanı ile karakterize yolu izler. Bu olay, dalganın kemiğe kritik açıdan girmesini, kemik boyunca yayılmasını, dağılmasını ve kemikten alıcıya aynı kritik açıdan çıkmasını içerir. Yayılma zamanı, hem kemik hem de yumuşak doku SOS değerinden, ileticiler ve kemik arasındaki ortalama mesafeden ve kemik yüzeyi ile iki aktif ileticiyi birleştiren çizgi arasındaki açının eğiminden etkilenir. Yumuşak doku kalınlığı, kemik ve prob yüzeyi arasındaki açının eğimi yanında SOS da, her biri değişik yayılma yolundan köken alan üç eş zamanlı işlem takımının çözülmesi ile belirlenir ve yumuşak doku etkileri ortadan kaldırılır (71).

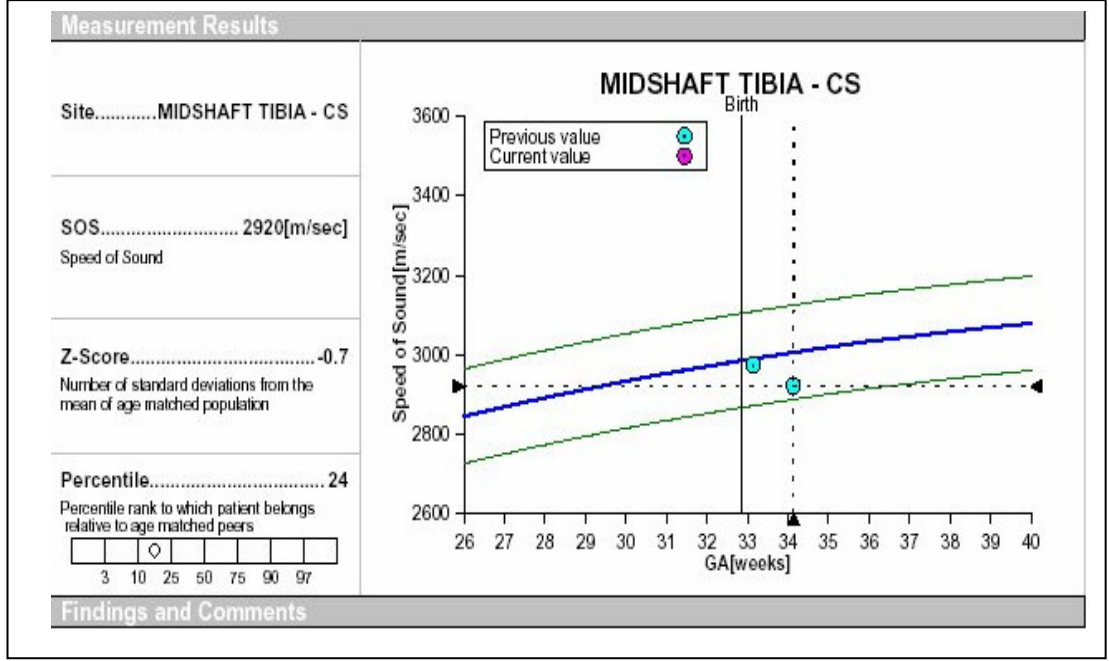
Alınan sinyallerin gücünü artırmak için, ileticiler yüzeyine kritik açıya yakın bir açıda yerleştirilir. SOS değeri alıcıya ilk ulaşan sinyalin yayılma mesafesinden ve geçiş zamanından hesaplanır ( $m/sn$ ) (12). Geçiş zamanı, alıcıya ulaşan ilk algılanabilen sinyalin ulaşım süresi olarak tanımlanır (71). Bu şekilde hesaplanan SOS'un, kemiğin kortikal kalınlığı, yoğunluğu, elastikliği ve mikro yapısına bağlı olduğu bilinmekle birlikte, bu bağımlılığın ancak kortikal kalınlık 4 mm'nin altında olduğunda geçerli olduğu kanıtlanmıştır (69).



**Şekil 2. 2.** Sunlight Omnisense tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin şematize edilmesi

Prematüre bebeklerde kantitatif USG sonometresi olan "Sunlight Omnisense Premier" ile tibiyanın orta noktasında kemik SOS hızı ölçülmektedir. Tibiyanın orta noktası, esas olarak kortikal kemikten oluşmuştur. Kortikal kemikte ultrasonik dalganın ilerleme hızı (SOS), kemiğin elastikliğine ve yoğunluğuna bağlıdır. Kortikal kemik homojen değildir. Kemik kaybı, endosteal yüzeyde endosteal yıkımla (trabekularizasyon) olur ve kortikal incelmeye sonuçlanır. Korteksin içinde havers kanallarında genişleme gözlenir ve yoğunluğu azalır, sonuç olarak bu olaylar kemik dayanıklılığını azaltır (7).

Tibiadan ölçülen SOS değeri referans veritabanı kullanılarak aynı yaş grubu popülasyonun SOS ortalaması ile karşılaştırılır. Sunlight Omnisense Premier'in prematüre bebeklerde ölçümü sağlayan programında kullanılan referans veritabanı, Amerika'da 235 bebekte yapılan, gebelik yaşı 25-42 hafta arasında değişen, ölçümlerin hayatın ilk 96 saatinde gerçekleştirildiği iki adet çok merkezli çalışmadan hazırlanmıştır (7). SOS değeri yanında Z-skoru ve yüzde değeri, varsa daha önce yapılan ölçüm sonuçları ile birlikte bildirilir. Z-skoru, hastanın SOS sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki popülasyonun SOS ortalaması arasındaki fark olup, standart sapma olarak tanımlanır. Yüzde değeri ise, hastanın kendi yaş grubu popülasyon içindeki yerini gösterir. Bütün sistemin düzenli çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için, sistemle birlikte sağlanan fantom vasıtası ile her gün rutin olarak sistem kalite denetimi yapılır. Fantom, ultrason sinyallerini oda sıcaklığında bilinen hızlarda ileten (ortalama 2750 m/sn) homojen, sert ve polimerik bir maddedir (12).



**Şekil 2. 3.** Sunlight Omnisense Premier ile yapılan bir incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü

Kantitatif USG cihazı olan "Sunlight Omnisense Premier" in, kemik yoğunluğunun yanı sıra, kortikal kalınlık, elastiklik ve mikro yapı gibi kemiğin diğer özellikleri hakkında da bilgi vermesi, ucuz olması, kolay taşınabilir olması, ölçüm sırasında hareketi engellemek için sedasyon gerektirmemesi ve radyasyon içermemesi gibi özellikleri vardır. Bu nedenlerle, DEXA'dan üstün olduğu ve prematüre bebeklerde tibiadan alınan SOS ölçümünün kemik dayanıklılığını belirlemede, osteopeni tanı ve izleminde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (12, 63, 72).

## 2.2.6.TEDAVİ VE ÖNLEYİCİ YAKLAŞIM

ÇDDA bebeklerde kemik gelişimi için yeterli mineral desteğinin sağlanması, birçok sınırlamalar ve ihtiyacın yüksekliği nedeniyle güçtür. ÇDDA bebekler gibi yüksek riskli bebeklerde, Ca ve P yoğunluğunun izlenmesi önemlidir. Ca ve P



yoğunlukları sırasıyla 8,2-11 mg/dl ve 4,8-8,2 mg/dl arasında ise, osteopeninin önlenmesi amaçlanmalıdır. Bununla birlikte, Ca ve P'nin hem enteral hem de parenteral verilmesi oldukça güçtür. Yaygın olan görüş, osteopenik bebeklerin diyetle yerine koyma ve uzun süreli ilaç tedavisi altında olmasıdır. Bu durum, artmış enteral Ca ve P alımı için gerekli olabilir. Ek olarak parenteral P alımını artırmak için, özel organik P preparatlarının kullanılması mümkündür (38).

D vitamini desteği rutin olarak ÇDDA bebeklerde verilmekte olup, Ca ve P'nin gastrointestinal emilmesini artırmak için gereklidir. Bununla birlikte, günlük 400 IU'nun üzerindeki D vitamini dozunun Ca ve P emilimlerini artırmadığı gösterilmiştir. Günlük 800 IU'nun üzerindeki D vitamini dozları, D hipervitaminozu riskini artırabilir ve komplikasyonlara yol açabilir. Osteopenik bebekler dikkatlice izlenmeli, tam mineral desteği için serum P düzeyi ve ALP aktiviteleri gibi biyokimyasal parametreler kullanılmalıdır. Kolaylıkla patolojik kırıklar oluşabileceğinden, bu bebeklere ekstra bakım sağlanmalı, ancak ağır fizyoterapiden kaçınılmalıdır (38).

Neonatal osteopeni tedavisinin güçlüğü nedeniyle, riskli bebeklerin mineral depoları ve Ca dengesi izlenerek komplikasyon gelişmesinin önlenmesi, önde gelen stratejidir. Parenteral beslenme sınırlarındaki Ca ve P'nin zayıf çözünürlüğü, sıklıkla bebeklere bu minerallerin desteğini sınırlar. Bu nedenle, uzun süre beslenemeyen vakalarda osteopeni riski artar (71).

İntrauterin birikim oranları kadar yüksek mineral birikim oranları sağlamak, parenteral beslenme sınırlarındaki Ca ve P'nin zayıf çözünürlüğü nedeniyle güçtür. Mineral alımındaki artışın, metabolik asidoz ve kalsiüriye neden olduğu gösterilmiştir (38).

ÇDDA bebeklerde sıklıkla beslenme intoleransından ve yüksek enerji ve mineral ihtiyacının olmasından dolayı, Ca ve P'nin enteral sağlanması sıklıkla sınırlıdır. Bu minerallerin yerine konmasının yetersiz olması, dolaşımda artan ALP aktivitesi ve 1,25OHD konsantrasyonları, riketsin radyolojik bulgularının gelişmesine ve KMI'de azalmaya neden olmaktadır. Prematüre bebekler, insan sütünden % 60-70 Ca'yı normal olarak absorbe edebilirler (73-75). Bununla birlikte, P içeriği Ca birikim oranını etkileyecektir. Hem Ca hem de P ile süt desteği daha

etkilidir. Yalnız P ile emilim oranı 35 mg/ kg/ gün iken, hem P hem de Ca ile bu oran 60 mg/ kg/ gün olmaktadır. Farklı Ca ve P tuzlarının kullanılması da Ca emilimini etkiler. Yüksek şekilde çözünen Ca gliserofosfatla birikim oranı günlük 90 mg/kg'a kadar yükselmektedir (23, 38, 20). İntrauterin dönemdeki Ca ve P oranlarının, yüksek mineralli prematüre formüla sütleri ile ya da güçlendirilmiş anne sütü ile kazandırılabilceği gösterilmiştir. Ca ve P alımı, sırasıyla 150-230 ve 80-130 mg/ kg /gün olup, Ca/ P oranları, 1.8/ 1 - 2/ 1 arasında iken bunun sağlanacağı gösterilmiştir (76, 77). Oral P uygulamasını araştıran randomize kontrollü bir çalışmada, günlük 50 mg P uygulanmasının, ÇDDA bebeklerde riketsin radyolojik bulgularının engellenmesi için yeterli olduğu gösterilmiştir (78).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı Yenidoğan Servisine Ocak 2007 ve Haziran 2007 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve gebelik yaşları 28-34 hafta arasında değişen 30 prematüre bebek ve 25 sağlıklı matür bebek çalışmaya alındı. Olguların tümünde ailelere bilgi verilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Bilinen bir kemik hastalığı, önemli konjenital anomalisi, kronik intrauterin enfeksiyonu, nöromusküler, ağır gastrointestinal, metabolik, böbrek ve kalp-damar veya akciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

**3.1. Hasta Grubu:** Her bebeğin gebelik haftası; annenin son adet tarihi ve hamileliği dönemindeki USG'si ve Ballard skorlaması ile belirlendi. Her bebeğin doğum sonrası ilk hafta içindeki tam fizik muayenesi yapıldı. Tüm bebeklerin vücut ağırlıkları (gr) bebek terazisi, boyları (cm) ve baş çevreleri (cm) kağıt mezur ile ölçülerek kaydedildi. Prematüre bebekler 40 haftayı doldurduklarında ağırlıkları, boy ve baş çevresi tekrar ölçüldü. Bebeklerin beslenme şekilleri, aldıkları ilaçları, ventilatör ve TPN kullanımları kaydedildi. Kemik metabolizmasını değerlendirmek üzere en sık kullanılan parametreler olan serum Ca, P ve plazma 25OHD vitamin düzeyleri ve serum Mg düzeyi; kemik yapımı göstergesi olarak serum ALP aktivitesi, kemik yıkımı göstergesi olarak da kreatinine oranlanmış idrarda piridinolin ve deokspiridinolin atılımlarına bakıldı. Kantitatif Ultrasonografi cihazı ile KMY belirlendi. Bu değerlendirmeler doğumu takiben ilk hafta içinde ve bebekler 40 haftayı doldurduğunda olmak üzere iki kez tekrarlandı.

**3.2. Kontrol Grubu:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Servisinde zamanında doğmuş, doğum tartısı gebelik haftası ile uyumlu, annesinde ve kendisinde herhangi bir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı 25 matür bebek kontrol grubunu oluşturdu. Bu grubun kan ve idrar örnekleri doğum sonrası ilk hafta içinde alındı ve aynı gün kemik mineral yoğunlukları belirlendi.

**3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması:** Serum Ca, P, Mg, ALP ve plazma 25OHD vitamini düzeyleri çalışılmak üzere tam kan örnekleri turnike uygulanmadan alındı. Her bebekten serum Ca, P, Mg düzeyleri, ALP aktiviteleri ve plazma 25OHD düzeylerini çalışmak için toplam 2.5 ml kan örneği alındı. Sabah

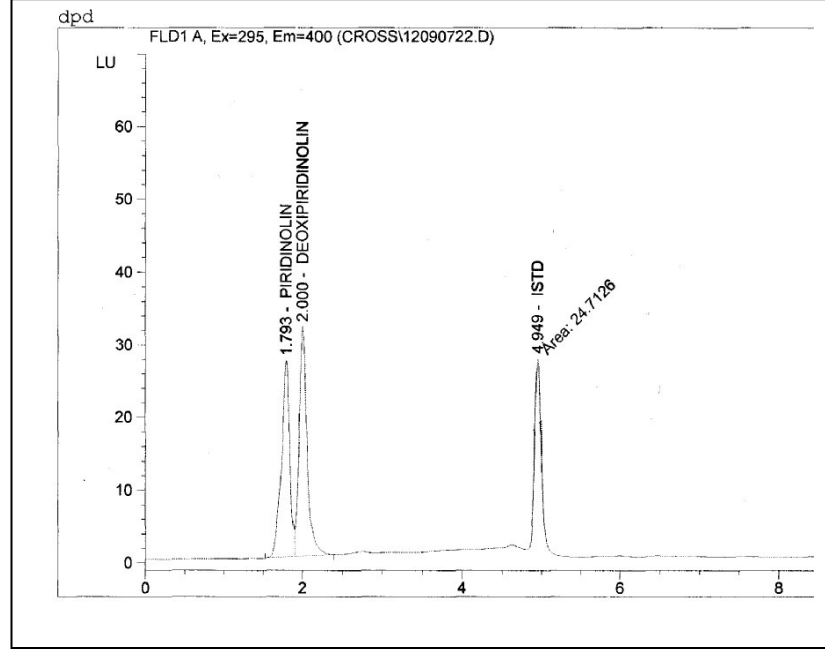
spot idrar örnekleri alınıp santrifüj edildikten sonra, üst kısmı - 20°C de analiz edileceği güne kadar saklandı.

### **3.4. Laboratuvar Ölçümleri**

**3.4.1. Serumda Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum ve ALP Ölçümü:** Serumda Ca, P, Mg ve ALP düzeyleri EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter (USA) marka Synchrony LX 20 model oto analizörde çalışıldı. Referans değerleri; Ca: 8.9-10.3 mg/dl, P: 2.5-4.8 mg/ dl, Mg: 0.7-1.1 mmol/ L, ALP: 38-126 U/ L.

**3.4.2. 25OHD Vitamini Ölçümü:** 25OHD vitamini düzeyleri, EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Metabolizma Laboratuvarı'nda Chromsystem (Germany) 25OHD kiti ile Agilent 1100 HPLC Cihazı'nda UW detektör ile çalışıldı. Kitin referans değeri; yaz mevsiminde 20-120 µg /L, kış mevsiminde ise 10-60 µg / L idi.

**3.4.3. İdrarda Piridinolin ve Deoksipiridinolin Ölçümü:** İdrarda piridinolin ve deoksipiridinolin düzeyleri, EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Metabolizma Laboratuvarı'nda Bio-Rad Pyridinium Crosslink (Germany) kiti ile Agilent 1100 HPLC Cihazı'nda flöresan detektör ile çalışıldı. Elde edilen pikler Şekil 3.1'de görülmektedir. Sonuçlar idrar kreatininine oranlanarak ifade edildi. Referans değerleri (2-10 yaş); Piridinolin 150-400 nmol/mmol kreatinin, Deoksipiridinolin 40-120 nmol/mmol kreatinin idi.



**Şekil 3.1:** HPLC Cihazı'nda elde edilen Pr ve DPr pikleri

### 3.5. Kemik Mineral Yoğunluğunun Belirlenmesi:

Kemik mineral yoğunluğu; kuvöz içindeki bebeğin değerlendirmesine olanak sağlayan, prematürelere için referans veri tabanı bulunan, radyasyonsuz, Sunlight Omnisense 7000 Premier (İsrail) periferik kemik ölçüm cihazının CS5166 probu ile sağ tibia kemiğinin ortasından ölçüldü. Ölçümler prematürelere doğum sonrası ilk hafta içerisinde ve 40 hafta dolduğunda olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise matür bebeklerin doğum sonrası ilk haftası içerisinde bir kez yapıldı.

**Ölçüm Şekli:** Ölçüm yapılabilmesi için bebek sırtüstü yatırıldı ve sağ bacağı 90° açı oluşturacak şekilde dizden fleksiyona getirildi. Medial malleolus apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlendi. Yenidoğan bebekler için kullanılan 1,4 x 2,7 x 11 cm boyutundaki probun ("cortex small" CS probu) ortası işaretlenen çizgiye gelecek şekilde kemiğe paralel olarak yerleştirildi. İyi bir akustik almak için prob ile deri arasına jel sürüldü. Prob, ölçüm yapılacak bölgede doğrudan deriye temas ettirildi. Prob, bacağın içinden dışına doğru düz bir çizgide tibia ile temas kesilene kadar hareket ettirildi. Cihaz, ölçüm döngüsünün bittiğini belirtene kadar bu işleme devam edildi (Şekil 3.2). Elde edilen değer en az üç ölçümün ortalaması m/saniye olarak ifade edildi.



**Şekil 3.2:** Sunlight Omnisense Premier ile kemik SOS ölçümü.

### **3.6. İstatistiksel Analiz:**

Veriler SPSS 15.0 paket istatistik programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna *Shapiro Wilk Testi* ile bakıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenlere *Bağımsız İki Örnek t Testi*, normal dağılım göstermeyen değişkenlere *Mann Whitney Testi* uygulandı. Bağımlı iki örneğin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlere *Bağımlı İki Örnek t Testi*, normal dağılım göstermeyen değişkenlere *Wilcoxon t Testi* uygulandı. İki nicel değişkenin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için *Pearson Korelasyon Analizi*, normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Spearman Korelasyon Analizi* kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı Yenidoğan Servisine takip ve tedavi için yatırılan gebelik yaşları 28-34 hafta arasında değişen 30 prematüre bebek çalışma grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan hasta grubundaki bebeklerin 22'si amikasin, 17'si TPN, 13'ü ventilatör, 7'si surfaktan tedavisi alan, 10'u ikiz, 8'i erken membran rüptürü olan, 4'ü preeklemtik anne bebeği, 3'ü de sepsisi olan bebeklerdi.

Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 24 (2-74 ) gündü. Bebeklerin yaş ortalamaları  $32 \pm 2$  (27-34) haftaydı. Hasta bebeklerin 12'si (% 40) kız, 18'i (% 60) erkekti. Kontrol grubu bebeklerin yaş ortalaması  $40 \pm 0,8$  (38-40) haftaydı ve bunların da 11'i (% 44) kız, 14'ü (% 56) erkek bebeklerdi.

Hasta bebeklere destek tedavisi postnatal 8-17 günler arasında başlandı. Bebeklerden ikisi destek tedavisi almadı. Destek tedavisi olarak günlük 600 mg kalsiyum glukonat, 200 mg kalsiyum laktat, 200 mg kalsiyum fosfat, 650 IU D vitamini ve A, B1, B2, B6, B9, B12 ve C vitaminleri ve demir, bakır, iyot, çinko, manganez, magnezyumdan oluşan mineralleri içeren ağızdan vitamin tableti verildi. Hasta bebeklerin hepsi anne sütü ile beslendi ve mama ile desteklendi.

Hasta bebeklerin 40. haftada ölçülen ağırlık, boy ve baş çevresi değerleri kontrol grubunun değerlerinden düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ; Tablo 4. 1)

**Tablo 4. 1.** Hasta ve kontrol grubunun ağırlık, boy ve baş çevresi dağılımı

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu (X ± SD)	p
	İlk hafta içinde (X ± SD)*	40 hafta dolduğunda (X ± SD)		
Sayı (n)	30	30	25	
Ağırlık (gr)	1470 ± 430	2920 ± 750	3230 ± 362	0.001
Boy (cm)	39,7 ± 4,1	47 ± 3,7	50,1 ± 1,3	0.001
Baş çevresi (cm)	28,6 ± 3,6	34,5 ± 1,8	35,3 ± 0,8	0.001

\*: Ortalama ± standart sapma

Hasta grubunda ilk hafta içinde ölçülen serum Ca ve ALP düzeyleri, 40 hafta dolduğunda ölçülen düzeylerden daha düşük olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ; Tablo 4.2). Ancak ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda serum P, Mg ve plazma 25OHD düzeyleri ve kemik SOS değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ; Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2.** Hasta grubunun ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda biyokimyasal değerleri ve kemik SOS değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta Grubu		P
	İlk hafta içinde (n = 30)	40 hafta dolduğunda (n = 30)	
Ca mg/ dl (Ortanca, min-max)	8,6 (5,9-10,6)	9,8 (8,8-12,1)	0,001
P mg/ dl (X±SD)	6,4 ± 1,4	6 ± 1,1	0,09
Mg mmol/L (Ortanca, min-max)	0,99 (0,7-1,8)	0,94 (0,7-1,1)	0,9
ALP U/L (Ortanca; Min-Max)	172 (79-436)	348 (146-1253)	0,001
25OHD µg / L (X±SD)	24 ± 18	25 ± 13,5	0,8
SOS m/sn (X±SD)	2994 ± 137	2930 ± 144,5	0,07

Hasta grubundaki bebekler 40 haftayı doldurduğunda bakılan serum Ca ve P düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi ( $p > 0.05$ ), serum ALP aktiviteleri, Mg ve plazma 25OHD düzeyleri kontrol grubunda ölçülen değerlere göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ; Tablo 4.3); kemik SOS değerleri ise kontrol grubunda ölçülen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,05$ ; Tablo 4.3).



**Tablo 4. 3.** Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri ve kemik SOS değerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Gruplar		P
	Hasta Grubu (40 hafta dolduğunda) (n=30)	Kontrol Grubu (n=25)	
Ca mg/ dl (Ortanca; min-max)	9,8 (8,8-12,1)	10 (8,3-11)	0,79
P mg/ dl (X ± SD)	6 ±1,1	6,5 ± 0,8	0,054
Mg mmol/ L (Ortanca; min-max)	0,94 (0,7-1,1)	0,84 (0,7-0,9)	0,001
ALP U/L (Ortanca, min-max)	348 (146-1253)	201 (87-340)	0,001
25 OHD µg / L (Ortanca; min-max)	23,7 (5,9-59,4)	13,8 (6,2-57,2)	0,04
Kemik SOS m/sn (X±SD)	2930 ± 144,5	3017 ± 107,8	0,01

İdrarda Pr ve DPr atılımları 30 prematüre bebeğin 20'sinde, 25 sağlıklı bebeğin 20'sinde çalışıldı. Hasta grubunda ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda idrar Pr ve DPr atılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p > 0,05; Tablo 4.4).

**Tablo 4. 4.** Hasta grubunda ilk hafta içinde ve 40 hafta dolduğunda ölçülen idrar Pr ve DPr değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (n = 20)		P
	İlk hafta içinde	40 hafta dolduğunda	
Pridinolin nmol/mmol kreatinin (X±SD)	831±761	559±316	0,13
Deoksipridinolin nmol/mmol kreatinin (X±SD)	304±279	280±238	0,76

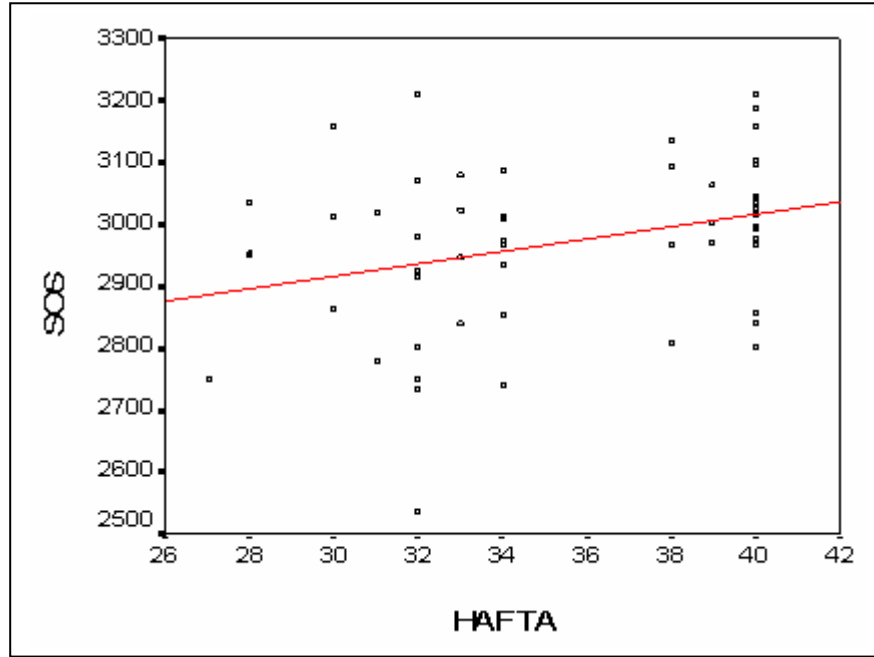
Hasta grubundaki bebeklerin 40 haftayı doldurduğunda ölçülen idrar Pr düzeyleri kontrol grubunda ölçülen idrar Pr düzeylerinden daha yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,05, Tablo 4.5). Ancak idrarda DPr atılımları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p< 0,05; Tablo 4. 5).

**Tablo 4. 5.** Hasta bebekler 40 haftayı doldurduklarında ve kontrol grubundaki bebeklerde ölçülen idrar Pr ve DPr değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (40 hafta dolduğunda) (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	p
Pridinolin nmol/mmol kreatinin(X±SD)	559±316	359 ± 128	0,01
Deoksipridinolin nmol/mmol kreatinin (X±SD)	280±238	169 ±81	0,57

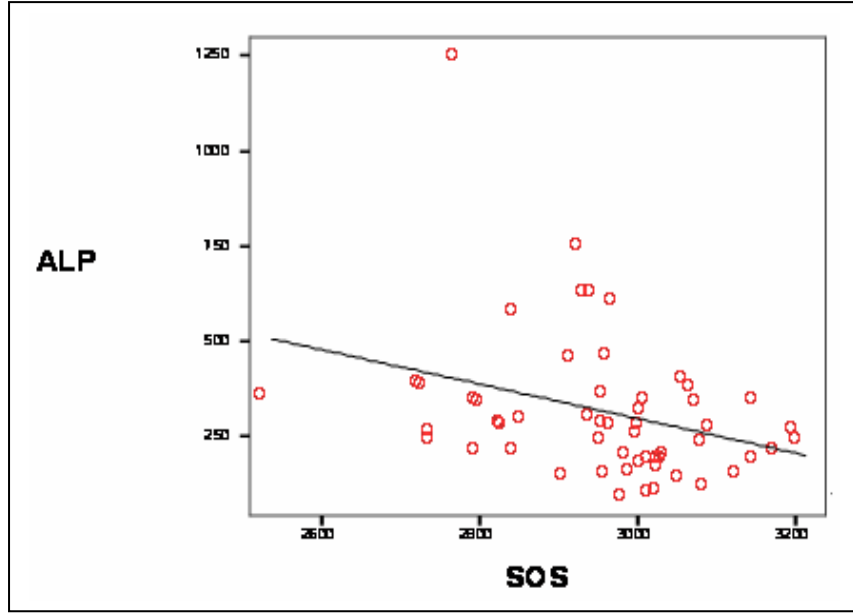
Çalışmaya dahil edilen hasta bebeklerin klinik özellikleri ile kemik SOS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu bebeklerin gebelik haftaları ile kemik SOS değeri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r: 0.31$ ;  $p: 0,02$ ;  $n:55$ ) (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin gebelik haftaları ile kemik SOS değeri arasında pozitif korelasyon görülmektedir.

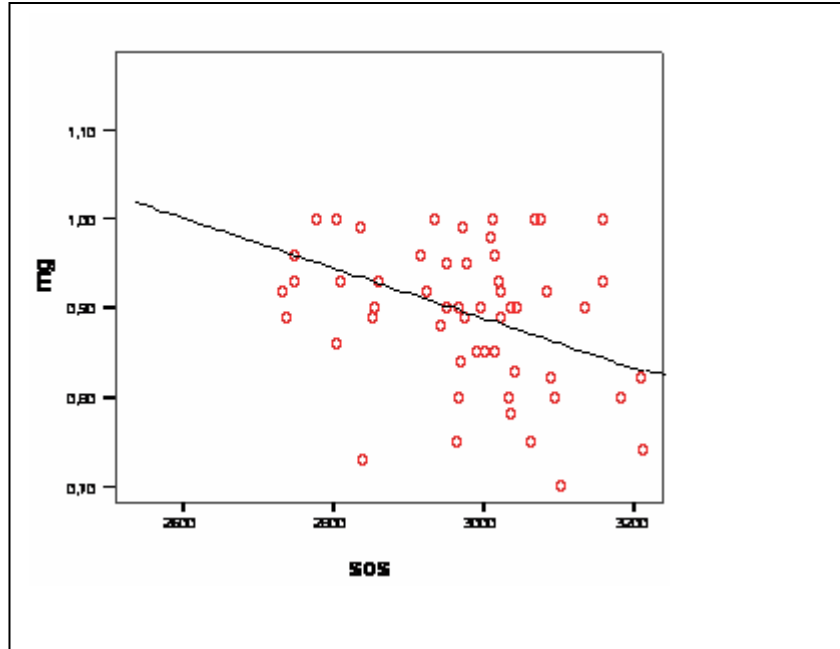
Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin serum ALP aktiviteleri ile kemik SOS değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r: 0.31$ ;  $p: 0,018$ ;  $n: 55$ ) (Şekil 4.2.).



**Şekil 4. 2.** Hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin serum ALP aktiviteleri ile kemik SOS değeri arasında negatif korelasyon görülmektedir .

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubundaki bebeklerin serum Mg düzeyleri ile kemik SOS değerleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r: 0.48$ ;  $p < 0,01$ ;  $n: 55$ ) (Şekil 4.3.).

4.3:  
ve



**Şekil.**  
Hasta  
kontrol

grubundaki bebeklerin serum Mg düzeyleri ile kemik SOS değeri arasında negatif korelasyon görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Dünya sağlık örgütünün tanımına göre, son adet tarihinden itibaren 37. gebelik haftadan önce doğan tüm canlı doğumlara “prematüre doğum” adı verilmektedir (15, 16). Prematüre bebeklerde görülen, gebelik yaşı veya vücut ağırlığı benzer prematüre göre KMI’ nin azalması durumuna “prematüre osteopenisi” denir. Anne sütü veya standart formüle ile beslenen prematürelere, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olanların yaklaşık % 55’inde, gebelik haftası 28 haftanın altında olan prematürelere de % 100’ünde osteopeni gelişmektedir (38).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde olan ilerlemeler, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarını artırmakta, bu paralel olarak prematüre osteopenisinin görülme sıklığı da artmaktadır. Prematüre osteopenisi, günümüzde hala etiyojisi, tanı ve tedavisi netlik kazanmamış, farklı fikir ve tartışmaların yoğun olduğu bir konudur. Prematüre osteopenisinin etiyojisi çok sayıda faktörle ilgili ise de, en önemlisi, prematüre bebeklerin iskelet Ca ve P depolarının zamanında doğan bebeklere göre düşük olmasıdır (15). Doğumda kordun kesilmesiyle birlikte bebeğe Ca ve P geçişi durur. Bu durum, PTH salınımında artışa yol açar. PTH etkisi ile böbreklerden Ca geri emilimi ve P atılımı gerçekleşir. Postnatal dönemde Ca ve P alımı yetersizse, hipokalsemiye ikincil D vitamini salınımı olur. D vitamini etkisi ile gastrointestinal sistemden Ca ve P emilimi artar. Ancak diyetle makro mineral alımı yetersizse, P eksikliği devam eder. Doğum sonu üçüncü hafta civarında demineralizasyon gelişmeye başlar (1).

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının düşük olması, annede diyabet öyküsü bulunması, uzun süreli TPN ile beslenme ve mineral metabolizmasını

etkileyen ilaçların kullanılması osteopeni gelişimi riskini artırmaktadır. Yüksek doz steroid kullanımının, osteoblastik aktiviteyi baskılayıp osteopeni için risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Daha önce steroid, diüretik, TPN ile besleme ve ventilatör tedavisinin prematüre osteopenisi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36).

Çalışmaya dahil olan hasta grubu içinde 3 dozdan fazla steroid tedavisi alan yoktu. Çalışmaya alınan 30 prematüre bebeğin klinik özellikleri şu şekildeydi; amikasin alan 22 (% 73), ikiz 10 (% 33), preeklematik anne bebeği 4 (% 13), EMR olan 8 (% 26), surfaktan alan 7 (% 23), ventilatöre bağlanan 13 (% 43), TPN tedavisi alan 17 (%56), sepsis olan 3 (% 10) bebek vardı. Çalışmada klinik özelliklerle kemik SOS değeri arasında bir ilişki tespit edilmedi. Bunun vaka sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşüldü.

Prematüre osteopenisi tanısında sıklıkla serum Ca, P ve ALP değerleri kullanılır. J Faerk ve ark (79), çalışmalarında 108 prematüre bebekte serum ALP ve P düzeyleri ile KMİ (DEXA ile ölçerek) karşılaştırmışlar. Sonuçta ALP ile P arasında negatif bir korelasyon görülürken, KMİ ile ALP veya P arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Ryan ve ark. (80) da 71 prematüre bebekte P ve ALP ile KMİ'ni SPA ile ölçerek karşılaştırmışlar, P ve ALP ile KMİ arasında bir ilişki olduğunu göstermişler, fakat KMİ'deki değişimin sadece % 7'sini biyokimyasal değişkenlerle açıklanabildiği için, KMİ' yi tespit etmekte yetersiz olduğunu bildirmiştir.

Bir çalışmada, 1850 gr'ın altındaki 852 bebek pik ALP seviyesine göre gruplandırılmış ve pik ALP değeri >1200 IU/L olan bebeklerin 18 aylık süre içinde ağırlık ve boylarının düşük olduğu gösterilmiştir. Bunun da metabolik kemik hastalığına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür, fakat bu çalışmada bebeklerin KMİ' si ölçülmemiştir (81). Fewtrell ve arkadaşlarının (82) yaptığı çalışmada da prematüre osteopenisi gelişen vakalarda 18. ayda boy uzunluklarının geri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca erken dönemde ALP yüksekliği olan prematürelere 8-12. yaşlarda boy kısalığı olduğu da bildirmiştir.

Backström ve ark (2), serum ALP değerinin 900 U/L' den yüksek olmasının düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğunu, duyarlılığın % 88 ve özgüllüğün

% 71 olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı şekilde, serum inorganik P düzeyinin 1,8 mmol/L' den düşük olmasının da düşük kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu, bunun da duyarlılığının % 96, özgüllüğünün ise % 50 olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca serum ALP aktivitesi ile kemik SOS değerleri arasında da negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda doğum sonrası ilk hafta içerisinde ölçülen serum Ca ve ALP düzeyleri 40 hafta dolduğunda ölçülen düzeylerden belirgin şekilde yüksekti, serum P ve Mg düzeyleri arasında farklılık yoktu. Bebekler 40 haftayı doldurdıklarında bakılan serum ALP aktiviteleri matür bebeklerden daha yüksek, serum P düzeyleri matür bebeklerden düşüktü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum Ca düzeyleri arasında iki grup açısından farklılık yoktu. Serum ALP aktivitesi ile kemik SOS değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Weding ve ark (83), 30 haftalık üçüz gebelikten iki canlı doğum yapan ve 22. ile 30. gebelik haftaları arasında Mg sülfat alan annenin bebeklerinde postnatal 20. günde çoklu kırıklar tespit etmişler ve fetal Mg toksisitesinin ciddi kemik demineralizasyonuna neden olabileceğini belirtmişlerdir. Santi ve ark. (84) da anneleri gebelik boyunca 6 haftadan fazla Mg sülfat alan 12 bebekte, doğumdan kısa bir süre sonra uzun kemiklerin metafizlerinde radyolüsen görünümüler tespit etmişlerdir.

Literatüre bakıldığında prematüre bebeklerde Mg düzeylerinin matürlere göre daha yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (85, 86). Fakat literatürde Mg düzeyleri ve SOS değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız, Mg düzeyleri ile SOS değerlerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmada Mg düzeyleri ile SOS değerleri arasında negatif korelasyon, Mg ve ALP aktiviteleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlar bize serum Mg düzeyleri ve ALP aktivitelerinin prematüre osteopenisi tanı ve takibinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

25OHD, vücutta en bol dolaşan D vitamini metaboliti olup genellikle D vitamini deposunu yansıtmaktadır. Osteopeni saptanan prematürelere yapılan çalışmalarda, 25OHD seviyesi normal bulunurken, 1,25OHD düzeyleri normal veya artmış bulunmuştur (87, 88). McIntosh ve ark (55), doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan, radyolojik olarak raşitizm gelişmiş 8 bebekte (2000 IU/gün D vitamini 7. günden itibaren almışlar) bakılan 25OHD düzeylerini normal veya yüksek saptamışlar ki, bu da D vitamininin osteopeni etiyolojisinde rol oynamadığını

göstermektedir. Prematürelere verilen yüksek doz 2000 IU/gün D vitamininin osteopeni gelişimini engellemediği gösterilmiştir (89).

Koo ve ark (90), yaptıkları çalışmada yüksek miktarda Ca ve P içeren formüle ile beslenmiş 62 prematüreyi 200, 400 ve 800 IU/gün D vitamini alan 3 gruba ayırmışlar. Bu 3 grupta bakılan Ca, P, 25OHD ve 1,25OHD düzeyleri ile tartı, boy ve baş çevresi ölçümlerinde fark saptanamamıştır. Başka bir çalışmada, matür ve prematüre bebeklerde seri 25OHD ölçümleri yapılmıştır. Matür bebeklerde, kord kanında 25OHD düzeyleri normal olanlarda seri ölçümlerde 25OHD düzeylerinin normal seyrettiği, kord kanında 25OHD düzeyleri düşük olanlarda ise seri ölçümlerde bunun arttığını tespit edilmiştir. Prematüre bebeklerde ise, kord kanında 25OHD düzeyleri normal olanlarda seri ölçümlerde 25OHD düzeylerinin düştüğü, kord kanında 25OHD düzeyleri düşük olanlarda da 36-38. gebelik haftasına kadar artış gözlenmediği tespit edilmiş ve prematüre bebeklerde 25OHD düzeylerinin düşük olmasının 25OHD metabolizmasında bir bozukluk ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (91). Çalışmamızda, prematüre bebeklerde ilk hafta içindeki 25OHD düzeyleri ile 40 hafta dolduğunda bakılan 25OHD düzeyleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilemezken, 40 hafta dolduğunda ölçülen 25OHD düzeylerinin matür bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu bulgular bize destek olarak verilen D vitamini tedavisinin fazla olabileceğini düşündürmektedir.

Kemik matriksini oluşturan kollajen, temel olarak iki tip indirgenemeyen piridinyum çapraz bağı bulundurur. Bunlar, Pr ve DPr çapraz bağlarıdır. Kemik dokudaki Pr konsantrasyonu, DPr' ye göre daha yüksek olmakla birlikte, Pr aynı zamanda diğer kollajen içeren bağ dokularında da bulunmaktadır. DPr ise daha çok kemik dokuda egemendir ve kemik doku için daha özgün bir rezorpsiyon parametresi olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar Pr ve DPr kemik doku dışındaki diğer dokularda da bulunsalar majör kaynak iskelet sistemidir ve bugün için kemik yıkımının değerlendirilmesinde en iyi belirleyiciler arasında sayılmaktadır (3).

Prematüre bebekte postnatal dönemde kemik yapım ve yıkım belirleyicileri ilerleyici bir artış gösterir (53, 92, 93). Tsukahara ve ark. (4), prematüre bebeklerin postnatal 30. gündeki idrar Pr ve DPr düzeylerinin, 7. günden itibaren belirgin şekilde fazla olduğunu göstererek, prematüre osteopenisinde nedenin artmış kemik rezorpsiyonu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gfatter ve ark (94) da 43 prematüre

bebekte idrar Pr ve DPr değerlerini matür bebeklere göre daha yüksek bulmuş ve bu iki parametrenin prematüre bebeklerde kemik döngüsü ve iskelet gelişimi hakkında bilgi verebileceğini belirtmişlerdir.

Naylar ve ark (95), prematüre bebeklerin ilk haftasında ve 3. haftasında üriner piridinolin ve deokspiridinolin değerlerini matür bebeklerle karşılaştırmışlar. prematüre ve matür bebeklerin idrarda Pr ve DPr atılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken, Pr / DPr oranının matürlere göre prematürelere 2 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Aly ve ark. (96) yaptığı çalışmada da matür ve prematürelere idrar Pr değerleri arasında anlamlı fark tespit edilememiş. Çalışmamızda da prematüre bebeklerde ilk haftada ve 40 hafta dolduğunda idrar Pr ve DPr atılımlarında anlamlı bir artış bulunamadı. Ancak 40 haftayı dolduran prematüre bebekler ile matür bebekler karşılaştırıldığında, prematüre bebeklerde idrar ile Pr atılımlarının belirgin şekilde arttığı saptandı. Kıkırdak yapıda DPr göre Pr daha fazla miktarda bulunduğu için, bunun büyüme plağının aktivitesinin yansıması olabileceği düşünöldü.

Kemik yoğunluğu, radyasyon ışınlarının ölçüm yapılan kemik tarafından azaltılma derecesinin iki boyutlu projeksiyon görüntüsü ile belirlenmesidir (66). Kemik yoğunluğunun standart radyografilerle öznel değerlendirilmesi ve SPA veya DEXA gibi dansitometrik yöntemlerle kantitatif ölçümü sonucu, kemik dansitesi gerçekte normal olan bir kemiğin, boyutunun küçük olmasına bağlı olarak yanlış düşük sonuçlar elde edilebilir (67). Kemik kitlesinin edinilmesinde çocukluk ve adölesan döneminin kritik dönem olması ve erken osteopeninin ileride gelişebilecek osteoporoz riskini artırması, osteopenisi olan çocukların taranması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi için strateji geliştirilmesini gerektirmiştir (69). Çocuklarda da kantitatif USG cihazı ile tibiadan yapılan SOS ölçümleri ile kemik mineral dansitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş ve kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde SOS ölçümleri kullanılarak, yaşlara göre normları belirleyen eğriler elde edilmiştir (69, 70).

Prematüre osteopenisi tanısında kantitatif USG yeni bir metottur. Çalışmalar doğrultusunda kantitatif USG cihazı olan "Sunlight Omnisense Premier" in kemik dansitesinin yanı sıra, kortikal kalınlık, elastisite ve mikro yapı gibi kemiğin diğer özellikleri hakkında da bilgi vermesi önemli özellikleridir. Yöntemin ucuz olması,



cihazın kolay taşınabilmesi, ölçüm sırasında hareketi engellemek için sedasyon gerektirmemesi ve radyasyon içermemesi gibi özellikleri nedeni ile DEXA'dan üstün olduğu ve prematüre bebeklerde bu cihazla yapılan tibiadan SOS ölçümlerinin kemik dayanıklılığını belirlemede, osteopeni tanısı ve izleminde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (7, 9, 11-14, 63, 72). Bu çalışma, prematüre bebeklerde kemik mineral dansitesinin kantitatif USG ile başarıyla değerlendirilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, prematüre bebeklerde ilk hafta içinde ölçülen kemik SOS değerleri ile 40 hafta dolduğunda ölçülen kemik SOS değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilemezken, 40 hafta dolduğunda ölçülen kemik SOS değerlerinin matür bebeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Ayrıca gebelik haftasıyla kemik SOS değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu yöntemin kullanıldığı diğer çalışmalarda da kemik SOS değeri ile gebelik yaşı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (9, 10, 14, 63, 97, 98).

Prematürelerde osteopeninin tanısı hala zordur ve henüz hem duyarlılığı hem de özgüllüğü yüksek bir test bulunmamaktadır. Kantitatif USG'nin kullanımı kolaydır ve prematüre bebeklerde KMY'yi değerlendirmek için ucuz bir araçtır. Çalışmamızda; prematüre bebeklerin 40 haftayı doldurduğunda ölçülen kemik SOS değerlerinin matür sağlıklı bebeklerin değerlerine ulaşamadığı, kemik SOS değerleri ile ALP, Mg düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Ancak serum Mg düzeyleri ile kemik SOS değerleri arasında saptanan negatif korelasyonu teyit edici yeni çalışmalara ihtiyaç vardır

## SONUÇLAR

1. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk hafta içerisinde ölçülen serum Ca ve ALP düzeylerinin 40 hafta dolduğunda ölçülen düzeylerden belirgin şekilde düşük olduğu, serum P ve Mg düzeyleri arasında fark olmadığı belirlendi.
2. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk hafta içerisinde ve 40 hafta dolduğunda ölçülen plazma 25OHD düzeyleri arasında fark olmadığı belirlendi.
3. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk hafta içerisinde ve 40 hafta dolduğunda ölçülen kemik SOS değerleri arasında fark olmadığı belirlendi.
4. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk hafta içerisinde ve 40 hafta dolduğunda ölçülen idrarla Pr ve DPr atımları karşılaştırıldığında arada fark olmadığı belirlendi.
5. Prematüre bebeklerde 40 hafta dolduğunda ölçülen serum Mg düzeyleri ve ALP aktiviteleri kontrol grubu matür bebeklerin düzeylerinden daha yüksek bulundu. İki grup arasında serum Ca ve P düzeyleri açısından fark bulunmadı.
6. Prematüre bebeklerde 40 hafta dolduğunda ölçülen plazma 25OHD düzeyleri kontrol grubu matür bebeklerin düzeylerinden yüksek bulundu. Bu günlük verilen 650 IU D vitaminin fazla olduğunu düşündürdü.
7. Prematüre bebeklerin 40 hafta dolduğunda ölçülen kemik SOS değerleri kontrol grubu matür bebeklerin değerlerinden düşük bulundu.
8. Prematüre bebeklerin 40 hafta dolduğunda ölçülen idrarla Pr atılımının kontrol grubu matür bebeklerin atımlarından belirgin şekilde yüksek olduğu, ancak idrarla DPr atımları arasında fark olmadığı belirlendi.
9. Kemik SOS değeri ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu gebelik haftası düşük bebeklerin osteopeni açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürdü.
10. Tüm bebeklerin kemik SOS değeri ile serum ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu

11. Tüm bebeklerin kemik SOS değeri ile serum Mg düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Bu prematüre osteopenisinin tanı ve takibinde ALP'ye ek olarak Mg'nin de kullanılabilceğini göstermektedir.
12. Kantitatif USG, biyokimyasal parametrelerle paralellik gösteren ve prematüre osteopenisinin izlenmesinde invazif olmayan, ucuz ve kolay bir yöntemdir.
13. Klinik özellikler (cinsiyet, amikasin alımı, ikiz gebelik, preeklemtik anne bebeği, erken membran rüptürü, surfaktan alımı, ventilatöre bağlanma, TPN alımı ve sepsis) ile KMY arasında ilişki tespit edilmedi. Bunun, vaka sayısının azlığına bağlı olabileceği düşüldü.

## **KAYNAKLAR**

1. Kızılateş SÜ. Preterm Osteopenisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55: 217-22.

2. Backström MC, Kouri T, Kuusela L, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89: 867-73.
3. Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. Çocuk ve Adölsanda Endokrin Testler. Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A (Eds). *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. II. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; S: 269-290.*
4. Tsukahara H, Takeuchi M, Fujisawa K, et al. High-turnover osteopenia in preterm infants: Determination of urinary pyridinium cross-links of collagen metabolism. *Metabolism* 1998; 47: 333-35.
5. Boroncelli G, Federico G, Bertelloni S, et al. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3–21 years. *Pediatr Res* 2001; 49: 713-18.
6. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, et al. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 307–15.
7. Prevrhal S, Fuerst T, Fan B, et al. Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporos Int* 2001; 12: 28-34.
8. Mercy J, Dillon B, Morris J, Emmerson AJ, Mughal MZ. Relationship of tibial speed of sound and lower limb length to nutrient intake in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 381-85.
9. McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology* 2007; 91: 2-11.
10. Pereda L, Ashmeade T, Zaritt J, Carver DJ. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol* 2003; 23: 655–9.
11. Liao X, Zhang W, He J, Sun J, Huang P. Bone measurements of infants in the first 3 months of life by quantitative ultrasound: the influence of gestational age, season, and postnatal age. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 847-53.
12. Gürsoy T, Yurdakök M, Prematür osteopenisi ve kantitatif ultrasonografi cihazı ile kemik ses hızının (SOS) değerlendirilmesi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2005; 11: 26-33.

13. Altuncu A, Akman I, Yurdakul Z. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 401-405.
14. Nemet D, Dolfin T, Wolach B. Quantitative ultrasound measurements of bone seep of sound in premature infants. *J Pediatr.* 2001;161: 736-40.
15. Neyzi Olcay, Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği makrozomi, çoğul gebelik. *Pediatrici 1. Cilt, 3. baskı, Nobel, 2002, S:326-43.*
16. Nelson W. Prematurity and Intrauterin Growth Retardation In: *Nelson Textbook of Pediatrics, 16.th Ed. 2000; pp: 550-58.*
17. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
18. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl 2): 1693S-1699S.
19. Koo WWK, Steichen JJ. Osteopenia and rickets of prematurity. In: *Fetal and Neonatal Physiology, 2.nd Ed. Polin and Fox WW (Eds), Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp:2335-49.*
20. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Earl Hum Dev* 2007; 83: 653-8.
21. Ryan S. Bone mineralization in preterm infants. *Nutrition* 1998; 14: 745-7.
22. Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133: 781-90.
23. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 969-74.
24. Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2002; 117: 578-85.
25. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 87-92.
26. Miller ME. The bone disease of preterm birth. A biomechanical perspective *Pediatr Res* 2003; 53: 10-5.
27. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984; 8: 74-93.
28. Schultheis L. The mechanical control system of bone in weightless space flight and in aging. *Exp Gerontol* 1991; 26: 203-14.

29. Mazess RB, Whedon GD. Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 265-7.
30. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol* 1993; 264: 182-9.
31. Rodriguez JI, Garcia-Alix A, Palacios J, Paniagua R. Changes in the long bones due to fetal immobility caused by neuromuscular disease. A radiographic and histological study. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1052-60.
32. Eliakim A, Nemet D, Friedland O, Dolfin T, Regev RH. Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol* 2002; 22: 650-2.
33. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res*. 2001; 50: 309-14.
34. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr* 1995; 127: 620-5.
35. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995; 68:169-74.
36. Ng PC, Lam CW, Wong GW, et al. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F49-F54.
37. Colwell A, Eastell R. The renal clearance of free and conjugated pyridinium cross-links of collagen. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1976-80.
38. Lam HS, So KW, Ng PC. Osteopenia in neonates. *J Paediatr* 2007;12: 118-24.
39. Eliakim A, Shiff Y, Nemet D, Dolfin T. The effect of neonatal sepsis on bone turnover in very-low birth weight premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 413-8.
40. Cooke RJ. Rickets in a very low birth weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 397-9.
41. Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Brooke OG. Hypercalcaemia in extremely low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1141-4.
42. Koo WW, Succop P, Hambidge KM. Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1342-5.

43. Glass EJ, Hume R, Hendry GM, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 373-6.
44. Lindroth M, Westgren U, Laurin S. Rickets in very low birth weight infants. Influence of supplementation with vitamin D, phosphorus and calcium. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 927- 31.
45. 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.
46. Bhandari V, Fall P, Raisz L, Rowe J. Potential biochemical growth markers in premature infants. *Am J Perinatol* 1999; 16: 339-49.
47. Lapillonne A, Picaud JC, Glorieux FH, Salle BL. Bone turn over assessment in infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 772-4.
48. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Amato V, Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr* 2000; 89: 513-18.
49. Ward WE, Atkinson SA, Donovan SM, Paes B. Bone metabolism and circulating IGF-I and IGF-BPs in dexamethasone-treated preterm infants. *Earl Hum Dev* 1999; 56(2-3): 127-41.
50. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 59-65.
51. Seibold K, Hartmut W, Wollmann A. et al. Plasma concentrations of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in preterm neonates from birth to term. *Pediatr Res.* 2000; 48: 104-8
52. Lam HS, So KW, Ng PC. Osteopenia in neonates. *J Paediatr* 2007;12:118-24.
53. Eliakim A, Shiff Y, Nemet D, Dolfon T. The effect of neonatal sepsis on bone turnover in very-low birth weight premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 413-8.
54. Pierre D, Delmas MD. Bone markers. *Clin Rheumatol* 1997; 11: 517-37.
55. McIntosh N, Livesey A, Brooke OG. Plasma 25-hydroxyvitamin D and rickets in infants of extremely low birthweight. *Arch Dis Child* 1982; 57: 848-50.

56. Zanze M, Souberbielle JC, Kidermans C, Rossignol C, Garabedian M. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type I collagen turnover: sex- and age-related changes in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2971-2977.
57. Clastre C, Braillon P, David L, et al. 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: 1330-39.
58. Brunton JA, Balley 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.
59. Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, et al. Vitamine D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*.1994; 124: 910-6.
60. So KW, Ng PC. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics* 2005;15: 106–13.
61. Chen M, Ashmeada T, Garver JD. Bone ultrasound velocity in small –versus appropriate-for gestational age preterm infants. *J Perinatol* 2007; 27: 485-89.
62. Specker B.L, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005; 146:726-731
63. Ritschl E, Wehmeijer K, Terlizzi F, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005; 58: 341-46
64. Gonnelli S, Montagnani A, Gennari L, et al. Feasibility of quantitative ultrasound measurements on the humerus of newborn infants for the assessment of the skeletal status. *Osteoporos Int*. 2004; 15: 541-46.
65. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 709-10.
66. Nelson DA, Koo WW. Interpretation of absorptiometric bone mass measurements in the growing skeleton: issues and limitations. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 1-3.
67. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F82-5.



68. Frost HM. Absorbsiometry and osteoporosis: problems. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 255-9
69. Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multiside quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int* 2003; 14: 857-62.
70. Moilanen P, Nicholson PH, Karkkainen T, et al.. Assessment of the tibia using ultrasonic guided waves in pubertal girls. *Osteoporos Int* 2003; 14: 1020-7.
71. Njeh CF, Hans D, Wu C, et al. An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. *Med Eng Phys* 1999; 21: 651-9.
72. McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Changes in quantitative ultrasound in infants born at less than 32 weeks' gestation over the first 2 years of life: influence of clinical and biochemical changes. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 263-9.
73. Raupp P, von Kries R, Schmiedlauer D, Manz F. Biochemical evidence for the need of long-term mineral supplementation in an extremely low birth weight infant fed own mother's milk exclusively during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 806-8
74. Koo WW, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. Serum vitamin D metabolites in very low birth weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr* 1989; 114: 1017-22.
75. Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birth weight infants. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 56-8.
76. Ehrenkranz RA, Gettner PA, Nelli CM. Nutrient balance studies in premature infants fed premature formula or fortified preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 58-67.
77. Raschko PK, Hiller JL, Benda GI, et al. Nutritional balance studies of VLBW infants fed their mothers' milk fortified with a liquid human milk fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 212-8
78. Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DR. Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet* 1990; 335: 697-701.

79. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: 133-6.
80. Ryan SW, Truscott J, Simpson M. et al. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralisation in preterm neonates. *Acta Paediatr* 1993; 82: 518-21.
81. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, et al. High alkaline phosphatase and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64: 902-9.
82. Fewtrell MS, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralisation and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr* 2000; 89:148-53.
83. Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, Whitsett JA. Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol* 2006 Jun; 26(6): 371-4.
84. Santi MD, Henry GW, Douglas GL. Magnesium sulfate treatment of preterm labor as a cause of abnormal neonatal bone mineralization. *J Pediatr Orthop* 1994; 14(2): 249-53.
85. Sievers E, Schleyerbach U, Schaub J. Magnesium balance studies in premature and term infants. *Eur-J-Nutr* 2000; 39(1): 1-6.
86. Rodriguez-Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(4): 423-7.
87. Rowe JC, Wood DH, Raisz LG. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med* 1979; 300: 293-6.
88. Greer FR, Steichen JJ, Tsang RC. Calcium and phosphate supplements in breast milk related rickets. *Am J Dis Child* 1982; 136: 581-3.
89. Evans JR, Allen AC, Stinson DA, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on radiographically detectable bone disease of very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1989; 115: 779-86.
90. Koo WW, Krug-Wispe S, Neylan M, Succop P, Oestreich AE, 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.
91. Hillman LS, Haddad JG. Perinatal vitamin D metabolism. II. Serial 25-hydroxyvitamin D concentrations in sera of term and premature infants. *J Pediatr* 1975; 86 (6):928-35.

92. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 83-113.
93. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med.* 1997; 103: 427-36.
94. Gfatter R, Braun F, Herkner K, Kohlross C, Hackl P. Urinary excretion of pyridinium crosslinks and N-terminal cross linked peptide in preterm and term infants. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 238-243.
95. Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999; 5: 363-6.
96. Aly H, Mostafa MF, Amer H, Hassanein S, Keeves C, Patel K. Gestational age, sex and maternal parity correlate with bone turnover in premature infants. *Pediatr Res.* 2005; 57: 708-11.
97. McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F341-F342.
98. Yiallourides M, Savoia M, May J, Emmerson AJ, Mughal MZ. Tibial speed of sound in term and preterm infants. *Biol Neonate.* 2004; 85: 225-8.

**Ek Tablo 1. Prematüre bebeklerin ilk hafta içindeki ve 40 hafta dolduğundaki vücut ölçümleri**

Adı Soyadı	Hafta	İlk hafta içinde			40 hafta dolduğunda		
		Ağırlık	Boy	Baş Çev	Ağırlık	Boy	Baş Çev
B. A2.	30	1,250	36,0	29,0	3,750	48,0	36,0
B. M1.	27	1,000	36,0	24,0	2,820	45,0	35,0
B. G.	32	2,140	43,0	41,0	4,500	49,0	36,5
B. E.	31	1,450	39,0	28,0	2,450	44,0	33,0
B. Y.	33	2,000	41,0	27,0	2,980	49,0	36,0
B. Ü.	30	1,230	39,5	27,0	3,000	47,0	36,0
B. Ö.	34	1,800	43,0	31,0	3,400	47,0	35,5
B. Ç.	32	1,160	33,0	28,0	2,260	46,0	33,0
B. Y.	33	1,750	41,0	30,0	2,830	49,0	35,0
B. K.	32	1,890	46,0	28,0	4,000	51,0	35,0
B. Y.	31	1,100	37,0	27,0	2,850	45,0	35,0
B. B.	34	2,300	40,0	29,0	2,850	44,0	35,5
B. S.	34	2,280	48,0	32,0	4,500	52,0	38,0
B. B.	34	2,100	47,5	31,5	3,700	53,0	35,0
B. T1.	32	1,000	38,0	26,0	2,700	47,0	33,0
B. T2.	32	1,230	41,0	27,0	2,960	46,5	35,0
B. T3.	32	1,260	38,0	38,0	2,900	47,0	33,0
B. B.	34	1,740	37,0	29,5	2,800	48,0	33,0
B. Ü.	33	1,500	42,0	28,5	2,850	49,0	35,3
B. Ö.	33	1,000	35,0	26,0	2,140	41,0	33,0
B. Ş.	34	1,950	48,0	29,0	4,500	52,0	38,0
B. Y.	32	1,000	37,5	27,5	1,870	41,0	32,0
B. Y.	32	1,500	42,0	28,0	3,100	49,0	35,5
B. B.	28	0,950	38,0	24,0	1,920	42,0	31,0
B. T.	34	1,500	41,0	28,5	2,000	42,0	32,0
B. G.	34	1,260	37,0	27,5	1,900	43,0	31,0
B. Ç.	28	0,960	32,0	24,0	2,500	46,0	34,0
B. A.	28	0,900	36,0	26,0	2,300	44,0	36,0
B. A.	32	1,800	42,0	29,0	3,000	48,0	35,5
B. D.	30	1,250	37,0	27,5	2,500	44,0	34,0

**Ek Tablo 2. Prematüre bebeklerde ilk hafta içindeki laboratuvar bulguları ve SOS değerleri**

A.S.	Ca	P	Mg	ALP	D vit	Pr	DPr	SOS
B. A2	8,0	5,9	0,94	174	41,8	12,8	5,9	2911
B. M1	8,2	5,1	1,00	140	10,2	-	-	3345
B. G	5,9	10,1	0,90	331	11,0	-	-	2870
B. E	8,5	4,5	0,76	96	25,5	-	-	2962
B. Y	7,2	6,6	0,83	171	6,8	68,5	31,3	3047
B. Ü	9,9	5,1	1,00	159	26,4	24,6	5,5	2852
B. Ö	8,6	7,7	0,99	95	13,1	92,4	22,6	3156
B. Ç	8,6	5,0	0,97	436	55,4	35,4	13,2	3066
B. Y	8,9	6,8	1,00	205	6,6	77,3	36,1	2993
B. K	7,7	7,0	0,82	340	14,9	6,3	3,2	2821
B. Y	9,3	3,0	0,98	303	4,5	186,7	63,6	3168
B. B	6,9	6,9	0,83	153	8,2	-	-	2981
B. S	9,0	7,9	0,86	149	20,2	73,3	37,7	2912
B. B	9,1	7,0	0,89	150	14,0	-	-	3150
B. T1	9,0	5,4	1,00	207	16,4	-	-	2939
B. T2	10,0	6,0	1,00	325	11,5	103,8	41,7	2894
B. T3	6,1	7,6	1,00	212	14,5	-	-	2941
B. B	8,0	8,2	0,99	175	15,3	52,8	18,9	2960
B. Ü	9,2	8,3	1,40	169	14,0	-	-	2698
B. Ö	7,9	4,7	0,93	204	10,0	-	-	3078
B. Ş	7,3	8,0	1,00	195	36,3	291,4	102,7	2880
B. Y1	10,6	5,9	0,78	144	21,3	93,3	52,5	3196
B. Y2	8,8	6,9	1,89	79	70,0	100,8	32,9	2964
B. B	9,2	6,3	0,78	244	60,0	22,8	9,5	2910
B. T	9,9	5,5	1,40	162	44,2	60,1	16,1	2998
B. G	9,7	6,5	1,08	155	10,4	28,9	8,8	3016
B. Ç	8,3	6,5	1,03	159	54,6	-	-	2803
B. A	9,4	6,1	0,80	205	27,4	36,0	7,0	3114
B. A	7,7	7,6	0,97	259	14,1	6,0	3,1	3052
B. D	8,5	5,6	0,80	169	43,8	93,6	26,5	3150

**Ek Tablo 3. Prematüre bebeklerde 40 hafta dolduğundaki laboratuvar bulgular ve SOS değerleri**

A.S.	Ca	P	Mg	ALP	D vit	Pr	DPr	SOS
B. A2	10,8	5,9	0,93	299	33,8	33,8	10,6	2862
B. M1	9,3	7,2	0,96	243	14,0	-	-	2749
B. G	9,8	7,5	0,92	389	25,4	-	-	2734
B. E	9,8	3,7	0,93	348	20,8	-	-	3021
B. Y	9,9	6,9	0,99	287	17,3	35,1	15,9	2839
B. Ü	9,4	7,0	1,00	275	23,4	85,7	58,1	3012
B. Ö	10,0	6,3	0,96	315	11,1	69,3	40,2	3014
B. Ç	8,8	5,4	1,00	399	15,0	44,8	46,6	3069
B. Y	9,7	6,9	1,00	377	11,7	106,6	46,2	3079
B. K	9,8	6,7	0,93	263	8,3	24,7	3,4	2749
B. Y	12,1	5,4	1,00	1253	37,6	56,8	15,5	2780
B. B	10,7	5,3	0,92	336	9,4	-	-	3086
B. S	10,3	7,1	0,89	382	42,9	84,8	61,2	2739
B. B	10,5	6,4	0,99	462	37,2	-	-	2973
B. T1	9,5	7,1	1,00	345	24,0	-	-	2804
B. T2	9,5	5,2	0,95	605	25,8	16,7	10,2	2979
B. T3	9,4	7,7	1,17	360	29,6	-	.	2537
B. B	10,5	6,6	1,00	751	7,0	28,6	4,9	2936
B. Ü	9,5	7,7	0,89	195	38,1	-	-	3024
B. Ö	9,5	4,2	0,88	627	18,1	-	-	2945
B. Ş	12,0	5,8	0,90	363	28,0	54,9	39,8	2968
B. Y1	9,2	6,3	0,74	242	12,0	66,9	12,4	3211
B. Y2	9,8	6,9	0,96	146	52,9	24,5	6,8	2917
B. B	9,0	6,0	0,78	187	59,4	6,4	2,7	3038
B. T	10,0	3,6	0,89	579	38,7	25,4	7,3	2854
B. G	9,6	5,0	0,98	254	19,8	94,6	63,5	3009
B. Ç	9,2	6,7	0,95	304	5,9	-	-	2951
B. A	10,0	4,3	0,90	632	29,8	56,4	29,2	2953
B. A	10,3	5,2	0,92	454	18,0	26,2	8,3	2926
B. D	9,6	5,3	1,00	348	32,0	47,8	12,9	3160

**Ek Tablo 4. Kontrol grubunun vücut ölçüleri**

İsim	Ağırlık	Boy	Baş
B. P	3,000	52,0	35,5
B. C	3,500	48,0	36,0
B. B	2,800	47,0	35,0
B. T	3,500	49,0	36,0
B. B	3,100	51,0	35,0
B. K	3,500	51,0	36,5
B. Ş	3,000	50,0	35,0
B. M	3,000	49,0	34,0
B. M	4,000	51,0	35,5
B. Ç	3,200	50,0	35,0
B. A	3,000	51,0	34,0
B. B	3,100	50,0	35,0
B. Ş	3,000	51,0	35,5
B. Y	3,500	50,0	35,0
B. K	3,150	52,0	36,0
B. K	3,200	51,0	35,5
B. B	2,800	49,0	35,0
B. C	3,400	50,0	36,0
B. B	3,000	50,0	34,5
B. E	3,000	49,0	34,0
B. Ş	3,750	52,0	37,0
B. S1	3,200	50,0	36,0
B. B	2,800	48,0	35,0
B. H	4,200	52,0	37,0
B. K	3,000	50,0	34,5

**Ek Tablo 5. Kontrol grubunun laboratuvar bulguları ve SOS değerleri**

A.S.	Ca	P	Mg	ALP	25OHD	Pr	DPr	SOS
B. P	10,9	7,6	0,90	202	9,2	23,6	10,5	2997
B. C	9,7	5,3	0,70	273	8,8	19,7	8,3	3104
B. B	8,3	6,4	0,90	209	20,8	32,5	4,7	2856
B. T	10,7	7,0	0,93	193	9,5	42,3	12,1	3160
B. B	9,7	6,2	0,80	104	8,2	-	-	3035
B. K	10,1	4,9	0,90	169	13,8	37,3	17,1	3037
B. Ő	8,7	6,3	0,92	103	44,7	35,0	24,4	3026
B. M	10,3	7,6	0,90	153	6,5	-	-	3136
B. M	10,5	6,4	0,80	214	9,4	-	-	3185
B. 	10,0	8,3	0,80	285	9,6	37,3	26,5	2968
B. A	10,0	5,9	0,85	87	9,8	26,9	11,0	2992
B. B	10,4	7,1	0,75	242	51,0	14,6	7,2	2965
B. Ő	8,5	5,7	0,85	180	17,9	2,5	,7	3015
B. Y	9,0	6,1	0,90	201	20,4	56,4	14,9	3045
B. K	10,2	6,2	0,75	143	41,8	39,4	18,8	3063
B. K	10,0	7,4	0,83	195	10,2	28,0	9,6	3043
B. B	8,9	5,0	0,80	119	57,2	28,7	18,2	3096
B. C	8,6	7,1	0,86	210	34,1	32,9	19,4	2804
B. B	10,4	6,2	0,85	160	17,7	-	-	3003
B. E	11,0	7,5	0,89	276	10,5	-	-	2978
B. Ő	9,2	6,6	0,82	270	16,6	31,2	25,9	3209
B. S	9,5	7,4	0,84	150	7,4	34,6	15,7	2969
B. B	10,5	7,1	0,82	232	6,2	30,5	11,2	3092
B. H	10,7	7,0	0,73	277	15,3	43,5	20,7	2841
B. K	9,7	6,2	0,93	340	19,3	39,3	22,6	2810



**TC**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Salim KÜÇÜK'e ait "PREMATÜRE OSTEOPENİSİNDE KANTİTATİF USG İLE BELİRLENEN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE KEMİK DÖNGÜSÜ BELİRLEYİCİLERİNİN İLİŞKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 29.1.2008

İmza:

Prof. Dr. Türkan Patıroğlu (Başkan)..... İmza

Prof. Dr. Mustafa Kendirci (Danışman)..... İmza

Prof. Dr. Nazmi Narin..... İmza

Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroğlu..... İmza

Doç. Dr. Tamer Güneş..... İmza

