

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Doç. Dr. Can Demir KARACAN
Klinik Şefi: Dr. Pelin ZORLU
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU

PREMATÜRE OSTEOPENİSİNİN TANI VE
İZLEMİNDE KEMİK ULTRASONOGRAFİ
YÖNTEMİNİN KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ
Dr. SARA SÜRMELİ

ANKARA 2009

TEŞEKKÜR

Doktor Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde geçirdiğim beş yıllık asistanlık dönemimde, eğitimime olan katkıları için Sayın Başhekimimiz Doç. Dr. Can Demir Karacan'a; bilgisi, deneyimi ve sevgisiyle asistanlık hayatımın her döneminde yanımda olan ve gelecek yıllar için de yolumu aydınlatan klinik şefim Sayın Dr. Pelin Zorlu'ya; önerileri, hoşgörüsü ile bana destek veren ve bilgi birikiminden yararlandığım, birlikte çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan büyük mutluluk duyduğum tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşegül Zenciroğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Kapıları her zaman bana açık olan, başarılarını, insan sevgilerini ve hekimlik anlayışlarını örnek aldığım Sayın Dr. Nurullah Okumuş'a, Sayın Dr. Nihal Demirel'e, Sayın Dr. Ahmet Yağmur Baş'a teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemiz klinik şef ve şef yardımcılara, uzman ve asistan arkadaşlarıma güzel anılarla hatırlanacak bu beş yıl için teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca, çocukları olmaktan gurur duyduğum, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Prematüre osteopenisi, prematüre bebeklerin morbidite ve mortalitelerinin azalması ile gündeme gelmiş bir sorundur. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça sıklığı artan bu problemin tanısında ve takibinde biyokimyasal yöntemler ve standart radyolojik yöntemlerin yanı sıra kemik ultrasonografisinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kemik ultrasonografi ile ses hızı (speed of sound – SOS) ölçümü ve SOS sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun SOS ortalaması arasındaki fark yani standart sapma olarak tanımlanan z skoru ölçümü yapılmaktadır.

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edilen, 36 haftanın altında doğan prematüre hastalar çalışma grubu olarak ve 36 hafta ve üzerinde doğan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bilinen bir kemik hastalığı, konjenital iskelet veya diğer sistemlere ait herhangi bir konjenital anomali, metabolik hastalığı olanlar, annelerinde herhangi bir kemik hastalığına neden olabilecek patolojisi belirlenen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların kemik mineral yoğunlukları, servise kabul edildikleri haftadan itibaren, yattıkları süre boyunca haftada bir kez olmak üzere kantitatif kemik ultrasonografi cihazı ile ölçüldü. Bu ölçümle eş zamanlı olarak serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri izlendi.

Ultrasonografiyle değerlendirilen kemik mineral içeriğinin erkek cinsinde ve anne yaşı küçük olanlarda daha iyi olduğu bulundu ($p<0.05$). Çalışmada gebelik haftası arttıkça kemik mineral içeriğini yansıtan SOS değerlerinin arttığı görüldü ($p<0.05$). Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça z skoru değerinin de azaldığı saptandı. Kalsiyum ve fosforun ilk günlerden itibaren yeterli miktarlarda verilmesinin osteopeni gelişimini azalttığı ancak tamamen önleyemediği görüldü.

Sonuç olarak yoğun bakım koşullarında uzun süreli desteklerle mortaliteleri azaltılan prematüre bebeklerin hastalıklarından birisi olan prematüre osteopenisi, yeterli kalsiyum ve fosfor desteğine rağmen karşımıza çıkabilmektedir. kemik ultrasonografi ile SOS ve z skoru ölçümlerinin, prematüre bebeklerin kemik mineral içeriklerinin belirlenmesinde, prematüre osteopenisinin tanısında olduğu kadar, tedavinin etkinliğinin takibinde de kullanılabilecek yararlı, ucuz ve kolay bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması.....	2
2.2 Yenidoğanlarda Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması.....	6
2.3 Kemik Gelişimi.....	9
2.4 Prematüre Osteopenisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1 Hasta Seçimi.....	31
3.2 Hasta İzlemi.....	32
3.3 Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçümü.....	33
3.4 İstatistiksel yöntem.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	73
EK1: ETİK KURUL ONAM FORMU	73

KISALTMALAR

SOS	: Speed of sound
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen fosfataz
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	: Hidroksiapatit
PTH	: Parathormon
ESPGAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Nutrisyon Birliği
TPN	: Total parenteral nütrisyon
VLBW	: Çok düşük doğum ağırlıklı
FGF	: Fibroblast growth faktör
DEXA	: Dual enerji X-ray absorbsiyometri
DPA	: Dual foton absorbsiyometri
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
KUS	: Kemik ultrasonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Uzun kemik ve epifiz gelişimin histolojik evreleri

Tablo 2.2: Prematüre osteopenisi gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri

Tablo 4.1: 1. hafta SOS değeri – cinsiyet ilişkisi

Tablo 4.2: SOS değeri-anne yaşı ilişkisi

Tablo 4.3: SOS değeri-parite ilişkisi

Tablo 4.4: SOS değeri-doğum şekli ilişkisi

Tablo 4.5: SOS değeri-gebelikler arası süre ilişkisi

Tablo 4.6: SOS değeri-gebelik takibi ilişkisi

Tablo 4.7: SOS değeri-gebelik haftası ilişkisi

Tablo 4.8: Z skoru-gebelik haftası ilişkisi

Tablo 4.9: Gestasyon yaş gruplarına göre z skorunun -1 ve üstünde ve -1'den küçük olmasının karşılaştırılması

Tablo 4.10: Z skorunun -1'den küçük ya da büyük eşit olmasını etkileyebilecek bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.11: Z skoru- doğum ağırlığı ilişkisi

Tablo 4.12: Z skoru-kalsiyum ilişkisi

Tablo 4.13: Z skoru-fosfor ilişkisi

Tablo 4.14: Z skoru-alkalen fosfataz ilişkisi

Tablo 4.15: Gestasyon yaş gruplarına göre 1. hafta bitiminden önce ve sonra takibe alınan hastaların dağılımı

Tablo 4.16: 1. hafta bitiminden önce ve sonra takibe alınan hastaların z skorlarına göre karşılaştırılması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1: Sunlight Omnisense tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin şematize edilmesi

Resim 3.2: Sunlight Omnisense Premier ile yapılan bir incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü

Resim 3.3: Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı

Resim 4.1: Olguların cinsiyet dağılımı

Resim 4.2: Olguların sosyal güvencelerine göre dağılımı

Resim 4.3: Gebelik haftalarına göre olguların gruplandırılması

Resim 4.4: Doğum ağırlıklarına göre olguların gruplandırılması

Resim 4.5: Doğum şekline göre olguların dağılımı

Resim 4.6: Yatış tanılarına göre olguların dağılımı

Resim 4.7: Çalışma grubundaki hastaların enteral beslenme tipine göre dağılımı

Resim 4.8: Gestasyon yaş gruplarına göre z skorunu -1 ve üstünde ve -1'den küçük olan hastaların dağılımı

Resim 4.9: Z skoru-kalsiyum ilişkisi

Resim 4.10: Z skoru-fosfor ilişkisi

Resim 4.11: Z skoru-alkalen fosfataz ilişkisi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1:1. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi

Grafik 4.2:2. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi

Grafik 4.3: 3. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi

Grafik 4.4: 4. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi

Grafik 4.5:5. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



GİRİŞ VE AMAÇLAR

Son yıllarda perinatal tıbbi uygulamaların gelişmesiyle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbidite azalmıştır. Ancak bu bebeklerin takibinde bazı önemli sorunlar gündeme gelmiştir. Bunlardan biri prematüre osteopenisidir. Prematüre osteopenisi, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılı olarak prematürelerde kemik mineral birikiminin azalması olarak tanımlanan ve gelişmiş radyolojik yöntemlerle daha sık tanınan bir metabolik kemik hastalığıdır (1,2).

Fetal iskeletin mineral birikiminin büyük kısmı son trimesterde olmaktadır (2). Bu dönemi anne karnında yaşayamayan prematüre bebeklerin kemik mineral içeriklerinin düşük olması beklenen bir durumdur.

Doğum sonrasındaki mineralizasyon hızı, intrauterin mineralizasyon hızına ulaşmaya çalışır. Ancak beslenme şekline bağlı alınan mineral miktarı başta olmak üzere pek çok faktör mineralizasyon üzerine etkilidir. Bu nedenle prematüre bebeklerin beslenme şekli ve yeterli kalsiyum ve fosfor desteği yapılmasına yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Prematüre osteopenisinin kısa dönem etkileri lineer büyüme ve kemik kırıkları iken uzun dönem etkileri net değildir. Günümüzde alınan mineral miktarları ve risk faktörlerine göre hastalar izlenerek osteopeni gelişiminin önlenmesi hedeflenmektedir.

Prematüre osteopenisinin tanısı ve takibinde yeni yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri de kantitatif ultrasonografi ile kemik ses hızının ölçülmesidir. Bu yöntem kemik mineral içeriği hakkında hem kalitatif hem kantitatif bilgi veren, kolay uygulanabilir, invaziv olmayan ve radyasyon riski taşımayan bir yöntemdir.

Bu vaka-kontrol çalışmasında kantitatif ultrasonografi ile yapılan ölçümler kullanılarak;

1. Hastalarımızda prematüre osteopenisinin gelişim sıklığı ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi,
2. Risk faktörlerinin belirlenmesi,
3. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uygulanan parenteral ve enteral beslenme programının osteopeniyi önlemek için etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 KALSIYUM VE FOSFOR METABOLİZMASI

Kalsiyum ve fosfor kemiğin yapısal bütünlüğünde, hücre içi ve hücre dışı biyokimyasal süreçlerde önemli rol oynayan esansiyel minerallerdir (1). Vücutta en çok bulunan mineral olan kalsiyumun intrauterin hayat dahil yaşamın tüm evrelerinde %99'u kemiklerde bulunmaktadır. Kalsiyuma benzer şekilde vücut fosforunun yaklaşık %85'i iskelet sisteminde %15'i ise yumuşak doku ve hücre dışı sıvıda bulunmaktadır (2,3). Kalsiyum ve fosforun büyük kısmı kemiklerde temel olarak hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristali olarak bulunurken plazmada farklı formlardadırlar (1).

Kalsiyum metabolizması

Kalsiyum (Ca), vücutta hücresel iletişim, koagülasyon, eksositoz, endositoz, kas kontraksiyonu ve nöromusküler iletim gibi çok önemli fonksiyonlara sahiptir. İskelet büyümesi ve mineralizasyonu için yeterli kalsiyumun alınması ve normal fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan serum kalsiyum konsantrasyonun sağlanması temeldir (4).

Kalsiyumun düzenlenmesi: Serum kalsiyum konsantrasyonunu karmaşık bir hormonal sistem düzenler. Vücut kalsiyumunun sağlanması ve birikimi için gastrointestinal sistemden absorpsiyon temeldir. Bu absorpsiyon esas olarak duodenum ve jejunumda gerçekleşmektedir. Diyetle alım fazla olduğunda pasif absorpsiyon olabilirken, özellikle alım az olduğunda aktif transport önem kazanır. Gastrointestinal epitel hücreleri üzerinde bulunan kalsiyum bağlayıcı protein ve kalsiyum pompaları 1,25 dihidroksi vitamin D ile aktive olurlar. Vitamin D nin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D olmazsa, kalsiyum absorpsiyonu anlamlı ölçüde azalır. Vitamin D deride ultraviyole ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. 1,25 dihidroksi vitamin D oluşumu için ilk hidroksilasyon karaciğerde olur ve oluşan 25 hidroksi vitamin D böbrekte 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrar ve aktif vitamin D sentezi tamamlanır. Düşük kalsiyum değerlerine yanıt olarak, paratiroid bezlerindeki

kalsiyum duyarlı reseptörler aracılığıyla artan parathormon (PTH) salınımı, böbreklerde 1- α hidroksilazı uyararak daha fazla 1,25 dihidroksi vitamin D oluşumunu sağlayarak kalsiyum emilimini artırır (4).

Plazmada proteinlere bağlı olmayan kalsiyum, iyonize kalsiyum ve anyonlarla kompleks oluşturmuş bir şekilde bulunur ve glomerülden proksimal tübüle filtre olur. Filtre olan kalsiyumun %99'u tübüllerden geri emilir. Bu emilimin %50'den fazlası proksimal tübülde, diğer kısmı ise Henle kulpu, distal tübüller ve toplayıcı kanallarda olmaktadır. Proksimal tübül ve Henle kulpunda kalsiyum geri emilimi sodyum geri emilimine paraleldir. Hiperkalsemi tedavisinde normal serum fizyolojik ile volüm genişletme sonucu sodyum reabsorbsiyonu azaltılarak, kalsiyum atılımı artırılmaktadır. Benzer şekilde Henle kulpundan sodyum reabsorbsiyonunu engelleyen loop diüretikler (furosemid gibi) kalsiyum atılımını da artırmaktadır. Ancak loop diüretiklerin kronik kullanımı özellikle prematüre infantlarda nefrokalsinozise yol açabilmektedir (4).

Üriner kalsiyum atılımının temel düzenleyicisi ise PTH'dır. Parathormon Henle kulpu çıkan kısmı ve distal nefron üzerine etki ederek kalsiyum geri emilimini artırır. 1,25 dihidroksi vitamin D de distal nefron üzerinde kalsiyum geri emilimini artırıcı etkiye sahiptir. Parathormon yokluğunda üriner kalsiyum atılımı artar. Büyüme hormonu, tiroid hormonu, glukagon, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, volüm ekspansiyonu, osmotik diüretikler, loop diüretikler ve uzun süreli açlık da üriner kalsiyum atılımını artırmaktadırlar. Diyetle kalsiyum alımındaki değişikliklerin üriner kalsiyum atılımı üzerine etkisi minimaldir (4).

Serum kalsiyum seviyesindeki akut düzenlemeler, kemiklerdeki kalsiyum deposuyla ilişkilidir. Parathormon, hem osteoklast sayısını artırarak, hem de osteoklastları uyararak kemikten kalsiyum salınımına neden olmaktadır. Parathormon aynı zamanda böbreklerde 1- α hidroksilazı uyararak 1,25(OH)₂ vitamin D sentezini artırmaktadır ve aktif vitamin D, kemikler üzerine kalsiyum mobilizasyonunu artırıcı yönde etki etmektedir.

Kalsitonin ise tiroid bezindeki parafoliküler hücrelerden hiperkalsemiye yanıt olarak salgılanmaktadır ve osteoklastlar aracılığıyla kalsiyum salınımını inhibe eder. Kalsitonin üriner kalsiyum atılımını da artırır (4).

Parathormon ve vitamin D'nin ortak etkileri, kalsiyumla ilgili hastalıkların patofizyolojisini anlamakta önemlidir (4).

Fosfor metabolizması

Plazma fosfatı ve fosforu (P) çoğu zaman eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Fosforun büyük kısmı kemik içinde veya intraselüler ortamda bulunmaktadır ve <%1 kısmı plazmadadır. Plazma fosforunun yaklaşık %65'i fosfolipidlerde bulunur ve asit ortamda çözünmeyen bu bileşikler klinik laboratuvarlarında ölçülememektedir. Diğer elektrolitlerden farklı olarak fosfor konsantrasyonu yaşla değişiklik gösterir. Ayrıca plazma fosforunun diüurnal değişikliği vardır ve uykuda en yüksek plazma konsantrasyonu oluşur. Fizyolojik pH' da fosfat bileşikler pK değerleri 6.8 olduğu için monovalan ya da divalan formlarda bulunurlar. pH 7.4 iken yaklaşık %80'i divalan geri kalanı ise monovalan formdadır. Plazma fosfatının %15 gibi küçük bir kısmı proteinlere bağlıdır. Proteinlere bağlı olan kısım dışındaki fosfat glomerülden filtre olabilir ve bunun çoğu serbest formda iken küçük bir kısmı kalsiyum, magnezyum ve sodyumla kompleks oluşturmuş şekildedir. Fosfat intraselüler ortamda en fazla bulunan anyon olup hücrenin enerji metabolizmasında rol oynayan adenosin trifosfat ve diğer trinükleotitlerin bir bileşenidir. Fosfor nükleik asit sentezi ve hücre membranı ve diğer yapıları için gereklidir. Kalsiyum ve fosfor kemiğin temel bileşenleri olup iskelet mineralizasyonu için gereklidirler. Büyüme sırasında pozitif fosfor dengesine gereksinim açıktır ve özellikle büyüyen iskelet fosfor eksikliğine duyarlıdır (4).

Fosfor yiyeceklerden kolaylıkla alınabilir. Temel kaynağı süt ve süt ürünleri olup et ve balıkta da yüksek oranlarda fosfor bulunmaktadır. Sebzeler fosfor bakımından meyve ve tahıllardan daha zengindir. Gastrointestinal absorpsiyonu alınan miktarla orantılıdır ve alınan fosforun yaklaşık %65'i esas olarak ince barsaktan emilirken ancak küçük bir kısım fosfor sekrete edilir. Emilim ince barsakta paraselüler difüzyonla ve vitamin D'nin kontrolünde olan transselüler yolla olmaktadır. Vitamin D'nin fosfor emilimini üzerindeki etkisi alınan fosfor miktarının etkisi ile karşılaştırıldığında daha küçüktür (4).

Fosfor emilimi ve atılımı oral alım miktarıyla paralellik gösterir. Böbrekler fosfor dengesini intrarenal mekanizmalarla ve nefron üzerine hormonal etkilerle

düzenler. Plazma fosfatının yaklaşık %90'ı glomerüllerden filtre olurken nefron boyunca belirgin bir fosfat sekresyonu olmaz. Fosfatın büyük kısmı proksimal tübülden geri emilirken, küçük bir bölümü de distal tübülden geri emilmektedir. Normalde filtre edilen kısmın %85'i geri emilir. Fosfatın proksimal tübül lümeninden hücre içine geçişi sodyum-fosfat değişiricisi aracılığıyla. Diyetle alınan fosfor miktarı nefronlardan geri emilen fosfor miktarını belirler. Fosfor geri emilimindeki akut ya da kronik değişiklikler, alımdaki değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler hormonal mekanizmalardan bağımsız olarak intrarenal mekanizmalarla kontrol edilmektedir.

Normal fizyolojik değişikliklerin PTH değerleri üzerine etkisi minimaldir. Ancak düşük plazma kalsiyumuna yanıt olarak salgılanan PTH, fosfor geri emilimini azaltarak atılımını artırır. Düşük plazma fosfatı ise 1- α hidroksilazı stimüle eder. 1,25(OH)₂ vitamin D (calsitriol) fosforun intestinal absorpsiyonunu artırır ve maksimum renal geri emilim için de gereklidir. Üriner fosfat üzerinde patolojik olan durumlar dışında kalsitriolün rolü tartışmalıdır (4).

Fosfatonin (phosphatonin) adı verilen humoral bir mediatör, renal fosfat emilimini inhibe ederek fosfatüriye ve hipofosfatemiye neden olur. Fosfatonin, vitamin D sentezini de 1- α hidroksilazı inhibe ederek azaltır. Otozomal dominant geçişli hipofosfatemik ricketste, hastalığın nedeni olan fibroblast growth faktör 23, bir fosfatonin olarak tanımlanmıştır. Diğer varsayılan fosfatoninler ise “frizzled related protein 4” ve “matrix extraselüler fosfoglikoprotein”dir. Fosfatoninlerin normal fizyolojide rolü net değildir (4).

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan mineraldir. Term bir yenidoğanın vücudunda yaklaşık 30 gram kalsiyum ve 16 gram fosfor bulunmaktadır. Kalsiyumun %99' u, fosforun ise %85'i kemik içinde bulunur. Kemik mineralizasyonunda bir diğer önemli mineral olan magnezyum ise 0.8 gram kadar olup toplam magnezyum miktarının yaklaşık %1'i extraselüler alandadır ve bu nedenle magnezyum depolarını ölçmek zordur (2,3).

2.2 YENİDOĞANLARDA KALSİYUM VE FOSFOR METABOLİZMASI

Prenatal metabolizma

Gebelik boyunca aktif kalsiyum anneden fetusa geçmektedir. Fetal kalsiyumun kaynağı maternal diyet ve maternal kemik dokusudur. Gelişmekte olan iskeletin artmış ihtiyacı nedeniyle fetusun serum kalsiyum ve fosfor değerleri anneninkinden yüksektir. 1:1,4 olan maternal:fetal kalsiyum oranı, plasentadaki kalsiyum pompalarının aktif transportunun sonucudur. Üçüncü trimesterde günlük kalsiyum birikimini 2.30-2.98 mmol/kg (92-120 mg/kg) ve günlük fosfor birikimi 1.90-2.39 mmol/kg (60-75mg/kg)'dır. Magnezyumun anneden fetusa geçişi ise çoğunlukla son trimesterde olur. Yaklaşık olarak günlük kilogram başına 0.10-0.14 mmol (2.5-3.5mg) magnezyum geçişi olmaktadır. Magnezyumun maternal serum konsantrasyonunu, fetal serum konsantrasyonunu etkilemektedir ve bu nedenle annedeki hipermagnezemi (preeklampsi tedavisi gibi) ve hipomagnezemi (kötü kontrollü diabet, diyetle alımda bozukluk gibi) fetusu etkileyebilir (2).

Normal fetus aktif hareketler yapar ve bunlar iskelet gelişimi için önemlidir. Kemikler, uterus duvarına karşı aktif ekstremite hareketleri ve normal kas gelişimi ile direnç gösterirler (5). Fetal hareketlerin ve kas gelişiminin zayıflığı (konjenital muskuler distrofilere olduğu gibi) uzun kemiklerde osteopeniye neden olur (6).

Postnatal metabolizma

Kalsiyum ince barsaklardan aktif ve pasif transportla emilmektedir. Vitamin D düzeyi, kalsiyum tuzlarının çözünürlüğü, alınan yağların kalitatif ve kantitatif özellikleri kalsiyum absorpsiyonunu etkilemektedir. Prematüre infantlarda vitamin D gereksinimi, vücut depolarıyla ilişkili olup, bu da gestasyonel yaş ve annenin vitamin depolarına bağlıdır (2).

Anne sütü ile beslenen prematüre infantlar alınan kalsiyumun %60-70'ini absorbe eder. Bu infantlarda kalsiyum alımı fosfor desteği ile ilişkilidir. Anne sütünün sadece fosforla desteği bile emilen kalsiyum miktarını 25 mg/kg/günden, 35 mg/kg/güne çıkarır. Kalsiyum ve fosforla güçlendirilmiş anne sütüyle beslenenlerde ise kalsiyum emilimi 60 mg/kg/güne çıkar. Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü kalsiyum gliserofosfatların kullanımı ile bu miktar 90 mg/kg/güne kadar

çıkabilmektedir. Mamayla beslenen infantlarda ise kalsiyum absorpsiyonu, anne sütü ile beslenenlerden daha az olup, alımın yaklaşık %35-60'ı kadardır (7).

Kalsiyum absorpsiyonu, kalsiyum ve yağ alımına bağlı olup, mamalarda farklı içerikler bulunmaktadır. Kullanıma hazır sıvı mamalarda kalsiyum absorpsiyonu genellikle toz mamadan daha düşüktür. Prematüre mamalarla beslenen prematüre infantlarda görülen yüksek fekal kalsiyum atılımı yağ absorpsiyonunu bozduğu için ve dışkı sertliğini artırıp gastrointestinal transit zamanını uzatarak nekrotizan enterokolit riski oluşturduğu için, zararlı bir durumdur. Bununla birlikte yüksek çözünürlüklü kalsiyum içeriği olan prematüre mamalarla beslenen prematürelerde kalsiyum emilimi 90 mg/kg/güne yakındır. Ancak bu değerler bile gestasyonun son trimesterindeki kalsiyum birikim hızından düşüktür (7).

İntestinal fosfor absorpsiyonunun büyük kısmı jejunumdan olur. Fosfor emilimi, fosfor alımına, kalsiyum ve fosforun göreceli konsantrasyonuna bağlı olup birinin fazla konsantrasyonu, diğerinin emilimini azaltır. İntestinal fosfor absorpsiyonu, vitamin D'den ve alınan sütün tipinden bağımsız olarak yüksek miktardadır (%80-90). Bu nedenlerle, fosfor dengesini renal fosfor atılımı sağlamaktadır. Normal durumlarda filtre edilen fosforun %90'ı geri emilir. Yenidoğanda renal fosfor absorpsiyonu, glomerüler filtrasyon hızının az olmasına bağlı olarak düşüktür (2).

Magnezyum barsaklardan emilir ve emilimi alıma bağlıdır. Term ve prematüre bebeklerde %60-85 oranında emilir. Normalde intestinal emilim ve üriner atılım dengededir ve filtre olan magnezyumun yaklaşık % 97'si geri emilir (2).

Önerilen mineral miktarları

Yenidoğanlarda, normal bir fetusun intrauterin dönemindekine benzer miktarda ve sağlıklı bir prematürenin mineral birikimini ve büyümesini sağlayacak şekilde mineral desteğinin yapılması önerilir. Amerikan Pediatri Akademisi, prematüre mamaları için her 100 kcal'ye 140-160 mg kalsiyum ve 95-108 mg fosfor önermektedir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Nutrisyon Birliği (ESPGAN) ise her 100 kcal'lik mamaya 70-140 mg kalsiyum ve 50-87 mg fosfor ve 6-12 mg magnezyum önermektedir. Prematüre beslenmesi için referans kaynaklarda ise öneri kalsiyum alımının günde 120-230 mg/kg, fosfor alımının 60-140 mg/kg ve magnezyum alımının 4.3-7.2 mg/kg olmasıdır (8).

Anne sütünde vitamin D konsantrasyonu 20-60 Ü/lt iken normal mamalarda 400 Ü/lt, prematüre mamalarda ise 500-1200 Ü/lt dir. Hem prematüre hem term infantlar için önerilen D vitamini miktarı 400 Ü/l/gündür (2).

İki haftadan daha fazla total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi alan çok düşük ağırlıklı prematürelde mineral birikimi yetersizdir (1). Bu durum minerallerin TPN solusyonunda çözünürlüğünün kısıtlı olmasına bağlıdır. Kalsiyum ve fosfor desteğini artırmak mineral birikimini artırabilir. Örneğin 24 çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebekte yapılan bir çalışmada, TPN içine 17 mmol/l (680 mg/l) kalsiyum ve 20 mmol/l (660 mg/l) fosfor desteğinin günde kilogram başına 70-80 mg kalsiyum ve fosfor retansiyonunu sağladığı görülmüştür (9).

Total parenteral nutrisyon alan hastalarda önerilen mineral miktarı tedavinin süresine göre değişir. VLBW bebeklerde TPN tedavisi iki haftadan daha kısa süre olacaksa solusyonlar 15 mmol/l (600 mg/l) kalsiyum ve 15 mmol/l (465 mg/l) fosfor içermelidir ve verilme hızı 120-130 ml/kg/gün olmalıdır (10). Eğer iki haftadan uzun süre 120-130 ml/kg/gün hızında TPN verilecekse kalsiyum 30 mmol/l (800 mg/L) ve fosfor 20 mmol/l (620 mg/L) olmalıdır (1).

Hastanede yatan prematürelde yeterli kalsiyum ve fosfor desteği sağlanırken, taburculuktan sonra da bu destek sürdürülmelidir. Randomize bir çalışmada kalsiyum içeriği 545, 660 ya da 1290 mg/l olan mamalarla 8 hafta beslenen 59 VLBW bebeğin, anne sütüyle beslenen gruba göre daha fazla kilo aldığı ve boylarının uzadığı ve daha düşük serum alkalen fosfataz düzeyine sahip oldukları görülmüştür (11). Daha yüksek kalsiyum içerikli mamalarla beslenen bebeklerin kemik mineral dansiteleri daha yüksektir. Sadece anne sütü ile beslenenlerde ise mineral birikimi daha azdır. Bir diğer çalışmada ise 700 mg/l kalsiyum içeren mamayla beslenen prematürelerin 350 mg/l kalsiyum içeren mamayla beslenenlere göre düzeltilmiş yaşları 9 aylık olduğunda daha yüksek kemik mineral içeriğine sahip oldukları saptanmıştır (12).

Mamayla beslenmenin yaşamın ilk iki yılında normal kemik mineral dansitesini sağlama üzerine olan yararlı etkisi zamanla kaybolmaktadır (13). Yüksek alkalen fosfataz ve düşük serum fosfor düzeyleri olan ve özellikle 1500 gramın altında olan seçilmiş vakalarda taburculuk sonrası mineralle zenginleştirilmiş mamalar kullanılabilir (14,15,16). Sadece anne sütü ile beslenen VLBW bebeklerde

büyüme çok yakından izlenmelidir. Muhtemel mineral eksikliği 4-8 hafta sonra serum fosfor ve alkali fosfatazının ölçümüyle belirlenebilir. Bu değerler anormalse uzun kemiklerin radyolojisinde de mineral eksikliği bulguları görülebilir (1).

Anne sütüyle beslenen prematüre bebeklerde, mineral desteği değişik yollarla yapılabilir. Birinci yol anne sütüne ek olarak günde 3-4 kez yüksek mineral içerikli mamalar vermektir. İkinci yol ise anne sütüne zenginleştiricilerin (fortifier) eklenmesidir. İnek sütü alerjisi nedeniyle özel mamaların kullanılması veya anne sütü zenginleştirmesinin yapılamadığı nadir durumlarda ise kalsiyum ve fosfor desteği verilebilir (1). Term infantlar için ise anne sütü yaşamın ilk yılında optimal nutrisyonel desteği ve yeterli kalsiyum ve fosfor alımını sağlayacaktır. İlk 6 aydan sonra ek gıdalarla kalsiyum ve fosfor desteği sağlanır (1).

2.3 KEMİK GELİŞİMİ

Uzun kemik gelişimi epifiz, metafiz ve diafizden oluşur. Bu bölgeler embriyonik hayatın ortasında saptanırlar ve iskelet maturasyonu sağlanana kadar değişimler geçirirler. Epifizler kemik uçlarında transvers ve sferik büyümeye duyarlı iken, metafiz ve diafiz bölgeleri longitudinal büyürler. Kemik longitudinal büyümesinin küçük bir kısmı, eklem yüzeyi altındaki epifizin intersitisiyel genişlemesi ile olur. Epifiz başlangıçta tamamen kıkırdak bir yapıda olup daha sonra 3 ayrı histolojik bölgeye farklılaşır. Birincisi eklem boşluğuna komşu en dıştaki kıkırdak olup, eklem kıkırdağı (articular cartilage) olarak tanımlanır. İkinci kıkırdak ise metafize komşu fizis bölgesidir ve bu bölge büyüme plağı yada epifizyal büyüme plağıdır. Eklem kıkırdağı ile fizyal kıkırdak (physis) arasındaki kıkırdak ise epifizyal kıkırdak olarak adlandırılır ve bu bölge vaskularizasyon ve osteoprogenitör hücre infiltrasyonundan sonra seonder kemikleşme merkezi olacaktır (17,18,19).

Büyüme plağı, hücre proliferasyonu, extraselüler matriks sentezi, selüler hipertrofi, matriks mineralizasyonu, lokalize vasküler invazyon ve apoptoz olaylarının sırayla gerçekleştiği bölgedir. Bu yüksek koordine olaylar, kemik longitudinal büyümesine ve endokondral ossifikasyon mekanizması ile fizyal-metafizyal bölgede kemik oluşumuna neden olur (17).

Bu longitudinal büyümeyle aynı zamanda diafiz ve metafizin radial büyümesi de intramembranöz kemik oluşumu ile olmaktadır. Endokondral ve intramembranöz

kemikleşme pelvis ve vertebraların oluşumunda birlikte rol alır (17).Uzun kemik ve epifizyal gelişimde 16 histolojik basamak belirlenebilir (18).

Tablo 2.1 Uzun kemik ve epifiz gelişimin histolojik evreleri (18).

Evre1	Ekstremité ucu oluşumu, mezenşimal hücrelerin uniform dağılımı ve apikal ektodermal çıkıntı oluşumu
Evre2	Mezenşimal yoğunlaşma
Evre 3	Kıkırdak diferansiasyonu- farklılaşması
Evre 3a	İnterzon oluşumu
Evre 3b	Uzun kemik kıkırdak dokusunun ortasında kondrosit hipertrofisi
Evre 4	Epifizyal şekillenme
Evre 4a	Primer ossifikasyon merkezi olan diafiz orta kısmında intramembranöz periosteal kemikleşme oluşumu
Evre 5	Eklem aralıklarının rezorbsiyonu ve düzgün eklem yüzeyinin oluşumu
Evre 5a	Hipertrofik kondrosit bölgesine vasküler invazyon ve middiafizde endokondral kemikleşme oluşması ve primer ossifikasyon merkezinin oluşumunun tamamlanması
Evre 6	Fizis oluşumu ve periferik perikondral dokunun gelişimi
Evre 6a	Epifizyal ve fizyal mesafenin relatif olarak en uzak olduğu durum
Evre 7	Kıkırdak kanallarının oluşumu ile epifizyal kıkırdak vaskularizasyonu
Evre 8	Merkezi kondrosit hipertrofisinin sferik form alması , seconder ossifikasyon merkezini tamamen çevreleyecek şekilde büyüme plağının gelişimi
Evre 9	Gelişen seconder kemikleşme merkezinin hipertrofiye olan kondrositlerin içine ve komşuluğundaki kıkırdak matrise vasküler invazyonu
Evre 10	Seconder kemikleşme merkezi içinde kemik oluşumu ve ilik boşluğu oluşması ve hematopoetik iliğin oluşumu
Evre 11	Sekonder kemikleşme merkezinin genişliğinin epifizyal kıkırdağa göre relatif olarak genişliğinin artması
Evre 12	Santral kondrosit hipertrofisi ve seconder kemikleşme merkezi büyüme plağının sferik şekilden hemisferik şekle gelmesi
Evre 13	İlikte yağ oluşumu, seconder kemikleşme merkezi büyüme plağına komşu hematopoetik ilik oluşumu
Evre 13a	Epifizyal kemik plağı oluşumu
Evre 14	Epifizyal kıkırdak içinde seconder kemikleşme merkezi gelişiminin en yüksek genişliğe ulaşması ,
Evre 15	Büyüme plağının incilmesi
Evre 15a	Sekonder kemikleşme merkezi büyüme plağının involüsyonu
Evre 15b	Subkondral kemik plağı oluşumu
Evre 16	Epifizyal ve metafizyal bağlantılarla büyüme plağının resorbsiyonu
Evre 16a	Eklem kıkırdağının en alt zonunun kalsifikasyonu, tidemark formasyonu, tüm iliğin yağ transformasyonu

Embriyonik hayatta ekstremite tomurcukları proksimodistal, anteroposterior ve dorsoventral aksta gelişim gösterir ve bu çeşitli moleküler mekanizmalarla belirlenir. Çok sayıda regülatör gen uygun zamanlarda aktive ve eksprese olarak gelişimi sağlar. Bunlardan en erken olanı homeobox transkripsiyon faktör (hox) genleri olup özellikle ekstremite gelişiminde Hoxa ve Hoxd kümeleri rol alır. Fibroblast growth faktörler özellikle FGF4 ve FGF 8 bu noktada önemlidir (17,20,21).

Osteoblast, kondrosit ve osteoklast oluşumunda da çeşitli moleküler mekanizmalar yer alır. Kemik morfogenetik protein 2 ve 7, mezenşimal hücrelerden osteoblast oluşumunu kontrol eder. Kondrosit indüksiyonu ve progresyonunda etkili transkripsiyon faktörleri ise Sox9, Sox6 ve Sox5'tir (17,22,23,24). Dexametazon Sox9'u indükleyerek farklılaşmasını artırır. Osteoklast oluşumu ve fonksiyonlarında ise makrofaj koloni stimüle edici faktör ve nükleer faktör K-B'nin aktivasyonu için reseptör ligandı olan RANKL olarak adlandırılan molekül görev alır (25,26).

Büyüme plağı ise çeşitli tabakalardan oluşur. Büyüme plağının fonksiyonel ünitesi proliferasyon, hipertrofi ve programlı hücre ölümü olan kondrositlerdir (27,28,29). Fizis, intrensek büyüme faktörleri, extirensek hormonlar ve intrensek ve extrensek mekanik zorlanmalarla düzenlenir.

Morfolojik olarak büyüme plağı germinal, kolumnar, hipertrofik ve metafizyal hücre tabakalarına ayrılır. Fonksiyonel olarak ise germinal tabaka, kolumnar tabaka, hipertrofik hücre tabakası ve metafizyal hücre tabakasından oluşur (17). Resting ya da germinal tabakayı oluşturan kondrositler proliferasyon olmadıkları için longitudinal büyümeye direkt katkıda bulunmazlar (30,31). Yüksek lipid vakuol içerikleri ile nutrisyonel destek sağlayan bu hücreler hiyalin kıkırdak hücrelerine benzer şekilde küçük, yuvarlak ya da eliptik ve düzensiz dağılımlıdır (32).

Proliferatif tabakada ise hücreler kemiğin longitudinal aksına paralel sütunlar halinde bulunurlar ve birbirlerinden tip II kollajen içeren matriksle ayrılırlar. Bir sütunda 10-20 arası hücre bulunur. Fizyol büyümede daha fazla hücre de olabilir (33). Sütunun proksimal kısmında yüksek düzeyde mitotik aktivite vardır. Proliferasyon tabakası yüksek oksijen içerir ve mitokondrial adenosin trifosfat üretimi için büyük miktarlarda glikojen depolarına sahip kondrositler vardır (34).

Büyüme plağının başka hiçbir yerinde kondrositler proliferer olmaz. Proliferasyon tabakasının alt yarısındaki kondrositlerde ise matriks sentezi gelişmiştir.

Hipertrofik hücre tabakasının görevi matriks sentezi olup aynı zamanda hücre ekspansiyonu ile büyümeye de neden olur. Hipertrofik hücre tabakasının üst 4/5' i mineralize olmayan, alt 1/5'i mineralize matriksten oluşur. Diferansiasyon sırasında kondrositle hücre içi volümlerini 5-10 kat artırır. Bu zonda kollegenX sentezlenir. Kondrositlerin kalsifiye matrikse doğru germinal, proliferatif ve hipertrofik hücre tabakalarından geçerek gelişimi yaklaşık 24 saatte olmaktadır (17). Kıkırdağın mineralizasyonu hipertrofik zon hücreleri arasındaki matrikste başlar. Kalsifiye matriks gelişirken programlı hücre ölümü de olur. Matriks vezikülleri hipertrofik hücreler içinde mineralizasyonun başladığı yerdir ve bu veziküller kalsiyum, alkalin fosfataz ve matriks metalloproteazlarını içerir. Matriks metalloproteaz -13 hipertrofik hücre içinde sentezlenir ve matriksin vezikülleri içinde sekrete edilir (35).

Metafiz, fizis ile diafiz arasında yer almaktadır. Bu alanda endokondral kemikleşme sağlanmaktadır. Hücreler ve kılcallar metafize doğru penetre olur, ayrıca fizisin hipertrofik kondrositlerinin alt tabakalarına girerler. Diferansiye olmamış mezankimal hücreler, proosteoblastlar ve osteoblastlar damarlara eşlik eder ve kıkırdağın geride kalan kalsifiye longitudinal septası üzerinde hücre tabakası oluştururlar, osteoid doku ile örtülürler. Metafizyal kortikal kemik, fizisten oluşan periferik endokondral trabekuler kemik ile periostun iç osteogenik tabakasından oluşan intramembranöz kemiğin birleşmesiyle oluşur (17,36).

2.4 PREMATÜRE OSTEOPENİSİ

Tanım

Kemik mineralizasyonu erken embriyonik hayatta başlamakta ve çocukluk çağı boyunca devam etmektedir. İskelet gelişimi ve mineralizasyonu için fetal hayatın son trimesteri ve erken süt çocukluğu en önemli dönemlerdir (37). Fetal kalsiyum ve fosfor transportunun yaklaşık %80'i üçüncü trimesterde olmaktadır. Gebeliğin son trimesterini yaşayamayan ve değişik sorunlar nedeniyle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde yeterli vitamin, mineral desteği alamayan prematüre bebekler kemik patolojileri açısından risk altındalardır. İntrauterin kemik gelişiminin çoğunu tamamlayamadan yetersiz mineralizasyonla doğan prematüre bebeklerin

metabolik bir kemik hastalığı olan prematüre osteopenisi, postnatal kemik mineralizasyonunun, benzer gestasyonel yaştaki intrauterin kemik dansitesinden daha düşük olmasıdır (10,37-39).

Prematüre bebeklerde sık görülen kemik patolojileri; rikets, osteomalazi ve osteopeni olup bunlar sıklıkla yanlış olarak eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Osteomalazi, yeterli miktarda bulunan organik kemik matriksinin yetersiz mineralizasyonu, rikets ise büyüme kıkırdığının yetersiz mineralizasyonudur (40,41). Osteopenide ise trabekül kalınlık ya da sayısında veya kemik korteks kalınlığında azalma vardır (42, 43). Yani osteopeni kemik dokusunun bütünü azaldığı bir durumu tanımlar. Burada osteomalazinin aksine organik matrikse mineral birikimi etkilenmez ve büyüme plağının mineralizasyonu da normal olduğundan rikets bulguları görülmez. Ancak osteomalaziye benzer şekilde radyolojik olarak kemik mineral dansitesi ve kemik mineral içeriği değerleri düşüktür. Yenidoğan terminolojisinde bu terimlerle ilgili kavramsal karışıklıklar bir sorundur. Osteopeni sıklıkla kemik mineral dansitesindeki azalmayı tanımlamak için kullanılmaktadır. Üç farklı patofizyolojik durum olan kemik boyutunda azalma, osteopeni ve osteomalazi tanımları bazı yayınlarda birleştirilmiştir. Ancak farklı kavramların ayrılması korunma ve tedavinin farklılığı açısından önemlidir (40).

Etyopatogenez

Fetal hayatın ikinci yarısında iskelet gelişimi iki farklı süreçte olmaktadır. Birincisi; fibröz mezenşimal yapıların ve kıkırdak taslakların gelişimidir. Bu durum protein ve enerji desteğinin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 gibi hormonların etkisinde gelişmektedir. İkincisi ise kemikleşme ve mineral birikimi evresidir (37) ve mineral desteği (kalsiyum, fosfor), hormonlar (vitamin D ve PTH), genetik faktörler ve fiziksel aktiviteden etkilenmektedir.

Fetal kalsiyum ve fosfor transportunun %80'i üçüncü trimesterde olmaktadır. Üçüncü trimester ortalarında günde 100-120 mg/kg kalsiyum, 70 mg/kg fosfor birikimi olmaktadır. (44). Term doğan bir infantta total vücut kalsiyumu yaklaşık 30 gr iken, 24 haftalık prematüre bir bebekte bu değer yaklaşık %10-15'i yani 3-4,5 gr kadardır (2). Plasentadan fetuse mineral geçişini etkileyen faktörler ise maternal hipokalsemi ya da hiperkalsemi, vitamin D, parathormon ilişkili protein ve fetal

kalsitonindir. Annenin kalsiyum durumu hem plasentadan mineral geçişini hem de fetal paratiroid hormon salınımını düzenler. Plasentadan geçen 25-OH vitamin D fetus böbreğinde hidroksile olarak 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüşür ve fetusun ihtiyacının çok büyük bir kısmını karşılar. Bu aktif vitamin D formunun geri kalanı ise ya plasentada yapılır ya da anneden geçer. Ancak vitamin D 'nin fetal hayattaki kemik mineralizasyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Parathormon ilişkili protein plasentadan kalsiyum geçişini artırırken kalsitonin kemik resorbsiyonunu inhibe eder (37).

Erken postnatal dönemde normal iskelet değişikliklerinin fizyolojisi ve patofizyolojisi: Femur gibi uzun kemiklerin fiziksel dansitesi yaşamın ilk 6 ayında yaklaşık % 30 oranında azalır. Bunun en önemli nedeni kemik iliği boşluğundaki büyümenin kemik kortekste büyümeden hızlı olmasıdır. Bu radyografik değişiklikler “infantın fizyolojik osteoporozu” olarak adlandırılır, fakat farklı olarak kemik fragilitesinde artış yoktur. Ekstrauterin koşullarda iskelet sisteminin postnatal adaptasyonu prematüre bebeklerde term bebeklerden daha erken olur. Prematüre bebekler, term bebekler ile postkonsepsiyonel olarak aynı yaşa geldiklerinde çoktan adaptasyona başlamışlardır ve bu nedenle bu bebeklerin kemikleri postkonsepsiyonel olarak term olduklarında, yeni doğmuş bir term bebekten farklı olacaktır (37).

Postnatal adaptasyonun sebepleri açık değildir ancak doğum öncesi ve sonrası meydana gelen bazı faktörlerin etkisi ile oluşur. Bunlardan ilki “mekanik uyarım”dır. İntrauterin dönemde uterus duvarına karşı olan hareketler, postnatal dönemdeki spontan hareketlerden daha fazla direnç oluşturur ve iskelet maturasyonunu hızlandırır. Prematüre bebekler bu mekanik uyarıdan yoksundur. İkinci faktör ise intrauterin dönemde plasentadan sağlanan östrojen ve diğer birçok hormonun desteğinin kesilmesidir. Üçüncüsü ise kordonun kesilmesi ile plasentadan gelen kalsiyum ve fosfor geçişinin durması, buna bağlı olarak parathormon salınımının artması ve böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve fosfor atılımının artmasıdır. Postnatal dönemde yeterli kalsiyum ve fosfor birikimini sağlayan faktörler; diyetle veya parenteral yoldan alınan kalsiyum ve fosfor miktarı, alınan kalsiyumun türü, kalsiyum/ fosfor oranı ve çözünübilirlikleri, enerji, yağ, laktoz ve sıvı miktarı, osmolarite ve solüt yüküdür. Alınan minerallerin kemik dokusuna birimini sağlayan önemli bir faktör de fiziksel aktivitedir (37,44).

Prematüre bebeklerde osteopeni nedenleri

Prematüre bebeklerde osteomalazi ve osteopeni görülebilir ancak bu iki durum farklı nedenlerle oluşur. Daha büyük çocuklarda osteomalazi ya da rikets, minerallerin alım ya da emilim bozukluğuna bağlıdır. Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde kalsiyum ve fosfor desteği azdır ancak osteomalazi ya da rikets için kritik faktör fosfor eksikliğidir (40,45). Sonuçta serum fosfat değerleri azalır ve organik kemik matrikse yeterli mineral birikimi olmaz. Biyokimyasal olarak osteomalazi ya da rikets serum alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliği ile karakterizedir. Prematüre bebeklerde alkalen fosfataz düzeyinin kabul edilebilir üst sınırı, erişkinler için olan üst sınırın 5 katı olarak alınabilir (40).

Osteopeni ise organik kemik matriksin azalmış sentezi ve/veya artmış rezorbsiyonundan kaynaklanır. Dolayısıyla prematüre osteopenisinin etyolojisi multifaktoriyeldir (40). Kalsiyum ve fosfor birikiminin en fazla olduğu son trimesteri yaşayamayan prematüre bebeklerde yetersiz kemik mineralizasyonu beklenen bir durumdur.

Osteopeni sıklığı ve ciddiyeti doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (46). Karakteristik radyolojik bulgular, doğum ağırlığı 1000gr'ın altında olan prematüre bebeklerin %55'inde görülmektedir (39). Kemik mineralizasyonu gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve diyabetik anne bebeklerinde de bozulur (47,48). Çok düşük doğum ağırlıklı, intrauterin büyüme geriliği olan ve plasental yetmezliğin eşlik ettiği preeklampsik anne bebeklerinde mineralizasyon eksikliği daha belirgindir (37).

Diğer önemli risk faktörleri ise uzun süreli total parenteral nutrisyon ve zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenmedir (2). Osteopeni gelişmemesi için postnatal hayatta intrauterin dönemdekine uygun kalsiyum ve fosfor alımı ve yeterli miktarda ve biyoyararlanımı yüksek mineral desteği sağlanmalıdır. Zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde emilim iyi olmasına rağmen kalsiyum birikimi 30 mg/kg/gün, fosfor birikimi ise 20 mg/kg/gündür. Ancak anne sütü, kalsiyum gliserofosfat gibi yüksek çözünürlüklü kalsiyum ve fosfor ile desteklendiğinde kalsiyum birikimi 100 mg/kg/ güne, fosfor birikimi ise 70 mg/kg/güne yükselir. Term bebek mamaları ile beslenme durumunda kalsiyum ve fosfor birikimi 40 mg/kg/gün iken prematüre mamalarla beslenenlerde

kalsiyum birikimi yaklaşık 100 mg/kg/gün, fosfor birikimi ise 90 mg/kg/gündür (37). Günde 150 ml/kg prematüre mama ile beslenen bebeklerde intrauterin birikime yakın şekilde günlük 200 mg/ kg/gün kalsiyum, 100 mg/ kg / gün fosfor alımı sağlanmaktadır (10). Anne sütü veya ticari mamalarda kalsiyum absorpsiyonu yaklaşık %60 iken fosfor absorpsiyonu anne sütünde %90, ticari mamalarda ise %80 oranındadır (10). Fosfor emilimi, Ca/P oranı 1,6:1-1,8:1 olduğunda daha iyidir (49). Her iki mineralin de absorpsiyonu postnatal yaş, alınan kalsiyum ve fosfor miktarı, laktoz, yağ ve vitamin D miktarından etkilenmektedir (47). Vitamin D'nin, prematüre bebeklerde kalsiyum emilimine katkısı azdır (50).

İki haftadan daha fazla süre total parenteral nutrisyonla beslenen çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde mineral birikimi yetersizdir. Bu durum parenteral nutrisyon solüsyonlarının çözünürlük nedeniyle sınırlı mineral konsantrasyonu içermesinin bir sonucudur. İçerikteki kalsiyum ve fosfor miktarı artırılırsa mineral birikimi de artmaktadır. Örneğin bir çalışmada total parenteral nutrisyonla beslenen 24 VLBW bebeğin solüsyonlarına 17 mmol/L (680 mg/L) kalsiyum ve 20 mmol/L (660 mg/L) fosfor eklenmesiyle günde kilogram başına 70-80 mg kalsiyum ve fosfor birikimi sağlanabileceği saptanmıştır (9). Parenteral nutrisyon solüsyonları için önerilen mineral konsantrasyonu, tedavinin süresine bağlıdır. İki haftadan daha az süre ile TPN alan VLBW bebekler için TPN solusyonları 15 mmol/L (600 mg/L) kalsiyum ve 15 mmol/L (465 mg/L) fosfor içermelidir ve bu durum sağlanırsa günlük 120-130 mg/kg'lık birikim sağlanabilir. İki haftadan uzun sürecek TPN durumunda ise 20 mmol/L (800mg/L) kalsiyum ve 20mmol/L (620 mg/L) fosfor içermelidir (10). Bunların yanı sıra yeterli mineral desteği sağlansa bile uzun süreli enteral beslenemeyen bebeklerde, prematüre osteopenisi riskinin arttığı iddia edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise, nekrotizan enterokolit nedeniyle enteral beslenemeyen ve TPN alan bebeklerde osteopeni gelişiminin arttığı ve bunun da incebarsaklardan salgılanan glukagon benzeri peptid-2 salınımının azalması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (37).

Kullanılan minerallerin çözünürlüğü, minerallerin biyoyararlanımını önemli ölçüde etkiler. Düşük ısı, yüksek pH, yetersiz sıvı, dekstroz, aminoasit ve lipid içeriği, kalsiyum ve fosfor oranının veya solusyona konma sıralarının uygunsuzluğu (fosfor kalsiyumdan önce katılmalı), çözünürlüğü az olan kalsiyum klorür gibi

tuzların kullanımı gibi durumlar, total parenteral nutrisyon solusyonlarında mineral çözünürlüğünü azaltarak çökelti oluşumunu artıran faktörlerdir (37). Enteral beslenen prematüre bebeklerde soya benzeri yüksek fitat içeren mamaların kullanımı barsaktan mineral absorpsiyonunu azaltır (37).

Prematüre bebeklerde mineral kaybına yol açarak osteopeniyi kolaylaştıran pek çok faktör vardır. Değişik nedenlerle kullanılan diüretikler (özellikle furosemid), metilli ksantinler ve kafein, hiperkalsiüri ve hiperfosfatüriye neden olurlar. Hipofosfatemi ise böbreklerden kalsiyum geri emilimini azaltır. Deksametazon gibi kortikosteroidlerin kullanımı, sedasyon veya hastalıklara bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması, kemik resorpsiyonunu ve buna sekonder mineral kaybını artırır. Değişik ilaçlarda bulunan alüminyum, kemiklerde toksisiteye ve osteopeniyeye neden olabilir. Maternal magnezyum uygulamasına ikincil fetal ve neonatal hipermagnezeminin kemik mineralizasyonunu bozduğu ve ciddi osteopeniyeye neden olduğu rapor edilmiştir (37).

Vitamin D eksikliğinin prematüre riketsine neden olduğu bilinmektedir ancak prematüre osteopenisine neden olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Ancak vitamin eksikliğinde barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır ve öncelikle rikets gelişir. Osteopeni gelişimini tek başına veya primer olarak olmasa da ikincil etki ile kolaylaştırabileceği göz önüne alındığında vitamin D eksikliğinin önlenmesi gerekir. Ancak aynı zamanda yeterli mineral desteğinin sağlanması ihmal edilmemelidir. Ağır karaciğer hastalıklarında 25-OH vitamin D, böbrek yetmezliğinde ise 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri azalır. Fenobarbital ve fenitoin tedavisi ise vitamin D metabolizmasını hızlandırarak düzeyini azaltır. Hızlı büyüyen bebeklerde ve diabetik anne bebeklerinde mineral ihtiyacı artar. Bu artan ihtiyaç karşılanmazsa rikets ya da osteopeni oluşur. Ciddi osteopenisi olan VLBW bebeklerde bakır ve seruloplazmin düzeylerinin çok düşük bulunduğu ve bu bebeklerde bakır eksikliğinin osteopeni gelişim riskini artırabileceği bildirilmiştir (37). Bronkopulmoner displazi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bronkopulmoner displazili hastaların 1 yaş civarında demineralizasyon gösterdikleri görülmüştür (2).

Tablo 2.2 Prematüre osteopenisi gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri (37).

• Kalsiyum ve fosfor depolarının yetersizliği 1. Prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı olma 2. Plasental yetmezlik ve intrauterin gelişme geriliği (ciddi preeklampsi)
• Yetersiz kalsiyum ve fosfor alımı 1. Enteral beslenme a) Desteklenmemiş anne sütü ile beslenme b) Term mamaları veya term anne sütü ile beslenme 2. Uzun süreli total parenteral beslenme 3. Sıvı kısıtlaması
• Kalsiyum ve fosfor biyoyararlanımının azlığı 1. Çözünürlüğü az olan mineral kullanımı 2. Mineral çözünürlüğünü azaltan nedenler 3. Besindeki fitat fazlalığı (soya bazlı mamalar)
• Kalsiyum ve fosfor kayıplarının artması 1. Hiperkalsiüri: diüretik tedavisi, metilli ksantin ve kafein tedavisi, kortikosteroid kullanımı, fosfor azlığı 2. Hiperfosfatüri: diüretik tedavisi 3. Fiziksel aktivite ve mekanik uyarım azlığı
• Kemik toksisitesi 1. Alüminyum artışı 2. Hipermağnezemi
• Vitamin D eksikliği 1. Yetersiz alım 2. Yetersiz üretim (karaciğer ve böbrek hastalığı) 3. Metabolizmasının hızlanması(fenobarbital ve fenitoin kullanımı)
• Mineral ihtiyacının artması 1. Hızlı büyüme 2. Diabetik anne bebeği
• Bakır eksikliği

Prematüre osteopenisinin görülme sıklığı

Prematüre osteopenisinin sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı, doğum sonrası hastalıklarla doğru orantılı olarak artmaktadır (51). Mineral birikiminin maksimum olduğu üçüncü trimesteri yaşayamayan 32 haftanın altında ve 1500 gr'ın altında doğan prematüre bebeklerin hemen tamamında değişik derecelerde mineralizasyon eksikliğinin olması beklenen bir durumdur. Ancak bu eksikliğin derecesi gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır. 1500 gr'ın altındaki prematürelerde osteopeni sıklığı %30 olarak bildirilirken (52,53,54,55), bu oran 1000 gr'ın altındakilerde %50-60 oranında (56,57,58), 28 haftanın altındaki prematürelerde ise %100 oranındadır. 800 gr'dan küçük doğan prematürelerin ise yaklaşık % 73'ünde radyolojik olarak osteopeni bulguları saptanmıştır (2,37). Ancak dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) tekniği ile ölçüm yapıldığında 1500 gr'dan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 50'den fazlasında, 1000 gr'dan düşük doğum ağırlığına sahip olanların ise %100'ünde kemik mineralizasyon eksikliğinin bulunduğu rapor edilmiştir (37). Ancak beslenme sıklığı ve mineral desteği de osteopeni görülme oranını etkiler. Prematüre osteopenisi desteklenmemiş anne sütü ile beslenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %40'ında, prematüre maması ile beslenenlerin ise %16'sında görülmektedir (37,44).

Klinik bulgular

Prematüre bebeklerde osteopeni sıklıkla postnatal 3-12. haftalarda gelişir. (1). Prematüre osteopenisi, rutin laboratuvar incelemeleri sırasında saptanabilecek subklinik durumdan, kemik kırıklarına kadar uzanabilecek bir yelpazeyi içerir (1,37,44). Süt çocukluğu döneminde görülebilen bulgular: fontanel ve sütür genişliği, kraniotabes, baş çevresinde büyüme, frontal belirginleşme, diş gelişiminde gecikme, el bileğinde ve kostokondral bileşkede genişleme (raşitik rozary), lineer büyümede yavaşlama, solunum sıkıntısı (kosta kırıkları veya yumuşaması nedeni ile), ventilatörden ayırma zorluğu ve diğer kemik kırıklarıdır (37,44). Fewtrell ve arkadaşlarının çalışmasında, prematüre osteopenisi gelişen vakaların 18. aydaki boy uzunluklarının geri olduğu gösterilmiştir. Yine aynı araştırmacılar, erken dönemde alkalin fosfataz yüksekliği olan prematürelerde, 8-12. yaşlarda boy kısalığı olduğunu bildirmişlerdir (59). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kırık görülme sıklığı

1980'lerde % 24 civarında rapor edilmişken, TPN solusyonlarının mineral ile desteklenmesi ve anne sütünün güçlendirilmeye başlanması ile günümüzde artık daha az sıklıkla görülür hale gelmiştir.

Laboratuvar bulgular

Prematüre osteopeni taramasında biyokimyasal belirteç olarak kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, PTH, 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve osteokalsin kullanılmıştır (52).

Prematüre osteopenisinde serum kalsiyum düzeyi tipik olarak normaldir ancak belirgin hipofosfatemiyeye fosfat kaybının olduğu vakalarda artmış değerler olabilir (60,61). Serum fosfor konsantrasyonu ise genelde alt sınır değerine yakın düşüktür (55,62). Üriner kalsiyum atılımı artmışken, üriner fosfor atılımı çok düşük ya da yoktur.

Prematüre osteopenisinde serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi tartışmalıdır (52). Alkalen fosfataz pek çok dokuda bulunmaktadır ancak dolaşımdaki alkalen fosfatazın büyük kısmı kemik ve karaciğer kaynaklıdır. Eğer bir karaciğer patolojisi yoksa dolaşımdaki alkalen fosfatazın çoğu kemik kaynaklı olduğundan kemik izoenziminin ölçülmesine gerek yoktur. Kemiği oluşturan osteoblastlar yüksek miktarlarda ALP'a sahiptir ve plazma ALP aktivitesi kemik yapımı ile orantılıdır (1,2).

Osteopeni taramasında alkalen fosfataz kullanımının en önemli sakıncası osteopeninin radyolojik kemik değişiklikleriyle ilişkisinin düşük sensitivitenin ve spesifitesinin olmasıdır (52). Postkonsepsiyonel yaşla alkalen fosfataz konsantrasyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Kulkarni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, osteopenisi olan yirmiiki prematürede alkalen fosfataz değerleri rikets için iyi bir belirleyici olarak sunulmuştur (63). Glass (64) ve Callenbach (53) da >750-1000 IU/L gibi yüksek ALP değerlerinin ciddi osteopeniyi gösterdiğini ve riketsin radyolojik bulgularından iki yada dört hafta önce saptanabileceğini belirtmişlerdir. Buna karşın Walter ve arkadaşlarının yaptığı ve 84 bebeğin alındığı bir çalışmada üç hastada radyolojik olarak rikets belirtileri saptanmıştır. Alkalen fosfataz düzeyleri erişkinler için üst sınırın iki katından fazla bulunan beş hastada ise radyolojik olarak rikets bulgusu saptanmamıştır. Bu beş hastanın üçünün ALP düzeyi

raşitik üç bebekten daha yüksek bulunmuştur (65). Bu tipteki en büyük çalışma, Lukas ve arkadaşları tarafından değişik beslenme rejimleri ile beslenen 857 prematürede yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise 1200 IU/L nin üzerindeki ALP konsantrasyonlarının kemik hastalığının radyolojik kanıtları ile korele olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada doğumda < 1220 gr olan ve anne sütü ile beslenen bebeklerin %66 'sında ALP konsantrasyonu >1000 IU/L iken belirgin radyolojik rikets bulguları %2'sinde saptanmıştır (66). Linderöth ve arkadaşları (57), Lyon ve arkadaşları (57,67), Evans ve arkadaşları(54), Pittard ve arkadaşları (68) da yaptıkları çalışmalarda hipomineralizasyonun derecesi ile ALP konsantrasyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

Prematüre osteopenisi tanısında, PTH konsantrasyonunun kullanılması ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda bulunan değerler, kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında normal veya artmış bulunmuştur (61,69).

Serum 25-OH vitamin D ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri ise prematüre osteopenisi tanısıyla ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır. Çalışmalarda, prematüre osteopenisi olan ve günde 400-800 IU D vitamini alan bebeklerde, 1,25 (OH)₂ vitamin D konsantrasyonu, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu durum sıklıkla relatif olarak düşük fosfor düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (70). 25-OH vitamin D, dolaşımda en fazla bulunan vitamin D metabolitidir ve vitamin D durumunu iyi yansıtır. Büyümekte olan ve hastanede yatan prematürelere vitamin D'nin temel kaynağı diyetdir. 25-OH vitamin D düzeyi, günde 400 IU vitamin D alan bebeklerdeki prematüre osteopenisi çalışmalarında genellikle normal olarak bulunmuştur (55).

Serum osteokalsin konsantrasyonu da prematüre osteopenisinin biyokimyasal belirteci olarak kullanılmıştır. Osteokalsin, vitamin K bağımlı, osteoblastlardan sentezlenen bir nonkollajenöz kemik proteini olup, serum düzeyi, kemik mineralizasyonu ve turnover ile korele bulunmuştur (68,71). Ancak osteokalsin konsantrasyonu ile osteopeninin radyolojik bulguları arasında ilişki bulunamamıştır. 40 VLBWbebekte yapılan çalışmada, ilk 6 haftada prematüre ve term bebekler arasında osteokalsin konsantrasyonu açısından fark saptanmamıştır. Aynı şekilde kemik hastalığı olan ve olmayan bebekler arasında da osteokalsin konsantrasyonu bakımından fark bulunmamıştır (54).

Prematüre osteopenisinin tanısında, kalsiyum ve kemik metabolizmasında yeralan çeşitli parametrelerin idrardaki değerleri de kullanılmıştır. Bunlar arasında, 24 saatlik idrarda fraksiyone kalsiyum atılımı, tübüler fosfat reabsorbsiyonu, kalsiyum/kreatinin oranı ve kalsiyum/fosfor oranı yer alır.

Hipofosfatemi varlığında tübüler fosfat reabsorbsiyonu %100'e yakındır ve fraksiyone kalsiyum atılımı ise paradoksal olarak artmaktadır. Normal fraksiyone kalsiyum atılımının varlığı (<%2), belirgin fosfat deplesyonunun varlığının aleyhinedir. Osteopeni riski olan VLBW bebeklerde fosfat alımı ile idrar kalsiyum atılımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (54).

İdrarda kalsiyum ve fosfor oranı, hipofosfatemi ve prematüre osteopenisi tanısı için önemlidir. Normal bebeklerde bu oran milimol olarak bakıldığında 1,0'ın altında, mg olarak bakıldığında ise 1,3 mg'ın altındadır.

İdrarda kollajen yapım ürünleri (tip 1 kollajen c terminali polipeptidi, tip 3 kollajen N terminal polipeptidi) ve kollajen yıkım ürünleri (tip 1 kollajen C terminal telopeptidi, piridolin, deoksipiridolin) ile ilgili bazı çalışmalar da yapılmış, ancak bunların prematüre osteopenisi için tanısal değer taşıdığı gösterilememiştir. Sonuç olarak prematüre osteopenisi tanısında en yararlı testler; düşük serum P ve yüksek ALP düzeyleri, düşük idrar P ve yüksek idrar Ca atılımı olarak belirtilmiştir (37).

Radyolojik bulgular

Standart radyolojik yöntemler, kemik mineral içeriğinde %30-40 oranında azalma olmadan tanısal yarar sağlamaz.(52) Kişisel değerlendirme farklılıkları bunun diğer olumsuz yönüdür. Bununla birlikte, göğüs grafipleri kosta kırıklarını ve el bilek veya diz grafipleri (6-8 hafta civarında çekilen) belirgin rikets bulgularını gösterebildiği için pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Ancak kırıkların genellikle lineer tarzda olduğu bilinmeli ve grafipler dikkatle incelenmelidir. Ön arka pozisyonda çekilen el bilek grafisine göre basit bir skorlama sistemi de tanımlanmıştır. Skorlama sistemi şu şekildedir:

- Evre 0: normal kemik
- Evre 1: hipomineralizasyon
- Evre 2: riketse ait tüpük metafiz bulguları
- Evre 3: kırıkların varlığı (37)

İnfanların kemik mineral içeriklerinin belirlenmesi için kemik biyopsisi, tetrasiklin işaretleme, technetium tarama ve total iskelet biyokimyasal analizi pratik yöntemler değildir (52).

“Tek (single) foton absorbsiyometri” yöntemi düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin kemik mineral içeriklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemde düşük enerjili bir I_{125} kaynağı kullanılmaktadır ve bu kaynaktan paralel olarak yayılan foton ışınları, taranan kemiğin altına geçmektedirler. Kemik üzerinde eş zamanlı hareket eden başka bir dedektör ise foton ışınlarının geçişini ölçer. Işınlardaki zayıflama kemik mineral içeriği ile doğru orantılıdır. Adultlerdeki çalışmalar, bu yöntemle periferel ekstremiteden ölçülen kemik mineral içeriğinin, total vücut kalsiyum içeriği ile belirgin korele olduğunu göstermiştir. Bu tekniğin prematürelerde de doğruluğu ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Bu teknolojinin kullanıldığı pek çok çalışmada; prematürelerde intrauterin mineral birikim eğrisi ile karşılaştırıldığında kemik mineralizasyonunun geciktiği görülmüştür. Anne sütü ile beslenen ve daha yüksek mineral içerikli mamalarla beslenen prematürelerin kemik mineral içerikleri arasında da önemli farklılıklar saptanmıştır. Ancak bu yöntemde küçük bir kemik alanı üzerinde çalışıldığından, kemik mineral içeriğinde oluşan değişikliklerin ölçümlere yansması geç olmaktadır (52).

Prematürelerde kemik mineral içeriğinin ölçülmesinde kullanılan diğer teknikler ise dual foton absorbsiyometri (DPA), dual enerji X ray absorbsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ve transmisyon ultrasonografi(USG)dir. DPA tekniğinde gadolinium izotopu kullanılmaktadır. Ölçüm süresi 20- 50 dk kadar olup, harekete bağlı hata olasılığında artış nedeniyle kullanışlılığı sınırlıdır. QCT yöntemindeki radyasyon maruziyeti kabul edilemez ve bu yöntem prematüre infanlar için her zaman bilgi verici değildir. Transmisyon USG ise invaziv olmayan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir ancak prematüre bebeklerin küçük kemiklerinde duyarlılığı eksiktir (52).

Dual enerji X ray absorbsiyometri(DEXA), tüm vücut kemik ölçümü için standart bir yöntemdir. DEXA’da dakikalar içinde tüm vücut taranabilir ve radyasyona maruziyet minimaldir. Buradan elde edilen bilgiler term ve prematüre bebekler için kullanılabilir. Ancak cihazın büyüklüğü nedeniyle DEXA yatakbaşı

uygulanamamaktadır ve tetkik yapılacak hastaların transportu gerekmektedir. Metabolik kemik hastalığı açısından risk taşıyan, çok küçük ve hasta olan bebeklerin transportu ise mümkün olmamaktadır (2).

15 yılı aşkın süredir kemik ses hızını (speed of sound, SOS) belirleyerek erişkinlerde osteoporoz tanısında kullanılan kemik ultrason (KUS) cihazı, son yıllarda yenidoğanlarda prematüre osteopenisi tanısında kullanılmaya başlanmıştır..

Çocukluk ve adolesan döneminin kemik kitlesinin edinilmesinde kritik dönem olması ve erken osteopeninin ileride gelişebilecek osteoporoz riskinin artırması, osteopenisi olan çocukların taranması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi için strateji geliştirilmesini gerektirmiştir. Çocuklarda da kantitatif USG cihazı ile tibiadan yapılan SOS ölçümlerinin kemik mineral dansitesi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ve kemik değerlendirilmesinde SOS ölçümleri kullanılarak yaşlara göre normları belirleyen eğriler elde edilmiştir. Her iki cinste de ilk 5 yaşta SOS değeri hızlıca yükselmiş, 6-11 yaşlarda çok hafif bir artış gözlenmiştir. Puberte döneminde ise kızlarda 11, erkeklerde 14 yaşından başlayarak SOS değerinde ikinci bir büyüme patlaması elde edilmiştir. Yenidoğan bebeklerde özellikle metabolik kemik hastalığı geliştirme riski çok yüksek olan prematüre bebklerde de kantitatif USG cihazı ile ölçümler yapılmıştır (74).

Kemik ultrason cihazı ile kemiğin mineral dansitesi, korteks kalınlığı, elastikliği ve mikro yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Kemik mineral dansitesinin azalması ve elastikliğinin artması SOS değerini azaltır. Yapılan çalışmalarda KUS cihazı ile SOS ölçümünün; taşınabilir, radyasyon içermeyen, ucuz, bebeğin hareketlerini önlemek için sedasyon gerektirmeyen ve kemiğin mineral dansitesi dışındaki özellikleri hakkında da bilgi veren bir yöntem olması nedeni ile prematüre osteopenisi tanısında ve izleminde DEXA'dan daha üstün bir teknik olduğu iddia edilmektedir. Bu tekniğin prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde güvenle kullanılabildiği rapor edilmiştir (37).

Prematüre osteopenisinin önlenmesi

Prematüre osteopenisi için en iyi yaklaşım önlenmesine yönelik girişimlerdir. Prematüre osteopenisinin etyolojisindeki en önemli risk faktörü kemikte yetersiz mineral birikimi olduğuna göre önlenmesi için en önemli unsurun yeterli mineral

desteğinin sağlanması olduğu açıktır. Yeterli mineral desteği denilince ise genellikle bebeğin postkonsepsiyonel yaşına uygun intrauterin mineral birikimi anlaşılmaktadır. Bununla birlikte kemik fizyolojisi ile ilgili yeni görüşler, postnatal adaptasyon sürecinde kemikte meydana gelen değişimlerin mineral ihtiyacını belirleyebileceği yönündedir. Bu nedenle extrauterin hayattaki her koşulda prematüre bebek bakımında mutlaka intrauterin kalsiyum birikimini sağlama zorunluluğunun olmadığı ve intrauterin kalsiyum birikimi sağlanmasa da bu bebeklerin iskeletlerinin mekanik gereksinimlere adapte olacakları düşünülmektedir (37).

Kemikte yeterli mineral birikimini sağlamak ve prematüre osteopenisi gelişimini önlemek aşağıda sıralanan birçok faktöre bağlıdır.

1-Mineral gereksinimi

Günümüzde halen intrauterin mineral birikiminin esas alınarak prematürelere mineral desteği sağlanması en akılcı uygulamadır.

a-Total parenteral beslenmede mineral desteği: Total parenteral nutrisyon(TPN) solüsyonlarına minerallerin önceden katılması çökelti oluşumuna neden olduğu için mümkün değildir. Bu nedenle mineraller, solüsyonlar hastaya uygulanmak üzere hazırlanırken eklenmelidir. Verilecek mineralin miktarı yanında, bu minerallerin vücutta tutulmaları ve çökelti oluşturmamaları için gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir.

Total parenteral nütrisyon alan bebeğe günde 60-90 mg/kg kalsiyum, 45-70 mg/kg fosfor ve 4-7 mg/kg magnezyum verilmeli veya 120-150 ml/kg/gün TPN sıvı alan bir bebeğin sıvısına 50-60 mg/dl kalsiyum, 40-45 mg/dl fosfor ve 3,5-4,8 mg/dl magnezyum olarak eklenmelidir. Aminoasit (>%2,5 olan) ve sıvı miktarı arttıkça verilebilecek mineral miktarı da artar (37). Solüsyon içindeki Ca/P oranı; miligram olarak verilirse 1,3/1 ile 1,7/1, milimol olarak verilirse 1/1 ile 1,3/1 olmalıdır (37,49).

Parenteral nütrisyon sıvısının; sağladığı kaloringin 80 kcal/kg/gün üzerinde, ısısının düşük, içerdiği kalsiyumun yüksek çözünürlüklü (kalsiyum gliserofosfat yüksek çözünürlüklüdür ve düşük alimünyum içerir), aminoasitlerin yüksek asidik özellikli (L-sistein hidroklorürün pH değeri 1,5'tir ve TPN'ye eklenmesi yararlıdır) ve miktarının yeterli (2,5-3 gr/kg/gün), dekstrozu içeriğinin yeterli(TPN'nin pH'sını azaltır), pH değerinin düşük(5,4-6), mineral eklenme sırasının uygun(önce fosfor eklenmeli) olması mineral çözünürlüğünü artırır ve çökelti oluşumunu önler. Bu

solusyonlara eklenen lipitler mümkün ise ayrı bir damardan verilmelidir. Çünkü TPN pH değerini artırarak mineral çözünürlüğünü azaltır. Bu mümkün değil ise önce dekstroz, aminoasit ve elektrolitler, sonra lipitler eklenmelidir. En iyi yaklaşım ise; önce fosfatın dekstroz solusyonuna, diğer elektrolitlerin de aminoasit solusyonuna eklenmesi ve sonra bu iki sıvının karıştırılması ve en sonunda lipit eklenmesidir. Parenteral yol ile yukarıdaki önerilere uygun olarak sağlanan destekle kalsiyum birikimi %88-94, fosfor birikimi ise %83-97'dir. Bu şekilde intrauterin kalsiyum birikiminin %60-75 kadarı sağlanır. Bu değerler prematüre maması ile sağlanana benzer ya da daha yüksektir (7,37, 52).

b-Enteral beslenmede mineral desteği: Enteral beslenen bebeklerde de kemik mineralizasyonu için gerekli mineral desteğini belirlemede intrauterin mineral birikimi esas alınır. Buna göre günlük gereksinim kalsiyum için 120-140 mg/kg, fosfor için 60-75 mg/kg'dır. Absorbsiyondaki yetersizlikler, kayıplar ve bebekteki problemler (bronkopulmoner displazi ve diüretik alan) göz önüne alındığında kalsiyumu 250 mg/kg/gün ve fosforu 140 mg/kg/gün miktarında vermek uygun olur (37).

Prematüre bebekleri özel prematüre mamaları veya desteklenmiş anne sütü ile tam enteral besleyerek (120 kcal/kg/gün) bu miktarlara yakın mineral desteğini sağlamak mümkündür. Desteklenmemiş anne sütü ile beslenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde osteopeni sıklığı % 40 kadar yüksek iken, prematüre mamaları ile veya desteklenmiş anne sütü ile beslenenlerde bu oran çok daha azdır. Az da olsa bu bebeklerde de osteopeni görülmesinin nedeni minerallerin barsaktan emiliminin sınırlı olmasıdır. Genellikle prematüre mamaları 70-140 mg/100 kcal kalsiyum ve 50-108 mg/ 100 kcal fosfor içerir. Anne sütündeki kalsiyumun emilimi %60, mamalardaki kalsiyumun emilimi ise % 35 oranındadır. Fosfor genellikle barsaklardan iyi emilmesine karşın (%80-90) vücuttaki birikimi kalsiyum ve proteinin yeterliliğine bağlıdır (37).

Toz veya sıvı formunda (ülkemizde yok) çeşitli anne sütü destekleyicileri bulunmaktadır. Bu destekleyicilerin kimlere, ne zaman başlanıp, ne kadar süre ile kullanılacağı gibi konularda tartışmalar vardır. Destekleyicilerin <1800 gr ve gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı < 1500 gr olan bebeklere başlanması önerilmektedir. Destekleyicilerin enteral olarak 100 ml/kg/gün veya 75 kcal/kg/gün

anne sütü ile beslenme aşamasında düşük miktarda başlanarak giderek artırılması gerekmektedir. Kullanım süresi konusunda da fikir birliği yoktur. Araştırmacıların çoğu anne sütü destekleyicilerinin kesilmesi için bebeğin yeterli büyüme eğilimini yakalamış olması ve yeterli mineral birikimine sahip olması gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak destekleyici kullanımının bebek 34-38 haftaya ulaşana veya ağırlığı 1800-2000 gram üzerine çıkana, 3500 grama ulaşana, postkonsepsiyonel 40 haftaya ulaşana kadar devam edilmesi ve tam emzirmeye geçilince kesilmesi önerilmektedir (37).

2.Vitamin D desteği

Prematüre bebeklerde günlük vitamin D gereksinimi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak ESPGAN; anne sütü veya mama ile beslenen prematüre bebeklere hastanede yatış süreleri veya terme ulaşana kadar 800-1600 IU/gün vitamin D verilmesi, daha sonra da 400 IU/gün ile devam edilmesini önermektedir. Bunların dışında annenin vitamin D durumu, gebelik boyunca yeterli derecede güneşe maruz kalıp kalmama veya vitamin D desteği alıp almama durumları sorgulanmalıdır. Bebeğin doğumunun gerçekleştiği mevsimler göz önüne alınarak ilk günden itibaren enteral beslenenlerde 400 ile 1000 IU/gün vitamin D desteği önerenler de bulunmaktadır. Parenteral beslenen prematüre bebeklerde ise 40-160 IU/kg/gün veya 160-320 IU/gün miktarda vitamin verilmesi önerilmektedir (2,37).

3. Mineral kayıplarının azaltılması

- Diüretikler:Diüretik kullanımı mümkün olduğunca kısıtlanmalı, kullanılacak ise furosemid yerine klortiazid gibi antikalsiürik etkili olan diüretikler tercih edilmelidir.
- Metilli ksantinler: Gereksiz kullanımdan kaçınılmalı, aminofilin yerine albuterol tercih edilmelidir.
- Steroidler: Deksa metazon tedavisine başlandığında mümkün olduğunca dozu düşük tutulmalı ve erken kesilmelidir (37,72).

4. Östradiol ve progesteron desteği

Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada östrojen ve progesteron desteğinin kemik mineral birikimini artırdığı ve prematüre osteopenisi gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Ancak rutin uygulama için bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır (37).

5. Mekanik uyarı ve fiziksel aktivite

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hastalık yada uzun süreli sedatif uygulamasına bağlı olarak özellikle bir dirence karşı spontan hareketlerin azalması veya kaybı sık karşılaşılan bir durumdur. İmmobilizasyon veya mekanik uyaran eksikliği kalsiyum kayıplarını artırır ve demineralizasyona neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu bebeklerde pasif hareketlerin veya dirence karşı aktif hareketleri uyarmanın bebeğin ağırlığını, kol uzunluğunu, kemik mineralizasyonu ve mineral içeriğini artırdığı gösterilmiştir (37, 51).

Prematüre osteopenisinin tedavisi ve izlemi

Prematüre osteopenisinde asıl olan, koruyucu tedavidir. Önlemeye yönelik beslenme ve mineral desteği ile prematüre osteopenisinin tamamen ortadan kalkmaması veya yeterli destek almayanlarda osteopeni görülme sıklığının yüksek olması nedeni ile yüksek risk grubunda bulunan bebeklerin yakın izlemi gerekmektedir.

Mineral düzeyleri ve risk faktörlerine göre izlem sıklığı değişmekle birlikte prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde; TPN aldıkları sürece haftada bir yada iki kez, enteral beslendikleri dönemde en azından yaşları postkonsepsiyonel 40 haftaya veya ağırlıkları 2000 grama ulaşana kadar 2-3 haftada bir kez, serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri ölçülmeli ve özellikle fosfor düzeyi 6 mg/dl üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.

İdrar kalsiyum ve fosfor atılımlarının incelenmesi de serum mineral düzeyleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Bebek için travma etkisi olmadığından yüksek riskli bebeklere daha sık aralarla yapılabilir. İdrar fosfor atılımı, kalsiyum atılımı ile ters orantılıdır. İdrarda hem kalsiyum hem fosfor atılımının var olması ve Ca/P oranının <0,5 olması, bu minerallerin serum düzeylerinin yeterli olduğunu gösterir. İdrar Ca/P oranının yüksek olması; serum fosfor eksikliğini, her iki mineralin idrarda bulunmaması ise serum kalsiyum ve fosfor eksikliğinin işareti olarak kabul edilmelidir.

Serum fosfor düzeyi 4 mg/ dl altında ve ALP düzeyi normalin 5 katından yüksek ise bu bebeklere rikets açısından radyolojik değerlendirme gereklidir. 1000 gramdan küçük bebeklerde biyokimyasal taramalar normal bile olsa 2 ila 4 ay

arasında radyolojik inceleme yapılması yararlıdır. Grafilerde mineralizasyon ve rikets bulgularının yanı sıra kırıklar da dikkatle araştırılmalıdır.

Riskli vakaların izleminde kullanılabilecek diğer bir yöntem de kemik ultrasonu ile tibiadan yapılan SOS ölçümüdür. Aynı zamanda tedavinin etkinliğinin izlemede kullanılabilen bu yöntem ile kemik dansitesinin yanı sıra kemik dayanıklılığının göstergeleri olan kortikal kalınlık, elastisite ve mikroyapı hakkında da fikir edinilebilir.

Osteopeni gelişmiş olan bir yenidoğan bebeğin tedavisinde;

- **Eksik olan mineral yerine konmalıdır:** Serum kalsiyum düzeyi düşük ise besinlerle veya TPN ile aldığı desteğe ilave olarak 100 mg/kg/gün (2,5 mmol/kg/gün) elementer kalsiyum, serum fosfor düzeyi düşük ise 50 mg/kg/gün (1,6 mmol/kg/gün) elementer fosfor başlanmalıdır. Oral kullanımda doz 90 mg/kg/güne (3 mmol/kg/gün) kadar yükseltilebilir. Ancak bu iki mineral aynı anda verilmemeli ve her biri iki ayrı doza bölünerek verilmelidir. Fosfor oral yoldan verilecek ise 500 mg lık fosfat tablet 20 ml suda eritilerek süspansiyon hazırlanır.
- **Optimal mineral gereksinimini karşılayacak olan beslenme sağlanmalıdır:** Bebeğin ağırlığı 3,5 kg'dan az ve anne sütü bol ise desteklenmiş anne sütü, anne sütü yok ise prematüre maması ile beslenmelidir. Bebeğin ağırlığı 3,5 kg üzerinde ve anne sütü yeterli ise anne sütü, anne sütü yoksa term maması ile beslenmelidir.
- **Mineral kaybına yol açan ilaçlar:** Mümkün ise daha önce belirtildiği şekilde değiştirilmeli, dozları azaltılmalı veya kesilmelidir.
- **Yeterli vitamin D alımı sağlanmalıdır:** Bebeğin ailesinin yaşadığı bölge, içinde bulunulan mevsim, güneşten yararlanma durumu, karaciğer ve böbrek hastalığı, antikonvulzif ilaç kullanımı gibi vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım durumu göz önüne alınarak 400 ile 1000 IU/gün arasında vitamin D verilmesi sağlanır. Vitamin D metabolizmasını etkileyen bir bozukluk var ise tedavi dozu ve şekli ona göre düzenlenir.
- **Biyokimyasal ve radyolojik bulgular düzelene kadar** ekstra verilen veya beslenme ile sağlanan mineral desteğine devam edilmelidir.

- **Haftalık aralarla kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz ölçümü** tedavi alan bebeklere uygulanmalıdır.
- Kırık gelişme riski yüksek olduğundan **hastalık iyileşene kadar fizik tedaviden kaçınılmalı** ve bebeğe yapılan müdahalelerde her zamankinden daha kibar davranılmalıdır (1,37, 52,73).

Prematüre osteopenisinin sonuçları

Prematüre osteopenisinin uzun dönem sonuçları ve osteopenili bebeklerin kemik mineralizasyonu bakımından, matür doğan yaşıtlarını ne zaman yakaladıkları gibi konularda yapılan çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Değişik çalışmalarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, antropometrik ölçülere göre belirlenmiş kemik mineral dansitesi bakımından, düzeltilmiş 6 ay ile 2 yaş arasında term bebeklerle aynı düzeye geldikleri, el bileğindeki kemikleşme merkezleri bakımından ise düzeltilmiş 1 yaşta term bebekleri yakaladıkları bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada erişkin dönemine gelmiş prematüre bebeklerde, kemik kitlesinin matür doğanlara göre düşük olduğu rapor edilmiştir. Buna karşın başka bir çalışmada prematüre doğan bebeklerde 4-16 yaşlar arasında belirlenen kemik mineral içeriği, boy ve ağırlık göz önüne alınarak değerlendirildiğinde normal bulunmuştur. Fewtrell ve arkadaşları, prematüre doğanların 8-12 yaşlar arasında belirlenen boy, ağırlık ve kemik mineral içeriklerinin matür doğan kontrollere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak maksimum kemik kitlesi üzerindeki potansiyel uzun süreli etkilerine rağmen, prematüre osteopenisi kendiliğinden düzelebilen bir hastalık gibi görünmektedir. Kemik mineral içeriğinin bebeklerin çoğunda kendiliğinden düzeliyor olması, demineralizasyon periyodunun kabul edilebilir bir durum olduğu anlamına gelmez. Prematüre osteopenisinin önlenmesi veya tedavisi en azından kemik kırıklarını önleme, lineer büyüme ve maksimum kemik kitlesini artırma gibi olumlu etkileri vardır ve ihmal edilmemelidir (1, 2, 37, 52).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, 1 Ocak 2008-30 Haziran 2008 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya bu tarihler arasında, yoğun bakım ünitesinde çeşitli nedenlerle yatan term ve prematüre bebekler alındı.

Çalışmanın yapıldığı hastane, sağlık bakanlığına bağlı üçüncü basamak hizmet veren bir eğitim ve araştırma hastanesidir. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde “kadın hastalıkları ve doğum” hizmeti verilmediği için, çalışmaya alınan hastaların hepsi dış merkezlerden kabul edilmişti.

3.1 Hasta seçimi

1 Ocak 2008- 30 Haziran 2008 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edilen, 36 haftanın altında doğan prematüre hastalar çalışma grubu olarak ve 36 hafta ve üzerinde doğan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol gruplarına bilinen bir kemik hastalığı, konjenital iskelet veya diğer sistemlere ait herhangi bir konjenital anomalisi, metabolik hastalığı olanlar, annelerinde herhangi bir kemik hastalığına neden olabilecek patolojisi belirlenen hastalar alınmadı.

Tüm hastaların cinsiyetleri, gestasyon yaşları, doğum şekli (sezaryen ya da vajinal yol), doğum ağırlıkları, hastalık tanıları, mekanik ventilatör desteği alıp almadıkları, mekanik ventilatör desteği tipi ve süreleri, tedavilerinde uygulanan ilaçlar, total parenteral nutrisyon (TPN) başlangıç yaşları ve uygulama süreleri, enteral beslenmeye başlama günleri ve enteral beslenme şekilleri (sadece anne sütü, güçlendirilmiş anne sütü, sadece prematüre maması ve anne sütüyle birlikte prematüre maması) kaydedildi. Ayrıca bebeklerin annelerinin yaşları, gebelik sayıları, gebelikleri arasındaki süre ve doğum tipleri (tekiz, ikiz, üçüz), hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, sigara kullanıp kullanmadıkları kaydedildi. Hastaların kemik mineral yoğunlukları, servise kabul edildikleri haftadan itibaren, yattıkları süre boyunca haftada bir kez olmak üzere kantitatif kemik ultrasonografi cihazı ile ölçüldü. Bu ölçümle eş zamanlı olarak serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz

düzeylerine bakıldı. Kontrol grubundaki hastaların, başka bir nedenle en az bir kez kan alınması gereken hastalar arasından seçilmesine dikkat edildi.

3.2 Hasta izlemi

Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde servisimizde yatırılarak izlenen tüm prematüre bebeklere aşağıda belirtilen şekilde beslenme protokolü uygulandı.

- Ağızdan beslenemeyen bebeklere 2. günden itibaren aminoasit ve lipid solüsyonları başlandı. Aminoasit miktarı 1-2 gr/kg/gün olacak şekilde başlandı ve en fazla 4 gr/kg/gün olacak şekilde artırıldı. Lipid ise 1-1.5 gr/kg/gün olacak şekilde başlanarak maximum 3 gr/kg/gün olacak şekilde artırıldı.
- Parenteral nutrisyon solüsyonları içine 1 ml/kg/gün olacak şekilde potasyum fosfat eklendi (1 ml potasyum fosfat 0,6 mmol fosfat içerir) ve bu hastalara 300-400 mg/kg/gün kalsiyum glukonat intravenöz yolla başlandı (1 ml kalsiyum glukonat = 100 mg kalsiyum glukonat).
- Parenteral nutrisyon solüsyonlarına suda ve yağda eriyen vitaminler term bebeklerde 2.5 ml solivit, 10 ml vitalipit; prematürelerde ise 1ml/kg solivit, 4 ml/kg vitalipit olarak eklendi.
- Total parenteral nutrisyon artırılarak devam ederken 3.-4. günlerde minimal enteral beslenmeye başlandı. 1500 gramın altındaki bebeklere 5-10 ml/kg/gün olacak şekilde anne sütü ile beslenme başlandı. Bebeğin beslenmeyi toleransına göre kademeli olarak 10-15 ml/kg/gün artırılarak en kısa sürede tam enteral beslenmeye geçildi.
- Sadece anne sütü ile beslenen prematüre bebeklere tam enteral beslenmeye başladıktan sonra, günlük kalsiyum alımı 140-160 mg/kg olacak şekilde kalsiyum laktat ve günlük fosfor alımı 75-85 mg/kg olacak şekilde mililitresinde 20 mg fosfor içeren fosfor solusyonu oral olarak başlandı.
- Tüm bebekler öncelikle anne sütü ile beslenmeye çalışıldı. Ancak çeşitli nedenlerden anne sütü alamayan bebeklere 100 ml'sinde 100 mg kalsiyum ve 53 mg fosfor bulunan prematüre maması verildi.
- Servise doğum sonrası ilk haftadan sonra kabul edilen hastaların tamamının yetersiz kalsiyum ve fosfor desteği aldıkları epikrizlerinden belirlendi ve bu hastalara da yattıkları günden itibaren uygun kalsiyum ve fosfor desteği

sağlayacak parenteral ya da enteral beslenme protokolü uygulandı.

- 15. günden sonra prematüre bebeklere 800 IU, term bebeklere ise oral 400 IU vitamini D başlandı.

3.3 Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü

Kemik mineral yoğunluğu; küvöz içindeki bebeğin değerlendirmesine olanak sağlayan, prematüreler için referans veri tabanı bulunan, radyasyonsuz, Sunlight Omnisense 7000 Premier (Israel) periferik kemik ölçüm cihazının CS5166 probu ile sağ tibia kemiğinin ortasından ölçüldü.

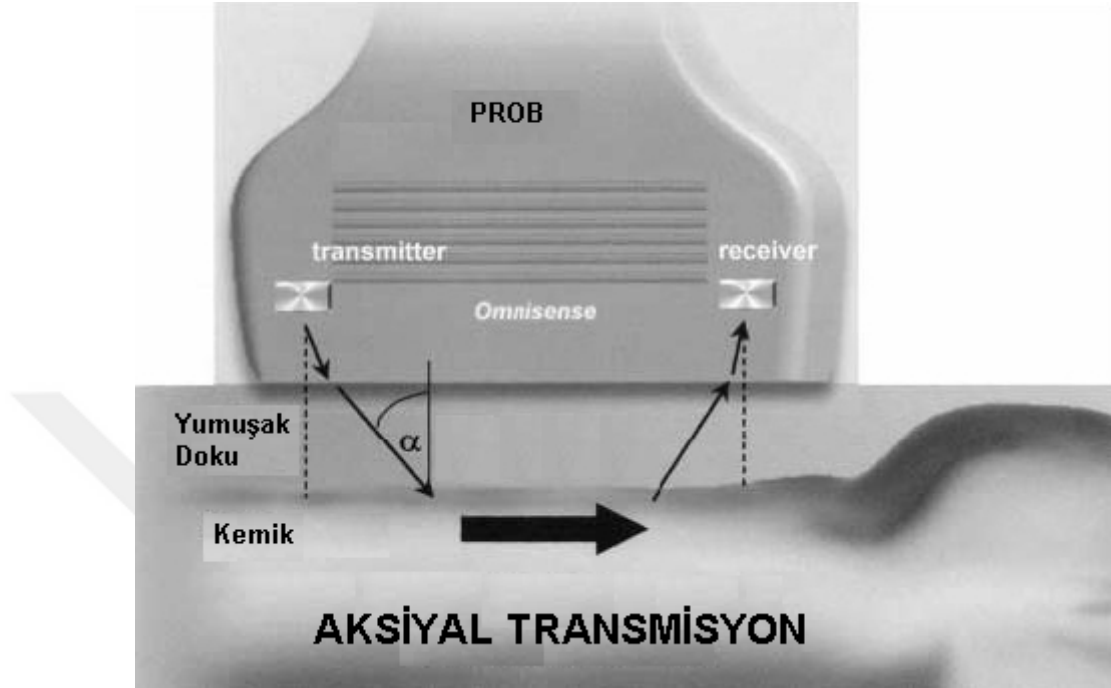
Ölçüm şekli: Ölçüm yapılabilmesi için bebek sırtüstü yatırıldı ve sağ bacağı 90° açı oluşturacak şekilde dizden fleksiyona getirildi. Medial malleolus apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlendi. Yenidoğan bebekler için kullanılan 1,4 x 2,7 x 11 cm boyutundaki probun ("cortex small" 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. Elde edilen değer en az üç ölçümün ortalaması m/saniye olarak ifade edildi (74). Kemik ultrasonografi ile ses hızı (speed of sound – SOS) ölçümü ve SOS sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun SOS ortalaması arasındaki fark yani standart sapma olarak tanımlanan z skoru ölçümü yapılmaktadır (74).

Kantitatif kemik ultrasonografi cihazı ile kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi: Halen pratik uygulamada kullanılan kantitatif USG cihazı olan Sunlight USG cihazları SOS ölçümü için aksiyel iletim yöntemi olarak geliştirilmiştir. Burada kullanılan klinik sistemin adı “Omnisense”tir. Bu cihazda aksiyel iletim sistemi yanı sıra kritik açı kavramı kullanılarak radius, falanks, tibia, metatarsal kemikler ve vücudun daha birçok kemiğinde ölçüm yapılabilmektedir. Cihaz bir ana ünite (desktop, klavye, monitör, ayak pedalı) ve elle tutulan, değişik doku kalınlıklarında ölçüm yapabilecek bir ölçüm probundan oluşmaktadır (74).

Omnisense merkez frekansı 1,25 MHz olan (bant genişliği 0,7-1,8 MHz) aralıklı akustik dalgalar üretir. Probun içinde dört takım iletici vardır. Bir çift iletici

(A,B) verici olarak görev yaparken, diğer çift iletici (C;D) alıcı olarak görev yapmaktadır. İletici tarafından oluşturulan ultrason dalgaları yumuşak doku boyunca ilerler ve kemiğe girer. Kemik yüzeyine ulaştıklarında dalgalardan bir kısmı kırılır ve yayılım yönleri değişir. Kemiğe kritik açıda (bu açı yumuşak doku SOS değerinin kemik doku 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 olarak ilerlerler. İletici tarafından üretilen dalgaların ancak çok küçük bir miktarı alıcıya ulaşır. Alıcıya ilk ulaşan dalga SOS değeri hesaplanmasında kullanılır. En az hareket ilkesine (minimum action principle) göre alıcıya ulaşan ilk sinyal her zaman en kısa yayılma zamanı ile karakterize yolu izler. Bu olay dalganın kemiğe kritik açı ile girmesini, kemik boyunca yayılmasını, dağılmasını ve kemikten alıcıya doğru aynı kritik açı ile çıkmasını içerir. Yayılma zamanı hem kemik hem de yumuşak doku SOS değerinden, ileticiler ve kemik arasındaki ortalama mesafeden, kemik yüzeyi ile iki aktif yüzeyi birleştiren çizgi arasındaki açının eğiminden etkilenir. Yumuşak doku kalınlığı ve kemik ve prob yüzeyi arasındaki açının eğimi yanında SOS da her biri değişik yayılım yolundan köken alan üç eş zamanlı işlem takımının çözülmesi ile belirlenir ve yumuşak doku etkileri ortadan kaldırılır. Alınan sinyallerin gücünü artırmak için ileticiler prob yüzeyine kritik açıya yakın bir açıda yerleştirilir. SOS değeri alıcıya ilk ulaşan sinyalin yayılma mesafesi ve geçiş zamanından hesaplanır (m/sn). Geçiş zamanı alıcıya ulaşan ilk algılanabilen sinyalin ulaşım süresi olarak tanımlanır. Bu şekilde hesaplanan SOS'un kemiğin kortikal kalınlığı, dansitesi, elastikiyeti ve mikroyapısına bağlı olduğu bilinmekle birlikte bu bağımlılığın ancak kortikal kalınlık 4 mm'nin altında olduğunda geçerli olduğu kanıtlanmıştır (74).

Resim 3.1 Sunlight Omnisense tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin şematize edilmesi



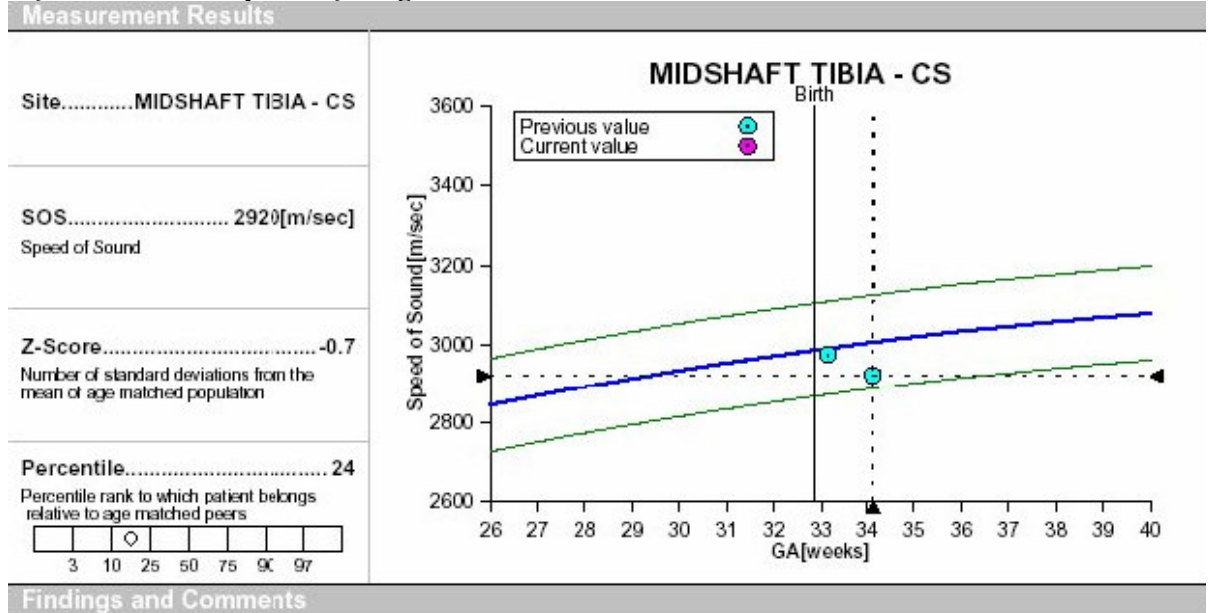
Prematüre bebeklerde kantitatif ultrason sonometrisi olan “Sunlight Omnisense Premier” ile tibiaanın orta noktasında kemik SOS hızı ölçülmektedir. Tibiaanın orta noktası esas olarak kortikal kemikten oluşmuştur. Kortikal kemikte ultrasonik dalganın ilerleme hızı (SOS) kemiğin elastikliği ve dansitesine bağlıdır ve çizgisel elastik, homojen, katı yapılarda dalganın ilerleme teorisi ile belirlenir. Kortikal kemik homojen değildir. Kemik kaybı endosteal rezorbsiyonla (trabekularizasyon) olur ve kortikal incelmeyeyle sonuçlanır. Korteksin içinde Haversian kanallarında genişleme gözlenir ve dansite azalır, sonuç olarak bu olaylar kemik dayanıklılığını azaltır (74).

Tibiadan ölçüm yapılabilmesi için bebek sırtüstü yatırılır ve bacağı 90 derece açı oluşturacak şekilde dizden fleksiyona getirilir. Medial malleol apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlenir. Yenidoğan bebeklerde kullanılan 1,4 X 2,7 X 11 cm boyutundaki prob (cortex small=CS) ortası işaretlenen çizgiye gelecek şekilde kemiğe paralel olarak yerleştirilir. Prob ölçüm yapılacak bölgede direk olarak deriye temas ettirilir. İyi bir akustik almak için prob ile deri arasına jel

sürülür. Prob bacağın içinden dışına doğru düz bir çizgide tibia ile temas kesilene kadar hareket ettirilir. Ardından prob bu sefer bacağın dışından içine doğru yine düz bir çizgide hareket ettirilir. Bu işleme cihaz ölçüm siklusunun bittiğini belirtene kadar devam edilir (74).

Tutarlılığın sağlanabilmesi için sistem üç ayrı ölçümde kaydedilen kemik profillerini (ortalama, 95 ve 25. persentildeki her değişimin %1,2'den düşük olması gerekir) kontrol eder. Sistem, bu ölçümler tutarlı olursa, 95. persentil değerlerinin ortalamasını SOS değeri olarak bildirir. Üç ölçüm tutarlı değilse dördüncü ölçüm yapılır. Tutarlılığı sağlanamadığı çok seyrek durumlarda beşinci ölçüm yapılmaktadır. Ölçülen SOS referans veritabanı kullanılarak aynı yaş grubu populasyonun SOS ortalaması ile karşılaştırılır. Sunlight Omnisense Premierin prematüre bebeklerde ölçümü sağlayan programında kullanılan referans veritabanı ABD'de 235 bebekle yapılan gebelik yaşı 25-42 hafta arasında değişen, ölçümlerin hayatın ilk 96 saatinde gerçekleştirildiği iki çok merkezli çalışmadan hazırlanmıştır. SOS değeri yanında Z skoru ve yüzde değeri de, varsa önceki ölçüm sonuçları ile birlikte bildirilir. **Z skoru** hastanın SOS sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun SOS ortalaması arasındaki farktır. Standart sapma olarak tanımlanır. Yüzde değeri ise hastanın kendi yaş grubu populasyonu içerisindeki yerini gösterir. Bütün sistemin düzenli çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için sistemle birlikte sağlanan fantom vasıtası ile her gün rutin olarak sistem kalite denetimi yapılır. (74).

Resim 3.2 Sunlight Omnisense Premier ile yapılan bir incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü



Resim 3.3 Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı



3.4 İstatistiksel yöntem:

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.5 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Değişkenlere ait frekans ve yüzdesel dağılımlar verilmiştir. Kategorik olarak ölçülmüş değişkenlerde bağımlılık testi olarak “Ki-Kare testi” kullanılmıştır. İki gruplu karşılaştırmalarda “Mann-Whitney U testi”, üç ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda “Kruskall-Wallis H testi” kullanılmıştır. Risk katsayısını belirlemek amacıyla “Lojistik Regresyon” analizinden faydalanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, “ $p > 0,05$ ” olması durumunda anlamlı farklılığın olmadığı, “ $p < 0,05$ ” olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 2008- 30 Haziran 2008 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak tedavi edilen, 36 haftanın altında doğan 72 prematüre hasta, çalışma grubu olarak ve 36 hafta ve üzerinde doğan 28 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubundaki hastalara yattıkları süre içerisinde, kemik ultrasonografi yapılarak SOS (speed of sound) ve z skoru ölçümleri haftalık olarak yapıldı. Aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun SOS ortalaması arasındaki fark yani standart sapma olarak tanımlanan z skoru değeri -1'in altında olan hastalar kemik mineral içerikleri azalmış yani osteopenik olarak tanımlandı. Kontrol grubundaki hastalara, genelde tek kemik ultrasonu yapılabilirdi.

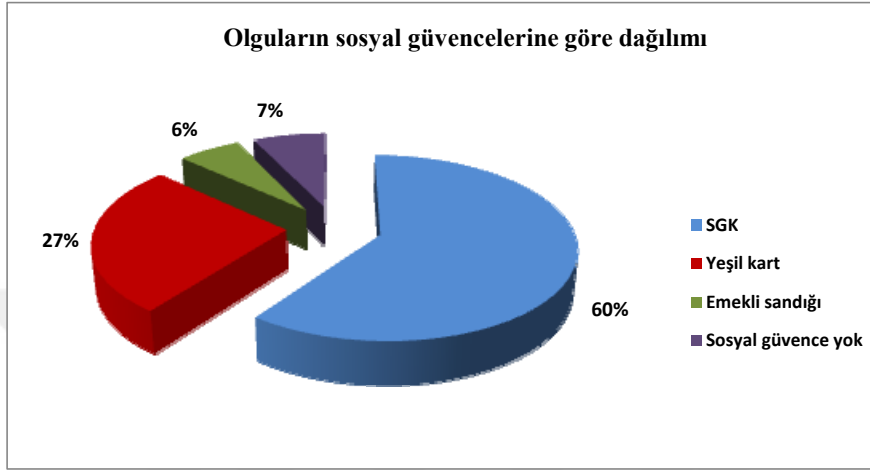
Çalışma grubundaki hastaların 40'ı (%55) kız, 32'si (%45) erkekti. Kontrol grubundaki hastaların ise 11'i (%39) kız, 17'si (%63) erkekti. Tüm olguların ise 51'i (%51) erkek, 49'u (%49) kızdı. Olguların 64'ü (%64) doğum sonrası ilk hafta içinde, 36'sı (%36) ise ilk haftadan sonra servise kabul edilerek takip edildi.

Resim 4.1 Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı



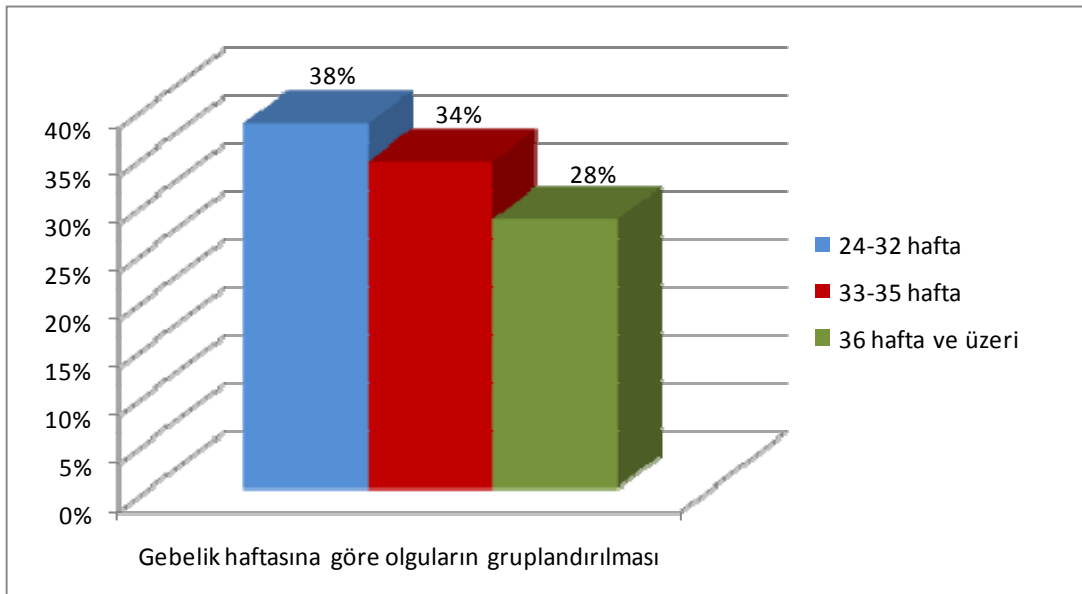
Hastaların 59'u(%59) Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), 26'sı (%'26) yeşil kart, 6'sı (%6) emekli sandığı sosyal güvencesindeyken, 7 (%7) hastanın sosyal güvencesi yoktu.

Resim 4.2 Olguların sosyal güvencelerine göre dağılımı



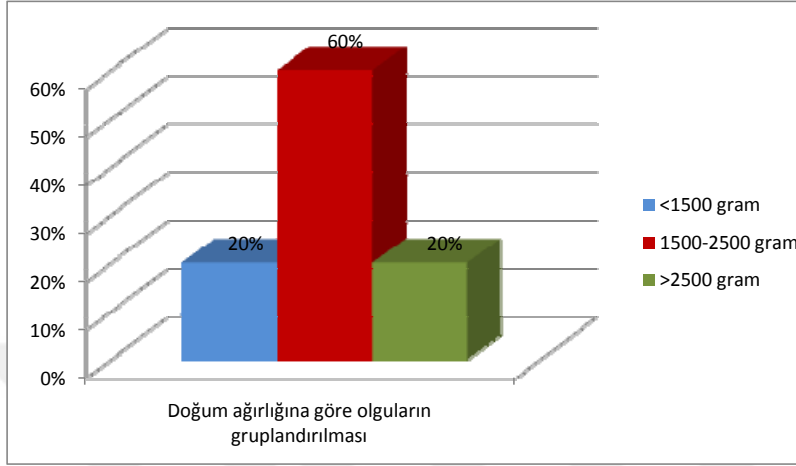
Olguların 38'i (%38) 24–32 haftalık, 34'ü (%34) 33–35 haftalık, 28'i (%28) 36 hafta ve üzerinde olarak doğmuştu.

Resim 4.3 Gebelik haftalarına göre olguların gruplandırılması



Hastaların 20'sinin (%20) doğum ağırlığı 1500 gramın altında, 60'ının (%60) 1500-2500 gram arası, 20'sinin (%20) ise 2500 gramın üzerindeydi.

Resim 4.4 Doğum ağırlıklarına göre olguların gruplandırılması



Hastaların 53'ü (%53) normal vajinal yolla, 47'si (%47) sezaryenle doğmuştu.

Resim 4.5 Doğum şekline göre olguların dağılımı



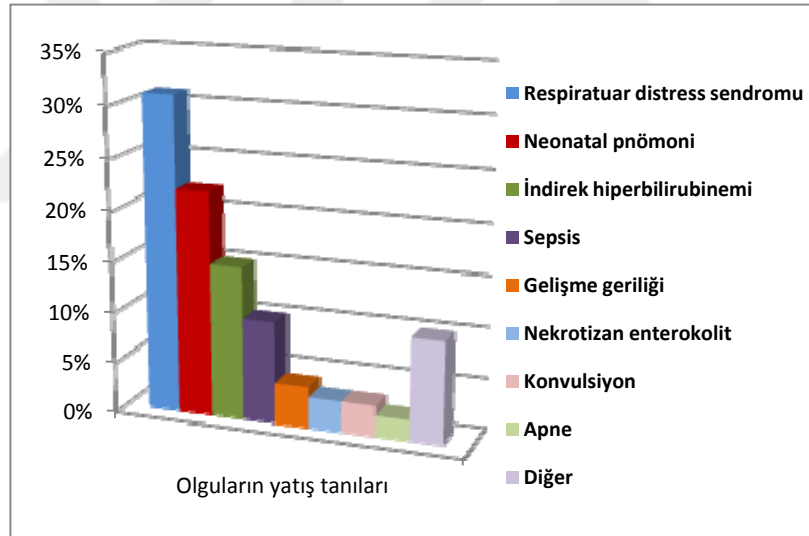
Hastaların 85'i (%85) tekiz, 14'ü (%14) ikiz, 1'i (%1) üçüz gebelik sonucu doğmuştu.

Çalışmaya alınan hastaların annelerinin 78'i (%78) düzenli gebelik takibine gitmişken (gebelik sürecinde üç kez veya daha fazla sayıda bir sağlık kuruluşuna kontrol) , 22'si (%22) gebelik sürecinde düzenli takip edilmemişti.

Hastaların annelerinin 95'ü (%95) sağlıklı ve gebelik boyunca ilaç kullanmamışken, 5'i (%5) hipertansiyon nedeniyle α -metil dopa kullanmıştı.

Hastaların 31'i(%31) respiratuar distress sendromu, 22'si (%22) pnömoni, 15'i (%15) indirekt hiperbilirubinemi, 10'u (%10) sepsis, , 4'ü (%4) gelişme geriliği, 3'ü (%3) nekrotizan enterokolit, 3'ü (%3) konvülsiyon, 2'si (%2) apne, 10'u (%10) diğer hastalıklar(hipoglisemi, hipotiroidi, hidrosefali, polisitemi, idrar yolu enfeksiyonu) nedeniyle servise kabul edildi.

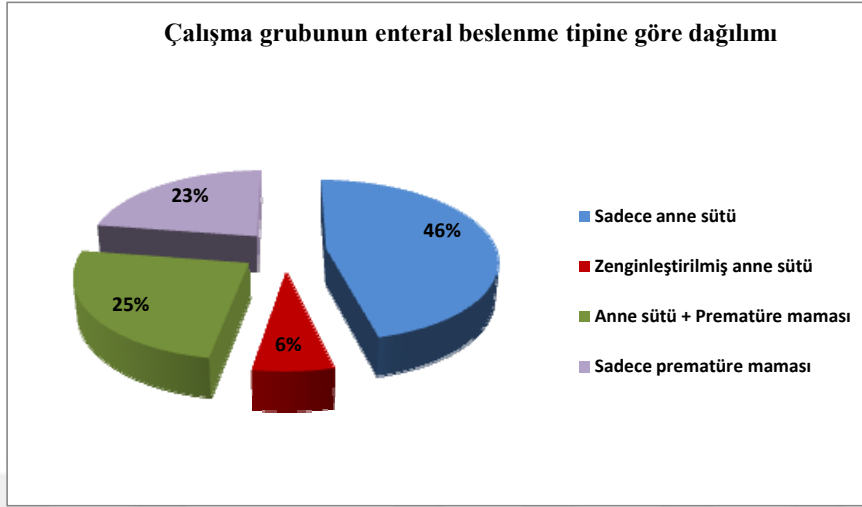
Resim 4.6 Yatış tanılarına göre olguların dağılımı



Çalışma grubundaki hastaların 17'sinin (%23) takiplerinde mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. Kontrol grubundaki hastaların ise mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı.

Çalışma grubundaki hastaların 31'i (%43'ü) sadece anne sütü ile 17'si (%23) anne sütüne ek olarak en az 4 öğün prematüre mamasıyla, 15'i (%21) sadece prematüre maması ile ve 5 hasta (%6) güçlendirilmiş anne sütü ile beslendi. 4 hasta ise enteral beslenmeye geçilemeden kaybedildi. Kontrol grubundaki hastaların ise 26'sı (%92) sadece anne sütü ile 2'si (%8) sadece mama ile beslendi.

Resim 4.7 Çalışma grubundaki hastaların enteral beslenme tipine göre dağılımı



SOS ile Cinsiyet İlişkisi: 1. haftadaki SOS değerlerinin erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 4.1 1. hafta SOS değeri – cinsiyet ilişkisi

1. Hafta SOS	cinsiyet	n	Ortalama $\pm$ SS	En düşük	En yüksek	p
	Erkek	38	3095,1 $\pm$ 98,4	2928,0	3372,0	0,035
	Kız	26	3037,2 $\pm$ 120,1	2830,0	3306,0	

SOS ile Anne yaşı İlişkisi: Olguların anne yaşı arttıkça, 2. ve 4. haftalardaki SOS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 4.2 SOS değeri-anne yaşı ilişkisi

Anne yaşı	Haftalık SOS ölçümleri					
	1. Hafta SOS	2. Hafta SOS	3. Hafta SOS	4. Hafta SOS	5. Hafta SOS	
	r	-0,019	-0,341	-0,198	-0,297	-0,162
	p	0,885	0,020	0,155	0,038	0,305
	N	64	46	53	49	42

SOS ile Parite İlişkisi:Annenin doğum sayısı ile olguların 5 haftalık SOS ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.3 SOS değeri-parite ilişkisi

Doğum sayısı		Haftalık SOS ölçümleri				
		1.Hafta SOS	2.Hafta SOS	3.Hafta SOS	4.Hafta SOS	5.Hafta SOS
	r	-0,138	-0,220	-0,129	-0,176	-0,023
	p	0,279	0,142	0,356	0,227	0,887
N		64	46	53	49	42

SOS ile Doğum şekli İlişkisi: Bebeklerin SOS değerleri ile annenin doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 4.4 SOS değeri-doğum şekli ilişkisi

SOS	Doğum şekli	n	Ortalama $\pm$ SS	En düşük	En yüksek	p
1.Hafta SOS	Vajinal yol	32	3044,2 $\pm$ 115,2	2830,0	3372,0	0,058
	Sezeryan	32	3099,0 $\pm$ 100,2	2928,0	3306,0	

SOS ile Gebelikler arası süre İlişkisi: Annenin gebelikleri arasında geçen süre ile (yıl olarak) bebeklerin ilk hafta ölçülen SOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.5 SOS değeri-gebelikler arası süre ilişkisi

1. Hafta SOS		
Gebelikler arası geçen süre yıl olarak	r	0,027
	p	0,886
	N	30

SOS ile gebelik takibi ilişkisi: Annenin gebelik sürecinde takipli olup olmaması ile olguların 5 haftalık SOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.6 SOS değeri-gebelik takibi ilişkisi

SOS	Gebelikte takip	n	Ortalama $\pm$ SS	En düşük	En yüksek	p
1.Hafta SOS	Yok	16	3080,8 $\pm$ 118,0	2878,0	3372,0	0,871
	Var	48	3068,5 $\pm$ 109,2	2830,0	3306,0	
2.Hafta SOS	Yok	13	3021,2 $\pm$ 85,1	2898,0	3198,0	0,893
	Var	33	3015,4 $\pm$ 117,4	2784,0	3338,0	
3.Hafta SOS	Yok	13	3009,0 $\pm$ 123,1	2790,0	3206,0	0,812
	Var	40	3010,9 $\pm$ 132,3	2523,0	3339,0	
4.Hafta SOS	Yok	12	2995,8 $\pm$ 150,5	2785,0	3307,0	0,807
	Var	37	2984,7 $\pm$ 111,7	2765,0	3224,0	
5.Hafta SOS	Yok	10	2902,7 $\pm$ 91,1	2798,0	3045,0	0,098
	Var	32	2966,3 $\pm$ 107,6	2792,0	3276,0	

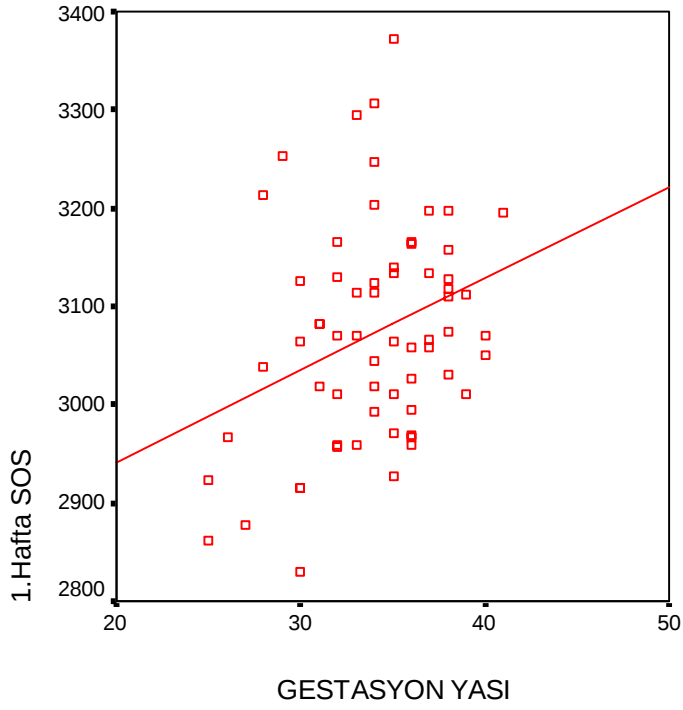
SOS ile Gebelik haftası İlişkisi: Postnatal dönemde 1. haftadan 5. haftaya kadar her hafta yapılan SOS ölçümlerinin, gebelik yaşı ile olan ilişkisi her postnatal hafta için ayrı ayrı karşılaştırıldığında; gebelik yaşı arttıkça, SOS değerinin de arttığı görülmüş, ancak bu artış istatistiksel olarak sadece 1. ve 3. postnatal haftalarda anlamlı bulunmuştur (1. hafta için $p<0,05$, $r=0,369$ ve 2. hafta için $p<0,05$, $r=0,369$).

Tablo 4.7 SOS değeri-gebelik haftası ilişkisi

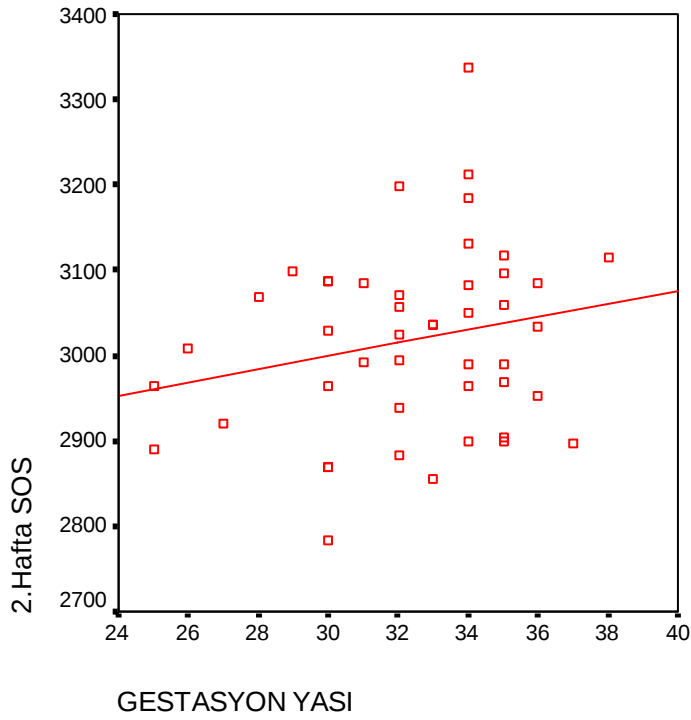
Gebelik haftası		Postnatal dönemde SOS ölçüm haftaları				
		1. hafta SOS	2. hafta SOS	3. hafta SOS	4. hafta SOS	5. hafta SOS
	r	0,267	0,175	0,369	0,174	0,298
	p	0,033	0,245	0,007	0,231	0,055
	n	64	46	53	49	42

Gestasyon haftası ile 5 haftalık SOS ölçümlerinin sırayla grafiksel gösterimleri ise:

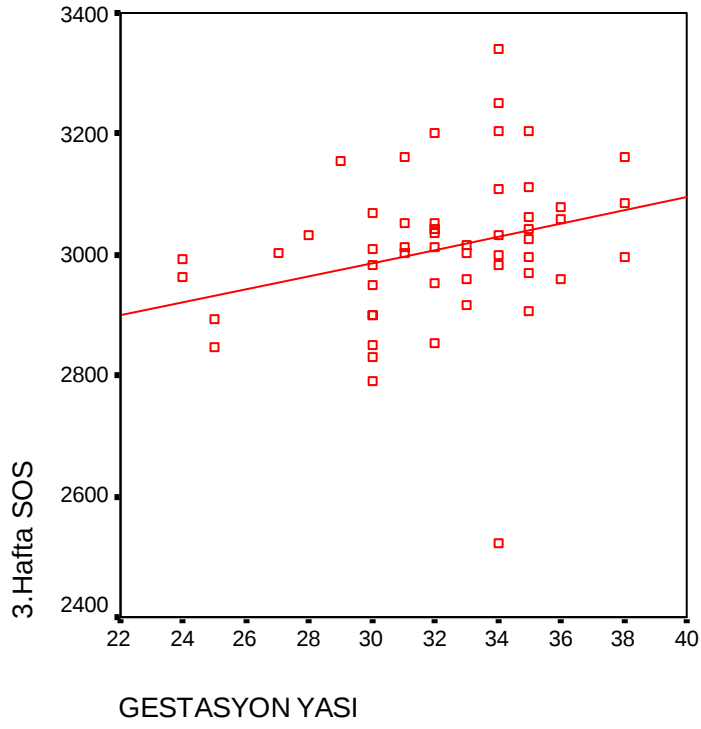
Grafik 4.1 1. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



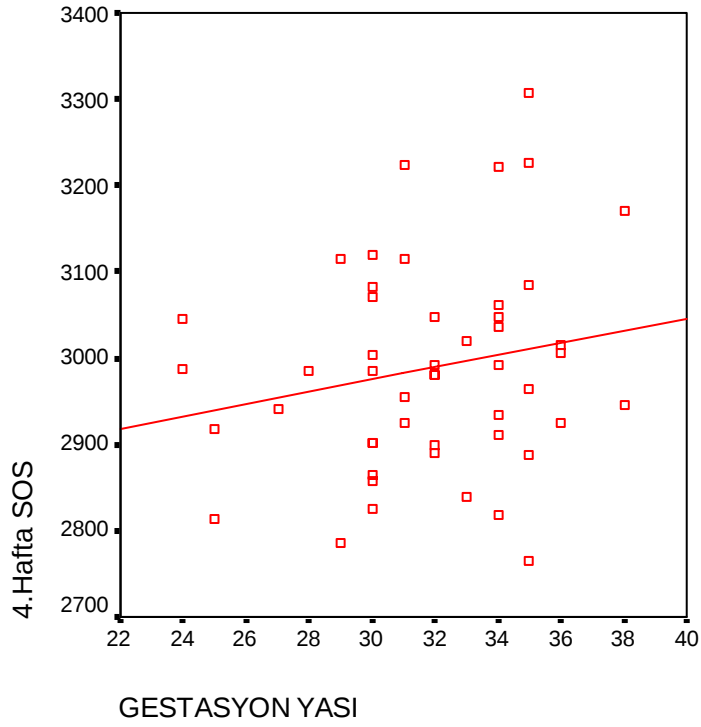
Grafik 4.2 2. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



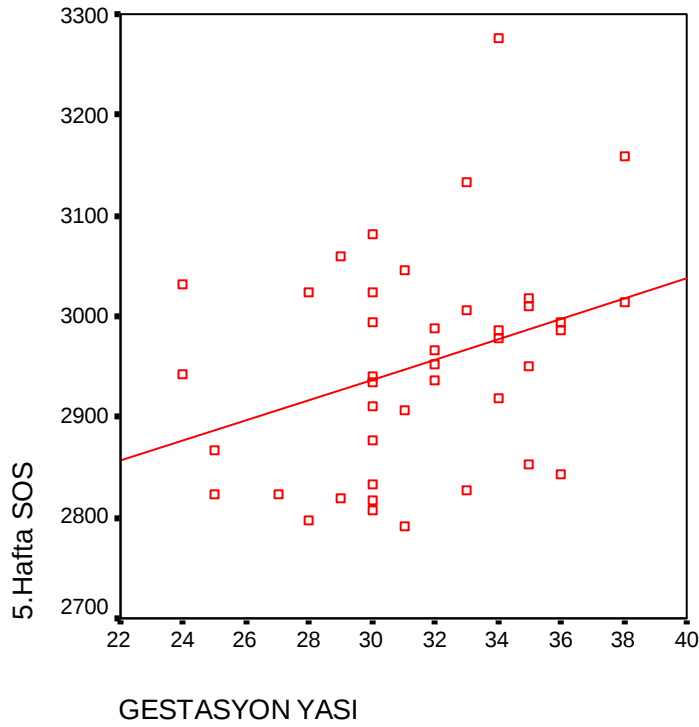
Grafik 4.3 3. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



Grafik 4.4 4. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



Grafik 4.5 5. hafta SOS değeri- gebelik haftası ilişkisi



Z skoru ile Gebelik haftası İlişkisi: Hastalar gebelik haftalarına göre 36 hafta ve üzerinde ve 36 haftanın altında olmak üzere ayrıldığında, gebelik yaşı 36 haftanın altında olan hastaların 42'sinin (%58,3) z skorlarının -1 ve üzerinde olduğu, gebelik yaşı 36 hafta ve üzerinde olanların ise 25'inin (%89,3) -1 ve üzerinde olduğu görüldü. Gebelik yaşı 36 haftadan daha düşük olanlarda z skorunun -1 ve üzerinde olma oranı istatistiksel olarak anlamda derecede daha düşük saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 4.8 Z skoru-gebelik haftası ilişkisi

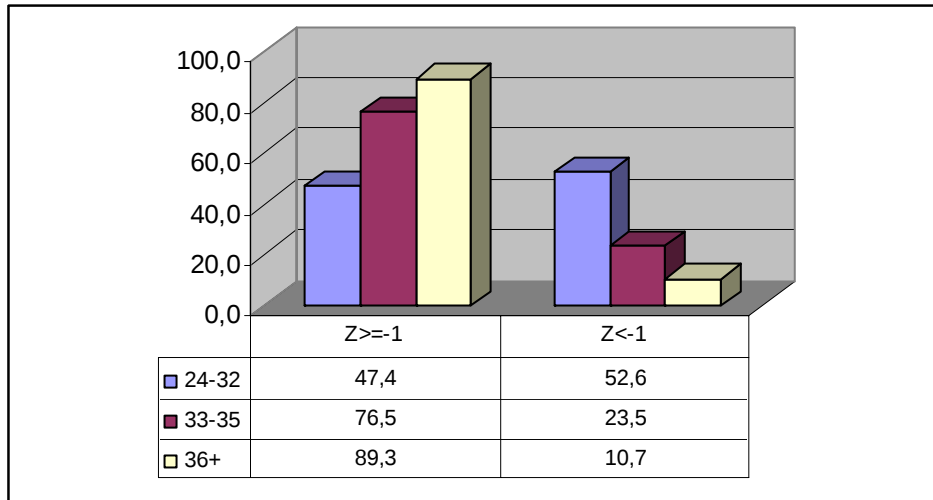
Gestasyon haftası	Z>=-1		Z<-1	
	n	%	n	%
36 haftadan küçük	42	58,3	30	41,7
36 hafta ve üzeri	25	89,3	3	10,7
Total	67	67	33	33
Ki-Kare=8,73 , sd=1 , p=0,003<0,05				

Gebelik haftası 24-32 hafta olan bebeklerin 18'inin (%47,4), 33-35 hafta olan bebeklerin 26'sının (%76,5), 36 hafta ve üzerinde olan bebeklerin 25'inin (%89,3) z skoru -1 ve üzerinde saptandı. Gebelik haftası 24-32 hafta olan bebeklerin 20'sinin (%52,6), 33-35 hafta olan bebeklerin 8'inin (%23,5), 36 hafta ve üzerinde olan bebeklerin 3'ünün (%10,7) z skoru -1'in altında saptandı. Ki-kare analizi yapıldığında; gestasyon yaşı arttıkça z skorunun -1'in altında olma oranının azaldığı saptandı. Gestasyon yaşı ile z skoru arasında anlamlı bir doğrusallık olduğu görüldü.($p<0,05$)

Tablo 4.9 Gestasyon yaş gruplarına göre z skorunun -1 ve üstünde ve -1'den küçük olmasının karşılaştırılması

Gestasyon Yaş Grupları	Z $\geq$ -1		Z<-1	
	n	%	n	%
24-32	18	47,4	20	52,6
33-35	26	76,5	8	23,5
36+	25	89,3	3	10,7
Ki-Kare=14,58 , sd=2 , $p=0,001<0,05$				

Resim 4.8 Gestasyon yaş gruplarına göre z skorunu -1 ve üstünde ve -1'den küçük olan hastaların dağılımı



Z Skorunun herhangi bir ölçümde -1 den küçük olduğu hastalarla, -1'den büyük olduğu hastalar 2 ayrı gruba ayrı gruba ayrılmış ve bu iki grubun bağımsız değişkenlerle (cinsiyet, anne yaşı, annenin doğum sayısı, doğum şekli, gebelikler arası süre, gebelik sırasında takip olup olmadığı, doğum ağırlığı, bebeğin tanısı, kullanılan ilaçlar, TPN kullanım süresi, enteral beslenmeye başlanma süresi, enteral beslenme tipi) olan ilişkisi değerlendirildiğinde, sadece enteral beslenmeye başlanma süresi, cinsiyet, doğum şekli, beslenme şekli ve gebelik yaşı arasında istatistiksel karşılaştırma yapılabileceği görülmüştür. Bu değişkenlerle, Z skorunun -1'in altında veya üstünde olması ilişkisi Lojistik regresyonla değerlendirildiğinde ise; Gestasyon yaşı arttıkça z skorunun -1 in altında olma ihtimalinin azaldığı, diğer değişkenlerin Z skoru üzerinde anlamlı bir katkı sağlamadıkları görülmüştür.

Tablo 4.10 Z skorunun -1'den küçük yada büyük eşit olmasını etkileyebilecek bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk Faktörleri	p	OR	OR için %95 güven aralığı	
			En düşük	En yüksek
Enteral beslenme başlangıç günü	0,071	1,176	0,986	1,403
Beslenme şekli	0,779	1,063	0,695	1,624
Doğum şekli	0,076	0,376	0,127	1,109
Cinsiyet	0,229	1,918	0,664	5,546
Gestasyon yaşı	0,010	0,769	0,628	0,940

Z skoru ile Doğum ağırlığı İlişkisi: Çalışmaya alınan 100 olgu, gebelik haftalarından bağımsız olarak doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında ve kemik ultrasonografi ile yapılan haftalık z skoru ölçümlerine bakıldığında, hastaların hiç birinde z skoru değerinin 1. haftada -1'in altında olmadığı görüldü. 1500 gramın altında doğan bebeklerde z skorunun 3. haftadan itibaren -1'in altında saptanmaya başladığı ve bu bebeklerin 3. haftada %20'sinin, 4. haftada %29'unun ve 5. haftada ise %56'sının z skorları -1'in altında bulundu. 1500-2500 gram arasındaki bebeklerin ise 2. haftada %19'unun, 3. haftada %13'ünün, 4. haftada %33'ünün ve 5. haftada %32 sinin z skorları düşük bulundu.

Tablo 4.11 Z skoru- doğum ağırlığı ilişkisi

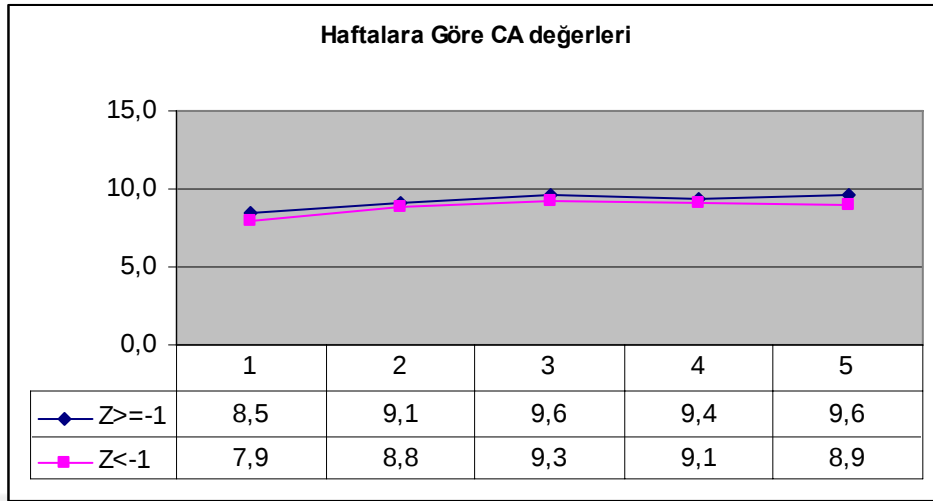
Doğum ağırlığı (gr)		<1500		1500-2500		2500+	
		n	%	n	%	n	%
1. hafta z skoru	Z>=-1	10	15,6	37	57,8	17	26,6
	Z<-1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2.hafta z skoru	Z>=-1	12	30,8	25	64,1	2	5,1
	Z<-1	0	0,0	6	85,7	1	14,3
3.hafta z skoru	Z>=-1	12	26,7	31	68,9	2	4,4
	Z<-1	3	37,5	5	62,5	0	0,0
4.hafta z skoru	Z>=-1	12	35,3	20	58,8	2	5,9
	Z<-1	5	33,3	10	66,7	0	0,0
5.hafta z skoru	Z>=-1	9	34,6	17	65,4	0	0,0
	Z<-1	7	43,8	8	50,0	1	6,3

Z skoru ile Kalsiyum İlişkisi: Yapılan 5 haftalık ölçümlerde, Z skorları -1 ve üzerinde olan hastalarla, z skoru -1'in altında olan hastaların kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p>0,05)

Tablo 4.12 Z skoru-kalsiyum ilişkisi

Ölçüm haftası	Z skoru	Kalsiyum				
		n	Ortalama $\pm$ SS	En küçük	En büyük	P
1.hafta	Z>=-1	50	8,5 $\pm$ 0,9	6	10,5	0,222
	Z<-1	11	7,9 $\pm$ 1,3	6	9,4	
2.hafta	Z>=-1	21	9,1 $\pm$ 1,1	5	10,1	0,139
	Z<-1	15	8,8 $\pm$ 0,8	7,6	10	
3.hafta	Z>=-1	22	9,90 $\pm$ 0,7	8,2	10,8	0,079
	Z<-1	19	9,3 $\pm$ 0,6	8,2	10,8	
4.hafta	Z>=-1	12	9,4 $\pm$ 0,4	8,3	9,8	0,219
	Z<-1	22	9,1 $\pm$ 0,9	7,1	11	
5.hafta	Z>=-1	10	9,6 $\pm$ 1,3	6,3	10,8	0,107
	Z<-1	15	8,9 $\pm$ 1,5	5,2	10,7	

Resim 4.9 Z skoru-kalsiyum ilişkisi

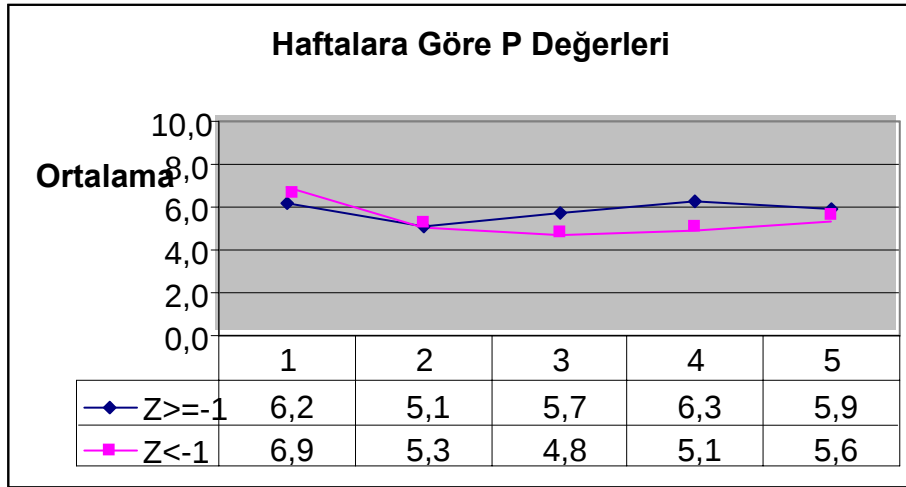


Z skoru ile Fosfor İlişkisi: Z skorları -1 ve üzerinde olan hastalarla, z skoru -1'in altında olan hastalar arasında fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında; z skoru -1 ve üzerinde olan hastaların 4. haftadaki fosfor değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 4.13 Z skoru-fosfor ilişkisi

Ölçüm haftası	Z skoru	Fosfor				
		n	Ortalama $\pm$ SS	En küçük	En büyük	P
1.hafta	Z>=-1	50	6,2 $\pm$ 1,4	2,1	8,6	0,099
	Z<-1	8	6,9 $\pm$ 1,0	5,4	8,3	
2.hafta	Z>=-1	21	5,1 $\pm$ 2,2	1,1	9,2	0,873
	Z<-1	13	5,3 $\pm$ 1,7	3,1	8,2	
3.hafta	Z>=-1	22	5,7 $\pm$ 1,4	2,3	8,8	0,058
	Z<-1	18	4,8 $\pm$ 1,4	2,7	7,1	
4.hafta	Z>=-1	12	6,3 $\pm$ 1,0	4,7	7,9	0,022
	Z<-1	22	5,1 $\pm$ 1,6	2,4	8	
5.hafta	Z>=-1	10	5,9 $\pm$ 1,5	3,4	8,2	0,697
	Z<-1	15	5,6 $\pm$ 1,6	3,1	8,1	

Resim 4.10 Z skoru-fosfor ilişkisi

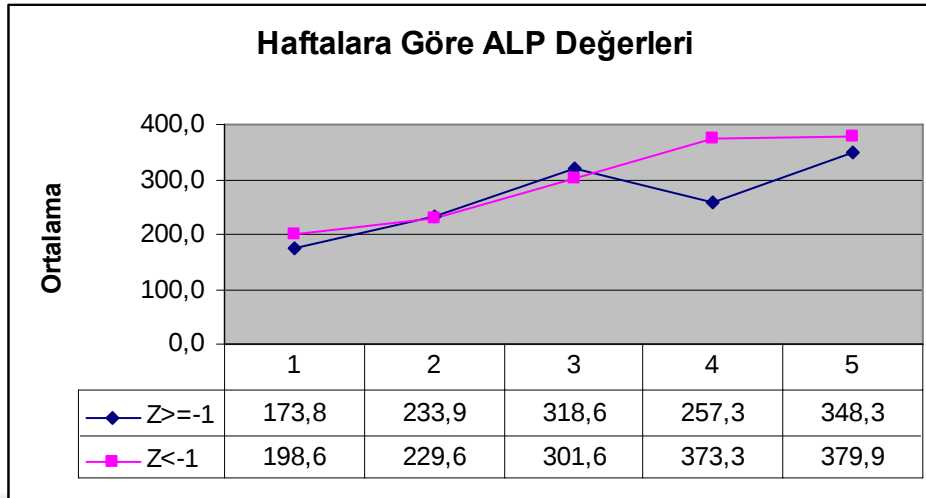


Z skoru ile Alkalen fosfataz ilişkisi: Z skorları -1 ve üzerinde olan hastalarla, z skoru -1'in altında olan hastaların alkalen fosfataz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p>0,05)

Tablo 4.14 Z skoru-Alkalen fosfataz ilişkisi

Ölçüm haftası	Z skoru	Alkalen fosfataz				
		Sayı	Ortalama±SS	En küçük	En büyük	P
1. hafta	Z>=-1	41	173,8 ± 73,8	53	435	0,161
	Z<-1	7	198,6 ± 48,5	118	257	
2. hafta	Z>=-1	17	233,9 ± 151,4	65	597	0,796
	Z<-1	11	229,6 ± 108,6	83	454	
3. hafta	Z>=-1	21	318,6 ± 165,6	156	748	0,747
	Z<-1	17	301,6 ± 140,6	122	604	
4. hafta	Z>=-1	12	257,3 ± 83,6	173	473	0,108
	Z<-1	21	373,3 ± 206,5	120	923	
5. hafta	Z>=-1	10	348,3 ± 215,2	134	867	0,639
	Z<-1	14	379,9 ± 214,6	124	952	

Resim 4.11 Z skoru-alkalen fosfataz ilişkisi



İlk haftadan itibaren yeterli kalsiyum ve fosfor desteği alan hastalarla, kalsiyum ve fosfor desteği ilk haftadan sonra başlanan hastaların z skorlarının karşılaştırılması: Gebelik yaşı 24-32 hafta olan bebeklerin 21'i (%32,8) , 33-35 hafta olan bebeklerin 19'u (%29,7) ve 36 hafta ve üzeri olan bebeklerin ise 24'ü (%37,5) doğum sonrası ilk hafta içinde servise yatırılarak takibe başlandı, hastaların diğer kısmı ise doğum sonrası ilk haftadan sonra servise kabul edildi.

Tablo 4.15 Gestasyon yaş gruplarına göre 1. hafta bitiminden önce ve sonra takibe alınan hastaların dağılımı

Gestasyon Yaş Grupları (Hafta)	En erken 1. hafta bitiminden sonra hastanemizde izlenen hastalar		<1 haftalıktan itibaren hastanemizde izlenen hastalar	
	n	%	n	%
24-32	17	47,2	21	32,8
33-35	15	41,7	19	29,7
36+	4	11,1	24	37,5

İlk hafta içinde servise yatan hastaların 51'inde (%79) z skoru -1 ve üzerinde, 13'ünde (%20,3) z skoru -1'in altında saptandı. Doğum sonrası ilk haftadan sonra servise yatan hastaların ise 16'sında (%44,4) z skoru -1 ve üzerinde, 20'sinde (%55,6) z skoru -1'in altında saptandı. Doğum sonrası ilk hafta içinde yatan

hastaların z skorlarının -1 ve üzerinde olma oranı, doğum sonrası ilk haftadan sonra yatan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,05$)

Tablo 4.16 1. hafta bitiminden önce ve sonra takibe alınan hastaların 16 z skorlarına göre karşılaştırılması

Z skoru	En erken 1. hafta bitiminden sonra hastanemizde izlenen hastalar		<1 haftalıktan itibaren hastanemizde izlenen hastalar	
	n	%	n	%
Z$\geq$-1	16	44,4	51	79,7
Z<-1	20	55,6	13	20,3
Ki-Kare=12,94 ; Sd=1 ; p=0,000<0,05				

TARTIŞMA

Prematüre osteopenisi kemik gelişimini tamamlayamadan yetersiz mineralizasyonla doğan prematüre bebeklerin metabolik kemik hastalığıdır. Hastalarda postnatal dönemdeki kemik mineralizasyonu, aynı gestasyonel yaştaki intrauterin kemik mineralizasyonundan daha düşüktür (1,37). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde olan ilerlemeler, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarını artırmakta ve buna paralel olarak prematüre osteopenisinin görülme sıklığı da artmaktadır. Prematüre osteopenisi, günümüzde hala etiyojisi, tanı ve tedavisi netlik kazanmamış, farklı fikir ve tartışmaların olduğu bir konudur.

Osteopeni sıklığı ve ciddiyeti doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı azaldıkça artmaktadır. Uzun süreli total parenteral nutrisyon, zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenme (2), furosemid gibi mineral metabolizmasını etkileyen ilaçlar, yüksek doz steroid kullanımı (75), sedasyon veya hastalıklara bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması, annede diyabet öyküsünün olması diğer önemli risk faktörleridir. Vitamin D eksikliğinin prematüre riketsine neden olduğu bilinmektedir ancak prematüre osteopenisine neden olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Hızlı büyüyen bebeklerde artan mineral ihtiyacı karşılanmazsa rikets ya da osteopeni oluşur (37). Bronkopulmoner displazi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bronkopulmoner displazili hastaların bir yaş civarında demineralizasyon gösterdikleri görülmüştür (2).

Çalışmamızda doğum sonrası ilk hafta ölçülen SOS değerlerinin erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. İlk hafta SOS değerlerinin her iki cinsten farklı bulunması, cinsiyet farklılığının kemik mineralizasyonu üzerine intrauterin dönemden itibaren başlayan bir etkisi olduğunu düşündürebilir. Altuncu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aynı yöntemle ölçülen z skorları değerlerinde her iki cins arasında farklılık saptanmamıştır (76). Rawlings ve arkadaşları büyümenin preterm kız ve erkeklerde farklı olduğunu ve kemik kitlesinin bir yaştaki erkeklerde kızlardan daha fazla olduğunu, ancak her iki cins arasında kemik mineral yoğunluğu bakımından fark olmadığını bildirmiştir (77). Saggese ve arkadaşları (78), DEXA yöntemini kullanarak prepubertal kız ve erkeklerde kemik mineral dansitesini benzer bulmuştur. Daha önceki çalışmalarda ise SOS değerinin,

yaşamın ilk beş yılında erkeklerde hızlı bir şekilde arttığı, 6-11 yaş arasında hafif bir artış gösterdiği, ancak kızlarda 11 yaşında, erkeklerde ise 14 yaşında boy uzamasına paralel olarak ikinci bir sıçrama gösterdiği görülmüştür (89).

Çalışmamızda, annenin doğum sayısı, gebelikler arasında geçen süre ve doğum şekliyle herhangi bir haftadaki SOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Godfrey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, DEXA yöntemi ile yapılan neonatal kemik mineral içeriği ve kemik mineral dansitesi ölçümlerinin pariteyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (79).

Çalışmamızda hastaların annelerinin yaşları 17-40 yaş arasında değişmekteydi ve bebeklerin 2. ve 4. haftalardaki SOS değerlerinin anne yaşı arttıkça, anlamlı derecede azaldığı saptandı. Gebelik, kemik mineral kitlesini etkileyen ve yaşamın ileri yıllarında osteoporoz gelişimi için risk oluşturabilecek fizyolojik bir olaydır. Helmeyer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kemik ultrosonografi ile sağlıklı gebelerde yapılan ölçümlerde, gebelikte SOS değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (80). Kurabayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gebelik sırasında ölçülen kemik mineral dansitesindeki düşüklüklerin, ileri yaşlardaki osteoporozun öncüsü olabileceği ileri sürülmüştür (81). Godfrey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DEXA yöntemi kullanılarak yapılan neonatal kemik mineral içeriği ve kemik mineral dansitesi ölçümlerinin anne yaşıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur (79). Kadınlarda, yaşla osteoporoz sıklığının arttığı bilinmektedir. Anne yaşındaki artışla SOS değerlerinde olan azalma, yaşa bağlı kemik mineral içeriğinin azalmasına gebelik sürecinin de eklenmesiyle oluşmuş bir bulgu olabilir.

Hastalarımızın annelerinin gebelik sürecinde takipli olup olmaması ile bebeklerin SOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç farklı mineral alımları ve vitamin desteklerine rağmen, bebeğin kemik mineralizasyonun bundan etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir. Prentice ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda mineral alımlarının önemli farklılıklar gösterdiği görülmüştür (82). Hamilelik döneminde gerçekleşen metabolik adaptasyon, gebelik döneminde mineral alımında artışa gerek olmadan fetusa yeterli mineral geçişini sağlar. Aguado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, günlük 1000 miligramdan az kalsiyum alan annelerin kemik mineral içeriğinde, daha yüksek düzeyde kalsiyum alanlarla

karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma görülmüştür (83). Buna karşın Raman ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük kalsiyum alan annelerle, önerilen miktarda kalsiyum alan annelerin kemik mineral içeriği bakımından farklı olmadıkları bulunmuştur (84). Yapılan çalışmaların çoğunda annenin vitamin D durumu ile yenidoğanın kalsiyum metabolizması arasında ilişki saptanmıştır. Bu tür çalışmalara rağmen bebeğin kemik mineral içeriği ile annenin vitamin D durumu arasında ilişkinin bulunduğu çalışmalar yoktur (85).

Çalışmamızda hastaların gebelik haftaları arttıkça, 1. ve 3. haftada ölçülen SOS değerlerinde anlamlı derecede yükselme olduğu görüldü. Ayrıca gestasyon yaşı arttıkça z skoru değerinin -1'in altında olma oranının azaldığı görüldü. Gebelik haftası 24-32 hafta olan bebeklerin %47,4'ünün, 33-35 hafta olan bebeklerin %76,5'inin, 36 hafta ve üzerinde olan bebeklerin %89,3'ünün z skoru -1 ve üzerinde saptandı. Gebelik haftası 24-32 hafta olan bebeklerin %52,6'sının, 33-35 hafta olan bebeklerin %23,5'inin, 36 hafta ve üzerinde olan bebeklerin %10,7'sinin z skoru -1'in altında saptandı. Mineral birikiminin maksimum olduğu üçüncü trimesteri yaşayamayan 32 haftanın altında doğan prematüre bebeklerin hemen tamamında değişik derecelerde mineralizasyon eksikliğinin olması beklenen bir durumdur (52). Fetal kalsiyum ve fosfor transportunun %80'i üçüncü trimesterde olmaktadır. Üçüncü trimester ortalarında günde 100-120 mg /kg kalsiyum, 70 mg/kg fosfor birikimi olmaktadır (44). Term doğan bir infantta total vücut kalsiyumu yaklaşık 30 gr iken 24 haftalık prematüre bir bebekte bu değer yaklaşık %10-15'i, yani 3-4,5 gr kadardır (2). Fewtrell ve arkadaşlarının çalışmasında da SOS ölçümlerinin gebelik haftası ile güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmış (86) ve bu sonuç başka çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (87,88).

Prematüre osteopenisi gelişiminde iyi tanımlanan risk faktörlerinden biri de düşük doğum ağırlığıdır. Çalışmamızda doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan hastaların, 3. haftada %20'sinin, 4. haftada %29'unun ve 5. haftada ise %56'sının z skorları -1'in altında bulundu. 1500-2500 gram arasındaki bebeklerin ise 2. haftada %19'unun, 3. haftada %13'ünün, 4. haftada %33'ünün ve 5. haftada %32 sinin z skorları düşük bulundu. Rigo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteopeni sıklığı ve ciddiyetinin doğum ağırlığı azaldıkça arttığı bulunmuştur (46). 1500 gramın altındaki prematürelerde osteopeni sıklığı %30 olarak bildirilirken (52,53,54,55), bu oran 1000

gramın altındakilerde %50-60 oranında (56,57,58), 28 haftanın altındaki prematürelerde ise %100 oranındadır. 800 gramdan küçük doğan prematürelerin ise yaklaşık % 73'ünde radyolojik olarak osteopeni bulguları saptanmıştır (2,37). Ancak dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) tekniği ile ölçüm yapıldığında 1500 gramdan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 50'den fazlasında, 1000 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olanların ise %100'ünde kemik mineralizasyon eksikliğinin bulunduğu rapor edilmiştir (37). Backstrom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerin %55'inde karakteristik radyolojik bulgular izlenmiştir (39).

Osteopeni tanısında kullanılabilecek biyokimyasal değerlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kalsiyum ve kemik metabolizmasında rol alan çeşitli maddelerin serum ve idrar konsantrasyonuna göre osteopeni gelişimini öngörmek hedeflenmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları serumda kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, PTH, 25-OH vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesidir. İdrarda ise kalsiyum ve fosfor oranı, hipofosfatemide ve prematüre osteopenisi tanısı için önemli olduğu bilinmektedir. Kollajen yapım ürünlerinin (tip 1 kollajen c terminali polipeptidi, tip 3 kollajen N terminal polipeptidi) ve kollajen yıkım ürünlerinin (tip 1 kollajen C terminal telopeptidi, piridolin, deoksipiridolin) bazı çalışmalar da yapılmış ancak bunların prematüre osteopenisi için tanısal değer taşıdığı gösterilememiştir (37). Çalışmamızda hastalarda serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri bakıldı. Z skoru normal olan hastaların, z skoru -1'den düşük olan hastalara göre kalsiyum ve alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Fosfor değerlerinin ise, z skoru normal olan hastalarda, z skoru -1'in altında olan hastalara göre 4. haftada anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bazı çalışmalarda prematüre osteopenisinde serum kalsiyum düzeyinin tipik olarak normal olduğu ancak belirgin hipofosfatemide fosfat kaybının olduğu vakalarda kalsiyumun artmış olabileceği bildirilmiştir (60,61). Bazı çalışmalarda serum fosfor konsantrasyonu ise genelde alt sınır değerine yakın olacak şekilde düşük bulunmuştur (55,62). Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde kalsiyum ve fosfor desteği azdır ancak osteomalazi ya da rikets için kritik faktör fosfor eksikliğidir (40,45). Sonuçta serum fosfat değerleri azalırsa organik kemik matrikse yeterli mineral birikimi olmaz.

Çalışmamızda, osteopeninin, görülmesini beklediğimiz 4. haftada (1) ölçülen fosfor değerlerinin osteopenik hastalarda, normal hastalara göre düşük bulunması hipofosfateminin prematüre osteopenisinin erken habercisi olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle hipofosfatemisi saptanan prematüre infantlarda, prematüre osteopenisi gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Osteopeni taramasında alkalen fosfataz kullanımının en önemli sakıncası osteopeninin radyolojik kemik değişiklikleriyle ilişkisinin düşük sensitivitenin ve spesifitesinin olmasıdır (52). Postkonsepsiyonel yaşla alkalen fosfataz konsantrasyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Kulkarni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, osteopenisi olan 22 prematürede alkalen fosfataz değerleri rikets için iyi bir belirleyici olarak sunulmuştur (63). Glass (64) ve Callenbach (53) da >750-1000 IU/L gibi yüksek ALP değerlerinin ciddi osteopeniyi gösterdiğini ve riketsin radyolojik bulgularından iki yada dört hafta önce saptanabileceğini belirtmişlerdir. Buna karşın Walter ve arkadaşlarının yaptığı ve 84 prematürenin alındığı bir çalışmada üç hastada radyolojik olarak rikets belirtileri saptanmıştır. Alkalen fosfataz düzeyleri erişkinler için üst sınırın iki katından fazla bulunan beş hastada ise radyolojik olarak rikets bulgusu saptanmamıştır. Bu beş hastanın üçünün ALP düzeyi raşitik üç bebeğinkinden daha yüksek bulunmuştur (65). Benzeri en büyük çalışma Lukas ve arkadaşları tarafından değişik beslenme rejimleri ile beslenen 857 prematürede yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise 1200 IU/L nin üzerindeki ALP konsantrasyonlarının kemik hastalığının radyolojik kanıtları ile korele olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada doğumda < 1220 gr olan ve anne sütü ile beslenen infantların %66 'sında ALP konsantrasyonu > 1000 IU/L iken belirgin radyolojik rikets bulguları %2'sinde saptanmıştır (66). Linderöth ve ark (57), Lyon ve ark (57,67), Evans ve ark (54); Pittard ve ark (68) da yaptıkları çalışmalarda hipomineralizasyonun derecesi ile ALP konsantrasyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da alkalen fosfataz değerleri ile osteopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Prematüre osteopenisi gelişimi için diğer önemli risk faktörleri ise uzun süreli total parenteral nutrisyon ve zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenmedir (2). Osteopeni gelişmemesi için postnatal hayatta intrauterin dönemdekine uygun kalsiyum ve fosfor alımı ve yeterli miktarda ve biyoyararlanımı yüksek mineral

desteği sağlanmalıdır. Zenginleştirilmemiş anne sũtũ ile beslenen prematũre bebeklerde emilim iyi olmasına rağmen kalsiyum birikimi 30 mg/kg/gũn, fosfor birikimi ise 20 mg/kg/gũndũr. Ancak anne sũtũ, kalsiyum gliserofosfat gibi yũksek çũzũnũrlũklũ kalsiyum ve fosfor ile desteklendiğinde kalsiyum birikimi 100 mg/kg/gũne, fosfor birikimi ise 70 mg/kg/gũne yũkselir. Term bebek mamaları ile beslenme durumunda kalsiyum ve fosfor birikimi 40 mg/kg/gũn iken, prematũre mamalarla beslenenlerde kalsiyum birikimi yaklaşık 100 mg/kg/gũn, fosfor birikimi ise 90 mg/kg/gũndũr (37). Gũnde 150 ml/kg prematũre mama ile beslenen bebeklerde intrauterin birikime yakın şekilde gũnlũk 200 mg/ kg/gũn kalsiyum, 100 mg/ kg / gũn fosfor alımı sağlanmaktadır. (10) Anne sũtũ veya ticari mamalarda kalsiyum absorbsiyonu yaklaşık %60 iken, fosfor absorbsiyonu anne sũtũnde %90, ticari mamalarda ise %80 oranındadır (10). Fosfor emilimi, Ca/P oranı 1,6:1-1,8:1 olduğunda daha iyidir (49). Her iki mineralin de absorbsiyonu postnatal yaş, alınan kalsiyum ve fosfor miktarı, laktoz, yağ ve vitamin D miktarından etkilenmektedir (47).

Amerikan Pediatri Akademisi, prematũre mamaları için her 100 kcal'ye 140-160 mg kalsiyum ve 95-108 mg fosfor ȓnermektedir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Nutrisyon Birliği (ESPGAN) ise her 100 kcal lik mamaya 70-140 mg kalsiyum ve 50-87 mg fosfor ve 6-12 mg magnezyum ȓnermektedir. Prematũre beslenmesi için referans kaynaklarda ise ȓneri kalsiyum alımının gũnde 120-230 mg/kg, fosfor alımının 60-140 mg/kg ve magnezyum alımının 4.3-7.2 mg/kg olmasıdır (8). Çalışmamızda sadece anne sũtũ alan bebeklere gũnlũk kalsiyum alımı 140-160 mg/kg olacak şekilde kalsiyum laktat ve gũnlũk fosfor alımı 75-85 mg/kg olacak şekilde fosfor desteği verildi. Anne sũtũ alamayan bebekler ise 100 ml'sinde 100 mg kalsiyum ve 53 mg fosfor bulunan prematũre maması verildi. Protokolũmũzdeki mineral içerikleri ȓnerilen miktarlara uygundu ve kalsiyum/fosfor oranı : 1,8/1 di.

Anne sũtũnde vitamin D konsantrasyonu 20-60 ȓ/lt iken normal mamalarda 400 ȓ/lt, prematũre mamalarda ise 500-1200 ȓ/lt dir. Hem prematũre hem term infantlar için ȓnerilen D vitamini miktarı 400 ȓ/l/gũndũr (2).

İki haftadan daha fazla total parenteral nũtrisyon tedavisi alan çok dũřũk ağırlıklı prematũrelerde mineral birikimi yetersizdir (1). Bu durum minerallerin TPN

solüsyonları içinde çözünürlüğünün kısıtlı olmasına bağlıdır. Kalsiyum ve fosfor desteğini artırmak mineral birikimini artırabilir. Örneğin 24 çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebekte yapılan bir çalışmada, TPN içine 17 mmol/l (680 mg/l) kalsiyum ve 20 mmol/l (660 mg/l) fosfor desteğinin günde kilogram başına 70-80 mg kalsiyum ve fosfor retansiyonunu sağladığı görülmüştür (9).

Total parenteral nütrisyon alan hastalarda önerilen mineral miktarı tedavinin süresine göre değişir. VLBW bebeklerde TPN tedavisi iki haftadan daha kısa süre olaksa solüsyonlar 15 mmol/l (600 mg/l) kalsiyum ve 15 mmol/l (465 mg/l) fosfor içermelidir ve verilme hızı 120-130 ml/kg/gün olmalıdır (10). Eğer iki haftadan uzun süre 120-130 ml/kg/gün hızında TPN verilecekse kalsiyum 30 mmol/l (800 mg/L) ve fosfor 20 mmol/l (620 mg/L) olmalıdır (1).

Çalışmamızda hastanemizde yatan tüm prematüre bebeklere uygulanan parenteral ve enteral beslenme rejimleri ile ilk haftadan itibaren yeterli kalsiyum ve fosfor desteği alan bebeklerle, servisimize gelmeden önce yeterli kalsiyum ve fosfor almayan bebeklerin osteopeni gelişimi açısından anlamlı derecede farklı oldukları görüldü. İlk hafta içinde servise yatan hastaların z skoru; 51'inde (%79) “-1 ve üzerinde”, 13'ünde (%20,3) “-1'in altında” saptandı. Doğum sonrası ilk haftadan sonra servise yatan hastaların z skoru ise 16'sında (%44,4) “-1 ve üzerinde”, 20'sinde (%55,6) “-1'in altında” saptandı.(p<0,05) Verilerimiz, prematüre bebekleri osteopenisinden korumak için ilk haftadan itibaren yeterli kalsiyum ve fosfor desteğinin önemli olduğu vurgular niteliktedir. Ancak erken dönemde başlayan yeterli kalsiyum ve fosfor desteği verilmesine rağmen hastaların bir kısmında osteopeni gelişiminin engellenemediği de görülmektedir. Prematüre bebeklerin kemik mineralizasyonu üzerine Ca-P alımına ek olarak bazı diğer faktörlerin de etkisi olduğu bilinmektedir. Postnatal dönemde yeterli kalsiyum ve fosfor birikimini sağlayan faktörler; diyetle veya parenteral yoldan alınan kalsiyum ve fosfor miktarı, alınan kalsiyumun türü, kalsiyum/ fosfor oranı ve çözünebilirlikleri, enerji, yağ, laktoz ve sıvı miktarı, osmolarite ve solüt yüküdür. Alınan minerallerin kemik dokusuna birimini sağlayan önemli bir faktör de fiziksel aktivitedir (37,44). Dolayısıyla yeterli desteğe rağmen görülen osteopeni, hastaların mineral kaybına yol açacak bazı ilaçların kullanımına ya da küvöz içinde immobilizasyona ve mekanik uyaran eksikliğine olabilir (37, 51).

Sonuç olarak bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakımında tedavi edilen prematüre hastaların osteopeni sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri saptanmıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde gebelik haftası ve doğum ağırlığının osteopeni gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur. İlk haftadan itibaren yeterli kalsiyum ve fosfor desteğinin prematüre osteopenisinden korumak için önemli olduğu çalışmamızda görülmektedir. Ancak erken dönemde başlanan yeterli kalsiyum ve fosfor desteğine rağmen hastaların bir kısmında osteopeni gelişimi engellenememiştir.

Prematüre osteopenisinde temel olan, osteopeninin gelişimini önlemektir. Bunun için yeterli mineral desteği içeren beslenme protokolleri uygulanmalıdır. Erken dönem etkileri lineer büyüme ve kırıklar üzerine olan, geç dönem etkileri araştırılma aşamasında olan prematüre osteopenisi, biyokimyasal ölçümler ya da zor radyolojik yöntemlere gereksinim duymadan kemik ultrasonografi ile kolay şekilde tanınabilir. Bu yöntem klinik ve laboratuvar belirti vermeden kemik mineral içeriğindeki azalmanın belirlenmesine olanak sağlar ve tedaviyi yönlendirir. Bu yöntem ardışık uygulamalarla tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve diğer risk faktörlerinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2008-30 Haziran 2008 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan prematüre ve term bebekler, kemik ultrasonografi ölçümleri ve kemik mineralizasyonu ile ilgili biyokimyasal parametrelerle prospektif olarak değerlendirilmiştir. Kemik ultrasonu ile ölçülen SOS ve z skoru değerleri ve biyokimyasal olarak ölçülen kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri her hasta için kaydedilmiştir. Hasta grubumuzda prematüre osteopenisi gelişim sıklığını, epidemiyolojik özelliklerini ve risk faktörlerini inceleyerek, hastaların kalsiyum ve fosfor desteğine göre beslenme şekilleri irdelenmiştir.

Bulunan sonuçlar şöyledir:

1-Çalışmamızda doğum sonrası ilk hafta ölçülen SOS değerlerinin erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($p<0,05$)

2-Annenin doğum sayısı, gebelikler arasında geçen süre, doğum şekliyle ve gebelik takibiyle herhangi bir haftadaki SOS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0,05$)

3-Bebeklerin 2. ve 4. haftalardaki SOS değerlerinin anne yaşı arttıkça, anlamlı derecede azaldığı saptandı.

4-Hastaların gebelik haftaları arttıkça, 1. ve 3. haftada ölçülen SOS değerlerinde anlamlı derecede yükselme olduğu görüldü. ($p<0,05$) Ayrıca gebelik haftası arttıkça z skoru değerinin -1'in altında olma oranının azaldığı görüldü.

5-Çalışmada doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan hastaların, 3. haftada %20'sinin, 4. haftada %29'unun ve 5. haftada ise %56'sının z skorları -1'in altında bulundu. 1500-2500 gram arasındaki bebeklerin ise 2. haftada %19'unun, 3. haftada %13'ünün, 4. haftada %33'ünün ve 5. haftada %32 sinin z skorları düşük bulundu.

6-Z skoru normal olan hastaların, z skoru -1'den düşük olan hastalara göre kalsiyum ve alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Fosfor değerlerinin ise, z skoru normal olan hastalarda, z skoru -1'in altında olan hastalara göre 4. haftada anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($p<0,05$)

7-İlk hafta içinde servise yatan hastaların 51'inde (%79) z skoru -1 ve üzerinde, 13'ünde (%20,3) z skoru -1'in altında saptandı. Doğum sonrası ilk haftadan sonra

servise yatan hastaların ise 16'sında (%44,4) z skoru -1 ve üzerinde, 20'sinde (%55,6) z skoru -1'in altında saptandı. Doğum sonrası ilk hafta içinde yatan hastaların z skorlarının -1 ve üzerinde olma oranı, doğum sonrası ilk haftadan sonra yatan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.($p<0,05$)

Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakımında tedavi edilen prematüre hastaların osteopeni sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri saptanmıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde gebelik haftası ve doğum ağırlığının osteopeni gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur. İlk haftadan itibaren yeterli kalsiyum ve fosfor desteğinin prematüre osteopenisinden korumak için önemli olduğu çalışmamızda görülmektedir. Ancak erken dönemde başlanan yeterli kalsiyum ve fosfor desteğine rağmen hastaların bir kısmında osteopeni gelişimi engellenememiştir.

Prematüre osteopenisinde temel olan, osteopeninin gelişimini önlemektir. Bunun için yeterli mineral desteği içeren beslenme protokolleri uygulanmalıdır. Erken dönem etkileri lineer büyüme ve kırıklar üzerine olan, geç dönem etkileri araştırılma aşamasında olan prematüre osteopenisi, biyokimyasal ölçümler ya da zor radyolojik yöntemlere gereksinim duymadan kemik ultrasonografi ile kolay şekilde tanınabilir. Bu yöntem klinik ve laboratuvar belirti vermeden kemik mineral içeriğindeki azalmanın belirlenmesine olanak sağlar ve tedaviyi yönlendirir. Ardışık uygulamalarla tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve diğer risk faktörlerinin düzenlenmesinde yol gösterici bir yöntem olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Abrams SA. Calcium and phosphorus requirements of newborn infants. In UpToDate. Rose BD(Ed), UpToDate, Waltham, MA,2006.
- 2- Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2005; 94(Suppl 449) : 87-92.
- 3- Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40: 329-41.
- 4- Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH. Pathophysiology of body fluid and fluid therapy. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition: 208-223.
- 5- Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res* 2003; 53:10-5.
- 6- Rodriguez JJ, Palacios J, Garcia-Aliz A, Pastor I, Paniagua R. Effects of immobilization on fetal bone development. A morphometric study in newborns with congenital neuromuscular disease with intrauterine onset. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 335-9.
- 7- Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants :Current issues, *J Pediatr* 2006; 149: 880-888.
- 8- Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin. Nutritional needs of preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Cincinnati: Digital Educational Publishing 1993.
- 9- Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, et al. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122: 761.
- 10- Schanler RJ, Rifka M. Calcium, phosphorus and magnesium needs for low birth weight infant. *Acta Paediatrica* 1994; 405: 111.
- 11- Chan GM. Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different formulas or human milk. *J Pediatr* 1993; 123: 439
- 12- Bishop NJ, King FJ, Lucas A. Increased bone mineral content of preterm infants fed with a nutrient enriched formula after discharge from hospital. *Arch Dis Child* 1993; 68: 573.

- 13- Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk fed preterm infants. *Pediatr Res* 1992; 31: 583.
- 14- Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001; 49: 719.
- 15- Carver JD, Wu PY, Hall RT, et al. Growth of preterm infants fed nutrient enriched or term Formula after hospital discharge. *Pediatrics* 2001; 107: 683.
- 16- Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized trial of nutrient enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108:703.
- 17- Forriol F, Shapiro F. Bone development interaction of molecular components and biophysical forces, *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 432: 14-33.
- 18- Rivas R, Shapiro F. Structural stages in development of the long bones and epiphyses. A study in the New Zealand white rabbit. *J Bone Joint Surg* 2002 ; 84 A: 85-100.
- 19- Shapiro F. *Pediatric Orthopedic Deformities. Basic Science, Diagnosis and Treatment.* San Diego. Elsevier/ Academic Press 2002.
- 20- Johnson RI, Tabin CJ. Molecular models for vertebrate limb development. *Cell* 1997; 90: 979-990.
- 21- Olsen BJ, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Ann Rev Cell Dev* 2000; 16: 191-220.
- 22- Akiyama H, Chaboissier M, Martin JF, Schedl A, De Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev* 2002; 16: 2813–2828.
- 23- De Crombrughe B, Lefebvre V, Nakashima K. Regulatory mechanisms in the pathways of cartilage and bone formation. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13:721–727.
- 24- Weimin B, Deng JM, Zhang Z, Behringer RR, De Crombrughe B. Sox9 is required for cartilage formation. *Nat Genet* 1999; 22: 85–89.

- 25- Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 235–244.
- 26- Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504–1508.
- 27- Farnum CE, Turgai J, Willman NJ. Visualization of living terminal hypertrophic chondrocytes of growth plate cartilage in situ by differential interference contrast microscopy and time lapse cinematography. *J Orthop Res* 1990; 8: 750–763.
- 28- Hunziker EB, Schenk RK, Cruz-Orive LM. Quantitation of chondrocyte performance in growth plate cartilage during longitudinal bone growth. *J Bone Joint Surg* 1987; 69A: 162–173.
- 29- Kember NF, Sissons HA. Quantitative histology of the human growth plate. *J Bone Joint Surg* 1976; 58B: 426–435.
- 30- Brighton CT. Structure and function of the growth plate. *Clin Orthop* 1978; 136: 22–32.
- 31- Iannotti JP. Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 1–17.
- 32- Robertson WW. Newest knowledge of the growth plate. *Clin Orthop* 1990; 253: 270–278.
- 33- Trueta J, Morgan JD. The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg* 1960; 42B: 97–109.
- 34- Brighton CT, Heppenstall RB. Oxygen tension in zones of the epiphyseal plate, the metaphysis and diaphysis. *J Bone Joint Surg* 1971; 53A: 719–728.
- 35- Gibson G. Active role of chondrocyte apoptosis in endochondral ossification. *Microsc Res Tech* 1998; 28: 505–519.
- 36- Cadet ER, Gafni RI, McCarthy EF, et al. Mechanisms responsible for longitudinal growth of the cortex: Coalescence of trabecular bone into cortical bone. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A: 1739–1748.
- 37- Aslan Y. Prematüre osteopenisi. 15. Ulusal Neonatoloji Kongresi konuşmacı metinleri kitabı: 202-214.
- 38- Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopeni of prematurity: the cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980; 96: 528.

- 39- Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996; 28: 275.
- 40- 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-F85.
- 41- Parfitt AM. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike W. *Vitamin D*. San Diego: Academic Press, 1997: 645-62.
- 42- Parfitt AM. Bone-forming cells in clinical conditions. In: Hall BK, ed. *The osteoblast and osteocyte*. Caldwell, NJ: Telford Press 1990: 351-429.
- 43- Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 595-610.
- 44- Kızılateş SÜ. Preterm Osteopenisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55 (3): 217.
- 45- Chan GM., Leeper L & Book LS. Effects of soy formulason mineral metabolism in term infants. *Amer. J. Dis. Child.* 1987; 141: 527-530.
- 46- Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, et al. Bone mineral metabolism in micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 147.
- 47- Abrams SA. Enteral feeding of the preterm infant: An update of recent findings. In: *Baillieres Clinical Pediatrics: Nutritional Support*, Ryan S(Ed), Bailliere Tindall, London 1997: 305.
- 48- Palacios J, Rodriguez S, Rodriguez JI. Intrauterine long bone growth in small for gestational age infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 304.
- 49- MizemCE, Uauy R, Waidelich D, et al. Effect of phosphorus supply on mineral balance at high calcium intakes in very low birth weight infants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 385.
- 50- Bronner F, Salle BL, Putet G, et al. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies (published erratum appears in *Am J Clin Nutr* 1993; 57(3) :451). *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 1037.

- 51-Litmanovitz I, Dolphin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; vol. 112, no 1.
- 52-Greer F. Osteopenia of prematurity. *Annu. Rev. Nutr.* 1994; 14: 169-85.
- 53- Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, Hall RT. Etiologic Actors of rickets in very low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* 1981; 98: 800-5.
- 54- Evans JR, Allen AC, Stinson DA, Hamilton DC, Brown BS, 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.
- 55- Koo WWK, Sherman R, Succop P, Oestreich AE, Tsang RC, et al. Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. *J. Bone Miner. Res.* 1988; 3:193-97.
- 56- Lindroth M, Westgren U, Laurin S. Rickets in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr. Scand* 1986; 75: 927-31.
- 57- Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birth weight infants. *Pediatr. Radiol* 1987; 17:56-58.
- 58- Masel JP, Tudehope D, Cartwright D, Cleghorn D. Osteopenia and rickets in the extremely low-birth-weight infants. *Australas. Radiol* 1982; 1: 83-96.
- 59- Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease. *J Pediatr* 2000; 137: 668-673.
- 60- Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Brooke OG. Hypercalcaemia in extremely low birth weight infants. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 1141-44.
- 61- Streichen JJ, Tsang RC, Greer FR, Ho M, Hug G. Elevated serum 1,25 dihydroxyvitamin D concentrations in rickets of very low-birth-weight infants. *J. Pediatr* 1981; 99: 293-98.
- 62- Cooke RJ. Rickets in a very low birth weight infant. *J. Pediatr. Gas-troenterol.* 1989; 9: 397-99.
- 63- Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG, Sheehan MB, Callenbach JC, et al. Rickets in very-low birth-weight infants. *J. Pediatr.* 1980; 96: 249-52.

- 64- Glass EJ, Hume R, Hendry GMA, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch. Dis. Child* 1982; 57: 373-76.
- 65- Walters EG, Murphy JF, Henry P, Gray OP, Helder D. Plasma alkaline phosphatase activity and its relation to rickets in pre-term infants. *Ann. Clin. Biochem.* 1986; 23: 652-56.
- 66- Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch. Dis. Child* 1989; 64: 902-9.
- 67- Senterre J, Putet G, Salle B, Rigo J. Effects of vitamin D and phosphorus supplementation on calcium retention in preterm infants fed banked human milk. *J. Pediatr* 1983 ; 103: 305-7.
- 68- 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; 31:181-85.
- 69- Chesncy RW, Hamstra AJ, DeLuca HF. Rickets of prematurity. Subnormal levels of serum 1,25-Dihydroxy-vitamin D. *Am. J. Dis. Child* 1981; 135: 34-37.
- 70- Koo WWK, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckely D, et al. Serum vitamin D metabolites in very low birth-weight infants with and without rickets and fractures. *J. Pediatr* 1989; 114: 1017-22.
- 71- Pertifor JM, Stein H, Herman A, Ross FP, Blumenfeld T, Mcodley G. Mineral homeostasis in very low birth weight infants fed either own mother's milk or pooled pasteurized preterm milk. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 1986; 5: 248-53.
- 72- Atkinson CA. Calcium and phosphorus needs of premature infants. *Nutrition* 1994; 10: 66.
- 73- Sharp MJ, Simmer K. Fracture and fortified breast mil in an extremely preterm infants. *J. pediatr. Child health*(2003) ; 39: 470-473.
- 74- Gürsoy T, Yurdakök M. Prematüre osteopenisi ve kantitatif ultrasonografi cihazı ile kemik ses hızının (SOS) değerlendirilmesi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2005; sayı 11.

- 75- Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995; 68: 169-74.
- 76- Altuncu E, Akman İ, Yurdakul Z, Özdoğan T, Solakoğlu M, Selim N, Bilgen H, Özek E, Bereket A. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* May 2007; 20(5): 401–405.
- 77- Rawlings DJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JCK, Smith JS, Robinson SJ. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1999; 80: F188–191.
- 78- Saggese G, Baroncelli GL, Bertelloni S. Puberty and bone development. Best practice and research. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 53–64.
- 79- Goldfrey K, Walker-Bone K, Robinsen S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birth weigh, maternal smoking, body composition and activitiy during pregnancy. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1694-1703.
- 80- Hellmeyer L, Ossendorf A, Ziller V, Tekesin I, Schmidt S, Hadji P. Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a longitudinal study. *Climacteric*. 2006 Dec; 9(6): 446-51.
- 81- Kurabayashi T, Nagata H, Takeyama N, Matsushita H, Tanaka K. Bone mineral density measurement in puerperal women as a predictor of persistent osteopenia. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27(2): 205-12.
- 82- Prentice A. (1994) Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 59 (Suppl), 477S–483S.
- 83- Aguado, F, Revilla M, Hernandez ER, Menendez, M., Cortez-Prieto, J., Villa, L. F. & Rico, H. Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 1016–1021.
- 84- Raman L, Rajalakshmi K, Krishnamachari KA, VR & Sastry, K. G. Effect of calcium supplementation on undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; 21: 466–469.
- 85- Specker B. Nutritional influences bone development from infancy through Toddler years. *J Nutr* 2004; 134: 691 S-695 S.

- 86-Fewtrell MS, Loh KL, Chomtho S, Kennedy K, Hawdon J, Khakoo A. Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants? *Acta Pædiatrica* ISSN 0803–5253.
- 87-Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, White MP. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2006; 148: 450–5.
- 88-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.
- 89-Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int* 2003; 14: 857–862.

EK 1 ETİK KURUL ONAM FORMU



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve
Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Sayı : B1041SM4060017-Per.2473

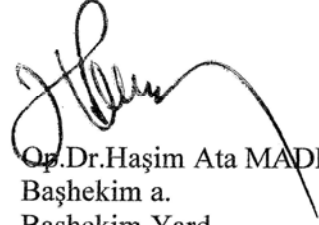
Ankara 04.03.2009

Konu :

Doç.Dr.Ayşegül ZENCİROĞLU
Neonatoloji Klinik Şefi

16/06/2006 tarihinde etik onay alan Dr. Ahmet Yağmur BAŞ' a ait "prematüre bebeklerde kantitatif ultrasonografi yöntemiyle preterm asteapenisinin belirlenmesi" isimli çalışmasının 5 yıl süreyle uzatılması ve çalışmaya Dr.Sara SÜRMELİ, Dr.Nurullah OKUMUŞ, Dr. Nihal DEMİREL, Dr.Mehmet Şah İPEK, Dr. Mustafa AYDIN ve Doç.Dr.Ayşegül ZENCİROĞLU' nun eklenmesine ilişkin Doç.Dr.Ayşegül ZENCİROĞLU' nun 14/10/2008 tarihli dilekçesi, Hastanemiz Etik Kurulunda 09/01/2009 tarihinde değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.


Op.Dr.Haşim Ata MADEN
Başhekim a.
Başhekim Yard.