



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

**SGA'LI BEBEKLERDE KANTİTATİF USG İLE
BELİRLENEN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferhat VATANKULU

KAYSERİ-2012



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

SGA'LI BEBEKLERDE KANTİTATİF USG İLE
BELİRLENEN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERHAT VATANKULU

Danışman
PROF. DR. MUSTAFA KENDİRCİ

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sürekli yanı başımızda olup bizleri bir an için yalnız bırakmayan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK, Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR, Prof. Dr. Selim Kurtoğlu, Prof. Dr. Duran ASLAN, Prof. Dr. Hakan POYRAZOĞLU, Doç. Dr. Musa KARAKÜKCÜ ve diğer hocalarımın hepsine bana olan tüm katkıları, destekleri ve iyi niyetleri için sonsuz teşekkür ederim.

Tez süresince tüm aşamalarda yardımlarını esirgemeyen; gösterdiği sabır ve emek için minnettar olduğum değerli hocam Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ'ye çok teşekkür ederim.

Tezin istatistik ve yazım aşamalarında her an yanımda olan Dr. Mustafa DURAN ve hayatımın her anında olduğu gibi bu sıkıntılı sürecimde de beni yalnız bırakmayan, her aşamada desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili ağabeyim Dr. Mehmet Akif VATANKULU'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her iyi ve kötü anımda yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Serkan Fazlı ÇELİK, Dr. Alper ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız sevgili doktor arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere, postalara ve kliniğin diğer personeline teşekkür ederim.

Bugüne kadar attığım her adımda yanımda olan, maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen, bütün sıkıntılarımı paylaşan, bana güç veren anne ve babama, canım ağabeylerime ve eşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PREMATÜRİTE VE SGA	3
2.1.1 Prematürite	4
2.1.2. SGA	5
2.1.2.1 İnsidans	6
2.1.2.2 Etiyoloji	6
2.2 KEMİK YAPI VE FONKSİYONU	11
2.2.1 Kemik Biyolojisi	11
2.2.2 Kemik Metabolizması	13
2.3. KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI	13
2.3.1 Kalsiyum Metabolizması	13
2.3.2 Fosfor Metabolizması	14
2.3.3 Magnezyum Metabolizması	15
2.3.4 D Vitamin Metabolizması	15
2.4. PREMATÜRE OSTEOPENİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.5. KEMİK MİNERALİZASYONUNUN BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLERİ	18
2.5.1. Kemik Yapım Parametreleri	18
2.5.1.1. Alkalen Fosfataz	18

2.5.1.2.Osteokalsin.....	18
2.5.1.3.TİP1 Prokollojenin Karboksiterminal Propeptiti ve Aminoterminal.....	19
2.5.2. Kemik Yıkım Parametreleri.....	19
2.5.2.1. Hidroksiprolin.....	19
2.5.2.2. Çapraz Bağlı Kollajen Telopeptidleri.....	19
2.5.2.3. Tartarat'a Dirençli Asit Fosfataz (TRAP).....	20
2.5.2.4. Pridinyum Çapraz Bağları.....	20
2.6. ANNE ve BEBEKTE KALSİYUM ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI.....	21
2.6.1.Gebelikte Kemik Mineral Dengesi.....	21
2.6.2.Fetusta Kemik Mineral Dengesi.....	22
2.6.3. Yenidoğanda Kalsiyumun Emilim Mekanizması.....	22
2.6.4. Fetal Mineral Geçişini Etkileyen Faktörler.....	23
2.6.4.1.Doğum mevsimi ve annenin D vitamini dengesi.....	23
2.6.4.2. İntrauterin Büyüme Geriliği.....	23
2.6.4.3.Tip 1 Diyabetli Anne Bebekleri.....	24
2.6.4.4.Annenin Alkol, Sigara ve Kafein Alımı.....	24
2.6.4.5. Annenin Ca Desteği veya Gebelikte Magnezyum Sülfat Tedavisi.....	24
2.6.4.6. Maternal Beslenme, Yaşam Şekli ve Neonatal Kemik Mineral İçeriği.....	24
2.7. BEBEKLERİN FİZYOLOJİK OSTEOPOROZU.....	25
2.8. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	26
2.8.1.DXA.....	27
2.8.2.Kantitatif Ultrasonografi.....	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	31
3.1. HASTA GRUBU.....	31
3.2. KONTROL GRUBU.....	31
3.3. KAN VE İDRAR ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	32
3.4. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ.....	32
3.4.1. Serumda kalsiyum, magnezyum, fosfor ve ALP ölçümü.....	32

3.4.2. İdrarda Pridinolin ve Deoksipridinolin ölçümü	32
3.5. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU	33
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	57
TEZ ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

1,25OHD	: 1,25 Dihidroksi D vitamini
25OHD	: 25 Hidroksi D vitamini
AGA	:Aproprate for Gestational Age
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ca	: Kalsiyum
ÇÇDDA	: Çok Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
D vit	: D vitamini
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DPA	: Dual Photon Absorptiometri
Dpr	: Deoksipridinolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometri
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HP	: Hidroksiprolin
HPLC	: Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
ICTP	: Tip 1 Kollajen Karboksiterminal Telopeptid
IUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
K-ALP	: Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
Mg	: Magnezyum
OK	: Osteokalsin

P	: Fosfor
P3NP	: Tip III prokollajen Aminoterminal Propeptidi
Pİ	: Pondural İndeks
PICP	: Tip I Prokollajen Karboksiterminal Propeptidi
PINP	: Tip 1 Prokollajen Aminoterminal Propeptidi
Pr	: Pridinolin
PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
SGA	:Small for Gestational Age
SOS	: Kemik Ses Hızı
SPA	: Single Photon Absorptiometri
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
USG	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Prematurite nedenleri	4
Tablo 2.2. İntrauterin büyüme geriliğine neden olan faktörler	9
Tablo 2.3. Asimetrik veya simetrik SGA için bazı risk faktörleri	10
Tablo 2.4. SGA Yenidoğanların Problemleri	10
Tablo 2.5. Prematüre osteopenisi riskini artıran faktörler	17
Tablo 4.1. SGA ve AGA gruplarındaki bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımı...	35
Tablo 4.2. SGA ve AGA gruplarında ikiz bebek ve cinsiyet ilişkisi	36
Tablo 4.3. SGA ve AGA gruplarının ağırlık, boy ve baş çevresi dağılımı	36
Tablo 4.4. SGA ve AGA grubundaki bebeklerinin SOS ve Z skorları ile biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Simetrik SGA ve asimetrik SGA bebeklerinin SOS ve Z skorları ile biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı	28
Şekil 3.1. HPLC cihazında elde edilen Pr ve Dpr pikleri	33
Şekil 3.2. Sunlight Omnisense Premier ile bebekte kemik SOS ölçümü.....	34
Şekil 4.1. Gestasyon haftası ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon	38
Şekil 4.2. Kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon	38
Şekil 4.3. Alkalen fosfataz ve fosfor düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon	39
Şekil 4.4. Pridinolin ve Deoksipridinolin düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon	39

**SGA'LI BEBEKLERDE KANTİTATİF USG İLE BELİRLENEN KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Prematüre osteopenisi yenidoğan bebeklerde görülebilen önemli sorunlardan biridir. SGA'lı bebeklerde osteopeni gelişimi ile alakalı çalışma azdır. Bu çalışmada SGA'lı bebeklerde kantitatif USG ve biyokimyasal parametreler ile osteopeni durumunun araştırılması ve bu değerlerin AGA bebeklerle karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Metot: Haziran 2010 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında 34-42 haftalık doğan 64 SGA'lı ve 46 AGA'lı bebek çalışmaya dahil edildi. Bilinen bir kemik hastalığı, önemli bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Doğumdan sonraki ilk haftası içerisinde bebeklerden kan örnekleri alınarak serum Ca, P ve Mg düzeyleri, ALP aktivitesi ve idrar örnekleri alınarak idrarda Pr ve Dpr atılımları kreatinine oranlanarak ölçüldü. Ayrıca kantitatif USG ile tibia üzerinden kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Değerler SPSS 16 istatistik programı ile analiz edildi.

Sonuçlar: SGA'lı ve AGA'lı bebeklerde sıra ile ortalama serum Ca'u $9,2 \pm 0,8$ ve $9,2 \pm 0,8$ mg/dl; P'u $5,8 \pm 1,2$ ve $6,0 \pm 1,0$ mg/dl; Mg'u $0,9 \pm 0,2$ ve $0,9 \pm 0,2$ mg/dl; ortanca ALP aktivitesi 168 (83-497) ve 164 (78-341) U/L idi; iki grup istatistiksel olarak benzer bulundu. SGA'lı ve AGA'lı bebeklerde idrarda Pr atılımları sıra ile 28.1 ± 12.2 ve 32.5 ± 14.8 nmol/mmol kre, ($p=0.953$) ve DPr atılımları sırayla 6.5 (0.9-17.2) ve 5.5 (0.8-26) nmol/mmol kre, ($p= 0.862$) olarak bulundu. Kantitatif USG ile tibiadan ölçülen SOS değerleri SGA'lı ve AGA'lı bebeklerde sırayla 3100 (2824-3783) ve 3053 (2865-3242) m/sn ($p = 0.607$) olarak ölçüldü. Bu değerler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Simetrik ve asimetric SGA'lı bebekler arasında yapılan karşılaştırmada da bu değerler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan korelasyon analizinde tüm bebekler için SOS değerleri ile P değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p = 0.023$).

Sonuç: Bu çalışmamızda SGA'lı ve AGA'lı bebeklerin kemik yapım ve yıkımıyla ilişkili kan ve idrar parametreleri ve kantitatif kemik USG sonuçları karşılaştırıldığında osteopeni açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Kantitatif kemik USG osteopeni taramasında güvenle kullanılabilen non-invaziv ve ucuz bir yöntem olabilir.

Key-words: SGA'lı bebek, yenidoğan osteopenisi, kantitatif kemik USG, pridinolin, deoksipridinolin

**COMPARISON OF BONE MINERAL DENSITY DETERMINED BY
QUANTITATIVE ULTRASOUND WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS IN
SGA INFANTS
ABSTRACT**

Aim: Premature osteopenia is an important problem in newborns. Little is known about osteopenia in infants with SGA. The aim of this study was to investigate the osteopenia in infants with SGA measured by quantitative USG and biochemical parameters to compare these values in infants with AGA.

Methods: Between June 2010 and August 2011, 64 infants with SGA and 46 infants with AGA born between 34-42 weeks included to the study. Patients with bone diseases or systemic diseases excluded from the study. Blood samples were taken from the infants within the first week after delivery to measure Ca^{+2} , P^{+3} , Mg^{+2} and ALP; urinary Pr and Dpr excretion/ creatinin ratios were calculated from the urine samples. Also bone mineral density was measured from tibia with quantitative USG. Values were evaluated with SPSS 16 software.

Results: Serum levels of Ca^{+2} , P^{+3} and Mg^{+2} , and activities of alkaline phosphatase were similar in infants with SGA and AGA. Urinary Pr clearance was also not different. Median SOS values measured on tibia in infants with SGA and AGA were 3100 (2824-3783) vs 3053 (2865-3242) m/sec ($p = 0.607$) respectively. There was no difference between two groups. There was also no difference for these values when compared between infants with symmetric and asymmetric SGA.

Conclusion: The main finding of this study was that there were no difference for bone mineral density measured by quantitative USG between infants with SGA and AGA; blood and urinary biochemical parameters for bone destruction and production. Quantitative bone USG may be an inexpensive and reliable method to scan BMD in infants with SGA and AGA.

Key-words: Infants with SGA, neonatal osteopenia, pyridinoline, deoxypyridinoline, quantitative bone USG

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Normal bir gebelik süreci, bebeğin çeşitli patolojik çevresel uyarılardan etkilenmeden annenin son adet tarihinden itibaren 38-42 hafta arasında rahim içerisindeki süresini doldurması ve yeterli kilo artışının oluşması ile sağlanır. Matür ya da miadında doğan yeni doğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Gebeliğin 38. haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır (1). Gestasyon yaşına göre küçük bebek(SGA); gebelik haftasına göre doğum ağırlığının ve/veya boyunun, belirlenmiş referans toplum verilerine göre 2 standard deviasyon (<2SD) altında kalması olarak tanımlanmaktadır (2). Düşük doğum ağırlığı ile doğan bu bebekler birçok sorun ile karşı karşıyadırlar. Özellikle prematüre bebekler; respiratuar distres sendromu, kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama gibi mortalitesi yüksek hastalıkların yanında kalsiyum ve fosfor dengesi ile ilişkili olarak da prematüre osteopenisi açısından yüksek risk altındadırlar (1). Yenidoğan osteopenisi genel olarak premature bebeklerde görülebilen bir sorun olmakla beraber yapılan kısıtlı sayıda çalışmada SGA'lı bebeklerinde osteopeni açısından risk altında bulunduğunu göstermektedir (3,4).

Yenidoğan bebeklerde görülen osteopeni; asemptomatik olabileceği gibi, kilo alımında azalma ve büyüme geriliği, raşitizm, kırıklar, ağrı, solunum güçlükleri ve kafa şekil bozuklukları şeklinde karşımıza çıkabilir (5). Bu nedenle yenidoğan bebeklerde risk faktörlerini göz önüne alarak osteopeniyi araştırmak ve bu komplikasyonları önlemek için erken zamanda tedaviye başlamak çok önemlidir.

Neonatal osteopeni tanısını koymak zordur çünkü osteopeniyi değerlendirebilmek için rutine girmiş bir test yoktur. Kemik yapım ve yıkım parametrelerinin ölçülmesi ile

yapılabilecek değerlendirmelerin kullanım alanı kısıtlıdır. Düşük serum fosfat(P) ile birlikte yüksek alkale fosfataz(ALP) sensitiftir ancak bunlar serum kalsiyum(Ca) ve idrar P atılımı gibi kemik mineralizasyonu ile zayıf ilişkilidir (6).

Kemik döngüsüne ait bozuklukların saptanmasında pratik, invaziv olmayan ve özgül ölçüm metotları geliştirmeye yönelik çalışmalar sürmektedir. Neonatal osteopeninin tanısında kantitatif ultrasonografi (USG) yeni bir metottur. Kantitatif USG kemik sağlığının değerlendirilmesi için ilk kez 1984 yılında, düşük maliyetli, iyonize olmayan ve taşınabilir bir metot olarak geliştirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar da yenidoğanlarda Kemik mineral yoğunluğunun(KMY) saptanmasında başarılı bir metot olduğunu göstermiştir (7).

SGA'nın önlenebilir komplikasyonlarından olan osteopeninin, teknolojik gelişmeler ile erken tanı ve tedavisi mümkün olabilir. SGA'lı bebeklerde gelişen osteopeni, günümüzde hala etiyoloji, tanı ve tedavi açısından netlik kazanmamış, farklı fikir ve tartışmaların olduğu bir konudur. Bu çalışmada 34-42 hafta arasında doğan SGA ve SGA olmayan bebeklerde, kantitatif USG ile kemik mineral yoğunluğu ölçülerek ve biyokimyasal parametrelerden serum Ca, P, Magnezyum(Mg), ALP aktivitesi, idrar piridinolin(Pr) ve Deoksihidrolin (Dpr) atılımı ölçülerek osteopeni araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PREMATÜRİTE VE SGA

Büyüme ve gelişmesini tamamlayamadan doğan bebeklerin sınıflandırılmasında 20.yüzyılın başlarına kadar doğan birçok küçük yeni doğan normal uzunluktaki bir gebeliğin ürünü olarak tanımlanmaktayken, Ylppo 1919 yılında doğum ağırlığı 2500 gramın altında doğan tüm bebeklere ‘prematüre’ denilmesini önermiş ve 1961 yılına kadar bu öneri kabul görmüştür (8). 1961 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 37 tamamlanmış haftadan önce veya 37 hafta + 6 günden önce doğan (259 günden küçük) bebekler için preterm terimi kullanılmaya başlandı. 38 haftadan 1 gün almış ve 42. haftayı tamamlamış (260 – 294 gün) bebekler term kabul edildi. 42 tamamlanmış haftadan sonra doğan bebekler (294 günden büyük) postterm olarak isimlendirildi (1).

1963’te Lubchenko ve ark. yeni doğan bebeğin, belirli bir gebelik haftasına göre beklenen fetüs boyutunun ve gebelik yaşı ile doğum ağırlıklarının karşılaştırmalarını yayınlamışlardır (9). 1967 yılında Battaglia ve Lubchenko intrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gebelik haftasına göre uygun seyretmediğinde ölüm dahil yüksek morbilite ve mortaliteye sebep olduğu görüşünü ortaya koymuşlar, gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olanları gebelik haftası için küçük bebekler olarak tanımlamışlardır (10,11).

2.1.1 Prematürite

Normal bir gebelik süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süre olup normalde 40 haftadır, ancak 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Matür ya da miadında doğan yeni doğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Gebeliğin 38. haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır (1). DSÖ'nün tanımına göre; son adet tarihinden itibaren 37 gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara "prematüre doğum" adı verilmektedir. Prematüre bebekler gebelik haftası ve doğum kilosuna göre sınıflandırılmıştır. Gebelik haftasına göre, 36 hafta ve üzerinde olanlara sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24-31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilmektedir. Doğum kilosuna göre ise 2500 - 1501 gr arası doğanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 -1001 gr arası doğanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gr ve altında doğanlar ise çok çok düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) prematüre olarak adlandırılmaktadır (1,12). Prematürite nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Prematurite nedenleri (13)

Fetal	Fetal distres Çoğul gebelik Non immun hidrops Eritroblastosis
Plasental	Plasental yetmezlik Plasenta previa Abruptio plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalisi Serviks yetersizliği
Maternal	Preeklampsi Kronik hastalık (Siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalıkları) Enfeksiyon (Listeria monositogenez, grup B streptokoklar, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel vajinosis, korioamnionit)
Diğer	Erken membran rüptürü Polihidramnion İatrojenik

Prematüre bebekler birçok sorun ile karşı karşıyadır. Respiratuar distres sendromu, kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, patent ductus arteriosus, prematüre apnesi, asfiksi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, hipotermi, enfeksiyonlar, sıvı ve elektrolit dengesi bozuklukları, kalsiyum ve fosfor dengesi ile ilişkili olarak da prematüre osteopenisi açısından risk altındadırlar (1).

2.1.2. SGA

Gebelik yaşına uygun olarak büyüme ve gelişme gösteremeyen bebekler için çok terim söz konusudur. Fetal malnütre bebek, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek bu terimlerden bazılarıdır. Bunların farklı veya benzer etiyolojik faktörlerle oluşabildikleri ancak farklı durumları ifade ettikleri gösterilmiştir (14). Gebeliğin 37.haftasından önce doğan her bebek prematüre olarak tanımlanır. Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 gr altında doğan bebekler ise düşük doğum ağırlığı (DDA) olarak kabul edilir (15).

SGA tanımı konusunda fikir birliği yoktur. İdeal SGA tanımlaması genetik büyüme potansiyeline erişmemiş, artmış morbidite ve mortalite riskine sahip bebekleri kapsamalı, genetik büyüme potansiyelini yakalamasına karşın küçük olan ve morbidite ve mortalite riski taşımayan bebekleri kapsamamalıdır (16).

SGA ve IUGR terimleri genel olarak eş anlamlı kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade ederler. Sağlıklı bir fetüs genetik olarak belirlenen hedef somatik büyüme ve fonksiyonel olgunlaşmasına tam olarak ulaşırken, herhangi bir risk faktörü varlığında fetüs hedef büyümeye ulaşmaz. Maternal, plental ve fetal anormal faktörlerin tek veya kombine olarak varlığında büyüme ve gelişme olumsuz etkilenir. Bu bebekler IUGR olarak tanımlanır. SGA ifadesi ile büyüme eğrilerine göre gebelik haftasına uygun doğum ağırlığının 10. persantilin altında kaldığı durumlar anlaşılır. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yeni doğan beraberinde IUGR olabilirken SGA olmayabilir (17).

Gebelik haftasına göre canlı yeni doğan 10. persantilin altında doğarsa SGA, 10. ve 90. persantiller arasında doğarsa AGA ve 90. persantilin üstünde doğarsa LGA yeni doğan olarak ifade edilir. Gebeliğin 40. haftasında 1700 gr doğan bir yeni doğan SGA bebek, 33. gebelik haftasında 1700 gr doğan ise preterm ve AGA olarak tanımlanır. İki bebeğin de doğum kiloları aynı olmalarına rağmen, sorunları ve bakımları farklılık gösterir (11,12).

Sonuç olarak IUGR, fetüsün büyüme potansiyelini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyüme paterninin olması gerekenden daha düşük kalması olarak tanımlanabilir (21). SGA ise bebeğin kilosunun gebelik yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında (-2SD, <10. persantil) kalmasıdır (9,11). Bununla birlikte genel olarak Lubchenco İ.U. büyüme eğrisinde doğum ağırlığı, gebelik haftasına uyan 10. persantil ağırlık değeri altındakiler SGA bebek olarak tanımlanmaktadır (11,18).

2.1.2.1 İnsidans

Dünyada yılda 20 milyondan fazla 2500 gr altında bebek doğmaktadır. Bu bebeklerin % 30-40'ını 37-42. gebelik haftası arasında olan term bebekler oluşturmaktadır. Bu bebekler iyi gelişim gösteremeyen SGA bebeklerdir (9,15,18). Hollanda'da yapılan bir çalışmada 37. gebelik haftasını tamamlamış 2991 canlı doğan bebeğin %12,5'i SGA'dır (19). İngiltere'de tüm canlı doğumların % 7'si DDA iken 1/3'ü SGA'dır. Malnütrisyonun yaygın olduğu az gelişmiş ülkelerde tüm canlı doğumların % 50'si DDA iken bunların 2/3'ünün SGA olduğu tahmin edilmektedir (20).

Ülkemizdeki yapılan çalışmalarda SGA oranları % 8,9-14,7 arasında bildirilmiştir (21). 1994 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada SGA insidansı % 7.63 olarak bildirilmiştir (22).

Prematüre bebekte yenidoğan mortalite hızı yüksek olmasına karşılık SGA bebeklerde prenatal mortalite hızı artmıştır. Aynı ağırlıktaki AGA bebekle kıyaslandığında SGA bebekte neonatal ölüm hızı daha azdır. SGA bebekteki mortalitenin en büyük sebebi asfiksi olup yaşayan SGA bebekler ilerleyen dönemde birçok sorunla karşılaşmaktadır. Hem büyümeyi yakalama şansları düşük hem de nörolojik gelişim açısından yaşitlarına göre geri kalabilme şanssızlığı ile karşı karşıya kalmaktadırlar (11).

2.1.2.2 Etiyoloji

SGA nedenleri fetal, maternal ve plasental olarak sınıflandırılabilir. Fetal nedenler intrinsek, plasental ve maternal nedenler ve ekstrinsek nedenler olarak da adlandırılır (1). Prematür doğum veya IUGR' ne yol açan maternal faktörler; düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi, antenatal bakım yokluğu, anne yaşının 16 'dan küçük ya da 35' ten büyük olması, önceki gebelik ile arasındaki sürenin kısa olması, sigara, alkol veya bağımlılık yapan ilaç kullanımı, fiziksel ve psikolojik stresler, evlilik dışı gebelik, gebelik öncesi anne ağırlığının (45 kg altında) düşük olması, gebelikte kilo alımının az

(4,5 kg den az) olması şeklinde sıralanabilir. Bunun yanında düşük doğum ağırlığıyla ilgili sosyodemografik değişkenlere ek olarak, preterm doğumun özgül tıbbi nedenleri de bulunur (15).

Uteroplental kan akımının azalması sonucu, fetusa giden besin maddesi miktarının azalması, SGA'nın en önemli sebebidir. Eklampsi, preeklampsi, diyabete bağlı vaskülopati gibi maternal vasküler nedenler, bozulmuş fetal büyüme ile birliktelik göstermektedir (13).

Annede kronik hastalık hikayesi, kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, hemoglobinopatiler, ciddi kronik anemi ve siyanotik kalp hastalığı varlığı SGA riskini artırır. Pregestasyonel diabet, vasküler bozulma ve anomali riskinin artışı ile karakterizedir. Kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE), SGA olgularında en sık rastlanan gebelik sorununu oluşturmaktadır. Aktif dönem için SGA görülme sıklığı %65 iken, latent dönem için % 23 olarak tespit edilmiştir (23).

Annenin yetersiz beslenmesinin fetal gelişmeyi etkileyebileceği konusu henüz netlik kazanmamıştır. Günlük 1500 kalorinin altında beslenen gebeliklerde bile doğum ağırlığının anlamlı etkilenmediği görülmüştür. Uzun süreli maternal açlık, demir ve çinko yetersizliği ile SGA arasında ilişki olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur (23).

SGA'nın fizyolojik nedenleri arasında anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri, anne gebelik yaşı büyümeye ve büyüme hızına etki eden faktörler olarak en başta gelen etkenlerdir. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ilişki içerisindedir (24).

Sigara büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunulabilir olan nedenidir. Doza bağımlı bir ilişki söz konusudur. Fazla içenlerde içmeyenlere oranla ortalama 458 gr daha düşük doğum kilosu, pasif içicilerde ortalama 192 g daha düşük doğum kilosu saptanmıştır (25).

Anomalisi olmayan fetusta SGA'nın en sık nedeni plasentanın bozulmuş yapısı ya da perfüzyonudur. Çoğul gebeliklerde de rölatif olarak her bir fetusa düşen plasental volüm

azaldığından, sıklıkla SGA gelişimi söz konusu olmaktadır. Buna göre ikiz gebeliklerin SGA gelişme riski % 17,5 olarak bildirilmiştir. Plasenta previa olgularında, plasentanın alt yerleşimi nedeni ile fetoplental beslenmede yetersizliğe bağlı olarak kanama olmaksızın SGA gelişebileceği bilinmektedir (26).

Fetal büyüme ve gelişmenin azaldığı tüm olgular değerlendirildiğinde infeksiyonlar ancak % 5-10' da etken olarak görülmektedir. İnfeksiyöz ajanlar, fetal gelişmenin erken safhasındaki hiperplazi evresini bozarak fetusta büyüme ve gelişme geriliğine neden olurlar ve bu, fetus açısından daha kötü bir prognozu işaret eder (23). İlk trimesterde geçirilen infeksiyonlar simetrik SGA gelişimine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar. Bu infeksiyonlardan en sık rastlanılan TORCH grubu infeksiyonlardır. 3. trimesterde geçirilen fetal infeksiyonlarda ise malformasyon ve SGA gelişimi beklenmemektedir (27). Rubella ve sitomegalovirus, herpes simpleks, toksoplazmozis, konjenital sifilis, malarya, chagas hastalığı ve diğer bakteriyel infeksiyonlar fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen infeksiyonların başında gelirler. Konjenital rubella infeksiyonlu fetusların % 60' ında 10. persantilin altında gelişme tespit edilmektedir. Sitomegalovirüs direkt sitoliz ve fonksiyonel hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin de fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu bildirilmiştir. Paradoks bir şekilde sifilis vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve boyut olarak artmıştır. Toksoplazmozis fetal büyümenin tehlikeye girdiği en sık görülen protozoa infeksiyonudur, fakat konjenital malarya da aynı sonucu oluşturabilir (23). SGA nedenleri aşağıda Tablo 2.2' de sunulmuştur.

Bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi, büyüme ve gelişme geriliğinin zamanlaması hakkında fikir verebilir. Buna göre iki ayrı tip İUBG tanımlanabilir. Simetrik tip SGA'da ağırlık, baş çevresi, boy orantılı olarak küçük kalmış ve fetal büyüme gelişme hücresel hiperplazinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Başka bir neden olmaksızın yapısal etiyolojiye bağlı olanlarda vücudun orantılı olarak küçük olması dışında özellik yoktur. Tüm SGA bebeklerin % 20-30' u bu gruba girer. Asimetrik tipte ise boy ve baş çevresi korunurken ağırlık, gebelik yaşına göre düşüktür. Gebeliğin son trimesteri; hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde, özellikle uteroplental nedenlerle fetusun beslenmesinin bozulması asimetrik büyüme gelişme geriliğine neden olur. Gebeliğin 32. haftasından sonra ortaya çıkan SGA' nın en sık

sebebi, hafif veya orta derecede uteroplasental yetmezlik gelişimidir. Beyin büyümesi korunurken adrenal, deri altı yağ dokusu, retiküloendotelyal sistem, karaciğer büyümesi ve glikojen depolanması geri kalır. SGA' ların % 70-80' i bu grupta yer alır (1, 11, 12).

Tablo 2.2. İntrauterin büyüme geriliğine neden olan faktörler (15,27)

Fetal faktörler	Karyotip anomalileri (Trizomi 21, trizomi 18 vs.) Diğer kromozom anomalileri (otozomal delesyonlar, ring kromozomlar vs.) Konjenit al anomaliler (Potter sendromu, kardiyak malformasyonlar vs.) Genetik hastalıklar (Akondroplazi, Bloom sendromu vs.)
Maternal faktörler	Tıbbi durumlar (Hipertansiyon, renal hastalıklar, diyabet vs.) Beslenme durumu (gebelik öncesi düşük kilo, gebelikte yetersiz kilo alımı) İnfeksiyonlar (Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs vs.) Madde kullanımı (Sigara, alkol, uyuşturucu, ilaçlar vs.)
Plasenta ve rahim ile ilgili faktörler	Yetersiz uteroplasental perfüzyon Plasenta ile ilgili önemli anomaliler Plasenta previa Ablatio plasenta Aşağı yerleşimli plasenta
Demografik faktörler	Annenin yaşı Annenin boyu ve kilosu Doğum sayısı Daha önce SGA doğum öyküsü Ebeveynlerin irksal özellikleri
Diğer	Çoğul gebelik

Anormal büyümeyi tanımlamada persantil eğrileri dışında kullanılan bir diğer parametre de ponderal indekstir (PI). Bu indeks, vücut ağırlığı/boy³ (g/cm³) olarak hesaplanır ve boya göre ağırlığı değerlendirerek büyümenin orantılı ya da orantısız olduğunu belirler. Term sağlıklı yenidoğanlarda PI değeri 2.32 veya üstünde, asimetric büyüme geriliğinde ise 2.32' nin altındadır (1,11). Tablo 2.3'de asimetric ve simetric SGA ya neden olabilecek nedenler sunulmuştur.

Tablo 2.3. Asimetrik veya simetrik SGA için bazı risk faktörleri (1,12,28)

Asimetrik SGA	Sigara kullanımı Plasenta yetmezliği (gebeliğe bağlı hipertansiyon veya maternal vasküler kaynaklı hastalık) Annenin 35 yaşından büyük olması Gebelikte yetersiz kilo alımı Çoğul gebelik
Simetrik SGA	Kromozom anomalileri İntrauterin viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi) Annenin uyuşturucu kullanması

SGA yenidoğanlar prenatal ve postnatal dönemde birçok sorun açısından risk altındadırlar. Tablo 2.4’de ise SGA yenidoğanların sorunları sunulmuştur (11,12,15). SGA bebeklerde kemik mineralizasyonunda da bozukluklar oluşabileceği gösterilmiştir (3).

Tablo 2.4. SGA Yenidoğanların Problemleri

Problemler	Patogenez
İntrauterin fetal ölüm	Hipoksi, asidoz, enfeksiyon, ölümcül anomali
Perinatal asfiksi	Uteroplasental perfüzyonda azalma, kronik fetal hipoksi ve asidoz, mekonyum aspirasyon sendromu
Hipoglisemi	Yetersiz glikojen deposu, yetersiz glukoneogenez, hiperinsülinizm, hipoksi, hipotermi nedeniyle artmış glukoz gereksinimi
Polisitemi-Hiperviskozite	Fetal hipoksi ile eritropoetin üretiminde artış
Azalmış oksijen kapasitesi ve Hipotermi	Hipoksi, hipoglisemi, azalmış deri altı yağ dokusu, ısı regülasyonunda yetersizlik
Dismorfoloji	Sendromik, kromozomal-genetik hastalıklar, oligohidramniyozun tetiklediği deformasyon, TORCH enfeksiyonları
İmmün yetersizlik (Hücreyel ve humoral olarak)	Malnutrisyon, TORCH

2.2 KEMİK YAPI VE FONKSİYONU

Kemik; vital organların korunması ve lökomotor sistemde rol alan organik ve mineral bölümleri olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Organik kısmı kollajen fibriller, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşur. Mineral kısmı ise hidroksiapatit kristalleri ve diğer iyonlardan oluşur. Kemikte üç tip hücre yer alır:

1. Osteoblastlar (kemik şeklini oluşturan hücreler) osteoid sekrete eder ve hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu düzenler.
2. Osteositler, mineralize kısımdaki osteoblastlar olup kemiğin iç yapısının özelliklerinin belirlenmesinde görev alırlar.
3. Osteoklastlar (kemik rezorpsiyonu yapan hücreler) kemiğin onarımı ve yeniden şekillendirilmesi için kemik rezorpsiyonunu sağlar (29).

Kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki farklı kemik tipi vardır. Kortikal kemik kalın kalsifiye dokudan oluşurken, trabeküler kemik spongios görünümde, ince kalsifiye trabekülerden oluşur ve uzun kemiklerin uçlarında, yassı kemik ve vertebralarda bulunur. Kortikal kemiğin % 80-90 kısmı kalsifiye iken, trabeküler kemikte bu oran % 15-25 arasındadır. Kortikal kemiğin fonksiyonu yapısal iken trabeküler kemiğin fonksiyonu metaboliktir (29,30).

Kemik döngüsü kemik yıkımını takiben kemik yapımının gerçekleştiği bir süreçtir. Kemik hücre dışı dengeyi sağlamak için kalsiyum (Ca) deposu olarak görev yapar. İyonize Ca düzeyleri; paratiroid hormon (PTH), 1,25(OH)₂D ve kalsitonin gibi kalsiotropik hormonlar sayesinde normal sınırlarda tutulur. Serum Ca'yu düşüğü zaman Ca'ya duyarlı reseptörler bunu algılar ve PTH artışına neden olur. PTH; kemikten Ca salınmasına, böbreklerden Ca atılımının azalmasına ve 1,25(OH)₂D artışına neden olur. 1,25(OH)₂D ise intestinal Ca emiliminin artmasına neden olur. Serum Ca düzeyinin artışı tiroid dokusundan kalsitonin salınmasına neden olur ve 1,25(OH)₂D ile PTH üzerine negatif 'feedback' etkisi gösterir (29,30).

2.2.1 Kemik Biyolojisi

İskelet sisteminin embriyolojik kökeni olan eklem tomurcukları ektodermle kaplı mezodermal yapılardır. Embriyolojik ekstremitte tomurcuğu mezenkimal hücrelerden oluşur. Kıkırdak, kondrosit hücrelerine farklılaşır. Bu hücreler matriksi salgılar 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 damar yapıları gelişir. Perikondrium hücrelerinin kemik oluşturan osteoblastlara dönüşmesi sonucu ossifikasyon başlar, bu sırada uzun kemiklerin diyafiz, epifiz ve metafizleri de oluşmaya başlar. Aynı zamanda santral kısmın osteoblastlar tarafından primer ossifikasyon merkezine dönüşümünü sağlamak üzere kartilaj hücreleri ve matriks alanında damarlanmada artış olur. Kartilaginöz kalıntılarda trabeküler kemik depolanır. İnsanlarda femur ve humerusta primer ossifikasyon alanları gebeliğin 6. haftasında görünür (29,30,31).

Epifizler büyüme plakları içerir. Kemik uçlarının transvers ve sferik büyümesini, metafiz ve diyafizin longitudinal büyümesini sağlar. Büyüme plağı hücreleri (kondrositler) hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks sentezi, hücre hipertrofisi, matriks mineralizasyonu, lokalize damar invazyonu ve apoptozis gibi özelleşmiş farklı aşamalardan geçmektedirler. Hipertrofik kondrositler; matriksin kalsifikasyonu, damarlanma ve mineralizasyonunun düzenlenmesi ve damarsal büyüme faktörlerinin sentezi ve damar yapılarının gelişimi için de gereklidir (32).

Yüksek serum Ca, P, kalsitonin ve düşük PTH düzeyleri ve aktif D vitamini metabolitlerinin yavaş dolaşımı nedeni ile fetusa yüksek mineral geçişi söz konusudur. Vücut Ca' unun yaklaşık % 99'u ve P' unun % 80'i doğumda iskelet sisteminde vardır ve mineral deposunun en az % 80'i gebeliğin 25. haftasından terme kadar oluşur (30).

Uzunlamasına kemik büyümesi ile birlikte kortikal kemiğe osteoblastların doğrudan etkisi ile diyafiz ve metafizde radial büyüme olur. Kortikal medullar yüzey ve lateral metafiz yüzeyinin 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 rol oynar (33).

Gebeliğin 21.-41. haftaları 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 (31,33). İskelet gelişimi sadece kemik mineralizasyonuna bağlı değildir, aynı zamanda kemik yıkımı ve yapımı arasındaki dengeye ve mekanik uyarıya bağlıdır. Doğum sonrası mekanik uyarı küçük dirençlere karşı hareketlerdir ve intrauterin döneme göre daha azdır. Aynı zamanda postnatal

dönemde plasenta kaynaklı östrojen ve diğer hormonların kesilmesi gibi önemli hormon değişiklikleri de olmaktadır (34).

2.2.2 Kemik Metabolizması

Gebelik süreci kemiğin histolojisini 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 (29). Artmış olan yıkım sonrası kompanze yapım biyokimyasal değişikliklere bağlı olabilir. Kemik yıkım göstergeleri olan pridinolin (Pr) ve deoksipridinolin (Dpr) gebeliğin erken döneminde artış göstermektedir. Kemik yapım göstergesi olan kemik ALP düzeyleri 22. gebelik haftasından sonra artış gösterir ve terme kadar yüksek kalır (35). Yapılan bir çalışmada gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre karboksiterminal propeptid tip 1 kollajen (PICP) artışı ve osteokalsin azalması gösterilmiştir (36). Gebeliğin ilk dönemlerinde düşük östrojen düzeyleri erken kemik kaybını açıklayabilir. Gebeliğin 28.-32. haftalarında insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) kemik yapım göstergelerinin artışına neden olmaktadır. Östrojenin terme yakın artışı gebe iskelet sistemine koruyucu etki göstermektedir (35).

2.3. KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

2.3.1 Kalsiyum Metabolizması

İnsan vücudunda ortalama 1 kg Ca bulunmaktadır. Kalsiyum iskelet dokusu, yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı olmak üzere başlıca üç bölümde yer almaktadır. İskelet sistemi vücudun Ca miktarının % 99'unu içermektedir. Yumuşak dokular ve hücre dışında ise vücut Ca'unun sadece % 1'i bulunmaktadır. Kemiğin mineral kısmı hücre dışı ve içi için Ca deposudur. Hücre sitozolündeki Ca yoğunluğu yaklaşık 100 nmol/l'dir. Bu da hücre dışı Ca'unun 1:10.000'idir. Hücre içi elemanlardan mitokondri, sarkoplazmik ve endoplazmik retikulum 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 (37). Kandaki ortalama Ca konsantrasyonu 9,5 mg/dl olup bunun % 50'si serbest ya da iyonize halde, % 40'ı plazma proteinlerine bağlı (% 80'i albumine, % 20'si globuline), % 10'u ise diğer anyonlarla kompleksler halinde (bikarbonat, laktat, fosfat ve sitrat gibi) bulunmaktadır. (37)

İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı Ca kompartmanları için ana rezervuar görevi görmektedir. Hücre içi Ca; kas kasılması, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi önemli işlevlerde rol almaktadır. Hücre dışı Ca; hücre içi Ca'un korunmasını sağlar; ayrıca kemik mineralizasyonu için Ca iyonlarının sağlanmasında, koagülasyon zincirinde ve hücre zarı potansiyelinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Hızlı iskelet gelişimi sırasında ve gebelikte hücre dışı sıvıdan büyük miktarda Ca geçişi olmaktadır. Serum Ca konsantrasyonu sıklıkla %10'un altında değişim gösterir. Serum seviyesinde görülen çok belirgin olmayan bu değişiklik böbrek, bağırsak ve kemikler arasında Ca'u düzenleyen ana hormonlar olan PTH ve 1,25(OH)₂ D vitamini tarafından sağlanır (37,38).

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

1. PTH, böbrek proksimal ve distal kıvrımlı tübüllerinde 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 dönüşümünü uyarır.
3. 1,25(OH)₂D, ince bağırsakta var olan özelleşmiş D vitamini reseptörlerine (VDR) bağlanarak Ca emilimini artırır. Bu reseptörler en fazla duodenumda, en az ileumda yerleşmişlerdir (37, 39).

2.3.2 Fosfor Metabolizması

Fosfor, inorganik ve organik formda insan vücudunda geniş olarak dağılmış bir elementtir. Vücut fosforunun % 85'i iskelet sisteminde, geri kalan kısmı yumuşak dokularda yer almaktadır. Plazmada yaklaşık olarak 2,5- 4,5 mg/dl inorganik P (Pi) bulunmaktadır. İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı kompartmanlara fosfat sağlayan önemli bir depodur. Pi, kemiğin ana yapısı olan hidroksiapatit kristallerinin temel elementlerinden biri olup vücudun yapısal desteğinde önemli rol oynamaktadır (37,40). Kemik mineralizasyonunda Ca ve P özellikle 3. trimesterde birikmeye başlar. Uterus içerisindeki bebeğin günlük kilo alımı yaklaşık 30 gr iken bebeğin günde 310 mg kalsiyum ve 170 mg fosfor gereksinimi olduğu tahmin edilmektedir (41). KMY'nun gebelik yaşı, doğum ağırlığı, vücut yüzeyi ve boy uzunluğu ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (42). Bebek doğmadan önce mineral birikimi birçok faktörden etkilenebilir; özellikle plesental fonksiyonlar osteopeni gelişiminde önemli rol oynar. Plesenta 1-25 dihidrokolekalsiferolü plesentadan P transportunu etkinleştiren vitamin D' ye çevirir (43). İUBG olan bebeklerde plesantanın bu işlevi azalır, bunun neticesinde plesentadan P transferi bozularak neonatal rikets oluşur (44). Özellikle korioamnionit ve preeklampsi durumlarında bu durum oluşur (45).

2.3.3 Magnezyum Metabolizması

Mg, hücresel enzim aktivitesinde, özellikle karbonhidrat, protein ve enerji metabolizmasında kofaktör olarak rol oynayan hücre içi bir katyondur. Besinlerle alınan Mg' nin 2/3' ü üst gastrointestinal sistemden emilir. Mg dengesi esas olarak böbrekler tarafından sağlanır. Glomerüllerden filtre edilen Mg' un % 20 -30' u proksimal tübüllerden, geri kalan kısmının çoğu Henle kulpundan geri emilir. D vitamini ve PTH bağırsaklardan emilimini artırır (46). Vücuttaki Mg birikimi özellikle 3. trimesterde arttığından, prematürelerin depoları yetersizdir. Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde, mama ile beslenenlere göre Mg açığı olduğu gösterilmiştir. İçerdikleri Mg oranlarına bakıldığında prematüre ve matür anne sütü 2.5 -3 ve 2.8-4 mg/ dl, mama 5-8 mg/ dl ve inek sütü ise 12 mg/ dl Mg içerir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde diyetin P ile desteklenmesi, idrarla Mg kaybını azaltmaktadır. Enteral olarak beslenen bebeklerde Mg eksikliği görülmez, ancak uzamış total parenteral beslenme (TPN) nedeniyle ihtiyaç artabilir (46). Mg eksikliğinde güçsüzlük, beslenme güçlüğü, paralitik ileus, konvülziyonlar ve apne görülebilir (47).

2.3.4 D Vitamin Metabolizması

D vitamini sağlıklı bir iskelet sisteminin gelişimi ve idamesinde önemlidir. Kan Ca düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasında rol almaktadır (48). Ergosterol (D2 vitamini) bitkisel kökenlidir, deniz yosunlarında ve mantarlarda bulunur. 7-dehidroksikolesterol hayvansal kaynaklıdır. İnsan organizmasında deride bulunur ve ultraviyole-B (UV B) ışınları ile deride previtamin D'ye dönüşür. Previtamin D'den termal izolasyonla kolekalsiferol (D3 vitamini) oluşur. D3 ve D2 vitamini ortak yolla karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25(OH)D' ye ve böbreklerde 1 α -hidroksilaz ile aktif form olan 1,25(OH)2D'ye dönüşür (43). 1,25(OH)2D' yi vücutta sentez edilmesi, reseptörleri aracılığı ile etki göstermesi ve geri bildiriminin olması nedeniyle daha çok bir steroid hormon gibi işlev görmektedir (44). 25(OH)D' nin yarı

ömrü yaklaşık 20 gündür; bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu en iyi yansıtan formdur. 25(OH)D'nin bir kısmı 24-hidroksilaz aktivitesi ile 24,25(OH)2D'ye de dönüşmektedir (48).

D Vitamini steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asidin de bağlandığı hücre içi bir reseptör olan D vitamini 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 çekirdeğe taşınır. DNA'da hormon düzenleyen elementlere yapışır ve RNA transkripsiyonunu düzenler. Bu reseptörler ince bağırsaklar, iskelet sistemi ve böbreklerde bulunur. Bu hücrelerde D vitamininin hücre farklılaşmasını ve matürasyonunu sağladığı gösterilmiştir (49). D vitamini ince bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein üretimini uyarır. Bu protein Ca'un hücrelerden aktif geçişine izin verir. Ayrıca Ca-bağımlı ATP'az bağırsaklarda da bulunmaktadır. Ca'un bağırsaktan transportunu sağlar. Diyetle alınan Ca'un % 30'u D vitaminine bağımlı mekanizma ile emilmektedir. D Vitamini gereksiniminin arttığı durumlarda (gebelik, laktasyon ve büyüme) 1,25(OH)2D'nin böbrekte üretimi artar. Bu durumda Ca emilimi % 80'e ulaşır (40).

2.4. PREMATÜRE OSTEOPENİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Osteopeni; organik matriksteki azalma olarak tanımlanır ve trabekülaların sayısı ve kalınlığında azalma ile kemik korteksinin kalınlığında azalma ile sonuçlanır (23). Yenidoğan preterm bebeklerde yetersiz rezerv ve artmış esansiyel mineral kaybı birlikteliği, sıklıkla yetersiz alım ve kayıpların yerine konulmasındaki zorluklar ile oluşmaktadır. Ca ve P eksiklikleri ile bunlar arasındaki dengenin zarar görmesi durumu ile sık karşılaşılır. Bu da kemik mineral deposunda önemli derecede azalma ile sonuçlanır. Neonatal rikets, prematüre riketsi, neonatal kemik hastalığı adıyla da bilinen prematüre osteopenisi neonatolojideki yaygın olarak görülen ve neticesi itibari ile endişe edilen bir durumdur. Hali hazırda prematürite, neonatal osteopeni için çok önemli bir risk faktörüdür, çünkü transplasental Ca ve P geçişi, gebeliğin 24.haftasından sonra en fazladır. Sonuç olarak, prematüre bebekler postnatal dönem süresince olan hızlı kemik gelişimi için yeterli kemik mineral depolarına sahip olmayabilirler. Etkin yönetim ile doğru Ca ve P düzeyleri sağlanarak kaliteli kemik birikimi sağlanabilir (50).

Prematüre bebekler, aynı zamanda mekanik faktörler sebebiyle de yenidoğan osteopenisine eğilimlidir. İskelet gelişimi, kemik üzerindeki zorlanma ile etkilenebilir ki, bu durum in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (51). Ek olarak, mekanik uyarı

eksikliğinin artmış kemik yıkımı, azalmış kemik kitlesi ve artmış idrar Ca kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde mekanik uyarı eksikliği osteopeni riskini artırmaktadır. Prematüre bebeklerde olduğu gibi dirence karşı hareketleri ve fiziksel aktivite seviyeleri azalmış bebekler, osteopeni gelişimi için yüksek risklidir (51,52).

Neonatal hastalıklar için kullanılan bazı ilaçlar da yeni doğan bebeklerde osteopeni riskini artırmaktadır. Örneğin prematüre bebeklerde furosemid gibi diüretiklerin ve metilksantinlerin uzun süreli kullanımı, kemik gelişimi için gerekli minerallerin idrar ile kaybını artırabilir (53,54). Aynı zamanda yüksek dozda sistemik kortikosteroid kullanımının da kemik gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Klinik bir çalışmada, 3 haftalık sistemik deksametazon tedavisi sonrası serumda kemiğe spesifik ALP ve osteokalsinde reversible bir azalma gösterilmiştir (55). Bronkopulmoner displazili ÇDDA bebekler sıklıkla çeşitli ilaçlara maruz kalırlar ve osteopeni gelişimi için artmış risk taşırlar (55).

Enfeksiyon süresince kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili parametrelerdeki değişikliğin az olmasına rağmen, neonatal osteopeninin enfeksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun enfeksiyon süresince bebeklerin katabolik durumu ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (56). Prematüre osteopenisi riskini artıran faktörler tablo 2.5' de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Prematüre osteopenisi riskini artıran faktörler (57)

• Gebelik haftasının < 28 hafta olması	• Komplike prematüre
• Doğum ağırlığının <1000 gr olması	• Mobilite azlığı
• Gebelik haftasına göre DDA bebekler	• Diüretikler
• Uzun süreli total parenteral beslenme	• Kafein
• Diabetik anne bebeği	• Metilksantin kullanımı
• Kortikosteroidler	• Aminoglikozidler
• Güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenme	• Bakır eksikliği
• Matür formöla ile beslenme	• Alüminyum toksisitesi

2.5. KEMİK MİNERALİZASYONUNUN BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLERİ

Ca, P, Mg, ALP ve osteokalsin gibi plazma veya serum biyokimyasal belirleyicileri, bebeklerde osteopeniyi göstermek için kullanılmaktadır. Ancak bu belirleyicilerin kullanılmasında çeşitli sınırlamalar vardır. Örneğin serum P yoğunluğu, kemik P düzeyini iyi bir şekilde yansıtır. Buna karşılık serum Ca yoğunluğu, Ca yoğunluğunu düzenleyen hormonların Ca'yı belli sınırlar dahilinde tutma çabasıyla kemik Ca içeriğini net olarak göstermemektedir (58).

Serum total ALP aktivitesi, kemik mineralizasyonunun bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (59). ALP aktivitesinin 750 IU/L' nin üzerinde olmasının, şiddetli yenidoğan osteopenisi ile ilişkili olduğu ve prematüre osteopenisinin bir belirtisi olabileceği gösterilmiştir (60). Literatürde total ALP aktivitesine dair bilgiler tartışmalıdır ve ilişkinin zayıf olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (61). Kemiğe özgü ALP, daha iyi bir biyolojik belirleyici olup, osteoblastların yüzeyine lokalizedir. Kemik döngüsünü daha doğru olarak gösterebilir. Yüksek total ALP aktivitesi olan vakalarda artmış diagnostik değer için düşünülebilir (61). Kemiğe özgü ALP (K-ALP), tip I kollajen C terminal propeptidi (PICP), tip III prokollajen N terminal propeptidi (P3NP), tip I kollajen C terminal telopeptidi (ICTP), kollajen yıkım ürünleri olan Pr ve DPr gibi kemik ve kollajen belirteçlerinin osteopenideki düzeyleri ile ilgili çalışılmalar yapılmaktadır (62).

2.5.1. Kemik Yapım Parametreleri

2.5.1.1. Alkalen Fosfataz

Serum total ALP havuzunda karaciğer, kemik, bağırsak, dalak ve plasenta gibi çeşitli dokulardan kaynaklanan farklı izoformlar bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyonları normal olan erişkinlerde total ALP' nin yaklaşık % 50' si kemikten kaynaklanırken, çocuk ve ergenlerde iskelet büyümesinden dolayı, dolaşan ALP' nin yaklaşık % 90' ını K-ALP izoformunu oluşturmaktadır. Yarılanma ömrü 1-2 gün olup, diurnal varyasyondan önemli ölçüde etkilenmez (63).

2.5.1.2. Osteokalsin

Osteokalsin (OK); osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen, hidroksiapatiti bağlayan bir proteindir. Kemik yapımı sırasında sentezlenen OK' nin ancak % 10-30' u dolaşıma salınır. Kalanı kemik matriksinde bulunur.

Dolayısıyla, serumda ölçülen düzeyi, genellikle osteoblastlarca yeni kemik yapımı için sentezlenen düzeyi yansıtır. Kemik yapımının göstergesi olarak duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, serum ALP aktivitesi ile zayıf korelasyon gösterir (61). Osteoblastik aktivitenin biyolojik belirleyicisi olan OK, kemik matriksinin nonkollajen bir proteindir. OK' in dolaşımdaki yoğunluğu, kemik döngüsü arttığı sürece yükselmektedir (64). Özgüllüğüne rağmen, yaşamın ilk 4 ayında serum OK düzeyi ile KMİ arasında korelasyon bulunamamıştır (61).

2.5.1.3. TİP I Prokollojenin Karboksiterminal Propeptiti ve Aminoterminal

Tip I kollajenin hücre dışı sentezi sırasında özgül peptidazlar aracılığı ile PINP ve PICP ekstansiyon propeptitleri oluşur. Tip I kollajen, büyük ölçüde kemik dokuda bulunsa da tendon, gingiva, bağırsak, kalp kapakçığı, büyük damarlar ve yumuşak doku gibi organlarda da bulunabilmektedir (63, 65). Bu nedenle, kemik oluşumunun değerlendirilmesinde serum K-ALP aktivitesi ve OK kadar duyarlı ve özgün değildirler (63).

2.5.2. Kemik Yıkım Parametreleri

2.5.2.1. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin (**HP**), tüm dokularda ve kollajen tiplerinde bulunan bir aminoasit olup, kollajenin enzimatik ayrışımı sonucunda dolaşıma salınır. Total filtre edilen HP' nin sadece % 10' u idrarla atılır. Kalanı böbreklerden geri emilime uğrar ve yeniden metabolize edilir veya kollajen sentezi için kullanılır. Günümüzde bir kemik yıkım parametresi olan idrar HP düzeyi, kollajen döngüsünün özgül olmayan bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve yerini daha özgül parametrelere bırakmaktadır (63, 66).

2.5.2.2. Çapraz Bağlı Kollajen Telopeptidleri

Bu parametreler başlıca tip I kollajenin çapraz bağlı bölgeleri ile birlikte amino ve karboksiterminal telopeptidleri olmak üzere özgül molekül bölgeleri içermektedirler. Kemik döngüsü sırasında kollajenin ayrışmasına bağlı olarak farklı özelliklerde küçük çapraz bağlı telopeptid parçaları (NTx, CTx, ICTP ve Crosslaps) dolaşıma salınırlar. Tip I kollajen molekülünün N-terminal (NTx) ve C terminal (CTx, ICTP) telopeptidlerinden köken alan peptid parçaları üzerinde immünoreaktif epitoplara bulunur. Bu epitoplara, ölçüm metotlarının işleyişinde temel fonksiyonu yerine getirirler.

Bugün için NTx ve CTx ile ilgili epitoplar serum ve idrarda, ICTP ile ilgili olanlar ise sadece serumda saptanabilmektedir (63,66).

2.5.2.3. Tartarat'a Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

En az 5 farklı izoformu bilinen asit fosfataz ailesinin bir üyesidir. Besin alımından önemli ölçüde etkilenmemesi, çok az günlük değişim göstermesi, böbrek fonksiyonlarından etkilenmemesi ve serum veya plazmada ölçülebilmesi, bu parametrenin avantajlarıdır. Bu avantajlara rağmen, diğer kemik yıkım parametreleri ile karşılaştırıldığında, klinik performansının beklenen düzeyde bulunmadığı da son çalışmalarda bildirilmiştir (63).

2.5.2.4. Pridinyum Çapraz Bağları

Kemik matriksini oluşturan kollagen zincirlerini sabitleyen temel olarak iki tip indirgenemeyen pridinyum çapraz bağı bulunur. Bunlar, Pr ve DPr çapraz bağlarıdır. Pr, deri hariç bütün bağ dokularındaki kollajenin yapısında esas formdur. DPr ise, mineralize dokularda Pr' e oranla daha fazla bulunmaktadır. Osteoklastik aktivite sonucu kemik matriksinden salınırlar ve metabolize olmadan idrarla atılırlar. Kollajenin biyosentezi esnasında değil, olgunlaşması sırasında oluşur ve olgunlaşmış matriksin bir yıkım ürünüdür. Pr' nin tersine, DPr yeni sentezlenen kollajenlerin yıkımından etkilenmez. Kemik yıkımını gösteren oldukça özgül ve güvenilir bir parametredir. Erişkinlerde diyet, fiziksel egzersiz ve böbrek fonksiyonlarındaki değişimler, çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez (63,67). Çapraz bağların idrarla atılımları, günlük değişimin görüldüğü sabah çok erken saatlerde yüksek, akşama doğru düşük düzeydedir. Pr ve DPr' in klinik kullanımlarında, idrar örneğinin toplanması, metodun standardizasyonu ve kemikten başka dokuların Pr atılımına katkısının olması gibi bazı problemleri vardır (63,66). Kollajen biyosentezinde tekrar kullanılmamaları, olgun kollajenin ayrışım ürünü olmaları, diyetle alımdan etkilenmemeleri, kemik histomorfometrik ve Ca kinetik çalışmaları ile iyi ilişki göstermeleri pridinyum çapraz bağlarının hidrokspiroline olan üstünlükleridir (63, 67). Özellikle serbest formların saptanmasında 'Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay' (ELİSA), peptid bağı formların saptanmasında ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılmaktadır (67, 68). İdrar ve serum düzeyleri yenidoğan döneminde yüksek olup ikinci ayda pik düzeylere ulaşır, 3 yaşına kadar da azalma gösterir. Daha sonra puberteye kadar göreceli olarak sabit seyrederekler. Kemik döngüsü günlük değişim

gösterdiğinden dolayı idrardaki düzeyleri sabahları en yüksek, akşam geç saatlerde ise en düşük seviyelerdedir. Sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltilmelidir (63).

2.6. ANNE ve BEBEKTE KALSİYUM ve D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Fetal iskelet kalsifikasyonu 8. haftada başlar. Yenidoğanda 30 gr Ca ve 17 gr P birikimi söz konusudur (69). Bu fetal kalsifikasyon sırasında annede oluşabilecek aşırı kemik yıkımı yüksek kalsitonin aracılığı ile önlenir (70). Gebelik sırasında fetus D vitamini depolarını oluşturur. Yapılan çalışmalar D vitamini ve metabolitlerinin plasenta yoluyla geçtiğini göstermektedir (71). Son trimestirde depoların oluşması sayesinde yenidoğan ilk dönemlerde yetersiz güneş ışığı olsa bile şiddetli D vitamini yetersizliğinden korunur. Ancak, yapılan çalışmalarda 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 (72).

2.6.1. Gebelikte Kemik Mineral Dengesi

Hamilelik boyunca olan mineral dengesi çok iyi tanımlanmamıştır. Plasental ya da bağımsız fetal homeostatik mekanizmalar, fetusu maternal Ca durumundaki değişikliklerden korumak içindir (73). Ca ve iskelet metabolizmasındaki ve maternal mineral gereksinimindeki değişiklikler, fetusun Ca ve P ihtiyacına göre değişir. Anne, artmış mineral ihtiyacının bir kısmını gebeliği sırasındaki artmış intestinal Ca emilimi ve maternal iskelet sistemindeki minerallerin artmış mobilizasyonu ile kompanse edebilir (70). Plasenta ve fetusun artmış mineral ihtiyacını karşılamak için gebelikte plazma Ca konsantrasyonu düşmekte ve bu da renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyarmaktadır ve sekonder olarak 1.25(OH)₂ D vitamini plazma konsantrasyonu artmaktadır. Sonrasında intestinal Ca emilimi ve kemik döngüsü artmakta ve zamanla normal orandaki iyonize Ca ve maternal kemik Ca düzeylerini sağlamaktadır. Üçüncü trimestirde maternal DBP ve osteokalsin düzeyleri de artmaktadır, ancak gebelikte PTH düzeylerinde artış gözlenmemiştir (54).

Namgung ve arkadaşlarının 16 gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada; özellikle gebelikleri arasında 2 yıldan kısa süre olan veya 5'den daha fazla doğum yapmış gebelerde; DXA ile ölçülen KMY'nun osteoporoz açısından anlamlı olduğu fakat ilk kez gebelik yaşayan kadınlar ile gebe olmayan kadınlar kıyaslandığında osteoporoz açısından risk taşımadığı görülmüştür (35).

2.6.2.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 gebenininkinden daha yüksek düzeylere ulaşır. Maternofetal Ca transferi 24.haftadan itibaren terme kadar yüksek olup en fazla geçiş 36-38 hafta arasında olmaktadır. Plasentadan Ca geçişini arttıran faktörler, anne, fetus ve plasentadan salgılanan hormonlardır. Düzenleyici hormonlar 1,25(OH)2D, PTH, kalsitonin ve paratiroid bezinden salgılanan diğer peptidlerdir. ‘PTH-related protein’ (PTHrP) fetomaternal Ca transportunu düzenler. Ca regülasyonunu sağlayan hormonların ve kemik metabolizması göstergelerinin kord kanında çalışılması fetusta kalsiyum ve kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerin anlaşılmasını sağlamıştır. Doğumun olduğu mevsim, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ve diyabetik anne olma yenidoğanın iskeleti üzerine etkili faktörlerdir. Yenidoğanda kemik mineralizasyonu tam olarak açık değildir. Fetal kemik üzerine olan temel etkiler anne kaynaklıdır, annede mineral metabolizmasının; beslenme yetersizliği ya da hastalıklar nedeniyle etkilenmesi ya da plasental mineral geçişini etkileyen faktörler fetal kemik mineralizasyonunu etkiler (35).

2.6.3. Yenidoğanda Kalsiyumun Emilim Mekanizması

Yenidoğanda Ca emilimi D vitamini tarafından düzenlenir. İskoçya’da 1139 anne üzerinde yapılan bir çalışmada 12. haftadan itibaren 400 IU D vitamini 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 (74).

Randomize çift kör yapılan bir başka çalışmada D vitamini (1000 U/gün) ve plasebo verilen 126 anneden D vitamini alan grupta annelerin Ca düzeyleri yüksek, infantların 3. ve 6. gününde plazma Ca düzeyleri yüksek bulunmuştur (75). 25(OH)D vitamini eksikliği olan annelere gebelik süresince 1600 U/gün D vitamini desteği verilmesi sonrası doğum sırasında 25(OH)D düzeylerinin normale ulaştığı gösterilmiştir (74).

Yenidoğanda Ca emilimi sadece 1,25(OH)2D vitamininin kontrolü altında değildir. ALP, ‘Ca transport edici protein’ olarak görev yapabilir. Anne sütünde bulunan laktoz bağırsaktan Ca emilimini artırır (57). 1,25(OH)2D vitamini erken çocukluk çağında işlevseldir. 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 ve Ca emilimi artar. CA 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 6. aydan sonra ortaya çıkar (74,75).

2.6.4. Fetal Mineral Geçişini Etkileyen Faktörler

2.6.4.1. Doğum mevsimi ve annenin D vitamini dengesi

Mevsim, D vitamini metabolizmasında değişikliğe neden olarak fetal kemik metabolizmasını etkiler. D Vitamini kemik mineral dengesi için esansiyeldir. D Vitamini desteğinin yetersiz olduğu Kore’de yapılan bir çalışmada kışın doğan bebeklerde yazın doğan bebeklere göre total kemik mineral içeriği (KMİ) ve kord kanı 25OHD düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (76). Kore’de yapılan bir başka çalışmada kış mevsiminde doğan infantların kord kanı serum 1,25(OH)2D ve 25OHD düzeyleri yaz mevsiminde doğanlara göre daha düşük bulunmuştur (77). Bu durum, mevsimin D vitamini etkilemesi nedeniyle plasental Ca transportunu ve fetal kemik mineralizasyonunu etkilediğini düşündürmektedir. Ancak çalışmalarda farklı sonuçlar da tespit edilmiştir. Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada KMY yaz mevsimi doğan bebeklerde kış mevsimi doğanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada AGA ve SGA bebeklerde KMY benzer tespit edilmiştir (35). Mevsimin etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bu iki ülkenin D vitamin durumlarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Kış mevsiminde doğanlarda kord serum Ca düzeyleri yazın doğanlara göre düşüktür, ancak kordda serum P, Mg ve PTH düzeyleri benzerdir (77). Yazın doğan bebeklerde kord serum osteokalsin düzeyleri kışın doğan bebeklere göre daha yüksek bulunmuş ve yazın doğan bebeklerin KMİ daha düşük olması nedeniyle osteokalsin düzeylerinin yüksek oluşu bir uyum mekanizması olarak yorumlanmıştır (35).

2.6.4.2. İntrauterin Büyüme Geriliği

Yapılan bazı çalışmalarda SGA bebeklerin AGA bebeklere göre daha düşük KMY’na 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 (4).

2.6.4.3. Tip 1 Diyabetli Anne Bebekleri

Tip 1 diyabeti olan annelerin çocukları doğumda kontrol grubuna göre %10 daha düşük KMY'na sahiptirler. Tip 1 diyabeti olan annelerin bebeklerinde kord kanı örneklerinde kemik yıkım göstergeleri daha yüksek bulunmuştur (78). Deneysel çalışmalarda maternofetal Ca ve Mg geçişinin düşük olduğu gösterilmiştir (79).

2.6.4.4. Annenin Alkol, Sigara ve Kafein Alımı

Annenin alkol, sigara veya kafein kullanması fetal iskelet sisteminin gelişimini etkilemektedir. Deneysel çalışmalarda alkol verilen ratlarda maternal kemik Ca içeriğinin, kan iyonize Ca'unun düşük, PTH düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Annenin sigara içiminde doz bağımlı olarak embriyonik büyüme ve iskelet ossifikasyon merkezi sayısında düşme görülmüştür. Gebelikte sigara içiminde ağırlık, boy ve kemik (lumbal) yoğunluğunda gerilik saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda, maternal kafein alımı nedeniyle fetal ağırlık ve kemik Ca ve Mg içeriğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (80).

2.6.4.5. Annenin Ca Desteği veya Gebelikte Magnezyum Sülfat Tedavisi

İkinci ve üçüncü trimesterde günlük 2 gr Ca desteğinin fetal KMİ artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak diyetle alınan Ca 600-1800 mg/gün gibi yetersiz düzeylerde olduğunda fetal kemik mineral içeriğinde yükselme gözlenmemektedir. İkinci trimesterin ilk 2 ayında diyetle yetersiz Ca alımı olan hayvan deneylerinde fetal humeral kemikleşmede gecikme olduğu saptanmıştır (81). Uzun dönem maternal intravenöz magnezyum sülfat 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 (81).

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

Cinsiyet ve gebelik yaşları benzer yeni doğanlarda kemik yoğunluğunun doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (82). Etkileyen diğer faktörler; anne ve baba doğum ağırlıkları, 28. haftada ölçülen triseps deri kıvrım kalınlıkları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Maternal sigara içimi yenidoğanın KMY'si ile negatif ilişkilidir (82). DEXA ile KMY ölçülen 216 çocuğun yer aldığı bir çalışmada anne boyu ve prekonsepsiyonel ağırlığının düşük olması geç gebelik döneminde yağ depolarının azlığı, annede sigara içme öyküsü ve düşük sosyoekonomik düzey bu

annelerden doğan çocukların dokuz yaşında ölçülen KMY'nun 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 (83).

2.7. BEBEKLERİN 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 (73). Bu azalma kemik korteksindeki artıştan daha hızlıdır. Bu düşmede önemli bir etken de plasental östrojen ve diğer plasental hormonların yenidoğanda devam etmemesidir(84). Bebek intrauterin dönemdeyken uterus duvarına karşı düzenli itme çabası göstermekte, bu da mekanik uyarım yaratmaktadır. Doğum sonrası mekanik uyarımın ortadan kalkması postnatal adaptasyonun bir diğer nedenidir (47). 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 olarak Ca ve P verilmesi gerekebilir (47).

Yenidoğanlarda fizyolojik osteoporozun başlıca 3 nedeni vardır (85):

1. Kemik iliği kaviter boyutunda artış
2. Plasental östrojen ve diğer hormonların eksikliği
3. Mekanik uyarımın 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 (74). 1980'lerde yapılan çalışmalarda radyolojik raşitizm ve osteopeni insidansı çok düşük doğum ağırlıklı ('very low birth weight' -VDDA) bebeklerde % 32

ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı ('extremely low birth weight' - EDDA) bebeklerde % 54 olarak saptanmıştır. Geliştirilmiş nütrisyonel destek ve oral fosfor desteğine rağmen VDDA infantlarda kırık riskini % 10 olarak bildiren yayınlar mevcuttur (47).

Prematür osteopenisinin tanısı güçtür. Düşük serum fosforu ile birlikte yüksek ALP aktivitesi duyarlıdır, ancak bunlar serum Ca ve idrar fosfat atılımı gibi kemik mineralizasyonu ile zayıf ilişkilidir (47).

Annenin mineral dengesi, sigara, gebelikteki fiziksel aktivite doğumda kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda doğum kilosunun pik kemik yoğunluğu ve ileri hayattaki kemik yoğunluğunda önemli olduğu gösterilmiştir (86). Doğum kilosu ve 1 yaş kilosu ileri yaş kemik yoğunluğunu etkiler. Yapılan bir çalışmada intrauterin etkenlerin ve annenin gebelikteki D vitamini dengesinin çocuklarının 9 yaşındaki kemik mineral yoğunluğunu etkilediği gösterilmiştir (86). 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. Javaid ve ark. yaptıkları bir çalışmada geç gebelik döneminde 25(OH)D düzeyleri düşük olan annelerin çocuklarının 9 yaşında ölçülen kemik mineral yoğunluklarının da düşük olduğunu göstermişlerdir (87).

2.8. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Çeşitli yöntemler kemik mineral yoğunluğunu ölçme amaçlı kullanılabilir. Bunlar arasında standart anteroposterior direkt grafi, pergel kullanılarak kortikal kalınlığın ölçüldüğü radyogrametri, in vivo bölgesel kemik kalsiyumunun ölçülebildiği proton aktivasyon analizi (PAA) ve invivo X ışınının kemiklerde video absorpsiyonu yöntemi ile kemik mineral yoğunluğunun ölçülebildiği 'scanning slit fluografi' (SSF), 'kantitatif bilgisayarlı tomografi' (QCT) ve dual enerji X-ray absorpsiyometresi (DEXA) sıralanabilir (88).

Günümüzde osteoporoz tanısında altın standart olan yöntem DEXA'dır. İşlemin 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 USG'un kemik yoğunluğu ve kemik yapısına ait bilgiler sağlayabileceğine dair görüşler gittikçe artmaktadır (88,89).

2.8.1.DXA

Radyasyon kaynağı olarak çift enerjili X-ışını kullanılır. Kemik mineral içeriği (KMİ) gram, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ise g/cm² olarak ifade edilir. Kortikal ve trabeküler kemiği ayıramaz. Cihaz pahalı ve büyüktür; taşınmaz. Günümüzde birçok çalışmada kemik ölçümü DXA ile yapılmaktadır ancak DXA ile görünen kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılabilmekte, hacimsel kemik yoğunluğu (g/cm³) yapılamamaktadır. Çocuklarda kemik büyümesi üç boyutlu olup DEXA ile ölçülen görünen kemik mineral yoğunluğu gerçeği yansıtmamaktadır (89).

2.8.2.Kantitatif Ultrasonografi

Son yıllarda kemikte ses hızının (SOS) kantitatif USG cihazı ile ölçümü, osteoporoz tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. 1980'lerden beri klinik kullanımdadır. O dönemden beri yapılan birçok çalışmada erişkinlerde KMY ve kantitatif USG arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle premenopoz veya menopoz dönemindeki kadınlarda tanı ve tedavi izleminde kantitatif USG kullanılmıştır (7). Çocukluk ve adölesan döneminin kemik kitlesinin kazanılmasında kritik dönem olması ve erken osteopeninin ileride gelişebilecek osteoporoz riskini artırması, osteopenisi olan çocukların taranması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi için strateji geliştirilmesini gerektirmiştir (90).

Çocuklarda kantitatif USG cihazı (Şekil 2.1) ile tibiadan yapılan SOS ölçümlerinin KMY ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiş ve kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde SOS ölçümleri kullanılarak yaşlara göre normları belirleyen eğriler elde edilmiştir (91). Ölçüm yapılan her iki cinstede ilk beş yaşta SOS değeri hızlıca yükselmiş, 6-11 yaşlarında çok hafif bir artış gözlenmiştir. Puberte döneminde ise kızlarda 11, erkeklerde 14 yaşından başlayarak, SOS değerlerinde ikinci bir büyüme patlaması elde edilmiştir. Yenidoğan bebeklerde, özellikle metabolik kemik hastalığı gelişme riski çok yüksek olan prematüre bebeklerde de kantitatif USG cihazı ile ölçümler yapılmıştır (7).

USG'nin duyulabilen ses dalgalarının frekansından (> 20 kHz) daha yüksek ses dalgaları vardır. Bunlar basınç dalgalarıdır ve X-ışınları gibi elektromanyetik dalgaların

tersine iyonize radyasyon içermezler. İletici ve doku arasında gerekli akustik temasın sağlanabilmesi için su veya jel kullanılır. 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 $t=\Delta t$ ise, SOS $a\Delta t$ olarak hesaplanır ki, burada "a" sinyalin verildiği alan ve alındığı alan arasındaki yayıldığı mesafeyi gösterir. Bu ölçüm içinde yumuşak doku ve kemik yer almaktadır. Yumuşak dokunun mesafe üzerindeki etkisini kaldırmak için kalınlığın bilinmesi gerekmektedir. Yumuşak dokuda görülen ödem SOS değerini azaltır (89). Kantitatif USG cihazı ile yapılan ölçümlerde kullanılan cihaza göre ölçüm yerleri tibia, kalkaneus, proksimal falanks, femur, humerus ve benzeri yerler olabilir(51,92). Ancak, ölçüm aynı kemiğin farklı yerlerinden yapıldığında değişik sonuçlar verip standardizasyonu bozabileceği için, her cihaz ve program için sabit bir ölçüm noktası belirlenmiştir (7).

Günümüzde kullanılan pratik uygulamada kullanılan kantitatif USG cihazları ile SOS ölçümünde aksiyel iletim yöntemi geliştirilmiştir. Burada kullanılan sistemin adı 'omnisense' dir. Cihaz, bir ana ünite (desktop, klavye, monitör ve ayak pedalı) ve elle tutulan, değişik yumuşak doku kalınlıklarında ölçüm yapabilecek bir ölçüm probundan oluşmaktadır (7).



Şekil 2.1 Sunlight Omnisense Premier Kantitatif USG Cihazı

Omnisense, merkez frekansı 1.25 MHz olan, bant genişliği 0.7-1.8 MHz aralıklı akustik dalgalar üretir. Prob içinde dört takımiletici vardır. Bir çiftiletici verici olarak görev yaparken, diğer çiftiletici alıcı olarak görev yapmaktadır. İletici tarafından oluşturulan ses dalgaları, yumuşak doku boyunca ilerler ve kemiğe girer (92). Kemik yüzeye ulaştıklarında dalgalardan bir kısmı kırılır ve yayılım yönleri değişir (87). Kemiğe kritik açıda (bu açı, yumuşak doku SOS değerinin kemik SOS değerine oranı ile belirlenir) ulaşabilen ve giren dalgalar geliş açısına bağlı olarak yansıtılır, kırılır ve iletilir. Kemiğe giren dalgalar kemiğin içinde, uzun eksen boyunca yüzeye paralel ilerler. İletici tarafından üretilen dalgaların ancak çok küçük bir miktarı alıcıya ulaşır (90). Alıcıya ilk ulaşan dalga, SOS değerinin hesaplanmasında kullanılır. En az hareket ilkesine göre alıcıya ulaşan ilk sinyal, her zaman en kısa yayılma zamanı ile karakterize yolu izler. Bu olay, dalganın kemiğe kritik açıdan girmesini, kemik boyunca yayılmasını, dağılmasını ve kemikten alıcıya aynı kritik açıdan çıkmasını içerir. Yayılma zamanı, hem kemik hem de yumuşak doku SOS değerinden, ileticiler ve kemik arasındaki ortalama mesafeden ve kemik yüzeyi ile iki aktif ileticiyi birleştiren çizgi arasındaki açının eğiminden etkilenir. Yumuşak doku kalınlığı, kemik ve prob yüzeyi arasındaki açının eğimi yanında SOS da, her biri değişik yayılma yolundan köken alan üç eş zamanlı işlem takımının çözülmesi ile belirlenir ve yumuşak doku etkileri ortadan kaldırılır (92).

Alınan sinyallerin gücünü artırmak için, ileticiler yüzeyine kritik açıya yakın bir açıda yerleştirilir. SOS değeri alıcıya ilk ulaşan sinyalin yayılma mesafesinden ve geçiş zamanından hesaplanır (m/sn)(7). Geçiş zamanı, alıcıya ulaşan ilk algılanabilen sinyalin ulaşım süresi olarak tanımlanır (92). Bu şekilde hesaplanan SOS'un, kemiğin kortikal kalınlığı, yoğunluğu, elastikliği ve mikro yapısına bağımlı olduğu bilinmekle birlikte, bu bağımlılığın ancak kortikal kalınlık 4 mm'nin altında olduğunda geçerli olduğu kanıtlanmıştır (90).

Bebeklerde kantitatif USG sonometresi olan 'Sunlight Omnisense Premier' ile tibianın orta noktasında kemik SOS hızı ölçülmektedir. Tibianın orta noktası, esas olarak kortikal kemikten oluşmuştur. Kortikal kemikte ultrasonik dalganın ilerleme hızı (SOS), kemiğin elastikliğine ve yoğunluğuna bağlıdır. Kortikal kemik homojen değildir. Kemik kaybı, endosteal yüzeyde endosteal yıkımla (trabekularizasyon) olur ve kortikal

incelmeyle sonuçlanır. Korteksin içinde havers kanallarında genişleme gözlenir ve yoğunluğu azalır, sonuç olarak bu olaylar kemik dayanıklılığını azaltır (93).

Tibiadan ölçülen SOS değeri referans veritabanı kullanılarak aynı yaş grubu popülasyonun SOS ortalaması ile karşılaştırılır. Sunlight Omnisense Premier' in prematüre bebeklerde ölçümü sağlayan programında kullanılan referans veritabanı, Amerika' da 235 bebekte yapılan, gebelik yaşı 25-42 hafta arasında değişen, ölçümlerin hayatın ilk 96 saatinde gerçekleştirildiği iki adet çok merkezli çalışmadan hazırlanmıştır (7). SOS değeri yanında Z-skoru ve yüzde değeri, varsa daha önce yapılan ölçüm sonuçları ile birlikte bildirilir. Z-skoru, hastanın SOS sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki popülasyonun SOS ortalaması arasındaki fark olup, standart sapma olarak tanımlanır. Yüzde değeri ise, hastanın kendi yaş grubu popülasyon içindeki yerini gösterir. Bütün sistemin düzenli çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için, sistemle birlikte sağlanan fantom vasıtası ile her gün rutin olarak sistem kalite denetimi yapılır. Fantom, ultrason sinyallerini oda sıcaklığında bilinen hızlarda ileten (ortalama 2750 m/sn) homojen, sert ve polimerik bir maddedir (7).

Kantitatif USG cihazı olan "Sunlight Omnisense Premier" in, kemik yoğunluğunun yanı sıra, kortikal kalınlık, elastiklik ve mikro yapı gibi kemiğin diğer özellikleri hakkında da bilgi vermesi, ucuz olması, kolay taşınabilir olması, ölçüm sırasında hareketi engellemek için sedasyon gerektirmemesi ve radyasyon içermemesi gibi özellikleri vardır. Bu nedenlerle, DXA' dan üstün olduğu ve prematüre bebeklerde tibiadan alınan SOS ölçümünün kemik dayanıklılığını belirlemede, osteopeni tanı ve izleminde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (7,94).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı Yenidoğan Servisine Haziran 2010 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve gebelik yaşları 34-42 hafta arasında değişen 64 SGA'lı yenidoğan çalışma grubu olarak alındı. Olguların tümünde ailelere bilgi verilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Bilinen bir kemik hastalığı, önemli konjenital anomalisi, kronik intrauterin enfeksiyonu, nöromusküler hastalığı, ağır gastrointestinal hastalığı, metabolik hastalığı, böbrek hastalığı, kalp-damar veya akciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.1. HASTA GRUBU

Her bebek doğumunun ilk haftası içerisinde çalışmaya dahil edildi. Değerlendirme öncesinde tam fizik muayene yapıldı. Tüm bebeklerin gebelik haftası annenin son adet tarihine göre hesaplanarak kayıt altına alındı. Doğum ölçüleri; vücut ağırlıkları (gr) bebek terazisi, boyları (cm) ve baş çevreleri (cm) kağıt mezür ile ölçülerek kaydedildi.

Kemik yapımı göstergesi olarak ALP, kemik yıkımı göstergesi olarak da idrarda pridinolin ve deokspiridinolinin idrar kreatininine oranına ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler olan serum Ca, P ve Mg düzeylerine bakıldı. Kantitatif Ultrasonografi cihazı ile kemik mineral yoğunluğu belirlendi.

3.2. KONTROL GRUBU

34-42 haftalık, doğum tartısı gebelik haftası ile uyumlu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum Servisinde doğmuş, annesinde ve kendisinde hiçbir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı 46 bebek kontrol grubuna alındı. Bu grubun kan ve

idrar örnekleri doğum sonrası 1. hafta içinde alındı ve kemik mineral yoğunluğu belirlendi.

3.3. KAN VE İDRAR ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Serum Ca, P, Mg, ALP düzeyleri çalışılmak üzere tam kan örnekleri turnike uygulanmadan alındı. Her bebekten bu amaçla toplam birer ml kan örnekleri alındı. Pridinolin ve deoksipridinolin çalışılması için her bebekten 2 cc spot idrar örneği alındı.

3.4. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ

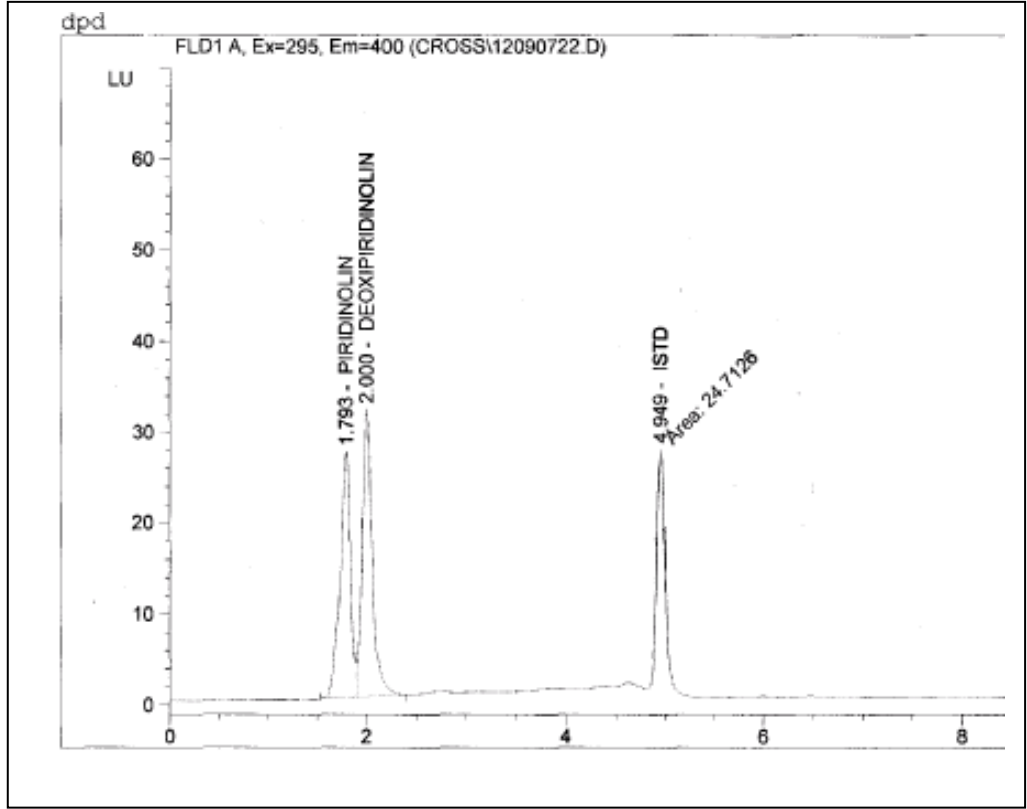
3.4.1. Serumda kalsiyum, magnezyum, fosfor ve ALP ölçümü

Serumda Ca, P, Mg ve ALP düzeyleri EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter (USA) marka Synchrony LX 20 model otoanalizörde çalışıldı.

Referans değerleri; Ca: 8,9-10,3 mg/dl, P: 2,5-4,8 mg/dl, Mg: 0,7-1,1 mmol/L, ALP: 38-126 U/L idi.

3.4.2. İdrarda Pridinolin ve Deoksipridinolin ölçümü

İdrarda pridinolin ve deoksipridinolin düzeyleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Metabolizma Laboratuvarında Bio-Rad (Germany Pyridinium Crosslink kiti kullanılarak Agilent 1100 marka HPLC cihazında flöresan detektör ile çalışıldı. Şekil 3.1’de görüldüğü gibi pikler elde edildi. Her bebeğin sonucu kendi idrar kreatinine oranlandı. Referans değerleri (2-10 yaş için); Pridinolin 150-400 nmol/mmol kreatinin, Deoksipridinolin için 40-120 nmol/mmol kreatinin idi.



Şekil 3.1. HPLC cihazında elde edilen Pr ve Dpr pikleri

3.5. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Kemik mineral yoğunluğu; kuvöz içindeki bebeğin değerlendirmesine olanak sağlayan, prematürelere için referans veri tabanı bulunan, radyasyonsuz, Sunlight Omnisense 7000 Premier (Israel) periferik kemik ölçüm cihazının CS,5166 probu ile sağ tibia kemiğinin ortasından ölçüldü. Ölçümler hem SGA bebeklerde hem de kontrol grubunda doğumu takiben ilk 1 hafta içerisinde yapıldı.

Ölçüm Şekli: Tibiadan ölçüm yapılabilmesi için bebek sırtüstü yatırıldı ve bacağı 90° açı oluşturulacak şekilde dizden fleksiyona getirildi. Medial malleolus apeksi ile distal patella apeksi arasındaki orta nokta işaretlendi. Yenidoğan bebeklerde kullanılan 1,4 x 2,7 x 11 cm boyutundaki prob ("cortex small" CS probu), ortası işaretlenen çizgiye gelecek şekilde kemiğe paralel olarak yerleştirildi. Prob, ölçüm yapılacak bölgede direk olarak deriye temas ettirildi. İyi bir akustik elde etmek için prob ile deri arasında jel sürüldü. Prob, bacağın içinden dışına doğru düz bir çizgide tibia ile temas kesilene kadar hareket ettirildi. Cihaz, ölçüm döngüsünün bittiğini belirtene kadar bu işleme devam edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Sunlight Omnisense Premier ile bebekte kemik SOS ölçümü

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Veriler SPSS 16.0 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımsız İki Örnek t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann Whitney Testi uygulandı. Bağımlı iki örneğin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlere Bağımlı İki Örnek t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlere Wilcoxon t Testi uygulandı. İki nicel değişkenin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı Yenidoğan Servisinde takip ve tedavi edilen gebelik yaşları 34-42 hafta arasında değişen 64 SGA'lı bebek ve SGA olmayan 46 AGA'lı bebek çalışma gruplarını oluşturdu.

SGA'lı bebeklerin yaş ortalamaları 37.1 ± 1.7 hafta iken, AGA'lı bebeklerin yaş ortalamaları 37.2 ± 2.1 hafta idi (Tablo 4.1). SGA'lı olan bebeklerin 33'ü (% 51.6) kız, 31'i (% 48.4) erkek; AGA'lı bebeklerin 22'si (% 47.8) kız, 24'ü (% 52.2) erkekti (Tablo VII).

İkiz sayısı ile erkek / kız cinsiyet sayısı SGA olan grupta, AGA grubuna benzer oranlarda idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. SGA ve AGA gruplarındaki bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımı

	Gebelik Haftası			Toplam
	34-36 hafta Sayı (%)	37-39 hafta Sayı (%)	40-42 hafta Sayı (%)	
SGA' lı bebekler	24 (37.5)	36 (56.2)	4 (6.2)	64 (58.2)
AGA' lı bebekler	17 (37.0)	19 (41,3)	10 (21.7)	46 (41.8)
Toplam	41 (37.2)	55 (50)	14 (12.7)	110

Tablo 4.2. SGA ve AGA gruplarında ikiz bebek ve cinsiyet ilişkisi

	SGA grubu (n = 64)	AGA grubu (n = 46)	p
İkiz (n, %)	14 (% 21.9)	9 (% 19.6)	0.769
Erkek (n, %)	31 (% 48.4)	24 (% 52.2)	0.699

Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi, beklendiği gibi AGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. SGA ve AGA gruplarının ağırlık, boy ve baş çevresi dağılımı

	SGA grubu (n=64)	AGA grubu (n=46)	p
Ağırlık (gr)	2100 (1250-2600)	2600 (1600-3770)	< 0.001
Boy (cm)	44,2 ± 2.9	47,2 ± 3,2	< 0.001
Baş çevresi (cm)	31,3 ± 1,7	33,1 ± 1,7	< 0.001

Tablo IX'da SGA bebeklerin Ca, Mg, P, ALP, pridinolin, D-pridinolin, SOS değerleri ve Z skoru değerleri, AGA bebekleri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. İki grup arasında biyokimyasal parametreler ve Z kuru ile SOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İdrarda Pr ve Dpr atılımları 64 SGA grubu bebeklerin 50'sinde, 46 AGA grubunda ise 37'sinde çalışıldı. SGA ve AGA grubundaki bebekler arasında pridinolin ve D-pridinolin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.4).

Simetrik SGA olan bebeklerin biyokimyasal parametreleri ile asimetrik SGA olan bebeklerin biyokimyasal parametreleri benzerdi (Tablo 4.5). Ayrıca pridinolin, D-

pridinolin, SOS ve Z skoru değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.5).

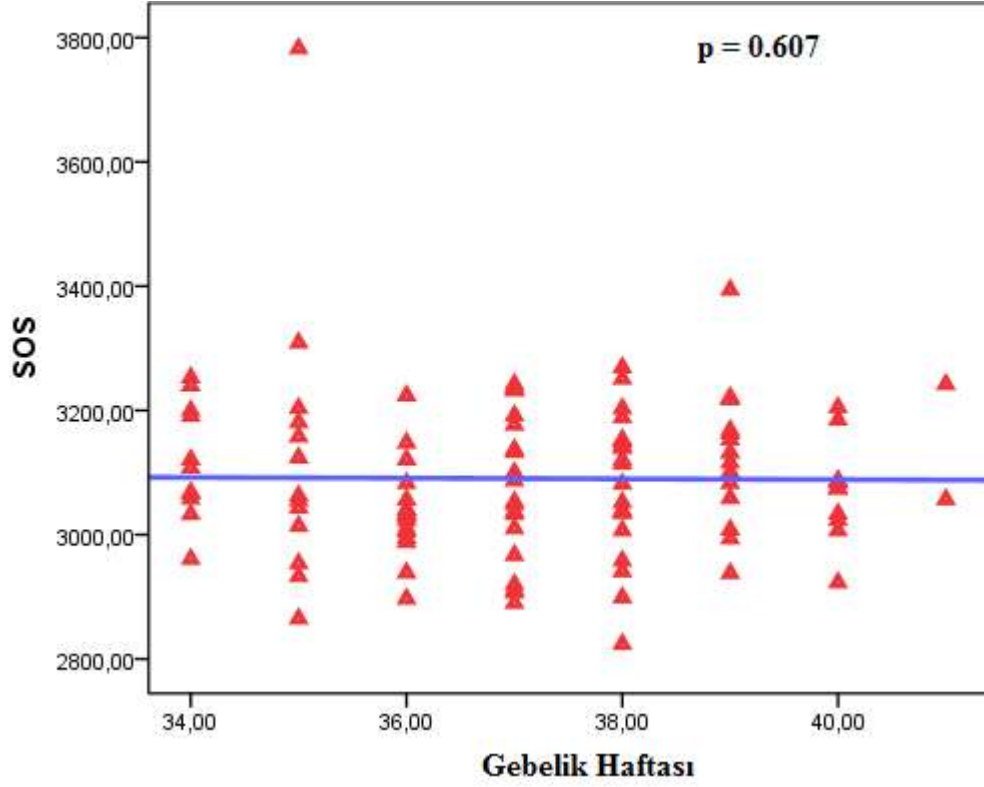
Tablo 4.4. SGA ve AGA grubundaki bebeklerinin SOS ve Z skorları ile biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	SGA Grubu (n=64)	AGA Grubu (n=46)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,8	9,2 ± 0,8	0.355
Fosfor (mg/dl)	5,8 ± 1,2	6,0 ± 1,0	0.244
Magnesium (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0.772
Alkalin fosfataz (U/L)	168 (83-497)	164 (78-341)	0,601
Pridinolin (nmol/mmol Cr)	28.1 ± 12.2	32.5 ± 14.8	0.953
D-pridinolin (nmol/mmol Cr)	6.5 (0.9-17.2)	5.5 (0.8-26)	0.862
SOS (m/sn)	3100 (2824-3783)	3053 (2865-3242)	0.607
Z skoru	0.4 (-2 - 2.7)	0.1 (-1.4 - 2)	0.622

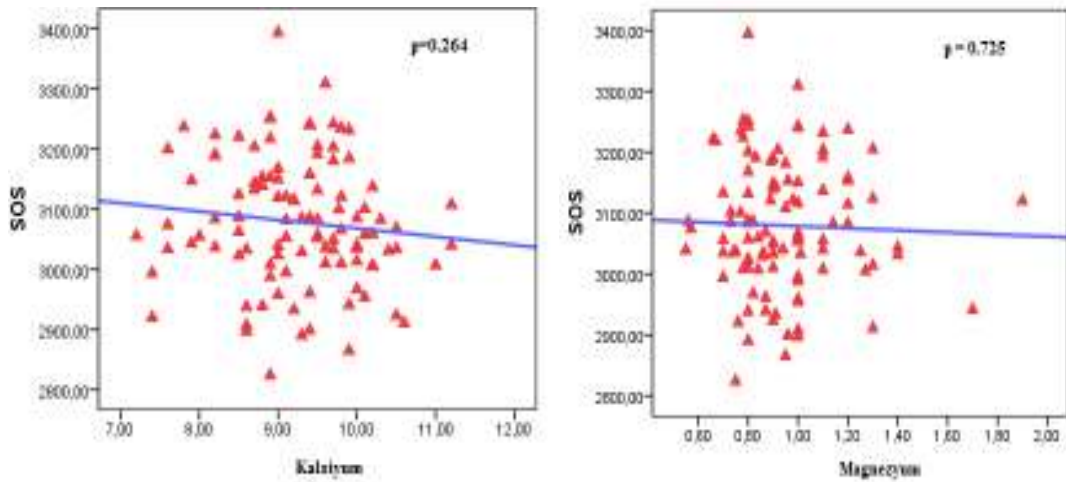
Tablo 4.5. Simetrik SGA ve asimetrik SGA bebeklerinin SOS ve Z skorları ile biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Simetrik SGA (n=17)	Asimetrik SGA (n=47)	p
Kalsiyum (mg/dl)	9,0 ± 0,5	9,2 ± 0,8	0.262
Fosfor (mg/dl)	5,6 ± 1,5	5,8 ± 1,1	0.782
Magnesium (mg/dl)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0.675
Alkalin fosfataz (U/L)	163 (104-497)	168 (83-420)	0,707
Pridinolin (nmol/mmol Cr)	26,7 ± 14,0	28,7 ± 11,5	0.310
D-pridinolin (nmol/mmol Cr)	7,2 (5,7-14,8)	6,6 (1,9-17,2)	0.670
SOS (m/sn)	3114 (2824-3783)	3100 (2897-3309)	0.654
Z skoru	0.4 (-2 - 2.7)	0.1 (-1.2 - 2,3)	0.599

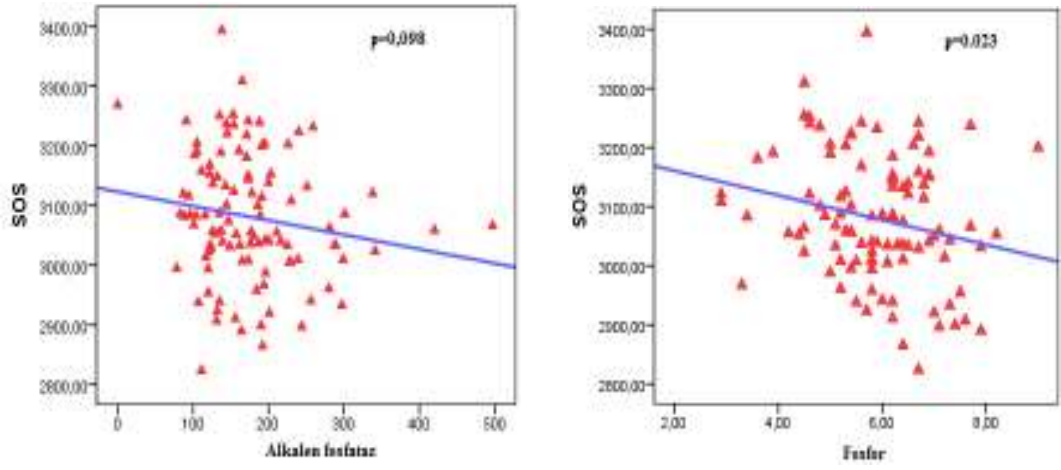
Gebelik haftasına göre SOS değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. (Şekil 4.1). Ayrıca korelasyon analizine göre SOS değerleri ile kalsiyum, magnezyum, alkalin fosfataz, pridininolün ile deokspiridinolin arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, fosfor ile SOS arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($r = -0,222$, $p = 0,023$) (Şekil 4.2, 4.3, 4.4).



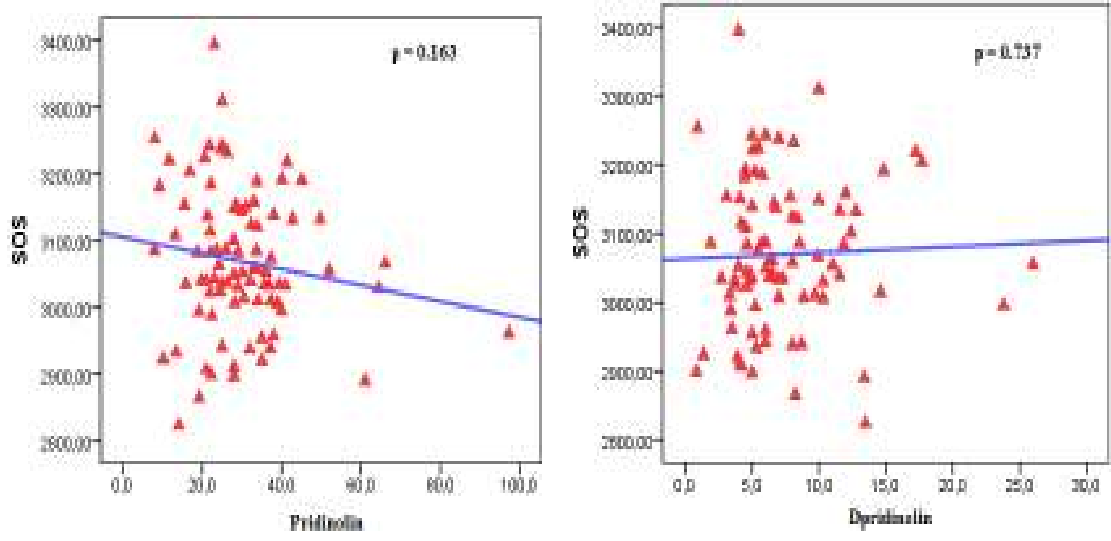
Şekil 4.1. Gestasyon haftası ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon görülmektedir



Şekil 4.2. Kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon görülmektedir



Şekil 4.3. Alkalen fosfataz ve fosfor düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon görülmektedir.



Şekil 4.4. Pridinolin ve Deoksipridinolin düzeyleri ile kemik SOS değeri arasındaki korelasyon görülmektedir.

5. TARTIŞMA

DSÖ tanımına göre, son adet tarihinden itibaren 37 gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara ‘prematüre ’ bebek adı verilmektedir (1, 12). Morbidite ve mortalitesi yüksek bir çok sorun ile karşı karşıya olan premature bebeklerin önemli bir problemi premature osteopenisidir (50). Prematüre osteopenisi neonatalojide yaygın olarak görülen ve sonuçları endişe edilen bir durumdur. Yenidoğan preterm bebeklerde Ca ve P eksiklikleri ile sık karşılaşılmaması nedeniyle kemik mineral deposunda önemli derecede azalma meydana gelmesi prematüre osteopenisinin temel nedenidir. Hali hazırda prematürite, yenidoğan osteopenisi için çok önemli bir risk faktörüdür, çünkü transplental Ca ve P geçişi, gebeliğin 24.haftasından sonra en fazladır. Sonuç olarak, prematüre bebekler postnatal dönem süresince olan hızlı kemik gelişimi için yeterli kemik mineral depolarına sahip olmayabilirler (50). Prematüre osteopenisi gelişme riskini artıran faktörler arasında; gebelik haftasının 28 haftadan az ve doğum ağırlığının 1000 gr’dan düşük olması, gebelik haftasına göre DDA doğan bebekler, uzun süreli total parenteral beslenme, diyabetik anne bebeği olma, kortikosteroid kullanımı, matür formüle ile beslenme, mobilite azlığı ve ilaç kullanılması yer alır (57). Bu ilaçlardan diüretiklerin (furosemid gibi) ve metilksantinlerin uzun süreli kullanılması, kemik gelişimi için gerekli minerallerin idrar ile kaybını artırabilir (52, 54). Ayrıca bronkopulmoner displazisi olan ÇDDA bebekler sıklıkla çeşitli ilaçlara maruz kalırlar ve osteopeni gelişimi için artmış risk taşırlar (55). Önemli başka bir risk faktörü de enfeksiyonlardır. Yenidoğan osteopenisinin enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun enfeksiyon süresince bebeklerde gelişen katabolik durum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (56).

Yenidoğanlarda kemik mineralizasyonu tam olarak anlaşılmamıştır. Fetal kemik üzerine olan temel etkiler anne kaynaklıdır, annede mineral metabolizmasının beslenme yetersizliği ya da hastalıklar nedeniyle etkilenmesi ya da plasentadan mineral geçişini etkileyen faktörler fetal kemik mineralizasyonunu etkilemektedir (73). Yenidoğan bebeklerde KMY'nu etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan bazıları hakkında kesin bilgilerimiz varken diğer bazı faktörler hakkında çalışmalar devam etmektedir. KMY'nu etkileyebilecek faktörler arasında; doğumun olduğu mevsim, annenin D vitamini durumu (35, 76, 77), annede tip 1 diyabet olması (78), annenin alkol, sigara veya kafein kullanması (80), annenin Ca desteği veya gebelikte Mg sülfat tedavisi alması (81), annenin beslenme, yaşama şekli (gebelikte fiziksel aktivite), annenin mineral dengesi (86) ve yenidoğanın kemik mineral içeriği (83) bulunmaktadır. Yenidoğan bebeklerde osteopeni; asemptomatik olabileceği gibi, kilo alımında azalma ve büyüme geriliği, raşitizm, kırık oluşumu, ağrı, solunum güçlükleri ve kafa kemiklerinde şekil bozuklukları ile ilişkili de olabilir (5). Bu nedenle yenidoğan bebeklerde risk faktörlerini göz önüne alarak osteopeniyi araştırmak ve bu komplikasyonları önlemek için erken zamanda tedaviye başlamak çok önemlidir.

Özellikle premature bebeklerde görülen osteopeni değerlendirmesinde rutin kullanıma girmiş bir uygulama olmaması nedeniyle bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Osteopeni değerlendirmesinde kemik mineralizasyon belirleyicilerini kullanmak akılcıdır. Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve osteokalsin gibi plazma veya serum biyokimyasal belirleyicileri, Pr ve DPr gibi kollojen yıkım ürünlerinin idrardaki ölçümü bebeklerde osteopeniyi göstermek için kullanılabilir testlerden bazılarıdır (58,59,63). Ancak bu belirleyicilerin kullanılmasında çeşitli sınırlamalar vardır. Örneğin serum P yoğunluğu, kemik P düzeyini iyi bir şekilde yansıtır. Buna karşılık serum Ca yoğunluğu, Ca yoğunluğunu düzenleyen hormonların Ca'yı belli sınırlar dahilinde tutma çabası nedeniyle kemik Ca içeriğini net olarak göstermemektedir (58). Serum total ALP aktivitesi, kemik mineralizasyonunun bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (59). ALP aktivitesinin 750 IU/L' nin üzerinde olmasının, şiddetli yenidoğan osteopenisi ile ilişkili olduğu ve prematüre osteopenisinin bir belirtisi olabileceği gösterilmiştir (60). Literatürde total ALP aktivitesine dair bilgiler tartışmalıdır ve ilişkinin zayıf olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (61). Kemiğe özgü ALP, daha iyi bir biyolojik belirleyici olup, osteoblastların yüzeyine lokalizedir. Kemik döngüsünü

daha doğru olarak gösterebilir. Yüksek total ALP aktivitesi olan bebekler osteopeni açısından değerlendirme için düşünülebilir (61).

Pr ve Dpr kemik yıkımını gösteren oldukça özgül ve güvenilir bir parametredir. Diyet, fiziksel egzersiz ve böbrek fonksiyonlarındaki değişimler, çapraz bağların idrarla atılımını etkilememesi avantajları iken (63,67) Pr ve DPr' in klinik kullanımlarında, idrar örneğinin toplanması, metodun standardizasyonu ve kemikten başka dokuların Pr atılımına katkısının olması gibi bazı kullanım zorlukları vardır (63,66).

Biz çalışmamızda kemik mineralizasyon belirleyicilerinden Ca, P, Mg'u, kemik yapım parametrelerinden ALP'ı , yıkım parametrelerinden idrar Pr ve Dpr'i kullandık.

KMY; radyasyon ışınlarının ölçüm yapılan kemik tarafından azaltılma derecesinin iki boyutlu projeksiyon görüntüsü ile belirlenmesidir (7). KMY' nun standart radyografilerle sübjektif değerlendirilmesi ve SPA veya DXA gibi dansitometrik yöntemlerle kantitatif ölçümü sonucu, KMY gerçekte normal olan bir kemiğin, boyutunun küçük olmasına bağlı olarak yanlış olarak düşük sonuçlar elde edilebilir (93). Çocukluk ve adölesan dönemlerinin kemik kitlesinin edinilmesinde kritik dönemler olması ve erken osteopeninin ileride gelişebilecek osteoporoz riskini artırması, osteopenisi olan çocukların taranması, belirlenmesi ve tedavi edilmesi için strateji geliştirilmesini gerektirmiştir. Kantitatif USG, osteopeni tanısında yeni kullanılmaya başlanılan bir metottur. Bebek ve çocuklarda da kantitatif USG cihazı ile tibiadan yapılan SOS ölçümleri ile KMY arasında anlamlı doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Yöntemin ucuz olması, cihazın kolay taşınabilmesi, radyasyon içermemesi ve ölçüm sırasında hareketi engellemek için sedasyon gerektirmemesi gibi özellikleri nedeni ile DXA'ya göre üstün olduğu noktalardır. Bebeklerde bu cihazla tibiadan yapılan SOS ölçümünün kemik dayanıklılığını belirlemede, osteopeninin tanısı ve izleminde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (7, 90). Bu çalışma bebeklerde KMY'nun kantitatif USG ile başarıyla değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Prematüre osteopenisinde, yukarıda da belirtildiği gibi, önemli risk faktörleri arasında gebelik haftasına göre DDA ile doğmak da sayılabilir (57). SGA, gebelik haftasına göre doğum ağırlığının ve/veya boyunun, belirlenmiş toplum referans verilerine göre 2 standard deviasyonun (< 2SD) altında kalması olarak tanımlanmaktadır (2). Geniş ölçekli toplum taramaları SGA sıklığının % 8,9-14,7 arasında değiştiğini göstermektedir

(21, 22). Prematüre bebeklerde olduğu gibi SGA' lı bebeklerde de osteopeni görülebilmektedir (3,57).

SGA' lı bebeklerin osteopeni açısından risk oluşturup oluşturmadığı hakkında yeterli çalışma yoktur. Bu konuyu araştıran literatürde sadece düşük hasta sayısına sahip iki çalışma tespit edilmiştir. 1993'de Namgung R ve ark. (3) SGA' lı 42 bebekte kordon kanındaki osteokalsin ve 1,25(OH)2D vitamini değerlerini AGA' lı bebeklere göre daha düşük bulmuşlardır. Sonuçta KMY' nin SGA' lı bebeklerde AGA' lı bebeklere göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Yine Namgung R ve ark. (4) 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada SGA' lı bebeklerde kollajen yıkım ürünlerini AGA' lı bebekler ile benzer bulmuşlardır. Bu sonuca göre de SGA' lı bebeklerde kemik mineral içeriği düşüklüğünün kollajen tip 1 metabolizmasındaki defekte değil, düşük mineral replasmanına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Chen ve ark. (95) her bir grubun 10 hastadan oluştuğu bir çalışmalarında SGA, AGA ve LGA' lı bebeklerde postterm 1. haftada serum Ca, P, Mg, ALP, 25OHD ve idrar Ca, P ve Cr değerlerini 3 grupta da benzer bulmuşlardır. Bu çalışmayla tutarlı olarak bizim çalışmamızda SGA' lı bebeklerde serum Ca, P, Mg, ALP düzeyleri gibi kemik mineralizasyonunun biyokimyasal parametreleri; Pr ve Dpr gibi idrar kemik mineralizasyon parametreleri açısından AGA' lı bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca çalışmamızda Chen ve ark. (95) tarafından kullanılmayan kantitatif USG ile tibiadan elde edilen SOS değerleri de SGA' lı bebeklerle AGA' lı bebeklerde benzer bulundu. Namgung R. ve ark. (3) KMY değerlendirmesinde osteokalsin ve 1,25(OH)2D değerlerini kordon kanından çalışmış iken bizim çalışmamızda ise serum ve idrar değerleri kullanıldığı için farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Ayrıca çalışmamızda literatürdekine benzer olarak kemik SOS değerleri ile P değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (58). Bu sonuç osteopeni değerlendirilmesinde biyokimyasal parametrelerden serum P ölçümünün kullanımının anlamlı olduğunu gösterebilir. Fakat geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epidemiyolojik çalışmalarda doğum kilosunun pik kemik yoğunluğu ve ileri hayattaki kemik yoğunluğu üzerinde etkisinin önemli olduğu gösterilmiştir (85). SGA' lı bebekler osteopeni yönünden riskli olup , bu bebekler için serum Ca, P ve Mg düzeyleri gibi osteopeni ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ve bozukluk varlığında tedavisi önemlidir.

SGA' nın etyolojisinde rol oynayan birçok faktör osteopeni oluşumunda da rol alabilir. Örneğin annenin sigara, alkol veya kafein kullanması, enfeksiyonlar (TORCH-S grubu), annenin yetersiz beslenmesi ve annenin neonatal dönemdeki kemik mineral içeriği gibi faktörler hem bebeğin kilo alımını hem de kemik mineral içeriğini etkileyebilir (81, 82).

Yenidoğan bebeklerde gelişebilecek patolojilerin erken tanısı, tedavileri ve takipleri gelişen laboratuvar ve teknolojik ilerlemeler sayesinde çok daha iyi yapılabilmektedir. Risk faktörlerine göre yapılan incelemeler sonucunda yüksek risk altındaki yenidoğan bebeklerde (özellikle prematüre ve SGA' lı bebekler) hayatın ileri aşamalarında ölüme kadar giden büyük sorunlar oluşturabilecek hastalıklar veya biyokimyasal anormalliklere erken tanı konulabilmekte ve alınan önlemler ile morbidite ve mortalite riskleri azaltılabilmektedir. SGA' lı bebeklerde osteopeni görülüp görülmediği netlik kazanmamış, günümüzde hala etiyoloji, tanı ve tedavi açısından birbirinden farklı görüşlerin savunulduğu bir konu olarak kalmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi SGA etyolojisinde rol oynayan hastalıkların bir kısmı aynı zamanda osteopeni etyolojisinde de rol oynamaktadır. Bundan yola çıkarak ortak risk faktörlerine sahip bu SGA' lı bebeklerde osteopeni olması akla yatkın gibi görünmektedir. Ancak çalışmamızda SGA' lı bebeklerde osteopeni görülmemesi nedenleri, yukarıda da bahsedildiği üzere anneye ait osteopeniye neden olan verilerin detaylı analiz edilmediği için, tam olarak açıklanamamıştır.

Prematür bebeklerde osteopeni sıklığını araştıran ve varlığını gösteren çok sayıda çalışma (7, 97) olmasına rağmen SGA' lı bebeklerde osteopeniyi araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Yukarıda da belirttiğimiz gibi literatürde bu konuyu doğrudan araştıran sadece iki çalışma mevcuttur (3, 95). Bunun dışında dolaylı olarak SGA' lı bebeklerde KMY' i araştıran çalışmalar mevcuttur. Silvano ve ark. (96) yaptıkları çalışmada normal büyümeyi yakalayan ve yakalayamayan SGA' lı bebekler ile AGA' lı bebekleri KMY ile ilgili olmak üzere klinik, biyokimyasal ve genetik faktörler açısından araştırmışlardır. Serum IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 ve asit labil subünit düzeylerini normal büyümeyi yakalayamayan SGA' lı bebeklerde daha düşük bulmuşlardır. IGF-1 gen-194-192 ve COL1A1-SS polimorfizmi yine bu grupta yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bize KMY düşük olan SGA' lı bebekler için genetik bir zeminin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda genetik analiz yapılmadığı için bu çalışmayı destekleyen sonuç elde edilememiştir.

Osteopeniyi değerlendirmek için Chen ve ark. (95) serum Ca, P, Mg, ALP, 25OHD ve idrar Ca, P ve Cr düzeyleri; Namgung ve ark. (3) ise kordon kanında osteokalsin ve 1,25(OH)2D vitamini değerlerini kullanmışlardır. SGA' lı ve AGA' lı bebekler arasında idrarda pridinolin ve deoksipridinolin düzeylerini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda da literatürde ilk olarak SGA' lı bebeklerde kemik metabolizmasını değerlendirmek için serum Ca, P ve Mg düzeyleri ve ALP aktivitelerinin yanı sıra ve idrarda pridinolin ve deoksipridinolin atılımları çalışılmıştır. Sonuç olarak SGA' lı bebeklerin değerleri AGA' lı bebeklerin değerlerine benzer düzeyde bulunmuştur. Çalışılan parametreler açısından SGA' lı ve AGA' lı bebeklerde erkek / kız cinsiyet oranları ve ikiz bebek olma oranları benzer olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

Çalışmamızda laboratuvar analizleri doğumdan hemen sonraki ilk hafta içinde yapıldığından yenidoğanların osteopeni değerlendirmesinde çevresel etkenlerden ziyade anneye ait faktörlerin rolünün daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Teknolojideki tüm ilerlemelere rağmen SGA' lı bebeklerde osteopeni tanısını koymak önemli sorunlardan biridir. Halen özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir test bulunmamaktadır. Yeni doğanlarda osteopeni tanısında invazif olmayan yollar tercih sebebi olduğu için bu konuda ileri araştırmalar devam etmektedir. Kantitatif USG invazif olmayan, kullanımı ve değerlendirmesi kolay ve ucuz bir yöntem olduğu için yenidoğan bebeklerde osteopeni değerlendirmesinde kullanılabilir. Biyokimyasal parametrelerin osteopeni tanısında kullanılabilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızın en önemli sonucu, SGA bebekler ile AGA bebeklerin tibia üzerinden kantitatif USG ile ölçülen kemik mineral dansitelerinin (Z skoru ve SOS değerleri) benzer saptanmasıdır.
2. SGA bebeklerin serum Ca, Mg, P ve ALP değerleri AGA bebekleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
3. İdrarda kreatinine oranlanmış Pr ve Dpr atımları açısından SGA ile AGA bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
4. SGA bebekler ile AGA bebekler karşılaştırıldığında, cinsiyet ve ikiz doğum olma açısından bir fark olmadığı saptandı.
5. Kantitatif USG, biyokimyasal parametrelerle paralellik gösteren ve prematüre osteopenisinin izlenmesinde invazif olmayan, ucuz ve kolay bir yöntemdir.
6. Kemik SOS ile serum P düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon varlığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Ertuğrul T. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği. *Pediatrici*, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002; S: 326-342.
2. Lee PA, Steven D, Anita C, et al. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement. Management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 111: 1253-1261.
3. Namgung R, Tsang RC, Specker BL. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993; 122: 269-75.
4. Namgung 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.
5. Çoban A, İnce Z. Tedavi, girişimler, sık karşılaşılan sorunlar , hastalıklar ve ilaçlar In: Gomella T, Cunningham M (eds) Lange. Neonatoloji 6. baskı İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012; S: 613-617.
6. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, et al. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Pediatr* 1993; 82: 518-521.
7. Gürsoy T, Yurdakök M. Prematür osteopenisi ve kantitatif ultrasonografi cihazı ile kemik ses hızının (SOS) değerlendirilmesi. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2005; 11: 26-33.

8. Crouse DT, Cassady G. The small for gestational age infant In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). Neonatology pathophysiology and management of the newborn (4th ed). Philadelphia: J B Lippincott Company, 1994; pp: 369-98.
9. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963; 32: 793-800.
10. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatrics 1967; 71: 159-63.
11. Samancı N. Neonatoloji. In: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N (Ed.), K doğan bebekler. Nobel Kitapevleri. İstanbul 2000; S: 181-8.
12. Nelson W. Prematurity and intrauterin growth retardation In: Nelson Textbook of Pediatrics, 16.th Ed. 2000; pp: 550-58.
13. zkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. In: Beksa M.S, Demir N, Ko A, Yksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal Nobel Ankara. 2001: 625-52.
14. Kliegman R, King K. Intrauterine growth retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds.), Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 5th Ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1992; P:149.
15. Behrman RE, Shiono PH. Neonatal risk factors; Preterm, low birth weight, and small for gestational Age. In: Behrman's Neonatal Perinatal Medicine, Fanaroff AA, Martin RJ (eds), 6th. ed., 1997; pp: 3-12.
16. etinkaya O, Samancı N, Ovalı F ve ark. SGA bebeklerde takipteki sorunlar. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1996; 59: 54-9.
17. Sanderson DA: The individualized birth weight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1993; 81: 1029.
18. Lubchenco LO, Sealis DT. Neonatal mortality rate. Relationship to birth weight and gestational age. J Pediatr 1972; 81: 814-22.

19. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidemia at birth in small for gestational age infants born at term and their relation to neonatal neurological morbidity. *Br J Obs Gynaecol* 1987; 94: 873-9.
20. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C (ed.), *Textbook of Neonatology*, 2nd Ed., London, Churchill Livingstone, 1992; p: 317.
21. Özalp İ, Erdem G, Ciliv G et al. The incidence of fetal malnutrition in Turkey. *Turk J Pediatr* 1981; 23: 75-83.
22. Karatekin G, Çetinkaya O, Akmansoy A ve ark. Hastanemizde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı. Mocan H, Okten A, et al. 38. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul 1994; p: 90.
23. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Fetal Büyüme Bozuklukları. In: *Williams Doğum Bilgisi Cilt 1*. Akman AC (Çev). 21. Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; S: 744 -64.
24. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Supp* 1997; 423: 193-5.
25. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 396-401.
26. Toesch H.W., Ballard A.R, Gleason C. Abnormalities of fetal growth. *Avery's Diseases of The Newborn*. 8th Ed, Elsevier Saunders, 2005; 4: 139- 46.
27. Cebeci DS, Kalaycı G, Çalı Ş, Kalaça S, Hayran O. Prematürite ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığını etkileyen faktörler. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 1997; 19: 58.
28. Osborn Lucy M., DeWitt Thomas G., First Lewis R., Zenel Joseph A., Physical assessment of the newborn. In: *Pediatrics*, 1st Ed, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005; 5: 1281-1285.

29. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 5-12.
30. McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology* 2007; 91: 2-11.
31. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. In: Coe FL, Favus MJ; *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of bone mineral metabolism*. Philadelphia, PA, 1999, p. 3-10
32. Forriol F, Shapiro F. Bone development: interaction of molecular components and biophysical forces. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 432: 14-33.
33. 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.
34. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, et al. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone* 1994; 15: 5-13.
35. Namgung R, Tsang RC. Bone in pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 1-11.
36. 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.
37. Nijweide PL, Hagenars CE, Modderman WE. In Cohn DV(ed): *Calcium regulation and bone metabolism*. Elsevier 1990; 415:47-82.
38. Cross HS, Baries P, Hofer H, et al. 25(OH)D-1 alphahydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids* 2001; 66: 287-292.
39. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25(OH)D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
40. Levine MA. Vitamin D, calcium and phosphorus homeostasis. In: Hochberg Z (ed.) *Vitamin D and Rickets*. Basel; Karger; 2003; pp: 14-33.

41. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984; 8: 74–93.
42. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, *et al.* Lumbar bone mineral content measured by dual energy x-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 953–8.
43. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, *et al.* 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281: 317–19.
44. Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, *et al.* Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birth weight infants. *Lancet* 1990; 335: 697–701.
45. Bosley AR, Verrier-Jones ER, Campbell MJ. Aetiological factors in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1980; 55: 683–6.
46. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 87-92.
47. Koo WWK, Steichen JJ. Osteopenia and rickets of prematurity. In: *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd Ed., Polin and Fox WW (Eds), Philadelphia, WB Saunders, 1998; pp: 2335-49.
48. Holick MF. Vitamin D: Millennium Perspective. *J Cel Biochem* 2003; 88: 296-307.
49. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, *et al.* The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol* 1997; 154: 557-573
50. Harrison C, Gibson T. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Leeds, UK 2012; 30:11-15
51. Gonnelli S, Montagnani A, Gennari L, *et al.* Feasibility of quantitative ultrasound measurements on the humerus of newborn infants for the assessment of the skeletal status. *Osteoporos Int* 2004; 15: 541-46.

52. Eliakim A, Nemet D, Friedland O, Dolfin T, Regev RH. Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol* 2002; 22: 650-2.
53. Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995; 68:169-74.
54. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Earl Hum Dev* 2007; 83: 653–8.
55. Ng PC, Lam CW, Wong GW, et al. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F49–F54.
56. Eliakim A, Shiff Y, Nemet D, Dolfin T. The effect of neonatal sepsis on bone turnover in very-low birth weight premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 413-8.
57. Kızılateş SÜ. Preterm Osteopenisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55: 217-22.
58. Cooke RJ. Rickets in a very low birth weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 397-9.
59. Koo WW, Succop P, Hambidge KM. Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1342-5.
60. Glass EJ, Hume R, Hendry GM, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 373-6.
61. Pittard WB, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very low birth weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res* 1992; 31: 181-5.
62. Lapillonne A, Picaud JC, Glorieux FH, Salle BL. Bone turnover assessment in infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 772-4.
63. Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. *Çocuk ve Adolönsanda Endokrin Testler*. Yordam N, Alikışıfoğlu A, Bideci A (Eds). *Pediatric*

Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları: II. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; S: 269-290.

64. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 59-65.
65. Seibold K, Hartmut W, Wollmann A, et al. Plasma concentrations of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in preterm neonates from birth to term. *Pediatr Res* 2000; 48: 104-8.
66. Lam HS, So KW, Ng PC. Osteopenia in neonates. *J Paediatr* 2007; 12: 118-24.
67. Pierre D, Delmas MD. Bone markers. *Clin Rheumatol* 1997; 11: 517-37.
68. Zanze M, Souberbielle JC, Kidermans C, Rossignol C, Garabedian M. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type I collagen turnover: sex- and age-related changes in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2971-2977.
69. Ziegler EE, O'Donnel AM, Nelson SE, et al. Body composition of reference fetus. *Growth* 1976; 40: 329-341.
70. Lewis P, Raffety R, Shelly M. A suggested physiological role for calcitonin: the protection of skeleton during pregnancy and lactation. *J Endocrinol* 1971; 49: 49-52.
71. Hoogenboezem T, Degenhart HJ, Muinck Keizer-Schrama, et al. Vitamin D metabolism in breastfed infants and their mothers. *Pediatr Res* 1983; 8:623-628.
72. 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.
73. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proceed Nutr Soci* 2000; 59: 55-63.
78. Verhaeghe J, Bouillon R, Nyomba BL, et al. Vitamin D and bone mineral homeostasis during pregnancy in the diabetic BB rat. *Endocrinol* 1986; 118: 1019-1025.
79. Husain SM, Birdsey TJ, Flazier JD, et al. Effect of diabetes mellitus on maternofetal flux of calcium and magnesium and calbindin 9K mRNA expression in rat placenta. *Pediatr Res* 1994; 35: 376-381.
80. 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.
81. Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW, et al. Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed calcium. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 37-45.
82. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birth weight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Min Res* 2001; 16: 1694-1703.
83. Barker DJP. The fetal origins of adult disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995; 262: 37-43.
84. 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.
85. Cooper C, fall C, Egger P, et al. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 17-21

86. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, et al. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Paediatr* 1993; 82: 518-521.
87. 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.
88. 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.
89. Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Hipokrat Lökomotor* 1997; 1: 9-15.
90. Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multiside quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int* 2003; 14: 857-62.
91. Moilanen P, Nicholson PH, Karkkainen T, et al. Assessment of the tibia using ultrasonic guided waves in pubertal girls. *Osteoporos Int* 2003; 14: 1020-7.
92. 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: 651-9.
93. Prevrhal S, Fuerst T, Fan B, et al. Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporos Int* 2001; 12: 28-34.
94. Ritschl E, Wehmeier K, Terlilizzi F, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005; 58: 341-46.
95. Chen JY, Ling UP, Liu CB, Total body bone mineral content in small-for-gestational -age, appropriate-for-gestational -age, large-for-gestational -age term infants and appropriate-for-gestational -age preterm infants. *Taichung, Taiwan*, 1995; 56: 109-14.
96. Silvano L, Miras M, Perez A. Comparative analysis of clinical, biochemical and genetic aspects associated with bone mineral density in small for gestational age children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 511-7.

97. Altuncu A, Akman I, Yurdakul Z. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 401-405.

EKLER

EK 1. SGA BEBEKLERİN DOĞUM SIRASINDAKİ VÜCUT ÖLÇÜMLERİ

İsim	Hafta	Doğum		
		Ağırlık(gr)	Boy(cm)	Baş Çevresi(cm)
Bebek Çolak 1	38	2470	45	31
Bebek Çolak 2	38	1870	43	30
Elif Aksoy	41	2570	46	34
Bebek Erkan	38	2120	40	32
Zeynep Ulu	37	1730	45	31
Emine Ertaş	37	2350	42	31
Bebek Coşkuner	35	1450	41	30
Azra Davarcı	39	2500	48	32
Gamze Alparslan	37	2220	45	31
Bebek Genç2	37	1800	44	31
Umut Arık	36	2100	44	32
Vedat Arık	36	1960	45	31
Ahmetkerem Akyo	37	1870	41	28
Bebek Hamurcu	36	1450	40	30
Ökkeş Atasever	39	2400	47	34
Bebek Genç1	37	1690	42	30
Musafa EfeÇelik	37	2200	42	32
Yiğit Ata Emekl	38	2100	47	31
Ali Rıza Aksoy	36	2120	43	32
Anıl Işık	36	2000	46	31
Serhat Kalık	39	2170	48	30
Uğur Yeziz	36	1950	46	32
Bebek Bıyık	35	1650	40	30
Nisanur Selçuk	37	1660	42	29
Çağla soylu	36	1500	39	28
Bebek Özkan	39	2410	45	33
Bebek Uyar	39	2480	50	36
Bebek Güt	35	1550	38	31
Cemre Özer	37	2160	46	29
Bebek Gülten	36	1300	40	30
Gamze Kulaksız	39	2600	43	34
Bebek Gülmez1	37	1850	46	32

Bebek Suna	35	1520	40	32
Bebek Koçak	39	2590	48	33
Bebek Ümit	36	2200	45	33
Bebek Karakaya	39	2100	48	33
Bebek Akkoç	37	2110	45	33
Bebek Şanlı	34	1520	44	31
Bebek Kurt 1	36	2200	46	31
Bebek Kurt 2	36	2200	43	31
Bebek Topal	39	2330	47	31
Bebek İncedağ	38	1980	45	32
Bebek Gülmez2	37	2350	46	32
Bebek Şişman	37	2370	47	33
Bebek kolcu 1	40	2180	47	33
Bebek Maraşlı	38	2520	46	33
Bebek Şafak	39	1890	48	33
Ali Ünal	40	2450	48	34
Bebek Kaçmaz	37	2000	46	32
Bebek ALtuntaş	38	2200	47	32
Bebek Karaağaç	36	1650	42	29
Yusuf Kuşçu	38	2100	44	32
Kübra Kuşçu	38	2000	46	31
Bebek Kütük	34	1250	39	30
Bebek Bulut	35	1350	41	28
Bebek Tüzen	36	1510	43	31
Bebek Altun	40	2250	48	32
Bebek Temel	39	2320	50	33
Bebek Karaduman	34	1550	40	28
Bebek Akdeniz	34	1410	42	30
Bebek Bahar	34	1250	38	28
Bebek ünalmışer	36	1690	43	30
Bebek Güleç	39	2200	46	33
Bebek Doğan	38	1920	45	34

EK 2. SGA BEBEKLERİN BİYOKİMYASAL VE SOS DEĞERLERİ

İsim	Ca	P	Mg	ALP	Pr	Dpr	Z skor	SOS
Bebek Çolak 1	9.9	6.0	1.7	256	25.0	6.0	-1.0	2941
Bebek Çolak 2	9.0	6.9	1.0	173	31.0	4.1	0.7	3150
Elif Aksoy	9.5	5.4	0.8	126			-0.3	3057
Bebek Erkan	9.0	5.8	1.0	184	38.0	6.0	-0.8	2958
Zeynep Ulu	9.4	5.6	1.0	173	25.0	6.0	1.6	3242
Emine Ertaş	10.6	6.2	1.3	156	28.0	4.1	0.0	2911
Bebek Coşkuner	9.6	4.5	1.0	165	25.0	10.0	2.3	3309
Azra Davarcı	9.2	5.2	1.0	94			0.4	3116
Gamze Alparslan	9.1	8.2	1.0	130	36.0	11.0	0.0	3053
Bebek Genç2	7.8	7.7	1.2	144	25.0	7.0	1.5	3237
Umut Arık	11.2	6.9	1.1	201	21.0	4.9	0.0	3040
Vedat Arık	10.4	7.9	1.4	149	29.0	4.8	0.0	3031
Ahmetkerem Akyol	8.6	7.6	1.0	131	21.0	4.2	-1.2	2907
Bebek Hamurcu	8.5	4.5	0.8	121	22.0	4.6	-0.1	3023
Ökkeş Atasever	8.6	5.5	0.8	107	32.0	8.0	-1.1	2938
Bebek Genç1	8.5	5.2	0.8	135	26.0	6.0	0.3	3087
Musafa EfeÇelik	8.6	6.5	0.9	225	41.0	7.0	-0.1	3033
Yiğit Ata Emekl	9.2	6.8	1.2	191	22.0	4.2	0.4	3114
Ali Rıza Aksoy	7.9	6.2	0.9	132	28.0	10.0	0.9	3148
Anıl Işık	8.6	7.1	1.0	244	28.0	5.0	-1.2	2897
Serhat Kalık	9.0	5.7	0.8	138	23.0	4.0	2.7	3394
Uğur Yeziz	7.2	5.4	0.7	177			0.1	3056
Bebek Bıyık							1.3	3783
Nisanur Selçuk	9.6	6.4	0.8	299	37.3	9.7	-0.4	3010
Çağla soylu	8.9	5.0	1.0	196	22.4	3.4	-0.5	2988
Bebek Özkan							1.3	3219
Bebek Uyar							0.8	3163
Bebek Güt	8.5	5.3	1.3	154	32.4	8.0	0.9	3124
Cemre Özer	9.9	5.9	1.1	259	26.3	8.1	1.5	3232
Bebek Gülten	9.8	2.9	0.89	338	33.9	8.4	0.7	3121
Gamze Kulaksız	10.2	7.1	0.84	420	33.9	6.5	-0.1	3059
Bebek Gülmez1	9.77	4.8	0.77	186			0.5	3100
Bebek Suna	9.7	3.6	0.95	171	9.1	4.5	1.2	3181
Bebek Koçak	8.9	6.2	1.2	122	28.5	7.8	0.7	3153
Bebek Ümit	10.0	5.8	0.94	216	19.64	6.5	0.0	3040
Bebek Karakaya	8.5	5.4	0.66	145	11.6	5.1	1.3	3221
Bebek Akkoç	8.7	6.2	0.7	143	49.6	11.5	0.8	3133

Bebek Şanlı	9.1	6.5	0.98	178			0.9	3121
Bebek Kurt 1	8.8	6.2	0.87	135	37.1	8.6	-1.0	2939
Bebek Kurt 2	10.2	6.1	1.27	229	39.1	10.3	-0.4	3005
Bebek Topal	10.3	5.8	0.8	189	29.0	4.6	0.1	3083
Bebek İncedağ							1.7	3269
Bebek Gülmez2	9.8	4.8	0.77	154			1.6	3235
Bebek Şişman	10.2	6.8	1.1	126	21.3	6.8	0.7	3137
Bebek kolcu 1	9.5	5.0	1.3	105			1.1	3205
Bebek Maraşlı	8.8	6.9	0.96	203	15.5	3.1	0.8	3153
Bebek Şafak	7.4	5.8	0.7	120	19.1	5.2	-0.6	2994
Ali Ünal	10.0	6.0	0.56	301	23.6	8.5	0.0	3086
Bebek Kaçmaz	10.0	3.3	0.82	194			-0.7	2967
Bebek Altuntaş	8.9	4.6	0.8	135			1.6	3251
Bebek Karaağaç	8.2	5.4	0.78	240	20.57	5.4	1.5	3224
Yusuf Kuşçu	9.0	5.9	0.55	139	32.1	11.5	-0.2	3039
Kübra Kuşçu	8.9	6.7	0.75	111	14.0	13.4	-2.0	2824
Bebek Kütük	9.8	7.7	1.0	497	66.1	9.9	0.4	3066
Bebek Bulut	9.2	7.3	0.91	297	13.4	5.3	-0.7	2933
Bebek Tüzen	9.3	6.7	0.86	123	64.4	10.3	-0.1	3029
Bebek Altun	9.4	6.2	0.82	83	7.9	1.9	0.0	3086
Bebek Temel	8.9	6.7	0.67	171	41.4	17.2	1.2	3218
Bebek Karaduman	8.2	3.9	0.83	105	45.0	14.8	1.5	3191
Bebek Akdeniz	11.2	2.9	0.95	230	13.2	4.5	0.7	3108
Bebek Bahar	8.9	4.5	0.78	153	8.0	0.9	2.0	3253
Bebek Ünal mışer	9.5	3.4	1.14	104	18.8	11.8	0.4	3083
Bebek Güleç	9.5	6.4	0.8	251	42.8	12.7	0.5	3132
Bebek Doğan	8.7	6.2	0.91	173	29.9	6.6	0.7	3144

EK 3. KONTROL GRUBUNUN VÜCUT ÖLÇÜLERİ

		Doğum		
İsim	Hafta	Ağırlık(gr)	Boy(cm)	Baş Çevresi(cm)
Süleyman Akbulut	35	2100	45	33
Bebek Çimen	34	2160	47	31
Hilal Çarkıt	36	2400	51	32
Hatice Durmaz	35	2300	46	32
Bengü Tuğba Önder	35	2310	44	32
Bebek Aydın	38	3190	51	34
Bebek Alicanoğlu	40	3500	49	34
Bebek Ercan	34	1940	42	32
Bebek Gökçek	38	3260	50	36
Anıl Durmaz 1	35	2200	44	32
Mehmet Alparslan	37	2600	47	32
Bebek Çelik 1	37	2560	47	33
Bebek Sazak	38	2920	48	31
Berat Aslan	38	3450	47	33
Bebek Çelikbilek	37	2600	47	32
Bebek Özdemir1	35	2120	45	34
Bebek Özdemir 2	35	2150	44	33
Bebek Eren	38	2600	48	33
Bebek Mızrak	34	1900	44	32
Muhammed Akan	38	3000	48	35
Eymen Kayacık	40	3500	51	34
Bebek Sevgili	38	2770	46	33
Bebek Deringöl	38	3000	48	35
Bebek Yılmaz 2	34	2100	48	32
Bebek Erciyes	41	3250	49	34
Bebek Topaloğlu	37	2620	48	33
Asker Ali Bağdan	36	2600	44	33

Bebek Koç	36	2430	46	30
Bebek Bölük	40	3580	53	34
Bebek Sezer	39	3340	49	34
Bebek Özyörük	40	3490	51	34
Bebek Yelkalan	37	2400	49	32
Ayşe Melek Koçak	40	3310	51	37
Bebek Aydoğan	40	2550	49	34
Bebek Çelik	40	3750	48	37
Atakan Batman	40	3100	49	34
Bebek Ergen	39	3480	51	35
Bebek Herdem	35	1950	40	29
Bebek Bayaz	37	1600	42	31
Bebek Demirezen	40	3450	52	35
Bebek Koca	38	3150	47	36
Bebek Çiftçi	39	3450	51	34
Bebek Demiralp1	34	2000	41	32
Bebek Demiralp2	34	2100	42	32
Bebek Orhan	35	2200	42	32
Bebek Yüce	38	3770	53	35

EK 4. KONTROL GRUBUNUN BİYOKİMYASAL VE SOS DEĞERLERİ

İsim	Ca	P	Mg	ALP	Pr	Dpr	Zskor	SOS
Süleyman Akbulut	7.9	7.3	1.4	196	23.0	4.6	0.2	3043
Bebek Çimen	7.6	9.0	0.8	191			1.5	3200
Hilal Çarkıt	9.1	5.4	1.0	78	40.0	23.8	-0.4	2995
Hatice Durmaz	10.1	7.5	1.0	120	35.0	5.0	-0.6	2954
Bengü Tuğba Önder	10.0	7.2	1.3	117	30.5	14.6	0.4	3014
Bebek Aydın	9.5	4.4	0.9	157	30.1	4.0	-0.1	3052
Bebek Alicanoğlu							-0.1	3075
Bebek Ercan	10.1	5.3	1.0	137	33.0	8.0	0.5	3058
Bebek Gökçek	8.8	6.5	0.9	200	38.0	5.0	0.7	3139
Anıl Durmaz 1	9.4	6.7	1.2	111	33.0	12.0	1.1	3158
Mehmet Alparslan	9.5	6.9	1.1	161	40.1	4.5	1.2	3192
Bebek Çelik 1	9.7	7.0	0.9	180	28.0	6.0	0.0	3049
Bebek Sazak	9.1	6.2	1.2	89	22.0	4.6	0.2	3082
Berat Aslan	9.0	4.6	1.9	87			0.4	3120
Bebek Çelikkilek	7.4	7.0	0.76	201	35.0	3.9	-1.2	2920
Bebek Özdemir 1	8.0	4.2	1.1	211	52.0	26.0	0.2	3055
Bebek Özdemir 2	8.5	4.5	1.0	281	24.2	6.4	0.3	3063
Bebek Eren	9.7	5.3	1.1	226			1.2	3203
Bebek Mızrak	9.4	4.6	1.0	188			2.0	3240
Muhammed Akan	10.0	6.4	0.7	288	15.8	4.9	-0.3	3035
Eymen Kayacık	11.0	5.5	0.84	228	28.1	8.8	-0.7	3007
Bebek Sevgili	8.2	5.0	0.9	137	33.7	5.2	1.1	3189
Bebek Deringöl	10.2	5.8	1.1	165	38.9	7.0	-0.5	3007
Bebek Yılmaz 2	10.5	5.1	0.87	101			0.5	3068
Bebek Erciyes	9.7	6.7	0.8	91	21.7	5.0	1.3	3242
Bebek Topaloğlu	8.2	5.6	0.75	187	26.3	6.2	-0.1	3037
Asker Ali Bağdan	9.8	5.8	0.9	239	34.0	3.3	-0.3	3010
Bebek Koç	7.6	6.3	0.74	123	35.6	7.3	0.0	3034
Bebek Bölük	8.2	4.9	0.73	116			0.1	3084
Bebek Sezer	8.9	5.2	0.78	173			-0.5	3008

Bebek Özyörük	9.3	6.2	0.8	96	33.6	5.6	0.1	3085
Bebek Yelkalan	9.3	7.9	0.8	164	61.0	13.3	-1.3	2890
Ayşe Melek Koçak	10.5	6.1	0.86	162	39.4	2.6	-0.5	3034
Bebek Aydoğan	9.0	5.8	0.8	341	24.5	3.7	-0.5	3024
Bebek Çelik	10.5	5.7	0.9	132	10.1	1.3	-1.3	2923
Atakan Batman	9.9	6.2	0.89	102	22.1	5.7	0.9	3185
Bebek Ergen	9.0	5.6	0.8	122			0.8	3168
Bebek Herdem	9.9	6.4	0.95	192	19.1	8.2	-1.4	2865
Bebek Bayaz							1.0	3177
Bebek Demirezen	7.6	6.4	0.57	147	37.3	5.4	-0.1	3074
Bebek Koca	9.6	6.3	1.25	176	24.8	6.3	-0.2	3036
Bebek Çiftçi	10.1	5.4	0.73	144	27.9	12.3	0.3	3101
Bebek Demiralp1	9.4	5.2	0.87	280	97.2	3.5	-0.5	2961
Bebek Demiralp2	9.7	5.1	1.01	289	36.7	3.6	0.1	3033
Bebek Orhan	8.7	6.6	0.92	195	16.8	17.6	1.5	3204
Bebek Yüce	9.4	7.4	0.96	190	22.2	0.8	-1.4	2899

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ferhat VATANKULU'na ait "SGA'lı Bebeklerde Kantitatif USG İle Belirlenen Kemik Mineral Yoğunluğunun Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

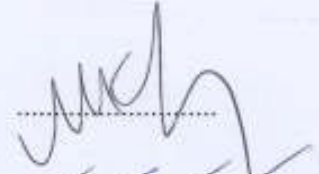
.....

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mustafa Kandıracı



Üye : Doç. Dr. Meda Kandıracı



Üye : Doç. Dr. Musa Kandıracı

