

## PREMATÜRE BEBEKLERDE SERİ KANTİTATİF KEMİK ULTRASONOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ İLE OSTEOPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF OSTEOPENIA BY SERIAL QUANTITATIVE BONE ULTRASONOGRAPHY MEASUREMENTS IN PREMATURE INFANTS

<sup>1</sup>Sara EROL , <sup>2</sup>Ayşegül ZENCİROĞLU

<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı  
<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Neonatoloji Bilim Dalı

#### ÖZ

**AMAÇ:** Son yıllarda perinatal tıbbi uygulamaların gelişmesiyle preterm bebeklerde mortalite önemli ölçüde azalmıştır. Bu bebeklerde prematüre osteopenisini de içeren çok sayıda komplikasyon gelişebilmektedir. Bu çalışmanın amacı prematüre osteopenisinin epidemiyolojik özelliklerinin ve risk faktörlerinin belirlenmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesine 6 aylık süreçte başvuran prematüre bebekler çalışmaya alındı. Hastaların kemik mineral yoğunluklarını belirlemek için kantitatif kemik ultrasonografiyle kemik ses hızları ve z skorları ölçüldü. Ölçümler ilk haftadan itibaren ardışık 5 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere tekrarlandı. Z skoru değeri <-1 olan hastalar osteopenik, ≥ -1 olanlar normal kemik mineral içeriğine sahip hastalar olarak tanımlandı.

**BULGULAR:** 81 prematüre bebek çalışmaya alındı. Gestasyonel yaşları median 33 (24-36) hafta, doğum ağırlıkları ortalama 1834±476 gramdı. Olguların kemik ses hızı ve z skoru değerlerinin beş haftalık süre içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (p<0.001). Kemik ses hızı ve z skoru ölçüm değerleri ile doğum sayısı, çoğul gebelik, annede hastalık varlığı ve annenin ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05). Osteopenik hastalarda doğum ağırlığının ve gestasyonel yaşın daha küçük olduğu (sırasıyla; p=0.042, p=0.015) saptandı.

**SONUÇ:** Uygun enteral ve parenteral beslenme rejimlerine rağmen prematürelere ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde osteopeni gelişebilir. Ancak prematüre osteopenisi üzerine etkili diğer nedenlerin oluşturacağı riskler yeterli vitamin ve mineral desteğiyle azaltılabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Osteopeni, prematüre, ultrasonografi

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In recent years, mortality of preterm infants has been significantly reduced by the development of perinatal medical practices. Numerous complications may occur in these infants, including osteopenia. The aims of this study are to determine the epidemiological characteristics and risk factors of premature osteopenia.

**MATERIAL AND METHODS:** Preterm infants who applied to neonatal intensive care unit within 6-months were enrolled in this study. The bone speed of sounds and z-scores were measured by quantitative bone ultrasonography to determine bone mineral density of the patients. The measurements were repeated once a week for 5 consecutive weeks from first week after the birth. Patients with z-score of <-1 were defined as osteopenic, while those with z-score of ≥-1 were defined as patients with normal bone mineral content.

**RESULTS:** A number of eighty premature infants were included in the study. Gestational ages were median 33 (24-36) weeks and the mean birth weights were 1834 ± 476 grams. The bone speed of sound and z score values significantly decreased within five weeks (p<0.001). The bone speed of sound and z score were not statistically related with the number of birth, multiple gestation, presence of maternal disease and maternal drug use (p>0.05). In osteopenic cases birth weight and gestational age were found to be smaller (p = 0.042, p= 0.015, respectively).

**CONCLUSIONS:** Osteopenia may develop in premature and very low birth weight infants despite appropriate enteral and parenteral feeding regimens. However, the risks that may be caused by other factors affecting prematurity osteopenia can be reduced by adequate vitamins and minerals.

**KEYWORDS:** Osteopenia, prematurity, ultrasonography

## GİRİŞ

Prematüre osteopenisi, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılı olarak prematürelde kemik mineral birikiminin azalması olarak tanımlanan ve gelişmiş radyolojik yöntemlerle daha sık tanınan bir metabolik kemik hastalığıdır (1,2). Fetal kalsiyum ve fosfor transportunun yaklaşık %80'i üçüncü trimesterde olmaktadır (2). Son trimesteri yaşayamadan doğan ve değişik sorunlar nedeniyle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde yeterli vitamin ve mineral desteği alamayan prematüre bebekler kemik patolojileri açısından risk altındalardır. Prematüre osteopenisinde, postnatal kemik mineralizasyonu, benzer gestasyonel yaştaki intrauterin kemik dansitesinden daha düşüktür (3,4).

Osteopeni sıklığı ve ciddiyeti doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (5). Prematüre osteopeni sıklığı 1500 gr'ın altındaki prematürelde %30, 1000 gr'ın altındakilerde ise %50-60'dır (6-8). 800 gr'dan küçük doğan prematürelere ise yaklaşık % 73'ünde radyolojik olarak osteopeni bulguları saptanmıştır (2).

Dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT), periferik KBT, kantitatif ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans görüntüleme kemik mineralizasyonunu değerlendirmede kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir (9). Kantitatif ultrasonografi, kemiğin mineral dansitesi, korteks kalınlığı, elastikliği ve mikro yapısı hakkında bilgi veren, radyasyon içermeyen, ucuz, sedasyon gerektirmeyen bir yöntem olması nedeni ile prematüre osteopenisi tanısında ve izleminde kullanılmaktadır. Bu tekniğin prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde güvenle kullanılabilirdiği rapor edilmiştir (10,11).

Bu çalışmada kantitatif ultrasonografi ile yapılan ölçümler kullanılarak; hastalarımızda prematüre osteopenisinin gelişim sıklığı, epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırma olarak planlandı ve Ankara Dr. Sami

Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2008- Haziran 2008 tarihleri arasında yapıldı.

*Hasta seçimi:* Üçüncü seviye yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 6 ay içinde tedavi edilen, prematüre hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ailelerinden aydınlatılmış onam alındı. Bilinen bir iskelet sistemi hastalığı veya konjenital anomalisi olan, intrauterin gelişme geriliği olan ve ailesi tarafından onam verilmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında kaybedilen hastaların verileri değerlendirilmedi.

Hastaların cinsiyetleri, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, hastalık tanıları, tedavilerinde uygulanan ilaçlar, mekanik ventilatör desteklerinin şekli ve süreleri, total parenteral nutrisyon (TPN) başlangıç günleri ve uygulama süreleri, enteral beslenmeye başlama günleri ve enteral beslenme içerikleri (güçlendirilmiş anne sütü, sadece prematüre maması ve anne sütüyle birlikte prematüre maması) kaydedildi. Ayrıca bebeklerin annelerinin yaşları, gebelik sayıları, gebelikleri arasındaki süre ve doğum tipleri (tekiz, ikiz, üçüz), sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Hastaların kemik mineral yoğunlukları, ardışık 5 hafta boyunca doğum sonrası ilk haftadan itibaren haftada bir kez olmak üzere kantitatif kemik ultrasonografi cihazı ile ölçüldü.

*Etik Kurul Onayı:* Bu çalışma için Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi etik komitesinden 04/03/2009 tarih ve 2479 sayı numarası ile onay alındı.

*Hasta izlemi:* Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen tüm prematüre bebeklere aşağıda belirtilen beslenme protokolü uygulandı.

- Gestasyon haftası  $\leq 34$  olan veya doğum ağırlığı  $< 2000$  gram olan bebeklere ilk günden itibaren TPN aminoasit miktarı 2 gr/kg/gün

ve lipid miktarı 1 gr/kg/gün olacak şekilde başlandı. Aminoasit miktarı en yüksek 4 gr/kg/gün, lipid miktarı en yüksek 3 gr/kg/gün olacak şekilde artırıldı.

- Parenteral nutrisyon solüsyonları 60 mg/kg/gün olacak şekilde elementer kalsiyum, 40 mg/kg/gün olacak şekilde fosfor içermekteydi. Parenteral nutrisyon solüsyonlarına suda ve yağda eriyen vitaminler 1 ml/kg Solivit®, 4 ml/kg Vitalipit Infant® olarak eklendi.
- 1500 gramın altındaki bebeklere 10 ml/kg/gün olacak şekilde anne sütü ile beslenme başlandı. Enteral beslenme bebeğin beslenmeyi toleransına göre kademeli olarak 20-40 ml/kg/gün artırılarak tam enteral beslenmeye geçildi.
- Sadece anne sütü ile beslenen prematüre bebeklere tam enteral beslenmeye geçildikten sonra her 25 ml anne sütüne 1 ölçek Euprotein® eklenerek anne sütü güçlendirildi.
- Tüm bebekler öncelikle anne sütü ile beslenmeye çalışıldı. Ancak çeşitli nedenlerden anne sütü alamayan bebeklere 100 ml'sinde 100 mg kalsiyum ve 53 mg fosfor bulunan prematüre maması olan Prematil® mama verildi.
- Tüm bebeklere postnatal 15. günde 800 İÜ D vitamini oral olarak başlandı.

**Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü:** Kemik mineral yoğunluğu, Sunlight Omnisense 7000 Premier (Israel) periferik kemik ölçüm cihazının CS5166 probu ile sağ tibia kemiğinin ortasından ölçüldü. Elde edilen değer en az üç ölçümün ortalaması alınarak metre/saniye birimiyle kemik ses hızı (KSH) olarak ifade edildi. Z skoru ise ölçülen KSH değerleriyle aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun KSH ortalaması arasındaki fark olarak cihaz tarafından hesaplandı. Z skoru değeri -1'in altında olan hastalar kemik mineral içerikleri azalmış yani osteopenik olarak tanımlandı.

**İstatistiksel yöntem:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows 20.0 kullanıldı. Değişkenlerin dağılım formlarının belirlenmesi için Shapiro Wilk's testi yapıldı. Verilerin

özetlenmesinde normal dağılım gösteren değişkenlerde (parametrik) ortalama±standart deviasyon (SD), normal dağılım göstermeyen değişkenlerde (nonparametrik) median (minimum-maksimum) değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı üç veya daha fazla gruptan kantitatif veriler toplanmış ve parametrik test koşullarına uygunsuz tekrarlayan ölçümler için varyans analizi yapıldı. Birinci tip hata için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 81 prematüre hastanın verileri değerlendirildi. Olguların 37'si (%45.7) erkekti. Gestasyonel yaşları median 33 (24-36) hafta, doğum ağırlıkları ortalama 1834±476 gramdı (**Tablo 1**). Hastaların anne yaşları ortalama 24.7±5.2 yıldır. Annelerin 63'ü (%77.8) gebelikleri boyunca en az iki kez takip edilmişti. Gebelikleri boyunca beş (%6.2) anne hipertansiyon nedeniyle antihipertansif ilaç, iki (%2.5) anne ise gestasyonel diabetes nedeniyle insülin kullanmıştı (**Tablo 2**). Yirmidokuz (%35.8)

**Tablo 1:** Olguların Demografik Özellikleri

Cinsiyet (kız/erkek), n(%)	44 (%54.3)/37 (%45.7)
Gestasyonel yaş (hafta), n(%)	
<28 hafta	10 (%12.3)
28-31* hafta	18 (%22.2)
32-33* hafta	18 (%22.2)
34-36* hafta	35 (%43.2)
Doğum ağırlığı (gram), n(%)	
<1000 gr	3 (%3.7)
1000-1499 gr	18 (%22.2)
1500-1999 gr	31 (%38.3)
2000-2500 gr	23 (%28.4)
>2500 gr	6 (%7.4)
Doğum şekli (spontan vajinal/ sezeryan), n(%)	44 (%54.3)/37 (%45.7)

**Tablo 2:** Maternal Özellikler

Anne yaşı (yıl), ortalama ± SD	24.7±5.2
Parite, median ( minimum-maksimum)	1 (1-4)
Çoğul gebelik varlığı, n(%)	13 (%16)
Bir önceki gebelikte aradaki süre (yıl), median ( minimum-maksimum)	3 (1-11)
Gebelikte düzenli takip, n(%)	63 (%77.8)
Hastalık varlığı, n(%)	7 (%8.7)
İlaç kullanımı, n(%)	7 (%8.7)

hasta respiratuvar distres sendromu (RDS), 18'i (%22.2) pnömoni, 9'u (%11.1) sepsis, 9'u (%11.1) indirekt hiperbilirubinemi, 6'sı (%7.4) beslenme bozukluğu, 5'i (%6.2) apne, 2'si (%2.5) konvülsiyon, 3'ü (%3.6) polisitemi ve 1'i (%1.2) hipotiroidi tanılarıyla izleme alındı.

Olguların 18'inin (%22.2) invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Olguların 69'una (% 85.2) antibiyotik, dokuzuna (%11.1) kafein, beşine (%6.2) fenobarbital, dördüne (%4.9) inotrop tedaviler verildi. Olguların 41'ine (%51.6) TPN başlandı. TPN başlama yaşı median 2, 5 (0-28) gündü. 14 (%17.3) hasta bir haftadan az, 14 (%17.3) hasta 1-2 hafta arası, üç (%3.7) hasta 2-3 hafta arası, 10 (%12.3) hasta ise üç haftadan uzun süreyle TPN aldı. Olgulara median 4 (1-40) günde enteral beslenme başlandı. Bebeklerin 38'i (%46.9) sadece anne sütü, yedisi (%8.6) fortifiye anne sütü, 19'u (%23.4) anne sütüne ek olarak prematüre maması, 17'si (%21) ise anne sütü olmaması nedeniyle sadece prematüre maması ile beslendi. Çalışma sürecinde sadece dört hasta enteral beslenemedi.

Ardışık beş hafta boyunca haftalık olarak ölçülen KSH değerleri birinci haftada  $3059.8 \pm 121.9$  m/sn, ikinci haftada  $3017 \pm 108.3$  m/sn, üçüncü haftada  $3006.1 \pm 130.4$  m/sn, dördüncü haftada  $2984.4 \pm 120.1$  m/sn, beşinci haftada ise  $2944.4 \pm 103.3$  m/sn bulundu. KSH değerlerinin beş haftalık süre içinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görüldü ( $F=9.695$ ,  $p<0.001$ ). Birinci haftadaki ölçümler ikinci ve üçüncü haftadaki değerlere benzer iken dördüncü ve beşinci haftalarda birinci hafta ölçümlerine göre daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.192$ ,  $p=0.061$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ). Z skorları ise birinci haftada  $0.61 \pm 1.03$ , ikinci haftada  $0.15 \pm 0.91$ , üçüncü haftada  $-0.01 \pm 0.86$ , dördüncü haftada  $-0.31 \pm 1.01$ , beşinci hafta da ise  $-0.72 \pm 0.83$  bulundu. Z skorlarının beş haftalık süre içinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görüldü ( $F=20.474$ ,  $p<0.001$ ).

Olgular gestasyonel yaşlarına göre <28 hafta, 28-31+6 hafta, 32-33+6 hafta ve 34-36+6 hafta olacak şekilde gruplandırıldıklarında beş hafta boyunca ölçülen KSH değerleri ve Z skorları hem gruplar arası hem de grup içi değerlendirmelerde benzer bulundu ( $p>0.05$ ). Doğum ağırlıklarına göre <1000 gram, 1000-1999 gram, 2000-2500 gram ve >2500 gram olarak gruplandırıldıklarında ise hem gruplar arası hem de grup içi karşılaştırılmalarında beş haftalık KSH değerlerinin ve Z skorlarının istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı

( $p>0.05$ ) (Tablo 3 ve Tablo 4). Haftalık ölçülen kemik ses hızı ve Z skorlarının anne yaşı, doğum şekli, gebelik takibi, gebelikte sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, çoğul gebelik varlığı, doğum sayısı ve gebelikler arasındaki süre faktörleriyle ilişkili olmadıkları saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3:** Doğum Ağırlığı ve Gestasyonel Yaşa Göre Haftalık Kemik Ses Hızı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Kemik Ses Hızı (m/sn), ortalama $\pm$ SD										
	1. hafta	P	2. hafta	p	3. hafta	p	4. hafta	P	5. hafta	p
DA* <1000	3015 $\pm$ 68.5		3018 $\pm$ 13.4		2906,5 $\pm$ 81.3		2986,5 $\pm$ 2.1		2910 $\pm$ 46	
1000-1499	3037,8 $\pm$ 152		3036,1 $\pm$ 122		3003,4 $\pm$ 131		2982,2 $\pm$ 118		2943,8 $\pm$ 138	
1500-1999	3099,7 $\pm$ 138	p=0.40	3019,6 $\pm$ 119	p=0.78	3011,8 $\pm$ 164	p=0.46	2978,1 $\pm$ 127	p=0.88	2949,7 $\pm$ 89	p=0.81
2000-2500	3021,0 $\pm$ 68		2988,8 $\pm$ 89		3011,5 $\pm$ 57		2995,5 $\pm$ 150		2960,8 $\pm$ 64	
>2500	3042 $\pm$ 94.8		3085		3059		3026 $\pm$ 30.4		2943	
GH* <28	2980,3 $\pm$ 130		2970,4 $\pm$ 71		2955,8 $\pm$ 71.0		2948,5 $\pm$ 79		2901,2 $\pm$ 97	
28-31+	3031,8 $\pm$ 128		2986,3 $\pm$ 111		2975,9 $\pm$ 113		2982,9 $\pm$ 126		2922,7 $\pm$ 98	
32-33+	3072,7 $\pm$ 108	p=0.24	3009,7 $\pm$ 98	p=0.31	3004,0 $\pm$ 89	p=0.34	2956,3 $\pm$ 72	p=0.61	2973,0 $\pm$ 91	p=0.27
34-36+	3085,8 $\pm$ 117		3050,4 $\pm$ 115		3045,5 $\pm$ 167		3011,7 $\pm$ 142		2983,1 $\pm$ 113	

DA\*: Doğum Ağırlığı (gram) GH\*: Gebelik Haftası (hafta)

**Tablo 4:** Doğum Ağırlığı ve Gestasyonel Yaşa Göre Haftalık Z Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Z Skoru (ortalama $\pm$ SD)										
	1. hafta	p	2.hafta	P	3.hafta	p	4.hafta	P	5.hafta	p
Doğum ağırlığı (gr)	<1000		1,00 $\pm$ 0,00		0,85 $\pm$ 0,35		-0,40 $\pm$ 0,98		0,15 $\pm$ 0,35	
	1000-1499		0,81 $\pm$ 1,16		0,57 $\pm$ 0,91		0,14 $\pm$ 1,07		-0,18 $\pm$ 1,01	
	1500-1999	0,124	0,94 $\pm$ 1,15	0,140	0,13 $\pm$ 0,94	0,703	-0,38 $\pm$ 1,08	0,919	-0,73 $\pm$ 0,70	0,554
	2000-2500		0,08 $\pm$ 0,67		0,35 $\pm$ 0,76		-0,27 $\pm$ 0,41		-0,48 $\pm$ 1,10	
	>2500		0,07 $\pm$ 0,72		0,15 $\pm$ 0,91		-0,10 $\pm$ 0,41		-0,30 $\pm$ 0,83	
Gebelik haftası (hafta)	<28		0,71 $\pm$ 1,28		0,40 $\pm$ 0,69		0,80 $\pm$ 0,71		-0,30 $\pm$ 0,77	
	28-31+		0,74 $\pm$ 1,15		0,24 $\pm$ 0,93		-0,04 $\pm$ 0,95		-0,14 $\pm$ 1,06	
	32-33+	0,888	0,74 $\pm$ 0,88	0,903	0,12 $\pm$ 0,92	0,956	-0,67 $\pm$ 0,62	0,651	-0,62 $\pm$ 0,74	0,984
	34-36+		0,49 $\pm$ 1,04		0,07 $\pm$ 1,0		0,05 $\pm$ 0,92		-0,35 $\pm$ 1,17	

Postnatal haftalara göre osteopeni sıklığı değerlendirildiğinde birinci haftada osteopenik hasta saptanmadı. Ancak ikinci haftada 5 (% 11.4), üçüncü haftada 6 (%12), dördüncü haftada 14 (%29.8), beşinci haftada ise 15 (% 37.5) hastada osteopeni saptandı. Osteopeni ile doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, anne yaşı, doğum şekli, gebelik takibi, gebelikte sistemik hastalık, ilaç ve sigara kullanımı, çoğul gebelik, doğum sayısı ve gebelikler arasındaki süre gibi faktörlerin ilişkisi incelendiğinde 1., 2., 3. ve 4. haftalardaki Z skorlarına göre osteopenik olanlar ile olmayanlarda tüm parametrelerin istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı. Ancak 5. haftada osteopenik olan olgularda osteopenisi olmayanlara göre doğum ağırlığının ve gestasyonel yaşın daha küçük olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0.042$ ,  $p=0.015$ ). Sepsis, invaziv mekanik ventilasyon uygulamaları, antibiyotik, inotrop, kafein ve fenobarbital kullanımı, TPN başlama günü ve verilme süresi, enteral beslenme başlama günü ve içeriğinin ise ölçüm yapılan haftalardaki osteopeni sıklığı ile istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Kemik mineralizasyonu biyokimyasal ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilebilir. Son yıllarda uygulama kolaylığı, güvenilir ve ucuz olması nedeniyle çocuklarda kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesinde kantitatif kemik ultrasonografi tercih edilen yöntemlerden biri olmuştur (12). Prematüre bebeklerde de aynı amaçla kemik ultrasonografi kullanılarak yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (13).

Mineral birikiminin maksimum olduğu üçüncü trimesteri yaşayamayan prematüre bebeklerin hemen tamamında değişik derecelerde mineralizasyon eksikliğinin olması beklenen bir durumdur (14). Bazı çalışmaların sonuçları KSH ölçümleri ile gebelik haftası arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (15-17). Ancak bunların aksine prematürelere gebelik haftası ile KSH arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde çalışmamızda da KSH ile gebelik haftası arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (11). Buna karşın Z-skoru değerlerine göre postnatal 5. haftada osteopenik olan hastaların gestasyonel haftalarının osteopenik olmayanlara göre belirgin şekilde düşük olduğu görüldü. Bu sonuç literatür ışığında değerlendirildiğinde prematüre osteopenisi için Z-skoru değerinin KSH değerlerinden daha yol gösterici olabileceği öngörüldü.

Çalışmamızda KSH değerlerinin postnatal seyri azalma şeklindedir. Literatürdeki farklı çalışmalarda da hem prematüre hem term bebeklerde KSH değerlerinin ilerleyen postnatal haftalarda azaldığı ve bu azalmanın prematüre bebeklerde daha keskin olduğu gösterilmiştir (17,18). Bu sonuç prematüre bir bebeğin lineer olarak büyümüş olsa bile kemik yoğunluğu ve gücünün aynı oranda artmamış olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Düşük doğum ağırlığı prematüre osteopenisi gelişiminde için risk faktörlerinden biridir. Prematürelere doğum ağırlığı ve KSH arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı çalışmalarda pozitif korelasyon saptanmıştır (15,17). Ancak KSH ile doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (11,19). Yeterli mineral desteği almayan < 1500 gram

doğan bebeklerin % 23'ünde, < 1000 gram doğan bebeklerin ise % 55'inde metabolik kemik hastalığı saptanmıştır (20). Bir diğer çalışmada ise doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerin %55'inde karakteristik radyolojik bulgular izlenmiştir (21). Çalışmamızda ise gestasyonel hafta ile KSH ilişkisine benzer şekilde doğum ağırlığı ile KSH arasında anlamlı ilişki olmamasına rağmen Z skoru değerlerine göre 5. haftada osteopeni saptanan prematürelere doğum ağırlığının anlamlı şekilde düşük olduğu görülmektedir.

Kemik mineral içeriği üzerine annenin parite durumunun ve anne yaşının etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Sağlıklı term bebeklerde yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada, DEXA yöntemi ile yapılan kemik mineral dansitesi ölçümlerinin parite ve anne yaşıyla ilişkili olmadığını gösterilmiştir. Aynı çalışmada gebelik boyunca sigara içen ve son trimesterde aşırı egzersiz yapan annelerin bebeklerinin kemik dansiteleri ise daha düşük bulunmuştur (22). Hastalarımızda KSH ve Z skorlarının anne yaşı, doğum şekli, gebelik takibi, gebelikte sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, çoğul gebelik varlığı, doğum sayısı ve gebelikler arasındaki süre faktörleriyle ilişkilerinin gösterilememesi çalışma dizaynından kaynaklanmış olabilir.

Prematüre osteopenisi gelişimini önlemek için postnatal hayatta intrauterin dönemdekine uygun kalsiyum ve fosfor alımı ve vitamin desteği sağlanmalıdır. Sadece anne sütü ile beslenen prematüre bebekler 180-200 ml/gün miktarında beslenmeler dahi intrauterin kalsiyum ve fosfor birikiminin ancak üçte biri sağlanabilmektedir (23). Ancak zenginleştirilmiş anne sütü veya prematüre formula ile tam enteral beslenen prematürelere alınan kalsiyum miktarı 180-220 mg/kg/gün, fosfor miktarı ise 100-130 mg/kg/gün düzeylerine ulaşmaktadır (23). Enteral ve parenteral beslenme ile uygun kalsiyum ve fosfor desteğinin sağlanamadığı durumlarda osteopeni kaçınılmaz bir sonuçtur (24). Hastalarımızın TPN süreleri ve enteral beslenme tipleri farklı olsa da Z skorları ve KSH ölçümleri benzerdir. Bu durum uyguladığımız beslenme politikalarının yeterli mineral ve vitamin desteğini sağladığını düşündürmektedir.

Çalışmalarda sepsis, nekrotizan enterokolit, ko-lestaz, bronkopulmoner displazi gibi prematüre bebeklerin sık karşılaştığı bazı problemlerin kemik mineral birikimini azalttığı görülmüştür. Bu hastalıkların yanısıra kortikosteroidler, metil ksantinler ve diüretikler gibi tedavi edici bazı ajanların da kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkileri saptanmıştır (25). Sonuçlarımızıza göre bahsedilen klinik parametrelerle KSH ve Z skorları arasında ilişki bulunmamaktadır. Ancak bu sonuç çalışma popülasyonunun yeterli büyüklükte olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın eksik yönleri, çalışma popülasyonunun küçük olması, term bebeklerden oluşan kontrol grubunun olmaması, hastaların uzun dönem izlemine ilişkin bilgi içermemesidir. Haftalık ardışık ölçümlerle kemik mineralizasyonun değerlendirilmesi ve Z skoru değerlerinin osteopeni izlemi için öneminin vurgulanması ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

Prematüre bebeklerde kemik mineralizasyonu kantitatif kemik ultrasonografi yöntemiyle değerlendirilebilir. Yeterli mineralizasyon desteği sağlayan enteral ve parenteral beslenme protokollerine rağmen prematürite ve düşük doğum ağırlığı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar için prematüre osteopenisinin önemli bir sorun olmaya devam ettiği görülmektedir. Osteopenik fraktürleri önlemek ve uygun büyüme hızlarını sağlamak için risk altındaki bebeklerin kemik mineralizasyonunu değerlendirmek rutin izlemler içinde yer almalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Greer, FR. Calcium and Phosphorus and the Preterm Infant. *NeoReviews*, 2016;17(4): e195–e202.
2. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 87-92.
3. Specker B. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. *J Nutr*. 2004;134(3): 691–5.
4. Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr*. 1999;158(8): 658–61.
5. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, et al. Bone mineral metabolism in micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 147.
6. Greer FR. Osteopenia of prematurity. *Annu. Rev. Nutr.* 1994; 14: 169-85.
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: 779-86.
8. Lyon AJ, Mcintosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birth weight infants. *Pediatr. Radiol* 1987; 17: 56-8.
9. Wren TA, Gilsanz V. Assessing bone mass in children and adolescents. *Curr Osteoporos Rep*. 2006 Dec;4(4):153-8.
10. Gianni M.L, Mora S, Roggero P, Mosca F. Quantitative ultrasound and dual-energy X ray absorptiometry in bone status assessment of ex-preterm infants *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 146-7.
11. Tansug N, Yildirim SA, Canda E, et al. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *Eur J Radiol*. 2011; 79(3): 428-31.
12. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res*. 2008;63(3):220-8.
13. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants-systematic review. *Pediatr Radiol*. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00247-018-4161-5.
14. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev*. 2014; 94(4):1143-218.
15. Fewtrell MS, Loh KL, Chomtho S, Kennedy K, Hawdon J, Khakoo A. Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants? *Acta Paediatrica* 2008; 97(12):1625-30.
16. Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, White MP. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2006; 148: 450–5.
17. Ashmeade T, Pereda L, Chen M, Carver JD. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Mar;20(3):415-24.
18. Ritschl E, Wehmeier K, DE Terlizzi F, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res*. 2005;58(2):341-6.
19. McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 ;90(4):F341-2.
20. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborns: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009;35: 20.
21. Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996; 28: 275.
22. Goldfrey K, Walker-Bone K, Robinsen S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birth weigh, maternal smoking, body composition and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1694-1703.

- 23.** Abrams S.A. Committee on N. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5): 676–1683.
- 24.** Lee SYR. Prevention of Metabolic Bone Disease of Prematurity by Optimizing Calcium and Phosphate Contents in Parenteral Nutrition for Premature Infants. *J Hum Nutr Food Sci* 2017; 5(2): 1106.
- 25.** Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Perez-Fernandez JM, Moretones-Sunol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164:499–504.