

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ANNE VE TERM BEBEKLERİN VİTAMİN D VE KALSİYUM
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE BEBEKLERİN KEMİK
GÜCÜNÜN KANTİTATİF ULTRASON CİHAZI İLE TAYİNİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ebru CANDAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nermin TANSUĞ

MANİSA, 2008

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ANNE VE TERM BEBEKLERİN VİTAMİN D VE KALSİYUM
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE BEBEKLERİN KEMİK
GÜCÜNÜN KANTİTATİF ULTRASON CİHAZI İLE TAYİNİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ebru CANDAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nermin TANSUĞ

MANİSA, 2008

ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini paylaşan, bilimsel açıdan yetişmemde değerli katkıları ve destekleri olan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Onağ olmak üzere saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Betül Ersoy, Prof. Dr. Erhun Kasırga, Doç. Dr. Nermin Tansuğ, Doç. Dr. Şenol Coşkun, Doç. Dr. Hasan Yüksel, Doç. Dr. İpek Akil, Doç. Dr. Pelin Ertan, Doç. Dr. Hüseyin Gülen, Doç. Dr. Muzaffer Polat ve Yrd. Doç. Dr. Akyan Özgüven'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin yapılma aşamasında yardım ve destekleri için tez hocam Doç. Dr. Nermin Tansuğ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan ve uzman arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire ve personellere yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında beni büyük özveri, sabır ve anlayışla destekleyen aileme ve sevgili eşim Emre Canda'ya sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Ebru Canda

Manisa 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
İÇİNDEKİLER	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Kalsiyum, Fosfor ve D Vitamini Metabolizması	3
1.1. Kalsiyum Metabolizması	3
1.2. Fosfor Metabolizması	4
1.3. D Vitamin Metabolizması	5
2. Anne ve Bebekte Kalsiyum ve D Vitamini Metabolizması	6
2.1. Gebelikte Kemik Mineral Dengesi	8
2.2. Fetusta Kemik Mineral Dengesi	9
2.3. Yenidoğanda Kalsiyum Emilim Mekanizması	9
3. Kemik Yapısı ve Fonksiyonu	10
4. Fetal Mineral Geçişini Etkileyen Faktörler	13
5. İnfantın Fizyolojik Osteoporozu	16
6. Kemik Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri	17
6.1. DEXA	18
6.2. Kantitatif ultrasonografi	18
III. GEREÇ VE YÖNTEM	20
IV. BULGULAR	26
V. TARTIŞMA	37
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
VII. ÖZET	48
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	50
IX. KAYNAKLAR	52

TABLolar, ŐEKİLLER VE RESİMLER

Tablo 1. Annelerin kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

Tablo 2. Annenin kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo 3. Yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

Tablo 4. Yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 5. Annelerin ve yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri arasındaki ilişki.

Tablo 6. 25(OH)D düzeyleri normalin altında (Grup 1) ve normal (Grup 2) olan yenidoğanların anne kemik biyokimyasal göstergeleri ve yenidoğanların kemik ölçümleri arasındaki ilişki.

Tablo 7. Annelerin parite durumu ile kemik biyokimyasal göstergeleri ve yenidoğanların kemik ölçümleri arasındaki ilişki.

Tablo 8. D vitamin alan ve almayan annelerden doğan bebeklerin kemik biyokimyasal göstergeleri, vitamin D düzeyleri ve kemik ölçümleri.

Tablo 9. D vitamin alan ve almayan annelerde kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

Şekil 1. Gebelik süresince annelerin kullanmış olduğu kalsiyum destekleme yöntemleri.

Şekil 2. Anne PTH ve 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Şekil 3. Yenidoğan Ca ve PTH düzeyleri arasındaki korelasyon.

Şekil 4. Annelerin serum PTH düzeyleri ile yenidoğanların 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Şekil 5. Annelerin serum 25(OH)D düzeyleri ile yenidoğanların PTH düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Şekil 6. SOS değerleri ile yenidoğan serum Ca d¼zeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Şekil 7. SOS değerleri ile infantların serum ALP d¼zeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Resim 1. Sunlight Omnisense Premier kantitatif ultrasonografi cihazı

Resim 2. Sunlight Omnisense Premier tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin Şematize edilmesi.

Resim 3. Sunlight Omnisense Premier ile kemik SOS ölçümü

Resim 4. Sunlight Omnisense Premier ile yapılan incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü.



KISALTMALAR

Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen fosfataz
PTH	: Paratiroid hormon
SOS	: "speed of sound" kemik ses hızı
DEXA	: dual enerji X-ray absorpsiyometresi
LBW	: düşük doğum ağırlıklı
VLBW	: Çok düşük doğum ağırlıklı
ELBW	: İleri derece düşük doğum ağırlıklı
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KMİ	: Kemik mineral içeriği

GİRİŞ

Bebeklerde başlıca D vitamin kaynakları, plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Maternal D vitamin düzeyleri erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından en belirleyici faktördür. Ülkemizde yapılan bazı yayınlarda özellikle kentsel bölgelerde yaşayan annelerde D vitamini yetersizliğinin olduğu bildirilmiştir. Yetersiz D vitamin alımı kemik mineralizasyonunu ve döngüsünü olumsuz yönde etkilemektedir. Gebelikte annenin kemik döngüsü üzerindeki değişiklikler fetusun kemik mineral içeriğinde de değişikliğe neden olmaktadır.

Plasental kalsiyum (Ca) transportunun regülasyonu 1-25(OH)₂ D, Paratiroid hormon (PTH), kalsitonin ve diğer hormonlarla sağlanır. Fetal kemik mineralizasyonunu; vitamin D metabolizmasını etkilemesi nedeniyle mevsim, intrauterin gelişme geriliği, gebelikte vitamin desteği, annenin alkol, sigara veya kafeinli içecekleri alması, annede diyabet varlığı gibi faktörler etkilemektedir. Sağlıklı anne ve term infantları üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek oranda vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.

Özellikle son trimesterde hızlı kemik mineralizasyonundan yoksun olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin osteopeni, raşitizm ve patolojik kırıklar için risk altında olduğu bilinmektedir. Ancak kemik mineralizasyonunu etkileyen yukarıda sayılan faktörler göz önüne alındığında term bebekler de benzer riskler altındadır. Örneğin term yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içen annelerin çocuklarında kemik alkale fosfataz seviyesi düşük, kemik yıkım göstergelerinden ICTP (Tip 1 kollajen C-terminal telopeptid) ve osteokalsin seviyesi yüksek bulunmuştur.

Yenidoğanlarda osteopeni tanısında kortikal kalınlık, kemik mineral dansitesi, kemik elastikiyeti ve mikroyapıdan etkilenen; ses hızını ölçen kantitatif USG cihazının kullanılması, radyasyon ve sedasyon gerektiren ve yenidoğanlarda referansları belirlenmemiş olan DEXA'dan daha uygundur.

Bu çalışmada annelerin vitamin D düzeylerinin ve kemik biyokimyasal göstergelerinin yenidoğan kemik mineralizasyonuna etkisi ve anne ile yenidoğan kemik biyokimyasal göstergeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca yenidoğanlarda kantitatif ultrason cihazı ile kemik parametrelerinin anne ve yenidoğan kemik yapım göstergeleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Veriler işığında yenidoğan osteopeni gelişimini etkileyen faktörler belirlenebilecek ve gebelik döneminde gerekli önlemlerin alınması sağlanabilecektir.



GENEL BİLGİLER

1. KALSİYUM, FOSFOR ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

1.1. Kalsiyum (Ca) Metabolizması

1.1.1. Kemik Doku ve Kalsiyum Dengesi

İnsan vücudunda ortalama 1 kg Ca bulunmaktadır. Kalsiyum iskelet dokusu, yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı olmak üzere başlıca üç bölümde yer alır. İskelet sistemi vücudun Ca miktarının %99'unu içermektedir. Yumuşak dokular ve hücre dışında ise vücut Ca'unun ancak %1'i bulunmaktadır. Kemiğin mineral kısmı ekstraselüler ve intraselüler havuz için Ca deposudur. Hücre sitozolündeki Ca yaklaşık 100 nmol/l'dir; bu da ekstraselüler Ca'un 1:10.000'idir. Hücre içi elemanlardan mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve endoplazmik retikulum en yüksek Ca konsantrasyonuna sahiptir. Kanda Ca iyonize ve bağlı olmak üzere iki ayrı formda bulunur; biyolojik olarak aktif olan iyonize formdur. Serum kalsiyum düzeyleri çocuklarda erişkine göre daha yüksektir (1). Kandaki ortalama Ca konsantrasyonu 9,5 mg/dl olup bunun %50'si serbest ya da iyonize halde, %40'ı plazma proteinlerine bağlı (%80'i albumin, %20 globulin), %10'u diğer anyonlarla kompleks halde (bikarbonat, laktat, fosfat ve sitratın da yer aldığı küçük çözünebilir inorganik ve organik anyonlarla kompleks halinde) bulunmaktadır. Plazmadaki serbest Ca konsantrasyonu Ca düzeyini regüle eden hormonlar olan paratiroid hormon (PTH) ve D vitamindir.

İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı Ca kompartmanları için ana rezervuar görevi görmektedir. Hücre içi Ca kas kontraksiyonu, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi önemli işlevlerde rol almaktadır. Hücre dışı Ca hücre içi Ca'unun korunmasını sağlar; ayrıca kemik mineralizasyonu için Ca iyonlarının sağlanmasında, koagülasyon zincirinde ve hücre zar potansiyelinin sürdürülmesinde önemli rol oynar.

Hızlı iskelet gelişimi sırasında ve gebelikte hücre dışı sıvıdan büyük miktarda kalsiyum transportu olmaktadır. Buna karşın serum kalsiyum konsantrasyonu sıklıkla %10'un altında değişim gösterir. Serum seviyesinde görülen çok belirgin olmayan bu değişiklik barsaklar, kemik ve böbrekler arasında kalsiyumu düzenleyen ana hormonlar olan PTH ve 1,25(OH)₂ vitamin D tarafından sağlanır (1,2).

Serum iyonize Ca konsantrasyonundaki değişimler Ca algılayan reseptörlerce (CaR) tanınır. Bu reseptörler paratiroid bezi, böbrek, epitel dokusu ve diğer hücrelerde bulunur. Serum iyonize Ca'unun düşmesi paratiroid bezlerdeki algılayıcı reseptörler ile tanınır. Bu durumda PTH sentezi artar (3). PTH'un Ca dengesinde üç ana işlevi vardır:

1. PTH proksimal ve distal kıvrımlı böbrek tübüllerde özelleşmiş PTH-1 reseptörü ile etkileşir ve renal ultrafiltrattan kalsiyum geri emilimi artar.
2. PTH böbrek epitelinde 25(OH)D'den 1,25(OH)₂D'e dönüşümü uyarır.
3. 1,25(OH)₂D tek başına barsaktan Ca emilimine etki eden ve düzenleyen bir hormondur; ince barsakta var olan özelleşmiş vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak Ca emilimini artırır. Bu reseptörler en fazla duodenumda, en az ileumda yerleşmişlerdir (3).

1.1.2. Kalsiyum Regülasyonu:

Kalsiyum dengesi gastrointestinal sistemden emilen ve böbreklerden atılan kalsiyum miktarı ile belirlenen tüm vücut kalsiyumu; ve kalsiyumun kemik ve hücre dışı kompartman arasında dağılımını belirleyen hormonal regülasyon ile sağlanmaktadır. Böbreklerle Ca atılımını düzenleyen en önemli hormon PTH'dur. PTH böbreklerde Henle çıkan kolu ve distal tübülden Ca reabsorpsiyonunu uyarmaktadır. PTH düzeyi arttığında idrar Ca atılımı azalır.

1.2. Fosfor (P) Metabolizması

Fosfor, inorganik ve organik fosfat formunda insan vücudunda geniş olarak dağılmış bir elementtir. Vücut fosforunun %85'i iskelet sisteminde olup

geri kalan kısmı yumuşak dokularda yer almaktadır. Plazmada yaklaşık olarak 2,5-4,5 mg/dl inorganik P bulunmaktadır. İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı kompartmanlara fosfat sağlayan önemli bir rezervuardır. İnorganik fosfat kemiğin ana yapısı olan hidroksiapatit kristallerinin temel elementlerinden biri olup vücudun yapısal olarak desteklenmesinde önemli rol oynamaktadır (1.2,3).

1.3. D Vitamin Metabolizması

D vitamini sağlıklı bir iskelet sisteminin gelişimi ve idamesinde önemlidir. Kan Ca düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasında rol almaktadır (4.5). Ergosterol bitkisel kökenlidir, deniz yosunlarında ve mantarlarda bulunur. 7-dehidroksikolesterol hayvansal kaynaklıdır ve insan organizmasında deride bulunur. 7-dehidroksikolesterol ultraviyole-B (UV B) ışığı ile deride previtamin D'ye dönüşür. Previtamin D'den termal izolasyonla vitamin D₃ (kolekalsiferol) oluşur. Vitamin D₃ ve besinsel kaynaklı ergokalsiferol (vitamin D₂) ortak yolla karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25(OH)D'ye ve böbreklerde 1 α -hidroksilaz ile 1,25(OH)₂D'ye dönüşür (6). Aktif form 1,25(OH)₂D'dir. Aktif D vitamini vücutta sentez edilmesi, reseptörleri aracılığı ile etki göstermesi ve geri bildirim olmasının nedeniyle daha çok bir steroid hormon gibi işlev görmektedir (7). 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür; bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu en iyi yansıtan parametredir (8). 25(OH)D'nin bir kısmı 24-hidroksilaz aktivitesi ile 24,25(OH)₂D'ye dönüşmektedir (9).

Vitamin D steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asidin de bağlandığı intraselüler bir reseptör olan vitamin D bağlayıcı reseptör (VDR)'e bağlanır. Bu reseptörün hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal kısmı bulunur. Sitoplazmada bulunan bu reseptöre ilgili ligandın bağlanmasından sonra VDR kompleksi nükleusa taşınır. DNA'da hormon düzenleyen elementlere yapışır ve RNA transkripsiyonunu düzenler (10). Vitamin D reseptörleri ince barsaklar, iskelet sistemi ve böbreklerde bulunur. Yapılan araştırmalar bu hücrelerde D vitamini hücre farklılaşmasını ve maturasyonunu sağladığını göstermiştir (11).

D vitamini ince barsakta kalsiyum bağlayıcı protein üretimine yol açar. Bu protein Ca'un hücrelerden aktif geçişine izin verir. Ayrıca Ca-bağımlı ATP'az barsaklarda da bulunmaktadır. Ca'un barsaktan transportunu sağlar. Diyetle alınan Ca'un %30'u vitamin D bağımlı mekanizma ile emilmektedir. Vitamin D gereksiniminin arttığı durumlarda (gebelik, laktasyon ve büyüme) 1,25(OH)₂D'nin böbrekte üretimi artar. Bu durumda Ca emilimi %80'e ulaşır (12).

2. ANNE ve BEBEKTE KALSİYUM ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Fetal iskelet kalsifikasyonu 8. haftada başlar. Yenidoğanda 30 gr Ca, 17 gr fosfor birikimi söz konusudur (13). Bu fetal kalsifikasyon sırasında annede oluşabilecek aşırı kemik yıkımı yüksek kalsitonin aracılığı ile önlenir (14). Gebelik sırasında fetus D vitamini depolarını oluşturur. Yapılan çalışmalar D vitamini ve metabolitlerinin plasenta yoluyla geçtiğini göstermektedir (15). Yenidoğanın son trimesterde depolarını oluşturması sayesinde ilk dönemlerde yetersiz güneş ışığı alınsa bile şiddetli D vitamini yetersizliğinden korunur. Ancak, yapılan çalışmalarda doğum sonrası yenidoğanlarda D vitamini, normal D vitamini düzeyine sahip annelerde bile ilk 8 hafta içerisinde düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle doğumdan itibaren D vitamini desteği verilmelidir (16).

Anne ve bebekte, gebelik sırasında D vitamini metabolizmasına ait bilgiler halen kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında 1,25(OH)₂D düzeylerinin anne kanında artarken, fetusta azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın 24-25(OH)₂D fetal dokularda birikmekte, anne kanında ise düzeyleri azalmaktadır (17). Anne kanında 1,25(OH)₂D düzeyleri 2. trimesterde %50-100 artış göstermektedir ve 3. trimesterde %100 artış görülür. Gebelik döneminde D vitamini bağlayıcı proteinlerde de artış görülmektedir ancak 3. trimesterde 1,25(OH)₂D düzeylerinin artışı bağlayıcı protein artışından bağımsız serbest formun artışı şeklindedir.

PTH, 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşümünü böbreklerde hidroksilasyonu arttırarak sağlamaktadır. Ancak, gebelikte PTH artışı

gösterilememiştir; bu nedenle de 1,25(OH)₂D artışının plasental kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir (18).

Fetusta vitamin D ve metabolitlerinin kaynağı, metabolizması ve fizyolojik rolü ile ilgili çalışmalar gittikçe artmaktadır. Son çalışmalar fetoplasental üniteye bağımsız bir vitamin D metabolizması olduğu üzerine odaklanmıştır (18). İnsan desidua, plasentas ve rat placentası ve böbreğinde 1,25(OH)₂D ve 24-25(OH)₂D'nin sentez edildiği gösterilmiştir (19,20). Amniyon sıvısında D vitamini ve metabolitlerinin tayini fetoplasental D vitamini metabolizması hakkında fikir verir. Lazebnik ve ark. yaptığı bir çalışmada term yenidoğan 25(OH)D düzeylerinin %5-10'u, 1,25(OH)₂D düzeylerinin %10'u ve 24-25(OH)₂D düzeylerinin %5-10'u amniyon sıvısında saptanmıştır. Gebelik sonunda 25(OH)D, 24-25(OH)₂D düzeylerinin azaldığı ve 1,25(OH)₂D düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Nedeninin son trimesterde fetusun Ca gereksiniminin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada desidua ve plasentanın da 1,25(OH)₂D ve 24-25(OH)₂D'nin kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Fetal karaciğer ve böbreğin vitamin D metabolit havuzuna katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir. Ancak deneysel çalışmalarda fetal böbreğin de metabolitleri sentez ettiği gösterilmiştir (19).

Hasanoğlu ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada anne ve kordon kanında 25-hidroksikolekalsiferol düzeyini; kışın doğum yapan annelerin %20'sinde, kord kanlarında ise %54'ünde düşük bulmuşlardır. Yazın doğum yapanlarda ise annelerin hepsinin 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri normal ancak kordon kanlarının %20'inde 3ng/mL altında yani yetersiz bulunmuştur. Aydın ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada yaz sonu doğum yapan annelerde ortalama 25(OH)D düzeyi 16,4 ng/dl, kış sonu doğum yapan annelerde ise 5,7 ng/dl saptanmıştır (10 ng/dl'nin altındaki değerler yetersizlik olarak alınmıştır). Yakın zamandaki çalışmalarda annelerin D vitamini yetersizliğinin sıklığında bir azalma olmadığını göstermektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar sonucunda özellikle kentsel bölgelerde yaşayan annelerin büyük çoğunluğunda (%46-80) orta veya şiddetli düzeylerde D vitamini yetersizliği sorunu olduğu bilinmektedir (22,23). Yetersiz D vitamini

alımını serum Ca düzeyinde azalmaya, PTH düzeyinde artışa ve kemik döngüsünde artışa ve kemik mineral depolanmasının azalmasına neden olur (24). Gebelik sırasında annenin kemik döngüsü üzerindeki değişiklikler fetal mineral içeriğinde değişikliğe neden olur. Bunlar serum kemik yıkım göstergelerinin ilk trimesterde artışına ve son trimesterde kemik yapım göstergelerinin artmasına neden olur (25).

Vitamin D yetersizliği daha yüksek oranda kadınlarda görülmektedir (26). Bunun nedenlerine yönelik yapılan çalışmalarda; annelerin giyim şekli, sosyoekonomik durumu, eğitimi, yaptığı doğum sayısı ve yaşı üzerinde durulmaktadır. Özellikle sadece ellerin ve yüzün bir kısmının açık kaldığı giyim şeklini kullanan bireylerin güneş ışığını alabilmeleri zorlaşmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada %63'ü kapalı giyimi olan 54 annenin açık olan annelere göre 25(OH)D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Giyim şeklinin annenin eğitim durumundan daha ön sırada D vitamin düzeylerini olumsuz etkilediği görülmüştür. Vitamin D yetersizliği gebelikte de ciddi bir problemdir. Gebelikte vitamin D verilmesinin neonatal Ca dengesinin korunmasında ve yenidoğanın kilo alımının daha iyi olmasında etkili olduğu gösterilmiştir (25,27,28). Diyetle günlük D vitamini alımı yetersiz ya da güneş ışığı yetersiz olan ülkelerde gebelik sırasında D vitamini verilmelidir (29) .

Son yıllarda annede D vitamin yetersizliğinin olmasının fetal beyin gelişimini, postnatal baş çevresi ve boy uzamasını da etkilediği ileri sürülmektedir. Maternal D vitamini yetersizlik zemininde gelişen raşitizm olguları yaşamın erken döneminde (ilk 3 ay) daha sık görülmekte, bu dönemde hem PTH yanıtının hem de kemik Ca rezervinin yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemi sık görülmektedir ve hipokalsemiye bağlı kardiyomiyopati olguları rapor edilmiştir (30).

2.1. Gebelikte Kemik Mineral Dengesi

Gebelikte mineral dengesi ile ilişkili çalışmalar tartışmalıdır. Bazı çalışmalar gebelikte kemik mineral dansitesinde azalma olduğunu, bazıları değişiklik olmadığını bazıları ise artış ve kayıp olduğunu göstermektedir. İspanya'da yapılan bir çalışmada kemik gücünün 2. ve 3. trimesterde azaldığı

gösterilmiştir, bu özellikle düşük Ca alımı olan annelerde daha fazla olmaktadır. Najlor ve arkadaşlarının 16 gebe üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise DEXA ile ölçülen kemik mineral dansitesinin gebe olan ve olmayan kadınlarda farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Kemik mineral dansitesi gebelik sayısı ile negatif korelasyon göstermektedir, özellikle 5 ve üzerinde gebelik sayısı, gebelikler arasında 2 yıldan kısa süre olması osteoporoz riskini arttırmaktadır (35).

2.2. Fetusta Kemik Mineral Dengesi

Gebelik süresince mineraller plasenta yoluyla fetal dolaşıma taşınır. Fetus maternal Ca, P ve Mg depolarına bağımlıdır. Üçüncü trimester sonlarında fetusta Ca, P ve Mg gebeden daha yüksek düzeylere ulaşır. Maternofetal Ca transferi 24 haftadan itibaren terme kadar yüksektir, en fazla geçiş 36-38 hafta arasında olmaktadır. Plasental Ca geçişini arttıran faktörler, anne, fetus ve plasentadan salgılanan hormonlardır. Düzenleyici hormonlar 1,25(OH)₂D, PTH, kalsitonin ve paratiroid bezinden salgılanan diğer peptidlerdir. "Paratiroid hormon-related protein" (PTHrP) fetomaternal Ca transportunu düzenler. Ca regulasyonunu sağlayan hormonların ve kemik metabolizma göstergelerinin kord kanında çalışılması fetusta kalsiyum ve kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerin anlaşılmasını sağlamıştır. Doğum mevsimi, gestasyonel yaşa göre düşük doğum kilosu, diyabetik anne olma yenidoğanın iskeleti üzerine etkili faktörlerdir. Yenidoğanda kemik mineralizasyonu tam olarak açık değildir. Fetal kemik üzerine temel olarak etkiler anne kaynaklıdır, annede mineral metabolizmasının; beslenme yetersizliği ya da hastalıklar nedeniyle etkilenmesi ya da plasental mineral geçişini etkileyen faktörler fetal kemik mineralizasyonunu etkiler (36).

2.3. Yenidoğanda Kalsiyum Emilim Mekanizması

Yenidoğanda Ca emilimi D vitamini tarafından düzenlenir. İskoçyada 1139 anne üzerinde yapılan bir çalışmada 12. haftadan itibaren 400 IU vitamin D alan annelerin 24. ve 34. gebelik haftasında, kord kanında ve

infantların 6. gününde alınan örneklerde 25(OH)D, Ca ve P düzeyleri D vitamini verilmeyen kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (33).

Randomize çift kör yapılan bir başka çalışmada D vitamini (1000U/gün) ve plasebo verilen 126 anneden D vitamini alan grupta annelerin Ca düzeyleri yüksek, infantların 3. ve 6. gününde plazma Ca düzeyleri yüksek bulunmuştur (34). 25(OH)D vitamin eksikliği olan annelerin gebelik süresince 1600U/gün D vitamin desteği verilmesi sonrası doğum sırasında 25(OH)D düzeylerinin normale ulaştığı gösterilmiştir (33).

Yenidoğanda Ca Emilimi sadece 1,25(OH)₂D vitamininin kontrolü altında değildir. Alkalen fosfataz "Ca transport edici protein" olarak görev yapabilir. Anne sütünde bulunan laktoz barsaktan Ca emilimini artırır (35). 1,25(OH)₂D erken çocukluk çağında işlevseldir. D vitamini bağlayan protein (DBP) gebelikte östrojen artışı nedeniyle yüksektir. Doğumda, anne ve fetusta serbest 1,25(OH)₂D düzeyleri fetustaki yüksek DBP düzeyi nedeniyle düşüktür. Doğum sonrası bebekte 1,25(OH)₂D düzeyleri artar, Ca emilimi artar. Kalsiyum emiliminde etken başka faktörler de vardır bu nedenle 1,25(OH)₂D reseptör direnci veya 1 α -hidroksilaz enzim eksikliği olan olgularda ilk klinik bulgu en az 6 aydan sonra ortaya çıkar (32).

3. KEMİK YAPISI VE FONKSİYONU

Kemik özelleşmiş bir bağ dokusudur. Vital organların korunması ve lökomotor sistemde önemlidir. Mineral kısmı; hidroksiapatit kristalleri ve diğer iyonlardır. Organik kısmı; kollajen fibriller, glikoprotein ve proteoglikanlardır. Kemikte üç tip hücre yer alır:

1. Osteoblast (kemik forme eden hücreler) osteoid sekrete eder ve hidroksiapatit kristalizasyonunu düzenler
2. Osteoklast (kemik rezorbsiyonu yapan hücreler) kemik onarım ve tekrar yapılandırma için kemik rezorbsiyonunu sağlar
3. Osteosit mineralize kısımdaki osteoblastlardır, kemiğin iç yapısının özelliklerinin belirlenmesinde görevlidirler

İki farklı kemik tipi vardır; kortikal (kompakt) kemik ve trabeküler kemik. Kortikal kemik kalın kalsifiye dokudan oluşan kısımdır. Trabeküler kemik spongioz görünümde ince kalsifiye trabekülerden oluşur ve uzun kemiklerin uçlarında, yassı kemik ve vertebralarda bulunur. Kortikal kemiğin %80-90 kısmı kalsifiyedir, trabeküler kemikte bu oran %15-25'tir. Trabeküler kemik fonksiyonu metabolik, kortikal kemik fonksiyonu yapısaldır.

Kemik döngüsü kemik yıkımını takiben kemik yapımının görüldüğü döngüsel bir süreçtir. Kemik ekstraselüler dengeyi sağlamak için Ca rezervuarı görevi görür. İyonize Ca PTH, 1,25(OH)₂D ve kalsitonin gibi kalsiotropik hormonlar sayesinde normal sınırlarda tutulur. Serum Ca'ü düştüğü zaman Ca duyarlı reseptörler bu düşüşü algılar ve PTH sekresyonunun artmasına neden olur. PTH kemikten Ca salınımına, böbreklerden Ca atılımının azaltılmasına ve 1,25(OH)₂D artmasına neden olur. 1,25(OH)₂D intestinal Ca emiliminin artmasına neden olur. Serum Ca artışı tiroid dokusundan kalsitonin salınımına neden olur ve 1,25(OH)₂D ile PTH üzerine negatif feedback etki gösterir (37).

3.1. Kemik Biyolojisi

İskelet sisteminin embriyolojik kökeni eklem tomurcuklarıdır, bunlar ektodermlle kaplı mezodermal yapılardır. Embriyolojik ekstremitte tomurcuğu mezenkimal hücrelerden oluşur ve kıkırdak, kondrosit hücrelerine farklılaşır. Bu hücreler matriks sekrete eder ve kemik oluşumunu sağlayacak kıkırdaksı yapıyı oluşturur. Bu kıkırdak dokusunu perikondrium çevreler. Dış kısmı bağ dokusunu oluşturur, iç kısımda kalan hücreler pluripotenttir. Kıkırdak dokuda interstisyel ve opozisyonel büyüme olur. Perikondriyuma doğru vasküler yapılar gelişir. Perikondriyal hücrelerin kemik oluşturan hücrelere; osteoblastlara dönüşmesi sonucu ossifikasyon başlar, bu sırada uzun kemiklerin diyafiz, epifiz ve metafizleri oluşmaya başlar. Aynı zamanda santral kısmın osteoblastlar tarafından primer ossifikasyon merkezine dönüşümünü sağlamak üzere kartilaj hücreleri ve matriks alanında vaskularizasyonda artış olur. Kartilaginöz kalıntılarda trabeküler kemik

depolanır. İnsanlarda femur ve humerusta primer ossifikasyon alanları 6. gestasyon haftasında görünür (37).

Epifizler büyüme plakları içerir. Kemik uçlarının transvers ve sferik büyümesini, metafiz ve diyafizin longitudinal büyümesini sağlar. Büyüme plak hücreleri (kondrositler) hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks sentezi, selüler hipertrofi, matriks mineralizasyonu, lokalize vasküler invazyon ve apoptozis gibi özelleşmiş farklı aşamalardan geçmektedirler (38). Hipertrofik kondrositler sadece uzunlamasına büyüme için değil, matriksin kalsifikasyonu, vaskülarizasyonu ve mineralizasyonunun düzenlenmesi ve vasküler büyüme faktörlerinin sentezi ile damarsal yapıların gelişimi için de gereklidir.

Fetusta yüksek mineral geçişi mevcuttur. Bunun nedeni yüksek serum Ca, P, kalsitonin ve düşük PTH düzeyleri ve aktif vitamin D metabolitlerinin yavaş sirkülasyonudur. Vücut Ca'un yaklaşık %99'u ve P'un yaklaşık %80'i doğumda iskelet sisteminde vardır ve mineral deposunun en az %80'i 25. gestasyon haftasından terme kadar oluşur (37).

Uzunlamasına kemik büyümesi ile birlikte kortikal kemiğe osteoblastların direkt etkisi ile diyafiz ve metafizde radial büyüme olur. Kortikal medullar yüzey ve lateral metafizyal yüzeyin osteoklastlar tarafından koordineli yıkımı ile kemik iliği ve kortikal alan şekillenir. Bu dinamik süreçte büyüme faktörleri, seks steroidleri ve eksternal biyomekaniksel stresörler gibi çeşitli faktörler yer alır.

21-41 haftalar arasında kemik gelişimi sırasında medüller alan kortikal alana göre daha çok artmakta, bunun sonucu olarak geniş diafiz ve geniş medulla ve görece daha dar korteks şekillenmektedir (39).

İskelet gelişimi sadece kemik mineralizasyonuna bağlı değildir, aynı zamanda kemik yıkım ve kemik yapımı arasındaki dengeye, mekanik uyarıya (intrauterin dönemde uterus kaslarının rezistansı nedeniyle yüksektir) bağlıdır. Doğum sonrası mekanik uyarı küçük dirençlere karşı hareketlerdir ve intrauterin döneme göre daha azdır. Aynı zamanda postnatal dönemde plasental kaynaklı östrojen ve diğer hormonların kesilmesi gibi önemli hormonal değişiklik olmaktadır (40).

3.2. Kemik Metabolizması

Gebelik kemik histoloji ve mineral dengesini etkilemektedir. Erken gebelik döneminde kalkanöz kemik volümü trabeküler kemik kalınlığının azalması ile %23 'ten %16.7'e geriler. Geç gebelik döneminde kemik volümü trabekül sayısında artışa bağlı olarak %23.4'e ulaşır. Hızlı kemik azalması sonrasında tekrar yapım tam olarak açıklanamamıştır (35). Artan yıkım sonrası kompanse yapım biyokimyasal değişikliklere bağlı olabilir. Kemik yıkım göstergeleri olan pridolin ve deokspiridolin gebeliğin erken döneminde artış göstermektedir. Kemik yapım göstergesi olan kemik ALP düzeyleri 22. gestasyon haftasından sonra artış gösterir ve terme kadar yüksek kalır (35). Yapılan bir çalışmada gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre karboksiterminal propeptid tip 1 kollajen (PICP) artış ve osteokalsinde azalma gösterilmiştir (41). İngilterede yapılan bir başka çalışmada kemik yıkım göstergelerinin 14. gebelik haftasından itibaren artış gösterdiği, kemik yapım göstergelerinin 28. haftada değişmediği, 38. haftada arttığı gösterilmiştir. PTHrP maternal kemik rezorbsiyonuna neden olmaktadır. Gebeliğin ilk dönemlerinde düşük östrojen düzeyleri erken kemik kaybını açıklayabilir. 28-32 haftalarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) kemik yapım göstergelerinin artışına neden olmaktadır. Östrojenin terme yakın artışı gebe iskelet sistemine koruyucu etki etmektedir (35).

4. FETAL MİNERAL GEÇİŞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

4.1. Doğum mevsimi ve anne vitamin D dengesi

Mevsim vitamin D metabolizmasında değişikliğe neden olarak fetal kemik metabolizmasını etkiler. Vitamin D kemik mineral dengesi için esansiyeldir. Vitamin D desteğinin yetersiz olduğu Kore'de yapılan bir çalışmada kışın doğan bebeklerde yazın doğan bebeklere göre total kemik mineral içeriği (KMİ) düşük, kord kanı 25(OH)D düzeylerinin düşük osaptanmıştır (42). Kore'de yapılan bir başka çalışmada kış mevsiminde doğan infantların kord serum 1,25(OH)₂D ve 25(OH)D düzeyleri yaz

mevsiminde doğanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum, mevsimin D vitaminini etkilemesi nedeniyle plasental Ca transportunu ve fetal kemik mineralizasyonunu etkilediğini düşündürmektedir (43). Ancak çalışmalarda farklı sonuçlarda tespit edilmiştir. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmada KMI yaz mevsimi doğan bebeklerde kış mevsimi doğanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada KMI gestasyonel yaşa uygun doğum kilosu olan (AGA) ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde benzer tespit edilmiştir (35). Mevsimin etkisi konusunda çelişkili sonuçlar her iki ülkenin vitamin D dengesinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Amerika'da D vitamin desteği nedeniyle 25(OH)D düzeyleri mevsimsel farklılık göstermemektedir.

Kış mevsiminde doğanlarda kord serum Ca düzeyleri yazın doğanlara göre düşüktür ancak, kord serum P, Mg ve PTH düzeyleri benzerdir (43). Yazın doğan bebeklerde kord serum osteokalsin düzeyleri kışın doğan bebeklere göre daha yüksek bulunmuş ve yazın doğan infantların KMI daha düşük olması nedeniyle osteokalsin düzeylerinin yüksek oluşu adaptif bir mekanizma olarak yorumlanmıştır (35).

4.2. İntrauterin Büyüme Geriliği

Yapılan bazı çalışmalarda SGA bebeklerin AGA bebeklere göre daha düşük kemik mineral içeriğine sahip oldukları ve kemik yapım göstergesi olan osteokalsinin SGA bebeklerde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kord serum 1,25(OH)₂D düzeyleri SGA bebeklerde daha düşüktür ancak, PTH düzeyleri SGA ve AGA bebeklerde benzerlik gösterir; PICP ve ICTP arasında da fark görülmemiştir (44).

4.3. Tip 1 Diyabetli Anne Bebekleri

İnsülin bağımlı diyabeti (IDDM) olan annelerin çocukları doğumda kontrol grubuna göre %10 daha düşük KMI sahiptirler. IDDM olan annelerin bebeklerinde kord kan örneklerinde kemik yıkım göstergeleri daha yüksek bulunmuştur (45). Deneysel çalışmalarda maternofetal Ca ve Mg geçişinin düşük olduğu gösterilmiştir (46).

4.4. Annenin Alkol, Sigara ve Kafein Alımı

Annenin alkol, sigara veya kafein alımı fetal iskelet sistemi gelişimini etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda alkol verilen ratlarda maternal kemik Ca içeriğinin, kan iyonize Ca'unun düşük, PTH düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (47).

Annenin sigara içiminde doz bağımlı olarak embroyonik büyüme ve iskelet ossifikasyon merkez sayısında düşüş görülmüştür. Gebelikte sigara içiminde ağırlık, boy ve kemik (lumbal) dansitesinde gerilik saptanmıştır (47). Deneysel çalışmalarda, maternal kafein alımı nedeniyle fetal ağırlık ve kemik Ca ve Mg içeriğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (47).

4.5. Annenin Ca Desteği veya Gebelikte Magnezyum Sulfat Tedavisi

İkinci ve üçüncü trimesterde 2 g/gün Ca desteği fetal KMİ artışına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak diyetle alınan Ca 600-1800 mg/gün gibi yetersiz düzeylerde olduğunda fetal kemik mineral içeriğinde yükselme gözlenmez. İkinci trimesterin ilk 2 ayında diyetle yetersiz Ca alımı olan hayvan deneylerinde fetal humeral kemikleşmede gecikme saptanmıştır (48).

Uzun dönem maternal intravenöz magnezyum sulfat tedavisi yenidoğanda raşitizme neden olur. Ancak yeni yapılan çalışmalarda uzun süre magnezyum sülfat tedavisi alan annelerin preterm bebeklerinde almayan annelerin bebeklerine benzer radius KMİ saptanmıştır (48).

4.6. Maternal Beslenme, Yaşam Şekli ve Neonatal Kemik Mineral İçeriği

Cinsiyet ve gestasyonel yaşları benzer yenidoğanlarda kemik yoğunluğunun doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Etkileyen diğer faktörler; anne ve baba doğum ağırlıkları, 28. haftada ölçülen triseps deri kıvrım kalınlıkları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Maternal sigara içimi yenidoğanın KMİ'si ile negatif ilişkilidir (49). DEXA ile KMİ ölçülen 216 çocuğun yer aldığı çalışmada düşük anne boyu, anne prekonsepsiyonel ağırlığının düşük olması geç gebelik döneminde yağ depolarının azlığı, annede sigara içme öyküsü ve düşük sosyoekonomik

düzyey bu annelerden doğan çocukların dokuz yaşında ölçülen KMI'nin düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Maternal obesite ve gebelikte aşırı kilo alımının ise fetal mineral transportu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. İlginç olarak maternal leptin düzeyleri plasental büyüme hormonu üzerine negatif etki göstermektedir ve bu da düşük kemik yoğunluğuna neden olmaktadır. Kordon kanındaki Ca'un düşük olması çocukluk döneminde kemik yoğunluğunun düşüklüğü ile ilişkilidir. Bir çalışmada annelerin %25'inde 25(OH)D düzeyleri yetersiz ve bu annelerin çocuklarının 9 yaşında ölçülen KMI düşük saptanmıştır. Materno-fetal Ca geçişini sağlayacak plasental kapasite postnatal iskelet gelişiminde etkilidir (50).

5. İNFANTIN FİZYOLOJİK OSTEOPOROZU

İskelet sisteminde intrauterin dönemden ekstrauterin döneme geçerken postnatal bir adaptasyon dönemi görülür. Kemik iliği kavitesindeki boyutta artışa bağlı olarak vücut ağırlığı başına Ca içeriğinde azalma gözlenir (51). Bu azalma kemik korteksindeki artıştan daha hızlıdır. Bu düşmede önemli bir etkende plasental östrojen ve diğer plasental hormonların yenidoğanda devam etmemesidir (52). Bebek intrauterin dönemdeyken uterus duvarına karşı düzenli itme çabası göstermekte, bu da mekanik uyarım yaratmaktadır. Doğum sonrası mekanik uyarının ortadan kalkması postnatal adaptasyonun bir diğer nedenidir (11). Bu fizyolojik osteoporoz döneminde kırık görülmemektedir. Yapılan çalışmalar özellikle preterm bebeklerde Ca ve P'dan zengin formüllerin önem taşıdığını göstermektedir. Pretermelerde anne sütü Ca ve P gereksinimi tümüyle karşılamayabileceğinden dışarıdan ek Ca ve P verilmesi gerekebilir. Yenidoğanlarda fizyolojik osteoporozun başlıca 3 nedeni vardır (53):

1. Kemik iliği kaviter boyutunda artış
2. Plasental östrojen ve diğer hormonların eksikliği
3. Mekanik uyarının kaybı

Kemik mineralizasyonunun 3. trimesterde artış göstermesi nedeniyle preterm yenidoğanlar düşük iskelet mineral depoları ile doğarlar ve

sonrasında düşük mineral içerikli total parenteral beslenme olur. Ca ve P kaynakları düşüktür, ancak kritik faktör P kaybıdır (54). 1980'lerde yapılan çalışmalarda radyolojik raşitizm ve osteopeni insidansı çok düşük doğum ağırlıklı ("very low birth weight" [VLBW]) bebeklerde %32 ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı ("extremely low birth weight" [ELBW]) bebeklerde %54 olarak saptanmıştır. Geliştirilmiş nütrisyonel destek ve oral fosfor desteğine rağmen VLBW infantlarda kırık riskini %10 gösteren yayınlar mevcuttur (54).

Prematüre osteopeni tanısı güçtür. Düşük serum fosfat ile birlikte yüksek ALP sensitiftir ancak bunlar serum Ca ve idrar fosfat atılımı gibi kemik mineralizasyonu ile zayıf ilişkilidir (54).

Annenin mineral dengesi, sigara, gebelikte fiziksel aktivite doğumda kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda doğum kilosunun pik kemik yoğunluğu ve ileri hayattaki kemik yoğunluğunda önemli olduğu gösterilmiştir. (55)

Doğum kilosu ve 1 yaş kilosu ileri yaş kemik yoğunluğunu etkiler. Yapılan bir çalışmada intrauterin etkenlerin ve annenin gebelikteki vitamin D dengesinin çocuklarının 9 yaşındaki kemik mineral yoğunluğunu etkilediği gösterilmiştir (55). Ancak intrauterin etkenlerin uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Kemik metabolizmasını düzenleyen hormonlar üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Erken gelişim evresinin kritik dönemlerinde etkiler fonksiyonel olarak kalıcı değişikliklere neden olabilir (56). Javid ve ark. yaptığı bir çalışmada geç gebelik döneminde 25(OH)D düzeyleri düşük olan annelerin çocuklarının 9 yaşında ölçülen kemik mineral yoğunluklarının da düşük olduğu gösterilmiştir (56).

6. KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında standart anteroposterior direkt grafi, pergel kullanılarak kortikal kalınlığın ölçüldüğü radyogrametri, in vivo bölgesel kemik kalsiyumunun ölçülebildiği proton aktivasyon analizi (PAA) ve in vivo X ışınının kemiklerde videoabsorbsiyonu yöntemi ile kemik mineral

yoğunluğunun ölçülebildiği “scanning slit fluografi” (SSF), “kantitatif bilgisayarlı tomografi” (QCT) ve “dual enerji X-ray absorpsiyometresi (DEXA) sıralanabilir. Günümüzde osteoporoz tanısında altın standart yöntem DEXA’dır ancak, işlemin uzun sürmesi, işlem sırasında immobilizasyon gerektirmesi ve iyonize radyasyon kullanılması bu yöntemin dezavantajları olarak bildirilmektedir. Düz X-Ray kırık olmadığı durumda kemik hastalıklarının tanısında zayıf kalır. Hem aksiyal hem de periferik QCT, DEXA’ya benzer şekilde kullanımını kısıtlayan dezavantajlara sahiptir. Son zamanlarda kantitatif ultrasonun kemik yoğunluğu ve kemik yapısına ait bilgiler sağlayabileceğine dair görüşler gittikçe artmaktadır (57,58,59).

6.1. DEXA

İlk olarak 1987’de kullanılmıştır. Radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X-ışını kullanılır. Kemik mineral içeriğini (KMI) gram, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) g/cm^2 olarak ölçer. Kortikal ve trabeküler kemiği ayıramaz. Cihaz pahalı ve büyüktür; taşınmaz. Günümüzde birçok çalışmada kemik ölçümü DEXA ile yapılmaktadır ancak DEXA ile görünen kemik mineral dansitesi (g/cm^2) ölçümü yapılabilmekte, hacim kemik dansitesi (g/cm^3) yapılamamaktadır. Çocuklarda kemik büyümesi üç boyutlu olmaktadır ve DEXA ile ölçülen görünen kemik mineral dansitesi gerçeği yansıtmamaktadır (59)

6.2. Kantitatif Ultrason

Kantitatif ultrason (KUS) tibial ses hızını ölçen ve kemik gücü değerlendirilmesinde kabul edilen bir yöntem haline gelmiştir. KUS ilk olarak 1984 yılında non-iyonize, portable ve düşük maliyeti olan kemik sağlığını değerlendiren cihaz olarak bulunmuştur (60). KUS ile ilgili ilk prospektif çalışma Porter ve ark.(61) tarafından 1990 yılında 1414 yaşlı kadında yapılmıştır. O dönemden beri yapılan çalışmalarda erişkinlerde kemik dansitesi ile kantitatif ultrason arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çocuklarda ise kantitatif ultrason cihazı ile tibiadan yapılan ölçümlerde SOS ölçümlerinin kemik mineral dansitesi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir

(62). Kemik değerlendirilmesinde SOS ölçümleri kullanılarak yaşlara göre normları gösteren eğriler oluşturulmuştur (60). Kız ve erkeklerde ilk beş yaşta SOS değerlerinde hızlı artış görülmüş, 6-11 yaşlarında ise çok az bir artış gözlenmiştir. Puberte döneminde kızlarda 11, erkeklerde 14 yaşından başlayarak SOS değerinde ikinci bir hızlı artış dönemi elde edilmiştir.

Kantitatif ultrason kemik kortikal kalınlık, elastisitesi ölçümüne olanak sağlar ve kemik gücü hakkında geniş fikir vermektedir (60). Avantajları ucuz ve taşınabilir olması ve radyasyon içermemesidir. Yenidoğanlarda kemik gücünün değerlendirilmesinde KUS güvenilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (60).

Kantitatif ultrason cihazları ile ölçülebilen parametreler geniş bant ultrason azaltılması "broadband ultrasound attenuation" (BUA) ve ses hızıdır "speed of sound" (SOS). Her iki parametreyi ölçebilen cihazlarda matematiksel formül ile "stiffness index" (SI) hesaplanabilir (63).

SOS bir frekansın sinyali gönderen alandan ayrılıp, kemik boyunca yayılıp, sinyalin alındığı alana ulaşma süresini gösterir. SOS zaman farkından Δt hesaplanır. Sinyalin gönderildiği an $t=0$, alındığı an ise $t=\Delta t$ ise SOS $a/\Delta t$ olarak hesaplanır. "a" sinyalin verildiği alan ve alındığı alan arasında yayıldığı mesafeyi gösterir. Bu ölçüm içinde yumuşak doku ve kemik yer almaktadır. SOS ölçümü kemiğin elastik yapısını yansıtır. Frekans azaldıkça dalga boyu artacağı için düşük frekans kullanılan cihazlarla yapılan SOS ölçümleri kortikal kalınlıktaki değişikliklere daha duyarlıdır. Yumuşak dokuda ödem SOS değerini azaltır (60).

Kantitatif ultrason cihazı ile yapılan ölçümlerde ölçüm yeri kullanılan cihaza göre tibia, kalkeneous, proksimal falanks, femur, humerus ve benzer yerler olabilir. Ancak ölçüm aynı kemiğin farklı yerinden yapıldığında değişik sonuçlar verir bu nedenle standardizasyon için her cihaz ve program için sabit bir ölçüm noktası belirlenmiştir (60).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak – Kasım 2006 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğumu yapılan 90 anne ve term yenidoğanlar alındı. Çalışmaya katılan tüm annelere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı. Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı.

Annelerin doğumdan sonra ilk dört gün içerisinde Ca, P, ALP, kemik ALP, 1-25(OH)₂D, 25 (OH)₂D₃, PTH, osteokalsin düzeyleri bakıldı. Term yenidoğanların 4 ile 10 gün arasında Ca, P, ALP, kemik ALP, 1-25(OH)₂ D, 25 (OH)D, PTH, osteokalsin düzeyleri bakıldı. İnfantlara ilk 96 saat içinde kantitatif ultrason yöntemi ile sol tibia ortasından ölçülen aksiyel ses hızı SOS ve Z skorları kaydedildi.

Bebeklerin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum boyu, ponderal indeksleri; annelerin parite durumları, gebelikte aldıkları kilo, doğum mevsimleri, gebelik süresinde sigara, alkol, kafeinli içecek alımı, vitamin kullanımı kaydedildi. Sigara içimi için 5 adet/gün ve üzeri sınır olarak kabul edildi. Kafeinli gıda tüketimi 3 bardaktan fazla kola, kahve gibi kafeinli gıda tüketimi var/yok şeklinde belirlendi. Süt ve süt ürünleri alımı 500cc süt ve peynir, yoğurt gibi süt ürünlerinin alımı “yeterli” olarak kabul edildi.

Intrauterin gelişme geriliği, ciddi SSS hastalığı, nörolojik anomali, kemik ve/veya kas hastalığı, konjenital malformasyonu olan bebekler ve maternal malabsorbsiyon, preeklampsi, maternal renal yetmezlik, diyabeti olan anneler, uzun süre fosfat enema kullanan anneler çalışmaya dahil edilmedi.

Anne ve bebek kanları biyokimya laboratuvarına ulaştıktan 30 dakika içinde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Porsiyonlanarak -80 °C’de toplu olarak çalışılacakları güne kadar 6 ayı geçmeyecek şekilde dondurucuda bekletildi. Çalışma günü porsiyonlar çıkarılarak çalışmalar yapıldı. Her bir porsiyon için tekrar çözüp dondurma işleminden kaçınılarak ilk çözünmede testler çalışıldı.

Ca, P ve ALP düzeyleri DXC 800 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle Beckman Coulter Galway, İrlanda kitleri kullanılarak, kemik ALP ELİZA yöntemi ile (OCTEIA Ostase BAP Immunodiagnosics Systems LTd.Tyne&Wear, UK kitleri ile), 1,25(OH)₂D ve 25(OH)D ELİZA yöntemi ile (Immunodiagnosics Systems LTd. Tyne&Wear, UK kitleri ile), PTH ve osteokalsin immulite 2000 otoanalizöründe (BIODPC, Los Angeles, USA kitleri ile) Celal Bayar Üniversitesi, Biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

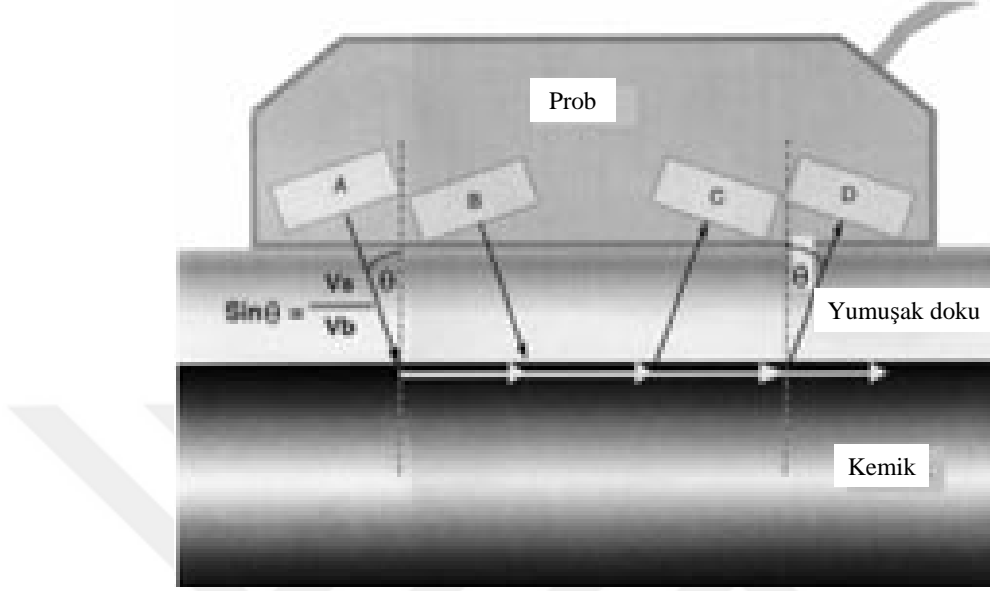
KANTİTATİF ULTRASON

Sunlight Omnisense cihazında SOS ölçümünü farklı iskelet kısımlarında aksiyel geçişi sağlayarak ölçen bir method mevcuttur. Burada kullanılan klinik sistemin adı "omnisens"dir. SOS ölçümünün temelinde ultrason dalgalarının kemik dokuda yumuşak dokudan daha hızlı geçişine dayanır. Bu cihazla aksiyel iletim yanı sıra kritik açı kavramı kullanılarak radius, falanks, tibia, metatarsal kemikler ve vücudun daha birçok kemiğinde ölçüm yapılabilir (60). Sistem masaüstü ana kısım, monitör, klavye, ayak pedalı ve problardan oluşmaktadır (Resim 1).



Resim 1. Sunlight Omnisense Premier kantitatif ultrasonografi cihazı.

Omnisense merkez frekansı 1,25 MHz olan akustik dalgalar üretir. Probu içinde dört akım iletici vardır (Resim 2).



Resim 2. Sunlight Omnisense Premier tarafından kullanılan aksiyel iletim sisteminin şematize edilmesi. Vs=yumuşak dokudaki hız, Vb=kemikteki hız, A,B,C,D ileticileri gösteriyor. A,B'den çıkıp, C, D'ye ulaşan dalgaları kemik SOS değerinin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Bir çifti verici olarak görev yaparken diğer çift iletici alıcı olarak görev yapmaktadır. İletici tarafından oluşturulan ultrason dalgaları yumuşak doku boyunca ilerler ve kemiğe girer. Kemik yüzeyine ulaştıklarında dalgalardan bir kısmı kırılır ve yayılım yönleri değişir. Kemiğe kritik açıda (bu açı yumuşak doku SOS değerinin kemik SOS değerine oranı belirler) ulaşabilen ve giren dalgalar geliş açısına bağlı olarak yansıtılır, kırılır ve iletilir. Kemiğe giren dalgalar kemiğin içinde, uzun eksen boyunca yüzeye paralel olarak ilerler. Alıcıya ilk ulaşan dalga SOS değeri hesaplanmasında kullanılır. En az hareket ilkesine göre alıcıya ulaşan ilk sinyal her zaman en kısa yayılma zamanı ile karakterize yol izler. Bu olay dalganın kemiğe kritik açı ile girmesi, kemik boyunca yayılması ve dağılmasını ve kemikten alıcıya doğru aynı kritik açı ile çıkmasını içerir. Yayılma zamanı hem yumuşak doku hem kemik SOS değerinden, ileticiler ve kemik arasındaki mesafeden ve kemik yüzeyi ile iki

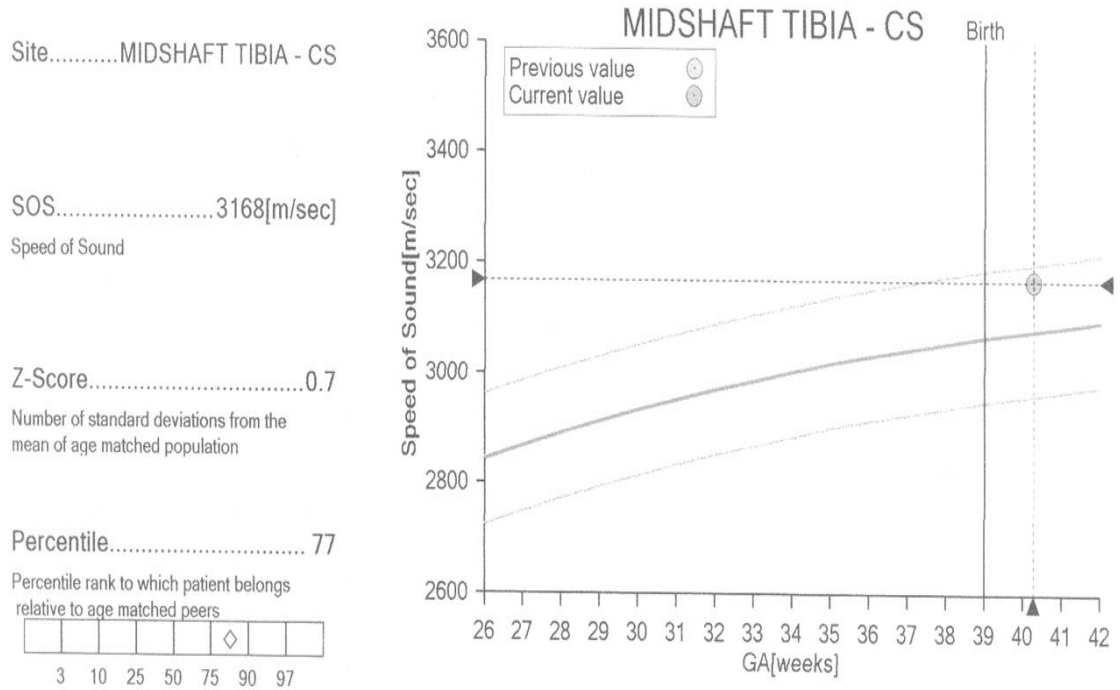
aktif ileticiyi birleştiren çizgi arasındaki açının eğiminden etkilenir. Yumuşak doku kalınlığı ve kemik ve prob yüzeyi arasındaki açının eğimi yanında SOS da, her biri değişik yayılma yolundan üç eş zamanlı işlem takımının çözümlenmesi ile belirlenir ve yumuşak doku etkileri ortadan kaldırılır. Alınan sinyallerin gücünü arttırmak için, ileticiler prob üzerine kritik açığa yakın bir açıda yerleştirilir. SOS değeri alıcıya ilk ulaşan sinyalin yayılma mesafesi ve geçiş zamanından hesaplanır (m/sn).

Hesaplanan SOS'un kemiğin kortikal kalınlığı, dansitesi, elastisitesi ve mikroyapısına bağımlı olduğu bilinmekle birlikte bu bağımlılığın ancak kortikal kalınlık 4 mm'nin altında olduğunda geçerli olduğu kanıtlanmıştır (60,62,64). Tibiadan ölçüm yapılabilmesi için bebek sırt üstü yatırılır. Bacağı 90° açı oluşturacak şekilde dizden fleksiyona getirilir. Medial malleolus apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlenir. Tibiadan yapılabilmesi için bebek sırt üstü yatırılır ve bacağı 90° açı oluşturacak şekilde dizden fleksiyona getirilir. Tibianın medial yüzünde medial malleolus apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlenir. Prob ortası işaretlenen çizgiye gelecek şekilde kemiğe paralel olarak yerleştirilir (Resim 3).



Resim 3. Sunlight Ominisense Premier ile kemik SOS ölçümü.

Yenidoğan bebeklerde kullanılan 1,4x2,7x11 cm boyutundaki prob ("cortex small" CS prob) ortası işaretlenen çizgiye gelecek şekilde kemiğe paralel olarak yerleştirilir. Prob ile deri arasına iyi akustik almak için jel sürülür. Prob ölçüm yapılacak alanda deriye temas ettirilir ve bacağın içinde dışına doğru düz bir çizgide tibia ile temas kesilene kadar sonrasında aynı şekilde dıştan içe doğru hareket ettirilir. Bu işleme cihaz ölçüm siklusunun bittiğini belirtene kadar devam edilir. Sistem üç ayrı ölçümde kaydedilen kemik profillerini (ortalama, 95. ve 25. persentildeki her değişimin %1,2'den düşük olması gerekir) kontrol eder. Sistem bu ölçümler tutarlı olursa 95. Persentil değerlerinin ortalamasını SOS değeri olarak verir. Tutarlılık sağlanamazsa beş ölçüm yapılır. Ölçülen SOS değeri veri tabanında ortalama değer ile karşılaştırılır. Sunlight Omnisense'in bebeklerde ölçümünü sağlayan programında kullanılan referans veri tabanı Amerika'da yapılan gebelik yaşı 25-42 hafta arasında değişen bebeklerin ölçümlerinin hayatın ilk 96 saatinde gerçekleştirdikleri iki adet çok merkezli çalışmadan hazırlanmıştır (60). SOS değeri yanında Z-skoru ve yüzde değeri de varsa daha önce yapılan ölçüm sonuçları ile birlikte verilir (Resim 4).



Resim 4. Sunlight Omnisense Premier ile yapılan incelemede kemik SOS ölçümü sonrası raporun çıktı görüntüsü.

Z-skoru hastanın SOS sonuçları ile aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun SOS ortalaması arasındaki farktır, standart sapma olarak tanımlanır. Bütün sistemin düzenli çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için sistemle birlikte sağlanan fantom ile her gün rutin olarak sistem kalite denetimi yapılır. Fantom ultrason sinyallerini oda sıcaklığında bilinen hızlarda ileten (ortalama 2750 m/sn) homojen, sert, polimerik bir maddedir.

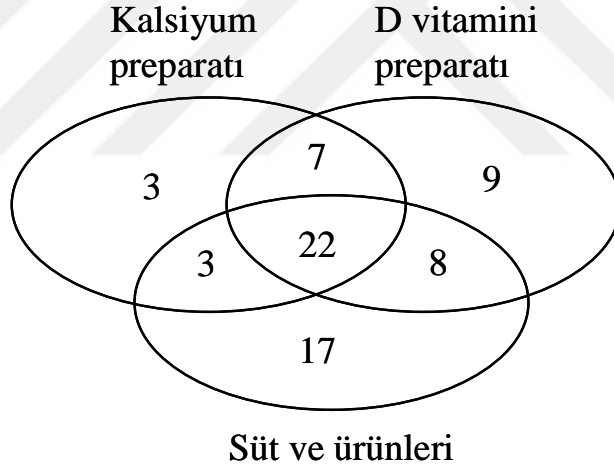
QUS kemik yoğunluğunun ölçümünde güvenilir yöntemdir. İyonize radyasyon kullanılmaması, noninvaziv olması taşınabilir, sedasyon gerektirmemesi ve kullanım kolaylığı gibi avantajları bulunmaktadır (60).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmadaki sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bağımsız değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student *t* testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonların incelenmesinde Pearson korelasyon yöntemi uygulandı. İstatistiksel incelemede 0.05 (%95 güven aralığı ile)'in altındaki P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğumu gerçekleştiren 90 term yenidoğan ve anneleri alındı. Annelerin ortalama yaşı 25.5 ± 3.9 idi. Çalışmaya alınan annelerin 47 (%52)'si primipar, 43 (%48)'ü multipardır. Doğum 55 (%61) annede sezaryan, 35 (%39) annede normal vajinal yol ile gerçekleştirilmiştir. Gebelik boyunca anneler ortalama 12.2 ± 3.9 kilo almışlardı. Gebelik süresince annelerin 50 (%55)'si yeterli süt ürünü, 35 (%39)'i kalsiyum preparatı, 46 (%51)'si D vitamini preparatı kullanmıştır (Şekil 1). Gebelik döneminde 21 (%23) anne sigara, 65 (%72) anne kafein, 68 (%75) anne sigara ve/veya kafein kullanmıştır.



Şekil 1. Gebelik süresince annelerin kullanmış olduğu kalsiyum destekleme yöntemleri.

Postnatal ilk 4 gün içerisinde annelerden alınan kan örneklerinde ölçülen Ca, P, ALP, kemik ALP, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve osteokalsin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Annelerin kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

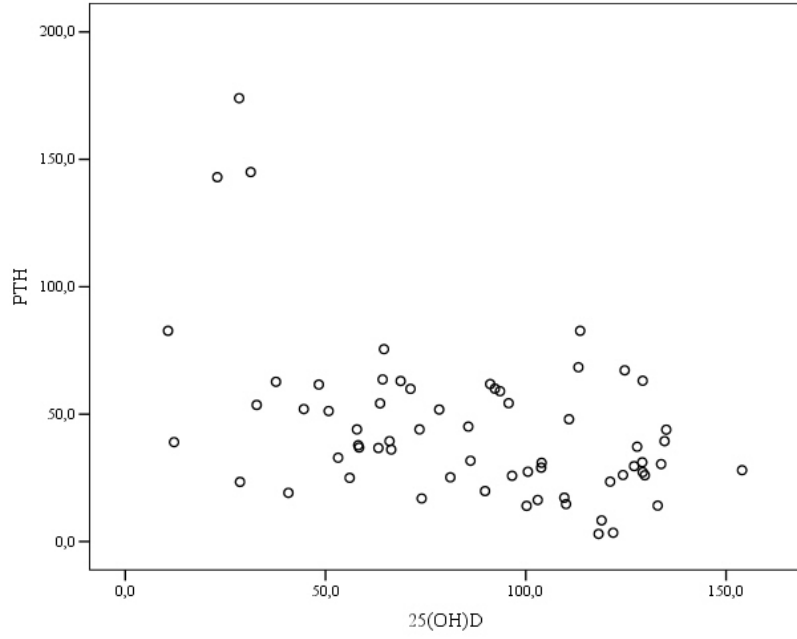
Anneler	Ort.±SS
Ca (mg/dl)	9.1±0.5
P (mg/dl)	4.4±0.8
ALP (U/L)	111.8±34.9
Kemik ALP (U/L)	18.4±18.3
PTH (pg/ml)	44.6±31.3
25(OH)D (nmol/l)	218.5±74.9
1,25(OH)2D (nmol/l)	85.3±34.8
Osteokalsin (pg/ml)	32.9±17.9

Anne kemik biyokimyasal göstergelerinin birbirleriyle ilişkisi incelendiğinde kemik ALP ile Ca, P, ALP ve osteokalsin arasında pozitif yönde korelasyon izlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Annenin kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki.

Faktör	İlişkili parametre	p	r
Ca	Kemik ALP	0.049	0.243
P	Kemik ALP	0.000	0.557
ALP	Kemik ALP	0.000	0.433
Osteokalsin	Kemik ALP	0.001	0.410
	ALP	0.030	0.270
25(OH)D	PTH	0.000	-0.467

Anne PTH düzeyleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0.000$, $R=-0.467$) (Şekil 2).



Şekil 2. Anne PTH ve 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Yenidoğanların 49 (%54)'u kız, 41 (%46)'i erkek idi. Ortalama gestasyon yaşı 39.4 ± 0.8 hafta, ortalama doğum ağırlığı 3251 ± 450 g, ortalama boy 49.3 ± 1.3 cm olarak bulundu.

Yenidoğanlarda ilk 4-10 gün içerisinde alınan kan örneklerinde kemik biyokimyasal göstergeleri olarak Ca, P, ALP, kemik ALP, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve osteokalsin düzeyleri ortalama değerleri verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

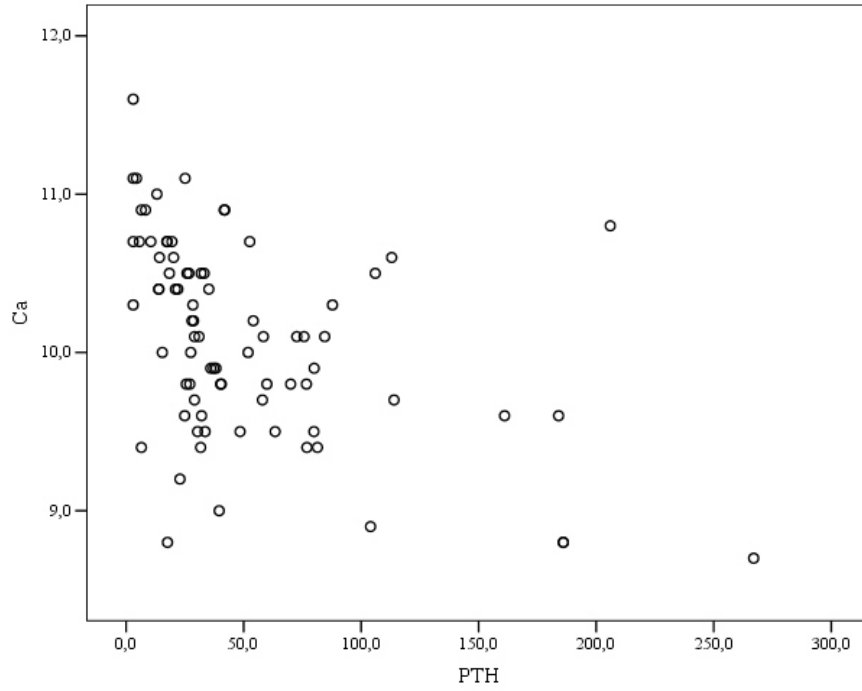
Yenidoğanlar	Ort.±SS
Ca (mg/dl)	10.1±0.6
P (mg/dl)	6.2±1.0
ALP (U/L)	143.4±45.4
Kemik ALP (U/L)	55.9±24.9
PTH (pg/ml)	50.3±50.9
25(OH)D (nmol/l)	59.8±40.3
1,25(OH) ₂ D (nmol/l)	154.4±107.6
Osteokalsin (pg/ml)	76.8±30.5

Yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergelerinin birbirleriyle ilişkisi incelendiğinde Ca düzeyleri ile P, ALP ve osteokalsin arasında; P düzeyleri ile Ca, osteokalsin ve kemik ALP arasında; 25(OH)D düzeyleri ile 1,25(OH)₂D ve osteokalsin arasında pozitif yönde korelasyon izlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki

Faktör	İlişkili parametre	p	r
Ca	P	0.005	0.313
	ALP	0.000	0.443
	PTH	0.000	-0.463
	Osteokalsin	0.001	0.377
P	Ca	0.005	0.313
	Osteokalsin	0.018	0.268
	Kemik ALP	0.029	0.253
ALP	Ca	0.000	0.443
	Kemik ALP	0.000	0.585
Kemik ALP	P	0.029	0.253
	ALP	0.000	0.585
PTH	Ca	0.000	-0.463
Osteokalsin	Ca	0.001	0.377
	P	0.018	0.268
	25(OH)D	0.014	0.283
25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	0.000	0.446
	Osteokalsin	0.014	0.283
1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	0.000	0.446

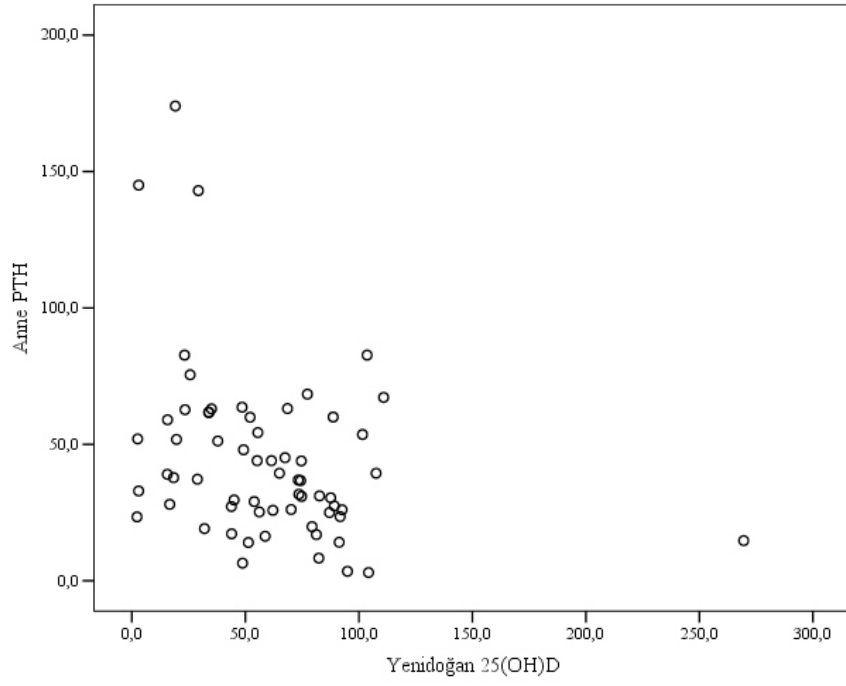
Yenidoğan Ca ve PTH düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı (p=0.000, R=-0.463) (Şekil 3).



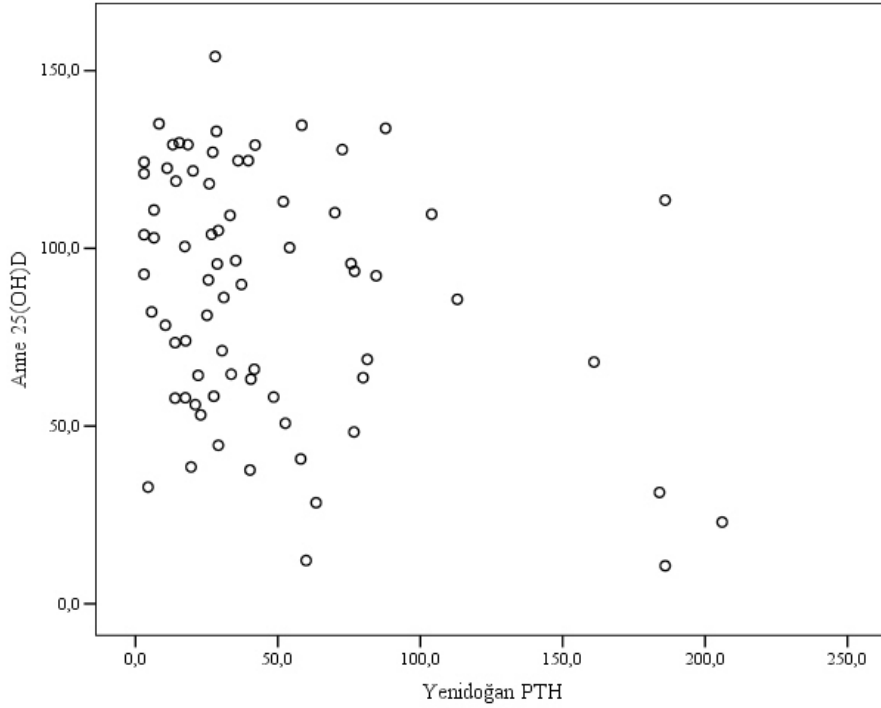
Şekil 3. Yenidoğan Ca ve PTH düzeyleri arasındaki korelasyon.

Çalışmaya alınan yenidoğanlar arasında SGA olan bebek yoktu. Yenidoğanlar doğum ağırlığına göre 50 persantil altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında kemik serum Ca, P, ALP, kemik ALP, PTH, Osteokalsin, 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kantitatif ultrason ile yapılan kemik ölçüm SOS ve Z skorları açısından da fark görülmedi ($p>0.05$).

Anne ve yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri ve viatmin D düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anne serum PTH düzeyleri ile yenidoğan 25(OH)D düzeyleri ve anne serum 25(OH)D düzeyleri ile yenidoğan serum PTH düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla; $p=0.006$, $R=-0.341$ ve $p=0.007$, $R=-0.314$) (Şekil 4, 5).



Şekil 4. Annelerin serum PTH düzeyleri ile yenidoğanların 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 5. Annelerin serum 25(OH)D düzeyleri ile yenidoğanların PTH düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Anne ve yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri arasındaki diğer ilişkiler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Annelerin ve yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri arasındaki ilişki.

Annedeki faktör	Yenidoğandaki ilişkili parametre	p	r
Ca	25(OH)D	0.032	0.271
ALP	Ca	0.003	-0.362
	P	0.032	-0.269
	ALP	0.044	-0.257
	25(OH)D	0.004	-0.355
Kemik ALP	Ca	0.020	-0.274
	P	0.017	-0.282
	Osteokalsin	0.022	-0.270
PTH	PTH	0.001	0.411
25(OH)D	25(OH)D	0.000	0.446
1,25(OH) ₂ D	P	0.045	-0.236

Çalışmadaki 10 yenidoğanın 25(OH)D düzeyleri alt sınır olarak kabul edilen 20 nmol/L'nin altında olarak ölçülmüştür. Yenidoğanlar 25(OH)D düzeyleri normalin altında (Grup 1) ve normal (Grup 2) olarak iki alt gruba ayrılıp anne ve yenidoğanın kemik biyokimyasal göstergeleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde 25(OH)D düzeyleri normalin altında olan yenidoğanların annelerinin Ca, 25(OH)D ve 1.25(OH)₂D düzeylerinin de düşük olduğu izlendi (sırasıyla; p=0.039, p=0.035, p=0,042); SOS ve Z skorları arasında fark izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. 25(OH)D düzeyleri normalin altında (Grup 1) ve normal (Grup 2) olan yenidoğanların anne kemik biyokimyasal göstergeleri ve yenidoğanların kemik ölçümleri arasındaki ilişki.

	Grup 1	Grup 2	p
Ca (mg/dl)	8.8±0.4	9.2±0.4	0.039
P (mg/dl)	4.5±0.7	4.3±0.7	0.608
ALP (U/L)	127.0±29.8	108.6±36.0	0.106
Kemik ALP (U/L)	14.8±5.9	18.9±19.4	0.194
PTH (pg/ml)	64.2±51.8	40.2±25.2	0.182
25(OH)D (nmol/l)	58.2±41.6	91.6±32.2	0.035
1,25(OH)2D (nmol/l)	179.6±61.4	227.8±72.4	0.042
Osteokalsin (pg/ml)	28.8±10.0	32.6±18.7	0.362
SOS (m/sn)	3141.6±113.8	3126.4±101.0	0.698
Z skoru	0.4±0.9	0.3±0.7	0.896

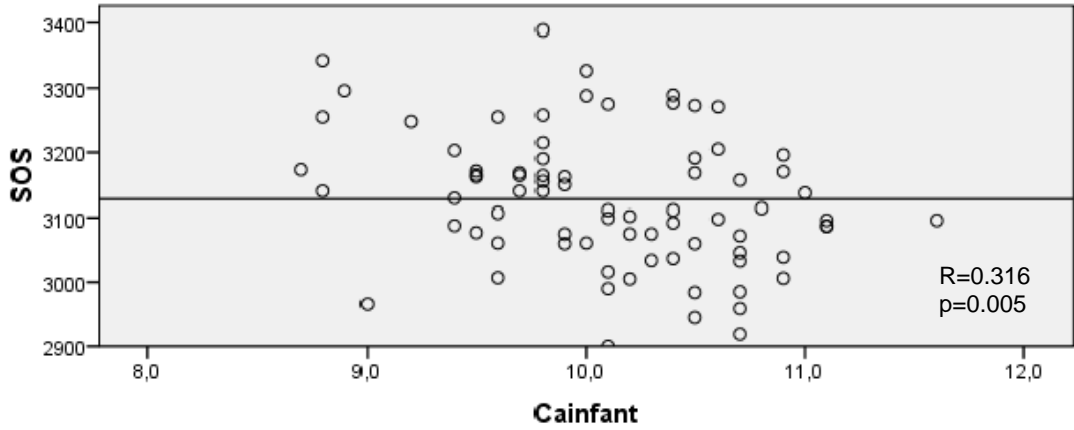
Anneler primipar ve multipar olmalarına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup için anne ve yenidoğanların kemik biyokimyasal göstergeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Parite ile yenidoğanlarda ölçülen SOS ve Z skorları arasında farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Annelerin parite durumu ile kemik biyokimyasal göstergeleri ve yenidoğanların kemik ölçümleri arasındaki ilişki.

	Primipar	Multipar	p
Ca (mg/dl)	9.1±0.4	9.1±0.5	0.522
P (mg/dl)	4.4±0.8	4.4±0.7	0.842
ALP (U/L)	109.5±29.3	117.1±36.4	0.368
Kemik ALP (U/L)	19.0±16.4	17.6±20.7	0.742
PTH (pg/ml)	43.1±27.4	47.3±36.1	0.603
25(OH)D (nmol/l)	87.4±32.4	80.5±37.1	0.400
1,25(OH)2D (nmol/l)	226.5±83.6	211.7±68.6	0.408
Osteokalsin (pg/ml)	31.4±14.3	34.8±21.9	0.477
SOS (m/sn)	3132.7±97.9	3114.2±103.7	0.421
Z skoru	0.4±0.7	0.2±0.7	0.501

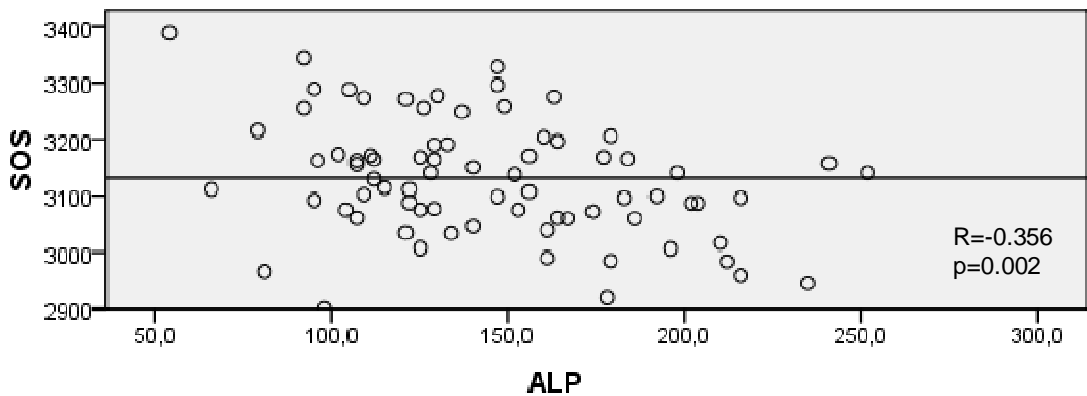
Yenidoğanlarda tibiadan kantitatif ultrason ile yapılan ölçümlerde ortalama SOS değeri 3127 ± 107 m/sn (dağılım, 2900-3389), ortalama Z skoru 0.3 ± 0.7 (dağılım, -1.4 - 2.6) olarak bulundu. SOS ve Z skorları ile yenidoğanların cinsiyetleri ve doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

SOS değerleri ile infant serum Ca düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($R=0.316$, $p=0.005$) (Şekil 6).



Şekil 6. SOS değerleri ile yenidoğan serum Ca düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

SOS değerleri ile yenidoğan serum ALP düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($R=-0.356$, $p=0.002$) (Şekil 7).



Şekil 7. SOS değerleri ile infantların serum ALP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Gebelikte alınan kilo (ortalama 12.2 ± 3.9 kg) ile SOS değerleri ya da kemik biyokimyasal göstergeleri arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Gebelik sürecinde annenin kafeinli gıda tüketiminin yenidoğanda SOS skorunda düşmeye neden olduğu bulundu. SOS skorları anneleri kafeinli gıda tüketen yenidoğanlarda ortalama 3088 ± 85 m/sn iken anneleri kafeinli gıda tüketmeyenlerde ortalama 3187 ± 112 m/sn idi ($p = 0.022$).

Annenin sigara kullanımının anne ve yenidoğanın kemik biyokimyasal göstergeleri ve yenidoğanın SOS skoru üzerinde anlamlı etkisi olmadığı izlendi ($p > 0,05$).

Gebelik sürecinde çalışmaya katılan annelerin %51'i günde 500 IU D vitamini kullanmışlardır. D vitamini alan ve almayan annelerden doğan bebeklerin kemik biyokimyasal göstergeleri karşılaştırıldığında D vitamini almayan annelerden doğan bebeklerde PTH düzeyleri daha yüksek olarak saptandı ($p = 0.04$) (Tablo 8).

Tablo 8. D vitamin alan ve almayan annelerden doğan bebeklerin kemik biyokimyasal göstergeleri, vitamin D düzeyleri ve kemik ölçümleri.

	D vitamini		
	Almayan	Alan	p
Ca (mg/dl)	$10,1 \pm 6$	$10,1 \pm 6$	0.092
P (mg/dl)	$6,0 \pm 1,0$	$6,4 \pm 1,0$	0.105
ALP (U/L)	$141,4 \pm 42,7$	$141,9 \pm 48,8$	0.955
Kemik ALP (U/L)	$55,2 \pm 20,9$	$52,1 \pm 23,6$	0.553
PTH (pg/ml)	$65,6 \pm 60,4$	$40,6 \pm 42,0$	0.047
25(OH)D (nmol/l)	$55,6 \pm 46,2$	$62,0 \pm 36,1$	0.523
1,25(OH)2D (nmol/l)	$178,5 \pm 120,8$	$140,3 \pm 96,3$	0.153
Osteokalsin (pg/ml)	$73,0 \pm 24,7$	$74,7 \pm 28,6$	0.783
SOS (m/sn)	3125.4 ± 115.5	3130.5 ± 93.9	0.835
Z skoru	0.3 ± 0.9	0.3 ± 0.7	0.980

D vitamini alan ve almayan annelerin kemik biyokimyasal göstergeleri karşılaştırıldığında D vitamini alan annelerin Ca ve 25(OH)D düzeylerinin

daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0.03$ ve $p=0.042$). D vitamini almayan annelerin PTH düzeyleri daha yüksek ($p=0.02$), osteokalsin düzeyleri daha düşük olarak bulundu ($p=0.03$). (Tablo 9).

Tablo 9. D vitamini alan ve almayan annelerde kemik biyokimyasal göstergeleri ve vitamin D düzeyleri.

	D vitamini		p
	Almayan	Alan	
Ca (mg/dl)	9,1±0,3	9,2±0,5	0.033
P (mg/dl)	4,5±0,8	4,3±0,7	0.538
ALP (U/L)	105,4±39,7	115,7±33,0	0.288
Kemik ALP (U/L)	17,3±15,9	20,1±21,3	0.548
PTH (pg/ml)	52,2±33,3	34,8±20,0	0.023
25(OH)D (nmol/l)	79,1±33,2	94,0±32,8	0.042
1,25(OH)2D (nmol/l)	229,4±86,3	213,4±68,4	0.414
Osteokalsin (pg/ml)	27,2±11,2	36,1±20,4	0.035

Annelerin D vitamini kullanımı ile yenidoğanlarda kantitatif ultrason ile ölçülen Z skorları ve SOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Ca alan ve almayan annelerin kemik biyokimyasal göstergeleri karşılaştırıldığında Ca alan annelerin 25(OH)D düzeylerinin almayanlardan daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $78,8±31,5$ ve $100,0±32,3$, $p=0.009$). Diğer biyokimyasal göstergeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Annelerin Ca ve süt ve ürünleri kullanımı ile yenidoğanlarda kantitatif ultrason ile ölçülen Z skoru ve SOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Fetal kemik üzerine etkiler temel olarak anne kaynaklıdır, annede mineral metabolizmasının; beslenme yetersizliği ya da hastalıklar nedeniyle etkilenmesi ya da plasental mineral geçişini etkileyen faktörler fetal kemik mineralizasyonunu da etkiler (25).

25(OH)D düzeyleri vitamin D alımına ve sentezine, mevsime ve coğrafik lokalizasyona göre değişmektedir. Serum düzeyleri gebelerde gebe olmayanlara benzerlik gösterir ya da daha düşük düzeydedir. 1,25(OH)₂D konsantrasyonları gebeliğin başından itibaren artar. Gebelik döneminde oluşan hiperparatiroidizm bunu açıklamaktadır. Ancak bazı yayınlarda PTH düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı gösterilmektedir.

Göbek kordon kanında 25(OH)D düzeyleri ile anne 25(OH)D düzeyleri pozitif korelasyon gösterir, ancak kordon kan düzeyleri anneninkinden düşüktür (65). Çalışmamızda da benzer şekilde yenidoğanların 25(OH)D düzeyleri ile annelerin 25(OH)D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ve 25(OH)D düzeyleri annelerde daha yüksek bulundu.

25(OH)D vitamin düzeylerinin sınır değeri 20nmol/L (8,3 ng/mL) ile 80 nmol/L (33 ng/mL) arasında değişiklik göstermektedir. 25(OH)D düzeyleri için belirli cut-off değerler olmamakla birlikte ciddi hipovitaminoz için kabul edilen değer 20nmol/L altındaki değerlerdir (65). Çalışmamızda ciddi hipovitaminoz saptanan anne olmadı.

Konjenital rikets gebelik sırasında annede görülen D vitamin eksikliği ile ilişkilidir. D vitamin eksikliği fetal büyümeyi, kemik ossifikasyonunu, diş mine gelişimini ve neonatal kalsiyum dengesini etkiler. 25(OH)D vitamin eksikliği PTH yüksekliği ile birliktelik gösterir. Çalışmamızda anne 25(OH)D düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Pawley ve ark 1000 U/gün vitamin D verilen anneler ve kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada kordon kanı 25(OH)D düzeyleri kontrol grubunda anlamlı düşük bulunmuş, iyonize Ca, Mg, PTH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (66). Çalışmamızda 500 U/gün D vitamin desteği alan

annelerin 25(OH)D düzeyleri istatistiksel olarak yüksek saptandı. D vitamini almayan annelerin PTH düzeyleri anlamlı yüksek, osteokalsin düzeyleri anlamlı düşük bulundu. D vitamini alan annelerin Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. D vitamin almayan annelerden doğan bebeklerde de PTH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

D vitamini eksikliği olan annelere gebelik döneminde D vitamin desteği verilmesi ile yenidoğanlarda yüksek serum Ca düzeyleri, daha küçük fontanel, daha yüksek doğum ağırlığı ve 1 yaşta daha yüksek kilo ve boya ulaşmaları sağlandığı gösterilmiştir (25).

Vitamin D metabolitlerinin kord serum düzeyleri anne serum düzeylerinden düşüktür. Plasental 25(OH)D ve 24,25(OH)₂D düzeyleri annenin serum düzeyleri ile benzerlik gösterir. 1,25(OH)₂D düzeylerinin fetamaternal ilişkisi daha karmaşıktır. Bazı çalışmalarda fetal ve maternal D vitamin düzeyleri arasında korelasyon gösterilirken bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır. Annenin ilaç olarak 1,25(OH)₂D vitamin alması sonrası transplasental geçiş olabilir. Fetal 1,25(OH)₂D düzeyleri fetal renal aktiviteye bağlıdır. Fetal 1,25(OH)₂D düzeyleri yenidoğanların serum 1,25(OH)₂D düzeylerinin üçte biri kadar olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda infantın 1,25(OH)₂D düzeyleri ile anne 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda vitamin D tedavisi alan annelerde ve kordon kanlarında ALP düzeyleri düşük saptanmıştır. Düşüklük 7. ve 8. aylarda vitamin D desteği alanlarda daha fazladır. Anne ve yenidoğanların serum fosfor düzeylerinde minimal bir artış gözlenmiştir. Doğum ağırlıkları vitamin ve Ca tedavisi alanlarda almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (66). Çalışmamızda D vitamini alan ve almayan annelerin bebeklerinde doğum ağırlığı, ALP ve P düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Maxwell ve ark yaptığı çalışmada 3. trimesterde vitamin D tedavisi almayanlarda 25(OH)D düzeyleri ortalama 20 nmol/L saptanmıştır. Serum ALP düzeyleri vitamin D tedavisi alan annelerin çocuklarında daha düşüktür ve intrauterin gelişme geriliği oranı %29'dan %15'lere gerilemiştir (66). Devlin ve ark yaptığı bir çalışmada 6. aydan sonra vitamin D tedavisi alan grupta

anneninin serum Ca, PTH veya 1,25(OH)₂D düzeylerinde belirgin değişiklik olmamasına karşın 25(OH)D düzeylerinde artış saptanmıştır. Kontrol grubundaki annelerin çocuklarında 25(OH)D daha düşük ve 1,25(OH)₂D düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. İnfantların Ca, Mg ve PTH düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (67).

Annenin gebelikte vitamin D yetersizliği olması fetal kemik mineralizasyonu üzerine major etki göstermektedir (23). Daha önce yapılan çalışmalarda gebelik sırasında 1,25(OH)₂D düzeylerinin anne kanında artarken, fetusta azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın 24-25(OH)₂D fetal dokularda birikmekte, anne kanında ise düzeyleri azalmaktadır (17).

Son yıllarda maternal D vitamin yetersizliği fetal beyin gelişimi, postnatal baş çevresi ve boy uzamasını da etkilediği ileri sürülmektedir. Bütün bu nedenlerle maternal D vitamin yetersizliği önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmelidir. Maternal D vitamini yetersizlik zemininde gelişen rikets olguları yaşamın erken döneminde (ilk 3 ay) daha sık görülmekte, bu dönemde hem PTH cevabının hem de kemik Ca rezervinin yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemi sık görülmektedir ve hipokalsemiye bağlı kardiyomiyopati olguları rapor edilmektedir. Cockburn ve ark 1139 İskoç anne ile yapılan çalışmasında 12. haftadan itibaren 400 IU vitamin D alan annelerin 24., 34. haftada ve kordon kanında ve infantların 6. gününde alınan örneklerde 25(OH)D, Ca düzeyleri D vitamini alan annelerde D vitamini verilmeyen kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (27,33).

Randomize çift kör başka bir çalışmada 1000 U/gün D vitamini ve plasebo verilen 126 anneden D vitamini alan grupta maternal Ca yüksek, infantların 3. ve 6. gününde plazma Ca düzeyleri yüksek bulunmuştur (34).

Yakın zamandaki çalışmalarda da maternal D vitamini yetersizliğinin sıklığında bir azalma olmadığı gösterilmektedir. Ülkemizin kentsel bölgelerinde yaşayan annelerin büyük çoğunluğunda (%46-80) orta veya şiddetli düzeylerde D vitamini yetersizliği sorunu vardır (22,23). Yetersiz D vitamin alımı serum kalsiyumunda azalmaya, PTH düzeyinde artışa ve kemik döngüsünün artışına ve kemik mineral depolanmasının azalmasına neden olur (22).

Çalışmamızda annelerin tümünde 25(OH)D düzeyleri hipovitaminoz için kabul edilen 20nmol/L üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızda 500U/gün D vitamini alan annelerin bebeklerinde PTH düzeyleri D vitamini almayan annelerin bebeklerine göre anlamlı düşük saptandı. D vitamin desteği almayan grupta osteokalsin düzeyleri anlamlı düşük bulundu.

Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebekler (SGA), gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlığı olan (AGA) bebeklere göre daha düşük mineral içeriğine sahiptir ve kemik yapım göstergesi olan osteokalsin daha düşüktür. Kordon kanı serum 1,25(OH)₂D düzeyleri SGA bebeklerde daha düşüktür ancak PTH düzeyleri SGA ve AGA bebeklerde benzerlik gösterir (44). Çalışmamızda SGA infant yoktu. Doğum ağırlığı 50 persantil altı ve üstü olan yenidoğanlar iki gruba ayrıldığında kemik serum Ca, P, ALP, kemik ALP, PTH, Osteokalsin, 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Osteokalsin osteoblastlardan dolaşıma salınan kemik spesifik proteindir. 1,25(OH)D ve PTH osteoblastlarda salınımını artırır. Cole ve ark. ve Rodin ve ark osteokalsin düzeylerinin gebelik ortasından doğuma kadar düşük seviyelerde kaldığını göstermiştir. Osteokalsin düşüklüğünün nedeni tam olarak belli değildir. Osteokalsinin fetomaternal geçişi olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda infant osteokalsin düzeyleri infant serum Ca, P, Kemik ALP ve 25(OH)D düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Anne kemik yapısal göstergeleri ile infantların osteokalsin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Hasanoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada anne ve kordon kanında 25-hidroksikolekalsiferol düzeyini kışın doğum yapan annelerin %20'sinde, kordon kanlarında ise %54'ünde düşük bulmuşlardır. Yazın doğum yapanlarda ise annelerin hepsinin 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri normal ancak kordon kanlarının %20'inde 3ng/mL altında bulunmuştur. Aydın ve ark tarafından yapılan çalışmada yaz sonu doğum yapan kadınların ortalama 25(OH)D düzeyi 16,4 ng/dL, kış sonu doğum yapan kadınların ise 5,7 ng/dL saptanmıştır (10 ng/dL altında değerler yetersizlik). Bizim çalışmamızda ise

annelerin tümünde doğum yaz mevsimi olması nedeniyle Vitamin D düzeyleri açısından mevsimsel farklılık değerlendirilememiştir.

Annenin alkol, sigara veya kafein alımı fetal iskelet sistemi gelişimini etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda alkol verilen ratlarda maternal kemik Ca içeriğinin, kan iyonize Ca düzeyinin düşük, PTH düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Annenin sigara içiminde doz bağımlı olarak embroyonik büyüme ve iskelet ossifikasyon merkez sayısında düşüş görülmüştür. Gebelikte sigara içiminde ağırlık, boy ve kemik (lumbal) dansitesinde gerilik görülmüştür (47). Ratlarda maternal kafein alımı fetal ağırlık ve kemik Ca ve Mg içeriğinde azalmaya neden olmuştur (47). Tütün metabolitleri, zayıf androjenlerden östrojen yapımını azaltarak hidroksile metabolitler oluşturur. Ayrıca kan kortizol düzeyini artırarak 1,25(OH)₂D dönüşümünü azaltır. Aynı zamanda C vitamini düzeyini de düşürür. Kafein alımında idrarla Ca atılımı artar (68). Gonelli ve ark yaptığı term ve pretermelerde kantitatif ultrason ölçüm parametreleri ile maternal sigara içimi, Ca alımı veya ailede osteoporoz öyküsü olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar bu sonucu sigara içen annelerin sayısının az olmasına bağlamıştır (37). Benzer şekilde çalışmamızda yenidoğanlarda kantitatif ultrason ile ölçülen SOS değerleri ve annenin sigara içimi arasında korelasyon saptanmadı. Annelerin 21'inde sigara içim öyküsü (5 gün/adet) mevcuttu. Sigara içen annelerin sayısının ve içim miktarının az olması nedeniyle anlamlı sonuç elde edilmemiş olabilir. Çalışmamızda kafeinli gıda tüketimi olan annelerin çocuklarının ölçülen SOS değerleri kafeinli gıda tüketimi olmayan annelerin çocuklarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Kordon kanında kalsiyumun düşük olması çocukluk döneminde kemik yoğunluğunun düşüklüğü ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Materno-fetal kalsiyum geçişini sağlayacak plasental kapasite postnatal iskelet gelişiminde etkilidir (52). Epidemiyolojik bazı çalışmalarda doğum kilosunun kemik yoğunluğu ve ileri yaşlarda ölçülen kemik yoğunluğunda da önemli olduğunu göstermektedir. Maternal vücut mineral dengesi, sigara, gebelikte fiziksel aktivite doğumda kemik yoğunluğunu

etkilemektedir. Çocukluk dönemi KMI ile kordon kanındaki P, ALP ve kreatinin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (55). Çalışmamızda SOS değerleri ile yenidoğanın Ca düzeyleri arasında pozitif, ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. 25(OH)D düzeyleri ile SOS değerleri arasında ilişki saptanmadı. Bu durumun olası nedeni çalışmaya katılan annelerde belirgin D vitamin eksikliği olmamasıdır. Çalışmamızda sadece bir annede 25(OH)D düzeyleri 23nmol/L saptandı. 25(OH)D alt sınırı literatürde farklılık göstermektedir. Birçok yayında belirtildiği üzere 20 nmol/L hipovitaminoz sınırında değer, çalışmaya katılan hiçbir annede tespit edilmemiştir. Çalışmadaki 10 yenidoğanın 25(OH)D düzeyleri alt sınır olarak kabul edilen 20 nmol/L'nin (65) altında olarak ölçülmüştür. Yenidoğanlar 25(OH)D düzeyleri normalin altında ve normal olarak iki alt gruba ayrılıp anne ve yenidoğanın kemik biyokimyasal göstergeleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde 25(OH)D düzeyleri normalin altında olan yenidoğanlarına annelerinin Ca, 25(OH)D ve 1.25(OH)₂D düzeylerinin de düşük olduğu izlendi. SOS ve Z skorları arasında fark saptanmadı. 25(OH)D vitamin düzeyleri düşük olan yenidoğanların da annelerinde hipovitaminoz saptanmamıştır. Kemik gelişimini etkileyen birçok faktör olması göz önüne alındığında hipovitaminoz saptanan yenidoğanların kemik ultrason SOS ve Z skorlarının normal bulunması beklenmedik bir sonuç değildir.

Gebelikte mineral kullanımının anne ve fetal kemik mineral değişikliği üzerine etkileri tam olarak anlaşılmış değildir. Sağlıklı kadınlarda mineral desteği almadan fetusa yeterli mineral geçişi gözlenmektedir (25). İspanya'da yapılan bir çalışmada 1000mg/gün'den az Ca alan kadınlarda ultrasonografik olarak ölçülen kemik ölçümleri daha düşük bulunmuştur (69). Hindistanda yapılan başka bir çalışmada yeterli Ca desteği alamayan annelerden doğan bebeklerde kemik dansitesinde belirgin düşüklük saptanmıştır, Doğum boy ve kilosu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (25). Amerika'da yapılan bir çalışmada 600 mg/gün'den daha az Ca alan annelerin çocuklarında KMI plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur ve doğum ağırlığı ve doğum boyu üzerine etki görülmemiştir (25).

İkinci ve üçüncü trimesterde 2g/gün Ca desteği fetal KMİ artışa neden olmuştur. Diyetle alınan Ca yetersiz olduğunda (600-1800 mg/gün), fetal kemik mineral içeriği destek ile yükselmez. İkinci trimesterin ilk 2 ayında diyetle yetersiz Ca alımı olan hayvan deneylerinde fetal humeral ossifikasyonunda gecikme saptanmıştır (48). Çalışmamızda Gebelikte 1500 mg/gün Ca alımının doğum boy ve kilosuna etkisi olmadığı görüldü. Ca desteği alan grupta annelerin 25(OH)D düzeyleri yüksek saptandı. Ca alımı ile bebeklerin SOS değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Ca almayan annelerde daha düşük 25(OH)D düzeyleri olmasına karşın bu annelerin de 25(OH)D düzeylerinin normal sınırlarda olması ve bebeklerinde de vitamin D yetersizliği tespit edilmemesi nedeniyle kantitatif ultrason ile ölçülen SOS skorları normal sınırlarda bulunmuştur. Ca desteğinin yanında annelerin diyetle yeterli Ca alımında önemlidir.

Weiler ve ark yaptığı bir çalışmada gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı ve vitamin D düzeyleri daha fazla olan yenidoğanlarda DEXA ile ölçülen kemik mineral içeriği daha yüksek saptanmıştır (70). Weiler'in çalışmasında %46 sağlıklı anne ve %36 yenidoğanda vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D eksikliği olan infantların boy ve ağırlıkları daha fazla olmasına karşın kemik mineral içerikleri daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda infantın KMİ gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir.

DEXA ile KMİ ölçülen 216 çocuğun yer aldığı çalışmada düşük anne boyu, anne prekonsepsiyonel ağırlığının düşük olması geç gebelik döneminde yağ depolarının azlığı, annede sigara içme öyküsü ve düşük sosyoekonomik düzey çocukların dokuz yaşında iken ölçülen KMİ düşük olması ilişkili bulunmuştur (50). Bunun yanısıra maternal obesite ve gebelikte aşırı kilo alımının fetal mineral transportu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. İlginç olarak maternal leptin düzeyleri plasental büyüme hormonu üzerine negatif etki göstermektedir ve bununda düşük kemik yoğunluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda anne boyları ile SOS değerleri arasında ilişki değerlendirilmedi ancak annelerin gebelik sırasında aldıkları kilo ile infantın doğum kilo, doğum boy ve ölçülen SOS değerleri arasında ilişki saptanmadı. Anneler gebelikleri sırasında ortalama

12.2±3.5 kg almışlardır. Gebelik sırasında kilo alımlarının az ya da fazla olmaması nedeniyle yenidoğanlarda ölçülen SOS değerleri farklılık göstermemiş olabilir.

Nemet ve ark yaptığı 20 premature yenidoğanın yer aldığı çalışmada kemik SOS değerleri ELBW olan yenidoğanlarda, VLBW ve düşük doğum ağırlıklı (LBW) yenidoğanlara göre daha düşük bulunmuştur (71). Littner ve ark'nın 73 preterm ve term yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada ölçülen SOS değerlerinin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kız ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (72). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kız ve erkek yenidoğanlarda ölçülen SOS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nemet ve ark yaptığı bir diğer çalışmada tibial SOS değerleri ile gestasyonel yaş arasında pozitif yönde, postnatal yaş ile ise negatif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. Premature bebeklerin düzeltilmiş yaşı term bebeklere ulaştığında bile SOS değerleri daha düşük saptanmıştır (71). Lourdes ve ark yaptığı 65 preterm infantın yer aldığı bir çalışmada SOS değerleri ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları arasında pozitif ilişki saptanmıştır (72). Yiallourides ve ark yaptığı çalışmada ise preterm ve term yenidoğanların SOS değerleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmamıştır (73).

Çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile SOS değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmaya sadece term yenidoğanların alınmış olması ve doğum ağırlıklarının birbirine yakın olması, çalışmada SGA yenidoğan olmaması nedeniyle ölçülen SOS değerleri benzer saptanmış olabilir.

Kemik mineral dansitesi gebelik sayısı ile negatif korelasyon göstermektedir (35). Çalışmamızda gebelik sayısı 3'ün üzerinde olan anne yoktu. Annelerin parite durumuna göre yenidoğanların SOS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.

Nemet ve ark. yaptığı çalışmada tibial SOS değerleri ile serum ALP arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada ALP yüksek ve düşük fosfat düzeyi olan infantların en düşük SOS değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda ise SOS değerleri ile yenidoğanların Ca düzeyleri arasında pozitif ve ALP düzeyleri arasında negatif ilişki bulundu. SOS değerleri ile P düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde SOS ve doğum ağırlığının negatif korelasyon gösterdiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Littner ve ark yaptığı gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olan ve gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlığı (AGA) olan yenidoğanların yer aldığı çalışmada SGA yenidoğanların daha yüksek SOS değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. İntrauterin büyüme geriliğinin kemik mineral dansite ve kemik protein matriksi üzerine farklı yönde etki ettiğini savunmuşlardır (74).

Son yıllarda term ve preterm yenidoğanlarda kantitatif ultrason yöntemi ile kemik gücünün değerlendirilmesi, uygulama kolaylığı, taşınabilir, ucuz olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle daha sık kullanılmaktadır. Term yenidoğanların yer aldığı bazı çalışmalarda ortalama SOS değerleri ;

1. McDevitt ve ark 8 günden küçük term yenidoğanlarda 3079 m/sn
2. McDevitt ve ark 3 günden küçük term yenidoğanlarda 3100 m/sn
3. Rauch ve Schoeanau 25 ikiz term yenidoğanlarda 2850-3300 m/sn
4. Littner ve ark 5 günden küçük 73 term yenidoğanda 2850-3300 m/sn
5. Nemet ve ark 3 günden küçük 44 term yenidoğanda 3101 m/sn saptanmıştır (37).

Çalışmamızda sonuçlar benzerdir; ortalama SOS değeri 3127 ± 107 m/sn (dağılım, 2900-3389) saptandı.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile bölgemizdeki ölçüm yapılan annelerde vitamin D düzeylerinin yeterli sınırlarda olduğu tespit edildi. Bu annelerden doğan bebeklerin kantitatif ultrason ile ölçülen SOS ve Z skorları da normal sınırlarda bulundu. D vitamin yeterliliği hakkında fikir veren serum 25(OH)D düzeyleri annelerde normal ise bebeklerinde de normal düzeylerde olduğu görüldü.

Bölgemizde annelerde vitamin D düzeyleri normal olmasına karşın D vitamini desteği verilen annelerde 25(OH)D düzeyleri daha yüksek bulunması ve PTH düzeylerinin vitamin desteği yapılan anne ve bebeklerde daha düşük saptanması gebelikte annelere vitamin D desteğinin verilmesinin yenidoğan kemik mineralizasyonuna olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. D vitamini desteğinin yenidoğanların SOS ve Z skorlarını etkilemediği saptanmış olmasına karşın uzun dönem kemik ultrason sonuçlarına etkisi bilinmemektedir.

Çalışmada Ca alan annelerin 25(OH)D düzeylerinin daha yüksek saptanması, gebelikte yeterli kalsiyum alımının kemik mineralizasyonu açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Kafeinli gıda tüketen annelerin bebeklerinde SOS ve Z skorları daha düşük bulunması kafeinin kemik mineralizasyonu üzerine olumsuz etkilediğini gösterir. Bu nedenle gebelik sırasında kafein alımı kısıtlanmalıdır.

Çalışmamızda 25(OH)D düzeyi düşük saptanan yenidoğanlarla normal saptanan yenidoğanlar karşılaştırıldığında vitamin düzeyleri düşük olan yenidoğanların annelerinin 1.25(OH)₂D, 25(OH)D ve Ca düzeylerinin de düşük olduğu izlendi. Ancak bu değerlerde normal sınırlar içinde idi. SOS ve Z skorları arasında fark görülmedi. Kemik gelişimini etkileyen birçok faktör varlığı ve bu bebeklerin annelerinde D vitamini eksikliği olmaması göz önüne alındığında hipovitaminoz saptanan yenidoğanların kemik ultrason SOS ve Z skorlarının normal bulunması doğaldır.

Sonuç olarak annelerin gebelik döneminde uygun beslenmesi, yeterli vitamin desteği alması bebeklerin yeterli kemik mineralizasyonu için gereklidir. Yenidoğanların kemik gücünün değerlendirilmesinde noninvaziv, uygulanmasının kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle kantitatif ultrason ile ölçüm yöntemi kullanılabilir.



ANNE VE TERM BEBEKLERİN VİTAMİN D VE KALSİYUM METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE BEBEKLERİN KEMİK GÜCÜNÜN KANTİTATİF ULTRASON CİHAZI İLE TAYİNİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ülkemizde yapılan bazı yayınlarda özellikle kentsel bölgelerde yaşayan annelerde D vitamini yetersizliğinin olduğu bildirilmiştir. Yetersiz D vitamini alımı kemik mineralizasyonunu ve döngüsünü olumsuz yönde etkilemektedir. Gebelikte annenin kemik döngüsü üzerindeki değişiklikler fetusun kemik mineral içeriğinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu çalışmada fetal kemik mineralizasyonu üzerinde belirleyici olan D vitamini metabolizmasını etkileyen faktörler, biyokimyasal kemik göstergeleri ve yenidoğanlarda kantitatif ultrason ile değerlendirilen kemik yapısı arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak – Kasım 2006 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan 90 term yenidoğan ve anneleri çalışmaya alındı. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve boyu, ponderal indeksi; annelerin paritesi, gebelikte aldıkları kilo, gebelik süresinde sigara, alkol, kafeinli içecek alımı ve vitamin kullanımı kaydedildi. Doğum sonrası annelerde ilk dört gün, yenidoğanlarda 4-10. gün içerisinde Ca, P, alkalin fosfat (ALP), kemik ALP, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, paratiroid hormon (PTH) ve osteokalsin düzeyleri ölçüldü. Tüm yenidoğanlara ilk 96 saatte kantitatif ultrasonografi ile tibial “speed of sound” (SOS) ve Z skoru ölçümü yapıldı.

Bulgular: Annelerin ortalama 25(OH)D düzeyleri 218.5±74.9 nmol/lit, 1,25(OH)₂D düzeyleri 85.3±34,8 nmol/lit yeterli düzeylerde bulundu. Anne 25(OH)D ile yenidoğan PTH ve 25(OH)D düzeyleri arasında korelasyon saptandı. D vitamini alan annelerde 25(OH)D düzeyleri yüksek bulundu (p=0.02). D vitamini almayan annelerin PTH düzeyleri yüksek (p=0.02),

osteokalsin düzeyleri düşük ($p=0.03$) bulundu. D vitamin almayan annelerden doğan bebeklerde PTH düzeyleri yüksek saptandı ($p=0.04$). Yenidoğanların kantitatif ultrason ile değerlendirilen kemik yapısı ölçümleri sonucunda ortalama SOS değeri 3127 ± 107 (dağılım, 2900-3389), ortalama Z skorları 0.3 ± 0.7 (dağılım, -1.4 - 2.6) olarak bulundu. SOS değerleri ile yenidoğan serum Ca düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.316$, $p=0.005$); yenidoğan serum ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($R=-0.356$, $p=0.002$). Gebelik sürecinde kafeinli gıda tüketen annelerden doğan yenidoğanların ortalama SOS skorları kafeinli gıda tüketmeyen annelerden doğan yenidoğanlara göre düşük bulundu (sırasıyla, 3088 ± 85 ve 3187 ± 112 ; $p=0.022$). 25(OH)D düzeyi düşük saptanan yenidoğanlarla normal saptanan yenidoğanlar karşılaştırıldığında vitamin düzeyleri düşük olan yenidoğanların annelerinin 1.25(OH)₂D, 25(OH)D ve Ca düzeylerinin de düşük olduğu izlendi. SOS ve Z skorları arasında fark görülmedi.

Sonuç ve Öneriler: Bu çalışma ile bölgemizdeki ölçüm yapılan annelerde vitamin D düzeylerinin yeterli sınırlarda olduğu tespit edildi. Bu annelerden doğan bebeklerin kantitatif ultrason ile ölçülen SOS ve Z skorları da normal sınırlarda bulundu. Annelerin gebelik döneminde uygun beslenmesi, yeterli vitamin desteği alması bebeklerin yeterli kemik mineralizasyonu için gereklidir. Yenidoğanların kemik gücünün değerlendirilmesinde noninvaziv, uygulanmasının kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle kantitatif ultrason ile ölçüm yöntemi kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, term infant, anne, kemik marker, kantitatif ultrason

DETERMINATION OF VITAMIN D AND CALCIUM METABOLISMS OF TERM NEWBORNS AND MOTHERS AND ASSESSMENT OF BONE STRENGTH BY QUANTITATIVE ULTRASOUND

ABSTRACT

Background and Aims: Vitamin D deficiency was reported in mothers living in urban parts of our country. Insufficient intake of vitamin D negatively affects bone mineralization and turnover. Changes in mothers bone turnover during pregnancy affects bone mineral composition of the fetus. The aim of this study was to evaluate the factors, biochemical markers and bone structure assessed by quantitative ultrasonography affecting vitamin D metabolism.

Materials and Methods: Between January – November 2006, 90 term newborn and mothers included in the study which born in Celal Bayar University School of Medicine. Gestational age, birth weight, birth length, ponderel index, parity of the mothers, weight gain during pregnancy, smoking, alcohol and caffeine intake during pregnancy, vitamin supplementation were recorded. Serum levels of Ca, P, alkaline phosphatase (ALP), bone ALP (BALP), 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), and osteocalcin levels were analyzed from the serums of mothers (during the postpartum first 4 days) and newborns (during the 4-10th days). Quantitative ultrasound from the tibial bone was performed for all infants during the first 96 hours and speed of sound (SOS) and Z scores were recorded.

Results: Mean values for 25(OH)D (218.5±74.9) and 1,25(OH)₂D (85.3±34,8) were within normal ranges in mothers. Significant correlations were observed between mothers 25(OH)D and newborns PTH and 25(OH)D levels. Serum 25(OH)D values were high in mothers who administered

vitamin D supplementation ($p=0.02$), PTH values were high and osteocalcine values were low in mothers who did not use vitamin D supplementation ($p=0.02$ and $p=0.03$, respectively). PTH values were low in newborns whose mothers did not receive vitamin D supplementation ($p=0.004$). SOS values of newborns were 3127 ± 107 (range, 2900-3389), and mean Z scores were 0.3 ± 0.7 (range, -1.4 - 2.6) which were determined by quantitative ultrasonography. Significant correlation was observed between the SOS scores and Ca and ALP values of the newborns ($R=0.316$, $p=0.005$ and $R=-0.356$, $p=0.002$; respectively). SOS scores of newborns whose mothers consumed caffeine products during pregnancy were lower than newborns whose mothers did not consume caffeine products (3088 ± 85 and 3187 ± 112 ; respectively) ($p=0.022$). $1,23(\text{OH})_2\text{D}$, $25(\text{OH})\text{D}$, and Ca levels were lower in mothers of newborns whose $25(\text{OH})\text{D}$ levels were lower compared to normal ones. No significant difference was observed for SOS and Z scores.

Conclusion: Vitamin D values of the mothers and biochemical bone markers, vitamin D values and SOS values, which were assessed by quantitative ultrasound, of the newborns were within normal range in our region. Sufficient vitamin supplementation and nutrition of the mothers during pregnancy may prevent newborn osteopeny. Assessment of the structure of bone with quantitative ultrasound is a noninvasive and practical method.

Keywords: Vitamin D, term infant, mother, bone markers, quantitative ultrasound

KAYNAKLAR

1. Cross HS, Baries P, Hofer H et al. 25(OH)D-1 alphahydroxylase and vitamin D receptor gene exspression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids* 2001;66:287-292.
2. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86:147-149.
3. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25(OH)D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
4. Brook CGD, Hindmarsh PC. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Science Ltd, 2001;-79-380.
5. Holick MF. Vitamin d: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philedelphia: Lippincott-Raven, 1999:92-98.
6. Holick MF, Matsuoka LY, Wirtsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2:1104-1105
7. Levine MA. Vitamin D, calcium and phosporus homeostasis. In: Hochberg Z, ed. *Vitamin D and rickets*. Basel; Karger, 2003:14-33.
8. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptör: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 1997;154:557-573.
9. Holick MF. Vitamin D: Millenium Perspective. *J Cel Biochem* 2003;88:296-307.
10. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosporus and bone metabolism calcium-regulating hormones. In: Fauchi AS et al. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998:2214-2226.
11. Brook CGD, Hindmarsh PC. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Black Well Science Limited, 2001:379-380
12. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996;45:27-33

13. Ziegler EE, O'Donnel AM, Nelson SE et al. Body composition of reference fetus. *Growth* 1976;40:329-341.
14. Lewis P, Raffety R, Shelly M. A suggested physiological role for calcitonin: the protection of skeleton during pregnancy and lactation. *J Endocrinol* 1971;49.
15. Hoogenboezem T, Degenhart HJ, Muinck Keizer-Schrama et al. Vitamin D metabolism in breastfed infants and their mothers. *Pediatric Research* 1983;623-628.
16. Greer FR, Searcy JE, Levuin RS, et al. Bone mineral content and serum 25OHD concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D. *J Pediatr* 1981;98:696-701.
17. Kumar R, Cohen WR, Silva P. Elevated 1,25(OH)₂D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979;63:342.
18. Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat: placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res* 1978;9:292.
19. Weisman Y, Harell A, Edelstein S et al. 1,25(OH)₂D₃ invitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281:317.
20. Tanaka Y, Halloran B, Schnoes HK et al. In vitro production of 1,25(OH)₂D₃ by rat placental tissue. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76:5033.
21. Lazebnik R, Eisenberg Z, Lazebnik N et al. Vitamin D metabolites in amniotic fluid: *J Clin Endocrinol Metabolism* 1982;632-634.
22. Hasanoğlu A, Özlup İ, Özsoylu Ş. Anne ve kordon kanında 25 hidroksikolekalsiferal değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1981;24:207-222.
23. Aydın A, Ilıkkan B, Haktan M, Kavunoğlu G. Doğum sırasında annelerdeki D vitamini düzeyleri ve bu düzeylerin mevsimlerle ilişkisi. XXVII. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul: Kongre Kitabı;1988.s.98.
24. Specker B. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. *J Nutr* 2004;134:691S-695S.
25. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003;133:S1693-S1699.

26. Rahman SA, Chee WS, Yasin Z, et al. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *J Clin Nutr* 2004;13:255-260.
27. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80:S1740-S1744.
28. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust* 2002;177:149-152.
29. Salle BL, Devlin EE, Lapilonne A, et al. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317S-1324S.
30. Brunvand L, Quistad E, Urdal P, et al. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996;45:27-33.
31. Russel RGG, Monod A, Bonjour JP, et al. Relation between alkaline phosphatase and Ca-ATPase in calcium transport. *Nature* 1972;240:126-127.
32. Ghisan FK, Parleor P, Nichols S, et al Kinetics of intestinal calcium transport during maturation in rats. *Pediatr Res* 1984;18:235-239.
33. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J*. 1980;231:1-10.
34. Brooke OG, Brown IR Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;280:751-754.
35. Namgung R, Tsang RC. Bone in pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003; 333:1-11.
36. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003;62:851-858.
37. McDevitt H, Ahmed SF, Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology* 2007;91:2-11.
38. Forriol F, Shapiro F. Bone development: interaction of molecular components and biophysical forces. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 432:14-33.

39. Rauch F, Schoenau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *J Bone Miner Res* 2001;86:F82-F85.
40. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, et al. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone* 1994;15:5-13.
41. Yasumizu T, Kato J. Concentrations of serum markers of type 1 collagen synthesis and degradation and serum osteocalcin in maternal and umbilical circulation. *J Endocr* 1996;43:191-195.
42. Namgung R, Tsang RC, Lee C, et al. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr* 1998;132:421-425.
43. Namnung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000;59:55-63.
44. Namnung R, Tsang RC, Sierra RI, et al. Normal serum indices of bone collagen biosynthesis and degradation in small for gestational age infants. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr* 1996;23:224-228.
45. Verhaeghe J, Bouillon R, Nyomba BL, et al. Vitamin D and bone mineral homeostasis during pregnancy in the diabetic BB rat. *Endocrinology* 1986;118:1019-1025.
46. Husain SM, Birdsey TJ, Flazier JD, et al. Effect of diabetes mellitus on maternofetal flux of calcium and magnesium and calbindin9K mRNA expression in rat placenta. *Pediatr Res* 1994;35:376-381.
47. Jones G, Riley M, Dwyer T. Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res* 1999;14:146-151.
48. Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW, et al. Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int* 1991;48:37-45.
49. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Min Res* 2001;16:1694-1703.

50. Barker DJP. The fetal origins of adult disease. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1995;262:37-43.
51. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. Endocrine Rev 1997;18:832-872.
52. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86:82-85.
53. Cooper C, Fall C, Egger P, et al. Growth in infancy and bone mass in later life. Ann Rheum Dis 1997;56:17-21.
54. Bishop N. Bone Disease in preterm infants. Arch Dis Child 1989;64:1403-1409.
55. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, et al. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. Acta Paediatr 1993;82:518-521.
56. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin d status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet 2006;367:36-43.
57. Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, et al. Diagnosis and management of osteoporosis: Guidelines for utilization of bone densitometry. Calcif Tissue Int 1997;61:433-440.
58. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. Osteoporosis Int 1997;7:89-90.
59. Sindel D; Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. Hipokrat Lökomotor 1997;1(4):9-15.
60. Yurdakök M. Prematüre osteopenisi ve kantitatif ultrasonografi cihazı ile kemik ses hızının (SOS) değerlendirilmesi. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2005;11:26-33
61. Porter RV, Miller CG, Grainger D, et al. Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. BMJ 1990; 301: 638-641.

62. Moilanen P, Nicholson PH, Karkkainen T, et al. Assessment of the tibia using ultrasonic guided waves in pubertal girls. *Osteoporos Int* 2003;14:1020-1027.
63. Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV, et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol* 1998; 18: 3-17.
64. Njeh CF, Hans D, Wu C, et al. An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. *Med Eng Phys* 1999; 21: 651-659.
65. Molgaard C, Michaelsen KF. Vitamin D and bone health in early life. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003;62:823-828.
66. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80S:1748S-1751S.
67. Devlin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin d supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986;109:328-334.
68. Tüzün F, Akarımak Ü, Dinç A: Osteoporoz risk faktörleri. Tüzün F, Akarımak Ü (eds). *Kemik ve eklem dekadında osteoporoz*, Aventis, İstanbul, 2002: 37-45.
69. Aguada F, revilla M, Hernandez ER, et al. Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1016-1021.
70. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, et al. Vitamin d deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;15:172-176.
71. Nemet D, dolfin T, Wolach B. Quantitative ultrasound measurements of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001 Dec;160(12):736-40.
72. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. *J Ped Endoc Metab* 2003;16(1):43-47.

73. Ashmeade T, Pereda L, Chen M, et al. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Mar;20(3):415-24.

74. Yiallourides M, Savoia M, May J, et al. Tibial speed of sound in term and preterm infants. *Biol Neonate.* 2004;85(4):225-8.

