

# PRETERM OSTEOPENİSİ

Sevim Ünal Kızılateş\*

## ÖZET

Preterm yenidoğanda görülen, gestasyon yaşı veya vücut ağırlığı benzer preterm göre kemik mineral içeriğinin (KMI) azalması durumuna preterm osteopenisi denir. Anne sütü veya standart formula ile beslenen pretermlerden doğum ağırlığı (DA) 1000 g'ın altında olanların yaklaşık % 55'inde, gestasyon haftası (GH) 28 haftanın altında olan pretermelerin % 100'ünde osteopeni gelişmektedir. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelme, annede diyabet öyküsü, uzun süreli parenteral beslenme (TPN), mineral metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanılması osteopeni gelişimi riskini artırmaktadır. Term infantlarda gelişen riketsden farkı riketse ait klasik radyolojik bulguların olmayışıdır. Rickets D vitamini eksikliği sonucu gelişmektedir. Preterm osteopenisinde ise temel sorun kalsiyum ve fosfor yetersizliğidir. Yenidoğan Yoğun bakım Ünitelerinde bakım kalitesinin artışıyla birlikte çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaşam şansı, dolayısıyla preterm osteopenisi görülme sıklığı da artmaktadır. Hastalığın bilinmesi ve koruyucu önlemlerin alınması, hastalığa ikincil gelişen kemik hasarı, kırık, geç solunum yetmezliği ve büyüme gecikmesini önleyecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteopeni, Preterm.

## SUMMARY

### Osteopenia of Prematurity

Osteopenia of prematurity occurs when bone mineral content in a preterm is significantly decreased compared to the preterms of the same gestational age or body weight. Preterm infants fed either human milk or standart formula are at risk for osteopenia of prematurity. Osteopenia of prematurity occurs in 100 % of infants whose gestational ages are below 28 weeks and 55 % of infants whose birth weights are below 1000 g. Osteopenia occurs more frequently among infants requiring long-term parenteral nutrition, born to diabetic mothers, born small for gestational age (SGA) and who were given medications that affect mineral metabolism. The difference of osteopenia of prematurity from classical rickets of term infants is the absence of classical radiological findings of rickets. Underlying pathologic mechanism of Rickets is vitamin D deficiency. The reason for the developing osteopenia in preterm infants is calcium and phosphorus deficiency. There is an increase in surviving rates of very low birth weight infants with increasing quality of care in neonatal intensive care units. This results an increase in the incidence of osteopenia of prematurity. If the ethiopathogenesis of the entity is known complications like bone deformity, non-pathologic fracture, respiratory distress and growth retardation can be prevented.

**Key Words:** Osteopenia, Prematurity.

## ETYOPATOGENEZ

Intra-uterin dönemde fetal kalsiyum-fosfor transportunun % 80'i özellikle üçüncü trimesterde gerçekleşmektedir. Üçüncü trimester ortalarında 100-120 mg/kg/gün kalsiyum ve 70 mg/kg/gün fosfor birikimi olmaktadır (1). Doğumda kordun kesilmesiyle birlikte bebeğe kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) geçişi durur, bu parathormon (PTH) salını-

mında artışa yol açar. PTH etkisi ile böbreklerden kalsiyum geri emilimi ve fosfor atılımı gerçekleşir. Post-natal dönemde Ca ve P alımı yetersizse hipokalsemiye ikincil vitamin D salınır, vitamin D etkisi ile gastro-intestinal sistemden Ca-P emilimi artar. Ancak diyetle makro mineral alımı yetersizse P eksikliği devam eder. Post-natal üçüncü hafta civarında demineralizasyon gelişmeye başlar. Post-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

natal dönemde yeterli kalsiyum-fosfor birikimini sağlayan faktörler arasında diyetteki Ca/P oranı (1.7/1), diyetle yeterli yağ, laktöz ve sıvı alımı, hiperosmolarite, çözünülebilirlik, yüksek solüt yükü sayılabilir. Anne sütü ve standart formullarla postnatal dönemde intra-uterin dönemdeki düzeylere yakın kalsiyum ve fosfor birikimini sağlamak son derece güçtür. Anne sütündeki kalsiyum ve fosfor emilimi çok iyidir, ancak birikim 20-30 mg/kg/gün kadardır (Tablo 1).

Preterm osteopenisinin etiolojisi multifaktöryel olmakla birlikte en çok suçlanan faktör makro mineral eksikliğidir. Post-natal ilk bir yılda kemik mineral içeriği ile en güçlü ilişkiyi gösteren faktör diyetdir (6,7). Anne sütü protein, yağ, enerji, sodyum, klor ve potasyum içeriği term bebekler için yeterlidir, ancak protein, kalori, elektrolit, kalsiyum ve fosfor içeriği hızlı büyüyen pretermier için yetersiz kalmaktadır (7,8) (Tablo 3).

**Tablo 1.** Pretermierde diyetle Ca-P birikimi.

	Ca birikimi (mg/kg/gün)	P birikimi (mg/kg/gün)
Intrauterin	100-120	75
Anne sütü	30	20
Güçlendirilmiş AS*	100	70
Term formula	40	40
Preterm formula	100	90

\*AS: Anne sütü

**Tablo 2.** Preterm osteopenisi gelişimi riskini artıran faktörler.

Risk Faktörleri:

- DA < 1000 g
- Gestasyon haftası < 28 hafta
- Uzun süreli total parenteral nütrisyon
- Haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler
- Diabetik anne bebeği
- Kortikosteroidler
- Güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenme
- Term formula ile beslenme
- Komplike preterm
- Mobilite azlığı
- Diüretikler
- Kafein
- Metilksantin kullanımı
- Aminoglikozidler
- Alüminyum toksisitesi
- Bakır eksikliği

**Tablo 3.** Preterm, term ve güçlendirilmiş anne sütü içerikleri.

	Preterm AS	Term AS	Güçlendirilmiş AS
Enerji (kcal)	67	70	80
Protein (g)	1.4	0.9	2.3
Yağ (%)	39	42	47
Na (mg)	24.8	18.2	32.1
K (mg)	57	58	87.3
Ca (mg)	24.8	28	82
P (mg)	12.8	14.7	45.6
Ca/P	2	2	1.8

### EPİDEMİYOLOJİ

Preterm osteopenisi genellikle postnatal 3-12. haftalar arasında gelişir. Gebelik yaşı ve doğum tartısı azaldıkça insidansı ve şiddeti artar. Hastalığın insidansını artıran bazı risk faktörleri vardır (Tablo 2).

Preterm osteopenisi DA 1000 g'ın altında olanlarda % 55, 1500 g in altında olanlarda % 23, gestasyon haftası 28'in altında olanlarda % 100, anne sütü ile beslenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 40, preterm formulası ile beslenen pretermelerde % 16 oranında görülmektedir. Bronkopulmoner displazi gelişmiş ve uzun süreli steroid kullanan olgular yüksek riskli gruba girmektedir. TPN alanlarda, kemik mineral metabolizmasını etkileyen ilaç alanlarda, diabetik anne bebeklerinde, SGA bebeklerde preterm osteopenisi daha fazla görülmektedir (1-5).

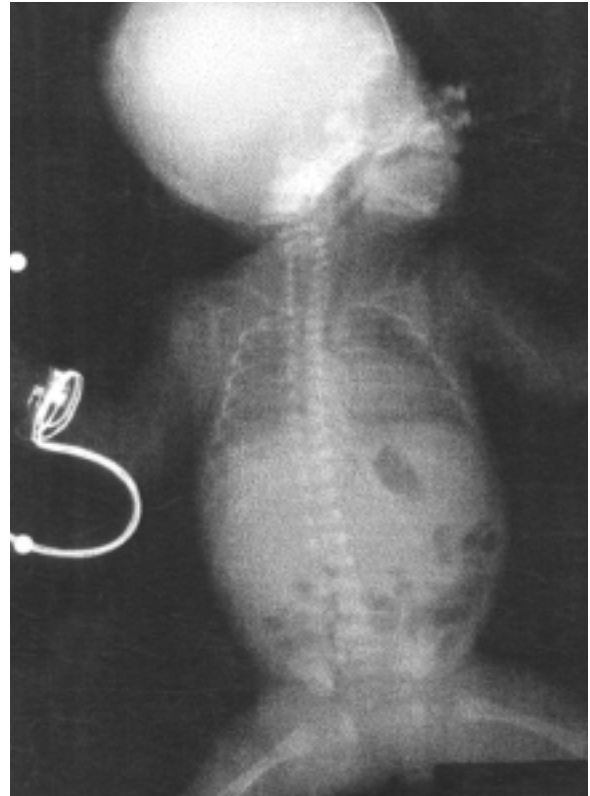
### KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular sub-klinik tablodan patolojik olmayan fraktüre kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar (Şekil 1). Geniş ön fontanel, kraniotabes, el bileğinde ve kosto-kondral eklemlerde genişleme, uzun kemiklerde fraktür, kostalarda yumuşama veya kırığa bağlı solunum yetmezliği, lineer büyümede ve diş gelişiminde gecikme görülebilir (1,5). Fewtrell ve arkadaşlarının çalışmasında preterm osteopenisi gelişen vakalarda 18. ayda boy uzunluklarının geri olduğu gösterilmiştir. Yine aynı araştırmacı erken dönemde alkalin fosfataz

(ALP) yüksekliği olan pretermelerde 8-12 yaşlarda boy kısalığı olduğunu bildirmiştir (9,10).

### TANI

Öykü ile birlikte fizik muayene bulguları da destekliyse tanı için yardımcı laboratuvar testlerinden yararlanılmalıdır (Tablo 4).



**Şekil 1.** Preterm osteopenisinde direk grafide KMI'nin azalması.

**Tablo 4.** Preterm osteopenisinde tanısında biyokimyasal parametreler.

Kalsiyum	Normal, azalmış veya artmış
Fosfor	Normal veya azalmış
Alkalen fosfataz	Normal veya artmış
Osteokalsin	Artmış
PTH	Normal, artmış
25-OH vitamin D	Normal
1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D	Artmış
Kalsitonin	Normal
Fraksiyone Ca atılımı	Artmış
Tübüler P geri emilimi	Artmış
İdrarda Deoksiyridolin	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
İdrarda Pyridolin	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
PICP	Kollajen yapım ürünü, artmış
P3NP	Kollajen yapım ürünü, artmış
ICTP	Kollajen yıkım ürünü, azalmış
B-ALP	Total ALP'ye üstünlüğü yok, artmış

**Tablo 5.** Preterm osteopenisinde tanısında radyolojik tetkikler.

Standart grafiler	Rikets, hipomineralizasyon, kırık
SPA(Single photon absorptiometry)	KMI azalmış (geç sonuç verir)
DPA (Dual photon absorptiometry)	KMI azalmış (geç sonuç verir)
DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry)	KMI azalmış
Transmission USG	KMI azalmış
QCT (Quantitative Computed Tomography)	KMI azalmış (yüksek doz radyasyon)
Abdominal USG	Nefrokalsinozis

Preterm osteopenisinden serum Ca-P düşüklüğü, alkalen fosfataz yüksekliği olduğunda şüphelenilmelidir. Bu kimyasal parametrelerin osteopeni için spesifite ve sensitivitesi yüksek değildir. Şüphelenilen durumlarda detaylı inceleme için yol gösterici olabilir. ALP>800 IU/L veya P<3.5 mg/dl olduğunda ciddi osteopeniden söz edilebilir.

Biyokimyasal parametreler osteopeni için indirekt göstergelerdir. Kemik mineralizasyonunu gerçek olarak göstermezler. Bazı araştırmacılar ALP düzeyinin tarama amaçlı kullanılabileceğini bildirmektedir. ALP>900 IU/ml ise sensitivitesi yüzde yüzdür. Biyokimyasal parametrelerde şüphelenildiğinde preterm mineral alımı açısından denetlenmesi gerekir (1,2,11,12).

Son yıllarda kemik spesifik ALP (B-ALP), tip I kollajen C terminal propeptidi (PICP), tip III pro-kollajen N terminal propeptidi (P3NP), tip I kollajen C terminal telopeptidi (ICTP), kollajen yıkım ürünleri olan pyridolin (Pyd) ve deoxypridolin (Dpd) gibi kemik ve kollajen belirteçlerinin osteopenide düzeyleri ile ilgili çalışılmalar yapılmaktadır (12,13) (Tablo 4).

Tanıda direk radyolojik değişiklikler zayıf göstergelerdir, tamamen normal bulunabilir. Osteopeni tanısı daha kesin olarak KMI ölçümü veya histolojik inceleme ile konulabilir (14,15). Bebekler histolojik incelemeye uygun değildir. KMI ölçümü için Single-photon absorptiometry (SPA), Dual-photon absorptiometry (DPA), Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), Quantitative Computed tomography (QTC) kullanılabilir. DEXA ile kemik mineralindeki küçük oranlardaki eksikliği belirlemek oldukça sensitif bir yöntemdir, hata payı oldukça azdır. Tarama zamanı kısadır ve düşük dozlarda yüksek rezolüsyon göstermektedir. Bu nedenlerle preterm bebekler için uygun bir tanı şekli gibi görünmektedir (16,17,18).

### KORUNMA

Preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütü güçlendiricisi veya preterm formülü

kullanılması, beslenemeyen bebeklerde TPN solüsyonlarına yeterli kalsiyum (200mg/kg/gün) ve fosfor (90 mg/kg/gün) eklenmesi gereklidir. Preterm yenidoğanlara günlük 400 IU D vitamini verilmesi genellikle yeterli serum düzeylerini sağlamaktadır. Daha yüksek düzeylerde yarardan çok toksisite gündeme gelmektedir. Preterm formülü veya anne sütü güçlendiricileri ile intrauterin Ca-P depolanmasına yakın düzeylerde mineral alımına erişilebilir (Tablo 1). Bebek 2-2.5 kg'a ulaşana dek anne sütünün güçlendirilmesi önerilmektedir.

Congdon ve arkadaşları pretermelerde post-konsepsiyonel 40-60. haftalarda mineral retansiyonunun term bebeklere göre hızlı olduğunu, korunmayan pretermelerde dahi kemik mineralizasyonunun düzelenek post-natal 6. ayda term bebeklerle aynı düzeye ulaştığını bildirmiştir (19,20).

Anne sütü güçlendiricisi kullanılması, anne sütü yoksa preterm formülü kullanılması, TPN solüsyonlarına yeterli Ca-P ilavesi, fizik aktivite ve küvözde pasif egzersizin desteklenmesi, riskli pretermelerin yakın takip edilmesi preterm osteopenisinden koruyucu önlemlerin başında gelmektedir (1,2,21).

### KAYNAKLAR

1. Berseth CL, Abrams SA. Osteopenia of Prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 970-975.
2. Bishop N. Bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1403-1409.
3. Brooke OG, Lucas A. Metabolic bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1985; 60: 682-685.
4. Rowe J, Rowe D, Horak E, et al. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: Evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 1984; 104: 112-117.
5. Backström MC, Kouri T, Kuusela A-L, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89: 867-873.
6. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, James J. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralisation in preterm neonates. *Acta Paediatr* 1993; 82: 518-521.
7. Gross C. Bone mineralisation in preterm infants fed human milk with and without mineral supplementation. *J Pediatr* 1987; 111: 450-458.
8. Schanler RJ, Garza C. Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1988; 112: 452-456.
9. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease ?. *J pediatr* 2000; 137: 668-673.
10. Fewtrell MS, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralisation and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr* 2000; 89: 148-153.
11. Schanler RJ, Garza C, Smith EO. Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: Results of macromineral balance studies. *J Pediatr* 1985; 107: 767-774.
12. Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: A screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet* 1982; 6: 308-310.
13. Crofton PM, Shrivastava A, Wade JC, 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: 581-587.
14. Lapillone A, Picaud J-C, Glorieux FH, Salle BL. Bone turnover assessment in infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 772-774.
15. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: The new age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 709-710.
16. Lyon AJ, Hawkes DJ, Doran M, et al. Bone mineralisation in preterm infants measured by Dual energy radiographic densitometry. *Arch Dis Child* 1989; 64: 919-923.
17. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 839-845.
18. Larcos G, Wahner HW. An evaluation of forearm bone mineral measurement with dual energy x-ray absorptiometry. *J Nucl Med* 1991; 32: 2101-2106.
19. Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, et al. Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1038-1042.
20. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, et al. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks post-conception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1579-1586.
21. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L et al. Effects of physical activity on bone mineralisation in premature infants. *J Pediatr* 1995; 127: 620-625.