

Prematüre osteopenisi

Mehmet Şah İPEK*, Ferhat ÇEKMEZ**, Mustafa BERBER**

ÖZET

Kalsiyum ve fosfor birikiminin çoğu gebeliğin son trimesterinde gerçekleştiğinden prematüre bebekler kemik mineral hastalığı (osteopeni) açısından risk altındadır. Prematüre doğumu takiben kemik mineralizasyonunda azalma riskine katkıda bulunan ek etkenler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri bebeğin gereksinimi olan kalsiyum ve fosforun sağlamlasında yetersizlik, uzamış parenteral beslenme, bazı ilaç uygulamaları ve uzun hareketsizlik dönemleridir. Bugün için prematüre osteopenisinin tanısı hâlen serum alkalin fosfataz düzeyini biyokimyasal değerlendirilmesi ve radyolojik olarak osteopeni velveya kırık varlığına dayanmaktadır. Hastalığın tedavisinden çok prematüre osteopenisinin önlenmesi amaçlanmalıdır ve erken dönemde yeterli kalsiyum ve fosfor desteğini içermelidir.

Anahtar kelimeler: Osteopeni, prematürite, kemik mineralizasyonu, yenidoğan

SUMMARY

Osteopenia of prematurity

Preterm infants are at an increased risk of bone metabolic disease (osteopenia) as most calcium and phosphorus deposition occurs during the last trimester of pregnancy. There are added factors that compound the risk of reduced bone mineralization following premature delivery. The most important ones include inadequate supply of calcium and phosphorus for the needs of the infant, prolonged parenteral nutrition, some medications and prolonged periods of immobility. Nowadays, the diagnosis of osteopenia of prematurity is based mainly on biochemical evaluation of serum alkaline phosphatase and radiological evidence of osteopenia and/or fractures. Prevention of osteopenia of prematurity should be aimed at prevention rather than the treatment of the disease and adequate supply of calcium and phosphate at an early stage is necessary.

Key word: Osteopenia, prematurity, bone mineralization, neonate

GİRİŞ

İskelet sisteminin bütünlüğü, kemiğin boyutu, yapısı ve mineralizasyon derecesini yansıtan kemiğin gücüne bağlıdır. İntrauterin kemik gelişiminin çoğunu tamamlayamadan doğan prematüre bebeklerin metabolik kemik hastalığı olan prematüre osteopenisi, postnatal kemik mineralizasyonunun, aynı gebelik yaşındaki intrauterin kemik yoğunluğundan daha düşük olmasıdır. Osteopeni, kemik dokusundaki azalmadan kaynaklanır ve bu da yetersiz kemik oluşumu veya artmış kemik yıkımının sonucu olabilir. Pretermelerde, osteopeninin patogenezi genellikle multifaktoriyel olup, prenatal ve perinatal faktörleri içerebilir⁽¹⁻⁵⁾. Bu

makalede, prematüre osteopenisinin etiyojisi, tanısı, tedavisi ve önlenmesi gözden geçirildi.

Sıklık

Prematüre osteopenisinin sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı, doğum sonrası hastalıklarla doğru orantılı olarak artmaktadır⁽¹⁻⁵⁾. Radyografi ile yapılan ilk çalışmalarda, doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan bebeklerde kırık sıklığı ortalama % 30 olarak bildirilirken⁽⁶⁻⁸⁾, bu oran 1000 g'ın altında % 50-60'lara çıkmaktadır^(9,10). Ancak dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) tekniği ile ölçüm yapıldığında (düzeltilmiş yaş term olduğunda), 1500 g'dan

Geliş tarihi: 05.11.2014

Kabul tarihi: 29.01.2015

* Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Servisi Kliniği

Yazışma adresi: Dr. Ferhat Çekmez, GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Servisi Kliniği, Haydarpaşa - İstanbul

e-mail: ferhat_cocuk@hotmail.com

düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 50'den fazlasında, 1000 g'dan düşük doğum ağırlığına sahip olanların ise yaklaşık % 100'ünde kemik mineralizasyon eksikliğinin bulunduğu rapor edilmiştir ⁽¹¹⁾. Ancak beslenme sıklığı ve mineral desteği de osteopeni görülme oranını etkiler. Prematüre osteopenisi desteklenmemiş anne sütü ile beslenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 40'ında, prematüre maması ile beslenenlerin ise % 16'sında görülmektedir ^(12,13).

Fizyopatoloji

Fetal kemik gelişimi: Fetal yaşama iskelet gelişimi iki farklı süreçte olmaktadır. Birincisi; fibröz mezenşimal yapıların ve kıkırdak taslakların gelişimidir. Bu süreç, protein ve enerji desteğinin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 gibi hormonların etkisinde gelişmektedir. İkincisi ise kemikleşme ve mineral birikimi evresidir ve mineral desteği (kalsiyum, fosfor), hormonlar (vitamin D ve parathormon; PTH), genetik faktörler ve fiziksel aktiviteden etkilenmektedir ^(1,11).

Fetal kalsiyum ve fosfor transportunun %80'i üçüncü trimesterde olmaktadır. Üçüncü trimester ortalarında günde 100-120 mg/kg kalsiyum, 70 mg/kg fosfor birikimi olmaktadır ^(1,2,11). Zamanında doğan bir bebekte total vücut kalsiyumu yaklaşık 30 g iken, 24 haftalık prematüre bir bebekte bu değer yaklaşık %10-15'i yani 3-4,5 g kadardır ^(1,11,12). Bu dönemde fetal serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin anneden daha yüksek düzeyde olması bu minerallerin plasentadan aktif transportunu desteklemektedir. Plasentadan fetüse mineral geçişini etkileyen faktörler ise maternal hipokalsemi ya da hiperkalsemi, vitamin D, parathormon ilişkili peptid (PTHrP) ve fetal kalsitonindir. Annenin kalsiyum durumu hem plasentadan mineral geçişini hem de fetal PTH salınımını düzenler. Plasentadan geçen 25-OH vitamin D, fetüs böbreğinde hidroksile olarak 1.25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüşür ve fetüsün gereksiniminin çok büyük bir kısmını karşılar. Bu aktif vitamin D formunun geri kalanı ise ya plasentada yapılır ya da anneden geçer ⁽¹¹⁾. Ancak vitamin D'nin fetal yaşamdaki kemik mineralizasyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bununla birlikte, son yayın-

larda, gebelik sırasında annenin vitamin D düzeyinin bebeklik ve geç çocukluk dönemindeki çocuklarında kemik sağlığını etkilediği bildirilmektedir ⁽¹⁴⁾. PTHrP, plasentadan kalsiyum geçişini artırırken, kalsitonin kemik yıkımını engeller ⁽¹¹⁾.

Uterus duvarına karşı düzenli fetal hareketlerle gelişen intrauterin direncin fetal iskelete mekanik bir kuvvet olarak yansması ile kemiğin fiziksel yoğunluğu ve kortikal kalınlığı artmaktadır ⁽³⁾.

Postnatal kemik gelişimi: Doğumdan sonra iskelet sisteminde fiziksel yoğunluğun azalması (kemik iliği boşluğunda genişleme, kortikal kemikte incelme, kemik çapında artma) şeklinde bir adaptasyon meydana gelmektedir. Postnatal bu adaptasyonun nedenleri açık değildir, ancak doğum öncesi ve sonrası meydana gelen bazı faktörlerin etkisi ile oluşur. Gebelikte plaseenta ile sağlanan zengin besin desteği ve hormonal faktörlerin (östrojen, PTHrP gibi) varlığı doğumla kesintiye uğramakta, dolayısı ile kemik mineralizasyonu için gereken kalsiyum uygunluğu büyük oranda düşmektedir. Doğum ile birlikte plasentadan gelen kalsiyum ve fosfor geçişi durur, buna bağlı olarak PTH salınımı artar. Artan PTH salınımı ile hem kemik yıkımı artar hem de böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve fosfor atılımını artar. Ayrıca, kemik üzerinde yük oluşturan uterus duvarından kaynaklı mekanik uyaran da doğumla birlikte ortadan kalkmakta ve kemik oluşumu/yıkımı oranı yıkım lehine değişmektedir. Kemik iliği boşluğunun artması da kemiğin kesitsel kesiminde kemik korteks payının göreceli olarak azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Term bebeklerdeki bu değişiklikler "sütçocuğunun fizyolojik osteoporozu" olarak adlandırılmakta ve kemik kırılabilirliğinde herhangi bir artışa yol açmamaktadır. Tersine bu süreçte kemik geometrisinde meydana gelen değişikliklerden dolayı kemik gücü artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde ise gebeliğin son trimesteri atlandığından ve doğum sonrası bakım sürecinde gerek besin ve mineral gereksiniminin yeterli karşılanmaması gerek mineral kaybına yol açan faktörlerin varlığı nedeniyle doğum sonrasındaki kemik değişiklikleri hem daha erken başlamakta hem de daha şiddetli seyretmektedir.

“Preterm osteopenisi” olarak adlandırılan bu değişiklikler kemik kırılabilirliğinde artma ile seyredilmektedir (1-3,11,15,16).

Postnatal mineral metabolizması: Prematüre bebekler bir taraftan gebeliğin son dönemini yaşamayarak önemli oranda kalsiyum ve fosfor birikiminden mahrum kalırken, diğer taraftan doğumdan sonra kemik gelişimi için gereken mineral alımında da bazı kısıtlamalarla karşı karşıya kalmaktadır.

Yenidoğan döneminde kalsiyum emilim oranı, yaşamın diğer tüm dönemlerinden daha fazla olmasına rağmen, biyoyararlanımı az olabilir. Vitamin D düzeyi, kalsiyum tuzlarının çözünürlüğü (mide asiditesi, kalsiyumfosfat), alınan yağların kalitatif (palmitat varlığı) ve kantitatif (orta zincirli yağ asitlerinin oranı) özellikleri ve ilaçlar (fenitoin, fenobarbital) kalsiyum emilimini etkilemektedir (11,12).

Anne sütü veya term formula mama ile beslenen term bir bebekte kalsiyum birikimi, doğumla birlikte 100 mg/kg/g'dan dramatik olarak 20-30 mg/kg/g'a düşmektedir. Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde, alınan kalsiyum oranına bağlı olarak kalsiyum emilimi %60-70 arasındadır. Ancak kalsiyum birikimi yapılan fosfor desteği ile ilişkilidir. Anne sütünün yalnızca fosforla desteği bile biriken kalsiyum miktarını 25 mg/kg/günden, 35 mg/kg/güne çıkarır. Son zamanlarda anne sütü zenginleştiricilerinde yüksek çözünürlüklü kalsiyum gliserofosfatların kullanımı ile bu oran kalsiyum için 90 mg/kg/güne, fosfor için ise 70 mg/kg/güne kadar çıkabilmektedir. Mamayla beslenen bebeklerde ise kalsiyum emilimi, anne sütü ile beslenenlerden daha az olup, alımın yaklaşık %35-60'ı kadardır. Dolayısıyla, yüksek mineral içeriği olan preterm mamaların kullanımı (düşük çözünürlük nedeniyle fekal kayıp fazla) ister istemez mineral birikimini iyileştirmez. Tersine yüksek fekal kalsiyum, bozulmuş yağ emilimi, artmış gayta sertliği ve uzamış bağırsak geçiş zamanına yol açabileceğinden nekrotizan enterokolite yakınlık yaratabilmektedir. Diğer taraftan, yüksek çözünürlüklü kalsiyum içeriği olan prematüre mamalarla beslenen prematürelere kalsiyum birikimi en fazla 90 mg/kg/gün ile sınırlıdır.

Ancak, bu değerler bile gebeliğin son trimesterindeki kalsiyum birikim hızından düşüktür (11,12,16,17).

Fosfor emilimi, fosfor alımına, kalsiyum ve fosforun göreceli konsantrasyonuna bağlı olup, birinin fazla konsantrasyonu, diğerinin emilimini azaltır. 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, laktöz, yağ ve vitamin D miktarından etkilenebilmektedir. İntestinal fosfor emilimi, vitamin D'den ve alınan sütün tipinden bağımsız olarak yüksek miktardadır (%80-90). Bu nedenlerle, fosfor dengesini renal fosfor atılımı sağlamaktadır. Normal durumlarda filtre edilen fosforun %90'ı geri emilir (11,12).

Prematüre osteopenisi için risk faktörleri (Tablo 1)

Düşük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı: Osteopeni sıklığı ve ciddiyeti gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (1-5,8-10). Fetüsteki toplam mineral birikiminin 2/3'si son trimesterde gerçekleşti-

Tablo 1. Prematüre osteopenisi gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.

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

ğinden erken doğum ile hem bu birikimden mahrum kalınması hem de doğum sonrası hızlı büyüme için gereksinim duyulan mineralin karşılanamaması bu bebeklerde osteopeni riskini artırmaktadır ⁽¹¹⁾. Kemik mineralizasyonu gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve diyabetik anne bebeklerinde de bozular. Çok düşük doğum ağırlıklı, intrauterin büyüme geriliği olan ve plasental yetmezliğin eşlik ettiği preeklampatik anne bebeklerinde mineralizasyon eksikliği daha belirgindir ^(18,19).

Yetersiz mineral alımı: Diğer önemli risk faktörleri ise uzun süreli total parenteral beslenme ve zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenmedir ⁽¹²⁾. İki haftadan daha fazla süre parenteral yolla beslenen ÇDDA prematürelere mineral birikimi yetersizdir ⁽⁴⁾. Bu durum parenteral beslenme solüsyonlarının çözünürlük nedeniyle sınırlı mineral konsantrasyonu içermesinin bir sonucudur. Daha önce yapılmış birkaç çalışmada ^(20,21), parenteral solüsyonlardaki kalsiyum ve fosfor miktarının artırılması ile suboptimal mineral birikimi sağlanabilmesine rağmen, enteral beslenememenin kendisinin de osteopeni için risk faktörü olduğu gösterilmiştir ⁽²²⁾.

Anne sütü içeriği preterm bebeklerin kalsiyum ve fosfor gereksinimini karşılamakta yetersizdir. Zenginleştirilmemiş anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde emilim iyi olmasına rağmen, kalsiyum birikimi 30 mg/kg/gün, fosfor birikimi ise 20 mg/kg/gündür. Bu bebeklerde gastrointestinal sistemdeki emilim kapasitesinin sınırlı oluşu ve emilimi etkileyen diğer faktörlerin varlığı da mineral yetersizliğine katkıda bulunmaktadır ^(12,16).

Artmış mineral kaybı: Değişik nedenlerle kullanılan diüretikler (özellikle furosemid), metilksantinler ve kafein, hiperkalsüri ve hiperfosfatüriye neden olurlar. Hipofosfatemi ise böbreklerden kalsiyum geri emilimini azaltır. Deksametazon gibi kortikosteroidlerin kullanımı, sedasyon veya hastalıklara bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması, kemik yıkımını ve buna ikincil mineral kaybını artırır. Değişik ilaçlarda bulunan alüminyum, kemiklerde toksisiteye ve osteopeniye neden olabilir ^(2,4,11,13).

Mekanik uyarı eksikliği: Kemik üzerindeki mekanik yükün osteoblastik aktiviteyi in vitro olarak artırdığı ⁽²³⁾ ve tersine uyaran yokluğunun kemik yıkımını artırdığı gösterilmiştir ⁽²⁴⁾. Uterus duvarına karşı fetüsün hareketleri kemik gelişimi için mekanik uyarı olurken, erken doğumla birlikte bu uyaran da belirgin olarak azalmakta, bir taraftan yapım azalırken (mekanik uyarı eksikliğinden) diğer taraftan yıkımın artması osteopeni gelişme riskini artırmaktadır ⁽³⁾. Alt ekstremitte hareketlerinin azaldığı serebral patolojili bebeklerde tibial kemik yoğunluğunun azaldığı kantitatif ultrasonla da gösterilmiştir ⁽²⁵⁾.

Diğer: Vitamin D eksikliğinin prematüre riketsine neden olduğu bilinmektedir. Ancak prematüre osteopenisine neden olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Osteopeni gelişimini tek başına veya primer olarak olmasa da ikincil etki ile kolaylaştırabileceği göz önüne alındığında vitamin D eksikliğinin önlenmesi gerekir. Hızlı büyüyen bebeklerde ve diyabetik anne bebeklerinde mineral gereksinimi artar. Bu artan gereksinim karşılanmazsa rikets ya da osteopeni oluşur. Ciddi osteopenisi olan ÇDDA bebeklerde bakır ve seruloplazmin düzeylerinin çok düşük bulunduğu ve bu bebeklerde bakır eksikliğinin osteopeni gelişim riskini artırabileceği bildirilmiştir. Bronkopulmoner displazi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bronkopulmoner displazili hastaların 1 yaş civarında demineralizasyon gösterdikleri görülmüştür ^(1-6,11-13).

Prematüre osteopenisi tanısı

Klinik bulgular: Prematüre bebeklerde osteopeni sıklıkla postnatal 6-12. haftalarda kendini gösterir. Prematüre osteopenisi, rutin laboratuvar incelemeleri sırasında saptanabilecek subklinik durumdan, kemik kırıklarına kadar uzanabilecek bir yelpazeyi içerir ⁽²⁾. Sütçocukluğu döneminde görülebilen bulgular: fontanel ve sütür genişliği, kraniotabes, baş çevresinde büyüme, frontal belirginleşme, diş gelişiminde gecikme, el bileğinde ve kostokondral bileşkede genişleme, lineer büyümede yavaşlama, solunum sıkıntısı (kosta kırıkları veya yumuşaması nedeni ile), ventilatörden ayırma zorluğu ve diğer kemik kırıklarıdır ⁽¹⁻⁵⁾. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kırık görülmeye

sıklığı 1980'lerde % 30 civarında rapor edilmişken (7,8), parenteral beslenme solüsyonlarının mineral ile desteklenmesi ve anne sütünün güçlendirilmeye başlanması ile günümüzde artık daha az sıklıkla görülür hâle gelmiştir (11-13).

Laboratuvar bulguları: Prematüre osteopeni taramasında biyokimyasal belirteç olarak kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP), PTH, 25-OH vitamin D, 1.25-(OH)₂-vitamin D ve osteokalsin kullanılmıştır (1-5,11,13,26).

Prematüre osteopenisinde serum kalsiyum düzeyi tipik olarak normaldir, ancak belirgin hipofosfatemiyle fosfat kaybının olduğu olgularda artmış değerler olabilir (2). Devamlı düşük fosfor düzeyi yetersiz mineral alımının göstergesi olup, gelişmekte olan prematürite osteopenisinin habercisi olabilir (2,4). İdrar kalsiyum atılımı artmışken, idrar fosfor atılımı çok düşük ya da yoktur. Ancak, bu idrar bulguları çok değişkenlik gösterdiğinden tanısal anlamları şüphelidir (2-5,13).

Prematüre osteopenisinde, ALP düzeyi tartışmalıdır (2,13). Eğer bir karaciğer patolojisi yoksa dolaşımdaki ALP'nin çoğu kemik kaynaklı olduğundan kemik izoenziminin ölçülmesine gerek yoktur. Kemiği oluşturan osteoblastlar yüksek miktarlarda ALP'ye sahiptir ve plazma ALP aktivitesi kemik yapımı ile orantılıdır (2,13,27).

Osteopeni taramasında ALP kullanımının en önemli sakıncası osteopeninin radyolojik kemik değişiklikleriyle ilişkisinde duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmasıdır (2-5,13). Callenbach (6) ve Glass (28) yaptıkları çalışmalarda, >750-1000 IU/L gibi yüksek ALP değerlerinin ciddi osteopeniyi gösterdiğini ve riketsin radyolojik bulgularından iki ya da dört hafta önce saptanabileceğini belirtmişlerdir. Lukas ve ark. (29) tarafından değişik beslenme rejimleri ile beslenen 857 prematürde ile yapılan çalışmanın sonucunda ise 1200 IU/L üzerindeki ALP düzeylerinin kemik hastalığının radyolojik kanıtları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, doğum ağırlığı < 1220 g olan ve anne sütü ile beslenen bebeklerin %66'sında ALP düzeyi >1000 IU/L iken, belirgin radyolojik ri-

kets bulguları, ancak % 2'sinde saptanmıştır. Diğer taraftan son yapılan bir çalışmada ise 3. haftada >700 IU/L'nin üzerindeki ALP değerlerinin, postkonsepsiyonel 40 hafta civarındaki osteopeni riskini öngörebileceği bildirilmiştir (27).

Prematüre osteopenisinde PTH düzeyi, kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında normal veya artmış bulunmuştur (26). Benzer şekilde 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyi yüksek bulunmuştur ve bu durum sıklıkla mineral eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (11,12,18). 25-OH vitamin D düzeyi, günde 400 IU vitamin D alan bebeklerdeki prematüre osteopenisi çalışmalarında genellikle normal olarak bulunmuştur (8). Osteokalsin, vitamin K bağımlı, osteoblastlardan sentezlenen bir non-kollajenoz kemik proteini olup, serum düzeyi, kemik mineralizasyonu ve döngüsü ile ilişkili bulunmuştur (30). Ancak, osteokalsin düzeyi ile osteopeninin radyolojik bulguları arasında ilişki bulunamamıştır (30). Kırk ÇDDA bebekte yapılan bir çalışmada, ilk 6 haftada prematüre ve term bebekler arasında osteokalsin düzeyi açısından fark saptanmamıştır (7). Aynı şekilde kemik hastalığı olan ve olmayan bebekler arasında da osteokalsin düzeyi bakımından fark bulunmamıştır (7).

Prematüre osteopenisinin tanısında, 24 saatlik idrarda fraksiyone kalsiyum atılımı, tübüler fosfat reabsorpsiyonu, kalsiyum/kreatinin oranı ve kalsiyum/fosfor oranı değerleri de kullanılmıştır. Hipofosfatemi varlığında tübüler fosfat reabsorpsiyonu % 100'e yakındır ve fraksiyone kalsiyum atılımı ise paradoksal olarak artmaktadır. Osteopeni riski olan ÇDDA bebeklerde fosfat alımı ile idrar kalsiyum atılımı arasında negatif ilişki saptanmıştır (3,7,13).

Sonuç olarak, prematüre osteopenisi tanısında en yararlı bulgular; düşük serum fosfor düzeyi, yüksek serum ALP düzeyi, düşük idrar fosfor ve yüksek idrar kalsiyum atılımı olarak belirtilmiştir (3,13,26,31).

Radyolojik bulgular: Standart radyolojik yöntemler (X-ray), kemik mineral içeriğinde yaklaşık % 30 oranında azalma olmadan tanısal yarar sağlamaz (2,8). Kişisel değerlendirme farklılıkları bunun diğer olumsuz

yönüdür. Bununla birlikte, göğüs grafileri kosta kırıklarını ve el bilek veya diz grafileri (6-8 hafta civarında çekilen) belirgin rikets bulgularını gösterebildiği için pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Ancak, kırıkların genellikle lineer tarzda olduğu bilinmeli ve grafiler dikkatle incelenmelidir ^(8,10).

Prematürelde kemik mineral içeriğinin ölçülmesinde kullanılan diğer teknikler ise tek (single) foton absorpsiyometri, dual foton absorpsiyometri, DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi ve transmisyon ultrasonografidir ⁽⁴⁾. Bunlardan DEXA, term ve preterm bebeklerde hâlâ kullanılırken, diğer tekniklerin kullanımını yaygın değildir.

Dual enerji X ray absorpsiyometri, tüm vücut kemik ölçümü için standart bir yöntemdir. DEXA'da dk.'lar içinde tüm vücut taranabilir ve radyasyona maruziyet minimaldir. Buradan elde edilen bilgiler term ve prematüre bebekler için kullanılabilir ⁽³²⁾. Ancak yorumlanması bazen güç olabilmektedir. Ayrıca cihazın büyüklüğü nedeniyle DEXA yatak başı uygulanamamaktadır ve tetkik yapılacak hastaların transportu gerekmektedir. Metabolik kemik hastalığı açısından risk taşıyan, çok küçük ve hasta olan bebeklerin transportu ise olası olmayabilmektedir ⁽⁴⁾.

On beş yılı aşkın süredir kemik ses hızını (speed of sound, SOS) belirleyerek erişkinlerde osteoporoz tanısında kullanılan kemik ultrason (KUS) cihazı, son yıllarda yenidoğanlarda prematüre osteopenisi tanısında kullanılmaya başlanmıştır ⁽³³⁾. Kemik ultrason cihazı ile kemiğin mineral dansitesi, korteks kalınlığı, elastikliği ve mikro yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Kemik mineral dansitesinin azalması ve elastikliğinin artması SOS değerini azaltır. Bu tekniğin prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde güvenle kullanılabildiği rapor edilmiştir ^(2,33,34).

Prematüre osteopenisinin önlenmesi ve tedavisi

Prematüre osteopenisi için en iyi yaklaşım, önlenmesine yönelik girişimlerdir. Prematüre osteopenisinin etiolojisindeki en önemli risk faktörü, prematüre doğum ve kemikte yetersiz mineral birikimi olduğuna

göre önlenmesi için en önemli unsurun yeterli mineral desteğinin sağlanması olduğu açıktır. Yeterli mineral desteği denilince ise genellikle bebeğin postkonsepsiyonel yaşına uygun intrauterin mineral birikimi anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, kemik fizyolojisi ile ilgili yeni görüşler, postnatal adaptasyon sürecinde kemikte meydana gelen değişimlerin mineral gereksinimini belirleyebileceği yönündedir. Bu nedenle ekstrauterin yaşamdaki her koşulda, prematüre bebek bakımında kesinlikle intrauterin kalsiyum birikimini sağlama zorunluluğunun olmadığı ve intrauterin kalsiyum birikimi sağlanmasa da bu bebeklerin iskeletlerinin mekanik gereksinimlere adapte olacakları düşünülmektedir ^(4,11,16).

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

Mineral gereksinimi: Günümüzde hâlen intrauterin mineral birikiminin esas alınarak prematürelere mineral desteği sağlanması en akılcı uygulamadır. Postnatal dönemde kemikte meydana gelen değişiklikler de göz önüne alınarak kalsiyum alımının 100-160 mg/kg/gün, fosfor alımının 60-90 mg/kg/gün ve vitamin D alımının 800-1000 IU/gün şeklinde olması önerilmektedir ⁽¹⁶⁾.

a. Total parenteral beslenmede mineral desteği: Parenteral beslenen bebeğe günde 60-90 mg/kg kalsiyum, 45-70 mg/kg fosfor ve 4-7 mg/kg magnezyum verilmesi veya 120-150 ml/kg/gün total parenteral nütrisyon (TPN) sıvı alan bir bebeğin sıvısına 50-60 mg/dL kalsiyum, 40-45 mg/dL fosfor ve 3,5-4,8 mg/dL magnezyum olarak eklenmelidir. Aminoasit (>%2,5 olan) ve sıvı miktarı arttıkça verilebilecek mineral miktarı da artar. Solüsyon içindeki Ca/P oranı; miligram olarak verilirse 1.3/1 ile 1.7/1, milimol olarak verilirse 1/1 ile 1.3/1 olmalıdır ^(12,20,26,35,36).

Parenteral beslenme sıvısının, sağladığı kalorisinin 80 kcal/kg/gün üzerinde, ısısının düşük, içerdiği kalsiyumun yüksek çözünürlüklü (kalsiyum gliserofosfat yüksek çözünürlüklüdür ve düşük alüminyum içerir), aminoasitlerin yüksek asidik özellikte (L-sistein

hidroklorürün pH değeri 1,5'tir ve TPN'ye eklenmesi yararlıdır) ve miktarının yeterli (2,5-3 g/kg/gün), dekstroz içeriğinin yeterli (TPN'nin pH'ını azaltır), pH değerinin düşük ⁽⁴⁻⁶⁾, mineral eklenme sırasının uygun (önce fosfor eklenmeli) olması mineral çözünürlüğünü artırır ve çökelti oluşumunu önler. Bu solüsyonlara eklenen lipitler olası ise ayrı bir damardan verilmelidir. Çünkü TPN pH değerini artırarak mineral çözünürlüğünü azaltır. Bu olası değil ise önce dekstroz, aminoasit ve elektrolitler, sonra lipitler eklenmelidir. En iyi yaklaşım ise; önce fosfatın dekstroz solüsyonuna, diğer elektrolitlerin de aminoasit solüsyonuna eklenmesi ve sonra bu iki sıvının karıştırılması ve en sonunda lipit eklenmesidir. Parenteral yol ile yukarıdaki önerilere uygun olarak sağlanan destekle kalsiyum birikimi % 88-94, fosfor birikimi ise % 83-97'dir. Bu şekilde intrauterin kalsiyum birikiminin % 60-75 kadarı sağlanır ^(2,5,11,26,35,37).

b. Enteral beslenmede mineral desteği: Enteral beslenen bebeklerde de kemik mineralizasyonu için gerekli mineral desteğini belirlemede intrauterin mineral birikimi esas alınır. Buna göre günlük gereksinim kalsiyum için 120-140 mg/kg, fosfor için 60-75 mg/kg'dır. Emilimdeki yetersizlikler, kayıplar ve bebekteki sorunlar (bronkopulmoner displazili ve diüretik alan) göz önüne alındığında kalsiyumu 250 mg/kg/gün ve fosforu 140 mg/kg/gün miktarında vermek uygun olur ^(2,11,16).

Prematüre bebekleri özel prematüre mamaları veya desteklenmiş anne sütü ile tam enteral besleyerek (120 kcal/kg/gün) bu miktarlara yakın mineral desteğini sağlamak olasıdır. Az da olsa bu bebeklerde de osteopeni görülmesinin nedeni minerallerin bağırsaktan emiliminin sınırlı olması ya da devam eden ağır hastalık durumudur ⁽¹¹⁾.

Anne sütü destekleyicilerin <1800 g ve gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklere başlanması önerilmektedir. Destekleyicilerin enteral olarak 100 mL/kg/gün veya 75 kcal/kg/gün anne sütü ile beslenme aşamasında düşük miktarda başlanarak giderek artırılması gerekmektedir. Kullanım süresi konusunda da fikir birliği yoktur. Araştırmacı-

ların çoğu anne sütü destekleyicilerinin kesilmesi için bebeğin yeterli büyüme eğilimini yakalamış olması ve yeterli mineral birikimine sahip olması gerektiğini vurgulamaktadır. Genel görüş bebeğin ağırlığının 2500-3000 g'a ya da postkonsepsiyonel yaşı 40 haftaya ulaşıncaya kadar desteğin sunulması şeklindedir ^(11,16,35,37).

Vitamin D desteği: Prematüre bebeklerde günlük vitamin D gereksinimi konusunda fikir birliği olmamakla beraber, 400-500 IU/gün dozunun yeterli olacağı, 800 IU/gün üzerindeki alımlarının yararın olmadığı belirtilmektedir ⁽²⁾. Parenteral beslenen prematüre bebeklerde ise 40-160 IU/kg/gün veya 160-320 IU/gün miktarda vitamin verilmesi önerilmektedir ^(2,12,16).

Mineral kayıplarının azaltılması: Diüretik kullanımı olabildiğince kısıtlanmalı, kullanılacak ise furosemid yerine klortiazid gibi antikalsiürik etkili olan diüretikler tercih edilmelidir. Gereksiz metilksantin kullanımından kaçınılmalıdır. Deksametazon tedavisine başlandığında olabildiğince dozu düşük tutulmalı ve erken kesilmelidir ^(2,12,20).

Östradiol ve progesteron desteği: Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada östrojen ve progesteron desteğinin kemik mineral birikimini artırdığı ve prematüre osteopenisi gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Ancak rutin uygulama için bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır ⁽³⁸⁾.

Mekanik uyarı ve fiziksel aktivite: Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hastalık ya da uzun süreli sedatif uygulamasına bağlı olarak özellikle bir dirence karşı spontan hareketlerin azalması veya kayıpsık karşılaşılan bir durumdur. İmmobilizasyon veya mekanik uyarı eksikliği kalsiyum kayıplarını artırır ve demineralizasyona neden olur ^(3,23-25). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu bebeklerde pasif hareketlerin veya dirence karşı aktif hareketleri uyarmanın bebeğin ağırlığını, kol uzunluğunu, kemik mineralizasyonu ve mineral içeriğini artırdığı gösterilmiştir ^(25,39,40). Fiziksel egzersiz programlarının tam enteral beslenme ve yeterli mineral alımının sağlanması ile başlanması gerektiği ⁽²⁾, aksine yeterli mineral desteği sağlanma-

dan yapılan egzersizlerin kemik mineral içeriğinde azalmayla sonuçlanabilmektedir⁽⁴¹⁾. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde prematüre bebeklere düzenli olarak fiziksel aktivite programlarının uygulanması için yeterli verinin olmadığı belirtilmektedir⁽⁴²⁾.

Prematüre osteopenisinin izlemi

Önemliye yönelik beslenme ve mineral desteği ile prematüre osteopenisinin tamamen ortadan kalkması veya yeterli destek almayanlarda osteopeni görülme sıklığının yüksek olması nedeni ile yüksek risk grubunda bulunan bebeklerin yakın izlemi gerekmektedir^(1,2).

Mineral düzeyleri ve risk faktörlerine göre izlem sıklığı değişmekle birlikte, prematüre ve ÇDDA bebeklerde; TPN aldıkları sürece haftada bir ya da 2 kez, enteral beslendikleri dönemde en azından yaşları postkonsepsiyonel 40 haftaya veya ağırlıkları 2000 g'a ulaşana kadar 2-3 haftada bir kez, serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfat düzeyleri ölçülmeli ve özellikle fosfor düzeyi 6 mg/dL üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır⁽¹¹⁻¹³⁾.

İdrar kalsiyum ve fosfor atılımlarının incelenmesi de serum mineral düzeyleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Bebek için travma etkisi olmadığından yüksek riskli bebeklere daha sık aralarla yapılabilir. İdrar fosfor atılımı, kalsiyum atılımı ile ters orantılıdır. İdrarda hem kalsiyum hem fosfor atılımının var olması ve Ca/P oranının <0,5 olması, bu minerallerin serum düzeylerinin yeterli olduğunu gösterir. İdrar Ca/P oranının yüksek olması; serum fosfor eksikliğini, her iki mineralin idrarda bulunmaması ise serum kalsiyum ve fosfor eksikliğinin işareti olarak kabul edilmelidir^(3,13,31). Diğer taraftan yapılan mineral desteğinin idrar kalsiyum ve fosfor değerleri ile takip edilerek fazla ve gereksiz miktarda mineral verilmesi de engellenmelidir⁽⁴³⁾.

Serum fosfor düzeyi 4 mg/dL altında ve ALP düzeyi normalin 5 katından yüksek ise bu bebeklere rikets açısından radyolojik değerlendirme gereklidir. Bin g'dan küçük bebeklerde biyokimyasal taramalar nor-

mal bile olsa 2 ila 4 ay arasında radyolojik inceleme yapılması yararlıdır. Grafilerde mineralizasyon ve rikets bulgularının yanı sıra kırıklar da dikkatle araştırılmalıdır⁽¹³⁾.

Riskli olguların izleminde kullanılabilecek diğer bir yöntem de kemik ultrasonu ile tibiadan yapılan SOS ölçümüdür. Aynı zamanda tedavinin etkinliğini izlemede kullanılabilen bu yöntem ile kemik dansitesinin yanı sıra kemik dayanıklılığının göstergeleri olan kortikal kalınlık, elastisite ve mikroyapı hakkında da fikir edinilebilir⁽³³⁾.

Prematüre osteopenisinin uzun dönem sonuçları

Prematüre osteopenisinin uzun dönem sonuçları ve osteopenili bebeklerin kemik mineralizasyonu bakımından, zamanında doğan yaşlıtlarını ne zaman yakaladıkları gibi konularda yapılan çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Değişik çalışmalarda ÇDDA bebeklerin, antropometrik ölçülere göre belirlenmiş kemik mineral dansitesi bakımından, düzeltilmiş 6 ay ile 2 yaş arasında term bebeklerle aynı düzeye geldikleri bildirilmiştir⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Fewtrell ve ark.⁽⁴⁷⁾, prematüre doğanların 8-12 yaşlar arasında belirlenen boy, ağırlık ve kemik mineral içeriklerinin zamanında doğan kontrollere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Benzer birçok çalışmada^(48,49), prematüre doğmuş bebeklerin geç çocukluk dönemde daha düşük kemik mineral içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir. Breukhoven ve ark.⁽⁵⁰⁾ tarafından preterm ve term doğan bebekler arasında erken erişkinlik döneminde kemik mineral içeriği açısından fark olmadığı rapor edilmiştir. Ancak, bu çalışmada preterm doğan kişiler gebelik yaşı 30 hafta üstü olup perinatal komplikasyon gelişmemiş olanlardan oluşmaktaydı. Daha küçük prematüre doğan kişilerle yapılan benzer başka bir çalışmada ise ÇDDA doğan kişilerde kemik mineral içeriği daha düşük bulunmuştur⁽⁵¹⁾. Son yapılan bir derlemede, anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerin daha yüksek miktarda mineral desteği alan (formula mama şeklinde) bebeklere oranla ileri yaşlarda daha iyi kemik mineral içeriğine sahip olduğu ve bunun olasılıkla anne sütünün beslenme dışındaki (non-nutrient) etkilerinden kaynaklandığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Bu çalışmalarda sözü edilen anne sütüne oranla daha yüksek miktardaki mineral desteği, günümüzde int-rauterin mineral birikimi temel alınarak önerilen mi-neral düzeylerinden daha düşüktür. Bununla birlikte, günümüzde önerilen mineral desteği (desteklenmiş anne sütü dâhil) ile ilgili uzun dönem sonuçlar ise daha bilinmemektedir.

Sonuç olarak, maksimum kemik kitlesi üzerindeki potansiyel uzun süreli etkilerine rağmen, prematüre osteopenisi kendiliğinden düzelebilen bir hastalık gibi görünmektedir. Kemik mineral içeriğinin bebek-lerin çoğunda kendiliğinden düzeliyor olması, demi-neralizasyon periyodunun kabul edilebilir bir durum olduğu anlamına gelmez. Prematüre osteopenisinin önlenmesi veya tedavisi en azından solunum desteği gereksinimini azaltarak yoğun bakım süresini azalt-ma, kemik kırıklarını önleme, lineer büyüme ve mak-simum kemik kitlesini artırma gibi olumlu etkileri vardır ve gözardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. **Brooke OG, Lucas A.** Metabolic bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1985;60:682-685. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.60.7.682>
2. **Sharp M.** Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* 2007;83:653-658. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.07.009>
3. **Rauch F, Schoenau E.** Skelatal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F82-F85. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.86.2.F82>
4. **So KW, Ng PC.** Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics* 2005;15:106-113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cupe.2004.12.011>
5. **Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R.** Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-282. <http://dx.doi.org/10.3109/07853899608999080>
6. **Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, et al.** Etiologic Actors of rickets in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981;98:800-805. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80852-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80852-9)
7. **Evans JR, Allen AC, Stinson DA, et al.** Effect of high-dose vitamin D supplementation on radiographically detectable bone disease of very low birth weight infants, *J Pediatr* 1989;115:779-786. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80662-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80662-6)
8. **Koo WWK, Sherman R, Succop P, et al.** Sequential bone mineral content in small preterm infants with and without fractures and rickets. *J Bone Miner Res* 1988;3:193-197. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650030211>
9. **Lindroth M, Westgren U, Laurin S.** Rickets in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:927-931. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1986.tb10319.x>
10. **Lyon AJ, Mcintosh N, Wheeler K, et al.** Radiological rickets in extremely low birth weight infants. *Pediatr Radiol* 1987;17:56-58.
11. **Rigo J, De Curtis M.** Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Neonatal -perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. p. 1491-523, 2006.
12. **Demarini S.** Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2005;94(Suppl 449):87-92. <http://dx.doi.org/10.1080/08035320510043619>
13. **Harrison CM, Johnson K, McKechnie E.** Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr* 2008;4:407-413. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00721.x>
14. **Fewtrell M.** Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(3):297-301. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e328345361b>
15. **Toth P, Erdei G, Vasarhelyi B.** Potential consequences of the sudden postnatal drop of estrogen levels in preterm neonates. *Orv Hetil* 2003;144:1719-1724.
16. **Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al.** Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007;96:969-974. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00336.x>
17. **Hsu SC, Levine MA.** Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2003.10.002>
18. **Namgung R, Tsang RC.** Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc* 2000;59:55-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665100000070>
19. **Bosley AR, Verrier-Jones ER, Campbell MJ.** Aetiological factors in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1980;55:683-686. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.55.9.683>
20. **Schanler RJ, Rifka M.** Calcium, phosphorus and magnesium needs for low birth weight infant. *Acta Paediatr* 1984;405:111.
21. **Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, et al.** Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12: 351-355. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199104000-00011>
22. **Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al.** Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999;103:434-439. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.2.434>
23. **Schulthies L.** The mechanical control of bone in weightless spaceflight and in aging. *Exp Gerontol* 1991;26:203-214. [http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565\(91\)90012-B](http://dx.doi.org/10.1016/0531-5565(91)90012-B)
24. **Mazess RB, Whedon GD.** Immobilization and bone. *Calcif Tissue Res* 1983;35:265-267. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02405043>
25. **Eliakim A, Nemet D, Friedland O, et al.** Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol* 2002;22:650-652. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210820>
26. **Greer FR.** Macro and micronutrients. In Neu F (ed.), Polin RA (consulting ed.). In Gastroenterology and Nutrition: Neonatology questions and controversies. 1st ed. Philadelphia.

- Saunders Elsevier; S: 223-252, 2008.
27. **Hung YL, Chen PC, Jeng SF, et al.** Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2011;47(3):134-139.
 28. **Glass EJ, Hume R, Hendry GMA, et al.** Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1982;57:373-376.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.57.5.373>
 29. **Lucas A, Brooke OG, Baker BA, et al.** High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:902-909.
http://dx.doi.org/10.1136/adc.64.7.Spec_No.902
 30. **Pittard WB, Geddes KM, Hulsey TC, et al.** Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase and bone mineral content in very low birth weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res* 1992;31:181-185.
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199202000-00019>
 31. **Visser F, Sprij AJ, Brus F.** The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr* 2012;101:562-568.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02626.x>
 32. **Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC.** Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;27:184-190.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199808000-00011>
 33. **McDevitt H, Ahmed SF.** Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology* 2007;91: 2-11.
<http://dx.doi.org/10.1159/000096965>
 34. **Ipek MS, Zenciroglu A, Aydin M, et al.** The role of antenatal factors on tibial speed of sound values in newborn infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012.
<http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.683897>
 35. **Schanler RJ, Rifka M.** Calcium, phosphorus and magnesium needs for low birth weight infant. *Acta Paediatr* 1994;405:111.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13408.x>
 36. **Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):203-209.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f8b295>
 37. **Tsang RC, Lucas A, Uauy R et al.** Nutritional needs of preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Cincinnati: Digital Educational Publishing 1993.
 38. **Trotter A, Maier L, Pohlandt F.** Calcium and phosphorus balance of extremely preterm infants with estradiol and progesterone replacement. *Am J Perinatol* 2002;19:23-9.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-20171>
 39. **Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, et al.** Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;106:1088-1092.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.5.1088>
 40. **Tosun Ö, Bayat M, Güneş T, et al.** Daily physical activity in low-risk pre-term infants: positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference. *Ann Hum Biol* 2011;38(5):635-639.
 41. **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;14:569-576.
<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.4.569>
 42. **Schulzke SM, Trachsel D, Patole SK.** Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18;(2):CD005387.
 43. **Maas C, Pohlandt F, Mihatsch WA, et al.** Prevention of bone mineral deficiency in premature infants: review of the literature with focus on monitoring of urinary calcium and phosphate. *Klin Padiatr* 2012;224:80-87.
 44. **Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, et al.** Bone mineral content and body size 65-100 weeks postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child* 1989;64:1579-1586.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.64.11.1579>
 45. **Pittard WB, Geddes KM, Sutherland SE, et al.** Longitudinal changes in the bone mineral content of term and preterm infants. *Am J Dis Child* 1990;144:36-40.
 46. **Ritschl E, Wehmeijer K, De Terlizzi F, et al.** Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005;58:341-346.
<http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000169996.25179.EC>
 47. **Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, et al.** Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999;14:810-820.
<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.5.810>
 48. **Specker BL, Johannsen N, Binkley T, et al.** Total body bone mineral content and tibial cortical bone measures in preschool children. *J Bone Miner Res* 2001;16:2298-2305.
<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.12.2298>
 49. **Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW.** Bone mineralisation in ex preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr* 1999;158: 658-661.
<http://dx.doi.org/10.1007/s004310051171>
 50. **Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, et al.** Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *European Journal of Endocrinology* 2011;164:133-138.
<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0573>
 51. **Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, et al.** Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Medicine* 2009;6:e1000135. doi:10.1371.