

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

ANNE SÜTÜ VEYA FORMÜL MAMA İLE BESLENEN PRETERM VE TERM SÜT ÇOCUKLARINDA KEMİK MİNERALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

T- 44119

Bülent ÜNAY
Tbp. Yzb.

ANKARA — 1995

T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Başkanlığının 19.4.1994 gün ve 0530-94-22 sayılı yazıları ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Süt çocuğu için en ideal besin anne sütüdür. Özellikle preterm yenidoğanların, term yenidoğanlara oranla daha fazla enerjiye gereksinimleri vardır. Preterm anne sütü term anne sütüne oranla daha yüksek miktarda protein ve kalori içerir. Kalsiyum ve fosfor oranları ise preterm ve term anne sütlerinde eşittir. Anne sütüyle beslenen preterm yenidoğanlar intrauterin miktarın altında kalsiyum ve fosfor almakta ve yeterli kemik mineralizasyonuna sahip olamamaktadırlar. Sonuçta prematüre osteopenisi ve rikets gibi hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle preterm anne sütünün kalsiyum ve fosforla takviyesinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Ülkemizde ilk kez yapılmış olan bu çalışmada, anne sütü veya formül mamayla beslenen preterm ve term süt çocuklarının kemik mineral dansiteleri ölçülerek kemik mineralizasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu araştırmayı bana tez konusu olarak veren, tez danışmanım olarak kıymetli katkılarını esirgemeyen, çalışma süresince ve uzmanlık eğitimim sırasında yol gösteren hocam Sayın Prof. Dr. Erdal GÖKÇAY'a, çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emekleri olan, asistanları olmaktan gurur duyduğum hocalarım Sayın Prof. Dr. Şakir TANINDI'ya, Sayın Prof. Dr. Okan ÖZCAN'a, Sayın Doç. Dr. Engin KAÇAR'a, klinik yardımcı doçentleri Dr. Faruk ALPAY, Dr. M. Koray LENK, Dr. Rıdvan AKIN, Dr. Vedat KÖSEOĞLU, Dr. A. Emin KÜREKÇİ'ye, kemik dansitesi ölçüm çalışmalarında destek sağlayan Prof. Dr. Hikmet BAYHAN ve Yrd. Doç. Dr. Yavuz NARİN'e, istatistik çalışmaları için Doç. Dr. Mustafa TURAN'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline, eğitimim süresince bana destek olan eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Bülent ÜNAY

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ.....	1
II.	GENELBİLGİLER.....	3
	A. KALSİYUM.....	3
	B. FOSFOR.....	4
	C. PARATİROİD HORMON.....	5
	D. VİTAMİN D.....	5
	E. KALSİTONİN.....	6
	F. KEMİK METABOLİZMASI.....	7
	G. PREMATÜRE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI.....	8
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
IV.	BULGULAR.....	14
V.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	19
VI.	ÖZET.....	23
VII.	YABANCI DİLDE ÖZET.....	24
VIII.	KAYNAKLAR.....	25

GİRİŞ

Düşük doğum ağırlıklı ve zamanından önce doğan bebeklerin miadında doğan bebeklere oranla yeterli kemik mineralizasyonu için daha fazla kalsiyum ve fosfora gereksinimleri vardır. (16,44,62). Ancak, preterm anne sütü içerdiği düşük kalsiyum ve fosfor miktarıyla gereksinimi karşılayamamaktadır (3).

Yetersiz mineralizasyon prematüre metabolik kemik hastalığının başlıca nedeni olarak düşünülmektedir (5,18,33,49). Bu hastalıkta plazma alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinde artış (41), mineral metabolizma bozuklukları (49), kemik mineralizasyonunda azalma (25,34), anormal kemik oluşumu (35), büyüme hızında yavaşlama (25,41) çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Genel olarak preterm anne sütünün, term anne sütüne oranla yüksek miktarda protein içermesi nedeniyle preterm bebekler için daha uygun olduğu kabul edilmektedir (40). Preterm anne sütüyle beslenen düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, bankada muhafaza edilen matür anne sütüyle beslenenlere oranla daha hızlı büyüme gösterdikleri çalışmalarla ortaya konulmuştur (26). Ancak gerek preterm anne sütü gerekse term anne sütü içerdikleri düşük kalsiyum ve fosfor nedeniyle optimal kemik gelişimi ve mineralizasyonunu sağlamaktan uzaktır (29).

Kalsiyum içeriği yüksek preterm formül mama veya minerale güçlendirilmiş anne sütüyle beslenen preterm bebeklerin kemik mineralizasyonunun, mineral eklenmemiş anne sütüyle beslenenlere oranla daha ileri olduğu bildirilmiştir (1,2,6,15,16,17,26,60). Bu nedenle preterm anne sütünün ilave kalsiyum ve fosfor ile desteklenmesi önerilmekte ve anne sütü verilemeyen durumlarda ise mineral içeriği term formül mamalara göre yüksek olan preterm formül mamaların kullanılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir (57,58,59).

Kemik mineral dansitesi (BMD) ölçümünde kullanılan yeni, noninvaziv bir yöntem olan " Dual energy X-ray absorptiometry " (DXA) yöntemiyle ön kol, humerus, lomber vertebra veya tüm vücut kemik dansitesi ölçülebilmektedir (24,36,39,64). Lomber vertebralarda 2.5 gram veya daha az miktarlarda dahi mineral miktarı ölçülebilmekte ve bu işlem 2-3 dakika gibi kısa bir süre içinde gerçekleşmektedir. Böylece bebeğe ağır bir sedasyon işlemi gerekmemektedir. Ayrıca bu işlem sırasında uygulanan radyasyon dozu oldukça düşüktür (2.5 - 3 mREM, akciğer grafisi dozunun 1/10'u) (9).

Bu çalışmanın amacı ülkemizde ilk kez DXA yöntemini kullanarak anne sütü veya formül mama ile beslenen term ve preterm süt çocuklarının kemik dansitelerinin ölçülmesidir. Böylece kemik mineralizasyonu term ve preterm süt çocukları için ayrı ayrı değerlendirilerek, anne sütüne kalsiyum ve fosfor eklenmesinin gerekli olup olmadığı saptanacaktır.

GENEL BİLGİLER

A. KALSİYUM

İnsan vücudu için en önemli elementlerden birisi kalsiyumdur. Yaklaşık olarak vücut kalsiyumunun %99'u hidroksiapatit olarak iskelet sisteminde bulunur. Extrasellüler ve intrasellüler sıvıda bulunan %1 oranındaki kalsiyum ise plazma membran potansiyeli, koagülasyon sistemi, endokrin sekresyon ve çeşitli enzimatik reaksiyonlarda görev alır.

İskelette kalsiyum, kimyasal ve fiziksel açıdan iki değişik şekilde bulunur. Kemik dokusunda bulunan değişmeyen kalsiyum, kemikten hemen açığa çıkarılamaz ve kalsiyum regülasyonunda rol oynamaz. Kemikte bulunan değişebilen kalsiyum ise ekstrasellüler sıvı ile dinamik bir denge durumundadır ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonların etkisi ile kan kalsiyum düzeyinin sabit tutulmasında kaynağı oluşturur. Besinlerle alınan kalsiyum yeterli olursa çabuk değişebilen kalsiyum yedek olarak saklanır. Vücudun artan gereksinimini karşılamak için kullanılır. Eğer yedek yoksa değişmeyen kalsiyum olan kemik kalsiyumu da kana geçebilir. Kalsiyum yetersiz miktarda alınırsa bu durum kemik yapısında değişikliklere neden olur (55).

Normalde serumda total kalsiyum oranı 8.8-10.8 mg/dl (2.2-2.7 mmol/l) dir ve bu oran çocukluk çağı boyunca değişmez. Total kalsiyum kanda 3 fraksiyonda dağılır: İonize kalsiyum (%50), proteine bağlı kalsiyum (%40), sitrat, fosfat ve bikarbonat gibi organik moleküllerle kompleks oluşturan kalsiyum (%10). Biyolojik aktif form olan iyonize kalsiyumu ölçmenin tek yolu, iyon selektif elektrotla direk olarak ölçmektir. Proteine bağlı kalsiyum ise özellikle serum proteininin düşük olduğu durumlarda değişmektedir.

Bu durumda řu formül kullanılabilir:

Total serum kalsiyumu (mg/dl)-albumin (g/dl) + 4.0 = Düzeltilmiş total serum kalsiyumu.

Örneğın total serum kalsiyumu 7 mg/dl ve albumin 1.5 g/dl ise, düzeltilmiş serum kalsiyumu 9.5 mg/dl olarak hesaplanır. Asidozda kalsiyumun albumine bağlanması azaldığı için ionize kalsiyum oranı artar, alkalozda ise azalır (37).

Besinlerle alınan kalsiyumun %20-30'u ince barsaktan emilerek vücuda geçer. Emilimde en büyük rolü D vitamini oynar. Diyetle kalsiyum oranının azaldığı veya vücutta gereksinimin arttığı durumlarda barsaktan emilen kalsiyum oranı artar. Yağlar, Oksalik asit, fosfat kalsiyum emilimini azaltırken; laktoz ve bazı aminoasitler emilimi artırırlar.

B. FOSFOR

Vücutta organik ve inorganik fosfat şeklinde bulunur. Normal inorganik serum fosfat düzeyleri geniş bir dağılım gösterir ve yaşla değişir. Çocukluk çağında yüksek olan değerler (4-8 mg/dl) puberteden sonra erişkin düzeyine iner (2.5 - 4.6 mg/dl).

Fosfor vücuttaki tüm minerallerin %22'sini oluşturur. Fosforun yaklaşık %80'i erimeyen kalsiyum fosfat şeklinde dişlerde ve kemiklerde bulunur. Kalan %20'si metabolik açıdan çok aktiftir. Organik fosfat, yapısal element olarak proteinlerin, yağların, karbonhidratların ve nükleoproteinlerin bileşiminde bulunur. Hücresele düzeyde enerji değişimlerinde organik fosfat molekülleri olan ATP - ADP önemli rol oynar. İnorganik fosfor ise kalsiyum ile birlikte kemik dokusunun ana elementidir. Fosforun emilimi diyetleki kalsiyum miktarı ile ters orantılıdır. Besinlerle alınan fosforun %50-70'i emilirken, anne sütündeki fosforun %85'inin emilebildiği gösterilmiştir (27). Normal kemik mineralizasyonunun sağlanması için serum ionize kalsiyum ve serbest fosfor düzeylerinin yeterli olması gereklidir. Kemik metabolizması ve kalsiyum; vitamin D, paratiroid hormon ve kalsitonin tarafından regüle edilmektedir.

C. PARATIROID HORMON (PTH)

Paratiroid bezlerde sentezlenen Paratiroid hormon ionize kalsiyum konsantrasyonunun temel regülatörü olarak işlev görür. Serum ionize kalsiyum düzeyi düştüğünde PTH sekresyonu artar. PTH kemikten rezorpsiyonu artırır, idrarla kalsiyum atılımını azaltır ve vitamin D aktivasyonunu arttırarak serum kalsiyum düzeyini yükseltir (22).

Paratiroid bezlerden çok az veya çok fazla PTH salınması veya hedef hücrelerdeki PTH reseptörlerinin duyarlılığın artması veya azalması durumunda kalsiyum regülasyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

PTH sentez ve sekresyonunun major regülatörü dolaşımdaki kalsiyum miktarıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalar kalsiyumla, PTH arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (12,30). Total kalsiyum konsantrasyonunun 10.5 mg/dl'den 9.0 mg/dl'ye düşmesi PTH sekresyonunda hafif bir artmaya neden olur. 9.0 mg/dl'den 8.0 mg/dl'ye düşmesi ise belirgin bir PTH salınmasına yol açarken, 8.0 mg/dl'nin altında ise PTH salınmasında artış olmaz (37).

D. VİTAMİN D

Vitamin D (kalsiferol) deride ultraviole etkisiyle sentezlenen yağda çözünen bir steroldür. Doğal vitamin karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak kalsidiol (25-hidroksikolekalsiferol) adını alır. Kalsidiol zayıf fizyolojik aktiviteye sahiptir ve aktif vitamin D hormonu kalsitriolün (1.25, dihidroksikolekalsiferol) prekürsörü olarak görev yapar. Gebelikte kalsidiol plasentadan geçer ve fötüs tarafından kalsitriola dönüştürülür. Bu fötüsün tek kalsitriol kaynağıdır (22).

Kalsitriol böbrekte proksimal hücrelerde oluşturulur. Hipokalsemi, hipofosfatemi durumlarında ve PTH etkisiyle üretimi artar. Kalsitriol, kalsiyum homeostazını ince barsaktan kalsiyum emilimini artırarak sağlar. Kalsitriol eksikliği veya fazlalığında ya da hedef reseptör bozukluklarında kalsiyum homeostazı bozulabilir.

Vitamin D diyetle kalsidiol veya kalsitriol olarak alınabilir. Her ikisi de safra tuzlarının etkisiyle ince barsağın üst kısmından emilirler. Vitamin D kana lenfatik sistem yoluyla şilomikron fraksiyonu olarak geçer. Bu nedenle steatorede absorpsiyonu bozulur. Kanda karaciğerde sentezlenen α_2 -globulin yapısında bir proteine bağlı olarak dolaşır (8).

Kalsitriolun ana hormonal fonksiyonu, intestinal absorpsiyonun stimülasyonu yoluyla kalsiyum ve fosforun kana geçmesi ve osteoklastik kemik rezorpsiyonudur. Barsakta emilim, kalsiyum bağlayıcı bir protein yoluyla olmaktadır (19). Kemikte vitamin D, osteoklastların aktivitelerini artırırken osteoblastların aktivitelerini baskılamaktadır. Kalsiyumun kemikten serbestleşebilmesi için paratiroid hormonunun varlığı gereklidir (37).

E. KALSİTONİN

Kalsitonin, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Ancak kalsitonin yokluğunda da normal kalsiyum homeostazının sağlandığı gösterilmiştir. Özellikle in utero ve yenidoğan döneminde fonksiyonları tam olarak ortaya konamamıştır (22).

Kalsitonin, hipokalsemik etkisini kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek gösterir. İnhibisyon osteoklastların sitoplazmik motilitelerini azaltmak yoluyla olur. Kalsitonin aynı zamanda osteoklast sayısını da azaltmaktadır (14).

F. KEMİK METABOLİZMASI

Kemik dokusu mekanik fonksiyonu yanında büyük bir kalsiyum ve fosfat deposudur. Embriyo ve çocukta kemik encondral veya intramembranöz oluşumla meydana gelir. Enlemesine ve kalınlaşma şeklinde büyüme intramembranöz yolla olurken, uzunluk yönünde artma ise encondral ossifikasyon yoluyla olur.

Kemik oluşumunun ana hücresi kemik matriks sentezi ve mineralizasyondan sorumlu olan osteoblastlardır. Kemik matriksinin ana

elemanları Tip I kollajen, nonkollajen proteinler (osteokalsin, osteonektin) ve proteoglikanlardır. Tip I kollajen ve diğer matriks elemanları fibrillerle bağlantılar oluşturmakta ve bunların ortasında da kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit şeklinde depolanmaktadır. Mineralizasyonda önemli olan serumda yeterli miktarda kalsiyum-fosfat bulunması ve osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesinin normal olmasıdır. Alkalen fosfataz fosfatı hidrolize ederek inorganik fosfatın lokal konsantrasyonunu arttırmaktadır.

Kemik metabolizmasını değerlendirmek için elimizde dört yöntem bulunmaktadır:

1. Kemik elemanlarının idrar ve serumda tayini
2. İskeletin radyolojik evaluasyonu
3. Kemik dansitesi ölçümü
4. Kemik biopsisi

Klinikte en çok uygulanan yöntemler serumda alkalen fosfataz ve osteokalsin idrarda ise hidroksipirolin tayinidir. Alkalen fosfataz kemik, karaciğer ve barsak gibi birçok dokudan kaynaklansa da özellikle çocuklarda ana kaynak kemik dokusudur. Konvansiyonel radyoloji halen kemik yapısının değerlendirilmesinde önemini korumaktadır. Bu yöntemle kemik yapısı, şekli, büyüklüğü, epifiz plakları ve kırıklar değerlendirilebilmektedir (37).

Kemik dansitesi özellikle radiografik olarak değerlendirilemeyen osteopeni ve osteoporozun saptanmasında önemli rol oynar. Özellikle DXA yöntemiyle lomber vertebralarda çok kısa sürede ölçüm yapılabilmektedir (13,39).

G. PREMATÜRE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

Prematüre bebeklerde oluşan metabolik kemik hastalığı rikets, osteomalasi, osteoporoza yol açabildiği gibi hafif vakalarda sadece biokimyasal değişikliklerle seyredebilmektedir. Hastalık prematüre bebeklere özgü olmakla birlikte, terme yakın düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de görülebilmektedir. Subklinik hastalık daha yaygın olarak görülmekte; yükselmiş serum alkalen fosfataz ve azalmış kemik mineral dansitesi ile tanı

konmaktadır. Serum alkale fosfataz ölçümü hastalığın taranması ve tanınması için sık kullanılan bir yöntemdir (23).

Hastalığın temel nedeni olarak anne sütü veya total parenteral beslenme sıvılarıyla düşük miktarda kalsiyum ve fosfat alınması gösterilmektedir. Son trimesterde intrauterin fosfat alımı 70 mg/kg/gündür. 200 ml/kg/gün alınan anne sütü ancak 30 mg/kg/gün fosfat sağlamakta, bunun da %90'ı emilmektedir. Bu miktarın da büyük bir kısmı yumuşak doku büyümesi ve metabolizma için harcanmakta, ancak az bir miktar iskelet mineralizasyonu için kullanılmaktadır. Aynı dönemde intrauterin kalsiyum alımı 140 mg/kg/gündür. Anne sütü ise bu miktarın ancak %35-70'ini karşılayabilmektedir.

Metabolik kemik hastalığı olan prematürelerin büyük çoğunluğunda kalsidiol ve kalsitriol düzeyleri normal bulunmuştur. Bu da ince barsaktan kalsiyum ve fosfor emiliminde problem olmadığını göstermektedir. Hastaların bir kısmında muhtemelen hipofosfatemiyeye bağlı olarak kalsitriol düzeyleri yüksek bulunmuştur (22).

Hastalığın klinik bulguları hafif biokimyasal bozukluklarla ortaya çıkabildiği gibi rikets ve kırıklar gibi belirgin kemik hastalıkları da görülebilmektedir. Konvansiyonel radiyografik bulgulara göre hastalık dört dereceye ayrılmaktadır:

- Grade 0: Normal kemik
- Grade I: Kemikte yoğunluk azalması, kortekste incelme
- Grade II: Kemik uçlarında düzensizlik, metafizlerde kahve fincanı görünümü
- Grade III: Yukarıdaki değişiklikler + Fraktür

Bu hastalarda foton absorpsiyometri ve DXA yöntemiyle kemik mineral içeriğinin azaldığı gösterilmekte ve serum alkale fosfataz düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Foton absorpsiyometri ve DXA yöntemiyle iki haftalık yenidoğanlarda dahi mineralizasyon azlığı saptanmıştır. Vakaların çoğunda belirgin bir hastalık tablosu ortaya çıkmazken ve bu durum kendiliğinden düzelirken, küçük bir kısmında ise biokimyasal bozukluklar ve kırıklar gelişmektedir. Bu hastaların az bir kısmında kalsiyum, fosfat ve

vitamin D alımı azalmış saptanırken büyük kısmında bu maddelerin alımı yeterlidir (45). Bu da bize metabolik kemik hastalığının etyolojisinde başka faktörler de bulunduğunu göstermektedir. Bu faktörler, furosemid tedavisi (65), uzamış ventilatör tedavisi (7), intravenöz alimentasyon (63), annede preeklampsi ve aliminyum toksisitesidir (20).

Profilaksi için preterm infantların tümüne kemik mineralizasyonu için gerekli fosfat ve kalsiyumun yeterli miktarda verilmesi gereklidir. Bu amaçla kalsiyum ve fosforla güçlendirilmiş anne sütü ve kalsiyum, fosfor içeriği yüksek özel formüller kullanılmaktadır. Özellikle 1000 gram altında doğan infantlara rutin fosfat solüsyonu eklenerek 15 mg/dl olan fosfat konsantrasyonunun 30-40 mg/dl'ye çıkarılması tavsiye edilmektedir (11). Bu infantlara kalsiyum verilmesinin de faydalı olacağı bildirilmektedir. Fosfor ve kalsiyum eklenmiş anne sütü, kalsiyum/fosfor oranının 2 olduğu formül sütler ve günlük vitamin D takviyesi ciddi prematüre metabolik kemik hastalığı riskini azaltacağından tüm preterm bebeklere tavsiye edilmektedir (27).

Metabolik kemik hastalığının fizyolojik ve patolojik sınırlarının iyi çizilmesi gereklidir. Risk faktörleri çok iyi belirlenmelidir. Bunlar ikiz gebelik, plasental yetmezlik ve beslenme bozukluğu gibi prenatal faktörler olabileceği gibi; postnatal kalsiyum ve fosfor eksikliği gibi diyetle ilgili faktörler olabilir. Bu hastaların uzun süreli takipleri de geç dönemde gelişecek osteoporoz gibi muhtemel komplikasyonlar hakkında bilgi verecektir. Anne karnında alınan miktar kadar mineralin diyetle sağlanması en uygun ve akılcı yol olarak görülmektedir. Ayrıca formül sütler hazırlanırken sadece kalsiyum ve fosfor düzeyleri değil, kalsiyum/fosfor oranının da önemli olduğu unutulmamalıdır. Böyle bir beslenme rejiminin uygulanması prematüre metabolik kemik hastalığından korunmada en önemli etkindir (5,18,33,37).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1994-1995 yılları içinde GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde yatmakta olan veya taburcu olmuş 86 süt çocuğu üzerinde yapıldı.

Süt çocukları 4 grupta incelendi:

Grup I (preterm anne sütü grubu, 10 kız, 11 erkek) : 37 gebelik haftasından düşük ve doğum ağırlığı 2500 gram altında, gebelik yaşıyla uygun ağırlıkta olan; doğumdan itibaren anne sütüyle beslenen grup.

Grup II (preterm formül mama grubu, 11 kız, 11 erkek) : 37 gebelik haftasından düşük ve doğum ağırlığı 2500 gram altında, gebelik yaşıyla uygun ağırlıkta olan; çeşitli nedenlerle anne sütü alamayan ve formül mamayla beslenen grup.

Grup III (term anne sütü grubu, 12 kız, 10 erkek) : 37 gebelik haftasından büyük ve doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde, gebelik yaşıyla uygun ağırlıkta olan; doğumdan itibaren anne sütüyle beslenen grup.

Grup IV (term formül mama grubu, 11 kız, 10 erkek) : 37 gebelik haftasından büyük ve doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde, gebelik yaşıyla uygun ağırlıkta olan; çeşitli nedenlerle anne sütü alamayan ve formül mamayla beslenen grup.

Konjenital anomalisi, kronik intrauterin enfeksiyonu, sepsis, intrakranial kanaması, belirgin gastrointestinal hastalığı (hepatit, malabsorpsiyon) olan ve mekanik ventilatöre bağlı yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çok düşük doğum ağırlıklı 7 yenidoğan 5 gün süreyle total parenteral beslenme aldıktan sonra 3 yenidoğan anne sütü, 4 yenidoğan da formül mama ile gastrik beslenmeye geçmişlerdir. Diğer tüm yenidoğanlar doğumdan itibaren oral veya nazogastrik yolla hergün ağırlıklarına uygun miktarlar arttırılarak beslenmeye başlanmıştır. Bütün yenidoğanlarda 10. gün sonunda tam gastrik beslenmeye geçilmiştir.

İkinci gruptaki bebekler preterm formül maması ile beslendiler. Bu mama 70 kcal/dl enerji sağlamakta ve 70 mg/dl kalsiyum, 35 mg/dl fosfor (Ca/P oranı=2) içermektedir. Protein içeriği 2 g/dl ve protein oranı anne sütüne benzer olan (%60 Whey, %40 kazein) mamada 85 İÜ/dl vitamin D bulunmaktadır. Birinci hafta sonunda günlük ortalama 150-180 ml/kg sıvı alan bu bebeklerin ortalama günlük enerji alımları 120 kcal/kg olmuştur.

Dördüncü gruptaki bebekler term formül maması ile beslendiler. Bu mama 59 mg/dl kalsiyum, 35 mg/dl fosfor (Ca/P oranı=1.7) içermekte ve 67 kcal/dl enerji sağlamaktadır. Mamanın protein içeriği 1.5 g/dl, vitamin D içeriği 40 İÜ/dl' dir. Günlük ortalama 130-150 ml/kg sıvı alan bu bebeklerin günlük enerji alımları 100-110 kcal/kg olmuştur.

Anne sütüyle beslenen birinci ve üçüncü gruptaki bebeklere ise herhangi bir mineral ilavesi yapılmadan 10. haftaya kadar anne sütü ve 400 İÜ/gün vitamin D verildi. Formül mama ile beslenen bebeklere ayrıca vitamin D ilavesi yapılmadı.

Bebeklerin ağırlık, boy, baş çevresi; plazma kalsiyum, fosfor, alkali fosfat, albumin analizleri ile kemik mineral dansitesi ölçümleri 2. ve 10. postnatal haftalarda olmak üzere iki kez yapıldı. Biokimyasal çalışmalar GATA Biokimya Laboratuvarında otoanalizör cihazında yapıldı (RA-1000, Technicon). Kalsiyum krezol ftalein komplekson, fosfor fosfomolibdat redüksiyon, alkali fosfat Bessey-Lowry-Brock (p-nitrophenyl phosphate in dea buffer, code B 7917, Menarini diagnostics), albumin brom krezol purple yöntemiyle ölçüldü.

BMD ölçümleri GATA Nükleer Tıp Laboratuvarında DXA Norland XR-36 dansitometresi ile bebekler supin pozisyonda iken DXA yöntemi kullanılarak yapıldı (19,24,36,53,64). İnceleme öncesi bebekler beslenerek

sakinleşmesi sağlandı. Bu nedenle ayrıca sedasyona gerek kalmadı. İnceleme lomber vertebralarda L2-L4 aralarında toplam 3-5 dakika gibi kısa bir sürede yapıldı ve sonuçlar BMD için g/cm² olarak verildi.

İstatistik hesaplamalarında Wilcoxon-Z testi ve Student's t-testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.



BULGULAR

Çalışma toplam 86 süt çocuğu ile tamamlandı. Preterm anne sütü grubu 21, preterm formül mama grubu 22, term anne sütü grubu 22, term formül mama grubu 21 süt çocuğundan oluştu. Gruplara ait özellikler Tablo-I de gösterilmiştir.

Tablo-I: Gruplara Ait Özellikler

	Preterm Süt	Preterm Formül	Term Süt	Term Formül
Sayı	21	22	22	21
Erkek:Kız	11:10	11:11	10:12	10:11
Doğum Ağırlığı (g)	1673 ± 215	1765 ± 235	3255 ± 455	3345 ± 551
Gestasyon (hafta)	33.2 ± 1.1	33.4 ± 1.2	39.1 ± 1.7	39.2 ± 1.5

Preterm anne sütü ve preterm formül mama grubu arasında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından belirgin bir fark saptanmadı. Benzer şekilde term anne sütü ve term formül mama grubu arasında da doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş açısından fark yoktu.

İkinci haftada gerek term, gerekse preterm gruplar arasında antropometrik ölçümler, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve albumin düzeyleri ile BMD değerleri arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı (Tablo-II ve Tablo-III)

Tablo-II: Preterm Anne Sütü ve Formül Mama Grubu Postnatal 2. Hafta Değerleri

	Anne Sütü	Formül Mama	p
Ağırlık (g)	1893 ± 239	1989 ± 241	>0.05
Boy (cm)	46.4 ± 1.6	46.7 ± 0.6	>0.05
Baş Çevresi (cm)	33.5 ± 0.7	33.8 ± 0.9	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 ± 0.6	9.3 ± 0.6	>0.05
Fosfor (mg/dl)	7.5 ± 0.5	7.6 ± 0.6	>0.05
ALP (mü/ml)	187 ± 21	179 ± 25	>0.05
Albumin (g/dl)	3.7 ± 0.3	3.8 ± 0.3	>0.05
BMD (g/cm ²)	0.145 ± 0.010	0.149 ± 0.083	>0.05

Tablo-III: Term Anne Sütü ve Formül Mama Grubu Postnatal 2. Hafta Değerleri

	Anne Sütü	Formül Mama	p
Ağırlık (g)	3436 ± 501	3585 ± 590	>0.05
Boy (cm)	51.5 ± 2.2	51.9 ± 2.7	>0.05
Baş Çevresi (cm)	37.2 ± 1.1	37.0 ± 1.0	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.1 ± 0.3	9.1 ± 0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	7.7 ± 0.5	7.6 ± 0.6	>0.05
ALP (mü/ml)	187 ± 21	184 ± 21	>0.05
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	>0.05
BMD (g/cm ²)	0.210 ± 0.025	0.206 ± 0.020	>0.05

Onuncu haftada preterm anne sütü ve preterm formül mama grubu arasında antropometrik ölçümler açısından önemli fark bulunmazken; serum kalsiyum (9.2 mg/dl - 9.5 mg/dl), fosfor (7.3 mg/dl - 7.7 mg/dl) düzeyleri anne sütü grubunda düşük, alkaleen fosfataz düzeyleri yüksek saptandı (213 mü/ml - 206 mü/ml). Ancak sonuçlar istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$) (Tablo-IV).

Tablo-IV: Preterm Anne Sütü ve Formül Mama Grubu Postnatal 10. Hafta Değerleri

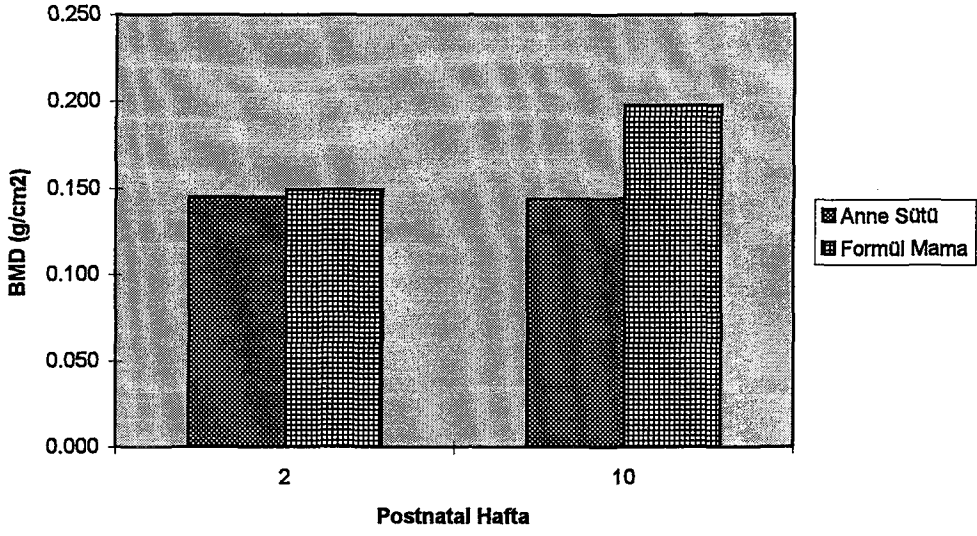
	Anne Sütü	Formül Mama	p
Ağırlık (g)	2978 ± 336	3089 ± 431	>0.05
Boy (cm)	50.0 ± 1.6	50.7 ± 0.8	>0.05
Baş Çevresi (cm)	35.6 ± 0.7	35.8 ± 1.1	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.2 ± 0.5	9.5 ± 0.6	>0.05
Fosfor (mg/dl)	7.3 ± 0.6	7.7 ± 0.6	>0.05
ALP (mü/ml)	213 ± 22	206 ± 31	>0.05
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	>0.05
BMD (g/cm ²)	0.144 ± 0.013	0.198 ± 0.018	<0.001

Term anne sütü ve term formül mama grubu arasında 10. haftada elde edilen antropometrik ölçümler, serum kalsiyum, fosfor, alkaleen fosfataz ve albumin değerleri arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı (Tablo-V).

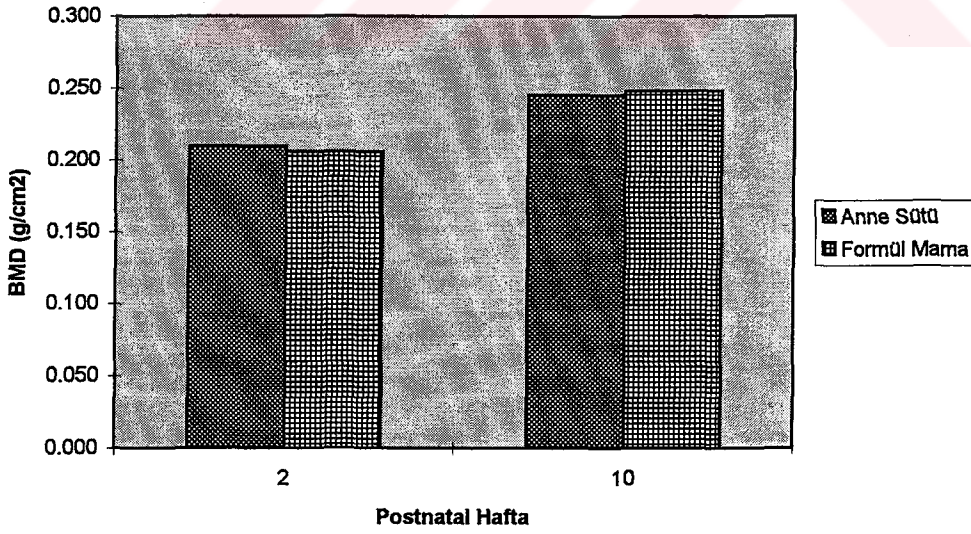
Tablo-V: Term Anne Sütü ve Formül Mama Grubu Postnatal 10. Hafta Değerleri

	Anne Sütü	Formül Mama	p
Ağırlık (g)	4503 ± 513	4718 ± 739	>0.05
Boy (cm)	54.4 ± 2.2	55.0 ± 2.8	>0.05
Baş Çevresi (cm)	39.2 ± 1.1	39.6 ± 1.0	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.2 ± 0.3	9.0 ± 0.4	>0.05
Fosfor (mg/dl)	7.9 ± 0.4	7.8 ± 0.6	>0.05
ALP (mü/ml)	208 ± 38	209 ± 36	>0.05
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.3	>0.05
BMD (g/cm ²)	0.245 ± 0.043	0.248 ± 0.023	>0.05

BMD ölçümlerinde ikinci haftada gerek term, gerekse preterm gruplar arasında fark saptanmadı. 10. hafta ölçümlerinde term anne sütü ve term formül mama grupları arasında anlamlı fark bulunmazken (0.245 g/cm² - 0.248 g/cm², p>0.05), preterm anne sütü grubunda BMD değerleri preterm formül mama grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu (0.144 g/cm² - 0.198 g/cm², p<0.001). Term ve preterm gruplara ait BMD ve postnatal yaş ile ilgili grafikler Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil - 1. Preterm anne sütü ve formül mama grubu 2. ve 10. hafta BMD değerleri arasındaki ilişki.



Şekil - 2. Term anne sütü ve formül mama grubu 2. ve 10. hafta BMD değerleri arasındaki ilişki.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmalarda preterm bebeklerin anne sütünün term bebeklerin anne sütünden farklı olduğu saptanmıştır (27,28,40,56). Preterm anne sütüyle beslenen bebeklerin protein, sodyum, klor alımları, üçüncü trimester intrauterin alıma eşit olarak saptanmıştır (28). Ancak preterm bebeklerin anne sütündeki kalsiyum ve fosfor oranları matür anne sütüne eşit olarak bulunmuş ve intrauterin oranların altında kalmıştır (29). Fetal intrauterin kalsiyum alımı 28 haftalık gebelik yaşında 130 mg/kg/gün iken, 36-38 haftalık gestasyonda 150 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Fosfor alımı ise 60-75 mg/kg/gündür (21,51,67). Buna karşılık 180 ml/kg/gün alınan preterm anne sütü ancak 40-50 mg/kg/gün kalsiyum ve 20-30 mg/kg/gün fosfor sağlamaktadır. Başka bir deyişle günde 150-200 ml/kg/gün alınan anne sütü intrauterin kalsiyum miktarının %35-70'ini, fosforun %25-50'sini karşılamaktadır (22). Üstelik oral alınan kalsiyumun tamamı absorbe edilememektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kalsiyum absorpsiyon oranı %29-%73 arasında değişmektedir (10,26,40).

Çalışmamızda preterm bebekler için kullandığımız formül mama 70 mg/dl kalsiyum, 35 mg/dl fosfor içermektedir. Preterm anne sütünün kalsiyum içeriğinin ise yaklaşık 30 mg/dl olduğu bilindiğine göre, kullandığımız formül mamaların kalsiyum içeriği preterm anne sütünün yaklaşık iki katıdır (27,40). Preterm anne sütünün fosfor içeriği 13 mg/dl'dir ve bu da formül mamadaki fosfor miktarının yarısı kadardır. Formül mamada anne sütündeki Ca/P oranı (2:1) korunmuştur.

Preterm anne sütü ve preterm formül mama grubu arasında 2.hafta ölçümlerinde, antropometrik ölçümler, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve albumin değerleri arasında belirgin fark yoktu. 10. hafta ölçümlerinde antropometrik ölçümler arasında fark saptanmazken, formül mama grubunda kalsiyum ve fosfor değerleri anne sütü grubuna oranla

yüksek bulundu. İstatistiki olarak anlamsız olsa da anne sütüne kıyasla preterm formül mamada kalsiyum ve fosfor miktarlarının yüksekliğinin bu sonucu sağladığı düşünülebilir.

İkinci hafta ölçümlerinde preterm anne sütü ve preterm formül mama grubu arasında BMD ölçümleri arasında fark saptanmazken, 10. hafta ölçümlerinde preterm formül mama grubu BMD değerleri preterm anne sütü grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç daha önce Chan ve arkadaşları (16, 17) ile Bishop ve arkadaşları (6) tarafından saptanan sonuçlarla uyumludur.

Term anne sütü ve term formül mama grubunda 2. hafta ve 10. hafta antropometrik ölçümler, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve albumin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. BMD değerleri de 2. ve 10. haftada benzer olarak bulundu. Matür anne sütünde 34 mg/dl kalsiyum, 15 mg/dl fosfor bulunmaktadır. Protein içeriği 1.1 g/dl, kalori miktarı 71 kcal/dl'dir (46). Bizim kullandığımız term formül mamada 59 mg/dl kalsiyum, 35 mg/dl fosfor bulunmaktadır ve bu anne sütündeki miktarların yaklaşık iki katıdır.

Term bebeklerde anne sütü ve formül mama grubunda 2. ve 10. hafta ölçümlerinde BMD değerlerinin benzer olması her iki grubun da kemik mineralizasyonunun aynı olduğunun göstergesidir. Bu da bize term anne sütündeki kalsiyum ve fosfor miktarlarının kemik mineralizasyonu için yeterli olduğunu, term anne sütüne mineral ilavesinin gereksiz olduğunu göstermektedir. Bu sonuç Hillman ve Roberts tarafından bulunan sonuçlarla uyumludur (31,47).

Preterm bebeklerde özellikle 10. hafta ölçümlerinde anne sütüyle beslenen grupta BMD değerlerinin formül mama grubuna oranla düşük saptanması, oral yolla verilen yüksek kalsiyum ve fosforun kemik mineralizasyonunu arttırdığını göstermektedir. Preterm anne sütü, içerdiği düşük miktardaki kalsiyum ve fosforla, preterm bebeğin yeterli kemik mineralizasyonu için ihtiyaçlarını karşılamaktan uzaktır (32,38). Anne sütüyle beslenen preterm bebeklerde alkalen fosfataz serum düzeyinde artış, hipofosfatem, hiperkalsiüri gibi fosfor eksikliğinin biokimyasal göstergeleri daha önce çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (4,28,49,66). Bu bebeklerde

yetersiz fosfor alımı sonucu osteopeni riski artmaktadır (13,48,50,52,62). Radyolojik incelemeye dayalı bazı çalışmalarda, anne sütüyle beslenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek rikets prevalansı olduğu bildirilmiştir (42).

Schanler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anne sütü ve formül mamayla beslenen preterm bebekleri 2 yıl süreyle izlemişlerdir. Başlangıçta formül mama grubu lehine yüksek olan BMD farkı 1 yaşında devam etmiş, 2 yaşında ise anne sütü grubu ile formül mama grubu BMD değerleri eşitlenmiştir (60).

Çalışmamızda, formül mama ile beslenen preterm bebeklerde kemik mineralizasyon hızının anne sütü ile beslenen bebeklere göre daha yüksek çıkması, preterm anne sütüne mineral eklenmesinin daha iyi kemik mineralizasyonu sağlayacağını göstermektedir. Bu da prematüre metabolik kemik hastalığı ve rikets gibi hastalıklardan korunmada önemli bir rol oynayacaktır. Her ne kadar anne sütüyle beslenen preterm bebeklerin 2 yaşında formül mamayla beslenen bebeklerin kemik mineralizasyon hızlarına yetişeceği düşünülse de, ilk iki yılın kemik gelişiminde çok önemli olduğu ve adı geçen hastalıkların en çok bu dönemde görüldüğü bir gerçektir (22).

Çalışmamızın, çocuklarda BMD ölçümü için yeni bir yöntem olan DXA yönteminin süt çocuklarında kullanım avantajlarını göstermesi açısından da önemli olduğu düşünülebilir. Lomber vertebralar preterm bebeklerde BMD ölçümü için en uygun bölgedir (53). Bu bölge özellikle trabeküler kemik açısından zengindir. Trabeküler kemik, kortikal kemiğe oranla daha yüksek turnover hızına sahip olduğu için, diyetin kemik metabolizmasına etkisini göstermesi açısından trabeküler kemik yönünden zengin olan vertebralar kol kemiklerine oranla daha duyarlıdır (64). Bu nedenle preterm bebeklerde, anne sütü ve formül mamanın kemik mineralizasyonuna etkisi gibi diyetle ilgili çalışmalar yapılırken, DXA yöntemiyle lomber spinal BMD ölçümü uygun bir yöntemdir. Özellikle prematür osteopenisinin erken dönemde tanınarak tedavisinin yapılabilmesine olanak sağlayan DXA yöntemi ile BMD ölçümü, 1990 yılından bu yana neonatolojide kullanılmakta ve giderek yaygınlaşmaktadır (24,36,43,61). Bu yöntemin en önemli özelliği, çok kısa süre içinde çok

düşük radyasyon ile kemik dansitesini büyük doğrulukla gösterebilmesidir (54).

Sonuç olarak:

1. Anne sütüyle beslenen preterm bebeklerin anne sütlerine kalsiyum ve fosfor eklenmesiyle daha iyi kemik mineralizasyonu sağlanacağı kanısına varılmıştır.

2. Term bebekler için anne sütündeki kalsiyum ve fosfor miktarının yeterli mineralizasyon sağladığı ve mineral eklenmesine gerek olmadığı saptanmıştır.

3. DXA yönteminin yenidoğan döneminde kemik dansitesi ölçümünde kolaylıkla kullanılabileceği gösterilmiştir.

ÖZET

ANNE SÜTÜ VEYA FORMÜL MAMAYLA BESLENEN PRETERM VE TERM SÜT ÇOCUKLARINDA KEMİK MINERALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı anne sütü alan preterm ve term bebeklerin kemik mineralizasyonu, preterm ve term formül mamayla beslenen bebeklerle karşılaştırıldı.

Kemik mineralizasyonu: (1) Preterm anne sütü alan, (2) 70 mg/dl Ca ve 35 mg/dl P içeren preterm formül mama alan, (3) term anne sütü alan, (4) 59 mg/dl Ca ve 35 mg/dl P içeren term formül mama alan 43 preterm ve 43 term bebekte "dual energy X-ray absorptiometry" yöntemiyle değerlendirildi. Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve albumin düzeyleri 2. ve 10. postnatal haftalarda ölçüldü.

Onuncu postnatal haftada anne sütüyle beslenen preterm bebeklerin kemik dansiteleri formül mamayla beslenen preterm bebeklerden daha düşük bulundu. ($p<0.001$) Anne sütü ve formül mamayla beslenen term bebeklerin kemik dansiteleri arasında belirgin fark saptanmadı. Bu çalışmada, anne sütüyle beslenen preterm bebeklerin formül mamayla beslenen preterm bebeklere oranla daha düşük kemik mineralizasyon hızına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle preterm anne sütüne kalsiyum ve fosfor eklenmesinin daha iyi kemik mineralizasyonu sağlayacağı kanısına varılmıştır.

SUMMARY

BONE MINERALIZATION IN PRETERM AND TERM INFANTS FED HUMAN MILK OR FORMULA

The bone mineralization of healthy preterm and term infants fed human milk was compared with that of similar infant fed preterm and term formulas. We studied bone mineralization, as measured by dual energy X-ray absorptiometry, in 43 preterm and 43 term infants who were fed (1) preterm human milk, (2) preterm formula containing 70 mg/dl Ca and 35 mg/dl P, (3) term human milk, (4) term formula containing 59 mg/dl Ca and 35 mg/dl P. Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphates and albumin levels were measured at the second and tenth postnatal weeks.

The human milk-fed preterm infants had lower bone mineral density than the formula-fed preterm infants at the tenth postnatal week. ($p < 0.001$) Bone mineral density was similar in the human milk-fed and formula-fed term infants. Our data suggests that, preterm infants fed their own mother's milk have lower bone mineralization rate compared with preterm infants fed formula. We conclude that fortifying preterm human milk with Ca and P will improve bone mineralization.

KAYNAKLAR

1. Abrams, S. A., Schanler, R. S., Garza, C.: Bone Mineralization in former Very Low Birth Weight Infants Fed Either Human Milk or Commercial Formula. *J. Pediatr.*, 112: 956-960, 1988.
2. Abrams, S. A., Schanler, R. J., Tsang, R. C., Garza, C.: Bone Mineralization in Former Very Low Birth Weight Infants Fed Either Human Milk or Commercial Formula: One - Year Follow-up Observation. *J. Pediatr.*, 114: 1041-1044, 1989.
3. American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition: Nutritional Needs of Low-Birthweight Infants. *Pediatrics*, 75: 976-986, 1985.
4. Atkinson S. A., Rodde, I.C., Anderson, G.H.: Macromineral Balance in Premature Infants Fed Their Own Mother's Milk or Formula. *J. Pediatr.*, 102: 99-106, 1983.
5. Bishop, N.: Bone Disease in Preterm Infants. *Arch. Dis. Child.* 64: 1403-1409, 1989.
6. Bishop, N. J., King, F. J., Lucas, A.: Increased Bone Mineral Content of Preterm Infants Fed With a Nutrient Enriched Formula After Discharge From Hospital. *Arch. Dis. Child.*, 68: 573-578, 1993.
7. Bosley, A.R.J., Verrier. Jones, E.R., Campbell, M. J.: Aetiological Factors in Rickets of Prematurity. *Arch. Dis. Child*, 55: 683-686, 1990.

8. Bouillion, R., Van Baelen, H.: The Transport of Vitamin D: Significance of Free and Total Concentrations of Vitamin D Metabolites. *Vitamin D: Chemical, Biochemical, And Clinical Endocrinology Of Calcium Metabolism*, (Ed) Norman, A.W., Berlin, Walter Gruyter, 1982:1181-1186.
9. Braillon, P.M., Salle, B.L., Burnet, J., Delmas, P.D.: Dual Energy X-Ray Absorptiometry Measurement of Bone Mineral Content in Newborns: Validation of the Technique. *Pediatr. Res.*, 32: 77-80, 1992.
10. Bronner, F., Salle, B.L., Putet, G., Rigo, J., Senterre, J.: Net Calcium Absorption in Premature Infants: Results of 103 Metabolic Studies. *Am. j. Clin. Nutr.*, 56: 1037-1044, 1992.
11. Brooke, O. G., Lucas. A.: Metabolic Bone Disease in Preterm Infants. *Arch. Dis. Child.*, 60: 682-685, 1985.
12. Brown, E. M.: PTH Secretion in Vivo and in Vitro Regulation by Calcium and Other Secretagogues. *Mineral Electrolyte Metab.*, 8: 130-150, 1992.
13. Campbell, D.E., Fleischman, A.R.: Rickets of Prematurity: Controversies in Causation and Prevention: *Clin. Perinatol.*, 15: 879-890, 1988.
14. Chambers, T.J., Moore, A.: The Sensitivity of Isolated Osteoclast to Morphological Transformation by Calcitonin. *J. Endocrinol. Metab.*, 57: 819-824, 1983.
15. Chan, G.M., Mileur, L.: Posthospitalization Growth and Bone Mineral Status of Normal Preterm Infants. *AJDC.*, 139: 896-898, 1985.
16. Chan, G.M., Mileur, L., Hansen, J.W.: Effects of Increased Calcium and Phosphorus Formulas and Human Milk on Bone Mineralization in Preterm Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 5: 444-449, 1986.

17. Chan, G.M.: Growth and Bone Mineral Status of Discharged Very Low Birth Weight Infants Fed Different Formulas or Human Milk. *J. Pediatr.*, 123: 439-443, 1993.
18. Cooper, P.A., Rothberg, A.D., Davies, V.A., Argent, A.C.: Comparative Growth and Biochemical Response of Very Low Birth Weight Infants Fed Own Mother's Milk, a Premature Infant Formula, or One of Two Standart Formulas. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 4: 786-794, 1985.
19. De Luca, H.F., Schnoes, H.K.: Vitamin D: Recent Advances. *Ann. Rev. Biochem.*, 52: 411-439, 1993.
20. Finberg, L., Dueck, H.S., Holmes, F.: Aluminum Toxicity in Infants and Children. *Pediatrics*, 78: 1150-1154, 1986.
21. Forbes, G.B.: Some Remarks on Bone Mineralisation. *J. Pediatr.*, 113: 225-229, 1988.
22. Gertner, J.M.: Disorders of Calcium and Phosphorus Homeostasis. *Pediatric Clinics of North America*, 37: 1441-1465, 1990.
23. Glass, E.J., Hume, R., Hendry, G.M.A., Strange, R.C., Forfar, S.O.: Plasma Alkaline Phosphate Activity in Rickets of Prematurity. *Arch. Dis. Child*, 57: 373-376, 1982.
24. Glastre, C., Brailon, P., David, L., Cochat, P., Meunier, P.J., Delmas, P.D.: 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.*, 70: 1330-1333, 1990.
25. Greer, F.R., Mc Cormick, A.: Bone Growth with Low Bone Mineral Content in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Pediatr. Res.*, 20: 925-928, 1986.

26. Greer, F.R., Mc Cormick, A.: Improved Bone Mineralization and Growth in Premature Infants Fed Fortified Own Mother's Milk. *J. Pediatr.*, 112: 961-969, 1988.
27. Gross, S.J., David, R.J., Bauman, L., Tomarelli, R.M.: Nutritional Composition of Milk Produced by Mothers Delivering Preterm. *J. Pediatr.*, 96: 641-644, 1980.
28. Gross, S.J.: Growth and Biochemical Response of Preterm Infants Fed Human Milk or Modified Infant Formula. *N. Engl. J. Med.*, 308: 237-241, 1983.
29. Gross, S.J.: Bone Mineralisation in Preterm Infants Fed Human Milk with and without Mineral Supplementation. *J. Pediatr.*, 111: 450-458, 1987.
30. Habener, J.F., Rosenblatt, M., Potts, J.T.: Parathyroid Hormone: Biochemical Aspects of Biosynthesis, Secretion, Action and Metabolism. *Physiol. Rev.*, 64: 985-1053, 1984.
31. Hillman, L.S.: Bone Mineral Content in Term Infants Fed Human Milk, Cow Milk-based Formula, or Soy-based Formula. *J. Pediatr.*, 113: 208-212, 1988.
32. Horsman, A., Ryan, S.W., Congdon, P.J., Truscott, J.G., Simpson, M.: Bone Mineral Accretion Rate and Calcium Intake in Preterm Infants. *Arch. Dis. Child.*, 64: 910-918, 1989.
33. Houchang, D.M.N., Lim, M.O., Hansen, J.W., Sickles, V.: Growth, Biochemical Status and Mineral Metabolism in Very-Low-Birthweight Infants Receiving Fortified Preterm Human Milk. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 5: 762-767, 1986.
34. James, J.R., Congdon, P.J., Horsman, A., Arthur, R.: Osteopenia of Prematurity. *Arch. Dis. Child.*, 61: 871-876, 1986.

35. Koo, W.W.K., Gupta, J.M., Nayanar, V.V., Wilkinson, M., Posen, S.: Skeletal Changes in Preterm Infants. *Arch. Dis. Child.*, 157: 447-452, 1982.
36. Kröger, H., Kotaniemi, A., Vanio, P., Alhava, E.: Bone Densitometry of the Spine and Femur in Children by Dual Energy X-Ray Absorbtometry. *Bone Miner.*, 17: 75-85, 1992.
37. Kruse, K.: Calcium and Bone Metabolism. *Clinical Paediatric Endocrinology*, (Ed) Brook, G.D., Second Edition, Oxford, London, Edinbough, Boston, Melbourne, Blackwell Scientific Publications, 1989, 487-504.
38. Laing, I.A., Glass, E.J., Hendry, G.M.A.: Rickets of Prematurity: Calcium and Phosphorus Supplementation. *J. Pediatr.*, 106: 265-268, 1985.
39. Larcos, G., Wahner, H.W.: An Evaluation of Forearm Bone Mineral Measurement With Dual Energy X-Ray Absorbtometry. *J. Nucl. Med.*, 32: 2101-2106, 1991.
40. Lemon, J., Moye, L., Hall, D., Simmons, M.: Differences in The Composition of Preterm and Term Human Milk During Early Lactation. *Pediatr. Res.*, 16: 113-117, 1982.
41. Lucas, A., Brooke, O.G., Baker, B.A., Bishop, N., Morley, R.: High Alkaline Phosphatase Activity and Growth in Preterm Neonates. *Arch. Dis. Child.*, 64: 902-909, 1989.
42. Lyon, A. J. Mc Intosh, N., Wheeler, K., Brooke, O.G.: Hypercalcemia in Extremely Low Birth Weight Infants. *Arch. Dis. Child.*, 59: 1141-1144, 1984.
43. Lyon, A.J., Hawkes, D.J., Doran, M., Mc Intosh, N., Chan, F.; Bone Mineralisation in Preterm Infants Measured by Dual Energy Radiographic Densitometry. *Arch. Dis. Child.*, 64: 919-923, 1989.

44. Mayne, P.D., Kovar, I.Z.: Calcium and Phosphorus Metabolism in the Premature Infant. *Ann. Clin. Biochem.*, 28: 131-136, 1991.
45. McIntosh, N., De Curtis, M., Williams, J.: Failure of Mineral Supplementation to Reduce Incidence of Rickets in Very Low-Birthweights Infants. *Lancet*, ii: 981-982, 1986.
46. Özalp, İ.: Besleyici Olarak Anne Sütü: *Katkı Pediatri Dergisi*, 12: 510-520, 1991.
47. Roberts, C.C., Chan, G.M., Folland, O.: Adequate Bone Mineralization in Breast Fed Infants. *J. Pediatr.* 99: 192-196, 1981.
48. Rowe, J.C., Wood, D.H., Rowe, D.W., Raisz, L.G.: Nutritional Hypophosphatemic Rickets in a Premature Infant Fed Breast Milk. *N. Engl. J. Med.* 300: 293-296, 1979.
49. Rowe, J., Rowe, D., Horak, E.: Hypophosphatemia and Hypercalcuria in Small Premature Infants Fed Human Milk: Evidence For Inadequate Dietary Phosphorus. *J. Pediatr.*, 104: 112-117, 1984.
50. Rowe, J.C., Corey, D.E.: Phosphorus Deficiency Syndrome in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 34: 997-1117, 1987.
51. Ryan, S.W., Congdon, P.J., James, J.R., Truscott, J., Horsman, A.: Mineral Accretion in the Human Fetus. *Arch. Dis. Child.* 63: 799-808, 1988.
52. Sagy, M., Birenbaum, E., Balin, A.: Phosphate Depletion Syndrome in a Premature Infant Fed Human Milk. *J. Pediatr.* 96: 683-685, 1980.
53. Salle, B.L., Braillon, P., Glorieux, F.H., Poloniato, A., Covero, E., Meunier, P.Y.: Bone Mineral Content (BMC) of Lumbar Spine in Preterm Infants: A Longitudinal Study During the First Year of Life. *Pediatr. Res.*, 31:294 A, 1992.

54. Salle, B.L., Braillon, P., Glorieux, F.H., Brunet, J., Caverio, E., Mevnier, P.J.: Lumbar Bone Mineral Content Measured by Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Newborns and Infants. *Acta. Paediatr.*, 81: 953-958, 1992.
55. Saner, G.: Mineraller. *Pediatrici*, Cilt 1, (Derleyenler) Neyzi, O., Ertuğrul, T., Acar Matbaacılık, İstanbul, 1989, 332-340.
56. Schanler, R.J., Oh, N.: Composition of Breast Milk Obtained From Mothers of Premature Infants as Compared to Breast Milk Obtained From Donors. *J. Pediatr.* 96: 679-681, 1980.
57. Schanler, R.J., Garza, C.: Improved Mineral Balance in Very Low Birth Weight Infants Fed Fortified Human Milk. *J. Pediatr.*, 112: 452-456, 1988.
58. Schanler, R.J., Abrams, S.A., Garza, C.: Bioavailability of Calcium and Phosphorus in Human Milk Fortifiers and Formula for Very Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.*, 113: 95-100, 1988.
59. Schanler, R.J., Abrams, S.A., Garza, C.: Mineral Balance Studies in Very Low Birth Weight Infants Fed Human Milk. *J. Pediatr.*, 113: 230-238, 1988.
60. Schanler, R.J., Burns, P.A., Abrams, S.A., Garza, C.: Bone Mineralization Outcomes in Human Milk - Fed Preterm Infants. *Pediatr. Res.*, 31: 583-586, 1992.
61. Southard, R.N., Morris, J.D., Mahan, J.D., Hayes, J.R., Torch, M.A., Sommer, A., Zipf, W.B.: Bone Mass in Healthy Children: Measurement With Quantitative DXA. *Radiology*, 179: 735-738, 1991.
62. Steichen, J.J., Gratton T.L., Tsang, R.C.: Osteopenia of Prematurity: The Cause and Possible Treatment. *J. Pediatr.*, 96: 523-534, 1980.

63. The, T.S., Kallee, L.A.A., Bonn, J.M., Monnens, L.A.H.: Rickets in A Preterm Infant During Intravenous Alimentation. *Acta. Paediatr. Scand.* 72: 769-771, 1983.
64. Tsukahara, H., Sudo, M., Umekazi, M., Fujii, Y., Kuriyamo, M., Yamamoto, M., Ishii, Y.: Measurement of Lumbar Spinal Bone Mineral Density in Preterm Infants by Dual Energy X-Ray Absorptiometry. *Biol. Neonate.*, 64: 96-103, 1993.
65. Venkataraman, P.S., Han, B.K., Tsang, R.C., Daugherty, C.C.: Secondary Hyperparathyroidism and Bone Disease in Infants Receiving Long-Term Furosemide Therapy *Am. J. Dis. Child.*, 137: 1157-1161, 1983.
66. Venkataraman, P.S., Blick, K.E.: Effects of Mineral Supplementation of Human Milk on Bone Mineral Content and Trace Element Metabolism. *J. Pediatr.*, 113: 220-224, 1988.
67. Ziegler, E.E., Biga, R.L., Fomon, S.J.: Nutritional Requirements of the Premature Infant. *Textbook of Pediatric Nutrition*, (Ed) Suskind, R.M., New York, Raven Press, 1981, 29-39.