



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYON YAŞI $\leq$ 32 HAFTA OLAN PRETERM YENİDOĞANLARDA İDRAR
FOSFOR ATILIMININ KEMİK MİNERAL EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE BİR
GÖSTERGE OLARAK KULLANILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aslı DUDAKLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elmas Zeynep İNCE

İSTANBUL- 2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYON YAŞI $\leq$ 32 HAFTA OLAN PRETERM YENİDOĞANLARDA İDRAR
FOSFOR ATILIMININ KEMİK MİNERAL EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİNDE BİR
GÖSTERGE OLARAK KULLANILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aslı DUDAKLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elmas Zeynep İNCE

İSTANBUL- 2022

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez sürecim boyunca bana yol gösteren, karşılaştığım her zorlukta büyük bir sabırla sorularımı dinleyip çözüme ulaşmamı sağlayan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce'ye,

Tez yazmanın zorluklarını neşesi ve motivasyonu ile kolaylaştıran DKDA ikiz eşim Mustafa başta olmak üzere asistanlığım boyunca tüm inişlerimde ve çıkışlarımda yanımda olan, bana pediatriyi sevdiren eş kıdemlerim Yasemin, Selin, Meryem, Simge, Serkan, Nergis, Safi, Kemale ve Büşra'ya

Bulunduğu her ortamı güzelleştiren Bahar'a, kriz yönetimindeki yol arkadaşım birtanecik Hülya'ya ve pediatriyi güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım değerli yenidoğan hemşirelerimiz Nevin ve Nuray ablalarım, bizi hiç kırmayan arşiv görevlimiz Harun abi'ye,

En güzel zamanlarımı hep birlikte geçirdiğim, daha çok anılar biriktireceğim Hazal, Kivanç ve Mert ve yardımı olmadan hiçbir işi tamamlayamadığım bebeklik arkadaşım Hakan'a,

İlkokul sıralarından bu günlere beraber geldiğim Cansu, Bengisu, S. Esen ve U. Esen'e

İlk adımlarımı attığım zamanlardan itibaren büyümeme tanıklık eden ve mesafeler ne olursa olsun her zaman yanımda olacağını bildiğim Özgür'e

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem ve babama, başımın tatlı belaları kardeşlerim Burcu ve Ethem'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Aslı Dudaklı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	<i>I</i>
KISALTMALAR	<i>V</i>
ŞEKİLLER LİSTESİ	<i>VIII</i>
TABLolar LİSTESİ	<i>IX</i>
ÖZET	<i>1</i>
ABSTRACT	<i>3</i>
1 GİRİŞ VE AMAÇ	<i>5</i>
2 GENEL BİLGİLER	<i>7</i>
2.1 YENİDOĞANLARDA KEMİK METABOLİZMASI	<i>7</i>
2.1.1 Yenidoğanların Sınıflandırılması.....	<i>7</i>
2.1.2 İntrauterin Dönemde Kemik Oluşumu.....	<i>7</i>
2.1.3 İntrauterin Dönemde Kemik Gelişimini Etkileyen Faktörler	<i>8</i>
2.1.4 Postnatal Dönemde Kemik Gelişimi ve Kemik Gelişimini Etkileyen Faktörler	<i>11</i>
2.2 PREMATÜRE OSTEOPENİSİ	<i>18</i>
2.2.1 Tanımlar	<i>19</i>
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	<i>21</i>
2.2.3 Klinik Bulgular	<i>22</i>

2.2.4	Tanısal Çalışmalar	22
2.2.5	Prematüre Osteopenisi Riski Olan Yenidoğanlarda Tarama ve Tedavi Önerileri....	29
2.2.6	Prematüre Osteopenisi Uzun Dönem Komplikasyonları	29
3	MATERYAL VE METOD	31
3.1	Çalışma Grubu	31
3.2	Hastaya Ait Bilgiler.....	31
3.3	Anneye Ait Bilgiler.....	31
3.4	Laboratuvar Bulguları ve Değerlendirilmesi	32
3.5	İstatiksel Analiz.....	32
3.6	Etik Kurul Onayı	33
4	BULGULAR.....	34
4.1	Demografik Özellikler	34
4.2	Perinatal ve Postnatal Değerlendirme	35
4.3	Hastaların Beslenme Özellikleri	37
4.4	Alkale Fosfataz Düzeyleri	38
4.5	Alkale Fosfataz Yüksekliği Görüldüğü Sırada Serum ve İdrar Elektrolitleri....	43
4.6	Alkale Fosfataz Yüksekliği Olan Hastalara Verilen Tedaviler	46
5	TARTIŞMA	49
6	SONUÇLAR.....	57

7	<i>KISITLILIKLAR.....</i>	59
8	<i>KAYNAKLAR.....</i>	60
9	<i>EKLER</i>	68
9.1	Ek-1: Hasta Takip Formu	68
9.2	Ek-2: Etik Kurul Onayı.....	71
9.3	Ek-3: Özgeçmiş.....	72

KISALTMALAR

AAP : “American Academy of Pediatrics”

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

AGA : “Appropriate for Gestational Age” Gestasyona uygun doğum ağırlıklı

ALP : Alkalen Fosfataz

ATP : Adenozin Trifosfat

BH : Büyüme hormonu

BPD : Bronkopulmoner displazi

Ca : Kalsiyum

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DDA : Düşük doğum ağırlıklı

DEXA : “Dual Energy X-Ray Absorptiometry”

DKDA: Dikoryonik diamniotik

ESPGHAN : “European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition”

GFR : Glomeruler filtrasyon hızı

GH : Gestasyon haftası

IGF-1 : “Insulin like growth factor-1” İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

İVK : İntraventriküler kanama

KMİ : Kemik mineral içeriği

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

MKDA: Monokoryonik diamniyotik

MKMA: Monokoryonik monoamniyotik

NEK : Nekrotizan enterokolit

LGA : “Large for Gestational Age” Gestasyona göre yüksek ağırlıklı

P : Fosfor

PDA : Patent duktus arteriyozus

PTH : Parathormon

PTHrP: “Parathormone Related Peptide”

RDS : Respiratuar distres sendromu

SGA : “Small for Gestational Age” Gestasyone göre düşük ağırlıklı

SOS : “Speed of Sound”

SPA : “Single Photon Absorptiometry”

TKDA: Trikoryonik diamniyotik

TKTA: Trikoryonik triamniyotik

Tm : Maksimum tübüler emilim

TPN : Total parenteral nütrisyon

Tp/GFR: Renal fosfor eşiği

TRP : Tubuler fosfor reabsorbsiyonu

TTN: “Transient tachypnea of the newborn” Yenidoğanın geçici taşipnesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fetüse besin transferinin hormonal kontrolü (PTH: parathormon, PTHrP: Paratiroid hormon ilişkili peptit)	10
Şekil 2. Tekil ve çoğul gebelik oranları (MKMA: monokoryonik monoamniyotik, MKDA: monokoryonik diamniyotik, DKDA: dikoryonik diamniyotik, TKDA: trikoryonik diamniyotik, TKTA: trikoryonik triamniyotik	35
Şekil 3. ALP yüksekliği görülen ve idrar parametreleri bakılan hastaların serum P, idrar P ve TRP açısından ilişkisi.....	45
Şekil 4. ALP yüksekliği görülen hastalara verilen tedaviler.....	46

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri.....	34
Tablo 2: Gestasyon haftasına göre intrauterin büyüme durumları.....	34
Tablo 3. Perinatal ve postnatal dönemde alınan tanılar.....	36
Tablo 4. Hastaların beslenme özellikleri.....	37
Tablo 5. Postnatal 1. gün değerlendirmeleri.....	38
Tablo 6. ALP yüksekliği görülen hastaların doğum ağırlığına, gestasyon haftasına ve intrauterin büyüme durumlarına göre dağılımı.....	40
Tablo 7. Hastaların beslenme özellikleri ve steroid kullanımı ile ALP yüksekliği görülmesi arasındaki ilişki.....	41
Tablo 8. Hastaların takipleri sırasında aldığı tanılar ile ALP yükseklikleri arasındaki ilişki.....	42
Tablo 9. ALP yüksekliği görüldüğü sırada serum P, idrar P ve TRP düzeyleri.....	44
Tablo 10. ALP yüksekliği anında görülen serum ve idrar biyokimya parametreleri.....	44
Tablo 11. Fosfor tedavisi sonrası ölçüm ortalamaları.....	47
Tablo 12. Fosfor tedavisi verilen hastaların osteopeni ile ilgili parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	48

ÖZET

Giriş: Prematüre osteopenisi raşitik değişiklikler olmadan kemik mineral içeriğinde azalma (osteopeni) ile karakterizedir. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile kemik mineralizasyonunun doğru olarak değerlendirilmesinin zorluğu, prematüre osteopenisinin etkili yönetimini zorlaştırır.

Amaç: Bu çalışmada gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan preterm yenidoğanlarda idrar fosfor atılımının kemik mineral eksikliğinin önlenmesinde bir gösterge olarak kullanılmasının uygun olup olmadığının ve idrar fosfor atılıma göre fosfor replasmanı yapılmış yenidoğanlarda kemik mineralizasyonu belirteçleri olan serum Ca, P, ALP düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Araç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak takip edilmiş, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan yenidoğanlar dahil edildi. Yatarak takip edildiği süre boyunca prematüre osteopenisi açısından riskli bulunan toplam 243 hasta dosyası incelendi. Metabolik hastalık tanısı alan, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olacak sistemik hastalığı, klinik olarak anlamlı patent duktus arteriozus (PDA) dışında ağır konjenital kalp hastalığı ve diğer konjenital anomalileri olan 68 hasta çalışmaya dahil edilmedi, toplam 175 hasta ile örneklem oluşturuldu. Perinatal ve postnatal tanılar ile birlikte hastaların parenteral ve enteral beslenme özellikleri, kullanılan ilaçlar kaydedildi. Takip edilen preterm yenidoğanlarının kaçında osteopeninin erken bulgusu olan ALP yüksekliği saptandığı, bu hastaların gestasyon haftası, enteral beslenmeye geçiş süreci, eşlik eden komorbiditeleri arasındaki ilişki, serum Ca, P, ALP, idrar Ca, P, kreatinin düzeyleri ile TRP oranları tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 175 hastanın %50,9'u (n=89) kız cinsiyette, %49,1'i (n=86) ise erkekti. Gestasyon haftası olup ortalama $30 (\pm 2)$ gün hafta olarak bulundu. Hastalarda en erken ALP yüksekliği görülen günün ortanca değeri 16. gün olarak bulundu. Takipleri boyunca ALP yüksekliği (≥ 450 IU) görülenler %50,9 (n=89) iken görülmeyenlerin oranı %49,1 (n=86) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ALP yüksekliği görüldüğü esnada bakılan serum P değerleri normal aralıkta olanlar %71,9 (n=64) iken düşük olanların oranı ise %28,1 (n=25) olarak

saptandı. Osteopeni bulguları geliştiği sırada serum P düzeyi normal olan hastaların %58,7'sinin (n=37) idrar P seviyesi 5 mg/dL'nin altında iken %41,3'ünün (n=26) idrar P'si 5 mg/dL ve üzerinde saptandı. Benzer şekilde bu hastalarda TRP %95 ve üzeri olanlar %54 (n=34) iken, TRP %95 altında olanlar %46 (n=29) olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrasında serum ALP değerlerinin düşüşü ile serum P ve idrar P değerlerinde yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001, p<0,01).

Sonuçlar: Sonuçlarımıza göre prematüre bebeklerde P eksikliğinin osteopeniye neden olan en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmekte olup çok özellikle ileri preterm bebeklerde sık kullanılan serum P düzeylerinin normal sınırlarda olması yanıltıcı olabileceği özellikle riskli gruptaki bebeklerde idrar P düzeyleri ile doğrulanması gerektiği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Prematüre osteopenisi, kemik mineralizasyonu, idrar fosforu, TRP

ABSTRACT

Introduction: Osteopenia of prematurity is characterized by decreased bone mineral content without showing signs of rickets. The exact evaluation of bone mineralisation with using only serum calcium and phosphorus levels is a challenge and this causes difficulty of management of osteopenia in premature infants.

Aim: In this study we aim to define the appropriate usage of urinary phosphate excretion as an indicator to prevent decreased bone mineralisation. We intend to show the relation between bone mineralisation indicators such as serum Ca, P and ALP in newborns who undergone phosphorus replacement treatment according to urinary phosphate excretion.

Material and Methods: In this retrospective study premature babies with gestational age under 32 weeks and who had been admitted to Newborn Intensive Care Unit of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Hospital Neonatology Department between January 2016 and December 2020 were included. Two hundred and forty-three patients files were investigated for osteopenia of prematurity. Sixty-eight patients who had diagnosed with metabolic diseases, kongenital heart disease except clinically unimportant PDA and any systemic illness that could cause impaired liver functions were excluded. The sample sized was formed with remaining 175 patients. The patients' diagnosis, the characteristics of parenteral/enteral feeding and medications were noted. These preterm babies who showed elevated ALP levels were evaluated for their gestational age, the beginning of the enteral feeding, the relations between comorbidities, laboratory values of serum Ca, P, ALP, urinary Ca, P levels and TRP before and after phosphorus treatment during their follow up period.

Results: One hundred and seventy-five patients included in this study whom 50,9% (n=89) was female, 49,1% (n=86) was male. Mean gestational age was found as 30 weeks and (± 2 days). Median day for the beginig of elevated ALP levels was found to me 16 th day. Eighty-nine (50,9 %) patients had shown ALP levels greater than 450 IU and 86 (49,1 %) patients' ALP levels remained in normal range during their follow up period. Serum P levels were normal in 71,9% (n=64) patients and lower than normal in 28,1% (n=25) when their ALP levels were elevated. The urinary phosphorus levels were found under 5 mg/dL in 58,7% and above 5 mg/dL in 41,3%

(n=26) of patients who showed first signs of osteopenia and had normal serum P levels. Fifty-four percent(n=34) of the patients had TRP level above 95% and 46% (n=29) of the patients had TRP level below 95% similar to findings of urinary P levels. When laboratory findings compared to before and after treatment values, the increase in serum and urinary P levels and decreased in ALP levels after phosphorus treatment were found to be statistically significant (p values respectively $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,01$).

Conclusions: The importance of phosphorus depletion in the pathogenesis of osteopenia of prematurity is well known. Our results showed that serum P levels were mostly in normal range and it can be misleading for detecting osteopenia especially in extremely premature babies. For this reason it is important to do verification with urinary P levels in babies with high risk for osteopenia of prematurity.

Keywords: Osteopenia of prematurity, bone mineralisation, urinary phosphorus, TRP

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Osteopeni ya da diğer adıyla metabolik kemik hastalığı, kemik mineral bileşenlerinde azalma ile karakterize olup preterm bebeklerde yaşamının ilk altı ve onuncu haftaları arasında görülür. Preterm yenidoğanlar intrauterin dönemdeki kemik mineralizasyonunu etkileyen destekten yoksundur (1).

Kemik mineral eksikliğinin etiyojisi multifaktöriyel olmakla birlikte başlıca etkenler arasında yetersiz besin takviyesi alımı (kalsiyum, fosfor, D vitamini), uzun süreli total parenteral nutrisyon kullanımı, immobilizasyon ve çeşitli ilaç etkileri olarak gösterilmiştir (2).

Kemik mineral eksikliği, derecesine göre klinik bulgu olmaksızın ya da raşitizm benzeri tablo ile karşımıza çıkabilir. Osteopeni tanısı ağırlıklı olarak laboratuvar tetkikleri ile konur. Biyokimyasal analizlerde düşük serum fosfor (P) ve yüksek alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin görülmesi durumunda metabolik kemik hastalığından şüphe edilir (3, 4). Preterm yenidoğanlarda ALP seviyesi yetişkin üst sınır değerinden 5 kat kadar daha yüksek olabilir (5).

Serum fosfor düzeyi de ALP ile birlikte güncel mineral durumunu gösteren belirteç olarak kullanılır ve yağsız vücut kitlesi gelişimi için önemlidir (3, 6). Hipofosfatemi durumunda dolaşımda 1-25 (OH) 2 vitamin D artışı sonucu intestinal kalsiyum (Ca) absorpsiyonu artar. Fosfor eksikliği, kemik rezorpsiyonunun artışına ve kemik oluşumunun azalmasına yol açar (7).

Düşük fosfor değerleri ve yüksek ALP düzeyleri birbirleri ile ilişkili olsa da yenidoğanlarda idrarda fosfor atılımındaki değişkenlik nedeni ile belirli bir ALP değerine göre sabit miktarda fosfor desteği verilmesi yeterli kemik mineralizasyonunun sağlanacağını garanti edememektedir (3, 8, 9).

Serum fosfor düzeyini belirlemede böbreklerden geri emilim önemli rol oynadığından pretermilerin renal adaptasyon süreci fosfat metabolizması ve kemik mineralizasyonu için çok kritiktir. Yenidoğan döneminde hızlı büyüme ve yetersiz fosfor desteği artmış fosfor reabsorpsiyonuna sebep olur (10). Serum fosfor düzeyini normal aralıkta tutabilmek için glomerüler filtrasyona uğrayan fosforun %98 kadarı böbreklerden geri emilebilir (5, 11, 12). Bu

sebeple yenidoğanlarda idrarda düşük fosfor atılımı serum fosfor düzeyleri normal aralıkta olsa dahi fosfor eksikliğine işaret edebilir.

İdrar fosfor atılımındaki artış yeterli ve uygun mineral desteği verildiğinin göstergelerinden biri olduğu için, idrar fosfor atılımını takip etmek özellikle preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar için faydalı olabilir (13, 14).

Bu çalışmada gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan preterm yenidoğanlarda idrar fosfor atılımının kemik mineral eksikliğinin önlenmesinde bir gösterge olarak kullanılmasının uygun olup olmadığının ve idrar fosfor atılıma göre fosfor replasmanı yapılmış yenidoğanlarda kemik mineralizasyonu belirteçleri olan serum Ca, P, ALP düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 YENİDOĞANLARDA KEMİK METABOLİZMASI

2.1.1 Yenidoğanların Sınıflandırılması

Yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin belirlenmesi, komplikasyonların ön görülebilmesi ve uygun tedavi planının yapılabilmesi amacıyla gestasyon yaşına ve doğum ağırlığına göre sınıflandırma yapmak önemlidir. Gestasyon yaşı son adet tarihinin ilk gününden itibaren doğuma kadar geçen süredir ve tamamlanmış hafta olarak ifade edilir.

Gestasyon haftasına göre sınıflamada <37 hafta (259 gün) preterm olarak kabul edilir. Aşırı derecede preterm <28 hafta, ileri derecede preterm 28 0/7-31 6/7, orta derecede preterm 32 0/7-33 6/7, geç preterm'ler ise 34 0/7-36 6/7 hafta arasındadır. Term yenidoğanlar 37 0/7-41 6/7 arasında olmakla birlikte haftasında göre erken term 37 0/7- 38 6/7, term 39 0/7-40 6/7, geç term 41 07/- 41 6/7 olarak ayrılmaktadır. Postterm bebekler ise 42 hafta ve üzeri olarak kabul edilir (15).

Doğum ağırlığına göre 1000 gram (g) altı bebekler aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), 1500 g altı bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 2500 g altındaki bebekler ise düşük doğum ağırlıklı (DDA) olarak tanımlanır. Normal doğum ağırlıklı bebekler 2500 g ile 4000 g arasında iken 4000 g üzeri ise makrozomi olarak adlandırılır (15).

Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre intrauterin büyüme eğrileri ile sınıflamada ise ağırlık persentili 10-90 arasında olanlar ağırlığı gestasyon yaşına uygun ("Appropriate for Gestational Age"-AGA), ağırlığı 10 persentilin altında olanlar gestasyon yaşına göre küçük ("Small for Gestational Age"-SGA), 90 persentilin üzerinde olanlar ise gestasyon yaşına göre büyük ("Large for Gestational Age"-LGA) olarak gruplara ayrılır (15).

2.1.2 İntrauterin Dönemde Kemik Oluşumu

Yenidoğanlarda primitif iskelet 6. gestasyon haftasından itibaren mezankimal hücrelerden oluşmaya başlar. Mezankimal hücrelerin en iç tabakasındaki kondrositler hipertrofiye olur ve perikondriyal hücreler kartilaj yapının çevresindeki kemik tabakayı oluşturabilmek için osteoblastlara farklılaşır. İskelet sistemi oluşumunun ilk aşaması bu osteoblastlardan organik

kemik matriksinin oluşması ile başlar ve embriyonik gelişimin 7-8. haftalarında iskelet sisteminin bütün kemikleri şekillenmiş olur. İkinci aşamada ise kalsiyum ve fosfor hidroksiapatit formunda kemiklerde birikerek kemik büyümesini gerçekleştirir (16). Bu süreç 24-37. gestasyon haftaları arasında katlanarak artar. Üçüncü trimesterde mineral birikiminin yaklaşık %80'ine ulaşılmış olur ve vücutta total 30-35 g kalsiyum (birikim hızı 120-160 mg/kg/gün) ile 10 g fosfor (birikim hızı 50-65 mg/kg/gün) bulunur (17-19). Potasyumdan sonra hücre içinde en çok bulunan elektrolit olan magnezyum (Mg) birikim hızı ise üçüncü trimesterin sonunda yaklaşık 2,5-3,4 mg/kg/gün'dür. Term bebekte total vücut magnezyumunun %60'ı kemiklerde bulunur (19).

Kemik gelişimi fetal hayatta endokondriyal ve intramembranöz yol olmak üzere iki farklı yol ile olur. Endokondriyal kemikleşmede osteoblastlar, osteoid matriksin birikimi ile kartilaj yapının yerini kemik dokuya bırakması yoluyla primer trabeküler yapıyı oluşturur. Bu kemikleşme bölgeleri üçüncü trimesterin sonlarına doğru iskelet yapısının uzun kemiklerinde görülmeye başlar. Buna karşın intramembranöz kemikleşme kartilaj öncüller olmadan osteoid birikimi ile oluşur. Kafatası kemikleri, maksilla ve mandibulanın oluşumunda yer alır.

Gestasyon yaşının ilerlemesiyle trabeküler kemik kalınlığı artar. Uzun kemiklerin yapısındaki kıkırdak doku büyüme, proliferasyon ve farklılaşma sonucunda büyüme plaklarını oluşturur ve son trimesterde uzun kemiklerin yaklaşık olarak haftalık 1,2 cm uzamasını sağlar.

2.1.3 İntrauterin Dönemde Kemik Gelişimini Etkileyen Faktörler

Fetal hayatta iskelet gelişimi birbiriyle ilişkili iki farklı süreç ile karakterize olup bunlardan biri fibröz mezankimal hücrelerin ve buna bağlı kıkırdak yapının proliferasyonu ile büyümenin indüklenmesi iken diğeri de progresif mineralizasyondur. Bu durum büyük ölçüde vasküler destek, yeterli besin ögesi alımı, çeşitli hormonlar (tiroid hormonu, büyüme hormonu [BH], pitiüter hormonlar, paratiroid hormon ilişkili peptit [PTHrP], insülin benzeri büyüme faktörleri [IGF-1,2]), sitokinler, vitaminler (A, C ve D), genetik ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilenmektedir (19, 20).

2.1.3.1 Plasentadan Kalsiyum Transportu

Plasentadan kalsiyum transportu büyük ölçüde fetüs tarafından kontrol edilir. Yüksek düzeyde fetal kalsiyum birikimini kolaylaştıran birçok faktör vardır. Plasental sinsityotrofoblastlarda görece düşük kalsiyum konsantrasyonunun olması, anneden diffüzyon yoluyla kalsiyum alımını hızlandırır. Adenozin trifosfat (ATP) bağımlı kalsiyum pompası kalsiyumu sinsityumun bazal yüzeyinden aktif transport ile fetüse doğru gönderir. Bu pompa fetal kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ana öğelerden biridir (19). Fetal kalsiyum düzeyi annenin kalsiyum düzeyinden yüksektir. Maternal:Fetal kalsiyum düzeyleri arasında 1:4 oranı vardır (21).

2.1.3.2 Hormonal Faktörler

Büyüme hormonu kondrosit proliferasyonunu hızlandırır ve lokal insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1) konsantrasyonunu artırır. IGF-1 otokrin/parakrin yollarla kondrogenezisi uyarır. BH ve IGF-1 eksikliği prenatal ve postnatal kemik büyümesini olumsuz etkiler.

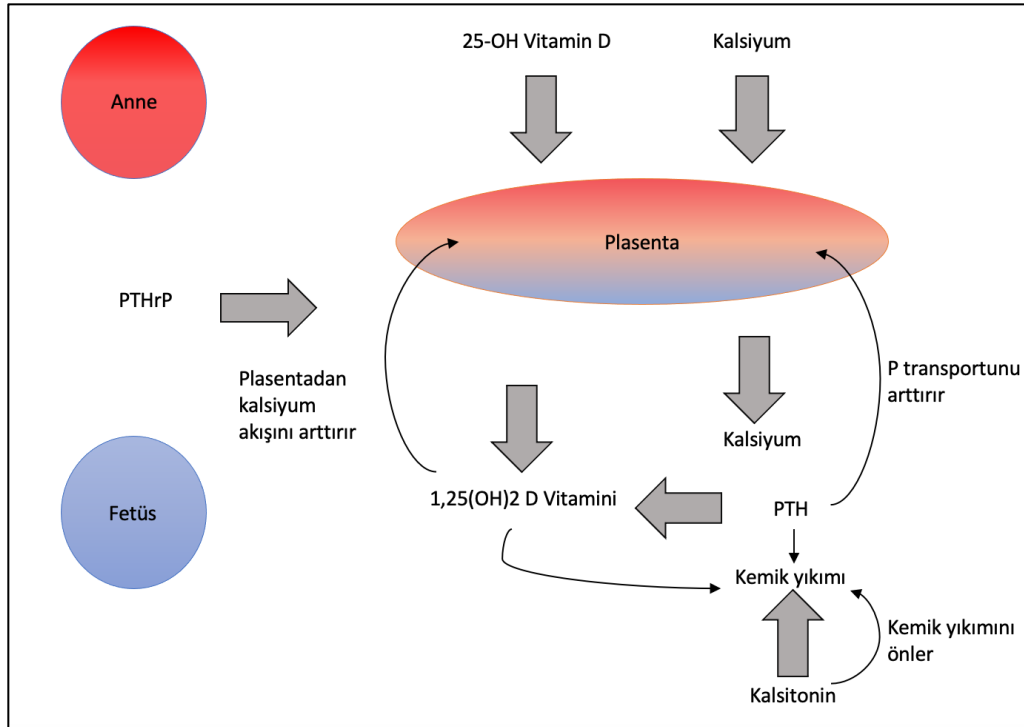
Kalsiyumun transplasental aktif transportu fetal parathormon (PTH) salınımını düzenler. D vitamini plasentadan 25-OH vitamin D olarak geçer ve PTH aracılığıyla 1-25 (OH) 2 vitamin D'ye dönüştürür. Fetal dolaşımdaki 1, 25 (OH) 2 vitamin D'nin ana kaynağı fetal böbrekler olup bir kısmı da anneden plasenta yoluyla transport edilir (22). Vitamin D hidroksilasyonu 24. gestasyon haftasından itibaren tam olarak işlevseldir ve preterm yenidoğanlar da 1-25 (OH) 2 vitamin D oluşturabilir (20). Spesifik reseptörler aracılığıyla 1-25 (OH) 2 vitamin D plasenta yüzeyindeki kalsiyum bağlayıcı protein sentezini arttırarak kalsiyum transferini kolaylaştırır. PTH aynı zamanda plasentadan fosfor transportunu artırır (19).

Paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP), hiperkalsemik faktör olarak da adlandırılır ve fetüste geniş dağılım alanına sahiptir. PTHrP'nin venöz ve arteriyel konsantrasyonu arasında farklılık olması plasentadan fetüse doğru PTHrP salgılandığını gösterir. Sinsityotrofoblastların bazal membranında bulunan kalsiyum pompası üzerinde stimulan etki göstererek plasental kalsiyum transportunu artırır. PTHrP fetüsün endokondral iskeletinin gelişiminde de önemli rol oynar. Fetal büyüme plaklarındaki kondrositlerin proliferasyonunu sağlarken bu hücrelerin hipertrofik

kondrositlere farklılaşmasını inhibe eder. Mineralizasyonu geciktirdiği düşünülen kartilaj spesifik proteoglikan birikimini arttırarak kemiklerin uzamasını sağlar (19, 20).

Fetüste görece hiperkalsemi olması nedeniyle kalsitonin konsantrasyonu fetal dolaşımda anneye göre daha yüksektir. Yüksek kalsitonin seviyeleri osteoklastların biyolojik aktivitelerini azaltarak PTH ve 1, 25 (OH)₂ vitamin D tarafından tetiklenen kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Bu sayede fetal iskelette mineralizasyonu artırır ve fetüsün büyümesine katkı sağlar. Kalsiyumun plasentadan aktif transportu, böbrekte bulunan PTH ve PTHrP reseptörleri, osteoklast aktivitelerinin düzenlemesi ile fetusun hiperkalsemik durumu korunmuş olur (Şekil 1).

Östrojenin kemik büyümesi üzerine anabolik etkisi vardır ve kemik mineralizasyonunu artırır. A vitamini eksikliği kondrosit farklılaşmasını etkileyerek kemik uzamasını inhibe eder. Gebeliğin son dönemlerinde A vitamini eksikliği olması kosta hipoplazisi, sternum füzyonunun oluşamaması gibi kraniyal ve aksiyel iskelet yapısında anormal değişikliklere neden olabilir (19).



Şekil 1. Fetüse besin transferinin hormonal kontrolü (PTH: parathormon, PTHrP: Paratiroid hormon ilişkili peptit)

2.1.3.3 Maternal ve Çevresel Faktörler

Annenin diyeti, yaşam tarzı gibi fiziksel alışkanlıklar ve çevresel faktörler fetal kemik büyümesini etkiler. Maternal D vitamini eksikliği, fetüste düşük D vitamini düzeyleri, düşük fetal kemik mineral yoğunluğu ve intrauterin dönemde uzun kemiklerin büyümesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Annenin yaşı (ergenlik), sigara kullanımı, multiparite öyküsü, gebeliğin son trimesterinde yoğun fiziksel aktivitede bulunması plasental ağırlıktan bağımsız olarak fetüste kemik mineral yoğunluğunun azalması ile sonuçlanır (19).

Yeterli bazal kalsiyum alımı olan bireylerde gebelikte kalsiyum desteği vermenin yenidoğanların kemik mineral yoğunluğuna etkisi olmadığı gösterilmiştir (23, 24). Fetal kalsiyum ihtiyacının plasentadan aktif transport ile karşılanması nedeni ile maternal kalsiyum seviyelerinden çok etkilenmemesi beklenebilir. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde günlük yeterli kalsiyum miktarını (1000g/gün, ergenler için 1300 g/gün) alabilen gebelere kalsiyum desteği verilmesi konusunda ek bir öneri bulunmamaktadır (25). Ancak anne ve bebeğin kemik gelişimini etkileyecek çoğul ve ergen gebelik gibi özel durumlarda kalsiyum desteği verilmesi tekrar gündeme gelmektedir (26).

2.1.4 Postnatal Dönemde Kemik Gelişimi ve Kemik Gelişimini Etkileyen Faktörler

Intrauterin dönemde kemik yapımı ön planda olup yüksek oranda kemik mineralizasyonu ile iskelet büyümesinin yanında kemik yoğunluğunda da artış görülür. Doğumdan sonra ise kemik metabolizması, kemik yapımı ve yeniden yapılanması ("remodelling") ile kemik formasyonu ve rezorbsiyonu şeklinde devamlı bir sürece dönüşür (16).

Doğum sonrasında preterm ve term yenidoğanlarda siklik kemik yapımı ve yeniden yapılandırılması sonucu kemik kortikal kalınlığı azalsa da kemiklerin sağlamlığı yaklaşık üç kat kadar artar. Postnatal ilk altı ay ve bir yıl arasında kemik iliğinin hacminin kortekse oranla daha hızlı genişlemesi nedeni ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) term yenidoğanların uzun kemiklerinde %30'a varabilen azalma gösterse de net kemik mineralizasyonunda artış görülür (19, 27). Bir yılın sonunda preterm bebekler kemik mineralizasyonunda kısmen de olsa term bebekleri yakalamış olur (28).

İlk olarak göbek kordonunun kesilmesiyle maternal östrojen maruziyetinde azalma ve plasentadan gelen kalsiyum ve fosfor desteğinin ortadan kalkmasına bağlı olarak PTH düzeylerinde artış görülür (29). Kandaki iyonize kalsiyum seviyeleri ortalama postnatal 16. saatte 1,0–1,2 mmol/L'ye kadar düşerken PTH seviyeleri 24-48 saat içerisinde birkaç kat artar (30). Ancak PTH seviyelerinin artmasına rağmen iyonize kalsiyum düşüklüğü bir süre daha devam eder. İlk 48 saatteki serum iyonize kalsiyum seviyeleri fetal hayata göre düşük olsa da yetişkinlere göre normal düzeydedir (31).

PTH seviyelerindeki yükselme osteoklastik aktiviteyi düzenleyerek uzun dönemde kalsiyum homeostazını sağlamaya yarar. Bunun yanında preterm yenidoğanlar maternal desteğin azalması ile görece yüksek kalsitonin seviyelerine rağmen yeterince hızlı PTH yanıtı oluşturamadıkları için hipokalsemi riski ile karşı karşıyadır (20). Kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik yapımı arasındaki bağlantı mekanizması tam anlaşılamamış olsa da PTH uyarısı ile gerçekleşen osteoklastik aktivitedeki artış yeni kemik yapımı ile karşılanmaktadır. Bunun sonucunda uzun kemiklerin gövdesindeki kalınlaşma postnatal dönemde gerçekleşen mineral kaybının önüne geçerek kemiklerin güçlenmesini sağlar (30).

Kalsiyumun kemiklerden salınımı dışında bağırsaklardan emilimi da önemlidir. Kalsiyumun bağırsaklardan emilimi, annenin D vitamini düzeyleri, kullanılan kalsiyum preparatlarının biyoyararlanım oranları ve sindirim sistemi elemanlarının fonksiyonları gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Bağırsaklardan kalsiyum emilimi hem pasif hem de D vitamini bağımlı aktif transport yollarıyla gerçekleşir. Preterm yenidoğanlarda bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin yetersiz olması, düşük mineral içerikli anne sütü ile henüz gelişimini tamamlayamamış olan sindirim sistemi ile ilişkilendirilir.

Fosfor kemikte hidroksiapatit formasyonu için gerekli bir anyondur. Fosfor emilimi jejunumdan olur ve diyet ile alıma bağlıdır. Fosfor miktarı kalsiyum emilimini ve birikimini düzenler. Diyetteki fosfor miktarının artması orantılı olarak kalsiyum birikiminin de artmasına neden olur. Birinin yüksek konsantrasyonu, diğerinin emilimini azaltır. (32).

Fosfor Emilimi, Ca/P oranı 1,6:1-1,8:1 olduğunda daha iyidir. Her iki mineralin de Emilimi postnatal yaş, alınan kalsiyum ve fosfor miktarı, laktoz, yağ ve D vitamini düzeylerinden etkilenebilmektedir. İntestinal fosfor Emilimi, D vitamininden 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 çoğunlukla proksimal tübüllerden geri emilir. Yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon hızı genel olarak düşük olduğu için renal fosfor atılımı da düşüktür (33).

Fosfat glomerüler filtrasyon ve tübüler fosfat transportuna etki eden PTH ve diğer faktörlerle düzenlenir. Yenidoğanlarda fosfor erişkinlerden fazladır. Düşük serum fosfor düzeyleri proksimal tübüllerde $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ oluşumunu hızlandırır ve fosforun bağırsaklardan Emilimini artırır. Hipofosfatemi durumunda kalsiyum ve fosfatın kemiklerden mobilizasyonunu da artar.

Fosforun yetersiz alımı da doğrudan fosfor düşüklüğüne neden olur ve hayatın ilk haftalarında buna bağlı hipofosfatemi görülebilir. Yetersiz fosfor alımının uzun sürmesi durumunda kemik döngüsü artar ve ALP seviyelerinde yükselme görülür. Birincil fosfor eksikliğinde normal ya da düşük PTH düzeyleri, normokalsemi ya da hipokalsemi, (PTH seviyelerinin azalmasına bağlı) artmış renal tübüler geri Emilim ile fosfor tüketiminde azalma görülür. Fosfor eksikliği doğrudan $1-25 (\text{OH})_2$ vitamin D'yi aktive ederek bağırsaklardan fosfor ve kalsiyum Emilimini artırır. Bunun son ucunda serum fosfor seviyeleri ile kalsiyum düzeyi de yükselir, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis riski oluşur (34).

Kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan Emilimi için postnatal D vitamini depolarının yeterli olması gereklidir. Doğumda yenidoğanın D vitamini depoları anneninki ile koreledir. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde annenin D vitamini depoları önemlidir. Annenin depoları yetersizse bebekte D vitamini eksikliği görülebilir (35).

Fiziksel aktivite kemik gelişiminde önemli rol oynar. Erişkinlerde ve çocuklarda mekanik uyaranlarla kemik ve eklem gelişiminin arttığı, inaktivitenin ise kemik rezorbsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. İntrauterin dönemde fetüs uterus duvarını tekmeleyerek mekanik stimülasyonları deneyimler. Ancak postnatal dönemde özellikle kuvözdeki preterm bebeklerde bu deneyim ortadan kalkar (36, 37). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan ağrı kesiciler ve stres

yaratmamak amacıyla bakım vericilerin taktik uyaranları azaltması da ile de bebeklerin aktivitesi azalabilir. İmmobilizasyona bağlı aktivite azalmasının da osteoklastları uyatarak kemik rezorbsiyonu ve üriner kalsiyum atılımını arttırdığı düşünülmektedir. Bunun yanında azalmış kas hareketleri nedeniyle kemik dokusu oluşumu yavaşlamaktadır (38). Yeterli mineral alımının sağlandığı durumda fiziksel aktivite kemik gelişimine yardımcı olacağı öne sürülmektedir (39).

Steroid, metilksantin ve diüretikler gibi pretermelerde sık kullanılanda ilaçlar da osteoklast aktivitesini arttırarak postnatal dönemde kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (40-42).

2.1.4.1 Yenidoğanların Mineral İhtiyaçları

Kemik dokunun sentezlenebilmesi için minerallerin de dahil olduğu substrat desteğinin sağlanması ön koşuldur. Kemik oluşumu için gerekli substrat ihtiyacını belirleyen iki faktör vardır. Bunlardan biri kemik uzamasının artmasını sağlamak iken diğeri de kesitsel olarak kemik kortikal kalınlığının artmasına yardımcı olmaktır.

Term yenidoğanlar üçüncü trimesterde mineral depolarının büyük bir kısmını doldurmuş olur ve postnatal dönemde yeterli substrat desteği ile normal büyümeyi gerçekleştirir. Buna karşılık pretermeler normal koşullarda hızlı büyüme ve mineral birikiminin olduğu aşamada doğdukları için osteomalazi riski ile karşı karşıyadır (43). Bu sebeple güçlendirici kullanılmadan anne sütüyle ya da term yenidoğanlar için hazırlanmış formül mamalar ile beslenen ÇDDA yenidoğanların %30-50 kadarında osteomalazi bulguları görülebilmektedir (44, 45). ÇDDA bebekler yeterli miktar ile beslense de ortalama günlük kalsiyum emilimi %70, fosfor emilimi %80 oranında olup intrauterin dönemdeki kalsiyum ve fosfor desteğinin üçte biri kadarı sağlanmaktadır (46). Yapılan çalışmalara göre <1500 g olan bebeklere anne sütü güçlendirici kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (26).

Kemik mineralizasyonunda eksikliği en çok görülen iki mineral kalsiyum ve fosfor olmakla birlikte D vitamini daha az oranda etkilidir. D vitamini desteği (400-1000 IU oral ya da 160-320 IU parenteral) maternal durum göz önünde bulundurularak hayatın ilk gününden itibaren sağlanabilir (27). D vitamini desteği farklı dozlarda denendiğinde, daha yüksek kemik mineral

içeriğine doğru bir eğilim, sadece daha yüksek serum fosfor ve kalsiyum düzeyleri varlığında gözlenmiştir. Raşitizmin radyolojik tanısı konduğu anda dolaşımda yeterli 1-25(OH)₂ D vitamini düzeyine sahip preterm bebeklerde, D vitamini desteği olmaksızın osteopeni spontan olarak iyileşebilir (47).

Magnezyum, çinko gibi diğer minerallerin eksikliğinin kemik gelişimindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.4.2 Parenteral Beslenme

Doğumdan sonra kalsiyum ve fosfor ihtiyacı, intrauterin dönemde kemik mineralizasyonu için gerekli miktarlara eş değerdir. Parenteral beslenme ile kalsiyum ve fosfor desteği vermek bu minerallerin çözünürlüğü az olması nedeniyle diğer minerallere göre daha zordur. Beslenme solüsyonunun ısısı, aminoasit ve glukoz konsantrasyonları, sıvının pH düzeyi, içeriğinde lipid olup olmamasına bağlı kalsiyum ve fosfor çözünürlüğü değişirken bu iki mineralin konsantrasyonu da birbirini etkilemektedir.

Parenteral nütrisyonunda kalsiyum inorganik tuz olarak bulunmakta iken fosfor inorganik sodyum tuzu, potasyum fosfat, sodyum-glukoz fosfat, ya da gliserolfosfat gibi suda çözünürlüğü daha iyi olan şekillerde bulunabilir. Bu solüsyonlara sistein eklemek sıvının pH düzeyini düşürerek kalsiyum ve fosfor çözünürlüğünü arttırabilir. Bütün bu faktörler nedeniyle pretermelerde yeterli kemik mineralizasyonunu sağlamak için gerekli fizyolojik düzeyde kalsiyum ve fosforu parenteral beslenme ile desteklemek mümkün değildir.

Doğum sonrası geçiş döneminde ÇDDA yenidoğanların birçoğu, normal kalsiyum ve fosfor düzeylerini koruma hedefi ile total ya da kısmi parenteral beslenme alırlar. Plasentadan kalsiyum desteğinin ani kesilmesi, immatür paratiroid bezinin geç PTH yanıtı oluşturması nedeni ile hayatın ilk birkaç gününde sıkça hipokalsemi ile karşılaşılabilir. Parenteral yolla kalsiyumun 50-75 mg/kg/gün kadar verilmesi pretermelerde hipokalsemi görülmesini önleyebilir.

Parenteral beslenen bebeklerin beslenme solüsyonlarına, elementer kalsiyumun 60-80 mg/kg/gün (1,5- 2 mmol/kg/gün), fosforun 48-60 mg/kg/gün (1,5-2 mmol/kg/gün) ilavesi önerilmektedir. Bu şekilde intrauterin mineralizasyon hızının yaklaşık %60-70'ine ulaşılabilir. Solüsyon içerisinde Ca/P oranı (mg/dL) ağırlık olarak 1,7, molar olarak 1,3 olduğunda kemik mineralizasyonunun optimal olduğu gösterilmiştir. Ancak yenidoğanlar molar oran olarak 0,8-1,5 değerlerini tolere edebilmektedir (48). Mineral ilavesi hayatın ilk saatlerinden itibaren yapılmalıdır. Ülkemizde parenteral solüsyonlara Ca ilavesi için sıklıkla %10'luk kalsiyum glukonat ampul, P ilavesi için ise Glycophos® (sodyum gliserofosfat pentahidrat) ampul veya potasyum fosfat ampul kullanılmaktadır. %10 Ca glukonat ampulün 1 mL'sinde 9 mg elementer Ca bulunmaktadır. Glycophos® ampulün 1 mL'sinde 1 mmol fosfor, 2 mmol sodyum, potasyum fosfat ampulün 1 mL'sinde ise 0,6 mmol fosfor, 1 mmol potasyum bulunmaktadır.

Parenteral olarak beslenen preterm bebeklerde kalsiyum intravenöz yolla verildiği için bağırsaklardan kalsitriol aktivasyonu ile emilimini hızlandırmaya gerek kalmaz. Bu sebeple az miktarda D vitaminine ihtiyaç duyulur. Yenidoğanlar 24. gestasyon haftasından itibaren D vitaminini aktif forma dönüştürebildikleri için genel olarak kabul edilmiş ve önerilen D vitamini dozu 400 IU/gündür (29).

2.1.4.3 Enteral Beslenme ve Anne Sütü Güçlendiricileri

İki haftadan daha fazla süre parenteral yolla beslenen ÇDDA pretermelerde mineral birikimi yetersizdir (49). Bu durum parenteral beslenme solüsyonlarının çözünürlük nedeniyle sınırlı mineral konsantrasyonu içermesinin bir sonucudur.

Yenidoğanlarda parenteral beslenmeden enteral beslenmeye geçişte serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini normal seviyede tutmak önemlidir. Ancak serum kalsiyum seviyesi, gerektiği durumlarda kemikten rezorbe edilerek normal sınırlarda tutulduğu için yeterli alımı göstermede uygun bir parametre değildir. Bu sebeple klinisyenlerin normal kalsiyum ve fosfor seviyelerinin yeterli kemik mineralizasyonunu garanti etmediğinin farkında olması gerekmektedir.

Kalsiyumun enteral alımı biyoyararlanım açısından birçok problem ile karşı karşıyadır. Kusma, çok miktarda gastrik aspirat, kabızlık ve abdominal distansiyon preterm bebeklerde görülen

yaygın sorunlardır ve bunların yanında gastrointestinal sistem mukozasının immatüritesi nedeni ile kalsiyumun bağırsaklardan emilimi azalır. Kalsiyum emilimi D vitamini düzeyleri, kalsiyum tuzların çözünülebilirliği ve alınan lipidin miktarı ile türüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca preterm bebeklerin D vitamini düzeyleri maternal D vitamin düzeyleri ile ilişkili olup gestasyon süresine de bağlıdır (32).

Enteral beslenen prematürenin günlük Ca ve P miktarlarına ilişkin AAP (American Academy of Pediatrics) önerisi 67-200 mg/kg/gün Ca, 40-127 mg/kg/gün P, ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition) önerisi ise 110-130 mg/kg/gün Ca, 55-80 mg/kg/gün P şeklindedir (50). Enteral beslenen bebeklerde serum P, ALP ve tübüler fosfor geri emilim (TRP) değerlerine göre ek P desteğinin gerekliliğine karar verilir (51). Tedavi ile serum P düzeyinin 6 mg/dL üzerinde olması hedeflenmelidir (27). Türkiye’de oral P desteği için fosfokalsiyum granül, Joulie solüsyonu ve nötral fosfat solüsyonundan yararlanılabilir. Fosfokalsiyum granülün 1 ölçeğinde 36 mg, Joulie solüsyonunun 1 mL’inde 30,4 mg, nötral fosfat solüsyonunun 1 mL’inde 20,8 mg fosfat bulunmaktadır. Fosfor tedavisinde günlük doz 3-4 doza bölünerek verilmelidir (52).

Preterm ve ÇDDA yenidoğanlarda mineral eksikliği için bir diğer önemli risk faktörü ise zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenmektir (33). Anne sütü içeriği (25- 35 mg/dL kalsiyum, 10-15 mg/dL fosfor) preterm bebeklerin kalsiyum ve fosfor gereksinimini karşılamakta yetersizdir. Formül sütler kalsiyum ve fosfor açısından daha zengin olsa da biyoyararlanımları anne sütünden farklıdır. Formül ile beslenen bebeklerde kalsiyum emilimi anne sütüne oranla daha az olup genellikle alınan miktarın %35 ile 60 kadarı arasında değişkenlik göstermektedir. Beslenmede anne sütü kullanımı desteklenmekte olup mineral ve protein açısından gerekli besin maddelerini sağlayabilmek için anne sütü güçlendirici kullanılması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan anne sütü güçlendiricilerinde yüksek oranda çözünebilen kalsiyum gliserofosfat bulunmakta olup kalsiyum birikimi günde ortalama 90 mg/kg’a ulaşabilmektedir (total alımın %88 kadarı). Ancak anne sütü zenginleştiriciler ile dahi preterm bebeklerin intrauterin dönemde 3. trimesterdeki mineral birikim hedefinin altında kalınmaktadır. Ayrıca anne sütüne yüksek oranda kalsiyum desteği katılması enteral beslenmenin tolere edilebilmesini etkilemekte olup yüksek fekal kalsiyum seviyeleri, uzamış gastrointestinal pasaj ve yağ emiliminde bozulma ile

ilişkilendirilmiştir. Bütün bu faktörler nektotizan enterekolit gelişiminde risk oluşturmaktadır (32).

Cochrane veritabanında yayınlanmış ileri derecede pretermilerin dahil edilmediği bir sistematik metaanalizde anne sütü güçlendiricilerinin kemik mineralizasyonuna olan etkisi gösterilememiştir (53). Ancak net bir sonuca ulaştıracak yeterli veri olmasa da 1500 g ya da 32. gestasyon haftasından önce doğan yenidoğanların anne sütü güçlendiricilerinden fayda göreceği konusunda fikir birliği sağlanmıştır (54). Ülkemizde sıklıkla anne sütü güçlendirici olarak NUTRICIA Aptamil™ Eoprotin kullanılmaktadır. Yüz mL anne sütü içerisine dört ölçek karıştırılarak hazırlandığında 91,4 mg/100 mL kalsiyum ile 52,2 mg/100mL fosfor içermektedir.

2.2 PREMATÜRE OSTEOPENİSİ

Preterm yenidoğanlar, kemik mineral içeriğinin düşük olması, depoların doldurulması ve kayıpların yerine konması için yeterli mineral alımının sağlanamaması nedeni ile kemik hastalıkları açısından riskli gruptadırlar. Kalsiyum ve fosfor eksikliği, iki mineral arasında dengenin sağlanamaması pretermelerde sık görülmekte ve kemik yapısının gelişiminde bozukluklara sebep olabilmektedir.

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gerçekleşen gelişmeler sayesinde orta ve ileri derecede pretermier ile ÇDDA bebeklerin yaşatılabilmesi, daha önceden gündemde olmayan çeşitli problemleri ortaya çıkarmıştır. Neonatal raşitizm, prematüre raşitizmi ya da metabolik kemik hastalığı olarak da adlandırılan prematüre osteopenisi, yenidoğan ünitelerinde sık olarak karşılaşılan problemlerden biridir. Prematüre osteopenisi raşitik değişiklikler olmadan kemik mineral içeriğinde azalma (osteopeni) ile karakterizedir. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile kemik mineralizasyonunun doğru olarak değerlendirilmesinin zorluğu, prematüre osteopenisinin etkili yönetimini zorlaştırır (51).

Prematüre osteopenisinin insidansı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 1000 gramın altındaki bebeklerde daha yüksek oranda prematüre osteopenisi görüldüğü tahmin edilmektedir (27, 55). Bununla birlikte beslenme stratejilerinin değişmesi, kalsiyum, fosfor

desteğinin arttırılması, erken enteral beslemeye başlanması ve mekanik ventilasyon boyunca paralizi uygulamasının azaltılmasının insidansı azalttığı düşünülmektedir (27).

Prematüre osteopenisinin sıklığı 1500 g altı bebeklerde %20-30, 1000 g altında ise %50-60 olarak bildirilmiştir (56, 57). Ancak terminolojideki farklılıklar ve genel kabul edilmiş tanı kriterleri olmaması nedeni ile prematüre osteopenisinin gerçek insidansı tam olarak belirlenememektedir. Bu durum göz önüne alınınca prematürite, düşük doğum ağırlığı, uzun süreli parenteral beslenme, mekanik uyaran eksikliği, diüretik ya da kortikosteroid kullanımı gibi kemik mineral gelişimini etkileyen risk faktörleri olan bebeklerin osteopeni açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir.

2.2.1 Tanımlar

2.2.1.1 Kemik Yoğunluğu

Fizikte yoğunluk Arşimet tarafından kütlenin hacme bölünmesi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik kullanımda ise ‘kemik yoğunluğu’ farklı bir anlama gelir. Kemik yoğunluğu, radyoaktif ışınların kemik dokusu tarafından zayıflatılma derecesini ifade eder ve iki boyutlu görsel üzerinden değerlendirilir. Kemik kütlesini hesaplamada en sık kullanılan kantitatif radyolojik yöntem Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometridir (DEXA). DEXA ölçümleri üç boyutlu yapıyı iki boyutlu projeksiyon haline getirerek yapılmaktadır. DEXA ile ölçüm yapılan kemiğin boyutu, hacmi ve fiziksel yoğunluğu belirlenebilmektedir (58). Ancak DEXA gibi dansitometrik yöntemlerle kantitatif ölçümler, kemik dansitesi gerçekte normal olan bir kemiğin boyutunun küçük olmasına bağlı yanlış ve düşük sonuçlar verebilir (38).

2.2.1.2 Osteomalazi ve Raşitizm

Osteomalazi, kemik döngüsünün gerçekleştiği periosteal ve endosteal bölgelerde yeni oluşan osteoidlerin mineralizasyonunda yetersizlik ile karakterizedir. Bu durum mineralize olmayan kemik matriksi birikimine yol açar. Kemik matriksinin ortalama mineral içeriği düşüktür ve kemikler yumuşaktır. Osteomalazinin büyüme çağındaki çocuklarda büyüme plaklarında da görülmesi ile raşitizm gelişir. Bu nedenle raşitizm büyüme plakları ve kıkırdak dokunun hatalı mineralizasyonu ve buna bağlı morfolojik sonuçlar olarak tanımlanır. Kafatası kemiklerinin ve

kostaların yumuşaması, göğüs duvarı ile uzun kemik deformiteleri (varus ve valgus deformiteleri) görülebilir. Kemik mineralizasyonundaki eksiklik kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriğinde (KMİ) azalmaya neden olur. Raşitizmin klasik radyolojik bulguları uzun kemiklerin büyüme plaklarında en iyi radius ve ulnanın distal uçlarında ya da diz çevresinde tibia ve femoral büyüme plaklarında epifizyal plaklarda genişleme, metafiz ve büyüme plakları arasındaki demarkasyon hattının silikleşme, kalsifikasyon alanında kaybolma şeklinde saptanabilir (30).

2.2.1.3 Osteopeni ve Osteoporoz

Osteopeni kemik kitlesinde azalma ile tanımlanır (yaklaşık kemiğin $\frac{1}{4}$ kadarının azalması) ve osteoporozun öncülüdür. Osteopenik kemik yapısında trabekül sayısında veya kalınlığında azalma ya da kemik korteks kalınlığında azalma görülür (30). Pediatrik hasta grubunda osteoporozu değerlendirirken sadece kemik mineral yoğunluğuna değil aynı zamanda kemik kitlesinin düşük olması (osteopeni) nedeni ile mekanik gerekliliklerin yerine getirilememesi ve minör travma sonucunda kırıkların görülmesi de dikkate alınmaktadır.

Osteomalazi, raşitizm ve osteopeni pretermelerde sık görülen kemik patolojileridir. Osteomalazi organik kemik dokusunun, raşitizm ise büyüme plağı kıkırdağının mineralizasyonunun bozuk olduğunu ifade eder (38, 59). Büyüme plakları açık olduğu sürece her iki durum hemen her zaman birlikte görülür. Osteomalazide kemik dansitesinin yanında (fiziksel ve bölgesel), kemik mineral içeriği de azalmıştır. Osteomalazi ve raşitizmin tanısı radyolojik olarak konur. Osteopeni ise kemik dokusu miktarının azalmasıdır . Osteopenik bir kemiğin yapısı incelendiğinde ya kemik trabekül sayı ve kalınlığının ya da kemik korteks kalınlığının azaldığı görülmüştür. Bu durum organik kemik matriksinin yetersiz depolanması veya artmış yıkımı sonucu oluşmaktadır. Osteomalazinin tersine kalsiyum ve fosforun organik kemik matriksine katılmasında sorun yoktur. Aynı zamanda büyüme plağı kıkırdağının mineralizasyonu da normaldir; dolayısıyla raşitizm bulgusu yoktur. Ancak osteomalazi gibi hem kemik mineral dansitesi hem de kemik mineral içeriği azalmıştır (38). Osteoporoz ise erişkinler için kullanılan bir terimdir ve bölgesel kemik mineral dansitesinin sağlıklı erişkinlerin ortalama değerinin -2.5 standart sapmanın altında

olduğunu belirtir (60). Osteoporoz terimi bebeklerde kullanılamaz. Bölgesel kemik dansitesi kemik büyüklüğüne bağlı olduğu için bu terimin yenidoğanlarda kullanılması durumunda tüm yenidoğan bebeklerin osteoporoz tanısı alması gerekir. Erken farkındalık ve uygun tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için bu tanımların ayrımının yapılabilmesi önem taşımaktadır.

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kemik mineral depolanması birçok prenatal faktörden etkilenebilir. 25 (OH) D vitamini, 1-alfa hidroksilaz aktivitesine sahip olan plasentada 1-25 (OH) 2 vitamin D'ye çevrilir ve fosforun plasentadan transportu sağlanır. Kronik plasental yetersizliğe bağlı intrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda plasentadan kalsiyum, fosfor transportu ve 1-25 (OH) 2 vitamin D'nin dönüşümünün azalması postnatal osteopeni oranlarındaki artışı açıklar. Preeklampsi ve koriyoamniyonitte de zayıf kemik mineralizasyonu görülebilir (51). Annenin ince yapılı olması, sigara içimi, diyetle düşük kalsiyum alımı, üçüncü trimesterde artmış fiziksel aktivite ve maternal D vitamini eksikliği, fetal kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyen diğer maternal faktörlerdir. Preeklampsi nedeniyle uzun süre maternal magnezyum tedavisi verilmesi magnezyumun, doğrudan Ca ile yarışarak osteoid dokunun kalsifikasyonunu inhibe etmesi nedeniyle kemik mineralizasyonunu bozabilir (19).

Erişkin osteoporozu ile ilişkili genler aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kemik hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Prematüre osteopenisi ile östrojen reseptör geninin timin-adenin tekrar polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (61).

Postnatal dönemle ilişkili risk faktörlerine bakıldığında ise metabolik kemik hastalığının gelişme oranının gestasyon yaşı ve doğum kilosu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında doğum kilosu 1000 g altında olan bebeklerin %50 kadarında foton absorptiometri yöntemiyle yapılan incelemelerde belirgin demineralizasyon saptanmıştır. Doğum kilosu 800 g altında olan bebeklerde daha yüksek oranlarda (yaklaşık %73) anormal radyolojik bulgular görülmüştür (62).

Bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı alan yenidoğanların 1 yaşına geldiğinde BPD tanısı olmayanlara oranla kemik mineralizasyonunun azaldığı gösterilmiş olup bu durum kronik

hastalık, uzamış sedasyon ve steroid kullanımı ile kalsiyum kaybına sebep olmasıyla açıklanabilir (33).

D vitamini eksikliği raşitizm sebebi olabilse de prematüre osteopenisinin primer sebebi değildir. D vitamini desteği tek başına osteopeni insidansını azaltmaz. Term bebeklerde azalmış kemik mineralizasyonu ile maternal düşük D vitamini durumu ilişkili olmakla birlikte, prematüre osteopenisi gelişiminde maternal D vitamini düzeylerinin etkisi net değildir (27).

2.2.3 Klinik Bulgular

Prematüre osteopenisi genelde postnatal 6-10. haftalara arasında görülür ve çok az sayıda hastada klinik bulgu verir. Belirgin raşitizm bulguları ya da kırık oluşana dek asemptomatik seyredebilir. Anne sütü güçlendiricileri ve yüksek mineral içerikli preterm formüllerin kullanımı yaygınlaşmadan önce ÇDDA yenidoğanlarda %10-32 oranında kemik kırıkları rapor edilmiştir (51).

Prematüre osteopenisi düşük tartı alımı, büyüme yetersizliği, solunum zorluğu ve aşırı göğüs duvarı kompliyansı nedeniyle ventilatör desteğinden ayrılamama gibi durumlarla ortaya çıkabilir. Klasik raşitizm bulguları ise büyüme yetersizliği, frontal "bossing", kraniyotabes, raşitik tesbih ve büyüme plaklarının tutulumuyla epifizyal plakların genişlemesidir. Bebeğe dokunmakla ağrı olması kırık bulgusu olabilir (19).

2.2.4 Tanısal Çalışmalar

Amerikan Pediatri Akademisi rehberlerine göre hayatın ilk bir iki haftasında prematüre osteopenisi görülmesi beklenmediği için risk faktörü olan yenidoğanların 4-6. haftadan itibaren taranması gerekmektedir. Tanı ve tarama testleri olarak serum alkale fosfat (ALP), serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P), parathormon (PTH), tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TRP), 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır. Birçok merkez bu tetkikleri farklı kombinasyonlar şeklinde uygulamaktadır. Amerika Birleşik Devlet’inde üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda serum ALP

düzeyi ilk basamak tarama testi olarak kullanılmaya başlanmış olup anormal değerler saptanması sonrasında ikincil tetkikler olarak Ca, P, TRP, PTH ve 25 (OH) vitamin D değerleri kontrol edilmektedir (63). Birleşik Krallık'ta ikinci ve üçüncü düzey 36 yenidoğan yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmada, serum ALP, Ca, P düzeyleri haftalık ya da iki haftada bir olmak üzere kontrol edilmiştir. Ek olarak bazı ünitelerde TRP gibi idrar belirteçleri, X-ray gibi görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılmıştır (64). Prematüre osteopenisini taramada belli başlı öneriler belirtilmiş olup farklı kliniklerde mevcut imkan ve deneyimler doğrultusunda farklı uygulamalar da yapılabilmektedir (64).

2.2.4.1 Biyokimyasal Parametreler

2.2.4.1.1 Serum Alkalen Fosfataz Düzeyi

ALP birçok organdan sentezlenen glikoprotein yapıda bir enzim olup hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilen ilk enzimlerden biridir. Jel elektroforezi gibi ayırıştırma tekniklerinin kullanılmaya başlanması ile 1960'lı yıllarda ALP'nin moleküler yüküne göre birçok izoenzimden oluştuğu gösterilmiştir. Çalışmalar sonucunda ALP izoenzimlerinin kemik, karaciğer, bağırsak, böbrek ve plasenta kaynaklı olduğu ortaya çıkmıştır (65). Laboratuvar testlerinde genellikle dokuya spesifik olmayan ALP ölçülmektedir ancak yenidoğanlarda ölçülen ALP'nin %90 kadarının kemik kaynaklı olduğu ve kemik döngüsünü yansıttığı için aktif büyüme dönemlerinde yükseldiği gösterilmiştir (51, 66). Eğer bir karaciğer patolojisi yoksa dolaşımdaki ALP'nin çoğu kemik kaynaklı olduğundan kemik izoenziminin ölçülmesine gerek yoktur.

Bütün yenidoğanlarda postnatal ilk 2-3 haftada ALP yükselmesi görülür. Mineral desteğinin yetersiz alımının olduğu durumlarda bu yükseklik daha fazladır (67).

Yapılan güncel çalışmalar prematüre osteopenisi ve ALP düzeylerindeki yükselmenin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiş olsa da bu çalışmalarda ALP için farklı eşik değerler saptanmıştır. İlk zamanlarda erişkin normal düzeylerinin 4-5 katı sınır değer kabul edilse de sonradan ALP düzeyi ortalama 350-400 IU/L civarında da ÇDDA yenidoğanlarda radyolojik olarak kemik demineralizasyon bulgularına rastlandığı gösterilmiştir (68-70).

Yenidoğanlarda osteopeniyi saptayabilmek için kullanılacak potansiyel biyokimyasal belirtecin mineral eksikliği ya da hızlı büyüme gibi durumlarda görülen anormal kemik aktivitesini yansıtabilmesi gerekmektedir. Kemik mineral eksikliğinde ALP'nin yükseldiği bilinse de preterm yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda ALP düzeyleri ile ilgili değişken sonuçlar elde edilmesi nedeniyle ALP'nin prematüre osteopenisini taramada tek başına bir belirteç olarak kullanılması tartışmalıdır. Ancak tartışmalara rağmen neredeyse her merkezde bakılabilmesi ve seyrinin kolay takip edilebilmesi nedeni ile ALP sıklıkla yenidoğanlarda prematüre osteopenisi taramasında kullanılmaktadır.

2.2.4.1.2 Serum Kalsiyum Düzeyi

Prematüre osteopenisinde serum kalsiyum düzeyi genellikle normaldir. Kemiklerden kalsiyum kaybına rağmen serum düzeyleri normal seyredebildiği için yenidoğanlarda kemik mineralizasyonunu değerlendirmede tek başına serum kalsiyum düzeyinin ölçülmesi faydalı değildir (51, 71). Ancak hipokalsemi yetersiz kalsiyum alımı, kalsiyum emiliminde azalma ya da idrarla kaybını düşündürürken, hiperkalsemi görülmesi ihtiyaçtan fazla kalsiyum verilmesi (hiperkalsiüri ile eşlik etmesiyle) veya hipofosfatemiye bağlı (artmış 1-25 (OH) 2 vitamin D'ye bağlı) artmış kemik döngüsüne işaret edebilir. Bu sebeple serum kalsiyum düzeyinin diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte kullanılması hastanın mineral ihtiyaçlarının belirlenmesinde yardımcıdır (34).

2.2.4.1.3 Serum Fosfor Düzeyi

Sebat eden düşük fosfor düzeyi yetersiz mineral alımının işareti olup, gelişmekte olan prematüre osteopenisinin habercisi olabilir (49, 71). Sadece serum fosfor düzeyinin düşük olmasının duyarlılığı düşük, özgüllüğü ise yüksektir. Düşük kemik mineral dansitesini ve yetersiz alımı tanımlayabilmeye, düşük serum fosfor düzeyinin yüksek serum ALP düzeyi ile birlikteliği %100 sensitif, %70 spesifiktir. Sonuç olarak düşük serum fosfor düzeyinin, tek başına kemik mineral eksikliği olan yenidoğanları tanımlamak için sensitivitesi yeterli değildir; ALP ile kombine olarak kullanılması sensitivitesini anlamlı derecede yükseltir (66).

2.2.4.1.4 PTH ve D Vitamini Düzeyleri

Preterm yenidoğanlarda serum PTH, serum 25-OH vitamin D ve 1-25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri hayatın ilk ayı boyunca artış gösterir. Postnatal ilk altı haftada D vitamini desteğine rağmen, bakılan düzeyler annenin D vitamini durumu ile ilişkilidir. D vitamini ile desteklenen ADDA bebeklerde osteopeni hormonal durumla ilişkili değildir. Serum D vitamini düzeyleri, prematüre osteopenisinin radyografik görüntüleri, kemik mineral içeriğinin doğrudan ölçümü veya fosfor düzeyleriyle iyi korele değildir (51).

2.2.4.2 İdrar Analizleri

2.2.4.2.1 İdrarla Fosfor Atılımı ve Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu

Preterm yenidoğanlarda P emilimi Ca emiliminden daha iyi olup, düzeyi büyük oranda diyetle alımına bağlıdır. Emilim çoğunlukla jejunumda gerçekleşir. Serum P düzeyinin azalması, böbrekteki 1 α -hidroksilaz aktivitesini arttırarak, 1-25 OH vitamin D oluşumuna ve bağırsaklardan P emiliminin sağlanmasına neden olmaktadır (14).

Böbrekler, P dengesinin esas düzenleyicisi olup, plazmadaki fosforun %90'ı glomerüllerden süzülürken, ultrafiltratın %85'i geri emilmektedir (14). İdrarda atılan fosfat miktarı filtre edilen ile tübüllerden geri emilen fosforun farkı ile bulunur. Böbrek tübüllerinden filtre edilen fosfor miktarı plazma fosforu ile glomerüler filtrasyon hızına (GFR) bağlıdır. Tübüler geri emilim fosforun böbrek tübül epitelinden aktif taşınmasına bağlıdır ve bu taşıyıcıların doygunluğa ulaşması ile maksimum tübüler geri emilim hızı (Tm) bulunur. Fosforun neredeyse tamamının geri emilerek atılımının sıfıra yakın olduğu plazma fosfor seviyesi alt sınırı ile tübüllerden geri emilimi sağlayan aktif taşıma sistemlerinin tamamının doygunluğa eriştiği bir üst sınırı vardır. Plazma fosfor seviyesinin bu üst sınıra ulaştığında filtre edilmeye devam edilen fosforun böbrek tübüllerinden atılımı gerçekleşir. Bu iki değer arasındaki durumlarda GFR'deki küçük artışlar nefronlara ulaştırılan fosfor miktarının da artmasına neden olur. Teorik olarak filtre edilen fosfor miktarının artması ile idrarda atılan fosfor oranı da yükselecek ve hipofosfatemiyeye neden olacaktır. Ancak GFR fosfat atılımının tek düzenleyicisi değildir ve tübüler geri emilim miktarı filtre edilen

fosfor miktarı ile paralellik göstermektedir. Tübüler geri emilim ve GFR arasındaki bu ilişkiye glomerülo-tubuler denge denir (11).

Preterm yenidoğanlarda postnatal yaşın ilerlemesi ile GFR de kademeli olarak artar. Aynı erişkinlerde olduğu gibi maksimum tübüler geri emilim miktarı GFR'deki değişikliklerden doğrudan etkilenmektedir. Bu iki faktör plazma fosfor seviyelerinin kontrolünde önemli rol oynar. Plazma fosfor konsantrasyonunun yenidoğan döneminden itibaren ergenliğin sonuna kadar azalma gösterdiği uzun süredir bilinmektedir. Erişkinlerde fosforun tübüler geri emiliminin plazma fosfor düzeyi 2,17-4,34 mg/dL (0,7-1,4 mmol/L) arasında olduğunda gerçekleştiği gösterilmiştir (72). Gestasyon yaşları 28-34 hafta arasındaki bebeklerin postnatal 9. ve 42. günlerinde yapılan incelemeleri içeren bir çalışmada idrarla fosfor atılımının gerçekleştiği plazma fosfor değerlerinin 5,4-7,6 mg/dL (1,75-2,45 mmol/L) olduğu gösterilmiştir (11). Pretermelerde fizyolojik olarak yüksek plazma fosfor düzeyleri sayesinde kemik rezorbsiyonunun baskılandığı ve kemik yapımının artarak yeterli kemik büyümesinin gerçekleştiği düşünülmektedir (73).

Yapılmış olan geniş çaplı bir kohort çalışmasında ise preterm bebeklerin fetal kemik mineral birikim hızına ulaşabilmesi için idrarda kalsiyum ve fosfor atılımının 1-2 mmol/L (3-6,2 mg/dL) olması ve idrarla atılımın bu düzeyde tutulması gerektiği gösterilmiştir. Bu çalışmada diyetteki kalsiyum ve fosfor alımı belirli aralıklarla bakılan idrar kalsiyum ve fosfor atılımına göre düzenlenmiş ve kemik mineral birikim hızı 'Single Photon Absorptiometry (SPA)' yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu sayede preterm bebeklerde yeterli kalsiyum ve fosfor desteği verilebilmesi için bu minerallerin idrarda atılımlarına bakmanın kolay ve değerli bir yöntem olduğu gündeme gelmiştir (14).

ÇDDA bebekler ile gestasyon haftası 26-31 hafta arasında olan pretermeler fosfor eksikliğine bağlı görülebilen osteopeni, raşitizm ve kemik kırıkları açısından daha büyük risk altındadır (73). Bu bebeklerde renal fosfor eşik konsantrasyonu (Tp/GFR) çocuk ve erişkinlere oranla daha yüksektir (74). Yapılan ilk çalışmalarda renal fosfor atılımı sadece normal (2 mmol/L- 6,1 mg/dL) ya da yüksek serum fosfor düzeyleri durumunda gerçekleştiği gösterildiğinden ÇDDA ve 26-31 GH arasında doğan bebeklerde uygun fosfatüri seviyelerini sağlayacak fosfor desteği verilmesi önerilmektedir (14). Ancak daha sonra yapılan çalışmalara göre aşırı derecede preterm

yenidoğanlar çok daha düşük renal fosfor eşik değerine sahip olduğu ve düşük serum fosfor seviyelerinde bile idrarda fosfor atılımı görülebildiği saptanmıştır (75).

ÇDDA yenidoğanlarda idrar fosforuna göre mineral desteği verilmesi ile idrarla fosfor atılımında artış olması, idrar fosforunun yeterli mineral desteği verilmesinde kullanışlı bir belirteç olduğunun göstergesidir (13, 14).

Yapılan bir başka çalışmada hipofosfatürinin ÇDDA bebeklerde fosfat eksikliğinin ve buna bağlı prematüre osteopenisinin erken dönem bulgusu olarak kullanılabileceği sonucuna varılmış olup bu sayede geç kalınmadan yeterli mineral desteği sağlanarak prematüre osteopenisi riskinin azaltılabileceği ön görülmüştür (76).

Fosfor plazmada Ca gibi bağlanmadığı için böbrek tübüler reabsorbsiyon yüzdesi, P desteğinin yeterliliği konusunda yol gösterici kabul edilmektedir. Tübüler fosfor reabsorbsiyon (TRP) aralığı normalde %78-91 olarak kabul edilmiş olup, %95'in üzerindeki oran P desteğinin yetersiz olduğunu gösteren önemli bir belirteçtir (64).

Tübüler fosfor reabsorbsiyonu $[1 - (\text{idrar fosfor} / \text{idrar kreatinin} \times \text{serum kreatinin} / \text{serum fosfor})] \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır.

TRP, PTH ile birlikte değerlendirildiğinde de Ca ve P eksikliklerini birbirinden ayırmaya yardımcı olur. Düşük P düzeyi ve yüksek TRP yetersiz fosfor alımına işaret eder. Fosfor desteği verilirken tedaviye yanıt ve tedavi seyrinin belirlenmesinde TRP kontrolü faydalı olabilir.

TRP'nin düşük, PTH'nın yüksek olduğu durumlar hiperparatiroidizme bağlı kalsiyum eksikliğini gösterir. Bu durumda yükselmiş olan PTH'yı baskılamak için Ca desteği verilmesi gerekmektedir (77).

2.2.4.2.2 İdrar Kalsiyum ve Fosforun Kreatine Oranlanması

İdrarda kalsiyum ve fosforun kreatine oranlanması, idrar hacminden kaynaklanan değişiklikleri düzeltmeye yardımcı olur. Pretermelerde idrar kalsiyum kreatin oranının 95. persentil değeri 1,35 mg/mg'dır ve postnatal yaş ile bu oran ters orantılıdır. İdrar fosfor kreatin oranının 95. persentil

değeri ise 73,16'dır ve gestasyon haftası arttıkça stabil kalır (78). Üriner oranlar çoğunlukla beslenmeyle ilişkili olduğundan, bu oranlarla ilgili standart referans aralıklarının kullanımı sınırlıdır. Üriner oranların doğrudan kemik mineral içeriği ölçümlerinin yerini tutabilecek güvenilir parametreler olduğu gösterilememiştir (51).

2.2.4.3 Görüntüleme Yöntemleri

2.2.4.3.1 Röntgen

İnce kemikler, kemik yoğunluğunda azalma, iyileşmekte olan kemik kırıkları röntgen ile tespit edilebilir. Ancak standart grafide bu değişikliklerin görülebilmesi için KMY'nin %20-30 oranında azalmış olması gerekmektedir. Kişisel değerlendirmeler nedeni ile sonuçlar değişkenlik gösterse de göğüs grafileri kosta kırıklarını, el bilek veya diz grafileri (6-8 hafta civarında çekilen) belirgin raşitizm bulgularını gösterebilmektedir ve bu nedenle pratikte sıkça kullanılmaktadır. Grafileri değerlendirirken kırıkların genellikle lineer tarzda olduğu bilinmeli ve grafiler dikkatle incelenmelidir (44).

2.2.4.3.2 "Dual Energy X-Ray Absorptiometry " (DEXA)

DEXA, kemik ölçümü için kullanılan standart bir yöntemdir. Dakikalar içinde tüm vücut taranabilir ve radyasyona maruziyet minimaldir. Buradan elde edilen bilgiler term ve preterm bebekler için kullanılabilir (79). Ancak yorumlanması bazen zor olabilmekte ve cihazın büyüklüğü nedeniyle DEXA yatak başı uygulanamamaktadır. Metabolik kemik hastalığı açısından risk taşıyan, çok küçük ve hasta olan bebeklerin transportu ise her zaman uygun olmayabilir (49). Bu sebeplerden dolayı kullanımı kısıtlıdır ve rutin uygulama mevcut koşullarda pek mümkün gözükmemektedir.

2.2.4.3.3 Kantitatif Ultrasonografi

Kantitatif ultrasonografi yatak başı değerlendirmenin yapılabildiği basit, ucuz ve noninvaziv bir yöntem olarak görülmektedir. KMY ve kemik yapısı ile ilgili ölçümleri verir. Cihazlar, "broadband ultrasound attenuation" ya da "speed of sound" (SOS) ölçümüne uygun tasarlanmıştır.

Genellikle ölçümler tibiadan yapılır. Term ve preterm bebekler için referans aralıkları vardır (51). Ancak cihazların ulaşılabilirliği sınırlı olduğu için taramada kullanımı açısından net veriler bulunmamaktadır.

2.2.5 Prematüre Osteopenisi Riski Olan Yenidoğanlarda Tarama ve Tedavi Önerileri

Prematüre osteopenisi ile ilgili yapılan derlemeler sonucunda elde edilen sonuçlara göre doğum tartısı 1500 g altında, gestasyon haftası ≤ 28 hafta, 4 haftadan uzun süren total parenteral nütrisyon ihtiyacı olan, diüretik ve steroid tedavisi alan yenidoğanların kemik hastalıkları açısından taranması önerilmektedir.

Taramada haftalık serum Ca, P, ALP seviyeleri bakılmalı, fosfor 5,6 mg/dL altında ve ALP > 500 IU/L olan bebeklerde üriner tübüler fosfor reabsorpsiyonu hesaplanmalıdır. TRP > %95 olanlara tedavi olarak fosfor desteği verilmeli, tedavi süresince fosfor düzeylerinde artış olmuyor, ALP seviyeleri yükselmeye devam ediyor ise tedaviye ergokalsiferol ya da al fakalsidiol eklenmesi düşünülmelidir (51).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre sadece anne sütü, anne sütü ve formül ya da sadece formül süt ile beslenen yenidoğanlar günde 1000 mL'den az D vitamini ile güçlendirilmiş süt alıyor ise en az günlük 400 IU vitamin D replasmanı kullanılmalıdır. Tarama testlerinde anormallik olması durumunda D vitamini dozunun günde 600 IU'ye kadar çıkılabileceği belirtilmiştir.

2.2.6 Prematüre Osteopenisi Uzun Dönem Komplikasyonları

Prematüre osteopenisi tanısı alan yenidoğanların kemik mineralizasyonu bakımından miadında doğan yaşitlarını ne zaman yakaladığına dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Çeşitli çalışmalarda ÇDDA bebeklerin kemik mineral dansitesinin düzeltilmiş 6 ay ile 2 yaş arasında term bebeklerle aynı düzeylere geldiği gösterilmiştir (80-82)

Total kemik kitlesi üzerindeki potansiyel uzun dönem etkilerine rağmen, prematüre osteopenisi ya da diğer adıyla metabolik kemik hastalığı kendiliğinden düzelebiliyor gibi görülmektedir. Ancak prematüre osteopenisinin önlenmesi ve tedavisi ile solunum desteği gereksiniminde azalma, lineer büyümede artma, kemik kırıklarını önleme ve bütün bu faktörler ile yoğun bakımda yatış süresinin kısalabilmesi nedeni ile bu durumu erken tanımak ve gerekli müdahaleleri uygun şekilde yapmak önemlidir.

3 MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak takip edilmiş, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta olan yenidoğanlar dahil edildi. Yapılan literatür taramasında üzerinde çalışılacak yöntemlere ilişkin yüzde ölçüm değerleri baz alınarak 0,3 etki büyüklüğü, %90 güç ve 0,05 hata payı ile G-POWER programı kullanılarak bulunan toplam minimum örneklem büyüklüğü $n=112$ olarak hesaplandı. Yatarak takip edildiği süre boyunca prematüre osteopenisi açısından riskli bulunan toplam 243 hasta dosyası incelendi. Metabolik hastalık tanısı alan, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olacak sistemik hastalığı, klinik olarak anlamlı patent duktus arteriozus (PDA) dışında ağır konjenital kalp hastalığı ve diğer konjenital anomalileri olan 68 hasta çalışmaya dahil edilmedi, toplam 175 hasta ile örneklem oluşturuldu.

3.2 Hastaya Ait Bilgiler

Hastaya ait veriler ve laboratuvar sonuçlarına servis takip dosyası ve hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastaların gestasyon haftası, cinsiyeti, doğum tartısı, haftasına göre doğum ağırlığı (AGA, LGA, SGA), çoğul gebelik durumu, takibinde aldığı tanılar (respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, indirekt hiperbilirubinemi, intraventriküler kanama, hipotiroidi, renal hastalıklar, sepsis, PDA, BPD, prematüre retinopatisi ve diğer komorbiditeler), TPN alıp almadığı, TPN aldıysa süresi, tam enteral beslenmeye (150-160 cc/kg/g) geçiş zamanı, enteral beslenmede kullanılan ürün (anne sütü/preterm formül), verilmiş olan kalsiyum, fosfor ve D vitamini desteği, varsa loop diüretigi ve steroid kullanma durumu, takibinde ALP yüksekliği görülüp görülmemesi, serum ALP, Ca (albümin değerine göre düzeltilmiş), P düzeyleri ile böbrek fonksiyon belirteçleri değerlendirme formlarına kaydedildi (Ek-1).

3.3 Anneye Ait Bilgiler

Anneye ait bilgiler Neonatoloji Bilim Dalı yatan hasta takip dosyalarının anamnez formlarından elde edildi. Gebelik sırasında gelişebilecek gestasyonel diyabet, preeklampsi, polihidroamniyos, oligohidroamniyos, plasenta patolojileri, servikal yetersizlik gibi tanılar kayıt altına alındı. Gebelik öncesi mevcut olan komorbiditeler, akraba evliliği, gebelikte sigara kullanımı not edildi.

3.4 Laboratuvar Bulguları ve Değerlendirilmesi

Prematüre osteopenisi ile ilgili literatürler temel alınarak ALP düzeyi 450 IU/L üzeri yüksek kabul edildi (83-85). Kliniğimizin rutin uygulaması, ALP yüksekliği saptanan hastalarda serum fosfor düzeylerini kontrol ederek serum fosfor düzeyi yenidoğan sınır değerine göre düşük olanlara uygun IV ya da oral fosfor desteği başlanması, serum fosfor düzeyi normal (3,9-7,7 mg/dL) olan hastalardan spot idrarda fosfor, kalsiyum ve kreatinin değerlerinin gönderilmesidir. Bakılan idrar değerlerine göre idrar fosfor değerinin 5 mg/dL ve altında saptanması durumunda fosfor, üzerinde olması durumunda D vitamini desteği başlanır. Başlangıçta serum fosforu düzeyi normal aralıkta olan hastaların tedavi süresi de yine idrar fosfor değerlerine göre yapılmaktadır. Bu çalışmada hastaların tetkik ve tedavilerinin takibi dosyalardan geriye dönük olarak taranmıştır.

Takip edilen preterm yenidoğanlarının kaçında osteopeninin erken bulgusu olan ALP yüksekliği saptandığı, bu hastaların gestasyon haftası, enteral beslenmeye geçiş süreci, eşlik eden komorbiditeleri arasındaki ilişki, serum Ca, P, ALP, idrar Ca, P, kreatinin düzeyleri ile TRP oranları tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirildi.

Alkalen fosfataz yüksekliği olan hastalara verilen tedavi (P desteği/ D vitamini) ile ALP seyri, TRP değişiklikleri ve buna bağlı tedavi süreleri arasındaki ilişki incelendi. İdrarda P atılımına göre tedavi başlama ve sonlandırma kararının uygunluğu ve kullanılabilirliği araştırıldı.

3.5 İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile; kategorik veriler ise sayı ve yüzdelerle birlikte sunuldu. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin değerlendirmesinde normal dağılıma uyan değişkenlerin değerlendirmesinde bağımsız ve bağımlı gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenlerde Mann Whitney U ve bağımsız değişkenlerde Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Bahsi geçen analizler SPSS-21 paket programı kullanılarak, analiz sonuçları $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeyleri ile karşılaştırılarak yorumlandı.

3.6 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.12.2019 tarihinde gerekli onaylar alındı (Dosya no: 2021/90319) (Ek-2).



4 BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya katılan 175 hastanın %50,9'u (n=89) kız , %49,1'i (n=86) ise erkekti. Gestasyon haftası 23+3/7 ile 32 + 0/7 arasında değişmekte olup ortalama 30 ± 2 hafta olarak bulundu. Doğum tartısı 460 g ile 2280 g arasında değişmekte olup ortalama 1272 ± 423 g olarak saptandı. Hastaların yenidoğan yoğun bakım yatış süresi 12 gün ile 159 gün arasında değişmekte olup ortalama $44,6 \pm 24$ gün bulundu. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri

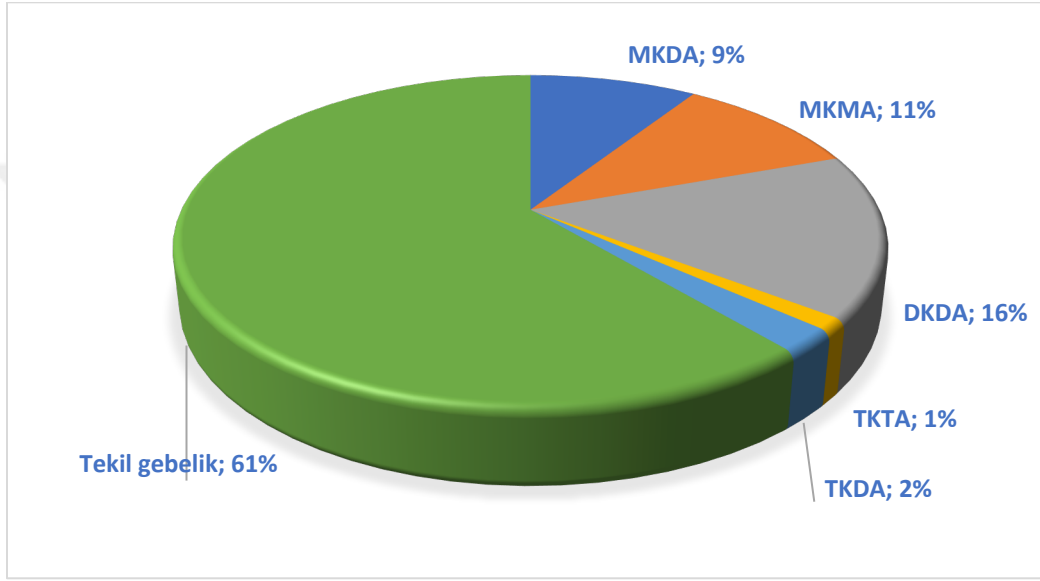
	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Maks</i>
<i>Gestasyon Haftası</i>	30±2	23 +3/7-32+0/7
<i>Doğum Tartısı (g)</i>	1272±423	460-2280
<i>Yenidoğan Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)</i>	44,6±24,0	12-159

Çalışmaya dahil edilen pretermilerin %66,8'si (n=117) AGA, %22,3'ü (n=39) simetrik SGA, %4,6'sı (n=8) asimetrik SGA, %6,3'ü (n=11) LGA olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Gestasyon haftalarına göre intrauterin büyüme durumları

	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
<i>AGA</i>	117	66,8
<i>Simetrik SGA</i>	39	22,3
<i>Asimetrik SGA</i>	8	4,6
<i>LGA</i>	11	6,3

Çalışmaya katılan hastalarda görülen çoğul gebelik oranlarına bakıldığında %9,1(n=16) hasta monokoryonik diamniyotik (MKDA) ikiz, %10,3'ü (n=18) monokoryonik monoamniyotik (MKMA) ikiz, %16'sı (n=28) dikoryonik diamniyotik (DKDA) ikiz, %1,1'i (n=2) trikoryonik triamniyotik (TKTA) üçüz, %2,3'ü (n=4) trikoryonik diamniyotik (TKDA) üçüz olarak belirlendi. Tekil gebelik oranı ise %61,1'i (n=107) olarak saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Tekil ve çoğul gebelik oranları (MKMA: monokoryonik monoamniyotik, MKDA: monokoryonik diamniyotik, DKDA: dikoryonik diamniyotik, TKDA: trikoryonik diamniyotik, TKTA: trikoryonik triamniyotik)

4.2 Perinatal ve Postnatal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların annelerinin antenatal dönemde yapılan izlemleri boyunca %7,4 'ü (n=13) gestasyonel diyabetes mellitus, %8,6'sı (n=15) koryoamniyonit, %26,3'ü (n=46) preeklampsi, %7,4'ü (n=13) polihidroamniyos, %12,6'sı (n=22) oligohidroamniyos, %3,4'ü (n=6) servikal yetersizlik tanısı almışken %12'sinde (n=21) plasental patolojiler saptandı.

Postnatal dönemde yatış süreleri boyunca hastaların %65,1'i (n=114) respiratuvar distres sendromu (RDS), %29,1'i (n=51) yenidoğanın geçici taşipnesi (TTN), %40'ı (n=70) NEK, %33,7'si (n=59)

intraventriküler kanama (İVK), %28,6'sı (n=50) klinik olarak anlamlı ve medikal tedavi gerektiren PDA, %64'ü (n=112) klinik ve kanıtlanmış sepsis, %29,7'si (n=52) steroid kullanma ihtiyacı olan BPD, %19,4'ü (n=34) hipotiroidi tanıları ile izlenmişti ve %96'sında (n=168) fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemi olduğu saptandı. Hastaların sadece üç tanesinde (%1,7) "loop" diüretigi kullanma ihtiyacı görüldü. Hastaların perinatal ve postnatal tanıları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Perinatal ve postnatal dönemdeki tanılar

	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
<i>Annelerin Tanıları</i>		
<i>Gestasyonel Diyabetes Mellitus</i>	13	7,4
<i>Koryoamniyonit</i>	15	8,6
<i>Preeklampsi</i>	46	26,3
<i>Polihidroamniyos</i>	13	7,4
<i>Oligohidroamniyos</i>	22	12,6
<i>Servikal Yetersizlik</i>	6	3,4
<i>Plasental Patolojiler</i>	21	12
<i>Bebeklerin Tanıları</i>		
<i>RDS</i>	114	65,1
<i>TTN</i>	51	29,1
<i>NEK</i>	70	40
<i>İVK</i>	59	33,7
<i>PDA</i>	50	28,6
<i>Sepsis</i>	112	64
<i>BPD</i>	52	29,7
<i>Hipotiroidi</i>	34	19,4
<i>İndirekt Hiperbilirubinemi</i>	168	96

4.3 Hastaların Beslenme Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların %82,3'ünün (n=144) total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenme gereksinimleri olurken %17,7'si (n=31) hiç TPN alma ihtiyacı duymamıştı. Sadece TPN ile beslenen gün değeri 1 ile 30 gün arasında değişmekte olup ortalama değer 4 gün olarak bulundu. Hazırlanan TPN solüsyonlarının içine eklenen İV kalsiyum değeri 30 ile 75 mg/kg arasında değişmekte olup ortalama değer 30 mg/kg iken İV fosfor değeri 18 ile 54mg/kg arasında değişmekte olup ortalama değer 20 mg/kg olarak saptandı.

Hastaların tam enteral beslenmeye (150-160 mL/kg/gün) başlangıç günü değeri en erken 5, en geç 47 gün olmakla birlikte ortalama değeri 12 gün olarak tespit edildi. Yatış süreleri boyunca NEK tanısı ile takip edilmiş olan 70 hastanın tam enteral beslenmeye geçiş günü ortalama değeri 18 gün olup NEK tanısı almamış olan hastaların tam enteral beslenmeye geçiş günü ortalama değeri 9 gün olarak saptandı. NEK tanısı alan hastaların, diğer hastalara oranla daha geç tam enteral beslenmeye geçmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,01$).

Takipleri süresince hastaların %92'si (n=161) enteral beslenme ürünü olarak anne sütü ile, %8'i (n=14) formül süt ile beslenmişti. Anne sütü ile beslenenlerin %94,4'ünde (n=152) anne sütü güçlendirici kullanılmıştı. Anne sütü ile beslenmekte olan hastaların beslenmesine anne sütü destekleyici eklenmeye başlanan gün 3 ile 43 gün arasında değişmekte olup ortalama değer 9 gün olarak bulundu. Hastaların beslenme özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların beslenme özellikleri

	<i>Ortanca</i>	<i>Min-Maks</i>
<i>Sadece TPN Aldığı Süre (gün)</i>	4	1-30
<i>İV Kalsiyum (mg/kg)</i>	30	30-75
<i>İV Fosfor (mg/kg)</i>	20	18-54
<i>Tam Enteral Başlangıç Günü</i>	12	5-47
<i>Anne Sütü Destekleyici Başlanan Gün</i>	9	3-43

4.4 Alkalen Fosfataz Düzeyleri

Hastaların postnatal 1. günlerinde bakılan ALP düzeyleri 49 ile 461 U/L arasında değişmekle birlikte ortalama değeri $186,2 \pm 69$ U/L olarak sonuçlandı. Eş zamanlı bakılan serum düzeltilmiş Ca değeri en düşük 6,56 mg/dL, en yüksek 11,4 mg/dL ortalama $9,4 \pm 1,4$ mg/dL iken serum fosfor değeri en düşük 1,1 mg/dL, en yüksek 8,7 mg/dL ve ortalama $4,9 \pm 1,4$ mg/dL olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Postnatal 1. gün değendirmeleri

	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Maks</i>
<i>Postnatal 1. Gün ALP Değerleri</i>		
<i>(U/L)</i>	186,2±69	49-461
<i>Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)</i>	9,4±1,4	6,5-11,4
<i>Fosfor (mg/dL)</i>	4,9±1,4	1,0-8,7

Hastalarda en erken ALP yüksekliği görülen gün 3. gün en geç 60. gün, ALP yüksekliği görülen günün ortanca değeri de 16. gün olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen 32 gestasyon haftası ve altında olan yenidoğanlarda takipleri boyunca ALP yüksekliği (≥ 450 IU) görülenler %50,9 (n=89) iken görülmeyenlerin oranı %49,1 (n=86) olarak saptandı.

ALP yüksekliği görülen hastalar intrauterin büyüme durumlarına göre gruplandırıldığında, %56,1'inin (n=50) AGA, %37,1'inin (n=33) SGA, %6,8'inin (n=6) LGA olduğu belirlendi.

Hastalar intrauterin büyüme durumlarına göre değerlendirildiğinde 117 AGA hastanın %42,7'sinde (n=50), 11 LGA hastanın %54,5'inde (n=6), 47 SGA hastanın ise %70,2'sinde (n=33) izlemi sırasında ALP yüksekliği görüldüğü saptandı. Gestasyon haftasına göre küçük bebeklerde ALP yüksekliğinin AGA ve LGA bebeklere oranla daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p=0,006$, $p<0,01$) (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen bütün bebekler doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde 54 ADDA bebeğin %87'sinde (n= 47), 64 ÇDDA bebeğin %43,1'inde (n=28) ve 56 DDA bebeğin %25'inde (n=14) ALP yüksekliği olduğu saptandı. İzlemi sırasında ALP yüksekliği görülen 89 hastanın doğum ağırlığına göre dağılımına bakıldığında ise hastaların %52,8'i (n=47) ADDA, %31,5'i (n=28) ÇDDA ve %15,7'si DDA olarak belirlendi. Bebeklerin doğum ağırlığı azaldıkça ALP yüksekliği görülme oranının artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,01$) (Tablo 6).

Tablo 6. ALP yüksekliği görülen hastaların doğum ağırlığına, gestasyon haftasına ve intrauterin büyüme durumlarına göre dağılımı

		<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>	<i>p</i>
<i>ALP Yüksekliği görülen hastalar</i>	ADDA	47/54	52,8	0,006*
	ÇDDA	28/64	31,5	
	DDA	14/56	15,7	
	<28 GH	27/30	90	0,001*
	28 0/7-32 GH	62/145	42,7	
	AGA	50/117	42,7	0,001*
	SGA	33/47	70,2	
	LGA	6/11	54,5	

Kruskal Wallis Testi *** $p<0,001$**

Hastalar gestasyon haftasına göre incelendiğinde 28 GH altında olan 30 aşırı derecede preterm bebeğin %90'ında (n=27), 28 0/7- 32 0/7 GH arasında olan 145 ileri derecede pretermin %42,7'sinde (n=62) ALP yüksekliği olduğu saptandı. Gestasyon haftası düştükçe ALP yüksekliği görülme oranının artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,01$) (Tablo 6).

Alkalen fosfataz yüksekliği görülen hastaların %58,4'ü erkek (n=52), %41,6'sı ise kız (n=37) olarak saptandı. Erkek bebeklerde ALP yüksekliğinin kız bebeklere oranla daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$, $p<0,05$).

İzlemleri süresince TPN ihtiyacı olan 144 hastanın %59,7'sinde (n=86), hiç TPN ihtiyacı olmamış olan 31 bebeğin de %9,7'sinde (n=3) ALP yüksekliği görüldüğü tespit edildi. Sadece TPN alma süresi uzadıkça hastalarda ALP yüksekliği görülme oranının arttığı belirlendi. Total parenteral beslenme alan hastalarda ALP yüksekliğinin görülme oranının TPN almayan hastalara göre daha yüksek olması ile, sadece TPN ile beslenme süresi uzadıkça ALP yüksekliği görülme oranının artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$, $p<0,01$).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri boyunca enteral beslenmesinde anne sütü kullanılan 161 hastanın %50,9'unda (n=82), preterm formül süt kullanılan 14 bebeğin %50'sinde (n=7) ALP yüksekliği görüldüğü saptandı. Anne sütü alan 161 hastanın %86,9 'unda (n=152) anne sütü destekleyici kullanılmış olup sadece 9 hastada kullanılmamıştı. Enteral beslenmesinde anne sütü ya da formül süt kullanılan bebekler arasında ALP yüksekliği görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1$, $p>0,05$). Anne sütü ile beslenmekte iken anne sütü destekleyicisi katılmamış 9 bebeğin gestasyon haftası 32 0/7 olup örneklem küçüklüğü nedeni ile ayrıca analiz edilmedi (Tablo 7).

Takip ve tedavileri süresince kortikosteroid kullanma ihtiyacı olan 46 yenidoğanın %78,3'ünde (n=36) ALP yüksekliği görülürken, %21,7'sinde (n=10) görülmediği saptandı. Kortikosteroid kullanımı olmayan 129 bebeğin ise %41,1'inde (n=53) ALP yüksekliği gözlenirken, %58,9'unda (n=76) ALP yüksekliği tespit edilmedi. İzlemi boyunca kortikosteroid kullanımı olan bebeklerde kemik mineral eksikliği bulgusu olan ALP yüksekliğinin kortikosteroid ihtiyacı olmayanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,01$) (Tablo 7).

Takipleri sırasında NEK tanısı alan 70 bebeğin %70'inde (n=49) ALP yüksekliği saptanmışken, NEK tanısı almayan 105 bebeğin %38,1'inde ALP yüksekliği görüldü. Nekrotizan enterokolit tanısı ile takip edilen hastalarda NEK tanısı almayanlara göre daha yüksek oranda osteopeni bulgusu olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,01$). Bu durumun NEK tanısı alan hastaların daha uzun süre TPN ile beslenmesi ve tam enteral beslenmeye geçişlerinin daha geç olması ile açıklanabileceği düşünüldü. Hastaların komorbiditeleri ile ALP yüksekliği görülmeleri arasındaki anlamlı ilişkiler Tablo 8'de özetlenmiştir. RDS, TTN, hiperbilirubinemi, hipotiroidi ve ROP tanıları ile ALP yüksekliği görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 7. Hastaların beslenme özellikleri ve steroid kullanımı ile ALP yüksekliği görülmesi arasındaki ilişki

		<i>ALP yüksekliği görülen % (n)</i>	<i>ALP yüksekliği görülmeven % (n)</i>	<i>p</i>
TPN	+	%59,7 (n=86)	%40,3 (n=58)	0,001*
	-	%9,7 (n=3)	%90,3 (n=28)	
Anne sütü	+	%50,9 (n=82)	%49,1 (n=79)	1**
Preterm formül	+	%50 (n=7)	%50 (n=7)	
Kotrikosteroid	+	%78,3 (n=36)	%21,7 (n=10)	0,001*
	-	%41,1 (n=53)	%58,9 (n=76)	

Ki-Kare Testi * $p < 0,01$, ** $p > 0,05$

Tablo 8. Hastaların takipleri sırasında aldığı tanılar ile ALP yükseklikleri arasındaki ilişki

<i>Eşlik eden hastalık</i>		<i>ALP yüksekliği görülen</i> <i>% (n)</i>	<i>ALP yüksekliği görülmeyen</i> <i>% (n)</i>	<i>p</i>
NEK	+ (n=70)	%70 (n=49)	%30 (n=21)	0,001*
	_ (n=105)	%38,1 (n=40)	%61,9 (n=65)	
İVK	+ (n=59)	%64,4 (n=38)	%35,6 (n=21)	0,011**
	_ (n=116)	%44 (n=51)	%56 (n=65)	
PDA	+ (n=50)	%66 (n=33)	%34 (n=17)	0,011**
	_ (n=125)	%44,8 (n=56)	%55,2 (n=69)	
Sepsis	+ (n=112)	%58,9 (n=66)	%41,1 (n=46)	0,004*
	_ (n=63)	%36,5 (n=23)	%63,5 (n=40)	
BPD	+ (n=53)	%73,6 (n=39)	%26,4 (n=14)	0,001*
	_ (n=122)	%41 (n=50)	%59 (n=72)	

Ki-Kare Testi * $p<0,01$, ** $p<0,05$

4.5 Alkalen Fosfataz Yüksekliği Görüldüğü Sırada Serum ve İdrar Elektrolitleri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ALP yüksekliği görüldüğü esnada bakılan serum P değerleri normal aralıkta olanlar %71,9 (n=64) iken düşük olanların oranı ise %28,1 (n=25) olarak saptandı.

ALP yüksekliği görülen 89 hastanın %79,8'ine (n=71) ALP yüksekliği anında idrarda kalsiyum, fosfor, kreatinin ve TRP bakılabilmişken, %20,2'sine (n=18) ALP yüksekliği anında idrar parametreleri bakılamadığı belirlendi.

ALP yüksekliği görüldüğü sırada hastaların idrar fosforu ve TRP değerleri incelendiğinde %59,2'sinde (n=42) idrar fosfor değeri 5 mg/dL altında iken, %40,8'inde (n=29) 5 mg/dL ve üstünde olarak bulunmuş olup %54,9'unda (n=39) TRP %95 ve üzerinde, %45,1'inde (n=32) %95'in altında olarak hesaplandı. Osteopeninin ilk bulgusu olarak kabul edilen ALP yüksekliği görüldüğü sırada serum P, idrar P ve TRP değerlerinin durumu Tablo 9'da özetlenmiştir.

Hastalarda ALP yüksekliği görüldüğü sırada bakılan serum düzeltilmiş kalsiyum değeri 7 ile 13 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama düzeltilmiş kalsiyum değeri $10,1 \pm 1$ mg/dL olarak saptandı. Bunun yanında serum fosfor değeri 2 ile 8,8 mg/dL arasında değişmekte olup ortalaması $5,1 \pm 1,3$ mg/dL bulundu.

Serum fosfor değerleri ile eş zamanlı bakılan idrar fosforu değeri 0,02 ile 195 mg/dL arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalama $17,2 \pm 35$ mg/dL olarak sonuçlandı. Serum kreatinin, serum fosfor, idrar kreatinin ve idrar fosfor değerleri kullanılarak bakılan TRP %637,1 ile 99,9 arasında değişmekte olup ortalama $75,7 \pm 88,2$ bulundu (Tablo 10).

Tablo 9.ALP yüksekliği görüldüğü sırada serum P, idrar P, TRP düzeyleri

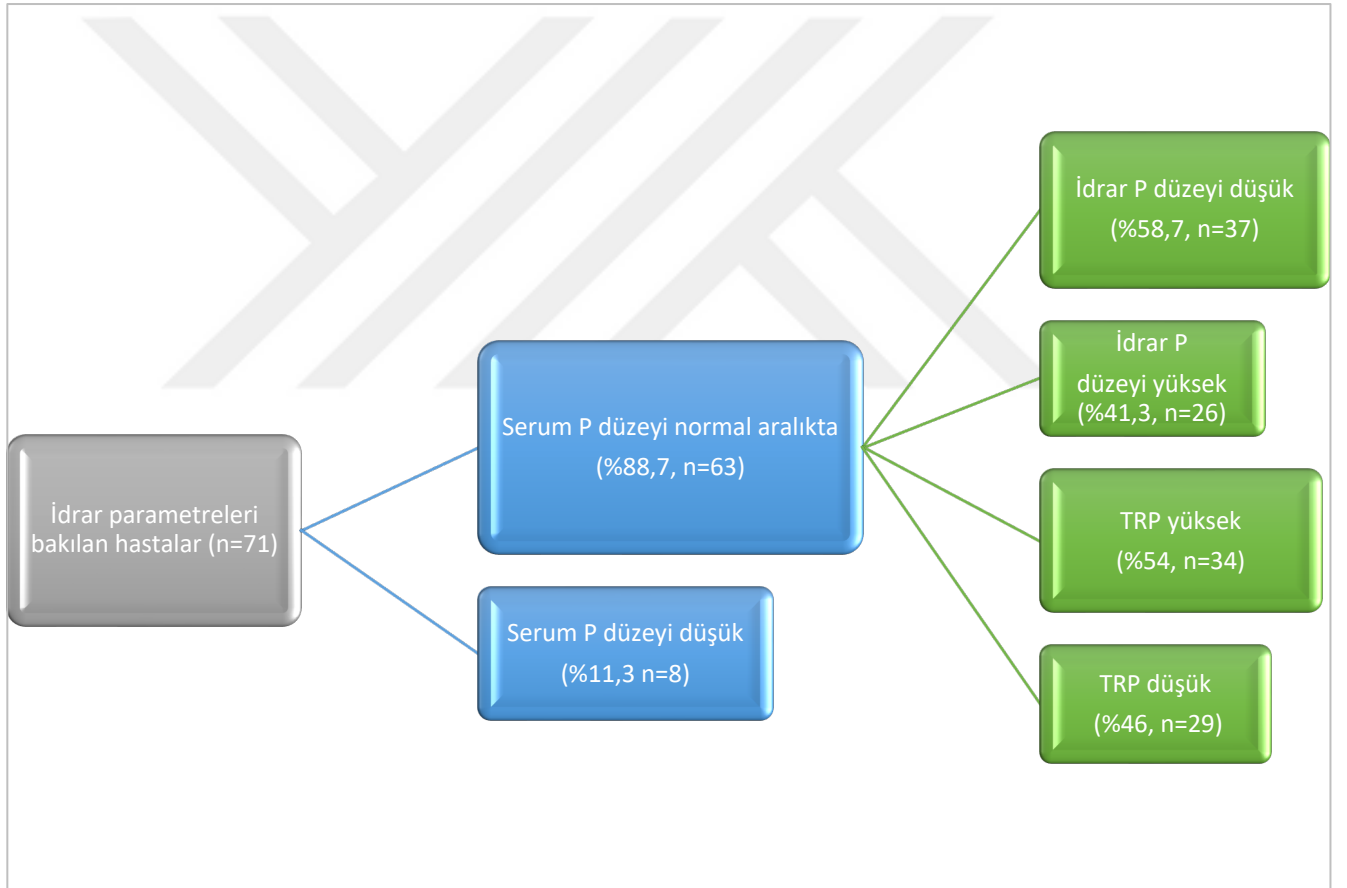
<i>ALP Yüksekliği Görüldüğü Anda</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
Serum P değeri (n=89)	Normal	64	71,9
	Düşük	25	28,1
İdrar parametreleri (n=89)	Bakılabilen	71	79,8
	Bakılamayan	18	20,2
İdrar P değeri (n=71)	<5 mg/dL	42	59,2
	≥5 mg/dL	29	40,8
TRP (n=71)	>%95	39	54,9
	≤%95	32	45,1

Tablo 10. ALP yüksekliği anında görülen serum ve idrar biyokimya parametreleri (n=71)

<i>ALP Yüksekliği Görüldüğü Anda</i>	<i>Ort±Ss</i>
<i>Serum Düzeltilmiş Ca (mg/dL)</i>	10,1±1
<i>Serum P (mg/dL)</i>	5,1±1,3
<i>İdrar P (mg/dL)</i>	17,2±35
<i>TRP (%)</i>	75,7±88,2

Alkalen fosfataz yüksekliği görüldüğü sırada idrar parametreleri bakılmış 71 hastanın %88,7'sinin (n=63) serum P düzeyi normal aralıkta saptanırken %11,3'ünün (n=8) serum P düzeyi düşük bulundu.

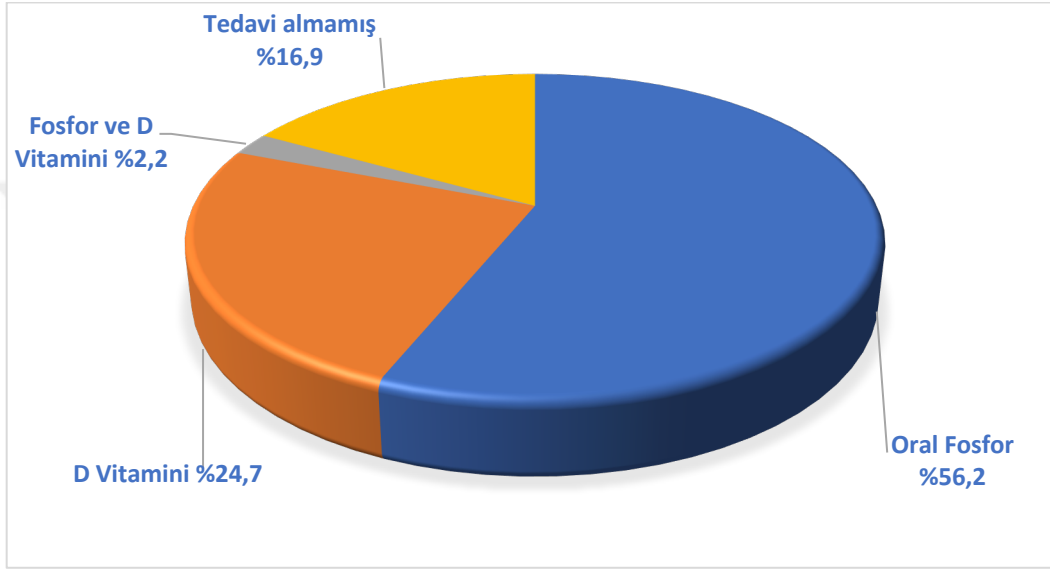
Osteopeni bulguları geliştiği sırada serum P düzeyi normal olan hastaların %58,7'sinin (n=37) idrar P seviyesi 5 mg/dL'nin altında iken %41,3'ünün (n=26) idrar P değeri 5 mg/dL ve üzerinde saptandı. Benzer şekilde bu hastalarda TRP %95 ve üzeri olanlar %54 (n=34) iken, TRP %95 altında olanlar %46 (n=29) olarak bulundu.



Şekil 3. ALP yüksekliği görülen ve idrar parametreleri bakılan hastaların serum P, idrar P ve TRP açısından ilişkisi

4.6 Alkalen Fosfataz Yüksekliği Olan Hastalara Verilen Tedaviler

İzleminde ALP yüksekliği görülen hastaların %56,2'sine (n=50) oral fosfor, %24,7'sine (n=22) D vitamini tedavisi verilirken, %2,2'sine (n=2) oral fosfor ve D vitamini birlikte verildiği saptandı. Bu hastaların %16,9'unun (n=15) ise herhangi ek bir tedavi almadığı gösterildi (Şekil 4).



Şekil 4. ALP yüksekliği görülen hastalara verilen tedaviler

Fosfor tedavisi verilen hastalar değerlendirildiğinde, tedavi süresi 2 ile 60 gün arasında değişmekte olup ortalama $12,7 \pm 9,1$ gün olarak bulundu. Tedavi sonrası serum fosfor değeri 4,1 ile 10,6 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama $6,4 \pm 1,4$ mg/dL, düzeltilmiş kalsiyum değeri 4,7 ile 13,4 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama $10,3 \pm 1,1$ mg/dL, ALP değeri ise 185 ile 702 U/L arasında değişmekte olup ortalama $373,8 \pm 122,2$ U/L olarak saptandı (Tablo 11).

Hastaların fosfor tedavisi verildikten sonraki idrar parametrelerine bakıldığında idrar P değeri 0,1 mg/dL ile 144,2 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama $28 \pm 34,6$ mg/dL, TRP değerleri ise %-318,5 ile 100 arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalaması $84 \pm 56,2$ olarak bulundu (Tablo 11).

Fosfor tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrasında serum ALP değerlerinin düşüşü ile serum P ve idrar P değerlerinde yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001, p<0,01). Tedavi öncesi ve sonrası TRP değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,188, p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 11. Fosfor tedavisi sonrası ölçüm ortalamaları

	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Maks</i>
<i>Tedavi Süresi (gün)</i>	12,7±9,1	2-60
<i>Tedavi sonrası serum P (mg/dL)</i>	6,4±1,4	4,1-10,6
<i>Tedavi sonrası düzeltilmiş Ca (mg/dL)</i>	10,3±1,1	4,7-13,4
<i>Tedavi sonrası ALP (U/L)</i>	373,8±122,2	185-702
<i>Tedavi sonrası idrar P (mg/dL)</i>	28±34,6	0,1-144,2
<i>Tedavi sonrası TRP (%)</i>	84±56,2	-318,5-100

Tablo 12. Fosfor tedavisi verilen hastaların osteopeni ile ilgili parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

		<i>İlk Yükselme Ölçüm</i>	<i>Tedavi Sonrası Ölçüm</i>	<i>p</i>
ALP^a (U/L)	<i>Ort±Ss</i>	487,3±126,9	373,8±122,2	0,001*
	<i>Min-Maks</i>	453-997	185-702	
Serum Pb (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	4,8±1,2	6,4±1,4	0,001*
	<i>Min-Maks</i>	2-7,5	4,1-10,6	
İdrar Pa (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	5,3±15,3	28±34,6	0,001*
	<i>Min-Maks</i>	0,02-84,5	0,1-144,2	
TRP^a (%)	<i>Ort±Ss</i>	90,4±99,1	84±56,2	0,188**
	<i>Min-Maks</i>	-134,1-99,9	-318,5-100	

^aWilcoxon Testi, ^bBağımlı Gruplarda T Testi, * $p<0,01$, ** $p>0,05$

5 TARTIŞMA

Prematüre osteopenisi tanısı radyolojik temele dayananır. Kemik mineral yoğunluğunu ölçmede kemik hacmi göz önünde bulundurularak kullanılan en iyi yöntem DEXA'dır. Bu ölçüm kemik yapısı hakkında da bilgi vererek prematüre osteopenisi tanısında ve takibinde yardımcı olabilir. Ancak minimal de olsa iyonize radyasyon maruziyeti olması ve yaygın olarak bulunamaması nedeni ile teoride tanı için altın standart test olarak kabul edilse de günümüzde yenidoğanlarda kullanımı çalışmalarla sınırlıdır (47).

Hastalığın ağır formlarında ve ilerleyen dönemlerinde direkt grafi ile tanı konabildiği bilinmektedir (86). Ancak yapılan çalışmalarda karakteristik radyolojik değişikliklerin yüksek oranda kemik mineralizasyon kaybı gerçekleştirildikten sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (70, 86). Mevcut durumda prematüre osteopenisini erken dönemlerinde saptanabilmesi için kullanılan standardize edilmiş testler bulunmamaktadır.

Kemik metabolitleri (Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini) tek başlarına prematüre osteopenisi belirteci olarak kullanılamamaktadır (87). Parathormonun etkilerine bağlı olarak depolarda azalma olsa da serum Ca ve P normal düzeylerde bulunabilir (88).

Prematüre osteopenisinin saptanması için kullanımı en yaygın ve kabul görmüş olan biyobelirteç ALP'dir. Alkalen fosfatazin birimi IU/L olarak bildirilir. Normal aralığı yaş ile cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterse de yenidoğanlarda genellikle 150-300 IU/L arasında kabul edilmektedir (47). Prematüre osteopenisinin tanımlanması için belirlenen ALP sınır değerleri çalışmalara göre 300 IU/L ile 900IU/L arasında değişkenlik göstermektedir (9, 47, 64, 66, 68-70, 89, 90).

Kemik spesifik ALP izoenzim ölçümü maliyet etkin değildir. Otuz dört gestasyon haftası ve altında 46 preterm bebek ile yapılan prospektif çalışmada kemiğe spesifik ALP ile total serum ALP ölçümlerinin prematüre osteopenisini ön görmede eşit duyarlılıkta (%73) olduğu saptanmıştır (9). Maliyet etkinlik açısından karşılaştırma yapıldığında total serum ALP ile birlikte serum fosfor düzeyi bakılmasının kemiğe spesifik ALP ölçümlerinden daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (66).

Direkt grafide prematüre osteopenisi bulgularının zirve ALP yüksekliğinden yaklaşık 2-6 hafta sonra ortaya çıktığının gösterilmesinin ardından ALP düzeyleri ile tekrarlayan direkt grafilerin prospektif olarak tanı koymada faydalı olmadığı belirtilmiştir (91). Yapılan başka bir çalışma serisinde direkt grafide osteopeni bulgusu saptanan sadece bir bebeğin takipleri sırasında ALP değerinin çalışmada belirlenen sınır değerin üzerinde (>650) olduğu gösterilmiştir (92).

Lucas ve ark.'nın yaptığı doğum tartıları 1850 g altındaki 857 preterm yenidoğan bebeği kapsayan çalışmada ALP değeri ≥ 1200 IU/L ölçülen bebeklerde 9 ve 18. aylarda boy uzunluğunun azalması arasında korelasyon saptanmış olup bu ALP değerinin prematüre osteopenisinde tedavi başlanması için sınır değer olarak belirlenmesi önerilmiştir. Ancak bu çalışmada kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmamış ve yenidoğan döneminde KMY ile ALP ile ilişkisine bakılmamıştır (3).

Backstörn ve ark.'nın gestasyon haftası 33 hafta ve altında olan 43 preterm bebek ile yaptığı kohort çalışmasında sadece ALP değerine bakılarak yapılan ve $ALP > 900$ IU/L olan ölçümlerin, prematüre osteopenisi açısından belirledikleri KMY sınır değeri olan 95 mg/cm^3 altındaki değerleri saptamada sadece %88 duyarlılık ve %71 özgüllüğe sahip olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada sadece serum inorganik P değerinin $<1.8 \text{ mmol/L}$ ($5,5 \text{ mg/dL}$) olmasının ise kemik mineralizasyonunun derecesini %50 duyarlılık ve %96 özgüllük, her iki parametrenin birlikte kullanılması durumunda ise %100 duyarlılık ve %70 özgüllük ile saptayabildiği bulunmuştur (66).

Faerk ve ark.'nın gestasyon haftası 32 ve altında olan 108 preterm bebek ile yaptığı çalışmada ise preterm yenidoğanlarda DEXA ile ölçülen KMY ile ALP düzeylerinin ortalaması, en yüksek değeri ve yükseliş zamanı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre ALP değeri en yüksek (>1200 IU/L) ve en düşük (<600 IU/L) ölçülen bebeklerin kemik mineral yoğunlukları arasında anlamlı farklılık bulunmamış ve bu nedenle ALP değerlerinin tedavi başlama kararında yol gösterici olma açısından faydalı olmadığı belirtilmiştir (4).

Hung ve ark.'nın 34 gestasyon haftasından küçük 46 bebekle yaptığı prospektif çalışmada postnatal 3. haftadan itibaren düzeltilmiş yaşı term olana kadar ALP değerleri bakılmış, postnatal 3. haftada bakılan değerlerin 700 IU/L üzerinde olmasının prematüre osteopenisini göstermede %73 duyarlılık, %74 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (9). Harrison ve ark.'nın çalışmasında

ise ALP üst sınır değeri 500 IU/L olarak alınmış ve bu değer üzerindeki durumların osteopeni açısından uyarıcı olması gerektiği vurgulanmıştır (64).

Tinnion ve ark.'nın yapmış olduğu derlemede ise ALP düzeylerinin tek başına prematüre osteopenisinde tedavi başlama kararında yetersiz olduğunu, sadece ALP değerine göre kemik mineralizasyonunu değerlendirmede mutlak bir üst sınır belirlenemeyeceğini vurgulamıştır (47).

Bizim çalışmamızda prematüre osteopenisini erken tanıma amacıyla literatür verileri ve klinik deneyimler göz önünde bulundurularak kemik mineralizasyonunun azalmasının uyarıcı bulgusu olarak ALP üst limiti 450 IU/L olarak kabul edildi (83-85).

Kovar ve ark.'nın gestasyon yaşı ortalama 34 + 4/7 hafta olan 30 DDA yenidoğan ile yaptığı çalışmada postnatal 2. haftada yapılan ilk ölçümlerde plazma ALP düzeyleri 180 ile 3250 IU/L arasında olup ortalama değeri 857 IU/L olarak bulunmuştur (69).

Walters ve ark.'nın 38 gestasyon haftası altındaki 84 yenidoğan ile yaptığı çalışmada başlangıç ALP düzeyleri 121 ile 1100 IU/L arasında değişkenlik göstermiştir. Takipleri sırasında ALP düzeylerindeki yükselişin 2. ve 14. haftalar arasında görüldüğü ve gestasyon haftasından bağımsız olarak en sık 4. hafta civarında olduğu saptanmıştır (92).

Shiff ve ark.'nın gestasyon haftası 28 haftanın altında 20 hasta ile yaptığı çalışmada preterm bebeklerde yaşamın ilk 3 haftasında osteoblastik aktivitenin arttığı ve bunun 10. haftaya kadar devam ettiği gösterilmiştir (93). Naylor ve ark. ile Crofton ve ark.'nın çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlar ile preterm yenidoğanlarda postnatal ilk 3 hafta kemik mineralizasyonu için önemli bir süre olarak kabul edilmiş ve 3. haftadan itibaren kemik metabolizması gidişatı için incelemeler yapılması gerektiği vurgulanmıştır (94, 95).

Dokos ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre yenidoğanlarda ALP düzeylerinin hayatın ilk birkaç haftasında fizyolojik olarak yükseldiği ve 5-6. haftalarda plato yapması beklendiği, ALP düzeylerinin sağlıklı preterm bebeklerde sağlıklı term bebeklere göre daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (89).

Bizim çalışmamızda hastaların ALP düzeylerinde görülen yükselme en erken 3 en geç 60. günde gözlemlenmiştir. Verilerimiz normal olmayan dağılım gösterdiği için en sık ALP yüksekliği görülen ortanca değer 16. gün olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen ve ortalama gestasyon yaşı 30 ± 2 hafta olan hastaların postnatal 1. günlerinde bakılan ALP düzeyleri 49 ile 461 IU/L arasına değişkenlik göstermekle birlikte ortalama değer $186,2 \pm 69$ IU/L olarak sonuçlandı. Alkalen fosfataz düzeylerinde görülen yüksekliğin başlama zamanı literatürdeki veriler ile benzer olsa da yapılan ilk ölçümlerde elde edilen değerler diğer çalışmalardaki ALP düzeylerinden daha düşük olarak bulundu.

Walters ve ark.'nın çalışmasında 36 GH ve altındaki yenidoğanlara bakıldığında ALP düzeylerindeki değişikliklerin gestasyon yaşından ve postnatal yaştan etkilenmediği, bu nedenle preterm bebeklerde tek bir referans değer kullanılabileceği ifade edilmiştir (92).

Catache ve Leone'nin 64 ÇDDA yenidoğan ile yaptığı kohort çalışmasında SGA ve AGA bebekler arasında prematüre osteopenisi açısından biyokimyasal ölçümlerde farklılık saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada bebekler prematüre osteopenisi varlığı açısından radyolojik bulguları olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında gestasyon haftası, doğum tartısı, ırk ve enteral beslenme başlangıç zamanları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak prematüre osteopenisi görülen grupta erkek cinsiyetin baskın olduğu gösterilmiştir (76).

Dokos ve ark.'nın 34 gestasyon haftası ve altındaki 20 sağlıklı preterm ile 20 term yenidoğanı karşılaştırdığı çalışmada gestasyon yaşı ve doğum tartısının kemik metabolizması biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde belirleyici faktörler olduğu bildirilmiştir. Preterm bebeklerin serum ALP değerlerinin term yenidoğanlara göre belirgin daha yüksek olduğu saptanmıştır (89).

Bizim çalışmamızda da gestasyon haftası düştükçe ALP yüksekliği görülme oranının daha yüksek olduğu belirlendi. SGA bebeklerde de ALP yüksekliği görülme oranı AGA ve LGA bebeklere kıyasla daha yüksek bulundu.

Backström ve ark.'nın. 33. gestasyon haftası altındaki 43 bebekle yaptığı çalışmada prematüritenin vücut ağırlığından bağımsız olarak kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra takibi süresince komplikasyon yaşayan pretermilerin düzeltilmiş 3. ve 6. ayında

komplifikasyon yaşamayan pretermlere göre kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır (66).

Vachharajani ve ark.'nın hazırladığı derlemeye göre prematüre osteopenisinin görülme sıklığının gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğu vurgulanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı ve ADDA yenidoğanlar olgunlaşmamış fizyolojileri ve nedeni ile erken enteral beslenmeyi tolere edememekte ve BPD, NEK gibi hastalıkların da eşlik etmesiyle kemik metabolizması olumsuz etkilenmektedir. Yine aynı derlemede gecikmiş enteral beslenme, uzun süreli parenteral beslenme uygulamaları ve anne sütü güçlendiricisi kullanılmadan anne sütü ile beslenmenin preterm bebeklerde mineral eksikliklerine yol açabildiği belirtilmiştir. Bunların yanında kortikosteroid kullanımının da kemik metabolizmasını olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (19).

Besnili Acar ve ark.'nın 32 gestasyon haftası ve altındaki 698 preterm bebek ile yaptığı çalışmada ise osteopenik olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, osteopenik grupta RDS, hiperbilirubinemi ve kolestaz daha sık, TPN ile beslenme süreleri daha uzun, kortikosteroid ve aminofilin kullanımı daha fazla olarak saptanmıştır. İntraventrüküler kanama, akut böbrek yetersizliği, NEK ve BPD açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (96).

Mevcut bulgularımız ile karşılaştırma yapıldığında parenteral beslenme alma süresi uzayan, izlemi boyunca NEK, BPD, klinik olarak anlamlı PDA, İVK ve sepsis tanıları alan, takibi boyunca kortikosteroid tedavisi alma ihtiyacı olan yenidoğanlarda kemik mineral eksikliği uyarıcı bulgusu olan ALP artışının diğer gruba oranla daha yüksek oranda görüldüğü tespit edildi. İzlemi sırasında RDS, TTN, hiperbilirubinemi, ROP görülenler ve görülmeyenler arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların enteral beslenme ürünü olarak gestasyon haftası 32 GH altında olan hastaların neredeyse tamamında anne sütüne ek olarak anne sütü güçlendirici kullanılmış olup herhangi bir sebeple anne sütü alamayanlarda preterm formül süt kullanılmıştı. Anne sütü ve formül süt ile beslenen bebekler arasında ALP yüksekliği görülme oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmaması anne sütü güçlendiricilerinin yaygın kullanılması ile ilişkilendirildi.

Crofton ve ark.'nın 34 gestasyon haftasından küçük ve doğum ağırlığı 1500 g altında olan 25 yenidoğanı dahil ettiği, kemik metabolizmasını değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada kız ve

erkek cinsiyetler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (67). Yine Besnili Acar ve ark. çalışmasında da cinsiyet faktörünün osteopeni üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (96). Ancak Vachharajani ve ark. yapmış olduğu derlemede erkek cinsiyet prematüre osteopenisi açısından bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda ise her iki cinsiyet karşılaştırıldığında erkek bebeklerde ALP yükselme oranı kız bebeklere oranla daha yüksek olarak bulundu. Bu bulgular Vachharajani ve ark. derlemesi ile Catache ve Leone'nin yapmış olduğu kohort çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

Yetersiz fosfor alımının prematüre osteopenisi etiyolojisinde rol oynayan önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (13, 59, 97). Özellikle sadece anne sütü ile beslenen preterm yenidoğanlarda serum fosfor düzeyinin düşmesinin kemik mineralizasyon sürecinde görülen sorunlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (66, 73).

Glass ve ark. da gestasyon haftaları 26-40 hafta arasındaki 349 yenidoğan ile yaptığı çalışmada benzer şekilde serum P ve Ca düzeylerinin yenidoğanlarda osteopeni bulgularını göstermek için uygun belirteçler olmadığını saptamıştır. Ağır osteopeni bulguları olan bebeklerde serum Ca düzeyleri düşük saptansa da P düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır. Serum Ca düzeylerindeki bu düşüşün özellikle parenteral yolla beslenen bebeklerde yanıltıcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (91).

Catache ve Leone de erken dönem kemik mineral eksikliğini saptamada serum P düzeyinin yetersiz olduğunu ifade etmiştir (76).

Hung ve ark.'nın 34 gestasyon haftasından küçük 46 preterm yenidoğan ile yaptığı çalışmada postnatal 3. haftadan 40. haftaya kadar iki haftada bir kemik biyobelirteçlerine bakılan yenidoğanlar radyolojik olarak osteopenisi olan ve olmayanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Osteopeni bulguları olan grupta ALP düzeyleri belirgin yüksek iken postnatal 3. haftada serum P, 11. haftada ise serum Ca seviyeleri diğer gruba oranla düşük olarak sonuçlanmıştır. Postnatal 3. ve 11. haftalar hariç serum P ve Ca seviyeleri her iki grupta benzerlik göstermiştir. Bu nedenle serum P seviyesinin prematüre osteopenisi tanısında belirleyicilik düzeyi serum ALP düzeyinden daha düşük olarak değerlendirilmiştir (9).

Çalışmamızın verilerine bakıldığında osteopeninin erken bulgusu olarak kabul edilen ALP yüksekliği saptandığı sırada hastaların büyük bir çoğunluğunun gestasyon haftası ve doğum tartılarından bağımsız olarak serum düzeltilmiş Ca ve P düzeyleri yaş gruplarına göre normal aralıkta olarak bulundu.

Preterm yenidoğanlarda özellikle hızlı büyüme evresinde gerekli olan fosfor desteğinin yeterli oranda sağlanmasının kemik mineralizasyonu için önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu adaptasyon sürecinde fosfor eksikliği durumunda kemik metabolizması için gerekli olan serum fosfor düzeyini düzenlemek amacıyla renal tübüllerden %98 oranında geri emilim sağlanabilmektedir (5, 11, 12).

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mineral desteğinin yeterliliği açısından idrar kalsiyum ve fosfor atılımına bakılan çalışmalar sonucunda idrar fosfor atılımında artış görülmesinin yeterli mineral desteği verildiğine işaret ettiği vurgulanmıştır (13, 14).

Catache ve ark.'nın 64 ÇDDA yenidoğan ile yaptığı çalışmasında osteopenik olan ve olmayan bebeklerin serum fosfor düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her iki grupta da düşük düzeyde fosfatüri olması yenidoğan dönemindeki yetersiz mineral desteği verilmesi ile ilişkilendirilmiştir (76).

Aladangady ve ark.'nın yaptığı çalışmada gestasyon haftası 24-29 hafta arasında olup TPN ile beslenen yenidoğanlarda idrar P/kreatinin oranının diğerlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum düşük mineral desteği ve artmış ihtiyaç ile ilişkilendirilmiştir. İdrar P/kreatinin oranları karşılaştırıldığında AGA ve SGA bebekler arasında fark görülmemiştir. Anne sütü ve preterm formül ile beslenen bebeklerin fosfor atılımı benzer bulunmuş olup bu durum erken dönemde vermiş oldukları fosfor desteği ile açıklanmıştır (78).

Besnili Acar ve ark.'nın çalışmasına bakıldığında ise hastaların 40. Gestasyon haftasında bakılan serum Ca, P, ALP düzeyleri TRP ile karşılaştırıldığında, ALP değerlerinin TRP yüzdeleri ile korele olduğu saptanmıştır. Ancak osteopenik olan ve olmayan grup arasında TRP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Tübüler fosfor reabsorbsiyonun duyarlılık ve özgülüğünün değerlendirilmesi amacıyla, fosfor <3,5 mg/dL ve ALP >400 IU saptanan olgular osteopenik olarak kabul edilmiş ve bu grup TRP $\geq$ %95 saptanan erken doğmuş bebeklerle

karşılaştırıldığında TRP'nin osteopeni tanısındaki duyarlılığı %27, özgüllüğü %82, pozitif tahmin değeri (PPV) %17 ve negatif tahmin değeri (NPV) %89 bulunmuştur. Tübüler fosfor reabsorbsiyonunun osteopeniyi saptamada P ve ALP'ye göre duyarlılık ve özgüllüğü düşük saptanmıştır (96).

Harrison ve ark. 2008 yılında yayımlamış olduğu metaanalizde, TRP değerlerinin, P desteğinin yeterliliği konusunda en iyi yol gösterici olduğunu, TRP>%95 ise P desteğinin yetersiz olduğunu bildirmişler, ALP >500 IU/L ve P<1,8 mmol/L olan hastalarda TRP kontrolü yapılmasını önermişlerdir (64). Çok düşük doğum ağırlıklı 30 AGA ve 34 SGA preterm bebekle yapılan bir başka çalışmada, serum P ve Ca düzeylerinin erken dönemde kemik mineral kaybını belirlemede yetersiz kaldığı gösterilmiş ve kemik mineral eksikliği gelişen pretermelerde TRP'nin her iki grupta da yüksek olduğu saptanmıştır (76). Çakır ve ark. çalışmasında ise, postnatal ilk beş günde beslenmeye başlayan 39 preterm ile 20 term bebeğin kemik yıkım göstergelerinden idrar deoksidipridinolin düzeyleri ile TRP arasında pozitif korelasyon saptamış ve TRP'nin prematüre osteopenisi tanısında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (98).

Bizim çalışmamızda osteopeninin ilk uyarıcı işareti olan ALP sınır değeri 450 IU/L belirlenip bu değer ve üzerinde yapılan ölçümlerde eş zamanlı serum fosfor değeri normal aralıkta saptanan hastaların büyük çoğunluğunda idrarda fosfor atılımı düşük, TRP yüzdesi ise yüksek saptandı. Prematüre osteopenisi ile ilgili literatürler incelendiğinde osteopeninin en önemli faktörlerinden birinin fosfor eksikliği olduğu göz önünde bulundurularak serum fosforu normal olsa da idrar fosforu düşük olan hastalara P desteği verildi. Osteopeni riski olan hastaların büyük çoğunluğunun başlangıçtan itibaren serum fosforu normal sınırlarda olan hastaların tedavi takibi ve fosfor desteği yeterliliği konusunda idrar fosforunun kullanılmasının daha faydalı olduğu düşünüldü.

6 SONUÇLAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşanan yeni gelişmeler ile ÇDDA, ADDA, ileri ve aşırı preterm bebeklerin yaşam beklentisi artmış olup bu durum prematüre osteopenisi gibi uzun dönem morbidite nedeni olabilecek yeni sorunları beraberinde getirmiştir. Prematüre osteopenisini erken tanınması ve uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, kesin tanı yöntemlerinin yenidoğanlarda kullanımının kısıtlı olması nedeni ile günümüzde hala zorluğunu korumaktadır. Yapılan kapsamlı çalışmalar doğrultusunda prematüre osteopenisi için riskli durumlar belirlenip tarama yapılması için protokoller oluşturulmuştur. Ancak bu protokoller oluşturulurken kullanılan biyokimyasal yöntemler prematüre bebeğin izlemi sırasında yaşanan değişikliklerden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle çeşitli merkezler klinik deneyimleri doğrultusunda farklı yaklaşımları benimsemiştir.

Çalışmamızda kemik metabolizması belirteçleri olan serum ALP, Ca, P ve idrar P düzeylerinin tanı koymada yol göstericiliği ve pratik uygulamada kullanılabilirliği değerlendirildi. İlk uyarıcı bulgu olan ALP yüksekliği görüldüğü sırada hastalarda serum P düzeylerinin büyük oranda normal sınırlarda olduğu saptandı. Eş zamanlı bakılan idrarda P atılımının bu hastalarda düşük olduğu ve bu durumun P eksikliğinin ve artmış P desteği ihtiyacının devam ettiğine işaret ettiği gösterildi. Verilen P desteği ile biyokimyasal belirteçlerde düzelme olmasının erken tanı ve yaklaşım yöntemlerinin uygun olduğu konusunda fikir verdiği düşünüldü.

Doğum tartısı ve gestasyon haftası azaldıkça hastalarda kemik mineral eksikliği belirteci olan ALP yüksekliği görülme oranı artmış olarak bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda osteopeni görülme riski daha yüksek olan grupları belirlemenin ve taramaya daha erken başlanmasının gerektiği düşünüldü.

Sonuçlarımıza göre prematüre bebeklerde P eksikliğinin osteopeniye neden olan en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmekte olup çok özellikle ileri preterm bebeklerde sık kullanılan serum P düzeylerinin normal sınırlarda olması yanıltıcı olabileceği özellikle riskli gruptaki bebeklerde idrar P düzeyleri ile doğrulanması gerektiği gösterildi.

Yenidoğan bebeklerden idrar toplamak invaziv bir girişim olmadığı gibi birçok merkezde idrar elektrolitleri kolaylıkla bakılabilmektedir. Pratik uygulamanın kolaylığı ve maliyet etkin bir test olması nedeni ile idrarda P bakılmasının kullanımının yaygınlaşması gerektiği düşünülmektedir.



7 KISITLILIKLAR

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Dosyalardan elde edilen veriler ile çalışılmış olup prematüre osteopenisinin kesin tanısı için DEXA gibi altın standart görüntüleme yöntemleri kullanılmadığı için serum fosforu ve idrar fosforunun birbirine üstünlüğünü göstermede dolaylı istatistiksel analizler kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllük çalışmaları ile ROC eğrisi gibi yöntemleri uygulanamadı.

Takipleri boyunca ALP yüksekliği saptanmış olan hastaların tamamından idrar gönderilmediği için veri kayıpları yaşandı. Alkalen fosfataz yüksekliği görülmemiş olan hastalardan idrar P'u gönderilmemesi nedeni ile kemik mineralizasyon eksikliği belirtileri olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılma yapılamadı.

Prematüre osteopenisini önleme, erken tanıma ve uygun tedavi başlama noktasında daha net bilgiler elde edilmesi amacıyla kontrol grubu ile birlikte görüntüleme yöntemlerinin de kullanıldığı prospektif çalışmalar planlanabilir.

8 KAYNAKLAR

1. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* 1997;18(6):832-72.
2. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):87-92.
3. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64(7 Spec No):902-9.
4. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(2):133-6.
5. Bishop N. Bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1989;64(10 Spec No):1403-9.
6. Faerk J, Petersen S, Peitersen B, Michaelsen K. Phosphorus Intake-A Major Determinant Of Growth Velocity In Premature Infants. *Pediatr Res.* 1999;45(6):915.
7. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:24-9.
8. Lyon AJ, McIntosh N. Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life. *Arch Dis Child.* 1984;59(12):1145-50.
9. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(3):134-9.
10. Mulrone SE, Haramati A. Renal adaptation to changes in dietary phosphate during development. *Am J Physiol.* 1990;258(6):1650-6.
11. Senterre J, Salle B. Renal aspects of calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *Biol Neonate.* 1988;53(4):220-9.
12. Karlén J, Aperia A, Zetterström R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr.* 1985;106(5):814-9.
13. Aiken CG, Sherwood RA, Lenney W. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Ann Clin Biochem.* 1993;30 (5):469-75.
14. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res.* 1994;35(1):125-9.

15. İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar.Neyzi O, Ertuğrul, T., Darendeliler, F., editör. Pediatri. Yenidoğan ve Hastalıkları.5. Baskı. İstanbul: Nobet Tıp Kitabevleri; 2020. p. 383-4.
 16. Salle BL, Rauch F, Travers R, Bouvier R, Glorieux FH. Human fetal bone development: histomorphometric evaluation of the proximal femoral metaphysis. *Bone*. 2002;30(6):823-8.
 17. Greer F, Tsang, RC. Calcium, phosphorus, magnesium, and vitamin D requirements for the preterm infant. In: Tsang R, editor. *Vitamin D and Mineral Requirements in Preterm Infants*. New York: Marcel Dekker; 1985. p. 99-136.
 18. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol*. 1984;8(2):74-93.
 19. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *Neoreviews*. 2009;10(8):402-11.
 20. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):147-70.
 21. Care AD. The placental transfer of calcium. *J Dev Physiol*. 1991;15(5):253-7.
 22. Delvin E. Transport of the lipid-soluble vitamins A, D, and K by human placenta. In: Salle B, Swyer PR., editor. *Nutrition of the Low Birthweight Infant*. Nestlé Nutrition Workshop Series 32. New York: Vevey/Raven Press; 1993. p. 1-26.
 23. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr*. 2003;133(5):1693-9.
 24. Jarjou LM, Prentice A, Sawo Y, Laskey MA, Bennett J, Goldberg GR, et al. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(3):657-66.
 25. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright © 1997, National Academy of Sciences.; 1997.
26. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):604-7.
 27. Rigo J, De Curtis, M. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Martin R, Fanaroff AA. , editor. *Neonatal-Perinatal medicine: disease of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1491-522.

28. Rigo J, Pieltain, C., Villevoys, D., Bagnoli, F. Calcium and Phosphorus homeostasis: pathophysiology. In: Buenocore G, Bracci, R., Weindling, M., editor. Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases. Rome: Springer-Verlag Italia; 2012. p. 333-53.
29. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. Pediatrics. 1985;75(5):976-86.
30. Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22(1):107-18.
31. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. Semin Neonatol. 2004;9(1):23-36.
32. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. Ital J Pediatr. 2009;35(1):20.
33. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. Acta Pædiatrica. 2005;94:87-92.
34. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(1):101086.
35. Güneş T. Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular. 2008;4(2):145-50.
36. Miller ME. Hypothesis: fetal movement influences fetal and infant bone strength. Med Hypotheses. 2005;65(5):880-6.
37. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. Pediatr Res. 2003;53(1):10-5.
38. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(2):82-5.
39. Specker BL, Mulligan L, Ho M. Longitudinal study of calcium intake, physical activity, and bone mineral content in infants 6-18 months of age. J Bone Miner Res. 1999;14(4):569-76.
40. Weiler HA, Wang Z, Atkinson SA. Dexamethasone treatment impairs calcium regulation and reduces bone mineralization in infant pigs. Am J Clin Nutr. 1995;61(4):805-11.
41. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, Meneghetti S, Guglielmi A, Zacchello G, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. Biol Neonate. 1995;68(3):169-74.

42. Venkataraman PS, Han BK, Tsang RC, Daugherty CC. Secondary hyperparathyroidism and bone disease in infants receiving long-term furosemide therapy. *Am J Dis Child.* 1983;137(12):1157-61.
43. Bishop N, Fewtrell, MS. Metabolic bone disease of prematurity. In: Glorieux F, Pettifor, JM., Jüppner, H. , editor. *Pediatric Bone.* San Diego: Academic Press; 2003. p. 567-81.
44. Koo WW, Sherman R, Succop P, Oestreich AE, Tsang RC, Krug-Wispé SK, et al. Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. *J Bone Miner Res.* 1988;3(2):193-7.
45. Hawthorne KM, Griffin IJ, Abrams SA. Current issues in nutritional management of very low birth weight infants. *Minerva Pediatr.* 2004;56(4):359-72.
46. Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res.* 1992;31(6):583-6.
47. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(4):157-63.
48. Poindexter BB DS. Parenteral Nutrition. In: Gleason CA DS, editor. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 963-71.
49. So KW, Ng PC. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics.* 2005;15(2):106-13.
50. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91.
51. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):272-5.
52. Korkut S, Özdemir, A., Kurtoğlu, s. Preterm Bebeklerde Metabolik Kemik Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2015;11(1):20-5.
53. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):343.
54. Hawthorne KM, Abrams SA. Safety and efficacy of human milk fortification for very-low-birthweight infants. *Nutr Rev.* 2004;62(12):482-5.
55. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the "fragile" infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(2):86-90.

56. Demarini S. T, RC. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Fanaroff M, editor. Neonatal- perinatal medicine diseases of the fetus and infant St Louis: Mosby; 2002. p. 1389-92. .
57. McIntosh N. Calcium and phosphorus metabolism and bone mineral content. In: Levitt G, Harvey D, Cooke R, editors. Practical perinatal care. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 137-43.
58. Ward L, Glorieux, FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. In: Glorieux F, editor. Pediatric Bone. 1st ed: Elsevier; 2003. p. 401-42.
59. Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*. 1996;28(4):275-82.
60. Frost HM. Absorptiometry and "osteoporosis": problems. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(5):255-60.
61. Funke S, Morava E, Czako M, Vida G, Ertl T, Kosztolányi G. Influence of genetic polymorphisms on bone disease of preterm infants. *Pediatr Res*. 2006;60(5):607-12.
62. Koo WW, Oestreich AE, Sherman R, Tsang RC, Steichen JJ, Young LW. Radiological case of the month. Osteopenia, rickets, and fractures in preterm infants. *Am J Dis Child*. 1985;139(10):1045-6.
63. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(11):1077-83.
64. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):407-13.
65. Gordon S. Alkaline Phosphatase isoenzymes in serum and tissue *S Afr Med J*. 1965;39:49-53.
66. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000;89(7):867-73.
67. Crofton PM, Hume R. Alkaline phosphatase isoenzymes in the plasma of preterm and term infants: serial measurements and clinical correlations. *Clin Chem*. 1987;33(10):1783-7.
68. Kovar I, Mayne P. Plasma alkaline phosphatase activity in the preterm neonate. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(4):501-6.
69. Kovar I, Mayne P, Bartrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet*. 1982;1(8267):308-10.

70. Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1982;57(6):447-52.
71. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*. 2007;83(10):653-8.
72. Parfitt AM, Kleerekoper M. The divalent ion homeostatic system physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bone. In: Maxell MH, Kleeman CR, editors. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill; 1980. p. 269-398.
73. Rowe JC, Wood DH, Rowe DW, Raisz LG. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med*. 1979;300(6):293-6.
74. Mihatsch WA, Muche R, Pohlandt F. The renal phosphate threshold decreases with increasing postmenstrual age in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1996;40(2):300-3.
75. Hellstern G, Pöschl J, Linderkamp O. Renal phosphate handling of premature infants of 23-25 weeks gestational age. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(8):756-8.
76. Catache M, Leone CR. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):76-80.
77. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(3):85-91.
78. Aladangady N, Coen PG, White MP, Rae MD, Beattie TJ. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(11):1225-31.
79. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(2):184-90.
80. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks' postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child*. 1989;64(11):1579-86.
81. Pittard WB, 3rd, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child*. 1990;144(1):36-40.
82. Ritschl E, Wehmeijer K, F DET, Wipfler E, Cadossi R, Douma D, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res*. 2005;58(2):341-6.
83. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Frühwald MC, Groß HJ, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):102-10.

84. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, Pieplow A, Vogel H, Kauf E, et al. Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):395-404.
85. Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M, Hellberg D. Alkaline phosphatase in healthy children: reference intervals and prevalence of elevated levels. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(6):399-404.
86. James JR, Congdon PJ, Truscott J, Horsman A, Arthur R. Osteopenia of prematurity. *Arch Dis Child.* 1986;61(9):871-6.
87. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2012;101(6):562-8.
88. Lothe A, Sinn J, Stone M. Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(8):550-3.
89. Dokos C, Tsakalidis C, Manaridou K, Karayianni P, Kyrkos I, Roussos I. Clinical-laboratory findings of bone metabolism in healthy premature and full-term neonates: preliminary results. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):167-72.
90. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37):e4837.
91. Glass EJ, Hume R, Hendry GM, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child.* 1982;57(5):373-6.
92. Walters EG, Murphy JF, Henry P, Gray OP, Elder GH. Plasma alkaline phosphatase activity and its relation to rickets in pre-term infants. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 6):652-6.
93. Shiff Y, Eliakim A, Shainkin-Kestenbaum R, Arnon S, Lis M, Dolfín T. Measurements of bone turnover markers in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(4):389-95.
94. Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res.* 1999;45(3):363-6.
95. Crofton PM, Shrivastava A, Wade JC, Stephen R, Kelnar CJ, Lyon AJ, et al. Bone and collagen markers in preterm infants: relationship with growth and bone mineral content over the first 10 weeks of life. *Pediatr Res.* 1999;46(5):581-7.
96. Besnili Acar D, Kavuncuoğlu, S., Çetinkaya, M., Petmezci, E., Dursun, M., Korkmaz, O., Kayrak Altuncu, E. Prematüre osteopenisi tanısında tübüler fosfor reabsorpsiyonunun yerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2015;50(1):45-50.

97. Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG, Sheehan MB, Callenbach JC, Germann DR, et al. Rickets in very low-birth-weight infants. J Pediatr. 1980;96(2):249-52.
98. Çakır M, Mungan, İ., Karakaş T., Ötken A. Bone turnover markers in premature infants. Marmara Medical Journal. 2008;21:152-8.



9 EKLER

9.1 Ek-1: Hasta Takip Formu

AD-SOYAD:	LGA (GDMA/YAPISAL):
ANNE TC:	ÇOĞUL GEBELİK:
DOĞUM TARİHİ/SAATİ:	NEONATAL TANILAR:
GESTASYON HAFTASI:	MATERNAL TANILAR:
DOĞUM TARTISI:	YATIŞ SÜRESİ:
SGA (ORANTILI/ORANTISIZ/YOK)	

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Ca	BUN
P	Üre
Mg	Kre
ALP	Albumin

ALP YÜKSEKLİĞİ SAPTANAN GÜN*:	Kre*:
ALP DÜZEYİ*:	BUN*:
Ca*:	ALBUMİN*:
P* :	25-OH VİT D*:
Mg* :	İDRAR P*:
ÜRE* :	İDRAR CA/CRE*:

*ALP yüksekliği ile eş zamanlı serum ve idrar biyokimya parametreleri

BESLENME ÖZELLİKLERİ

D VİTAMİNİ BAŞLANMA GÜNÜ:	TAM ENTERAL BAŞLANGIÇ GÜNÜ:
D VİTAMİNİ DOZU:	ENTERAL BESLENME (AS/FORMÜL):
TPN (ALDI/ALMADI)	AS DESTEKLEYİCİ (EVET/HAYIR):
TPN BAŞLANGIÇ GÜNÜ:	DESTEKLEYİCİ MİKTARI:
TPN Ca MİKTARI:	DESTEKLEYİCİ BAŞLANAN GÜN:
TPN P MİKTARI:	DESTEKLEYİCİ Ca İÇERİĞİ:
SADECE TPN ALMA SÜRESİ:	DESTEKLEYİCİ P İÇERİĞİ:
TPN+ ENTERAL ALMA SÜRESİ:	DESTEKLEYİCİ Mg İÇERİĞİ:

TEDAVİ TAKİBİ

TEDAVİ (BAŞLANDI/BAŞLANMADI):	TEDAVİ SONRASI ÜRE :
VERİLEN TEDAVİ:	TEDAVİ SONRASI Kre:
TEDAVİ DOZU:	TEDAVİ SONRASI BUN:
TEDAVİ SÜRESİ:	TEDAVİ SONRASI ALBUMİN:
TEDAVİ SONRASI P :	TEDAVİ SONRASI İDRAR P:
TEDAVİ SONRASI Mg :	TEDAVİ SONRASI İDRAR CA/CRE