

T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SİVAS BÖLGESİNDE
PROTEİN ENERJİ MALNUTRİSYONLU
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL
DANSİTESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜLDEN KAFALI

300 94

SİVAS - 1998

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 No'lu kararı ile kabul edilen "TEZ YAZMA" yönergesine ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yönetim kurulunun 15.04.1993 tarih ve 93/115 sayılı kararına göre hazırlanmıştır.



TEŐEKKÜR

YetiŐmemde bŸyŸk desteklerini gŸrdŸgŸm değerli hocalarıma, tez danıŐman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. GŸlden KAFALI'ya ve bu konuda yapmıŐ olduğu ęalıŐmalarından ve fikirlerinden yararlandığım Pediatri A.B.D. baŐkanı Sayın Prof. Dr. FatoŐ TANZER'e ŐŸkranlarımı sunarım.

Dr. Osman Yılmaz

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I - GİRİŞ VE AMAÇ	1
II - GENEL BİLGİLER.....	4
a) Protein Enerji Malnutrisyonu (PEM)	4
b) Kemik Histolojik Yapısı, Kemik Mineralizasyonu ve Kemik Mineral Metabolizması	14
c) PEM'in Kemik Korteksi ve Trabeküler Yapılar Üzerine Olan Etkisi.....	19
III - MATERYAL VE METOD	21
IV - BULGULAR	25
V - TARTIŞMA	32
VI - SONUÇLAR	44
VII - ÖZET	47
VIII - KAYNAKLAR	49
IX - EK TABLOLAR	57

TABLULAR

Tablo 1 : PEM' de Gomez sınıflaması.

Tablo 2: Üç ay dört yaş arasındaki çocuklarda malnutrisyonun kol çevresi/ baş çevresi oranına göre sınıflaması.

Tablo 3 : PEM'de Mc Laren sınıflaması.

Tablo 4: PEM'de Welcome - Thurst sınıflaması.

Tablo 5: PEM'de Waterlow sınıflaması.

Tablo 6: Mc Laren'e göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların total KMD ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 7: Waterlow sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların total KMD değerlerinin ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 8 : Kanawati - Mc Laren sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri ve istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 9: Kanawati – Mc Laren sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların KMD değerleri ve istatistiksel karşılaştırması.

Tablo10 : PEM, raşitizm ve kontrol gruplarına ait yaş ve tartı değerleri.

Tablo 11: PEM, raşitizm ve kontrol gruplarına ait, serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 12: PEM, raşitizm ve kontrol grubuna ait olguların kemik yaşı ve kemik korteks kalınlıklarının istatistiksel karşılaştırması.

Tablo13: PEM, raşitizm ve kontrol grubuna ait KMD değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Tablo14: Soliman ve ark.'nın malnutrisyonlu ve raşitizimli çocuklardaki iskelet değişikliklerine ait bulgular.

EK TABLO DİZİNİ

Ek Tablo 1 : PEM'li hastalardan elde edilen veriler.

Ek Tablo 2 : Raşitizimli hastalardan elde edilen veriler.

Ek Tablo 3 : Kontrol grubundan elde edilen veriler.



KISALTMALAR

PEM:	Protein Enerji Malnutrisyonu.
Ca:	Kalsiyum.
P:	Fosfor.
Mg:	Magnezyum.
Zn:	Çinko.
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1.
IGF-2:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2.
DEXA:	Dual Enerji X-ray Apsorbsiyometri.
KMD:	Kemik Mineral Dansitesi.
Ark:	Arkadaşları.
AIP:	Alkalin fosfataz.
PTH:	Paratyroid Hormon.
BAP:	Bonespesifik Alkalin Fosfataz.
OC:	Osteokalsin.
TRAP:	Tortrote - Resistant Acid Phosphataze.
Cr:	Kreatin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Protein enerji malnutrisyonu (PEM), halen gelişmekte olan ülkelerin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Ülkemizdeki malnutrisyon sıklığının da %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir(1). Malnutrisyonda vücut metabolizması için mutlak gerekli olan protein, karbonhidrat, lipit, vitamin ve çok sayıda elementin diyetle yetersiz alımı ve bunun sonucunda ortaya çıkan bozukluklar söz konusudur. Büyüme hızının en fazla olduğu infant ve erken çocukluk döneminde söz konusu besinsel faktörlerin yetersiz alımı kemik dokunun gelişimini de patolojik düzeylerde etkiler(2,3).

Kemik matriksinin gelişimi için özellikle proteinler gerekirken, vitamin D, kalsiyum(Ca), fosfor(P), magnezyum(Mg) ve çinko(Zn) gibi elementlerin de kemik mineralizasyonunda önemli görevleri vardır(4,5). Osteoblastların sentezlediği kemik matriksi önemli oranda kollajen içeren bir proteindir. Vitamin D barsaklardan Ca emilimini artırır ve ayrıca kemikleşme üzerine direkt etkilidir. Parathormon, kalsitonin, growth hormon, gonadal hormonlar ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) gibi hormonların uyarısıyla osteoblastların regüle ettiği mineralizasyonunda Ca ve P en önemli elementlerdir(6,7).

Zn ve Mg da mineralizasyonda etkili, önemli esansiyel eser elementlerdir. Zn osteoblastlardan kemik protein sentezini stimüle ettiği

gibi, eksikliğinde osteoblastik proliferasyona etkili olan IGF-1' in azaldığı gösterilmiştir(5,7,8). Mg ise osteoklastik fonksiyonu stimüle ederek kemik metabolizmasının regülasyonunda etkili olmaktadır(9).

Çocuklarda D vitamini ve Ca eksikliğinin yol açtığı raşitizmde kemik matriksinin gelişimi normal iken, mineralizasyon olamamakta ve klinik/radyolojik bulgular(kraniotabes, raşitik rozary, el bileklerinde metafizer genişleme, kemik mineral dansitelerinde azalma, vb.) ile kendini göstermektedir(10-14).

Protein ve kalori yetersizliğinin söz konusu olduğu malnutrisyonda ise ortaya çıkan en önemli klinik bulgu büyüme geriliğidir ve bu durumda kemik metabolizmasının da baskılanacağı açıktır. Protein yetersizliği, hem kemik matriks ve mineralizasyonunun düzenlenmesinde gerekli olan hormon sentezinin azalmasına, hem de matriksin temelini oluşturan kollajenin ve dolayısıyla osteoblastik aktivitenin azalmasına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu bozukluklara ait histolojik bulgular ile birlikte, radyolojik olarak kemik korteksinde incelme, kompakt kemik defekti, fraktürlerde artma, endosteal rezorpsiyonda artma şeklinde bulguların olduğu tespit edilmiştir. Ancak kemik mineral yoğunluğu konusundaki veriler yetersizdir(6,15,16,17).

Röntgenogram yöntemiyle kemik mineral dansitesindeki %30'dan daha fazla olan azalmalar ancak tespit edilebilmektedir. "Dual Energy X-ray Absorbsiyometri"(DEXA) yönteminde ise kemik dansitesindeki %10-30

azalmalar dahi saptanabildiği bilinmektedir(6).

Çalışmamızda ; a) Malnutrisyonlu infantlarda DEXA yöntemi ile kemik mineral dansitesini(KMD) değerlendirmeyi ve radyolojik bulgularla kıyaslamayı, b) Malnutrisyonlu olguların DEXA ile elde edilen kemik mineral değerlerini kontrol grubu ve raşitizmlı olgularla karşılaştırmayı c) Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri açısından kontrol grubuna göre malnutrisyonlu ve raşitizmlı olgulardaki farklılıkları değerlendirmeyi amaçladık.

Malnutrisyonda ortaya çıkabilecek kemik metabolizmasına ait değişikliklerin erken tanısının, kemik metabolizmasının hızlı olduğu infantlarda erken yaklaşım imkanı sağlayacağına inanıyoruz.

GENEL BİLGİLER

PROTEİN ENERJİ MALNUTRİSYONU(PEM)

Dünya sağlık örgütünün(WHO), tanımına göre PEM "alınan besinlerdeki eksiklik dereceleri farklı olmakla birlikte gerek proteinden, gerekse kaloriden fakir bir diyetle beslenme sonucu ortaya çıkan, en fazla süt çocukları ile küçük çocuklarda rastlanan, sık olarak enfeksiyonların da eşlik ettiği bir sendromlar grubudur"(2).

PEM gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerin sağlık sorunları arasında önemli bir yer işgal etmektedir. Her yıl binlerce kişinin açlıktan öldüğü dünyamızda, milyonlarca çocuk PEM'in değişik şiddette klinik bulgularını göstermekte ve komplikasyonları sonucu ölmektedirler. PEM sıklıkla altı ay ile beş yaş arasındaki çocukları etkilemektedir(18).

Besin alımının kısıtlı olduğu, enfeksiyona yol açan kötü çevre koşullarının var olduğu, çocuk beslenmesinin ihmal edildiği, sosyo-ekonomik koşulların iyi olmadığı toplumlarda PEM'in önemli bir sağlık sorunu olması beklenir.

Hayatın ilk bir kaç yılı, beslenme açısından çok önemlidir. Bu dönemde çocuk gelişiminin sağlıklı olabilmesi için, biyolojik ve psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması gereklidir. Bu süre zarfında anne sütü, bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktar ve kalitede içermesi ve enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri ile tek fizyolojik bebek besinidir.

Bebeğin fizyolojik ve psikososyal ihtiyaçlarını da 4-6 aylık dönemde tek başına karşılar. Ek gıdalara daha sonra başlanmalıdır(19).

Anne sütünün önemi açısından ülkemizde ilk defa Sivas bölgesinde yapılan kapsamlı bir çalışmada, ilk 6 aylık dönemde anne sütüyle beslenen infantların vücut ağırlığı ve deri kalınlığının karışık yada şişeden beslenenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(20).

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda ağırlık ve boy persentillerinin 4. aydan sonra gerilemeye başladığı, farkın 18-24. aylarda en yüksek değerlere ulaştığı gözlemlenmiştir. Bunun en önemli nedeni ek gıdalara zamanında ve yeterli miktarda başlanmamasıdır(18). Bölgemizde yapılan bir çalışmada 0-3 aylık dönemde anne sütüyle beslenenlerde malnutrisyonun düşük olduğu, yapay beslenenlerde bu oranın arttığı görülmüştür(21).

Ülkemizde beslenme durumu hakkında, 1974 yılında yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, ailelerin %41' i düşük kalorili, %7' si ise yetersiz proteinlerle beslenmektedir(22).

PEM etiyojisinde rol oynayan faktörler, esas ve hazırlayıcı olarak iki grupta toplanır. Esas nedenler, uygun gıdaların yeteri kadar alınmasını engelleyen nedenlerdir.

Esas nedenler :

Kalitatif ve kantitatif beslenme hataları.

Kusma ve ishaller.

İnfeksiyonlar.

Sosyal çevre.

Hazırlayıcı etkenler :

Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, doğum travması, zeka geriliği, sindirim sisteminin anatomik bozuklukları (yarık damak, yarık dudak).

Kalp, dolaşım, böbrek ve sinir sistemi bozuklukları.

Metabolizma ve iç salgı bezi hastalıkları(diyabet, hipertroidi).

Konstitüsyonel bozukluklar(kistik fibrozis).

Hazırlayıcı nedenler; besinlerin alımından hücre tarafından kullanılmasına kadar olması gereken işlemlerde ortaya çıkan bozukluklardır(1,2).

PEM'in ağır formları, kwashiorkor, marasmus ve marasmik-kwashiorkor olarak üçe ayrılır. Kwashiorkor protein eksikliği, marasmus enerji eksikliği, marasmik kwashiorkor ise her iki hastalığın ortak özelliklerini taşıyan klinik tablolar olarak tanımlanır. Her üç hastalıkta da hastanın yaşamı için gerekli protein, lipid, enzim, hormon, elementler, aminoasitler gibi maddelerin tükenmiş olduğu gözlenir. Özellikle kwashiorkor ve marasmik-kwashiorkor için "tükenmiş çocuk sendromu" deyimini kullanılabilir(1,2,23,24).

Kwashiorkor

Kwashiorkor en sık olarak 1-3 yaşlar arasında, çocuk anne sütünden kesildikten sonraki dönemde ortaya çıkar. Sütten kesilen çocuk aile tarafından yeterince ve dengeli beslenemediği takdirde giderek artan iştah

kaybı da kwashiorkor için zemin hazırlamaktadır(24,25). Beslenmesi kötü olan bir çocukta bazı hastalıklar da kwashiorkor gelişimini hızlandırır. Bunların başında gastrointestinal sistem enfeksiyonları gelir. İshalle birlikte gıdaların emilimi bozulur ve beslenme bozukluğunu daha da artırır. Barsak kurtları ve diğer parazitler, kızamık ve diğer infeksiyöz hastalıklar da PEM gelişimini hızlandıran diğer faktörlerdir. Hemen hemen tüm infeksiyöz hastalıklar, vücuttan nitrojen kaybını artırır. Bu da sadece diyetle alınan proteinlerle karşılanabilir(2,24,25).

Kwashiorkor, özellikle proteinden fakir, ancak kalori içeriği normale yakın bir diyetle beslenen çocuklarda oluşan beslenme bozukluğu şeklidir. Vücutta, doku kitlesi azalmakla birlikte, ödem tartı kaybını maskeleyebilir. Genellikle ayak sırtında hafif bir şişmeyle başlar ve yukarıya doğru ilerleyerek tüm vücutta gözlenir(2,18,24,25).

Çocuk genellikle apatik ve hipotoniktir. Sık ishal olma öyküsü mevcut olup, ishal zaman zaman sulu, kanlı ve sindirilmemiş besinleri içerir(18,25).

Cilt kirli ve koyu renkte, sürtünmenin ve basıncın fazla olduğu bölgelerde daha yaygın olmak üzere cilt lezyonları mevcuttur. Saçlar ince, cansız, seyrek ve kırmızımsı kahverengi renktedir. Kolay dökülen saçların mikroskopik incelenmesinde, saç kökünde değişiklikler ve çapında azalma dikkati çeker. Kwashiorkorlu hastalarda cilt altı yağ dokusu azalmış olarak bulunur. Yağ dokusunun miktarı, enerji eksikliğinin derecesi hakkında fikir verebilir. Vitamin B eksikliğinin neden olduğu ağız ve dudak lezyonları bu hastalarda oldukça sık görülür. Vitamin A eksikliğine bağlı kserozis veya

kseroftalmi de bazı vakalarda gözlenebilir(24,26). Sivas bölgesinde yapılan bir çalışmada malnutrisyonlu vakalarda A vitamini ve karoten düzeyi çok düşük bulunmuş ve 5 vakada kserozis ve keratomalasi tespit edilmiştir(27).

Kwashıorkorlu hastalarda genellikle hepatomegali saptanır ve karaciğerin yağlanmasıyla bağlıdır. Aydede yüzü görünümü (moonface) göreceli olarak kas erimesinin az olduğu ve ödemin bulunduğu durumlarda görülmekte olup kesin nedeni bilinmemektedir(18,24,25).

Anemi malnutrisyonlu hastaların büyük çoğunluğunda bulunur. Kan hücrelerinin sentezi için gereken proteinin yokluğuna bağlı olarak gelişen anemi, demir eksikliği, barsak parazitleri ve malarya gibi durumların varlığında daha da ağır seyreder(2,18,25,26).

Bu hastalarda serum proteinleri azalmış olup serum albümin düzeyi globulinden daha fazla etkilenir. Serum amilazı ve pankreatik enzimler de düşük olarak tespit edilebilir(26). Birçok enzimatik olayda kofaktör olarak rol oynayan çinkonun kwashıorkorda daha belirgin olmak üzere, PEM'li hastalarda azaldığı tespit edilmiştir(18). Shorda²⁸ yaptığı bir çalışmada kwashıorkorlu hastaların plazma çinko değerlerinin düşük olduğunu gözlemiştir. Tanzer ve ark.²⁹ marasmuslu hastaların plazma çinko seviyesinin kontrol olgularına göre daha düşük olduğunu yaptıkları bir çalışmada göstermişlerdir. Beslenme bozukluklarında Mg metabolizmasını araştıran yazarlar, serum Mg düzeylerinin de düşük olduğunu saptamışlardır(18,30).

Marasmus

Nutrisyonel marasmusda, enerji eksikliği ön plandadır(2,18,24). Uzun süren açlık sonucu gelişen marasmusun en belirgin klinik bulgusu kas ve yağ dokusunda erimedir(18). Marasmus 3.5 yaşına kadar olan tüm dönemlerde görülebilmekle birlikte kwashiorkorun aksine hayatın ilk yılında daha fazla rastlanır. Bu hastalığın gelişiminde altta yatan birçok neden vardır. Bu nedenlerin başında da, anne sütünün veya herhangi uygun alternatif besinlerin yeterli alınmaması gelir. Enfeksiyonlar ve parazitozlar, marasmusun gelişimini hızlandırıcı en sık karşılaşılan faktörlerdir. Marasmusun diğer yaygın nedenleri prematürite, mental gerilik ve sindirim bozukluklarıdır. Ancak sıklıkla karşılaşılan neden anne sütünün erken kesilmesidir. Ayrıca altı aydan sonra ek gıdaların başlanmaması ve sadece anne sütüyle beslenme de marasmusa zemin hazırlamaktadır(18,19,24).

Marasmuslu çocukların ağırlıkları standart değerlerin %60'ından daha düşüktür. Yağ ve kas kitlesinin büyük kısmı enerjiyi karşılamak üzere yıkıldığından, bu çocuklar ince ve küçük yapıdadırlar ve "bir deri bir kemik" olarak tanımlanırlar. Ayrıca zayıf ve ihtiyar yüz görünümü ile birlikte klinik duruma uygun olmayan derecede aktif, etrafla ilgili ve iştahları iyidir(18,19,24,31). Kwashiorkorda mevcut olan ödem ve cilt bulguları yoktur ancak saç bulguları benzeyebilir. Dehidratasyon tek başına marasmusun bir özelliği olmamakla birlikte, ciddi ishalin yada kusmanın bir sonucu olarak sıklıkla bu hastalığa eşlik eder. Marasmik-kwashiorkorlar da

ise, marasmusa özgü bulguların yanında ödem dikkati çeker. Genellikle marasmuslu hastalarda demir, protein ve diğer vitamin eksikliklerine bağlı olarak gelişen anemi vardır(18,24,26).

PEM'de hastalığın klinik ve şiddetini değerlendirmek amacıyla yapılmış sınıflamalar mevcuttur.

Yaşa göre ağırlık esas alınarak yapılan Gomez sınıflaması, tablo1'de verilmiştir(18).

Tablo 1 : PEM' de Gomez sınıflaması.

ŞİDDET	Yaş İçin Standart Ağırlığa Göre Yüzde
Normal	90' dan fazla
Hafif (1. Derece)	75 -89
Orta (2. Derece)	60 - 74
Ağır (3. Derece)	60' dan az

Kanawati ve Mc Laren'in geliştirdiği sınıflamada ise kol çevresi / baş çevresi oranı kullanılmıştır (18) (Tablo 2).

Tablo 2: Üç ay-dört yaş arasındaki çocuklarda malnutrisyonun kol çevresi/ baş çevresi oranına göre sınıflaması.

Oran	Sınıflama
0.310' dan fazla	Normal
0.280-0.310	Hafif PEM
0.250-0.279	Orta derecede PEM
0.250' den az	Şiddetli PEM

Marasmus ve kwashiorkorlu hastaların problemlerinin, klinik ve laboratuvar bulguları açısından önemli farklılıklar gösterdiğinin anlaşılması

üzerine, yeni sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılan Mc Laren'in 1967 yılında önerdiği sınıflamadır(18)(Tablo 3).

Günümüzde en sık kullanılan PEM sınıflamalarından biri olan ve boya göre ağırlık esasına dayanan Welcome-Thrust sınıflaması tablo 4'de görülmektedir(18).

Tablo 3 : PEM'de Mc Laren sınıflaması.

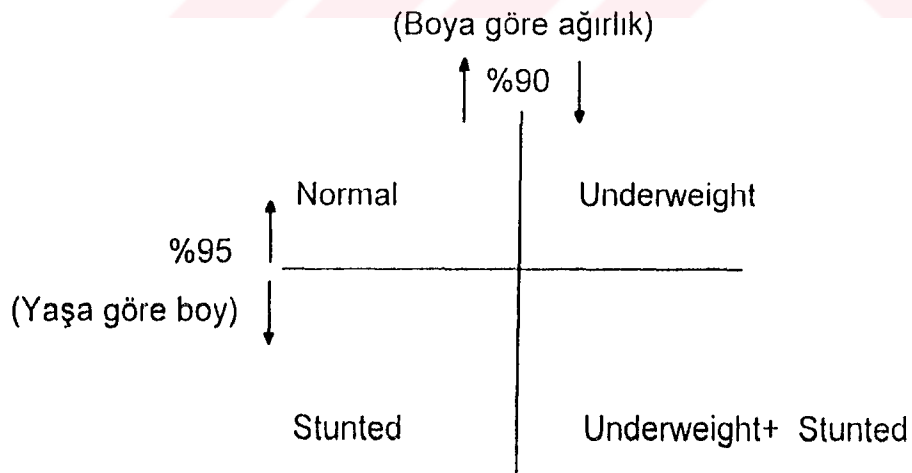
Bulgular	Puan	
Ödem	3	
Dermatoz	2	
Ödem ve dermatoz	6	
Saç değişiklikleri	1	
Hepatomegali	1	
Serum albumini (Total protein gr/dl)		
1.0 dan az	3.25 ten az	7
1.00-1.49	3.25-3.99	6
1.50-1.99	4.00-4.74	5
2.00-2.49	4.75-5.49	4
2.50-2.99	5.50-6.24	3
3.00-3.49	6.25-6.99	2
3.50-3.99	7.00-7.74	1
4.0 Den fazla	7.75 ten fazla	0
0-3 puan		Marasmus
4-8 puan		Marasmik- kwashiorkor
9-15 puan		Kwashiorkor

Tablo 4: PEM'de Welcome-Thurst sınıflaması.

	Yaşa göre normal tartının yüzdesi olarak vücut tartısı	ödem	Relatif tartıya göre tartı azalması
Tartıda düşük çocuk	60-80	yok	minimal
Nutrisyonel cücelik	<60	yok	minimal
Marasmus	<60	yok	+ +
Kwashiorkor	60-80	var	+ +
Marasmik-kwashiorkor	<60	Var	+ +

Yaşa göre boy, boya göre ağırlık ölçülerinin esas alındığı Waterlow sınıflaması ise malnutrisyonun süresi hakkında güvenilir bilgi vermektedir (Tablo5).

Tablo 5: PEM'de Waterlow sınıflaması.



Boya göre ağırlık: hastanın ağırlığı / aynı boydaki normal bir çocuğun ağırlığı X100

Yaşa göre boy : hastanın boyu / aynı yaştaki normal bir çocuğun boyu X100

Stunted(S): Malnutrisyon boy kısalığına neden olacak kadar uzun süreli. Malnutrisyondan sonra boya göre ağırlık normale dönmüş (Nutrisyonel cücelik).

Underweight(U): Malnutrisyon boyca büyümeyi etkileyecek kadar uzun süreli değil. Boya göre ağırlık azalmıştır(Akut malnutrisyon).

Underweight + Stunted: Nutrisyonel cüceliğe ek olarak hasta akut malnutrisyonda. Bu nedenle yaşa göre boy düşüklüğü yanında boya göre ağırlıkta azalmıştır(32,33).

Hafif PEM her yaşta görülebilirse de, daha çok 9-24 ay arasında görülür. İlk etki büyüme üzerinedir. Aşağıdaki bulgularla ortaya çıkar.

- 1- Lineer büyümede yavaşlama, durma.
- 2- Kilo almada yavaşlama, durma, kayıp.
- 3- Ön kol çapında azalma.
- 4- Gecikmiş kemik gelişimi.
- 5- Normal veya azalmış kilo/boy oranı.
- 6- Normal veya azalmış deri kıvrımı kalınlığı(34,35).

Hafif PEM olgularında klinik belirtiler belirgin olmadığından, bunların erken dönemde saptanması için antropometrik ölçümler yapılmalıdır. Ölçüm yöntemlerinin birbirine üstünlüğü hakkında değişik görüşler vardır. En sık kullanılan ölçümler boy, kilo, üst kol çevresi, deri altı kalınlığı, üst kol çevresi / baş çevresi oranı, göğüs çevresi / baş çevresi oranıdır(2,36,37).

KEMİĞİN HİSTOLOJİK YAPISI, KEMİK MİNERALİZASYONU VE KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI

Kemik, insan vücudunun en sert ve kıkırdak dokudan sonra darbelere karşı en dayanıklı dokusudur. Kemik, yetişkin iskeletinin en önemli yapı taşını oluşturur. Kranium ve torax boşluklarındaki hayati organları korur ve destekler. Kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin yatağıdır. Ayrıca vücut sıvılarındaki Ca, P gibi diğer iyon konsantrasyonlarının da sabit kalabilmesi için bu iyonların kontrollü olarak serbest hale getirilmelerini veya depolanmalarını sağlar. Ayrıca çizgili kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri arttırarak hareketlere dönüştürür(10).

Kemik, özel bir bağ dokusu olup, hücreler arası madde kalsifiye olmuştur(Kemik matriksi) ve üç ayrı hücre tipi taşır. Bu hücreler, matriksin lakuna adı verilen kavitelerde yerleşmiş olan osteositler, matriksin organik kısımlarının sentezini yapan osteoblastlar ve kemik dokusunun rezorbsiyonunu ve yeniden modellenmesini sağlayan çok nüveli dev hücreler olan osteoklastlardır(10,38,39).

Kemik, osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) veya daha önce var olan matriks üzerine kemik matriksinin çöküşü ile (enkondral kemikleşme) olmak üzere iki yolla şekillenir(10).

Kortikal kemiğin kuru ağırlığının %70' i mineral olup, serum Ca, P ve Mg minerallerinin hemostazında önemlidir. Vücut kalsiyumunun %99'u

iskelet sistemindedir. Kemik dokusu, % 40 amorf kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat, %60 kristalize kalsiyum hidroksi apatit komplekslerinden oluşmuştur. Fosfor vücuttaki tüm minerallerin %22'sini oluşturur ve fosforun yaklaşık % 80'i erimeyen kalsiyum fosfat şeklinde dişlerde ve kemiklerde bulunur. Magnezyumun % 50' si kalsiyum ve fosforlarla beraber kemiklerde bulunur(4,6,10,40).

Kemik mineralizasyonu, osteoid formasyon için protein, kalsifikasyon için Ca ve P, ağırlık ve kas kullanımı, tiroid, paratiroid , gonodal ve pituiter hormonlar ile ve diğer büyüme faktörlerinin gerekli olduğu kompleks bir süreçtir(41).

Kalsiyum ve fosforun varlığı kemik mineralizasyonunun önemli bir belirleyicisidir. Fetüsdeki kalsiyum, plasentadan geçerek küçük hidroksiapatit kristalleri olarak kemik matrikse çöker. Primer olarak kollajenden oluşan kemik matriksi osteoblastlarda sentez edilir. Vitamin K' ya bağımlı protein, osteokalsin ve bir grup fosfoproteinleri içeren diğer kemik matriks bileşimleri de osteoblastlarda sentezlenir. Osteoblastların, kemik mineralizasyonun regülasyonunda da rolü vardır. Kalsiyum bağlayan matriksteki nonkollajen proteinlere ek olarak osteoblastların hücre membranları da kemik mineralizasyonunu başlatan matriks kabarcıklarını üretirler(6).

Henüz kalsiyum ve fosfatın kemik matriksi üzerine nasıl çöktüğünü açıklayan, genel olarak kabul edilmiş bir hipotez yoktur. Kalsifikasyonun, kalsiyum tuzlarının kollajen fibriller üzerine çökmesi ile başladığı

bilinmektedir. Bu proçesi, proteoglikanlar ve kalsiyum bağlama afinitesi yüksek olan glikoproteinler(osteonektin) başlatır. İntrastoplazmik veziküller içinde kalsiyum tuzlarının çökmesi işleminin osteoblastların yardımı ile hızlandırılıp, yoğunlaştırıldığı ve gerektiğinde ekstrasellüler aralığa salgılandığı düşünölmektedir. Kemikleşme yüzeylerinde var olan ve osteoblastların ürettikleri alkalen fosfotaz(AIP) henüz bilinmeyen bir yolla kalsifikasyona yardım etmektedir(10).

Hastalardaki kemik mineral metabolizmasını değerlendirmek amacıyla, spesifik mineral ve hormonlar denenmiştir. Parathormon(PTH), 'vitamin D (25(OH)D ve 1.25(OH)2D) ve kalsiyum hemostazını devam ettirmede rol oynayan hormonlardır. Kemiğe spesifik alkalen fosfotaz(BAP) ve osteokalsin(OC), osteoblastların indüklediği kemik sentezi sürecinde dolaşıma salınan nonkollajen proteinler olup, kemik formasyonunun markırı olarak kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bulunan bir markır olan P1cF prokollajenden kollajene enzimatik dönüşümde kullanılan bir ara üründür. Kemik rezorpsiyonunun markırları osteoklastlardan türeyen enzim olan tortrote- resistant acid phosphotase (TRAP) ile idrar ca/cr oranıdır(4).

Çocuklarda D vitamini ve kalsiyum eksikliği, raşitizme sebep olur. Raşitizmde kemik matriksi normal olarak kalsifiye olamamakta ve epifiz plakları tarafından meydana getirilen kemik spekülleri normal vücut ağırlığı ve kas faaliyetleri karşısında bükölmektedir. Kemikleşme sürecinin engellenmesi sonucu, kemikler sadece yavaş büyümekle kalmaz aynı zamanda şekilleri de bozular. Yetişkinlerdeki kalsiyum yetersizliği ise

kalsifiye olmuş kemiğin dekalsifikasyonuna neden olur ve osteomalazi olarak tanımlanır. Ancak yetişkinde epifizyal kıkırdak olmadığı için, çocuklarda görülen ve raşitizmde tipik olan uzun kemiklerin deformiteleri ve büyüme geriliği görülmez(10). Boot ve Lloyd¹¹ ile Conrad ve ark.¹³ çeşitli yaş gruplarındaki çocuklar üzerinde yaptıkları benzer çalışmalarda diyetle kalsiyum ilave edilmesi ile kemik mineralizasyonunda artma olduğunu göstermişlerdir.

Esansiyel eser elementlerden Zn ve Mg'un kemik mineralizasyonuna ve kemik formasyonuna etkileri konusunda yapılmış invivo ve invitro pek çok çalışma mevcuttur (5,7,9,42,43,44). Yamaguchi ve Ehara, kobaylar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, çinko sülfat ve çinko ile şelasyon yapan dipeptidlerin kemik formasyonu ve kalsifikasyonuna olan etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmalarda, çinko eksikliğinde kobayların femura ait metafizyal dokularında osteopeni geliştiği ve kemik formasyonunun bozulduğu gözlenmiştir. Sonuçta çinkonun kemik formasyon ve kalsifikasyonunu aktive edici etkisinin olduğu kabul edilmiştir. Bu etkinin hücresel mekanizması osteoblastik hücrelerdeki kemik protein sentezinin stimülasyonuna bağlıdır(5,42,43,44,45).

Çinkonun kemik yapılar üzerine etkisi konusunda başka çalışmalar da mevcuttur. IGF-1 üzerinden kemik yapılarını etkileyebildiği gibi, tiroid bezinden kalsitonin sekresyonunu regüle ederek de kemik turnoverini etkilediği gösterilmiştir(7).

Magnezyum ise osteoklastik fonksiyonu stimüle ederek kemik turnoverini etkilemektedir(9).

Osteoklastik aktivitenin major stimülatörü olan paratiroid hormon ve matriks rezorpsiyonunu inhibe eden kalsitoninden başka kemiği etkileyen bazı hormonlar daha vardır. Ön hipofizde sentezlenen büyüme hormonunun direkt yada IGF-1 üzerinden indirekt olarak, kemik gelişimi ve mineralizasyonunda önemli bir regülatör olduğu düşünülmektedir. Özellikle epifizyal kıkırdakları uyararak kemiğin uzamasını sağlar. Yakın zamanlarda kobaylara IGF-1 infüzyonunun trabeküler kemik formasyonu ve osteoblast proliferasyonu yönünde az oranda etkileri olduğu bulunmuştur. Soliman ve ark, IGF-1'deki azalmanın kemik gelişimini yavaşlatabileceğini ve kemiklerde demineralizasyon sürecine katkıda bulunabileceğini çalışmalarında göstermişlerdir (10,12,38,46).

D vitamininin, kalsiyumun barsaktan emilimindeki rolüne ek olarak kemikleşme üzerine de etkisi vardır. D vitamini içermeyen, kalsiyumdan zengin kültür ortamına ekilen kemik dokusu gerektiği gibi kalsifiye olamaz(10). Tanzer ve ark.⁴⁷⁻⁴⁸ vitamin D yetersizliğine bağlı raşitizmde görülen pnömopati ve kemik strüktüründeki değişiklikleri incelemek amacıyla, deneysel olarak raşitizm oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; histolojik olarak, tibia ve kosta-kondral epifiz hattının intizamsızlığı, kıkırdak hücrelerinin düzensiz dağılımı ve yağlı ilik tespit etmişlerdir. Vitamin D eksikliğindeki en erken biyokimyasal değişiklik serumda AIP seviyesindeki artıştır ve bu artış eksikliğin şiddetiyle

orantılıdır. Serum AIP düzeyindeki artış raşitizm ve osteomalazi için tanısal bir kriter olarak kullanılmakla beraber PEM'li çocuklarda çoğu serum enzimleriyle birlikte AIP düzeyi azalmaktadır(10,14).

C vitamini osteoblast ve osteositlerin sentezledikleri kollajen için şarttır. C vitamini yetersizliğinde kollajen liflerin oluşumu bozularak kemik büyümesi olumsuz yönde etkilenir(10).

PEM'İN KEMİK KORTEKSİ VE TRABEKÜLER YAPILAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

İnsan ve hayvanlarda normal gelişme ve büyüme sürecinde kemikler boy ve genişlik açısından maturasyona uğrarlar. Diyetlerinde yeterli kalori ve protein olmayan çocuklar yapı olarak küçüktürler ve normalden daha az gelişim gösteren kemik yapılarına sahiptirler. Çocukların kemiklerinde görülen bu değişiklikler diyetle yetersiz alım dışında enfeksiyon yada metabolik bozukluklara bağlı ortaya çıkan protein ve kalori defektine de bağlı olabilir(3,15).

Protein tüm vücut dokularının gelişimi için en önemli koşuldur ve diyetteki protein yetersiz olduğunda gelişmenin yavaşladığı deneysel olarak da gösterilmiştir(17). Ayrıca mineralizasyonun azaldığı kemikte subperiostal deposizyon sonucu, kortikal kemik kitlesinde azalma, osteoporoz ve kemiğin endosteal rezorpsiyonunda artma gözlemlendiği ve daha ileri dönemde de morfolojik değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir(12).

Bishop ve ark.⁴⁶ single foton absorpsiyometri ile yaptıkları çalışma sonucunda, preterm infantlarda doğumdan itibaren alınan yeterli ve dengeli diyetin, sadece uzun süreli kemik gelişimi ve mineralizasyonunu değil, aynı zamanda adult dönemdeki osteoporoz gibi kemik hastalıklarının gelişme eğilimini de etkileyeceğini ileri sürmüşlerdir.

Pleatt ve ark.³ ise malnutrisyonlu çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diyetteki kalori ve diğer besinsel defektlerin, kemiğin maturasyonu ve histolojik yapısı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Histolojik bulgular, kemiklerde kartilaj gelişiminde azalma, azalmış osteoblastozis ve daha az olarak da osteoklastozis olarak tanımlanır. Tanzer ve ark.⁴⁷⁻⁴⁸ deneysel raşitizm oluşturulmuş sıçanlarda histolojik olarak, epifiz hattında düzensizlik ve kırkırdak hücrelerinde düzensiz dağılım gözlemişlerdir.

Stanley ve ark.⁴⁹ PEM'li olguların kemik yapılarını radyolojik olarak incelemişler ve deneysel olarak PEM oluşturulan hayvanlarda olduğu gibi kemik mineralizasyonunda azalma ve jüvenil osteoporozun klinik bulgularını gözlemişlerdir. Bu çalışmada ayrıca PEM'de kompakt kemik defekti ve yeniden yapımın yavaşlaması kadar kemik kaybının da sözkonusu olduğu rapor edilmiştir. Beslenme bozukluğunun kemik gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada 106 normal çocuk ile 151 malnutrisyonlu çocuğun fibula, humerus ve tibia kemik boyları radyografik olarak karşılaştırılmış, malnutrisyonlularda kemik boyları önemli derecede kısa bulunmuştur(18).

PEM'in kemik korteksi ve trabeküler yapılar üzerine olan etkisini incelemek amacıyla, seri radyografilerle yapılmış başka çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda, azalmış kemik gelişimi, gecikmiş maturasyon, trabeküler ve kortikal kemik kaybı olduğunu görmüşler ancak kemik mineral içeriğindeki değişiklikler konusunda yeterli sonuçlar alınamamıştır(6,16,17,49).



MATERYAL VE METOD

Çalışma, 01. 11. 1997 - 01. 05. 1998 tarihleri arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvuran PEM tanısı alan 28 , raşitizm tanısı alan 8 hastayı içeriyordu. Yaşları 6 - 36 aylar arasında olan PEM'li hastaların 14'ü erkek, 14'ü kız idi. Beslenme durumu iyi olan ve periyodik kontrol için başvuran, benzer yaş grubundan 25 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Oral kortikosteroid, antikonvülsan tedavi alanlar, metabolik kemik hastalığı olanlar, konjenital yada edinsel serebral bozukluklar ile edinsel sindirim, kalp ve endokrin bozukluklara ikincil olarak beslenme yetersizliği gelişen olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışma üç ayrı bölümü içermektedir;

A- Klinik inceleme ve grupların ayrılması:

I-Olguların doğum tarihleri ve beslenme durumları ile fizik muayene bulguları(PEM'e ait ödem, saç değişikliği, hepatomegali, deri lezyonları, raşitizme ait klinik belirtiler) kaydedildi.

II-Tüm antropometrik ölçümler, bebekler soyularak, araştırmacı tarafından değerlendirildi. Olguların ağırlığı standart klinik tartı ile, boy, baş çevresi ve kol çevresi ölçümleri sabit bir stadiometre ile yapıldı.

III-Yaşa göre boy, boya göre ağırlık hesaplamaları uluslararası sağlık standartları kriterlerine göre elde edildi. Elde edilen bu veriler, Mc.Laren,

Waterlow, Kanawati-Mc Laren klasifikasyonlarına göre değerlendirilerek hastaların PEM dereceleri belirlendi(18,33,50,51).

IV-Radyolojik ve laboratuvar incelemeleri ile raşitizm tanısı alan 8 hasta diğer bir grubu oluşturdu.

B-Laboratuvar çalışmaları:

I-Kanların alınması ve saklanması;

Çocuklardan 5 cc venöz kan kubital venden, alkolle deri temizliği sağlandıktan sonra steril plastik enjektore alınarak gerekli kan biyokimyası hemen çalışıldı.

Serum çinko düzeyi için alınan serumlar deiyonize tüplerde, -20°C'de daha sonra çalışılmak üzere muhafaza edildi.

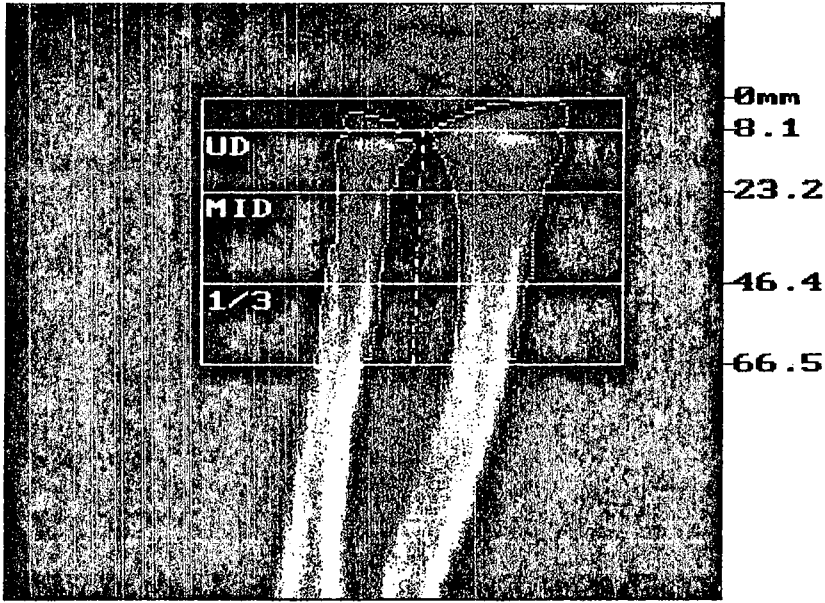
II-Serum Ca, P, AIP ve Mg değerleri "ciba-corning Expres plus" cihazında çalışılarak, sonuçlar mg/dL olarak kaydedildi.

III-Plazma total protein ve albumin tayini RA-1000 oto analizatöründe biochemica TP- 52 kiti ile ölçüldü. Serum total protein tayin için Biüret metodu kullanıldı(52). Serum albumin tayini anyonik brom cresol green'in albumine bağlanmasıyla meydana gelen renk değişimini 600 nm'de okutulmasıyla ölçüldü(53).

IV-Serum çinko düzeyleri C.Ü. Kimya ABD Laboratuvarında "Unıcam 929 Atomic Absorption Spectrometer" cihazıyla Flame ABS yöntemiyle ölçülerek, elde edilen değerler mikrogram(μ g)/desilitre(dL) cinsinden kaydedildi(54,55).

V-EI bilek grafileri iki araştırmacı tarafından değerlendirildi. Araştırmacılardan biri, ikinci metakarpal kemiğin korteks kalınlığını, diğeri kemik yaşlarını değerlendirdi. İkinci metakarpal kemiğin genişliği ve korteks kalınlığı direkt olarak radyografilerden cetvel ve kalibrelerle orta hattan ölçüldü. Metakarpal kemiğin orta noktası protroktor ile saptandı. Kemik yaşı, el bilek arka - ön radyografilerindeki ossifikasyon çekirdeklerinin sayısına göre Greulich ve Pyle'in radyografi atlasına göre değerlendirildi(56).

VI-Hasta ve kontrol gruplarına ait kemik mineral dansiteleri, "dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA,QDR 4500W Acclaim, Hologic) ile ölçüldü ve g/cm^2 olarak ifade edildi. Ön kolda radius-ulnanın proksimal (Şekil 1'de 1/3 olarak gösterildi), mid(MID) ve distal(UD) bölgeleri değerlendirildi(Şekil 1). Ölçümlerde DEXA cihazının varyasyon katsayısı % 0.35 -0.45 arasındaydı.



Şekil 1: Sol ön kolda değerlendirilen kemik mineral dansitesinin ilgi bölgelerinin düzenlemesi:

UD; distal radius-ulna,

MID; mid bölge,

1/3; proksimal radius-ulna.

C- Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi:

İstatistiksel değerlendirmelerde üç grup karşılaştırılırken Kruskal - Wallis testi, test sonucuna göre önemli bulunan değerlerde farklılık yapan grup yada grupları bulmak için Man - Whitney U testi kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart hata ($\bar{x} \pm S \bar{x}$) şeklinde belirtildi. Elde edilen p değerleri 0.05 den küçük olduğu durumlarda ortalamalar arasındaki farklar istatistiki açıdan önemli kabul edildi(57).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 28 PEM'li hastanın 14(%50)'ü kız, 14(%50)'ü erkekti. Olguların yaşları 6 - 36 ay arasında değişmek üzere, ortalama yaş 14.36 ± 1.45 olarak tespit edildi. Raşitizmin tüm klinik ve laboratuvar bulgularını taşıyan aynı yaş grubundan 8 hasta incelemeye alındı. Kontrol grubu olarak alınan 25 olgunun, 12(%48)'si kız 13(%52)'ü erkekti. Yaşları 6 - 36 ay arasında değişen kontrol olgularının ortalama yaşı ise 14.88 ± 1.64 olarak bulundu.

Hastalarımızın cinsiyet, yaş, boy, tartıları, Mc Laren, Waterlow, Kanawati-Mc Laren'e göre sınıflamaları, serum total protein, albumin, Ca, P, AIP, Mg, Zn değerleri ile KMD, kemik yaşı ve el bilek radyografi bulguları ek tablo 1'de gösterildi.

Raşitizimli 8 bebeğin cinsiyet, yaş, boy, tartı, serum Ca, P, AIP, Mg, Zn değerleri, KMD, kemik yaşı ve el bilek grafisi değerleri ek tablo 2'de verilmiştir.

Kontrol grubuna ait 25 sağlıklı bebeğin cinsiyet, yaş, boy, tartıları, serum Ca, P, AIP, Mg, Zn, KMD değerleri, kemik yaşı ve el bilek radyografi değerleri ek tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Mc Laren'e göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların total KMD ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması.

	Marasmus (n=19)	Marasmik kwashiorkor (n=9)	Kontrol (n=25)	p
Total KMD	0.188 ± 0.004	0.152 ± 0.001	0.223 ± 0.006	kw=21,97 p<0.01
Ca	9.6 ± 0.2	9.6 ± 0.2	9.8 ± 0.2	kw=0.93 p>0.05
P	4.8 ± 0.2	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.2	kw=1.91 p>0.05
Alp	431 ± 34	369 ± 57	438 ± 19	kw=0.72 p>0.05
Mg	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.1	2.1 ± 0.1	kw=5.76 p<0.01
Zn	46.5 ± 3.5	43.5 ± 5.9	61.3 ± 3.3	kw=8.97 p<0.01

Ortalama değer ± Standart hata
kw: Kruskal-Wallis

Mc Laren dağılımına göre PEM'li hastalarımızın 19(%67.86)'u marasmuslu, 9(%32.14)'u marasmik-kwashiorkorluydu. Bu hastalara ait total KMD değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında marasmik-kwashiorkorlularda daha fazla olmak üzere PEM'li hastalara ait değerler anlamlı olarak düşük bulundu(p<0.01). Bu hastaların serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri de kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Serum Ca, P, AIP değerleri arasında anlamlı bir fark yok iken(p>0.05), serum Mg ve Zn değerleri PEM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu(p<0.01) (Tablo:6).

Tablo 7: Waterlow sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların total KMD değerlerinin ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırması.

	Underweight (n=22)	Underweight+ Stunted (n=6)	Kontrol (n=25)	p
Total KMD	0.180±0.008	0.157±0.023	0.223±0.06	kw=22.2 p<0.01
Ca	9.7±0.2	9.4±0.4	9.8±9.8	kw=1.29 p>0.05
P	4.6±0.2	4.5±0.3	4.2±0.2	kw=2.07 p>0.05
AIP	407±32	418±78	369±57	kw=0.74 p>0.05
Mg	1.8±0.1	1.9±0.2	2.1±0.1	kw=5.9 p>0.05
Zn	46.0±3.4	43.4±7.2	61.3±3.3	kw=8.9 p<0.01

Ortalama değer ± Standart hata

Waterlow sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların 22 (%78.57)sinin yaşa göre boyları normal, boya göre tartıları düşük yani akut malnutrisyonda (Underweight), 6(21,43)'sının ise yaşa göre boy ve boya göre ağırlıkları düşük yani kronik malnutrisyon zemininde akut atak geçirmekte (Underweight + Stunted) olduğunu tespit ettik. Yaşa göre boyu düşük, boya göre ağırlığı normal hasta (kronik malnutrisyonlu =Stunted) çalışma grubumuzda yoktu. Bu hastaların total KMD değerlerini ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; PEM'li hastaların KMD değerleri ile serum Zn değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken(p<0.01), Ca, P, Mg ve AIP değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu(p>0.05)(Tablo 7).

Hastalığın şiddetine göre PEM'li olguları sınıflandırmak için, Kanawati - Mc Laren sınıflamasını esas aldık. Buna göre hastalar hafif, orta ve şiddetli PEM olmak üzere üç gruba ayrıldı ve bu üç grup arasındaki serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($P>0.05$). Yine bu sınıflamaya göre PEM'li hastaların ön kola ait KMD değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo:8).

Tablo 8 : Kanawati - Mc Laren sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri ve istatistiksel karşılaştırması.

	Hafif PEM (n=8)(%28.6)	Orta PEM (n=10)(%35.7)	Şiddetli PEM (n=10)(%35.7)	p
Ca	9.6 ± 0.9	9.9 ± 0.4	9.3 ± 0.7	kw=2.23 p>0.05
P	4.6 ± 1.3	4.5 ± 1.2	4.7 ± 0.8	kw=0.44 p>0.05
AIP	393 ± 140	379 ± 109	454 ± 208	kw=0.85 p>0.05
Mg	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.5	kw=3.73 p>0.05
Zn	38.1 ± 13.4	50 ± 14.6	46.5 ± 18.4	kw=2.77 p>0.05

Ortalama değer ± Standart hata

Tablo 9: Kanawati – Mc Laren sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların KMD değerleri ve istatistiksel karşılaştırması.

BMD	Hafif PEM (n=8)	Orta PEM (n=10)	Şiddetli PEM (n=10)	p
Dist rad-ul	0.163 ± 0.022	0.152 ± 0.051	0.135 ± 0.044	kw=2.22 p>0.05
Mid-rad-ul	0.183 ± 0.019	0.169 ± 0.057	0.151 ± 0.038	kw=5.68 p>0.05
Prox rad-ul	0.206 ± 0.025	0.201 ± 0.060	0.191 ± 0.048	kw=0.77 p>0.05
Total	0.185 ± 0.021	0.178 ± 0.049	0.164 ± 0.044	kw=2.18 p>0.05

Ortalama değer ± Standart hata

PEM'li hastalara ait çıkan sonuçlar, Kanawati-Mc Laren sınıflamasına göre kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarındaki farklar anlamsızdı($p>0.05$)(Tablo:8 ve 9).

PEM'li hastalara ait antropometrik değerler ve laboratuvar sonuçları, raşitizmliler ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. PEM, raşitizm ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında yaş açısından istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 10).

PEM'li hastaların tartı değerleri, raşitizm ve kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo10 : PEM, raşitizm ve kontrol gruplarına ait yaş ve tartı değerleri.

	PEM(n:28)	Raşitizm(n:8)	Kontrol (n:25)	p
Yaş(Ay)	14.36 ± 1.45	9.13 ± 1.19	14.88 ± 1.64	kw:4.02 p>0.05
Tartı	6975 ± 317	8050 ± 686	10180 ± 418	kw:24.18 p<0.05

Tablo 11: PEM, raşitizm ve kontrol gruplarına ait, serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

	PEM(n=28)	Raşitizm(n=8)	Kontrol(n=25)	p
Ca	9.60 ± 0.13	8.46 ± 0.54	9.81 ± 0.16	kw=5.27 p>0.05
P	4.61 ± 0.20	3.66 ± 0.35	4.24 ± 0.16	kw=5.06 p>0.05
AIP	409 ± 29	1346 ± 252	437 ± 19	kw=20.85 p<0.01
Mg	1.81 ± 0.09	1.66 ± 0.12	2.07 ± 0.04	kw=10.52 p<0.01
Zn	45.43 ± 3.02	50.62 ± 5.94	61.28 ± 3.25	kw=9.62 p<0.01

Ortalama değer ±Standart hata

Gruplar arasında serum Ca ve P değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Serum AIP değerleri karşılaştırıldığında, raşitizmi hastalardan elde edilen sonuçlar PEM ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). PEM ve kontrol grubuna ait AIP değerleri arasındaki farklar anlamsızdı ($p>0.05$). Bu gruplara ait serum Mg değerleri karşılaştırıldığında, PEM'li ve raşitizmi hastalardan elde edilen sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$). PEM'li ve raşitizmi hastaların serum Mg ve Ca değerleri arasındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$). Serum Zn değerleri, PEM'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubu ile raşitizmi olgular arasındaki serum Zn değerleri arasındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$)(Tablo11).

Tablo 12 :PEM, raşitizm ve kontrol grubuna ait olguların kemik yaşı ve kemik korteks kalınlıklarının istatistiksel karşılaştırması.

	PEM (n=28)	Raşitizm (n=8)	Kontrol (n=25)	p
Kemik yaşı	11.39 ± 1.45	5.25 ± 0.90	13.96 ± 1.69	kw=10.45 p<0.01
K.korteks kalınlığı	0.76 ± 0.06	0.59 ± 0.04	0.87 ± 0.06	kw=9.15 p<0.01

Ortalama değer ±Standart hata

PEM'li hastaların kemik yaşı ve 2. metakarpal kemiğin korteks kalınlığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Ancak raşitizmlili hastaların kemik yaşı ve 2. metakarpal kemiğin korteks kalınlığı PEM'li hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu($p<0.01$)(Tablo 12).

PEM'li hastalardan elde edilen radius-ulna KMD değerleri, raşitizmlili ve kontrol grubundaki hastaların KMD değerleri ile karşılaştırıldı (Tablo 13).

Tablo13: Her üç gruba ait KMD değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

	PEM(n:28)	Raşitizm(n:8)	Kontrol(n:25)	Sonuç
UD	0.150 ± 0.01	0.160 ± 0.01	0.200 ± 0.01	kw:21.34 p<0.01
MID	0.170 ± 0.01	0.160 ± 0.01	0.220 ± 0.01	kw:27.83 p<0.01
1/3	0.200 ± 0.01	0.180 ± 0.01	0.250 ± 0.01	kw:19.02 p<0.01
Total	0.170 ± 0.01	0.170 ± 0.01	0.220 ± 0.01	kw:25.42 p<0.01

Ortalama değer ±Standart hata

PEM'li olgular ile raşitizmlili olgulardan elde edilen KMD değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Her iki hasta grubuna ait değerler, kontrol grubuna ait KMD değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.01$) (Tablo 13).

TARTIŞMA

Kemik mineralizasyonu; osteoid formasyon için protein, kalsifikasyon için kalsiyum ve fosfor, ağırlık ve kas kullanımı, tiroid, paratiroid, gonadal ve pituiter hormonlar ile diğer büyüme faktörlerini gerektiren kompleks bir süreçtir (41).

Çocuklarda anne sütüyle beslenmenin yerini giderek ek besinlere bıraktığı yaş dönemi, aynı zamanda hızlı büyümenin olduğu dönemdir. Dolayısıyla yetersiz beslenme ve buna bağlı metabolik süreçlerde aksamanın, kemik gelişiminde önemli patolojik bulgulara yol açabileceği açıktır(15).

PEM'li olgularımızın, Waterlow sınıflamasına göre büyük çoğunluğu (%78.57) akut malnutrisyonlu, az bir kısmı (%21.43) kronik malnutrisyon zemininde akut alevlenme gösteren hastalar idi. Olgularımızda kronik malnutrisyona rastlanmadı. Mc Laren sınıflamasına göre malnutrisyonlu hastalarımızın büyük bir oranı(%67.86) marasmuslu, %32.14'ü ise marasmik-kwashiorkorlu idi. Bölgemizde 1000 olguda malnutrisyon görülme oranı ve değişik metodlarla sınıflandırılmasının yapıldığı kapsamlı bir çalışmada 0-6 yaş arasında malnutrisyon oranı %30.5 olarak bulunmuş ve yapay beslenen 13-24 aylık grupta malnutrisyon görülme oranı diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur(21). Ülkemizde yapılmış olan

çalışmalarda, benzer yaş gruplarında sıklıkla marasmus ve en fazla akut malnutrisyon olgularına rastlandığı bildirilmiştir(58,59).

Kemik maturasyonunun, yetersiz beslenmenin de içinde bulunduğu çeşitli patolojik durumlardan etkilendiği araştırmalarla gösterilmiştir(3,12). Weiner ve Adamsın yaptıkları benzer çalışmalarda, PEM'li çocukların kemik gelişiminde azalma, kemik maturasyonunda gecikme ve, kortikal ve trabek ular kemik kaybı olduğunu gözlemişler, ancak fizyopatolojisi hakkında tam bir açıklama yapamamışlardır (15,17).

Termde doğan infantlarda, annenin diyeti, infanta anne s t  ile Ca, P, Mg ve vitamin D sağlanması ve her ikisinin aldığı g neş işiği miktarı kemik mineralizasyonunu etkileyen önemli faktörlerdir(60,61). Tanzer'in yaptığı bir alıřmada⁶², 26 haftalık laktasyon periyodunda anne ve infantların s t ve serumdaki Ca , Mg ve P konsantrasyonları l lm şt r. Emzirilen infantların serum Ca ve Mg konsantrasyonları periyod s resince artış gösterirken anne s t n n P konsantrasyonu azalmıştır. Bu infantlarda serum fosforunun azalması ve bunun sonucunda oseoz dokudan Ca ve Mg mobilizasyonu ile çocukluk çağında kemik formasyonunun olumsuz yönde etkilenebileceği ileri s r lm şt r.

PEM'in kemik yapılarına olan etkisini ortaya çıkarmak amacıyla X-ray gr nt leme metodu ile yapılan araştırmalarda ise farklı yorumlar mevcuttur(3,12,15,17,49,63).

Adams ve ark.¹⁷ kwashiorkorlu Uganda'lı çocukların el kemiklerinin radyografilerini normal ocuklarıinkiyle karşılaştırmışlar, kortikal ve

trabeküler kemik miktarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çocukların metakarp ve toplam vücut uzunluklarını normalden az bulmuşlardır. Ancak metakarp ve vücut uzunluğunun etkilenmesi açısından aralarında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, bu hastalarda raşitizme ait klinik bulgu olmadığı için, protein yoksunluğu döneminde kemik mineralizasyonunun normal sınırlarda olduğu sonucuna varmışlardır. Buna benzer bir çalışma Guetamala'da protein kalori malnutrisyonu nedeniyle hospitalize edilen 95 infant üzerinde yapılmıştır. Bu infantlara ait el bilek grafileri, kontrol grubuna ait çocukların el bilek grafileri ile karşılaştırıldığında kortikal kemik kalınlığında azalma olduğu, ancak hastaların osifikasyon düzeylerinin geri olmadığı gözlenmiştir (49).

Bridge ve ark.⁶⁴ Almanyada doğan ve yetersiz diyetle beslenen 6 - 16 yaş arası çocuklarda, el kemiklerinin gelişiminin yeterli diyet alan çocuklardan geri olduğunu rapor etmişlerdir. Fakir diyetle beslenen bir grup İspanya'lı okul çocuğunu araştıran Covian ve ark.¹⁵ kemik boyundaki geriliğin osifikasyon merkezindeki retardasyondan daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Wiener ve ark.⁶⁵ da, Accra'lı 9-20 yaş arasındaki 60 çocukdaki kemik gelişimini ortalama 16 ay gecikmiş olarak bulmuşlar ve bu durumun yetersiz beslenmeden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

PEM'li olgularımızın el bilek radyografilerinde kemik yaşı ve metakarpal kemiğin korteks kalınlığı kontrol grubundan farklı değildi. Biz bu durumu, olgularımızın çoğunun akut malnutrisyonlu ve marasmuslu olması ile açıklayabiliriz. Nitekim, yukarıda sözü edilen iki çalışmada çoğunlukla

kwashiorkorlu ve kronik beslenme yetersizliği tanısı almış infantlar ele alınmıştır. Bu çalışmalardaki olgularda radyolojik olarak mineralizasyon azalmasına ait bulgu gözlenmediği bildirilmiştir(15,17,49,65). Biz olgularımızda mineralizasyonu radyolojik olarak değerlendiremedik. Ancak söz konusu çalışmalar dikkate alındığında, PEM'li olgularda radyolojik incelemenin mineralizasyonu değerlendirmede yetersiz kaldığı düşünölebilir. Bununla birlikte, yetersiz beslenmeye daha uzun süre maruz kalmış, geniş yaş gruplarında yapılmış çalışmalarda mineralizasyon azalmasının gözlendiği ancak, radyolojik incelemeye kemik morfolojisindeki geriliğe ait bulguların, mineralizasyon azalmasına ait bulgulardan daha ağır olduğu gösterilmiştir(15,64,65).

Radyolojik değerlendirmede kemik mineralizasyonundaki %30'dan fazla azalmaları ancak tespit edilebildiği çalışmalarda gösterilmiştir(6). Bu konuda daha hassas bir metod olan DEXA ise %30'un altındaki(%10-30) mineralizasyon azalmalarını bile saptayabilmektedir(16). Bu amaçla olgularımızın kemik mineral içeriklerini DEXA ile değerlendirdik.

PEM'li olgularımızda ve raşitizimli olgularımızda DEXA ile kemik mineral dansitesinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulduk. PEM ve raşitizm olguları arasında mineralizasyon açısından anlamlı fark yoktu.

DEXA'nın doğruluğu, görüntöleme süresinin kısalığı radyasyon dozunun daha düşük olması ve sedasyon yapılmadan uygulanabilmesi gibi avantajları nedeniyle pediatrik popölaşyonda giderek tercih edilen bir yöntemdir (6,11,16,41,46).

Boot ve ark.¹¹ sağlıklı Hollanda'lı çocuklardaki kemik mineral dansitesi oranlarını belirlemek ve yaş, tartı, puberte, kalsiyum alımı ve fiziksel aktivitenin KMD üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla; 4-20 yaş arası beşyüz çocuk ve adolosan üzerinde çalışmıştır. Bu çalışmada KMD determinantlarının yaş, cins, ağırlık, genetik-etnik faktörler, hormonal durum, kalsiyum alımı ve fizik aktivite olduğu belirtilmiştir. Çocukluk çağı süresince KMD'nin major determinantının erkeklerde ağırlık, kızlarda ise pubertal gelişme olduğu vurgulanmıştır. Ancak bizim çalışma gruplarımızın ortalama yaşları benzer olup($p>0.05$) aynı zamanda KMD cinsiyetten etkilenmeyeceği sınırlar içindedir(6-36 ay). Çalışmamızda PEM'li olgularda raşitizmi ve sağlıklı çocuklara göre ağırlık anlamlı olarak düşük bulundu($p<0.05$). Ancak kemik mineral değerlerinin raşitizm ve PEM'li olgularda kontrol grubuna göre düşük olması, en azından 6-36 aylık yaş gruplarında ağırlığın KMD üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir.

KMD üzerine hormonal faktörlerin etkili olduğunu bilmekle birlikte, olgularımızda hormon tayini yapamadık. Ancak olgularımızın yaşı itibariyle etkili olabilecek hormonlardan PTH ve growth hormon eksikliklerine ait bulgular yoktu.

Yapılan çalışmalarda yeterli diyetin KMD üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir(46,66,67,68).

DEXA ile, bir yaşına kadar anne sütü almış prematüre infantlarda yapılan çalışmalarda, yetersiz kemik mineral artışı olduğu ve bu infantlar formül ile desteklenmiş diyete başladıklarında mineralizasyon kaybının

azaldığı bulunmuştur(46). Schanler ve ark.⁶⁷ yaptığı benzer bir çalışmada, doğumdan itibaren ek gıda ile beslenen preterm bebeklerin 2 yaşındaki kemik mineral değerleri, sadece anne sütüyle beslenen prematüre bebeklere göre daha yüksekti. Bishops ve ark.⁴⁶ ortalama yaşları beş ay olan ve sadece anne sütüyle beslenen prematürelerle, aynı yaş grubundan olup anne sütüne ilave diyet ile beslenen prematürelerin kemik mineral yoğunluğunu Single Foton Absorbsiyometri (SPA) ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ek diyet alanların kemik mineral içeriğinde bir yükselme olduğu buna karşılık sadece anne sütü alan infantlardaki yoğunluğun 1/3 oranında düşük olduğu gösterilmiştir.

Bizim olgularımızın yaşı 6-36 aylar arasında olduğundan bu yaş gruplarındaki mineralizasyonda anne sütünden ziyade ek diyetin önemli olduğu açıktır. Nitekim ülkemizde de gelişim persentillerinde gerilemenin 4. ayda başlayıp, 18.-24. aylarda en fazla olduğu gösterilmiştir. Hem PEM'li hem de raşitizmlili olgularımızda KMD düşük olduğundan, raşitizm olgularında diyetle Ca ve D vitamini yetersizliği primer sebep iken, malnutrisyonda tüm besinsel faktörlerin etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Johnston ve ark.¹³ 6-14 yaşlar arasındaki çocuklarda kalsiyumu tek başına diyete eklediklerinde kemik mineral içeriği artarken boy, ağırlık ve kemik boyutunda değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Ancak Conrad'ın çalışmasında kemik mineralizasyonu ile birlikte, kemik boyutunun artması için diyete Ca eklemenin yanında, yeterli protein ve kalori alımının dikkate alınması vurgulanmıştır. Nitekim önemli Ca deposu olan süt ile beslenen

çocukların boy, ağırlık ve kemik boyutlarında artışın daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(20,69,70).

Raşitizm en sık D vitamini ve Ca'un yetersiz alımına bağlı ortaya çıkan ve primer olarak mineralizasyon yetersizliğinin olduğu bir hastalıktır. Mineralizasyon defekti, primer olarak kıkırdak hücreleri ve mineralize olmamış osteoid doku birikiminin yoğun olduğu epifizyel büyüme plaklarını etkiler. Kemiğin enine büyümesi ise osteoid plaklarındaki mineral depolanmasının yetersizliğinden etkilenir. Ayrıca kortikal ve trabeküler kemiklerdeki osteoid dokuların yetersiz mineralizasyonu da kemiğin yeniden oluşum mekanizmasını etkiler(12,47,48). Sonuçta, olgularda radyolojik olarak mineralizasyon ve morfolojiye ait bulgular saptanmaktadır. Bizim raşitizimli olgularımızda da PEM ve kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olan radyolojik bulgular tespit edilmiştir.

Kemik mineralizasyonu yaş ve ağırlık ile artan bir süreçtir(11,41). Raşitizmde olduğu gibi az mineralize olmuş kemikte, supperiostal depozisyon sonucu kortikal kemik kitlesinde azalma ve kemiğin endosteal rezorpsiyonunda artma olmakta ve patoloji ilerledikçe kemikte morfolojik gerilemeye ait bulgular çıkmaktadır(12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, deneysel olarak raşitizm oluşturulmuş sıçanlarda, histolojik olarak tibia ve kosta – kondral epifiz hattının intizamsızlığı, kıkırdak hücrelerinin düzensiz dağılımı ve yağlı ilik oluştuğu gösterilmiştir(47,48).

Soliman ve ark.¹² raşitizimli çocuklar ve raşitik bulguları olan malnutrisyonlu çocuklarda yaptığı radyolojik çalışmada, uzun kemiklerde

demineralizasyon ve morfolojik değişikliklere ait bulgular (kemik korteksinde incelme, osteoid doku formasyonunda artma ve metafizyel değişiklikler) saptamışlardır(Tablo14). Bu çalışmada PEM olgularındaki iskelet değişiklikleri %40 oranında iken, PEM+raşitizm olgularında %70, raşitizm olgularında ise %80-100 oranında bulunmuştur.

Tablo14: Soliman ve Ark.'nın malnutrisyonlu ve raşitizimli çocuklardaki iskelet değişikliklerine ait bulgular.

	PEM+Raşitizm (%)	PEM(%)	Raşitizm (%)
Uzunk kemiklerin demineralizasyonu	70	40	80
Korteks kalınlığı	70	40	80
Osteoid dokuda artma	70	0	90
Metafizyal değişiklikler	70	0	100
Kırıklar	40	0	10

Bizim çalışmamızda da raşitizimli olgularda hem morfolojik hem mineralizasyona ait bulgular mevcutken PEM'li olgularda sadece mineralizasyona ait bulgular ortaya çıkmıştır. Bu bulgu bize raşitizmde primer bozukluğun mineralizasyon azalmasıyla(Ca ve D vit.) başlayıp, morfolojik değişikliği ortaya çıkardığını göstermektedir. Ancak PEM olgularında morfolojik bulgu olmaması KMD azalmasına yol açan başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir.

Tanzer ve ark.²⁹ PEM'li hastalarda, lökosit ve plazma çinko düzeylerini araştırmışlar ve plazma çinko düzeylerinin hem marasmuslu hem de kwashiorkorlu hastalarda kontrol olgularına göre düşük olduğunu

göstermişlerdir. Şharda²⁷, PEM'li hastaların plazma, idrar ve karaciğer dokusundaki çinko düzeylerini kontrol olguları ile karşılaştırmış ve plazma çinko düzeyinin kontrol olgularına göre PEM'li olgularda daha düşük olduğunu saptamıştır.

Taneli ve ark.⁷¹ 3-24 ay arasında olan raşitizmlili hastalarda serum çinko düzeylerini araştırmışlar ve kontrol olgularına göre düşük değerler saptamışlar. D vitamini tedavisi sonrasında serum çinko değerlerinde artış gözlemişler.

Bizim çalışmamızda ise PEM'li olgularda serum Zn düzeyleri kontrol olgularına göre düşük olup raşitizmlili olgularda kontrol grubundakilerle benzer sonuçlar elde edilmiştir(Tablo11).

Malnutrisyonda azalan önemli eser elementlerden biri olan çinkonun invivo ve invitro olarak kemik formasyon ve kalsifikasyonunu aktive edici etkisi gösterilmiştir(42,43,45). Yapılan çalışmalarda, hayvanlardaki çinko eksikliğinin büyüme geriliği ve testiküler atrofiye sebep olduğu ve büyüme geriliği olan çocuklara çinko verilmesinin büyümeyi hızlandırdığı bildirilmiştir(7,72,73).

Yamaguchi ve ark.'nın fareler üzerinde yaptığı çalışmalarda, çinko sülfat veya çinko ile şelasyon yapan peptitler yanında çeşitli esansiyel eser elementlerin kemik formasyonuna etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmalarda çinko sülfat veya çinko ile şelasyon yapan peptitlerin, AIP aktivitesinde belirgin artışa yol açtığı tespit edilmiştir. İnaktive edilerek demineralizasyon oluşturulmuş kobaylarda çinkonun femur metafizyel dokularındaki kemik

metabolizmasına AIP aktivitesini arttırarak anabolik etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Sonuçta, çinkonun bu etkisini osteoblastik hücrelerdeki kemik protein sentezini uyarak yaptığı ileri sürülmüştür(5,44,45).

Soliman ve ark.¹² PEM'li, raşitizimli ve PEM + raşitizimli hastaların serum AIP düzeylerini kontrol gruplarıyla birlikte incelemiştir. Bu çalışmada, raşitizimli hastaların serum AIP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti(169 U/L). PEM'li olgularda ise serum AIP düzeyleri 48 U/L olup iki grup arasındaki fark anlamlıydı.

Çalışmamızda PEM'li olgularda Zn düzeyleri düşük iken AIP düzeyleri sağlıklı kontrol grubunkilerle benzerdi. Ancak raşitizimli olgularda serum Zn düzeyleri kontrol grubuyla benzer iken serum AIP düzeyleri PEM ve kontrol olgularından yüksekti. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar da dikkate alındığında, kemik turnoverini sürdüren osteoblastik aktivitenin Zn eksikliğinde azaldığı ve dolayısıyla osteoblastik aktiviteyi sağlayan osteokalsinin azalmasına sebep olduğu anlaşılmaktadır(5,43). Biz osteokalsin düzeylerine bakamadık. Ancak serum osteokalsin ve AIP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bilindiğinden, PEM'li olgularımızda AIP düzeylerinin düşüklüğü kemik turnoverinin azaldığını göstermektedir(14,74,75,76). Bu da PEM'de kemik morfolojisine ait bulgu olmamasını destekler. Dolayısıyla raşitizimli olgularda çinko düzeylerinin normal olması osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin(yüksek AIP) devam ettiğini ve mineral eksikliği ile birlikte morfolojik değişiklik olmasını açıklamaktadır.

Çinkonun IGF-I, doku gelişimi ve hücre maturasyonunun sağlanmasında sorumlu olan majör anabolik hormondur. PEM'in her üç ağır grubunda da IGF-1 ve IGF-2'nin düşük bulunduğu ve Zn defektinde growth hormon ve/veya IGF-1'in azaldığı bazı araştırmacılar tarafından söylenmiştir (7,8,9). Biz olgularımızda gerek GH gerekse IGF-1 düzeylerine bakamadık. Ancak Zn eksikliğini tespit etmemiz IGF-1/IGF-2 düzeyinin azalmış olabileceğini ve dolayısıyla kemik metabolizmasının etkilenebileceğini düşünebiliriz. Nitekim yakın zamanlarda kobaylara uygulanan IGF-1 infüzyonunun, trabeküler kemik formasyonu ve osteoblast proliferasyonu üzerine az da olsa olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir(5).

Reddy ve ark.¹⁴ yaşları 6-36 ay olan beslenmesi kötü raşitizmlili hastaların AIP düzeylerini normal sınırlarda bulmuşlardır. Bu çocuklara yüksek protein ve yüksek kalorili diyetle birlikte Zn verildiğinde AIP düzeyleri yüksek düzeylere çıkmıştır. Diyete Mg eklemenin böyle bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalarda da Mg'un diyetteki eksiliğinin invitro olarak AIP aktivitesini azalttığı ve invitro seruma veya diyete Mg eklenmesinin enzim aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca Mg'un osteoblastik fonksiyonu stümüle ederek kemik turnoverini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (9,77).

Çalışmamızda hem PEM hem de raşitizmlili olgularda serum Mg düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulduk. Hastalarımızın ortalama serum Mg düzeyleri Nichol Enstitü laboratuvar referanslarının gösterdiği normal değerlerin altında değildi(7 gün-2 yaş için:1.6-2.6 mg/dl)(78). Ancak

kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(Tablo:11). Beslenme bozukluklarında serum Mg düzeyi bir çok araştırmacı tarafından da düşük bulunmuştur(18). Caddel ve ark.³⁰ PEM'li hastalarda plazma Mg değerlerini araştırmışlar, bu hastalarda plazma Mg değerlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Mg'un da kemik turnoverini arttırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, PEM olgularımızda morfolojik bulgu gözlemememiz Mg'un kemik turnoverinde en azından Zn kadar etkili olmadığını düşündürmektedir.

Protein tüm vücut dokularının gelişiminde gerekli olan temel yapı taşıdır. Protein eksikliğinin ağır olduğu malnutrisyon tiplerinde kemikte hem Ca'un taşınmamasına bağlı mineralizasyon, hem de anabolik fonksiyonların yetersizliğine bağlı kemik morfolojisi etkilenecektir. Nitekim Adams ve ark.'nın¹⁷ çalışmalarında protein eksikliğinin hakim olduğu kwashiorkorlu olgularda kemik morfolojisinin de (kortikal kemiklerde azalma, iskelet matürasyonunda gerileme) etkilendiği gözlenmiştir. Bizim olgularımız ise kalori eksikliğinin hakim olduğu marasmuslu çocuklardı. Bu sebeple morfolojik bulgu(kemik korteks kalınlığında azalma, osifikasyonda gerileme) saptayamadığımızı düşünüyoruz. Ancak morfolojik bulguların uzun sürede geliştiği bilindiğinden olgularımızın akut malnutrisyonlu olmaları da bu bulguyu desteklemektedir.

Sonuç olarak; raşitizm kemik turnoverinin aktif olarak devam ettiği ve Ca ve D vitamini ile tedavi edilebilen kemik metabolizmasının hastalığıdır. PEM'de ise asıl defekt, protein ve kalori yanında, vitamin ve eser

elementlerin yetersizliğidir. Bu hastalıkta eksik olan besinsel faktörler yerine konurken daha önce duraksamış olan kemik turnover artacağından kemik metabolizması için gerekli olan faktörlere ihtiyaç daha da artacaktır.



SONUÇLAR

Çalışmamızda 6-36 aylık 25 PEM'li hasta, klinik ve laboratuvar olarak raşitizmle uyumlu 8 hasta ve sağlıklı 25 çocuktan oluşan kontrol grubu vardı.

1. Çalışmaya alınan çocukların yaşları 6-36 ay arasında değişmekteydi. PEM'li hastaların ortalama yaşları 14.36 ± 1.45 ay, raşitizmle uyumlu çocukları 9.13 ± 1.19 ay, sağlıklı çocukları ise 14.88 ± 1.64 ay olarak bulundu. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).
2. PEM'li hastaların ağırlıkları (6975 ± 317), raşitizimli (8050 ± 686) ve kontrol grubundaki (10180 ± 418) çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).
3. Mc Laren sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastalarımızın 19 (%67.86)'u marasmuslu, 9 (%32.14)'u marasmik-kwashiorkorluuydu. Bu hastaların total BMD değerleriyle birlikte serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; marasmik-kwashiorkorlu hastalarda daha fazla olmak üzere PEM'li hastaların KMD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu hastaların serum Ca, P, AIP değerleri arasında anlamlı bir fark yokken ($p > 0.05$), serum Mg ve çinko değerleri PEM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$).

4. Waterlow sınıflamasına göre dağılımı yapılan PEM'li hastaların 22 (%78.57)'sinin akut malnutrisyonda (Underweight), 6(%21.43)'sının ise kronik malnutrisyon zemininde akut atak geçirmekte (Underweight + Stunted) olduğunu tespit ettik. PEM'li hastalarımızda kronik malnutrisyonlu (Stunted) hasta yoktu. Bu hastaların total KMD değerlerini ve serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; PEM'li hastaların KMD değerleri ile Zn değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken($p<0.01$), Ca, P, Mg ve AIP değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$).
5. PEM'li hastalar, Kanawati-Mc Laren sınıflamasına göre hafif, orta, şiddetli olmak üzere üç sınıfa ayrıldı. Bu üç sınıf arasında serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu($p>0.05$). Bu sınıflamaya göre göre üç grubun (hafif PEM, orta PEM, şiddetli PEM), el bilek KMD değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).
6. PEM'li hastalara ait serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri, raşitizmi ve sağlıklı çocuklarıkiyle karşılaştırıldığında; Serum Zn değerleri PEM'li hastalarda, raşitizmi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Serum Mg düzeyleri, PEM'li ve raşitizmi çocuklarda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.01$). Serum AIP düzeyleri ise, PEM ve kontrol grubuna göre raşitizmi hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

- 7- Raşitizimli hastalarımızın el bilek radyografilerinde kemik yaşı ve kemik korteks kalınlığı kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.01$). Ancak PEM'li hastaların kemik yaşı ve korteks kalınlığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$).
- 8- PEM'li ve raşitizimli grupların el bilek KMD değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.01$).

Sonuç olarak; 6-36 aylık raşitizimli olgularda el bilek radyografilerinde morfolojik bulgular mevcutken, PEM'li olgularda tespit edilememiştir. DEXA ile hem raşitizimli hem de PEM'li olgularda kemik mineralizasyonunun azaldığı gözlenmiştir. PEM'li olgularımızda Zn ve Mg düşük, AIP normal, raşitizimli olgular da ise Zn normal, Mg düşük, AIP'ı yüksek bulduk. Bu sonuçlara göre; Kemik mineralizasyonu hem PEM hem raşitizimli olgularda azalırken, PEM'de morfolojik değişikliğin saptanmaması patogenezin farklı mekanizmalarla geliştiğini göstermektedir. Nitekim PEM'de düşük bulunan Zn kemik turnoverinin azalmasına yol açarak morfolojik bozuklukların ortaya çıkmasını önlemektedir. Bu sebeple malnutrisyonda kemik metabolizmasındaki bozuklukların gözden kaçabileceği açıktır.

ÖZET

Malnutrisyonun kemik üzerine etkileri konusunda yapılmış çalışmalarda morfolojik değişikliklerin gözlemlendiği kabul edilmekle birlikte mineralizasyon üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Biz bu amaçla PEM'li olgularda hem radyolojik hem de DEXA ile kemik mineral ve morfolojik bulguları değerlendirmeyi, ayrıca raşitizmli olguların bulgularıyla karşılaştırmayı planladık.

Çalışmamız, 01.10.1997- 01.04.1998 tarihleri arasında C.Ü.T.F. çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümüne başvuruda bulunup PEM tanısı alan 6-36 aylar arasındaki 28 hasta(14 kız, 14 erkek) ile aynı yaş gruplarından 8 raşitizmli(2 kız, 6 erkek) ve 25 sağlıklı(12 kız, 13 erkek) infant üzerinde yapıldı.

PEM olgularımızdan 19(%67.86)'u marasmuslu, 9(%32.14)'u marasmik-kwashiorkorlu olup, tüm olguların 22(%78.57)'si akut malnutrisyonlu, 6(%21.43)'sı kronik malnutrisyon zemininde akut atak geçirmekte olduğu tespit edildi.

PEM, raşitizm ve kontrol grubundaki tüm olguların kan örneklerinden serum Ca, P, AIP, Mg ve Zn değerleri elde edilerek karşılaştırıldı. Serum Ca ve P değerleri açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Serum Mg düzeyleri PEM ve raşitizm olgularında kontrol grubuna göre düşük bulundu($p<0.01$). PEM'de kontrol grubuna göre

serum Zn düzeyi düşük($p<0.05$), AIP düzeyi normal iken raşitizmde serum Zn düzeyi normal AIP düzeyi yüksek($p<0.05$) bulundu.

Her üç grubun el bilek radyografileri ve DEXA sonuçları karşılaştırıldı. PEM'li çocukların el bilek grafilerinde morfolojik açıdan anlamlı bir bulgu saptanmazken ($p>0.05$), raşitizmlili çocukların kemik yaşları ve kemik korteks kalınlığında anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). PEM'li ve raşitik grupların el bilek kemik mineral yoğunluğu DEXA ile incelendiğinde, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi($p<0.01$).

Sonuç olarak; radyolojik incelemeyle raşitizm olgularında kemik morfolojisine ait bulgular olmasına rağmen PEM'de gözlenmemiştir. Ancak KMD her iki grup olgularda kontrol grubuna göre azalmıştır. Malnutrisyonda azaldığı bilinen çinkonun kemik turnoverini azaltması kemiğin büyüme sürecini durdurarak morfolojik bulguların ortaya çıkmasını önlemektedir. AIP düzeylerinin malnutrisyonda düşük bulunması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Kemik mineralizasyonunun oluşması halen karmaşık bir mekanizma olmakla birlikte, her iki grup olgularda mineralizasyon azalmasını tespit etmemizin sebebi, PEM'de protein, vitamin ve eser elementler yanında raşitizmde olduğu gibi Ca ve D vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkan patolojiyle ilişkili olabilir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aydın A. Beslenme ve beslenme bozuklukları. Çocuk Sağlığı ve hastalıkları 1996;1:86-127.
2. Kurdoğlu G. Protein enerji malnutrisyonu. Pediatri. Neyzi O (ed), Ertuğrul İ (ed). Nobel kitabevi İstanbul 1993; 401-410.
3. Platt BS, RJC Stewaart. Transfer trabeculare in the bones of malnourished children. Brit j Nutr 1962;16:483.
4. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Itillman LS. Bone mineralization bone mineral metabolism in children with juvenile reumatoid arthritis. Arthrits-Rheum 1996 may; 39(5):746-57.
5. Yamaguchi M, Ehara Y. Effect of essential trace metal on bone metabolism in the femoral-metaphseal tissues of rats with skeletal unloading: Comparison with zinc-cheloting dipeptid. Calcif Tissue int 1996;59:27-32.
6. Greer F R. Epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. Acta Paediatr 1995;84:627-630.
7. Nishi Y. Zinc and growth. J Am Coll Nutr 1996; 15(4): 340-4.
8. Bhaskaram P, Hemelatha P. Zinc status of indian children. Indian J Med Res 1995 Nov;102:210-5.
9. Okano T. Effects of essential troce elements on bone turnover ... in relation to the osteophorosis. Nippan-Rinsho1996 Jan;54(1):148-54.
10. Junqueira CL, Carneiro J, Kiley RO. Basic Histology 1992:170-188.
11. Annemieke MB, Maria AJ de Ridder, Huibert AP Pols, Krenning EP, Sabine MPF de Muinck Keizer-Schrama. Bone mineral density in children andadolescents relation to puberty, calcium intake and physical activity. J of Clin Endocrin and Metabolism Copyright 1997;82(1): 57-62.

12. Soliman AT, Madina EH, Marsi MR. Radiological, biochemical, and hormonal changes in malnourished children with rachitic manifestations. *J. Trop Pediatr* 1996 feb;42(1):34-7.
13. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al; Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
14. Reddy V, Srikantia, SG: Serum alkaline phosphatase in malnourished children with rickets. *J Pediatr* 1967;71:595-7.
15. Jones PRM. and Dean RFA. The effects of kwashiorkor on the development of the bones of the hand. *J. Trop Pediatr* 1956;2:51-68.
16. Rencken ML, Murano R, Drinkwater BL, Chesnut III CH. In vitro comparability of dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) bone densitometers. *Calcif tissue int* 1991;48:245-248.
17. Adams P, Berridge ER. Effects of kwashiorkor on cortical and trabecular bone. *Arch Dis Childh* 1969;44:705-9.
18. Ceyhan M, Özalp İ. Protein-enerji malnutrisyonu ve Türkiye'deki durumu. *Katkı* 1985;6(2):89-104.
19. Koçoğlu G. Bebek ve emzikli anne beslenmesi. *Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi* 1992;1:6-9.
20. Tanzer F, Gümüşer C. A study of the growth of 200 newborn babies for a period of 6 months according to the type of nutrition. *Ann Trop Pediatr* 1989;9:54-58.
21. Oğuz A, Tanzer F, Gökalp A. Sivas yöresinde 1000 olguda malnutrisyon görülme oranı ve değişik metodlarla sınıflandırılması. *Doğa Bilim Dergisi*; 9(2):194-203.
22. Report of Hacettepe University. School of community Medicine. Ayyıldız matbaası 1975;8-9.

23. Özalp İ, Coşkun T. Protein-enerji malnutrisyonu. Çocuk sağlığı. (ed. Tunçbilek E), SSB Matbaası Ankara 1988:97-109.
24. Latham MC. Protein Energy Malnutrition. Human nutrition in Tropical Africa. (ed Latham MC) FAO. Roma 1970:113-139.
25. Wharton B. Protein-energy malnutrition. Problems and priorities. Acta Paediatr Scand Supp1991;374:5-14.
26. Suskind O, Murthy KK, Suskind RM. The malnourished child. (ed. Suskind RM; Lewinter L). Vevey Raven Press Ltd, Newyork 1990:1-21.
27. Tanzer F, Çağlar Y, Sağnak K, Cılıv G. Ocular findings and vitamin A levels in cases of malnutrition in the Sivas Region of Turkey. J Trop Pediatr1991;37:269.
28. Shorda B , Bhordani B. Serum zinc in PCM. Indian pediatr 1977;14:195– 196.
29. Tanzer F, Özalp İ, Plazma and leukocyte zinc and copper levels in patients with protein energy Malnutrition. J Trop Pediatr 1988;34: 307.
30. Caddel JL, Goddord DR. Studies in protein energy malnutrition 1. New Eng J Med 1967;276:533–40.
31. Ceyhan M, Gıneral F, Özalp İ. Malnutrisyon teşhisinde kullanılan biyokimyasal yöntemler. Katkı 1985;6(5): 377-387.
32. Hansen JDL, Buchanon N, Pettiford M. Protein Energy Malnutrition in textbook of pediatr nutrition. Mc Laren DS, Burman d (eds). Churchill-Livingstone-London 1982:114.
33. Waterlow JC. Note on the assesment and classification of protein – energy malnutrition in children. Lancet 1973;14:87–89..
34. Caddell JL, Goddard DR. Studies in protin energy malnutrition. I,II. N-Engl J Med 1967;276:533-540.

35. Waterlow JC, Crovioto J, Stephan JML. Protein malnutrition in man. *Adv protein Chem* 1982;19:131-238.
36. Kanowati AA, Haddad N, Mc Laren DS. Arm circumference as a public health index of protein calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr* 1976;15:223.
37. Kulkarni ML. Age independent anthropometric criteria in the assessment of PEM. *Am J Dis Child* 1988;142 (12):1268-1270.
38. Bourne GH (ed). *The Biochemistry and physiology of bone*. 2d ed. 4 vols. Academic Press 1971-1976.
39. Hancox NM. *Biology of Bone* Cambridge Univ. Press. 1972.
40. Kurdoğlu G, Soner G. Mineraller. *Pediatrici*. Neyzi O, Ertuğrul T(ed). 2. Baskı Nobel Kitabevi. İstanbul 1993;369-376.
41. Southart RN, Morris JD. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative dual energy x-ray absorptiometry(DEXA). *Radiology* 1991;179:735-738.
42. Yamaguchi M, Ehara Y, Ozaki K, Hoshi T. Simulated weightlessness and bone metabolism: decrease of alkaline phosphatase activity in the femoral diaphysis of rats. *Res Exp. Med* 1989;189:9-14.
43. Yamaguchi M, Ehara Y. Zinc decrease and bone metabolism in the femoral – metaphyseal tissues of rats with skeletal unloading. *Calcif Tissue* 1995;57:218–223.
44. Yamaguchi M, Yamaguchi R. Action of zinc on bone metabolism in rats: increases in alkaline phosphatase activity and DNA content. *Biochem Pharmacol* 1986;35:773-777.
45. Yamaguchi M, Oishi H, Suketa Y. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture. *Biochem Pharmacol* 1987;36:4007-4012.

46. Bishop NJ, Dehlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A; Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr* 1996 feb;85(2):230-6.
47. Tanzer (Çıkrık) F, Müftü Y, Tınaztepe K, Pınar T. Sıçanlarda deneysel D vitamini yetmezliğine bağlı raşitizmde histopatolojik incelemeler. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. Cilt 20(1);6–22.
48. Müftü Y, Çıkrık F, Tınaztepe K. Experimental vitamin D deficiency rats. *Monografias medicas*. Liade;12-15 March 1972(Barcelona):119.
49. Garn SM, Rohmann CG, Behar M, Viteri F, Guzman MA. Compact bone deficiency in protein-calorie malnutrition. *Science*1964;145:1444.
50. McLaren DS, Pellet RR, et al A: simply scoring system for classifying the severe forms of protein-calorie malnutrition in early childhood. *Lancet* 1967;533.
51. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC (eds). *Growth and development (Monthly vital statistics reports)*. 25(3):1, 1976. *Nelson Textbook of Pediatrics* 1992(III.):22–26.
52. Burtis AC(ed), Ashwood ER(ed). Determination of total protein(Biuret Method). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2 nd edition 1994;697-698.
53. Burtis AC(ed), Ashwood ER(ed). Determination of albumin with brom cresol purple. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2 nd edition 1994; 704-705.
54. Schranel P. Capability of different analytical techniques for trace element determination in biomedical samples. *Trace'89*. Yureğir GT (ed), Donna O(ed), Kayrın L(ed); Çukurova University Publishing Company1991:35-44.

55. Burtis AC(ed), Ashwood ER(ed). Determination of plazma zınc by atomic absorption spectrophotometry. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2 nd edition 1994;1333-1334.
56. Greulich W W, Pyle S I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, California : Stanford University press1950.
57. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Varyans analizleri. Biyoistatistik. Ankara, Çağ matbaası 1993;76-87.
58. Gürson CT. Historical introcluction. İn textbook of Pediatric Nutrition.. Mc Laren DS, Burman D (Eds). Living Stone C 1976;2.
59. An acount of the activities of the Etimesgut. Rural Health District Area 1970-1974. Report of Hacettepe Universty School of Community Medicine. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara 1975;8-9.
60. Tsang RC , Steichen JJ , Brown DR. Perinatal calcium homeostasis, neonatal hypocalcemia and bone demineralization. Clin perinatal 1977; 4 :385–392.
61. Greer FR , Greer MD , Seorcy E, et al. Bone mineral content and serum 25 – hidroxyvitamin D concentration in breastfed infants with and without supplemental vitamin D. J Pediatr 1981;98:696–701.
62. Tanzer F, Sunel S. Calcium, magnesium and phosphorus concentrations in human milk and in sera of nursing mothers and their infants during 26 weeks of lactation. Indian pediatr 1991;28:391-398.
63. Davies KM, Pearson PH, Huseman CA, Greger NG, Kimmel DK, Recker RR; Reduced bone mineral in patients with wating disorders bone1990; 11:143-147.

64. Berridge FR, Prior KM. The skeletal development of the children at the beginning end of the period of experimental feeding. *Spec Rep Ser med Res Coun(Lond)*1954;287:119.
65. Wienar JS, Thambipillai V. Skeletal maturation of West African negroes. *Amer J Phys Anthropol* 1952;10:407.
66. Mc Cance RA, Ford EHR, Brown WAB. Severe undernutrition in growing and adult animals. 7. Development of the skull, Jaws and teeth in pigs. *Br Nutr* 1961;15:75-84..
67. Schanler RJ, Burns PA; Abrams SA, Garza C. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatr Res* 1992;31:583-6.
68. Bishop NJ, King FJ, Lucas A. Bone mineralization in preterm infants after hospital discharge effect of a nutrient-enriched formula. *Arch Dis Child* 1993;68:573-8.
69. Leighton G, Clark ML. Milk consumption and growth of school-children: second preliminary report on tests to Scottish Board of Health. *Lancet* 1929;1:40-3.
70. Orr JB. Milk consumption and the growth of school-children. *Lancet* 1928;1:202-3.
71. Taneli B, Kültürsay N , Baser A, Hakerlerler H. Zinc copper and iron alterations in children with rickets. *Trace* 89. Yüreğir GT (ed), Donna O (ed), Kayrın L (ed); Çukurova University Publishing Company 1991:189-198.

72. Kılıç İ, Koçak G, Yalçın B. Büyüme geriliğinin sekonder nedenleri. *Katkı* 1994;5(15):394-399.
73. Shirivastava SP, Ray AK, Jama UK. Zinc supplementation in protein energy malnutrition indian. *Pediatr* 1993;30(6):779-82.
74. Duus BR. Fractures caused by epileptic seizures and epileptic osteomalacia. *Injury* 1986;17:31-3.
75. Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone* 1990; 11: 309-12.
76. Takeshita N, Seino Y, Ishida H, Seino Y, Tanaka H, et al. Increased circulating levels of γ -carboxyglutamic acid-containing protein and decreased bone mass in children on anticonvulsant therapy. *Calcif Tissue Int* 1989; 44 : 80-5.
77. Heaton FW. Effect of magnesium deficiency on plasma alkaline phosphatase activity. *Nature* 1965;207:1292.
78. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC (eds). Reference ranges for laboratory tests. 25 (3):1, 1976. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 1992(III.):1800-18.

Ek Tablo 1:PEM'li hastalara ait veriler.

O. say.	İsim	Dosya No:	Cins	Yaş (ay)	Boy (cm)	Ağ (gr)	Mc.Lare n	Waterlo w	Ka-Mc.L	T. Prot	Alb.	Ca	P	AIP	Mg	Zn	KMD(g/cm ³)				K. Yaşı	K. Kalınlığı
																	Dist-RU	Mid-RU	Proks-RU	Total		
1	AY	149561	E	6	62	5000	M	U	Şidd	7.7	3.7	8.6	4.3	656	1.7	34±3.7	0.164	0.193	0.205	0.189	6	0.5
2	TE	140373	E	6	65	5000	M	U	Orta	6.5	3.7	9.2	3.8	494	1.7	24±2.3	0.154	0.185	0.198	0.181	6	0.6
3	BA	152135	K	6	65	5000	MK	U	Hafif	4.0	2.1	10.2	3.2	205	1.6	23±0.7	0.162	0.185	0.183	0.177	6	0.8
4	MA	137006	K	6	50	3200	MK	US	Şidd	5.4	3.8	9.8	4.8	405	2.2	39±2.6	0.072	0.095	0.122	0.100	3	0.4
5	AT	134027	E	7	67	5700	M	U	Hafif	6.2	3.7	10.3	5.2	472	1.4	61±5.4	0.156	0.170	0.208	0.180	5	0.6
6	IP	140295	E	8	70	6000	M	U	Orta	6.5	4.3	9.9	3.3	338	1.9	61±1.1	0.010	0.010	0.042	0.042	6	0.7
7	FK	118726	E	8	68	6400	M	U	Hafif	6.2	4.6	9.4	5.9	457	1.9	26±4.5	0.157	0.177	0.191	0.175	6	1.0
8	SA	131861	E	8	60	4500	MK	US	Şidd	5.7	3.4	8.7	4.8	147	1.9	62±4.5	0.066	0.085	0.101	0.084	8	2.0
9	HK	164834	E	9	67	6000	MK	U	Şidd	5.4	3.3	9.9	6.0	516	1.4	67±3.3	0.117	0.152	0.221	0.165	6	0.5
10	BO	146490	E	9	70	7000	M	U	Orta	6.0	4.7	10.3	7.0	500	2.5	52±1.0	0.167	0.186	0.213	0.190	9	0.7
11	MA	146830	K	11	66	6700	M	US	Şidd	6.4	3.2	8.6	4.4	467	1.8	39±1.0	0.162	0.168	0.187	0.174	9	0.5
12	OK	139281	E	11	68	7000	MK	US	Şidd	3.0	1.4	10.4	4.1	722	1.2	58±1.1	0.111	0.166	0.188	0.154	9	0.7
13	IÇ	145908	K	12	70	7500	M	U	Orta	7.0	5.0	9.5	4.8	300	2.2	79±1.3	0.165	0.174	0.199	0.181	12	0.5
14	ŞO	140642	K	12	69	5000	M	U	Şidd	8.1	5.5	8.7	5.3	148	1.0	72±5.1	0.127	0.161	0.179	0.155	9	0.6
15	MK	121456	E	13	74	8500	MK	U	Hafif	4.0	2.2	8.4	3.0	155	1.4	36±1.0	0.155	0.200	0.224	0.193	13	0.6
16	YD	145948	K	14	76	8000	MK	U	Hafif	4.9	2.4	9.6	6.6	559	1.9	27±3.2	0.183	0.201	0.227	0.202	12	1.0
17	TÇ	152980	K	14	73	7500	M	U	Hafif	6.4	3.8	11.2	3.6	253	2.0	42±1.0	0.120	0.143	0.163	0.143	14	1.0
18	MK	128468	E	15	76	7800	MK	U	Orta	5.4	3.2	10.0	2.8	235	2.1	49±0.5	0.166	0.181	0.187	0.179	12	0.6
19	BY	31780	K	16	78	8000	M	U	Hafif	6.8	4.1	8.4	4.2	386	1.8	37±1.0	0.189	0.187	0.219	0.200	12	0.8
20	MK	148025	E	17	77	8500	M	U	Orta	6.9	3.8	9.9	4.3	264	0.7	38±4.0	0.183	0.191	0.219	0.199	6	0.5
21	NS	100786	K	18	80	8800	M	U	Orta	7.3	5.1	10.5	5.8	341	2.7	47±3.0	0.160	0.202	0.243	0.201	15	0.6
22	GY	112018	K	18	74	8000	M	U	Hafif	6.6	4.4	9.4	5.5	556	2.2	53±0.7	0.184	0.200	0.234	0.210	6	0.7
23	EO	105659	E	20	70	6800	MK	US	Şidd	5.4	3.4	8.9	3.4	315	1.8	13±4.0	0.195	0.214	0.248	0.223	18	0.8
24	DŞ	081143	K	24	83	10000	M	U	Orta	7.9	5.2	9.7	3.7	564	2.3	50±2.0	0.170	0.188	0.260	0.212	24	1.0
25	ÇA	131765	K	24	79	9000	M	U	Orta	6.2	4.0	10.2	4.5	361	1.9	59±1.0	0.166	0.164	0.233	0.203	24	0.8
26	KD	133627	K	26	81	9200	M	U	Orta	7.1	4.5	9.4	5.2	305	1.9	43±5.0	0.177	0.184	0.213	0.194	24	1.2
27	AC	136533	E	28	80	9200	M	U	Şidd	5.8	3.9	9.8	4.6	706	1.2	32±0.4	0.177	0.171	0.210	0.189	24	0.6
28	SC	090170	K	30	68	6000	M	US	Şidd	8.7	4.7	10.3	5.6	453	2.5	49±1.0	0.159	0.194	0.240	0.204	15	0.9

Ek Tablo 2: Raşızmit hastalardan elde edilen veriler

O.say.	İsim	Doşya No.	Cins	Yaş (ay)	Boy (cm)	Ağ(gr)	T. Protein	Alb.	Ca	P	AIP	Mg	Zn	BMD(g/cm ²)			K.Kalınlığı		
														Dist-RU	Mid-RU	Proks-RU			
														Total	K. Yaşı				
1	B Y	136523	E	5	57	5800	7.2	4.7	9.3	2.9	2950	2.1	58±0.7	0.110	0.110	0.133	0.120	3	0.4
2	O M	148717	E	6	60	6500	6.4	3.8	7.0	4.1	1650	1.2	40±2	0.181	0.210	0.236	0.209	3	0.6
3	E K	151160	E	9	70	8600	6.5	4.0	7.3	3.0	718	2.0	35±1	0.152	0.171	0.186	0.170	6	0.6
4	M I	144688	E	11	68	9000	6.7	4.2	6.2	4.3	1222	1.2	60±3	0.149	0.143	0.194	0.165	3	0.6
5	F K	149063	E	15	80	12000	6.4	4.2	8.2	2.0	1047	1.8	39±1	0.153	0.148	0.153	0.152	9	0.5
6	I T	118962	K	8	65	8400	6.6	4.5	9.2	5.1	1396	1.5	85±0.5	0.182	0.164	0.177	0.176	3	0.6
7	F Y	120132	E	7	54	7100	6.5	4.0	10.2	3.5	944	1.7	38±0.6	0.143	0.137	0.152	0.146	7	0.6
8	B A	120061	K	12	62	7000	6.4	4.2	10.3	4.4	847	1.8	50±1	0.196	0.211	0.242	0.221	8	0.8

Ek Tablo 3: Kontrol grubundan elde edilen veriler.

Osay.	İsim	Dosya No	Cins	Yaş (ay)	Boy (cm)	Ağırlık	T. Protein	Alb.	Ca	P	AIP	Mg	Zn	BMD (g/cm ³)				K. Yaşı	K.Katılığı
														Dist-RU	Mid-RU	Proks-RU	Total		
1	M K	138245	E	6	70	7500	6.3	4.3	8.3	3.2	542	2.6	61±0.5	0.180	0.220	0.246	0.217	6	0.9
2	A K	118738	K	6	60	6500	7.0	4.2	9.2	4.4	365	2.2	53±1.3	0.181	0.210	0.236	0.209	6	0.6
3	M D	141233	E	6	67	7500	7.5	4.9	10.0	5.0	591	2.1	57±0.9	0.159	0.180	0.204	0.182	6	0.6
4	B Ç	124843	K	7	72	10400	6.2	4.1	8.5	3.8	400	2.1	42±0.8	0.157	0.181	0.224	0.189	7	0.7
5	A K	134834	E	8	69	7600	7.0	3.9	9.9	6.0	440	2.4	51±0.4	0.167	0.180	0.199	0.183	6	0.8
6	E Y	155750	K	8	65	8000	6.4	3.8	8.9	4.0	599	2.1	90±0.3	0.137	0.166	0.176	0.160	8	0.5
7	F E	119973	E	8	74	8500	6.5	4.0	9.7	4.6	343	2.1	57±0.0	0.180	0.195	0.202	0.193	8	0.8
8	U B	153950	E	9	72	10000	7.2	4.8	10.1	4.3	585	2.2	58±1.3	0.235	0.207	0.210	0.222	9	1.8
9	Y A	151670	E	10	80	9600	7.0	4.2	10.2	6.2	470	1.9	47±2	0.209	0.213	0.232	0.220	8	0.7
10	S E	152334	K	10	65	8500	7.5	4.2	10.0	3.8	420	2.2	67±3.5	0.218	0.206	0.248	0.226	8	0.5
11	A Ö	152041	E	11	78	10000	5.8	3.7	11.2	3.9	551	1.8	60±0.2	0.184	0.209	0.223	0.207	9	1.0
12	S M	143997	E	12	75	11000	6.2	4.0	10.7	3.5	543	2.1	81±0.5	0.246	0.234	0.252	0.246	6	0.9
13	K A	156794	K	12	80	9000	5.9	3.7	9.6	3.7	410	2.1	48±0.9	0.212	0.204	0.222	0.214	12	0.5
14	B A	132244	K	14	75	9300	6.0	4.3	10.7	3.8	360	2.0	71±0.2	0.210	0.253	0.270	0.244	10	0.8
15	E Ç	142676	K	15	73	10500	7.4	4.4	10.6	4.4	380	2.2	84±3.1	0.180	0.203	0.242	0.212	15	0.8
16	D D	143074	K	16	76	9600	6.9	4.2	9.0	5.1	510	2.2	84±3.1	0.161	0.236	0.270	0.221	16	1.0
17	M A	139963	K	17	75	11000	5.7	3.2	10.6	3.2	390	2.0	41±3.3	0.226	0.224	0.243	0.232	17	0.8
18	İ A	134979	E	19	84	11000	6.2	4.3	9.1	4.2	410	2.2	43±1.7	0.217	0.244	0.284	0.251	18	1.0
19	H T	114625	K	20	84	11500	5.8	3.5	11.2	4.4	448	2.1	44±0.3	0.189	0.245	0.308	0.248	18	0.9
20	T D	143406	E	20	80	13000	7.6	4.8	10.5	4.3	300	1.8	57±0.1	0.235	0.239	0.289	0.257	20	1.0
21	S O	215007	E	20	65	11000	6.1	4.3	9.7	3.4	234	1.9	46±1	0.226	0.253	0.302	0.263	20	0.8
22	L A	153277	E	24	85	12000	5.9	3.8	9.5	3.4	385	1.7	70±1.3	0.223	0.217	0.265	0.236	24	1.0
23	B A	153611	K	25	85	13000	6.3	4.2	8.8	3.7	510	1.7	46±1	0.210	0.235	0.277	0.246	24	0.8
24	S Ç	034565	K	33	92	14000	5.6	4.0	10.0	5.4	350	2.1	93±4.5	0.199	0.213	0.241	0.219	32	1.2
25	F Ç	211420	E	36	93	14500	6.6	4.2	9.1	4.2	413	2.0	81±2.7	0.247	0.278	0.317	0.282	36	1.4