

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

**NORMAL KISA ÇOCUKLARDA KEMİK YAPIM-
YIKIM BELİRTEÇLERİNİN VE KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP GÖKÇE GAYRETLİ AYDIN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYSUN BİDECI

ANKARA
MAYIS 2011

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca ilgi ve desteğini gördüğüm, bilimsel konularda bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tezimin hazırlık ve çalışma aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Aysun Bideci'ye, eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım, çocuk doktoru olmanın ne anlama geldiğini ve yapılması gereken fedakarlıkların neler olduğunu fark etmemde önemli yeri olan başta dekanımız ve bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Peyami Cinaz olmak üzere tüm pediatri hocalarıma;

Her zaman yanımda olan ve her konuda beni destekleyen çok sevdiğim eşim Dr. Altan Aydın'a

Hayatımın her aşamasında beni büyük özveri, sabır ve anlayışla destekleyen, sevgileri ve emekleriyle daima destek olan annem, babam ve kardeşime;

Henüz doğmamış olan, ama tez yazım süresince benimle birlikte olan ve tüm sıkıntılarımı paylaştığım bitanecik oğluma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BOY KISALIĞI.....	4
2.2. Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi.....	8
2.3. AİLEVİ (GENETİK) BOY KISALIĞI.....	12
2.4. KEMİĞİN YAPISI VE FONKSİYONU	14
2.5. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASI ‘REMODELLİNG’	15
2.6. KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	24
2.7. KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ.....	26
2.8. KEMİK YIKIMININ BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ.....	29
2.9. OPG-RANKL-RANK SİSTEMİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	69
KAYNAKLAR.....	72
ÖZET.....	112
SUMMARY	115
ÖZGEÇMİŞ.....	118

KISALTMALAR

ABK	: Ailevi boy kısalığı
ALP	: Alkalen fosfataz
B-ALP	: Kemik Spesifik ALP
BH	: Büyüme hormonu
Ca	: Kalsiyum
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
CTX-1	: Tip 1 Kollajenin C-Telopeptit Çapraz Bağ Yıkım Ürünleri
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbtiometri
D-Pyd	: Deoksiipridinolin
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HRP	: Horseradish Peroksidaz
Hyp	: Hidroksiprolin
IGF	: İnsüline benzer büyüme faktörü
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini - 3
KMD	: Kemik mineral yoğunluğu
KMI	: Kemik mineral içeriği
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinize edici hormon
MCSF	: Makrofaj-koloni uyarıcı faktörün
Mg	: Magnezyum
NTX-1	: Tip 1 Kollajenin N-Telopeptit Çapraz Bağ Yıkım Ürünleri

OC	: Osteokalsin
OPG	: Osteoprotegerin
OR	: Otozomal resesif
P	: Fosfor
PICP	: Prokollajen Tip 1 Karboksi terminal Propeptid
PINP	: Prokollajen Tip 1 Amino-terminal Propeptid
PKB	: Protein kinaz B
PTH	: Paratiroid hormon
Pyd	: Pridinolin
Qct	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
Sos	: Speed Of Sound
tALP	: Total Alkalen Fosfataz
TGF-α	: Transforme edici büyüme faktörü- α
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TMB	: 3,3',5,5'tetramethyl-benzidine
TNFR	: Tümör nekroz faktörü reseptörleri
TRAP	: Tartarat dirençli asit fosfataz
TY	: Takvim yaşı
VA	: Vücut ağırlığı
Vit-A	: Vitamin A
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBPG	: Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Kemikte remodeling sürecinin aşamaları	17
Şekil 2.	Olgun osteoklast oluşum aşamaları (RANK-RANKL etkileşimi)	19
Şekil 3.	Osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast apoptozisi (RANK-OPG etkileşimi)	20
Şekil 4.	Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü.....	34
Şekil 5.	Çalışma gruplarına göre çocukların boy SDS ortalamaları	46
Şekil 6.	Çalışma gruplarına göre yıllık büyüme hızı ortalamaları	49
Şekil 7.	Çalışma gruplarına göre çocukların Vitamin D ortalaması	51
Şekil 8.	Çalışma gruplarına göre çocukların osteokalsin ortalaması	52
Şekil 9.	Çalışma gruplarına göre çocukların İdrar Deoksipiridinolin ortalaması	53
Şekil 10.	Çalışma gruplarına göre çocukların kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortalaması	54
Şekil 11.	Çalışma gruplarına göre çocukların günlük kalsiyum alım ortalaması	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Boy Kısılıklarında etyolojik sınıflandırma	7
Tablo 2.	Kemik dokusunu oluşturan elemanlar	14
Tablo 3.	Kemik döngüsü belirteçleri	25
Tablo 4.	Çocukların tanımlayıcı istatistikleri	44
Tablo 5.	Çalışma gruplarına göre VKI ortancası post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları.....	47
Tablo 6.	Çalışma gruplarına göre laboratuvar sonuçları.....	50
Tablo 7.	Gruplara göre düzenli fiziksel aktivite oranları.....	56
Tablo 8.	Çalışma gruplarına göre haftalık kolalı/kafeinli/gazlı içecek tüketimi.....	56
Tablo 9.	Seçilmiş değişkenler arası korelasyonlar.....	58

1. GİRİŞ

Büyüme, çocuk sağlığının belirlenmesinde en duyarlı ölçüttür. Büyümenin en önemli göstergesi ise boy uzamasıdır. Büyüme genetik ve psikososyal faktörler, beslenme, metabolizma, nöroendokrin sistem, periferik doku cevabı gibi birçok faktörün birbiri ile etkileşmesi sonucu gerçekleşir (1-4). Büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve birçok hastalığın ilk belirtisi olan büyüme hızında azalmayı, büyüme ve gelişmede duraklamayı erken dönemde belirleyerek gerekli önlemlerin alınmasını sağlamak çocuk hekimlerinin başlıca görevleri arasındadır.

Boy kısalığı pediatrik endokrin polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindendir. Çocuklardaki boy kısalıklarının pek çoğunda önemli bir patoloji saptanmaz, bu olgular “normalin varyantı” olarak adlandırılır (4). Boy kısalığı ile başvuran çocukların boy kısalığının yapısal veya ailevi nedenler gibi normalin varyantlarına bağlı olma oranı %80’dir (5).

Normalin varyantı olarak sınıflandırılan yapısal boy kısalığı sıklıkla erkek çocuklarda görülür ve bu çocuklarda büyüme gecikmesine paralel olarak ergenlik bulguları geç başlamakta “yapısal puberte gecikmesi” bulunmaktadır (6, 7). Bu nedenle bu durumu yapısal boy kısalığı olarak adlandırmak yerine, “yapısal büyüme ve puberte gecikmesi (YBPG)” olarak ifade etmek daha doğru bir yaklaşımdır. YBPG biyolojik olgunlaşma temposunda görülen fizyolojik bir

yavaşlamadır (8). Eş zamanlı büyüme, iskelet maturasyonu ve cinsel gelişme geriliği ile karakterizedir.

Literatür araştırıldığında YBPG olan olguların kemik kitlesi ile ilgili farklı görüşte yayınlar yapıldığını görmekteyiz. Pubertenin süresi pubertenin başlangıç zamanından bağımsızdır. Bu da YBPG olan olguların pubertelerinin daha hızlı ilerlediğinin bir kanıtıdır. Puberte doruk kemik kitlesinin kazanıldığı kritik bir dönemdir. Ayrıca pubertenin geç başlaması seks steroidlerinin etkisinin gecikmesine neden olmaktadır. Hem kısa pubertal dönem hem de seks steroidlerinin etkisinin gecikmesi doruk kemik kitlesinin kazanılamamasına neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar bu durumun olgularda osteopeni ve kemik kırıkları için risk oluşturabileceğini savunmuşlardır (9-13). Ancak diğer bir grup araştırmacı ise YBPG' de kemik mineral yoğunluğunun ve kırık riskinin değişmediğini, kemik yeniden yapılanmasının biyokimyasal göstergelerinin normalden farklı olmadığını öne sürmüşlerdir (14-16).

Büyüme gerilikleri içinde normal varyantı olarak sınıflandırılan bir diğer grup da ailevi boy kısalığıdır. Ailevi boy kısalığı olan çocukların ebeveynleri kısa boylu olup, ön görülen boyları hedef boyları ile uyumludur. Büyüme eğrisi ilk 2 yıldan sonra 3. persentilin altındadır ve normal eğriye paralel bir gidiş gösterir. Ailevi boy kısalığı olan çocukların büyüme hızları kendi persentillerine göre normaldir. Kemik yaşları kronolojik yaşlarına uygundur. Puberteye zamanında girerler (1-3). Ailevi boy kısalığı olan olgularda puberte zamanında başladığı, seks steroidlerinin etkisi normal olarak devam ettiği için bu olguların doruk kemik kitlesine ulaşmasında herhangi bir patolojinin gelişmemesini beklemekteyiz. Bu

düşünce ile literatür incelendiğinde çok kısıtlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir.

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde kemik yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal parametreler yardımcı olmaktadır (17). Kemik yapım ve yıkım göstergeleri yaşa, cinse, ırka, beslenme durumuna, pubertal evreye, hormonlara ve sistemik hastalıklara göre değişkenlik göstermektedir (18-22).

Çalışmamızın amacı bu bilgiler doğrultusunda YBPG ve ailevi boy kısalığı olan olguların kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergelerinin ve kemik mineral yoğunluğunun puberte öncesi normal olan erkek çocuklardan farklı olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BOY KISALIĞI

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci göstermesidir. Çocuğun sağlık durumunu bozan her durum büyüme ve gelişme sürecini normalden saptırır. Büyüme; genetik, beslenme, metabolizma, hormonal durum, nöroendokrin sistem ve psikososyal nedenler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (1, 3).

Genetik faktörlerin hem prenatal hem de postnatal büyüme üzerinde etkisi vardır. Çocuğun genetik yapısı ve taşıdığı genlerin birbirleri ile karşılıklı etkileşmesi büyüme ve gelişme potansiyelini belirler. Anne ve babadan geçen iki grup gen birbirinden bağımsız olarak çocuğun boyunu etkilemektedir (1, 2, 23, 24).

Beslenme; büyüme sürecinin her evresinde büyüme hızına etkilidir. Fetal dönemde büyüme genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etkenler ile anne ve plasentadan sağlanan hormonların etkisindedir. Bu nedenle doğum ağırlığı anne baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişkilidir (25). Normal büyüme ancak yeterli ve dengeli bir beslenme ile gerçekleşebilir.

Büyümeği sağlayan başlıca hormon büyüme hormonu (BH) ve insüline benzer büyüme faktörleri IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyümeği sağlar.

BH büyümeyi insüline benzer büyüme faktörü-I (IGF-I) ve onun bağlayıcı proteini olan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3'ü (IGFBP-3) uyarmak yolu ile sağlar (26). Ergenlik döneminde seks hormonlarının artışı ile IGF-I de artar. Tiroid hormonları hem doğrudan kemik üzerinden, hem de dolaylı olarak BH ve IGF-I eksenini üzerinden büyümeyi etkiler. Normal büyüme hormonu salınımı için de tiroid hormonuna ihtiyaç vardır (27).

Aile içi huzursuzluklar, stresler veya psikiyatrik hastalıklar gerek endokrin fonksiyonları bozarak gerekse beslenme bozukluğuna neden olarak büyümeyi durdurabilirler (26).

Büyümenin en hızlı olduğu dönem intrauterin dönemdir. Intrauterin hayatta büyümede beslenme (annenin nutrisyonel durumu) ve metabolik ortam etkili olmaktadır. Süt çocukluğu dönemindeki hızlı ancak giderek yavaşlayan büyümeyi belirleyen en önemli faktör de yine beslenmedir (28-30). Çocukluk döneminde büyüme durağandır. Bu dönemde büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Çocuk hedef boyuna uyan persentili 2 yaş civarı yakalar (31). Bu evrede büyümeyi etkileyen çevresel faktörlere ek olarak büyümenin temel belirleyicileri tiroid hormonu ve BH'dur. (1-4, 32). Beslenmenin etkisi de önemlidir. Açlık ve yetersiz beslenme BH'na direnç durumunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2-4, 33, 34).

Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanmasıdır. Kızlarda büyüme patlaması ergenliğin başlaması ile yani telarş ile eş zamanlı olarak meme evre 2-3'de meydana gelir. Erkeklerde büyüme patlaması pubertenin daha ileri evrelerinde ve özellikle evre III ve IV 'te gözlenir (3, 35, 36).

Pubertenin sonunda her iki cins, boyunun %99'unu tamamlamıştır. Bu dönemde de BH' nun ve seks steroidlerinin etkili olduğu bildirilmektedir (1,2,37-40). Bütün dönemlerde, genetik, çevresel faktörler ve ruhsal durum etkilidir (28, 29).

Çocukta sağlık durumunu bozan her türlü neden büyüme ve gelişme sürecini durdurarak normalden uzaklaştırır. Bu nedenle her çocuğun doğumdan itibaren büyümesinin belirli aralıklarla izlenip değerlendirilmesi gerekir (8). Bunun için sağlıklı çocuklar üzerinde yaşa ve cinse göre hazırlanmış boy ve büyüme hızı referans standartlarını gösteren cetveller kullanılır (8,41-43). Boyun bu cetvellerde yaş ve cinse göre üç persentilin ya da nüfus ortalamasına göre iki standart deviasyon (SD) altında olması boy kısalığı olarak kabul edilmektedir (1, 2, 4, 23, 24). Boy kısalığı, boyun ölçüldüğü andaki durumunu yansıtır, boy kısalığı her zaman büyüme geriliğini ifade etmez (44). Büyüme geriliği, boy kısalığına ek olarak yıllık büyüme hızının yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olmasıdır. Büyüme geriliği olan çocuklarda büyüme hızı yaşa ve cinsiyete göre beşinci persentilin altındadır (45).

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi de kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır. Kemik olgunlaşması somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır (46). Kemik epifizlerinin büyüklüğü şekli ve diyafiz ile ilişkisi, bir kemiğin olgunlaşma derecesinin ölçütüdür ve boy uzaması potansiyelini gösterir. Kemiğin bu normal olgunlaşması genetik faktörler dışında tiroid hormonu, büyüme hormonu ve cins steroidlerin etkisi altındadır. Kemik olgunlaşma derecesi 'kemik yaşı'olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yolu ile yapılır.

Boy kısalığı saptanan bir çocukta boy kısalığının olası nedenleri araştırılmalıdır. Boy kısalıkları; fizyolojik veya normalin varyantı ve patolojik olarak sınıflandırılır. Tüm boy kısalıklarının %80'ini normalin varyantı boy kısalıkları meydana getirirken, geri kalan kısmını patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır (8,41,47-50). Patolojik boy kısalıkları da vücudun üst/alt oranının yaşa göre normale uyup uymamasına bakılarak, orantılı ve orantısız boy kısalıkları olarak iki gruba ayrılır (8,41,43). Tablo 1'de boy kısalıklarının etyolojik nedenlere göre sınıflandırılması gösterilmiştir (51).

Tablo 1. Boy Kısalıklarında etyolojik sınıflandırma

A. Fizyolojik veya normalin varyantı boy kısalıkları

1. Ailevi boy kısalığı
2. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi
3. İdyopatik boy kısalığı

B. Patolojik boy kısalıkları

1. Nutrisyonel
 - a. Hipokalik
 - b. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları
 - c. Malabsorbsiyon
 - d. Çölyak hastalığı
 - e. Çinko eksikliği
2. Endokrin
 - a. Hipotiroidizm
 - b. Büyüme hormonu ile ilgili olan bozukluklar
 - c. Hiperkortizolizm
 - d. Hipopituitarizm
 - e. Erken puberte
3. Kromozom defektleri
 - a. Turner sendromu
 - b. Down sendromu
 - c. Prader –Willi sendromu
4. İntrauterin gelişme geriliği
 - a. Sporadik
 - b. Dismorfik bulgular ile
 - Silver-Russel Sendromu
 - De Lange Sendromu
 - Seckel Sendromu
 - Dubowitz Sendromu
 - Bloom Sendromu
 - Johanson-Blizzard Sendromu
5. Kemik gelişim bozuklukları
 - a. Akondroplazi
 - b. Kondrodistrofiler
 - c. Diğer iskelet bozuklukları
6. Metabolik hastalıklar
 - a. Mukopolisakkaridozlar
 - b. Diğer depo hastalıkları
7. Kronik hastalıklar
 - a. Kronik böbrek hastalığı
 - b. Kronik karaciğer hastalığı
 - c. Konjenital kalp hastalığı
 - d. Akciğer hastalıkları (Kistik Fibrozis, Bronşial astım)
 - e. Talasemi
 - f. Orak hücreli anemi
 - g. Kronik enfeksiyonlar
8. Doğum defektleri veya mental retardasyonun eşlik ettiği durumlar
 - a. Spesifik sendromlar
 - b. Non spesifik defektler
9. Psikososyal bozukluklar
10. Kronik ilaç alımı
 - a. Glukokortikoidler
 - b. Yüksek doz östrojen
 - c. Yüksek doz androjen
 - d. Metilfenidat
 - e. Dekstramfetamin

2.2. Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi özellikle erkek çocuklarda en sık karşılaşılan boy kısalığı ve puberte gecikmesi nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Organizmanın olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı olarak gelişen ve normalin varyantı olarak değerlendirilen YBPG, puberte gecikmesinin en sık karşılaşılan nedenidir (52). Bu çocukların doğum ağırlıkları, doğum boyları normal olup, doğumdan sonra 3-6. aylarda büyüme yavaşlar (8). Büyüme persentilinden uzaklaşma 2-3 yaşına kadar devam eder, bu yaştan sonra prepubertal döneme kadar persentil eğrisinin altında, ancak normal eğriye paralel büyüme devam eder (41,42,53-55). Normal çocuklarda başlayan pubertal büyüme hızlanması nedeniyle 10-14 yaşlarına kadar alt persentil eğrisine paralel giden büyüme eğrisi, bu yaşlarda persentil eğrisinden tekrar uzaklaşmaya başlar. YBPG olan çocuklarda pubertenin başlangıcı ve pubertal büyüme atağı yaşlıtlarına göre geç meydana gelir. Ancak normal cinsel gelişim tamamlanır ve genetik potansiyellerinin hedeflediği boya geç de olsa ulaşabilmektedirler (41, 42, 53-56). Genellikle bu çocukların ailesinde benzer öykü mevcuttur.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesinde etyoloji kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hipotalamus-hipofiz-İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) aksının normal ve pubertal evreye uygun gonodotropin, seks hormonları salınımı söz konusudur. Araştırmacılar en çok parsiyel veya geçici büyüme hormonu eksikliği olduğu üzerinde durmuşlardır (57,58). Bierich ve ark. (59) uyku sırasında salınan büyüme hormonu düzeylerinin yetersiz kaldığını ileri sürmüşlerdir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda gerçek bir

büyüme hormonu eksikliği yoktur, büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtları normaldir (51,60-62). Gecikmiş puberte nedeniyle seks steroidlerinin uyarımının eksik kalması sonucu geçici, parsiyel büyüme hormonu eksikliği gözlenmekte, ancak olgulara büyüme hormonu (BH) uyarı testi öncesi seks steroidi verildiğinde ya da test puberte sırasında uygulandığında normal yanıt alınmaktadır. Bu da göstermektedir ki; büyüme hormonundaki geçici azalma yetersiz gonadal sekresyona bağlıdır (42). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında YBPG olan çocuklarda gece büyüme hormonu salgılanması normal bulunmuştur (63).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda hipofiz bezinin matürasyonunun geri kaldığı “geçici fonksiyonel hipopituitarizm” nedeniyle büyümenin ve ergenliğin geciktiği ileri sürülmüştür (64). Organizmanın maturasyonundaki gecikmeye bağlı olarak gelişen ve normalin varyantı olarak değerlendirilen yapısal büyüme gecikmesi, gecikmiş pubertenin de en sık karşılaşılan nedeni olması bu düşüncayı desteklemektedir.

Ayrıca yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların bebeklik döneminde büyüme eğrisinden sapmanın hem boy hem ağırlıkta olması, bu çocukların boya göre vücut ağırlıklarının düşük veya sınırda bulunması nedeniyle bebeklik döneminden itibaren başlayan beslenme bozukluğunun etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmüştür (51).

Beslenme ile ilgili büyüme faktörleri araştırıldığında, Bideci ve ark. (65) YBPG olan 80 çocukta yaptıkları çalışmada olguların leptin düzeylerini kontrol grubundan düşük bulmuşlardır. Gill ve ark. (66) YBPG olan 23 erkekte yaptıkları çalışmada ise hipoleptinemi ile YBPG arasında ilişki olduğunu ileri

sürülmüşlerdir. Büyükgebiz ve ark. (67) YBPG olan 26 çocukta Vitamin A (Vit-A) seviyelerini kontrol grubundan daha düşük bulmuşlar ve gelişmekte olan ülkelerde vit-A eksikliğinin büyümede özellikle rol oynayabileceğini belirtilmişlerdir.

YBPG'li çocukların kemik yaşlarında; genellikle puberteye yakın dönemlerde puberte gecikmesi nedeniyle takvim yaşlarına göre 2-4 yıl arasında gerilikler saptanabilmektedir. Erişkin final boyları incelendiğinde genellikle anne baba boy ortalamasından hesaplanan hedef boylarının hafif altında sonlanırsa da; bazen hedef boydan daha uzun boylu oldukları da rapor edilmiştir. Bu olguların kemik yaşına göre ön görülen erişkin boyları ise özellikle kemik yaşı çok geriye ulaşılan boydan daha uzun hesaplanmaktadır (68-70).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı koymak için kesin bir laboratuvar tanı yöntemi bulunmamaktadır ve tanı diğer boy kısalığı nedenlerinin dışlanması ile konulur (68,71). Ayırıcı tanı için öncelikle öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapılır. Öyküde, ailede benzer büyüme temposuna %60-90 oranında rastlanabilir. Fizik incelemede boy kısalığı dışında patolojik bulguya rastlanmaz. Bu çocuklarda kronik sistemik hastalık, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği yoktur. Yapısal boy kısalığı olan çocuklarda büyüme hızı normalin alt sınırında, puberte gecikmiş ve büyüme süresi uzundur. Kemik yaşları ile boy yaşı uyumlu, takvim yaşlarından 2-3 yıl geridir (53,55).

Fizik muayene ve öykü ile YBPG düşünülen çocuğun tanısını doğrulamak için yapılması gereken ilk basamak tetkik kemik yaşının saptanmasıdır. Ayrıca laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,

idrar incelemesi, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri altta yatan başka bir neden varlığını araştırmak için değerlendirilmelidir. Gerekli olgularda ise serumda anti-endomisyum antikor, anti-gliadin antikor incelemesi, seks steroidleri, IGF-I, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3 (IGFBP-3) seviyesi, büyüme hormonu uyarı testi, karyotiplendirme yapılmalıdır. Tüm hastalar büyüme hızı ve pubertal gelişim açısından takip edilmelidir (42, 43, 53-55).

Yapısal büyüme ve puberte gecimesi esas olarak erkek çocukların bir sorunudur, kız çocuklarda daha az görülür. Pubertenin başlaması kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından sonra olur (72-74).

Yapısal büyüme ve puberte gecimesi normalin varyantı olup tedavi gerektirmeyen bir durum olmasına rağmen, bu çocuklarda boy kısalığı ve pubertenin geç başlaması nedeniyle sosyal izolasyon, yetersizlik duygusu, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle seçilmiş hastalara seks steroidi ile tedavi verilebilir. Erkeklerde tedavi olarak oral oxandrolone, depo testosteron, kızlarda estrodiol kullanılabilir (53-55). Bazı araştırmacılar tedavide büyüme hormonunu denemiştir. Ancak büyüme hormonu ve seks steroidleri karşılaştırıldığında, seks steroidlerinin büyüme hızına etkisinin büyüme hormonundan daha iyi olduğu ve büyüme hormonunun final boya etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (75-77). Anabolik steroidleri kullanmanın olumlu etkisi gecikmiş olan pubertal değişiklikleri erkene kaydırarak ailenin ve çocuğun endişelerini gidermektir. Bu tedavilerin, kemik matürasyonunun hızlanması ve hipotalamus-hipofiz-gonad aksının baskılanması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır (78).

Seks steroidi tedavisiyle ilgili bir çok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda oral oxandrolone ve depo testosteron ile tedavi edilen erkek olgularda tedavi süresince yıllık büyüme hızının arttığı görülmüş, ancak bu tedavinin nihai boyu etkilemediği belirtilmiştir (79-83). Ancak kız çocukların final boyları üzerine etinil estradiolün etkisini araştırmış, kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Hem kısa pubertal dönem hem de seks steroidlerinin etkisinin gecikmesi doruk kemik kitlesinin kazanılamamasına neden olmakta ve dolayısıyla bazı araştırmacılar bu durumun YBPG olan olgularda ileri yaşlarda osteopeni ve kemik kırıkları için risk oluşturabileceğini bildirmektedirler (9-13). Ancak bazı araştırmacılar ise YBPG' de kemik mineral yoğunluğunun ve kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin normal çocuklardan farklı olmadığını ifade etmişlerdir (14,15,84).

2.3. AİLEVİ (GENETİK) BOY KISALIĞI

Çocukta büyüme özellikleri ve erişilen nihai boy genetik olarak belirlenir ve poligenetik olarak geçiş gösterir. Bu nedenle ebeveynin ve ailesinin boy özelliği çocuğun büyümesini değerlendirmede önemlidir. Ailevi boy kısalığı, boy kısalıklarının sık rastlanan bir şeklidir. Tüm boy kısalıklarının ortalama %40'ını oluşturur. Kalıtsal olanlar ve kalıtsal olmayanlar şeklinde iki alt gruba ayrılır. Kalıtsal olanlar otozomal dominant geçiş gösterirler. En belirgin örneği Afrikalı pigmeler ve Asyalı negritolardır. Kalıtsal olmayanlarda ise bilinen bir genetik

geçiş şekli yoktur. Bu çocukların aile fertleri de kısa boylu olup, çocuğun ön görülen boyu hedef boyuna uygundur (8).

Ailevi boy kısalığı olan çocukların doğum boyları ve kiloları normaldir. İlk 6 aylık büyümeleri normaldir (85). Bunun nedeni çocuğun doğum ölçülerini çoğunlukla maternal faktörlerin tayin etmesidir. Altı aydan sonra genetik etkiler ön plana çıkmaktadır (85,86). Büyüme eğrisi ilk 2 yıldan sonra 3. persentilin altındadır ve normal eğriye paralel bir gidiş gösterir. Ailevi boy kısalıklarının büyüme hızları kendi persentillerine göre normaldir. YBPG' den farkları ağırlık artımlarının normal olması ve boya göre ağırlık azlığının olmamasıdır. Kemik yaşları kronolojik yaşlarına uygundur. Puberteye zamanında girerler (85, 87, 88).

Ailevi (Genetik) boy kısalığının ayırıcı tanısında genetik geçişli hafif iskelet displazileri (hipokondrodisplazi gibi) düşünülmelidir. Böyle bir durumda vücut oranlarına bakılmalı, oturma yüksekliği ölçümü yapılmalıdır (8).

Ailevi boy kısalığında tedavi gerekmez. Son yıllarda ailevi boy kısalığı olan çocukların insan büyüme hormonu ile tedavisine ilişkin çalışmalar bildirilmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir. Büyüme hormonu ile büyüme hızı artırılabilirse de büyüme hormonu tedavisinin nihai boyu arttırdığı netleşmemiştir (89-91). Literatürde sadece bir çalışma YBPG olan olguların kemik mineral yoğunluğunu ailevi boy kısalığı olan olgulardan anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Bunun dışında ailevi boy kısalığı olan olguların kemik döngüsü hakkında bilgi veren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

2.4. KEMİĞİN YAPISI VE FONKSİYONU

Kemik, ömür boyu metabolik açıdan aktif olan dinamik bir organ olup devamlı kendini yeniler. Kemik bir taraftan kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg) gibi esansiyel iyonlar için bir depo görevi görürken; diğer taraftan vücut için destek, koruma ve hareketi sağlar. İskelet iki tip kemikten oluşur. Kortikal kemik, daha çok uzun kemiklerin gövdelerinde bulunurken; trabeküler kemik, kafatası, pelvisteki yassı kemikler, uzun kemiklerin uçlarında bulunur ve metabolik işlevlerin çoğunu üstlenir (92).

Kemik hücresel ve hücresel olmayan elemanlardan oluşur. Normal kemik dokusu, minerallerden oluşan inorganik matriks, organik matriks, hücreler ve sudan oluşur (Tablo 2).

Tablo 2. Kemik dokusunu oluşturan elemanlar

MATRİKS	KEMİK DOKUSU	HÜCRELER
Organik matriks	İnorganik matriks	Osteoprogenitör hücreler
Kollajen (%90)	Kalsiyum fosfat (%85)	Osteosit
Proteoglikan	Kalsiyum oksalat	Osteoblast
Glikoprotein	Magnezyum	Osteoklast
Glikozaminoglikan	Florid	
Hyaluronik asit	Sodyum	

Kemiğin metabolik aktiviteleri için gerekli olan hücreler, osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar, kemik matriksi sentezler ve mineralizasyonu düzenleyerek kemik yapımını sağlarlar. Osteoklastlar ise kemik yıkımını sağlar ve mononükleer fagositik hücrelerden köken alır. Osteositler,

osteoblastların farklılaşmasıyla oluşurlar ve kemik matriksin devamlılığını sağlarlar (93).

Kemiğin hücresele olmayan elemanları organik ve inorganik matrikstir. Organik matriks (protein matriks), %90 oranında Tip 1 kollajenden oluşur ve kemik kitlesinin yaklaşık %30-35'ini oluşturur. Kollajen dışında osteokalsin, osteonektin gibi proteinler de organik matriks yapısında bulunurlar. Kemiğin inorganik matriksi (mikrofibriler matriks), esas olarak kalsiyum fosfat kompleksi olan hidroksiapatitten oluşur. Buna ek olarak kalsiyum karbonat, sodyum, magnezyum ve sitrat içerir. İnorganik ve organik kısım arasındaki ilişki kemiğe sertlik ve dayanıklılık sağlar (17). Kemik dokusu vücuttaki kalsiyumun %99'unu, fosfatın ise %88'ni bulunduran en büyük mineral deposudur. Kemiğin mineral kısmı kemik kuru ağırlığının yaklaşık %65'ni meydana getirir ve çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri tarafından oluşturulur (92,93).

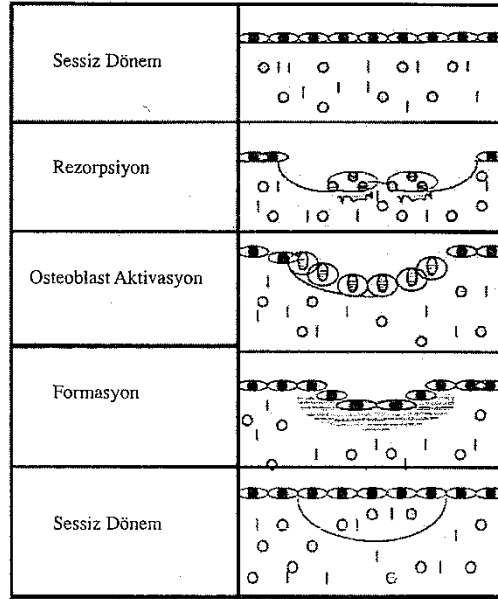
2.5. KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMASI 'REMDELLİNG'

Durağan görülmesine rağmen kemik organizmanın en aktif dokularından biridir ve bu dokuda süregelen yenilenme durumuna "remodelling" adı verilir. Kemik yapım ve yıkımı bir denge içinde olup, çocuklarda gelişme ve puberte sırasında yapım her zaman yıkımdan fazladır. Bu da doruk kemik kitlesinin bu dönemde kazanılmasını sağlar (18). Çocukluk ve ergenlikte büyüme sırasında, uzun kemiklerin uçlarındaki epifizer büyüme plağında kıkırdak hücrelerinin kalsifikasyonu ile kemik büyümesi aşamalı olarak gerçekleşir ve büyüme plağındaki kıkırdağın yerini matur kemik almış olur. Kondrositler; dinlenme,

proliferasyon, matürasyon ve hipertrofi aşamalarından geçerek terminal farklılaşmaya uğramakta ve mineralizasyon gerçekleşmektedir. Büyümenin durmasından sonra da kemiklerin yeniden sentezi ve yıkımı yaşam boyunca süreklilik göstererek bir denge halinde devam etmektedir. Hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu, kondrosit veya kıkırdak hücrelerindeki mineral depolanmasında önemlidir. Vitamin D ve Parathormon (PTH)'un ana görevi, hücre dışı sıvıdaki Ca ve P konsantrasyonunu mineralizasyon için yeterli düzeye çıkarmaktır. Kemik uzaması epifiz plağının kapanması ile sonlanır, ancak yaşam boyu yeniden yapılanma (remodelling) devam eder. Kemik bu olayla devamlı olarak kendini yeniler (93,94). Erişkinde yıkım ve yapım eşit oranda iken yaşlanma ile kemik yıkımı artar ve kişinin net kemik kaybına bağlı olarak osteoporoz gelişebilir (95).

Kemikte yeniden yapılanma osteoklastların mineral dokusunu yıkması ile başlar, osteoblastların yıkılan dokuyu dışarıdan başlayarak osteoid matriksle doldurması ile devam eder (17, 18, 95) (Şekil 1).

- Yeniden yapılanma döngüsü çeşitli basamakları içermektedir:
- Döngünün osteosit ve dölşeyici hücrelerle başlatılması
- Osteoklastların osteoblast aracılı farklılaşma ve aktivasyonu
- Kemik rezorpsiyonu
- Osteoblast farklılaşma ve aktivasyonu
- Yeni kemik matriks oluşumu ve mineralizasyonu



Şekil 1. Kemikte remodeling sürecinin aşamaları

Kemik kitlesinin korunması için yapım ve yıkımın dengede olması gereklidir. Bu dengeyi koruyarak kemiğin yeniden yapılanmasını sağlayan lokal ve sistemik etkili bazı hormon ve büyüme faktörleri mevcuttur (96,97).

Parathormon (PTH) paratiroid bezinden salgılanır. Osteoblastlar PTH için kemik dokusundaki hedef hücrelerdir. Osteoklastlar üzerine etkisi ise dolaylı yolla olur. PTH, plazma serbest kalsiyumundaki azalma ve serum fosfatındaki artmaya cevap olarak salgılanır (94,98). PTH yüksek konsantrasyonlarda kemik yapımını inhibe ederken düşük konsantrasyonlarda kollajen sentezini uyarır. Böbrek tübülüslerinden kalsiyum geri emilimini arttırarak serum Ca seviyesini yükseltir. Ayrıca böbrekte 1- α hidroksilazı aktive eder ve 1,25 vitamin D3 yapımını sağlayarak da barsaklardan Ca Emilimi artırır (17,18,99).

Vitamin D kemik hücrelerinin hem fonksiyonu hem de metabolizması üzerine etkilidir. Osteoblastlar ana hedef hücresi olmakla birlikte Vit D osteoklastlara da etkilidir. Aktif D vitamininin temel görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte kalsiyum fosfor

dengesini korumaktır (93,100). Ayrıca Vit D osteokalsin ve osteonektin gibi proteinlerin sentezinde rol oynar, kalsiyum ve fosforun kemiklere çökmesini sağlar ve böylece kemik oluşumu ve büyümesini sağlar.

Kalsitonin tiroid bezi C hücrelerinde sentezlenir. Hiperkalsemi durumunda osteoklastlar üzerine inhibitör etki yaparak kemikten Ca' un kana geçişini azaltır (17,18,99,101). Bu da kalsitoninin kemik üzerine anabolik osteoblastik etkisi olduğunu gösterir. Böylece osteoporoz oluşumu azalır (102).

Lokal düzenleyici faktörler kemik hücrelerinden sentezlenir. Bunlardan IL-1, IL-6, TNF osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını sağlarken; IFN- γ ve TGF- β osteoklast proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe etmektedir (18,101,103). Osteoklastların farklılaşması ancak osteoblast varlığında gerçekleşir (104).

IL-1, IL-1 α , TNF α , TNF β kemik rezorpsiyonunun patent stimülatörü ve kemik yapımının inhibitörüdür (105). PTH, PG6 ve rezorpsiyonu arttıran diğer faktörlerin osteoblastlardan IL-6 yapımını artırdığı ve IL-6'ın hücre kültürlerinde osteoklastogenezi uyardığı bildirilmiştir (106). IL-1l' in de kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (107).

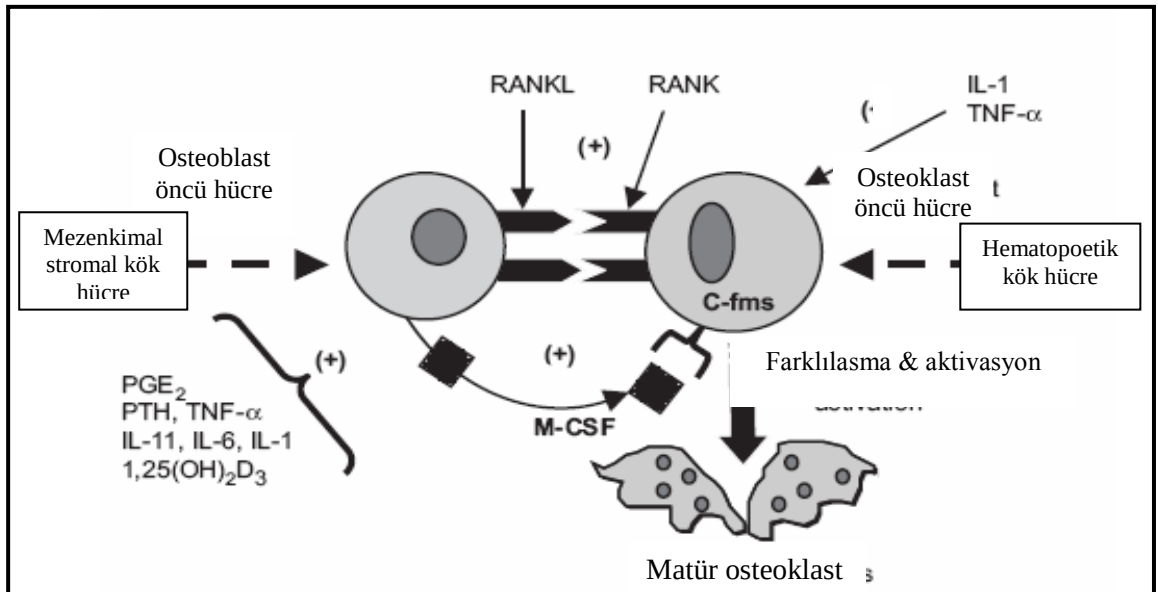
TGF- α ve epidermal büyüme faktörünün aynı reseptörü kullanarak kemik rezorpsiyonunu uyardığı ve prostaglandin bağımlı / bağımsız yolların her ikisine de etki ettiği öne sürülmüştür (108, 109).

Koloni stimüle edici faktör (CSF) makrofaj, stroma hücreleri, T lenfositler tarafından üretildiği ve osteoklast formasyonunu artırıcı etki yaptığı, PGE-2, PGF-2 α , PGI-2 ve lipooksigenaz ürünlerinin (lökotrien b4 gibi) kemik rezorpsiyonunu uyardığı bildirilmiştir (101, 110).

IL-4, IL-13 kemik rezorpsiyonunu ve kemikte PG sentezini inhibe ettiği, IL-10 osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (111,

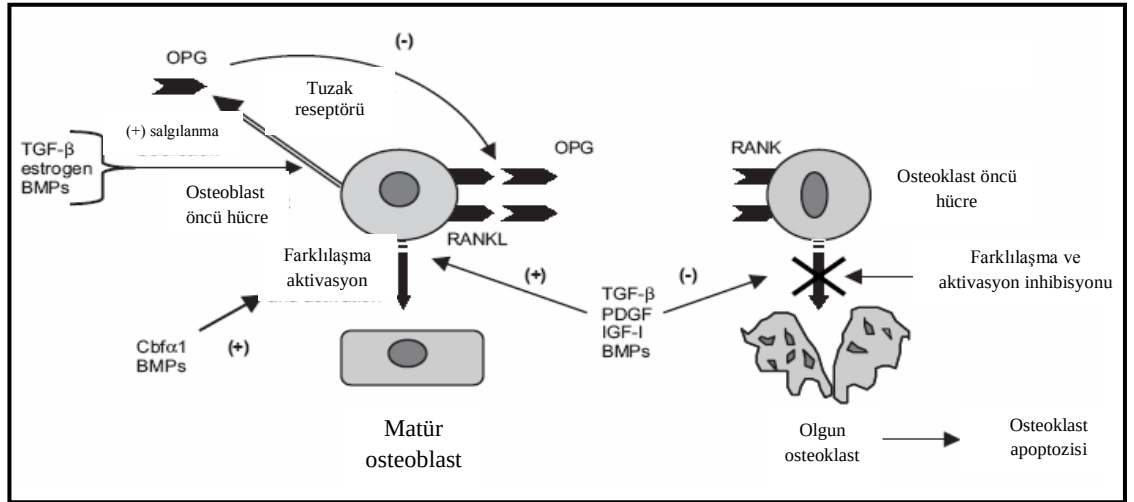
112). IL-18'in de GM-CSF 'in yapımını artırarak osteoklastogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (113).

Mineralize doku içerisinde hasara duyarlı osteositler bu bilgiyi osteoblastik döşeyici hücrelere ulaştırırlar ve bu hücrelerden sitokinler salgılanır. Bu sitokinlerin etkisiyle osteoblastik öncü hücrelerin yüzeyinde reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) oluşur. RANK-L reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ile birleştiğinde osteoblast öncü hücrelerinden salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) de aracılığıyla osteoklast öncü hücrelerinde farklılaşma ve aktivasyon sonucu olgun osteoklastlara dönüşüm sağlanır. Bu dönüşümde M-CSF'ün osteoklast öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan c-fms ile birleşmesinin rolü büyüktür (114) (Şekil 2). Sitokinler, PTH ve vit D3 osteoklastik resorbsiyon etkisini RANKL ekspresyonunu artırarak yaparlar. Osteoblastlardan sekrete edilen osteoprotegerin (OPG) ise RANK-RANKL bağlanmasını engelleyerek osteoklastogenezi engeller (104).



Şekil 2. Olgun osteoklast oluşum aşamaları (RANK-RANKL etkileşimi) (114)

Olgun osteoklastlar oluşunca kemik yüzeyindeki integrinlere bağlanarak kemik yıkımı başlar. Kemik yıkımı aşaması 3 hafta sürer ve kemik lakunaları tamamlandığında olgun osteoklastlar ya apoptozise giderler ya da başka bir remodelling alanına göç ederler (115). Osteoklast uyarılması ile eş zamanlı olarak osteoblast öncü hücrelerinden OPG salgılanır ve RANK'a bağlanmak için RANK-L ile yarışır. Bu yarışma sonucunda OPG RANK'a bağlanırsa RANK'ın neden olduğu osteoklast farklılaşma ve aktivasyonu engellenir (116) (Şekil 3).



Şekil 3. Osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast apoptozisi (RANK-OPG etkileşimi) (116)

Aktive olmuş osteoblastlar tarafından kemik oluşumu iki aşamada meydana getirilir. Osteoklastlar tarafından açılmış kemik lakunaları tip-1 kollagen ve diğer özel kemik matriks proteinleri ile doldurulur. Daha sonra osteoblast veziküllerindeki Ca ve P depozitlerinin salgılanmasıyla mineralizasyon sağlanır. Bu kemik formasyon aşaması 3-4 ay sürmektedir (117). Bu olayların meydana geldiği her bir birime yeniden şekillenme birimi (bone remodelling unit) adı verilir.

BH büyüme kıkırdağının ana düzenleyicisidir. Kondrosit farklılaşmasını, IGF-1 ve IGFBP-3 sentezini uyararak büyümeyi sağlar (18,26,101,118). Tiroid hormonu ve büyüme hormonu birbirlerinin etkilerini artırıcı şekilde rol oynar. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi BH-IGF aksını da etkileyerek büyümeyi sağlar. Tiroid hormonu eksikliğinde BH salınımı azalmaktadır (26). Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin GHRH'ya duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Fazla miktardaki tiroid hormonları kemik dönüşüm hızını artırarak osteoporoza yol açar.

Kızlarda overden salgılanan, erkeklerde aromataz enzimi etkisi ile oluşan estradiol BH salgısını artırır. Androjenler ise doğrudan IGF-1 düzeyini artırır (26, 101). Cins steroidleri hem BH salgısında artıştan hem de BH etkisinin düzenlenmesinden sorumludur.

Prolaktinin osteoblastlar üzerine doğrudan baskılayıcı etkisinin olmasıyla birlikte hiperprolaktinemi ve osteoporoz arasındaki ilişkinin daha çok prolaktin artışına bağlı hipogonadizm (östrojen veya testosteron azalması) aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (119). Yüksek prolaktin düzeyi hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GNRH) ve lüteinizan hormon salgılatıcı hormonun (LHRH) salınımını baskılar (120). Böylece lüteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) seviyesi azalır. Sonuç olarak oluşan östrojen ve testosteron eksikliği kemik yoğunluğunu azaltabilir.

Aşırı glukokortikoid BH salınımını baskılar, kondrositlerde BH ve IGF-I etkisini azaltarak büyümeyi olumsuz yönde etkiler (26, 101). Ayrıca hem gonadotropin salınımını hem de direkt gonadları etkileyerek östrojen ve testosteron salgısını azaltırlar ve böylece BH ve IGF-I salınımını azaltırlar (121,122).

İnsülinin fizyolojik seviyesi in vitro olarak osteoblasttan kollajen sentezini uyarır. Daha yüksek düzeylerdeki insülin, somatomedin reseptörleri üzerinden dolaylı yolla kemik formasyonunu artırıcı etki gösterir. Kötü kontrollü diyabetli annelerin fetüslerinde iskelette aşırı büyüme olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen diyabetlilerde iskelet büyümesi ve mineralizasyon bozulur. İnsülinin kemik rezorpsiyonunda rolü yoktur (101).

Pubertal büyümenin sıçrayışının başlangıcı BH, IGF-I, IGFBP-3'teki artışla oluşur (123-125). BH adolesanda iskelet büyümesinin hızlanmasına katkıda bulunur. Osteokalsin (OC) ve BH'nun gece salınımları arasında uyum vardır (126-130). BH aksının aktive olması β 17 östrodiol ve testosteron salınımında artışı izler. Dışardan verilen testosteron ve 17β östrodiol BH ve IGF-I salınımını uyarır ve büyümeyi hızlandırır (131,132). Testosteron 17β östrodiol ve aromatize olmayan androjenler büyüme hızını artırır. Erkeklerde doruk kemik büyüme hızı testosteron artışını takiben 17β östrodiolün artışı ile hızlanır (133). Androjenlerin büyüme üzerine etkisi iki yolla olur. IGF-I büyümeyi uyarır, hepatosit ve kemikte sentezlenir. Osteoblastlarda androjenler IGF-I'in sentezini direk androjen reseptörleri aracılığı ile uyarır (134,135). Geç pubertede 17β östrodiolün artışı kondrosit üretiminin azalması ve büyüme kıkırdağının birleşmesi ile ilişkilidir. Östrojen reseptör geninde ve aromataz geninde mutasyon olan erkeklerde lineer büyüme endojen testosteron konsantrasyonun yüksek olmasına rağmen büyüme plaklarında birleşme olmadan devam eder (136,137).

Puberte süresince iki olay mevcuttur. Birincisi boy uzaması ve ikincisi kemik mineral birikimidir. Kızlarda tanner evre 3'te kemik yapım belirteçleri

Osteokalsin (OC), Prokollajen Tip 1 Karboksi terminal Propeptid (PICP), alkalen fosfataz (ALP) en yüksek ve kemik mineral artışı çok hızlıdır (138,139,140). Erkeklerde OC, PICP ve ALP tanner evre 4'te en yüksek seviyeye ulaşır ve pubertede tüm belirteçler her iki cinsiyet içinde prepubertal ve puberte sonrası dönemden yüksektir (19). Yapılan çalışmalarda kızlarda boy uzaması erken pubertal evrede daha hızlı iken, kemik mineral artışı orta pubertenin geç döneminde büyük artış gösterir (141,142). Ancak son çalışmalar göstermiştir ki büyüme hızının yüksek olduğu erken puberte döneminde kemik belirteçleri hızlıca artar ve menarş öncesi azalmaya başlarlar (142). Erkeklerde hızlı büyüme peryodundan sonra kemik yeniden yapılanmasındaki biyokimyasal belirteçler azalır fakat aynı yaş grubundaki kızlardan yüksektir. Erkek ve kızlarda büyüme hızı kemik belirteçleri ile orantılıdır (129,143-145). Yapım belirteçlerinin artışı cins steroidleri salgısının artışı izler (138,146). Prepubertal dönemde kemik mineral içeriği kız ve erkeklerde benzerken pubertal ilerleme ile kemik metabolizmasının aktivasyonu erkeklerde kızlardan daha belirgindir (147). Erkeklerde kemik mineral birikimi daha uzun devam eder ve kızlardan daha hızlıdır. Erkekler kızlardan daha fazla kemik mineral kazanırlar ve puberte sonrası tüm vücut kemik mineral içeriği 500 g fazladır (147,148).

Puberte sırasında toplam kemik kitlesinin %37'si gibi yüksek oranda kazanımın gerçekleştiği görülmüştür (149). Kemik mineral içeriği (KMi) ölçümlerinde ulaşılan en üst noktanın %96'sı, kemik mineral yoğunluğu (KMD) için ise %97,4'ü 18 yaşına kadar kazanılmıştır ve bu yaştan sonra kazanılan değerler her iki ölçüm için de istatistiksel olarak anlamsızdır (149-152).

2.6. KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde; radyolojik yöntemler, biyokimyasal yöntemler ve kemik biyopsisi kullanılabilir. Bu değerlendirmelerde kullanılacak yöntemin invaziv olmaması, kemiğe özgü olması, osteoklast ya da osteoblasta spesifik olması, etkilendiği durumların bilinmesi (sirkadiyen ritm, yaş, cinsiyet, beslenme, fizik aktivite, vücut kitlesi vb.) ve kemik kütlesindeki ölçümlerle uyumlu olması gerekmektedir. Kemik biyopsisi invaziv olması ve yalnızca alındığı bölgenin özelliklerini yansıtmaması nedeni ile uygun bir yöntem değildir (94,100,153,154).

Kemik kitlesinin girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilmesi için çeşitli radyolojik yöntemler geliştirilmiştir.

Radyolojik Yöntemler:

1. Konvansiyonel X ışını
2. Foton absorpsiyometresi
Tek foton absorpsiyometresi
Çift fotonlu absorpsiyometre
3. Dual Enerji X-Ray Absorbtometri (DEXA)
4. Speed Of Sound (Sos)
5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (Qct),

Radyolojik yöntemler içinde çift X ışını kaynaklı absorpsiyometre (DEXA) invaziv olmaması, en kısa süre içinde en hassas ölçümün yapılabilmesi, daha az radyasyon içermesi ve daha güvenilir olması nedeniyle çocuklarda en fazla tercih edilen yöntemdir (155, 156). Normal değerler ırk, cinsiyet, yaş ve pubertal durumdan etkilendiği için kemik kütlesi çocukluk yaş grubunda aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollere göre hesaplanan Z skoruna göre yorumlanmalıdır

(97,157-160). Ölçülen bölgenin seçiminde kırık riskinin en yüksek olduğu vertebra ve kalça gibi bölgeler seçilir. En sık lumbal 1-4 vertebra seçilmektedir. Ölçüm birkaç dakika sürer ve bir akciğer radyografisinin 1/10'u kadar radyasyon ışını içerir (93,153,161,162).

Kemik metabolizması ile ilgili klinik çalışmalar kemik kütlesi gelişimini etkileyen iyonlar ve majör hormonların ölçümüyle başlamıştır. Osteoblast ve osteoklast aktivitelerinin enzimatik olarak ölçümü ve kemik döngüsü sırasında ortaya çıkan metabolitlerin idrar veya serum seviyelerinin ölçülmesi ile kemik metabolizmasının biyokimyasal analizi mümkün olmuştur (163). Kemik döngüsü belirteçleri tablo 3'te gösterilmiştir (153).

Tablo 3. Kemik döngüsü belirteçleri (153)

A- Kemik yapım belirteçleri:

Serumda

Total ve kemik spesifik alkalen fosfataz

Osteokalsin (kemik gla proteini)

Prokollajen tip 1 propeptidleri

Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri

B- Kemik yıkım belirteçleri

Serumda

Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP)

Serbest pridinolin ve deoksidridinolin (Pyd,D-Pyd)

Tip1 kollajen N-C telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)

İdrarda

Pridinolin ve deoksidridinolin (Pyd,D-Pyd)

Tip1 kollajen N-C telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)

Kalsiyum ve hidroksiprolin (Hyp)

Hidroksilizin glikozidleri

2.7. KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Kemik yapım belirteçleri, osteoblast gelişiminin farklı fazları boyunca üretilirler ve osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Kemik yapımına ait tüm belirteçler serum ya da plazmada ölçülürler. Osteoblastik aktivite sistemik hormonlar ve lokal faktörler aracılığı ile uyarılır (94 153,161).

Total Alkalen Fosfataz (tALP), alkali pH'da organik ve inorganik substratlardan bir fosforik ester bağı hidrolize eden enzimler topluluğudur ve hücre zarında yerleşmiştir. Plasental, intestinal, germinal ve karaciğer-kemik-böbrek olmak üzere dört adet izoenzimi vardır. Dolaşımdaki ALP'ın %95'ini karaciğer-kemik-böbrekten salgılanan ALP oluşturur. ALP normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda kemik mineralizasyonu ve yapımı için iyi bir belirteçtir. Fizyolojik olarak çocukluk, ergenlik ve yaşlılık döneminde serum düzeyleri yükselir.

Kemik Spesifik ALP (B-ALP), B-ALP osteoblast membranının ekstrasellüler yüzünde bulunur ve kemik matriksi yapımı sırasında salgılanır. Karaciğer-kemik-böbrek izoenzimi B-ALP ile aynı gen lokusundan köken aldığı halde posttranslasyonel sializasyon ve glikolizasyonları farklıdır. B-ALP çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir, pubertede en yüksek seviyeye ulaşır, daha sonra azalarak 2. dekatta erişkin düzeye iner. Dört yaşın üstünde, büyümekte olan çocuklarda total ALP'ın %75-90'ı B-ALP'dır. Puberteden sonra B-ALP oranı %50'ye düşer (21, 164). B-ALP'nin yarı ömrü 1-2 gündür, çok az diurnal değişimi vardır. Günün herhangi bir saatinde ölçüm için kan alınabilir (17). Kemik yapımının arttığı durumlarda (Paget Hastalığı, primer veya sekonder

kemik tümörleri, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, kırıklar, çocukların hızlı büyüme dönemlerinde) serum düzeyi artar (17,74,101,165).

Osteokalsin (OC), diğer bir adı GLA protein olan kemik dokusuna spesifik, osteoblast, odontoblast ve kondroblastlar tarafından sentezlenen, γ -karboksi glutamik asit içeren, molekül kitlesi 5800 dalton olan, 49 aminoasitli, kemik matriksinin kollajen dışı bir proteinidir. Kemik ekstraselüler matriksine gömülü olarak bulunur. Osteoblastik aktivitenin spesifik bir göstergesidir (166). 17.,21.,24. pozisyonlarda kalsiyum iyonlarına yüksek afinitesi olan 3 adet γ - karboksiglutarik asit (gla proteini) kalıntısı içerir. Osteoblasttan OC sentezi için 1,25 (OH)₂ D₃ (calsitriol) ve vitamin K gereklidir (17,167).

Sentezlenen molekülün %10-25'i dolaşıma verilir. Dolaşıma katılan bu miktar kemik yapımını yansıtır ve serum seviyesi ölçülebilmektedir (17). Kemik yapımının göstergesi olarak sensitivite ve spesifitesi yüksektir (100,153,168,169). Diüurnal ritmi vardır, en yüksek değerine saat 04.00 sıralarında ulaşırken saat 17.00 sıralarında en düşük değerlere iner. Serum düzeyleri yaş, cinsiyet, boy ve büyüme hızı ile korelasyon gösterir. Puberte ve ergenlik döneminde yüksek değerlerdir (164,170).

Osteokalsin hızlı bir şekilde böbreklerden filtre olup uzaklaştırılır (171, 172). Serum düzeyi, böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkilenir. Glomerül filtrasyon oranı azaldığında serum OC düzeyi artar (173,174). Dolaşımdaki osteokalsinin yarı ömrü kısadır. Osteokalsinin fonksiyonu tam olarak tespit edilememekle birlikte kimyasal yapısı hidroksiapatitle etkileştiğini göstermektedir. İskelet gelişimi süresince hidroksiapatit depolanmasıyla beraber

OC' de artma olduğu tespit edilmiştir (175,176). Osteokalsin sentezi, mineralizasyon ve ilerleyici osteoblast farklılaşması ile artar.

Bir çok çalışmada kemik yeniden yapılanmasının arttığı hastalıklarda (paget hastalığı, hipertiroidi, hiperparatiroidi gibi) serum OC seviyesinin arttığı ve yeniden yapılanmanın azaldığı durumlarda (steroid tedavisi, hipoparatiroidi, kemik metastazına bağlı hiperkalsemi gibi) serum seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (177-179).

Prokollajen Tip 1 Karboksi ve Amino-terminal Propeptid (PICP, PINP), Kemik organik matriksinin %90' ı tip I kollajendir. Vücuttaki tip I kollajenin büyük bir kısmı kemikte bulunur. Tip I kollajen içeren diğer dokular; deri, diş, kornea, kıkırdak ve tendondur (17,21,74,175). Yeni sentezlenmiş tip I kollajenin spesifik ekstraselüler bir endoproteinaz tarafından bölünmesi ile oluşurlar. Tip I kollajenin sentez hızının ve kemik yapımının kollajen fazının bir göstergesi olarak kabul edilirler (164,180,181). Kemikteki tip I kollajen oluşumu sırasında dolaşıma geçen PICP, PINP ölçümü osteoblast aktivitesi ve kollajen yapımının iyi bir göstergesidir (17,21,74,175). PICP diğer kemik yapım göstergelerine benzer diürenal bir ritme sahiptir, sabaha doğru pik yapar ve öğleden sonra azalır. Yiyecek alımından etkilenmez.

Prokollajen tip-1 C terminal Propeptit 117 kilodalton, PINP 70 kilodalton ağırlığında trimerik yapıdaki peptitlerdir. PINP' nin yapısına benzer amino terminal peptit derideki tip III kollajenin sentezi sırasında açığa çıktığından kemik metabolizmasını değerlendirmek için PICP daha spesifiktir (17). PINP ile çocuklar üzerinde yapılmış detaylı çalışmalar bulunmamaktadır (21).

Kemik metabolizmasının arttığı hastalıklarda (paget hastalığı gibi) serum PICP seviyesi artar (182,183). Kemikte Tip I kollajen sentezinin bozulduğu osteogenezis imperfekta tip I' de kemik yoğunluğu ile ilişkili olarak serum PICP seviyesi azalmıştır (184). Çocuklarda büyümenin hızlandığı dönemde serum seviyeleri artar (165,185,186).

Prokollajen tip-1 C terminal Propeptinin serum yarılanma süresi kısadır. PICP molekül ağırlığı büyük olduğundan glomerüler filtrasyon ile böbreklerden atılamaz. Karaciğer endotelial hücreleri üzerindeki mannoz reseptörleri ile alınırlar ve metabolize olurlar (17,22). Karaciğer hastalıklarında serum seviyesinde artış tespit edilirken, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kemik yapımını değerlendirmek için kullanılabilir (187,188).

2.8. KEMİK YIKIMININ BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Kemik yıkımı osteoklastik aktiviteyi temsil eder. Kemik yapımında olduğu gibi yıkım da bazı sistemik ve lokal faktörlerin etkisi ile meydana gelir.

Hidroksiprolin (Hyp)

Kollajen sentezinin posttranslasyonel modifikasyonu evresinde intraselüler olarak oluşur. Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenöz proteinlerin yegane esansiyel amino asitleridir. Yaklaşık %90'ı kemik kollajenin, geri kalanı ise deri ve diğer bazı dokulardaki kollajenin yıkılmasından açığa çıkar. Kollajen yıkımı ile açığa çıkan hidroksiprolin yeniden kullanılmadan böbreklerden filtre olur. Çoğu böbrekten geri emilir ve karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılan miktarı total

miktarının %10'udur (164,180). Yiyecek olarak alınan kollajenden zengin gıdalardan etkilendiğinden örnek alınmadan 24 saat önce kollajenden kısıtlı diyet uygulanmalıdır. İdrardaki hidroksiprolin seviyesi de sirkadiyen bir ritim gösterir ve gece yansından sonra pik değere ulaşır. Bu nedenle 24 saatlik toplanmış idrar örnekleri tercih edilir. İdrar Hyp vücuttaki tüm kollajenin sentez ve yıkımını yansıtmaması ve düşük spesifite göstermesinden dolayı yerini daha spesifik yıkım belirteçlerine bırakmıştır (164).

Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Piridinolin (Pyd) ve Deoksipiridinolin (D-Pyd) kemik dokusunun ana çapraz bağlarıdır ancak deri hariç tüm ana konnektif dokudaki tip 1, 2, ve 3 kollajenlerin olgun çapraz bağlarının stabilizatörleri olarak davranırlar. Kemik yıkımını değerlendirmede hidroksiprolinden daha spesifiktir (189). Pyd dokuların çoğunda bulunurken, D- Pyd daha ziyade kemikte bulunur ve kemiğe daha spesifik bir belirteç olduğu düşünülür (190,191). Pyd ve D- Pyd idrar düzeyleri osteoporoz, Paget hastalığı, malign hiperkalsemi, osteomalazi ve hiperparatiroidizm gibi hastalıkların yanı sıra çocuklarda ve menapozda artar, östrojen tedavisi ve hipoparatiroidizmde azalır (190,191). Pubertede, büyüme hızının artışına paralel olarak idrarla atılımları artmaktadır (128, 192- 196).

İdrarla atılmadan önce metabolize olmamaları ve barsaktan emilmemeleri nedeniyle yiyeceklerden etkilenmezler. Diüurnal bir ritim gösterirler, gece pik yaparlarken sabah 08.00-11.00 arası düşmeye başlar, öğleden sonra en düşük

düzeye ulaşırlar. 24 saatlik idrar veya anlık idrarda ölçüm yapılabilir, sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltilir (17,128).

Tip 1 Kollajenin N-Telopeptit ve C-Telopeptit Çapraz Bağ Yıkım Ürünleri [NTX-1, β -Crosslab (β CTX-1)]

Kollajen molekülünün çapraz bağları amino ve karboksiterminal telopeptit denilen bölgesindedir. Sadece yeni üretilen kollajenden köken alırlar. NTX-1 kemiğe daha spesifiktir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum ve idrar düzeyleri artar. İdrar NTX-1 seviyesi çocukluk çağında yüksek olup pubertede büyüme sıçraması ile en yüksek seviyeye ulaşır. Erişkin dönemde plato çizer ve menopoza sonrası kadınlarda tekrar yükselir (197,198). NTX-1 osteoklast aktivitesinin ürünü olup yapımı kalsitonin, alendronat gibi osteoklast inhibitörleri tarafından doza bağımlı olarak baskılanmaktadır. Diürenal ritim vardır. Postmenapozal kadınlarda NTX-1 ile Pyd paralellik gösterir. CTX-1 gıdalardan ve böbrek fonksiyonlarından etkilenir (191,199,200). Serum CTX-1 kollajen yıkımının idrar göstergeleri kadar anlamlı olmasa da kemik yıkımı ile giden patolojik durumlarda ciddi biçimde artış göstermektedir.

Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)

Serumdaki asit fosfatazın önemli bir kısmı kemik kökenlidir ve lizozomal kaynaklı bir enzimdir. Beş izoformu vardır. Kemiğin yanı sıra prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta asit fosfataz bulunur. Ancak kemik kaynaklı asit fosfataz tartarata dirençlidir (201, 203). Tartarata dirençli asit fosfataz düşük hidroksifosfomono esterlerinde hidroksilaz aktivitesi göstermektedir (201). Labil

bir enzimdir. TRAP'ın iki alt grubu vardır: sialik asit içeren bant 5a ve sialik asit içermeyen bant 5b. Bant 5b altgrubu kemikte osteoklastlarca sentezlenir ve salınır, yiyeceklerden etkilenmez. Osteoklastik aktivitenin arttığı osteoporoz, Paget hastalığı, multipl myelom ve kemik metastatik hastalıklarında serum düzeyleri artar (17,203,204). Büyümekte olan çocuklarda serum seviyesi yüksektir (205).

2.9. OPG-RANKL-RANK SİSTEMİ

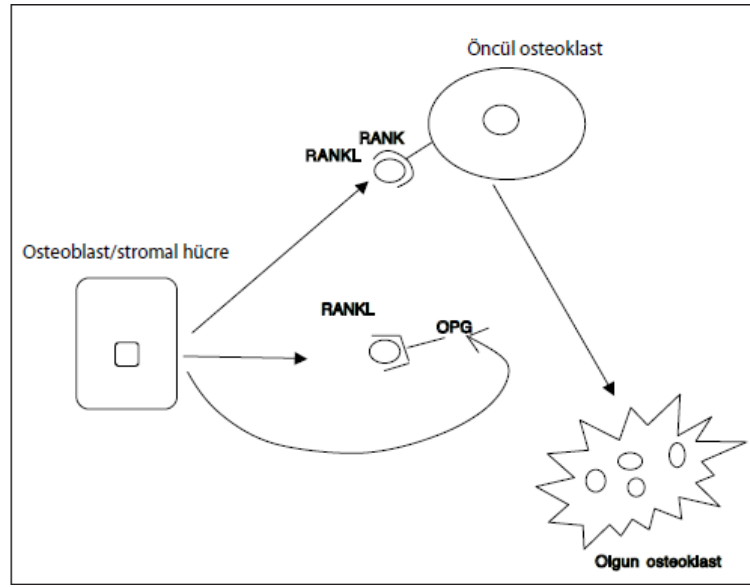
Son 20 yıldır kemik biyolojisi üzerine yapılan araştırmalarda önemli ilerlemeler kaydedildi. 1981 yılında Rodan ve Martin kemikte osteoklastların aktivasyonu ve düzenlenmesinin osteoblast veya stromal hücreler tarafından üretilen lokal etkili faktörler aracılığıyla düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (206). 1990'da osteoklast uyarılmasının osteoblast hücre yüzeyi ile ilişkili olduğu gösterildi (207). 1990'ların ortasında osteoklastogenezisin indüklenmesi için osteoklastlarla, osteoblast ve kemik iliği hücreleri arasında bağlantı olması gerektiği savunuldu (208). Osteoprotegerin, reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand'ın (RANKL) keşfi ve osteoklastogenezisteki rollerinin belirlenmesi ile kemik biyolojisinin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamıştır (116).

Osteoprotegerin

İki farklı bilim adamı grubu tarafından keşfedilen Osteoprotegerin (OPG=TR-1=FDCR-1=OCIF=Osteoclast inhibitory factor) başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir (209,210). 21 amino asitlik propeptid

kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez (211-213). Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. Kemiğin yanı sıra akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, mide, barsak, beyin, spinal kord ve tiroid bezinde OPG mRNA'sı gösterilmiştir. Membran üzerinde ve sitoplazmik alanda bulunmaz. Etkilerini tuzak reseptörü olarak salgılanarak yapar, direk sinyal kapasitesi yoktur (116). En önemli biyolojik etkisi osteoklastların farklılaşma ve aktivasyonunu baskılamasıdır (116,214). OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller (Şekil 4). Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturmaz (211,212,215-217). Otozomal resesif geçişli iki juvenil Paget hastasında, OPG'nin 100 kilobazlık kısmında homozigot delesyon görülmüştür. Bu hastalarda kemik yıkımının artması, osteopeni ve kırıklar bulunması OPG'nin insanlarda da kemik koruyucu rolü olduğunu göstermektedir (218). Yine aynı şekilde genetik yapısı değiştirilerek OPG üretimi durdurulan farelerde ise şiddetli osteoporoz geliştiği ve osteoklast sayısının arttığı gözlenmiştir (219,220). Deney farelerinin genlerinde değişiklik yapılarak aşırı OPG üretildiğinde osteopetrozis geliştiği ve bir süre sonra da osteoklastların sayısında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (116). OPG salgılanması pek

çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve 17 β -östradiol OPG mRNA seviyelerini artırırken, 1,25 (OH)2D3, PTH, PGE2, fibroblast büyüme faktörü-2, IL-1 ve glukokortikoidler OPG sentezini inhibe etmektedirler (211,212,217,218,221,222).



Şekil 4. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü (223)

NF- κ B reseptör aktivatör ligandı (RANKL=OPGL=TRANCE=ODF):

Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANK-L, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptiddir. Kemik iliği ve kemiğin yanısıra lenfoid dokularda (lenf nodu, timus, dalak, peyer plakları) ve akciğerde sentezlenir (114,223). RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve

dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır (215,217,224-226) (Şekil 4). RANK'ın RANKL tarafından uyarılması c-jun, NF- κ B ve serin/treonin kinaz Akt/protein kinaz B (PKB) yollarını içeren hücre içi sinyal kaskadını başlatır. Bu yolların uyarılması öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar (212,215,226).

RANKL'in en önemli etkisi osteoklastların aktivitesi ve farklılaşmasının uyarılması ile osteoklast apoptozisinin baskılanmasıdır (114). Etkileri bir tuzak reseptörü olan OPG ile engellenmektedir (116). OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir (212,215). OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, fibroblast büyüme faktörü-2, PTH (OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF α gibi bazı sitokinler (RANKL sentezini artırır), prostaglandin E2, pek çok mezenkimal transkripsiyon faktörü (cbfa-1, PPAR-gamma) ve 1,25-dihidroksi vitamin D3 gibi pek çok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, OPG/RANKL oranını artıran östrojen (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF- β (OPG sentezini artırır) antirezorptif etki gösterir (212,217).

Nükleer faktör kappa B reseptörü (RANK)

RANK, RANKL'in etkilerine aracılık eden 616 aminoasitten oluşan reseptördür. Preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastogenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün;

makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (216,227,228). RANK'ın fonksiyonları engellenmiş farelerde şiddetli osteopetrozis ve osteoklast yokluğu saptanmıştır (229). Özetle son yıllarda yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan OPG/RANK-L/RANK sisteminin kemik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda YBPG tanısıyla izlenmekte olan 31 çocuk, ailevi boy kısalığı tanısıyla ile izlenmekte olan 30 çocuk ve genel pediatri polikliniğine başvuran 30 normal sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki 3 çocuk, ailevi boy kısalığı olan hasta grubundaki 8 çocuk verileri yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. YBPG ve ailevi boy kısalığı olan hasta grubunun yaşları 6-11 yaş arasında değişmekte idi ve tüm hastalar erkek ve prepubertal evredeydi.

Yapısal büyüme gecikmesi tanısında aşağıdaki kriterler kullanıldı (8,230):

1. Yaş ve cinse göre boyun 3. persentil altında olması,
2. Yaş ve cinse göre yıllık büyüme hızının normal olması,
3. Sol el-bilek grafisiyle Greulich-Pyle yöntemine göre belirlenen kemik yaşı (KY)'nin, takvim yaşı (TY)'na göre en az iki yıl ya da daha geri olması,
4. Boy kısalığına neden olacak kronik sistemik hastalık, sendrom veya endokrin nedenin olmaması,
5. Belirgin malnütrisyonunun olmaması,
6. Fizik muayene bulgularının, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması,
7. Tahmini erişkin boyunun yeterli olması.

Ailevi boy kısalığı tanısında aşağıdaki kriterler kullanıldı (8,230).

1. Yaş ve cinse göre boyun 3. Persentil altında olması
2. Anne ve/veya baba boyunun kısa olması,
3. Yaş ve cinse göre büyüme hızlarının normal olması
4. Sol el-bilek grafisiyle Greulich-Pyle yöntemine göre belirlenen KY'nın, TY' na uygun olması ($TY=KY>BY$)
5. Tahmini erişkin boyunun genetik potansiyellerinin izin verdiği hedef boya erişebilir olması.

Kontrol grubunu oluşturan 27 olgu genel çocuk polikliniğine kontroller için başvuran, boyları cinse ve yaşa göre 3 ila 97. persentil (ortalama $\pm$ 2SD) arasında yer alan, büyüme geriliğine yol açacak kronik ve sistemik hastalığı veya beslenme bozukluğu olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan, 6-11 yaş arası sağlıklı çocuklardan seçildi. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı. Ailelere ve hastalara bilgi verilerek, çalışmaya katılmaları için izinleri alındı.

Kemik mineral yoğunluğu ve kemiğin yeniden yapılanmasının biyokimyasal göstergeleri yaş, cins ve pubertal evreden etkilenmesi nedeniyle olguların hepsi erkek cinsiyetten ve Tanner sınıflamasına göre Evre 1 prepubertal dönemden seçildi. Seçilen olguların özgeçmişlerinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, sürekli ilaç kullanma, kronik hastalık, önemli bir operasyon veya kaza geçirme öyküsü bulunmuyordu.

Boy kısalığına neden olabilecek hastalıklar açısından tam kan sayımı, biyokimya, idrar tetkiki ve idrar kültürü, tiroid hormon testleri, çölyak belirteçleri ve IGF-I, IGFBP3 çalışıldı ve normal değerler saptandı.

Olguların cinsiyetleri, tanı yaşları, takip süreleri, takvim yaşları, kemik yaşları, boy yaşları, vücut kitle indeksleri (VKİ), yıllık büyüme hızları, anne-baba boyları, hedef boyları kaydedildi. Düzenli fiziksel aktivite (en az haftada 3 gün, günde 20 dk düzenli egzersiz) yapıp yapmadığı, kola ve kafeinli içecek tüketim miktarı öyküde sorgulandı. Olguların Ca alımını yansıtan üç günlük diyet listeleri diyet uzmanı tarafından değerlendirildi ve günlük aldıkları Ca miktarı mg olarak tespit edildi.

Tüm olguların sistemik muayeneleri yapıldı. Olguların vücut üst/alt segmentlerinin oranları normal sınırlarda, boy kısalıkları orantılı idi. Ağırlıkları standart elektronik tartı, boyları Harpenden stadiometresi ile ölçüldü. Antropometrik ölçüm değerlendirilmesi Olcay Neyzi' nin Türk çocuklarındaki büyüme ve gelişme normları kullanılarak yapıldı (231). Kemik yaşları sol el bilek grafileri çekilerek Greulich ve Pyle atlasına göre değerlendirildi (230). Boy yaşları ölçülen boyun, büyüme grafiklerinde 50. persentili gösteren eğriyi kestiği noktadaki yaş bulunarak tayin edildi (232). Boy standart deviasyon skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Boy SDS} = \frac{\text{ölçülen boy} - \text{yaş ve cinse göre boy ortalaması}}{\text{Yaş ve cinse göre popülasyonun boy standart deviasyonu}}$$

Vücut kitle indeksi tayini için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$$

Hedef boy hesabı için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{Hedef boy (HB) (erkekler için)} = \frac{\text{Anne boyu (cm)} + \text{baba boyu (cm)} + 13}{2}$$

Serum osteoprotegerin düzeyinin ölçülmesi: Test için olgulardan kuru tüplere alınan 5 cc kan örnekleri 10 dak. 3000 rpm.de santrifüj edildi. Serum kısmı ayrılarak -80 °C’de saklandı.

Serum örnekleri BioVendor firmasının RD194003200 nolu kitiyle ELISA metoduyla çalışıldı. Bu metotta numuneler monoklonal anti-OPG antikorla kaplı mikropiplaklarda inkübe edildi. İnkubasyondan sonra biotinle işaretli poliklonal anti-OPG antikor eklendi. Daha sonra konjugat ve substrat eklenip reaksiyon durduruldu. Ve uygun dalga boyundaki absorbans değerleri ölçüldü. Oluşturulan absorbans-konsantrasyon grafiği ile numune konsantrasyonları pmol/L cinsinden hesaplandı.

İdrar deoksipiridinolin düzeyinin ölçülmesi: Test için olgulardan sabah ilk idrarları toplandı. 5 cc’lik idrar örnekleri 10 dak. 3000 rpm.de santrifüj edildi. Hücrelerden ayrılan kısmı -80 °C’de saklandı. Çalışma Cusabio Biotech Co., LTD. firmasının CSB-E08399h nolu kitiyle ELISA metoduyla çalışıldı. Bu metotta numuneler D-Pyridine’e özel antikorla kaplı plağa eklendikten sonra D-Pyridine’e özel biotinle işaretlenmiş antikor ve avidinle konjuge edilmiş Horseradish Peroksidaz (HRP) eklenip inkübe edildi. Daha sonra 3,3’,5,5’tetramethylbenzidine (TMB) substrat çözeltisi eklenip enzim -substrat reaksiyonu durdurulduktan sonra oluşan renk değişimi uygun dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Oluşturulan absorbans- konsantrasyon grafiği ile numune konsantrasyonları pmol/ml cinsinden hesaplandı. Minimum ölçülebilir düzeyi <0,08 pmol/ml.

Tüm olgulardan sabah 8.30-10.00 arasında Ca, P, ALP, PTH, 25 OH Vit D, osteokalsin için kan örnekleri alındı. Ca, P,ALP Abbott Architect firmasına ait C1600 otoanalizörü ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. PTH Centaur (Siemens) cihazında kemiluminesans yöntem ile ölçüldü. 25 OH Vitamin D HPLC, Osteokalsin ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Tüm kanlar 3800 rpm’de 5 dakika çevrildi.

Kemik mineral yoğunluğu L2-L4 vertabralar düzeyinde anteroposterior pozisyonda DEXA yöntemi ile ölçüldü. Hologic marka QDR 4500c modeli (S/N 49037) kullanıldı. İncelemede kemik mineral yoğunluğu ($KMD=g/cm^2$) olguların kemik yaşına göre düzeltilerek hesaplandı.

Örneklem büyüklüğü ve Güç:

Çalışmada kullanılacak denek sayılarını belirleyebilmek amacı ile G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany, <http://www.pscho.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı kullanıldı. Araştırma kapsamındaki sağlıklı kontrol, ailevi boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı olan gruplar arasındaki farkı, $f=0.50$ ’lik etki genişliğinde, %95 güç ile belirleyebilmek için $\alpha=0.05$ tip I hata, $\beta=0.05$ tip II hata oranları ile her bir grupta en az 22, toplamda 66 çocuğa gerek olduğu hesaplandı. Çalışma toplam 80 çocuk ile yürütüldü.

İstatistiksel Analizler:

Çocuklardan elde edilen sürekli değişkenlerin (takvim, boy, kemik yaşı, vücut ağırlığı vb) normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sayı ve %ile birlikte normal dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da ortanca (Çeyreklikler arası genişlik – Interquartile Range- IQR) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile Ki-Kare (Chi-Square, χ^2) testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik test varsayımlarını sağlayan verilerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik test varsayımlarını sağlayamayan verilere ise non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı. Varyans analizi sonucunda fark bulunması durumunda ANOVA’da Bonferroni testi post-hoc ikili karşılaştırmalar için kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde farklılık bulunması durumunda farkın kaynağını bulabilmek amacı ile Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi post-hoc ikili karşılaştırmalar için kullanıldı. Boy değişkenleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. KMD Z skoru ile anlamlı korelasyona sahip değişkenlerin KMD Z skoru üzerindeki etkisini belirleyebilmek amacı ile Açıklayıcılık katsayısı (R^2) değerleri hesaplandı. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programları ile yapıldı. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma; toplam 80 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya katılan tüm olgular erkekti. YBPG olan gruptan 2 hasta, ailevi boy kısalığı olan 2 hasta ve kontrol grubundan 3 hasta idrar örneği vermeyi kabul etmemiştir. Çocukların 22'si (%27.5) Ailevi, 31'i (%38.8) yapısal boy kısalığı olan çocuklardı. Kontrol grubu 27 (%33.7) sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışma gruplarında en küçük çocuk 6 yaşında iken en büyük çocuk 11 yaşındaydı. Ortalama takvim yaşı 8.6 ± 1.5 yıldı. Çocuklara ilişkin diğer tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çocukların tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	Ailevi Boy Kısılığı	Yapısal Boy Kısılığı	Sağlıklı Kontrol	Test İstatistiği	
	(n=22)	(n=31)	(n=27)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
	Medyan (ÇAG)	Medyan (ÇAG)	Medyan (ÇAG)	F / χ^2	p
Takvim yaşı (yıl)	9.0±1.5	8.6±1.3	8.1±1.5	F=2.355	0.102
Boy yaşı (yıl)	6.7±1.4	6.6±1.2	8.5±1.7	F=15.125	<0.001 a, b
Kemik yaşı (yıl)	8.7±1.8	6.6±1.3	8.0±1.7	F=12.373	<0.001 b, c
Boy SDS	-2.1 (0.4)	-2.0 (0.3)	0.2 (1.0)	$\chi^2=55.442$	<0.001 a, b
Boy (cm)	118.8±8.3	117.8±7.2	129.2±8.8	F=16.605	<0.001 a, b
Ağırlık (kg)	22.4 (4.7)	22.0 (5.5)	27.0 (9.0)	$\chi^2=20.150$	<0.001 a, b
VKI (kg/m ²)	15.1 (2.3)	15.0 (2.9)	16.1 (4.2)	$\chi^2=9.261$	0.010 b
Anne boyu (cm)	151.1±4.2	153.2±5.4	162.1±5.7	F=32.337	<0.001 a, b
Baba boyu (cm)	160.0±3.0	169.4±5.2	175.5±6.2	F=56.328	<0.001 a, b, c
Tahmini hedef boy (cm)	162.1±2.5	167.8±3.2	175.3±4.7	F=83.608	<0.001 a, b, c
Yıllık Büyüme Hızı (cm/yıl)	4.7±0.8	5.3±0.8	5.4±0.4	F=6.939	0.002 a, c

a: Ailevi boy kısılığı olan grupla kontrol grubu arasındaki ilişki

b: Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan grupla kontrol grubu arasındaki ilişki

c: Ailevi boy kısılığı olan grupla YBPG olan grup arasındaki ilişki

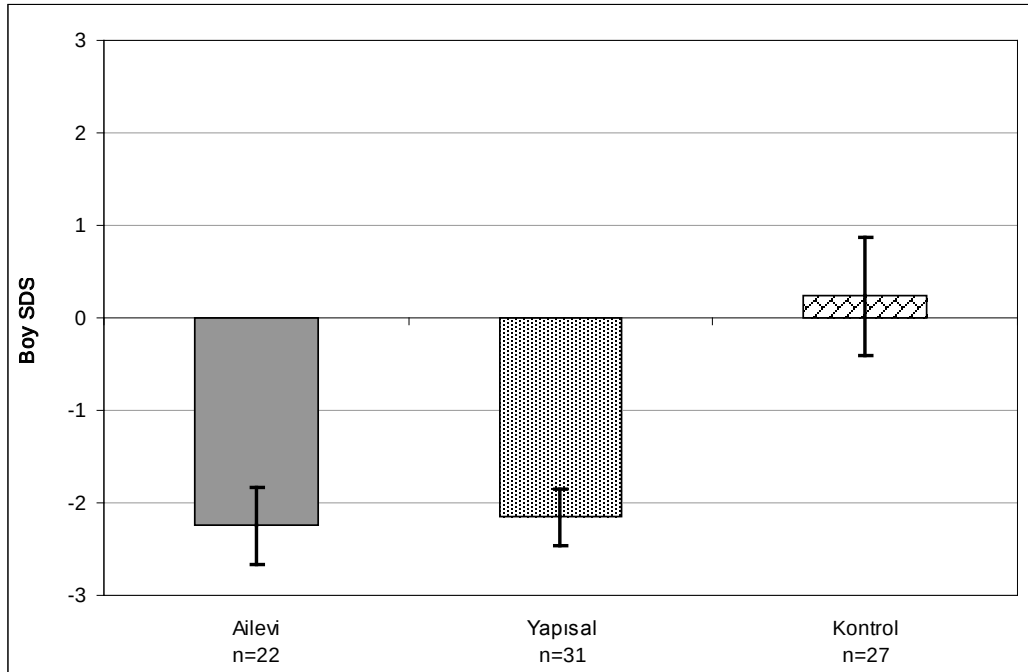
Ailevi boy kısalığı grubundaki hastaların takvim yaşı (TY) ortalaması 9.0 ± 1.5 (6.0 – 11.0), YBPG grubundaki hastaların takvim yaşı (TY) ortalaması 8.6 ± 1.3 (6.1 – 10.5), kontrollerin TY ortalaması 8.1 ± 1.5 (6.0 – 11.0) yıldır. Çalışmaya alınan ABK, YBPG ve kontrol grubundaki çocukların takvim yaşları istatistiksel olarak farksızdır ($F=2.355$; $p=0.102$). Araştırmaya alınan çocuklar benzer takvim yaşlarındaki çocuklardan oluşmaktadır. Çocukların incelenecek diğer özellikleri üzerinde takvim yaşından kaynaklanabilecek farklılıklar, benzer yaşlardaki çocukların seçilmesi ile bertaraf edilmiştir.

Ailevi boy kısalığı grubundaki hastaların boy yaşı (BY) ortalaması 6.7 ± 1.4 (4.0 – 9.0), YBPG grubundaki hastaların boy yaşı (BY) ortalaması 6.6 ± 1.2 (4.5 – 8.8), kontrollerin BY ortalaması 8.5 ± 1.7 (5.5 – 11.5) yıldır. Çocukların boy yaşı incelendiğinde en az bir grubun boy yaşı ortalamasının diğerlerinden farklı olduğu görülmektedir ($F=15.125$; $p<0.001$). Kontrol grubunda yer alan çocukların ABK ($p<0.001$) ve YBPG ($p<0.001$) olan çocuklardan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha büyük boy yaşı ortalamasına sahip oldukları görülmüştür.

Ailevi boy kısalığı grubundaki hastaların kemik yaşı (KY) ortalaması 8.7 ± 1.8 (4.5 – 11.0), YBPG grubundaki hastaların kemik yaşı (KY) ortalaması 6.6 ± 1.3 (4.0 – 8.5), kontrollerin KY ortalaması 8.0 ± 1.7 (6.0 – 12.0) yıldır. Kemik yaşı açısından bakıldığında ise; Yapısal boy kısalığı olan çocukların Ailevi boy kısalığı olan çocuklardan ($p<0.001$) ve kontrol grubundan ($p<0.001$) istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha küçük kemik yaşı ortalamasına sahip oldukları bulunmuştur. Ailevi boy kısalığı olan çocuklarla Kontrol grubundaki çocukların kemik yaşları istatistiksel olarak benzerdir ($p=0.399$). Takvim yaşlarına göre tüm gruplar benzer olmasına karşın kemik yaşlarına göre büyükten küçüğe doğru bir

sıralama yapılacak olursa sıralama Ailevi > Kontrol > Yapısal şeklinde oluşmaktadır.

Ailevi boy kısalığı olan hasta grubunda takvim yaşına göre boy SDS'i ortancası -2.1 (0.4) (-3.6 – -2.0), YBPG olan hasta grubunda -2.0 (0.3) (-3.0 – -1.7), kontrol grubunda ise 0.2 (1.0) (-0.9 – 1.7) olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuklar Ailevi boy kısalığı ($Z=5.997$; $p<0.001$) ve YBPG ($Z=6.594$, $p<0.001$) olan çocuklardan daha büyük boy SDS ortancasına sahiptir. Ailevi boy kısalığı ve YBPG olan çocukların boy SDS ortancası benzerdir ($Z=1.163$; $p=0.245$) (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma gruplarına göre çocukların boy SDS ortalamaları
(Değerler ortalama değer olarak gösterilmiştir) (standart sapmalar ile birlikte)

Hasta grubunu oluşturan ABK ve YBPG olan çocukların yaş ve cinsiyete göre boy persentilleri 3 persentilin altında, kontrol grubunun boy persentilleri 3-97 persentil arasındadır. Ailevi Boy Kısalığı olan hastaların boy ortalaması

118.8±8.3 cm (100.0 – 131.0), YBPG olan hastaların boy ortalaması 117.8±7.2 (103.5-128.0), kontrol grubundaki olguların boy ortalaması 129.2±8.8 (114.0 – 147.0) bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuklar ABK ($p<0.001$) ve YBPG ($p<0.001$) olan çocuklardan daha uzun boyludur. Ailevi ve YBPG olan çocukların boy ortalamaları benzerdir ($p=1.000$).

Ailevi boy kısalığı olan hasta grubunda vücut ağırlığı (VA) ortalaması 22.4 (4.7) (15.0 – 32.7)kg, YBPG olan hasta grubunda vücut ağırlığı (VA) ortalaması 22.0 (5.5) (15.8 – 29.5)kg, kontrol grubunda VA 27.0 (9.0) (19.6 – 51.0) kg olarak ölçülmüştür. ABK ve YBPG olan grupların ağırlık ortancaları benzerken, kontrol grubundaki çocukların ağırlık ortancası diğer iki gruptan anlamlı miktarda daha yüksektir.

Ailevi boy kısalığı olan hasta grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) 15.1 (2.3) (13.6 – 20.2), YBPG olan hasta grubunda VKİ 15.0 (2.9) (13.0 – 19.0), kontrol grubunda VKİ 16.1 (4.2) (13.8 – 23.8) kg/m² olarak bulunmuştur. Kontrol ve Ailevi boy kısalığı olan grupların VKİ ortancaları benzerken, kontrol grubundaki çocukların VKİ ortancası YBPG olan gruptan anlamlı miktarda daha yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarına göre VKİ ortancası post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları

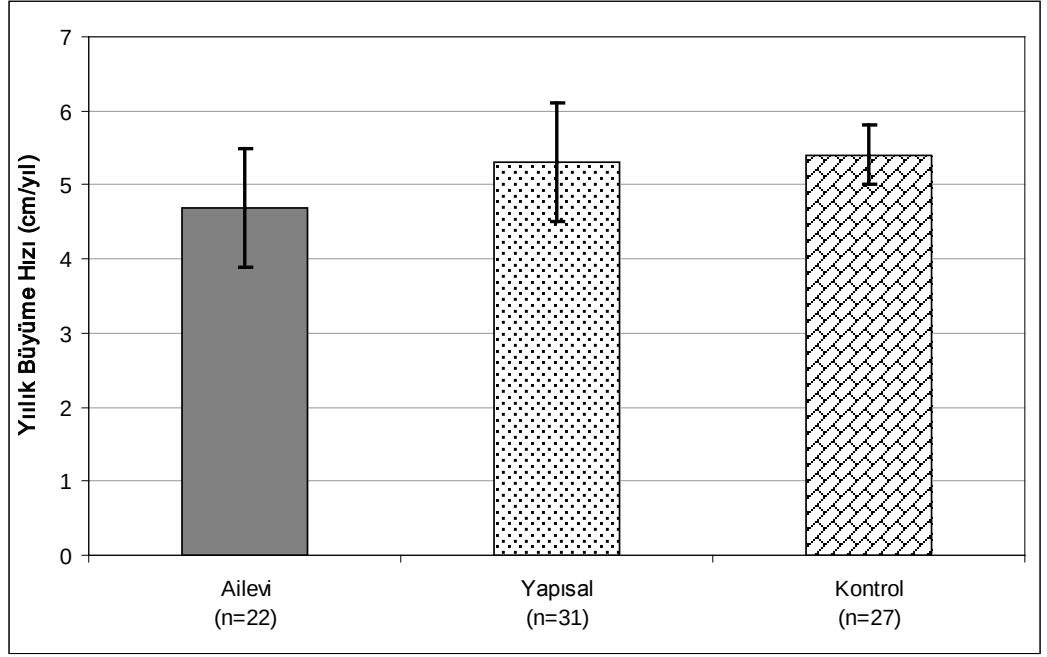
	Yapısal		Kontrol	
	Z	p	Z	P
Ailevi	0.616	0.538	2.317	0,021*
Yapısal			2.803	0.005

*: Bonferroni düzeltmesi nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur

Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama anne boyu 151.1 ± 4.2 cm (145.0 – 158.0), YBPG olan grupta ortalama anne boyu 153.2 ± 5.4 cm (142.5 – 164.0), kontrol grubunda ortalama anne boyu 162.1 ± 5.7 cm (154.0 – 180.0) ölçülmüştür. Kontrol grubundaki çocukların anne boy ortalaması ABK ($p < 0.001$) ve YBPG ($p < 0.001$) olan çocukların anne boy ortalamasından daha büyüktür. Ailevi ve Yapısal boy kısalığı olan çocukların anne boy ortalamaları benzerdir ($p = 0.499$). Anne boylarına göre küçükten büyüğe doğru bir sıralama yapılacak olursa sıralama Ailevi < Yapısal < Kontrol grubu şeklinde oluşmaktadır.

Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama baba boyu 160.0 ± 3.0 cm (155.0 – 165.0), YBPG olan grupta ortalama baba boyu 169.4 ± 5.2 cm (160.0 – 183.0), kontrol grubunda ortalama baba boyu 175.5 ± 6.2 cm (165.0 – 192.0) ölçülmüştür. Tüm grupların baba boyu ortalaması birbirinden farklıdır ($p < 0.001$). Baba boylarına göre küçükten büyüğe doğru bir sıralama yapılacak olursa sıralama Ailevi < Yapısal < Kontrol grubu şeklinde oluşmaktadır.

Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama yıllık büyüme hızı 4.7 ± 0.8 cm (3.0 – 6.0), YBPG olan grupta ortalama yıllık büyüme hızı 5.3 ± 0.8 cm (4.0 – 7.4), kontrol grubunda ortalama yıllık büyüme hızı 5.4 ± 0.4 cm (4.6 – 6.4) ölçülmüştür. Yapısal ile Kontrol grupları arasındaki yıllık büyüme hızı ortalaması ise benzerdir ($p = 1.000$). Ailevi boy kısalığı olan çocukların yıllık büyüme hızı ortalaması YBPG olan ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan daha düşüktür (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışma gruplarına göre yıllık büyüme hızı ortalamaları (standart sapmalar ile birlikte)

Çalışmaya alınan çocukların; kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfotaz (ALP), osteokalsin (OC), parathormon (PTH), 25 OH vitamin D (Vit D), osteoprotegerin (OPG), idrar deoksipiridinolin (D-Pyd) ve kemik mineral yoğunluğu Z skoru (KMD Z) Laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Çalışma gruplarına göre elde edilen sonuçlar Tablo 6’de verilmektedir.

Tablo 6. Çalışma gruplarına göre laboratuvar sonuçları

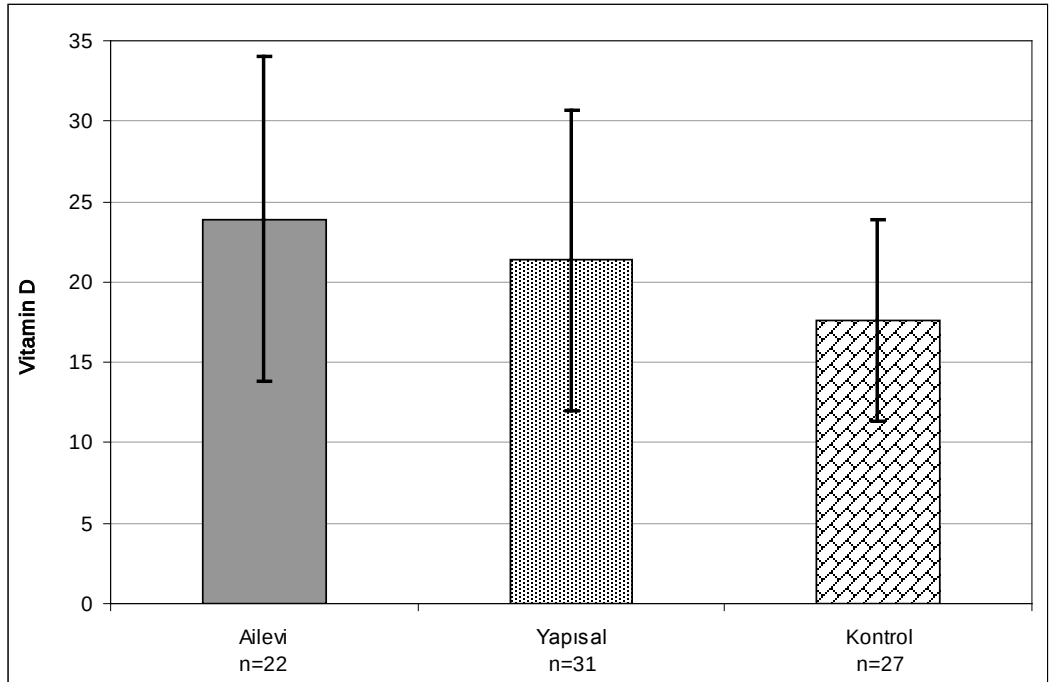
Laboratuvar Parametreleri	Ailevi Boy Kısaldığı	Yapısal Boy Kısaldığı	Sağlıklı Kontrol	Test İstatistiği	
	(n=22)	(n=31)	(n=27)		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	F / χ^2	p
Kalsiyum (mg/dl)	9.55±0.35	9.59±0.36	9.72±0.32	F=1.881	0.159
Fosfor (mg/dl)	4.89 (0.72)	4.80 (0.60)	4.98 (0.69)	$\chi^2=2.452$	0.294
Alkalen Fosfataz (u/l)	208.00 (40.75)	206.00 (55.00)	205.00 (84.00)	$\chi^2=0.588$	0.745
Osteokalsin (ng/ml)	27.59 (23.63)	21.79 (18.21)	13.40 (10.0)	$\chi^2=9.952$	0.007 a, b
Parathormon (pg/dl)	34.45 (24.08)	27.60 (13.40)	34.80 (23.90)	$\chi^2=5.208$	0.074
Vitamin D (ng/ml)	23.90±10.09	21.36±9.37	17.60±6.28	F=3.313	0.042 a
Osteoprotogerin (pmol/litre)	16.01 (3.34)	14.91 (3.32)	13.68 (4.12)	$\chi^2=5.779$	0.056
İdrar Deoksipiridinolin (pmol/mL)	0.07 (0.07)	0.13 (0.12)	0.07 (0.05)	$\chi^2=7.360$	0.025 b
KMD Z skoru (g/cm ²)	-1.04±0.42	-1.50±0.93	-0.55±0.85	F=10.371	<0.001 b
Günlük kalsiyum alımı (mg)	557.27±145.05	476.45±159.20	620.37±136.48	F=6.893	0.002 b

a: Ailevi boy kısaldığı olan grupla kontrol grubu arasındaki ilişki

b: Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan grupla kontrol grubu arasındaki ilişki

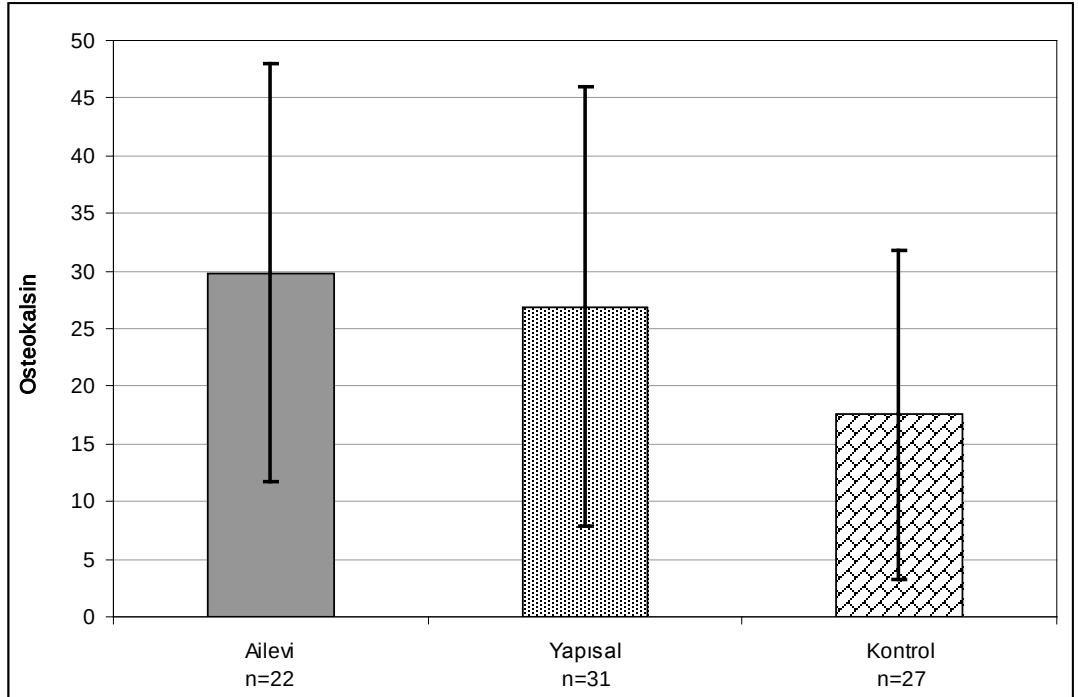
Laboratuvar parametrelerinden Kalsiyum, Fosfor, Alkalen fosfataz, Parathormon ve Osteoprotegerin ortalama ya da ortancaları ABK, YBPG ve kontrol çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama serum 25OH vit D düzeyi 23.90 ± 10.09 (4.10 – 38.40) ng/ml, YBPG olan grupta 21.36 ± 9.37 (5.40 – 44.70) ng/ml, kontrol grubunda 17.60 ± 6.28 (7.70 – 30.70) ng/ml olarak ölçülmüştür. Ailevi ve kontrol grupları arasındaki farklılık anlamlı iken ($p=0.040$), Ailevi ile YBPG ($p=0.887$) ve YBPG ile Kontrol ($p=0.311$) grupları arasındaki farklılıklar önemli değildir (Şekil 7).



Şekil 7. Çalışma gruplarına göre çocukların Vitamin D ortalaması (standart sapmalar ile birlikte)

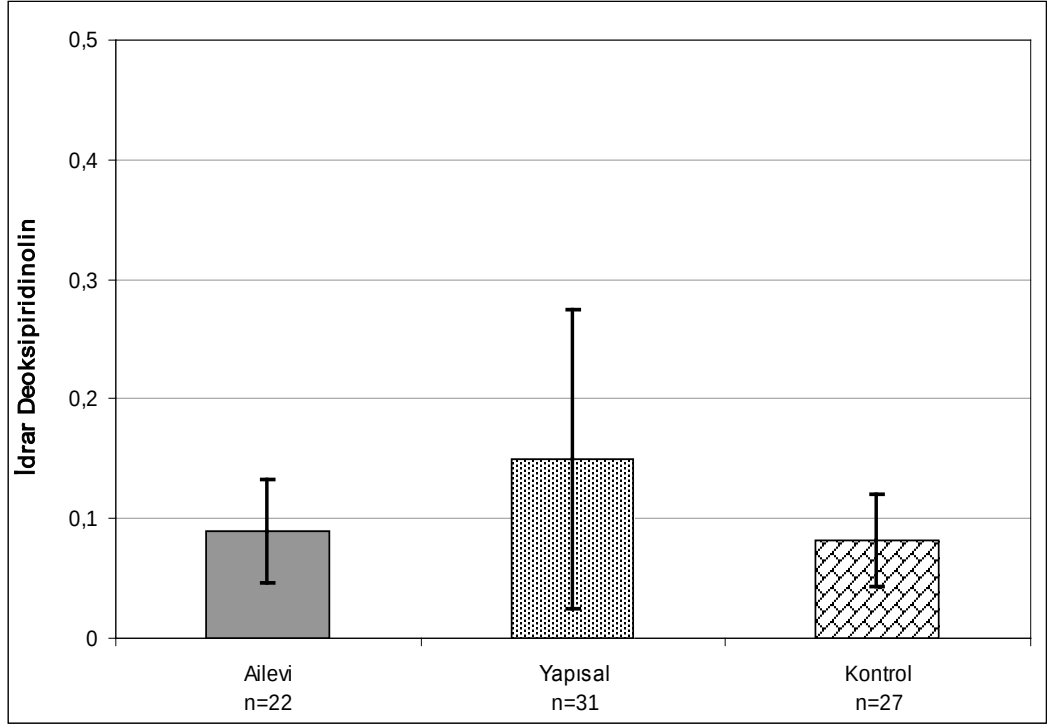
Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama serum osteokalsin düzeyi ortancası 27.59 (23.63) 4.51 – 76.19 ng/ml, YBPG olan grupta 21.79 (18.21) (4.74 – 75.00) ng/ml, kontrol grubunda 13.40 (10.0) (2.74 – 67.94) ng/ml olarak ölçülmüştür. Ailevi ve Yapısal boy kısalığı olan çocukların osteokalsin ortancaları benzerdir ($Z=0.867$; $p=0.386$). Ailevi ile Kontrol ($Z=2.684$; $p=0.007$) ve Yapısal ile Kontrol ($Z=2.642$; $p=0.008$) grupları arasındaki osteokalsin ortancaları farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır. Kontrol grubundaki çocukların osteokalsin ortancası Ailevi ve Yapısal boy kısalığı olan çocukların ortancasından daha küçüktür. Osteokalsin ortancasına göre büyükten küçüğe doğru sıralama yapıldığında; Ailevi > Yapısal > kontrol şeklinde bir sıralama oluşmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8. Çalışma gruplarına göre çocukların osteokalsin ortalaması

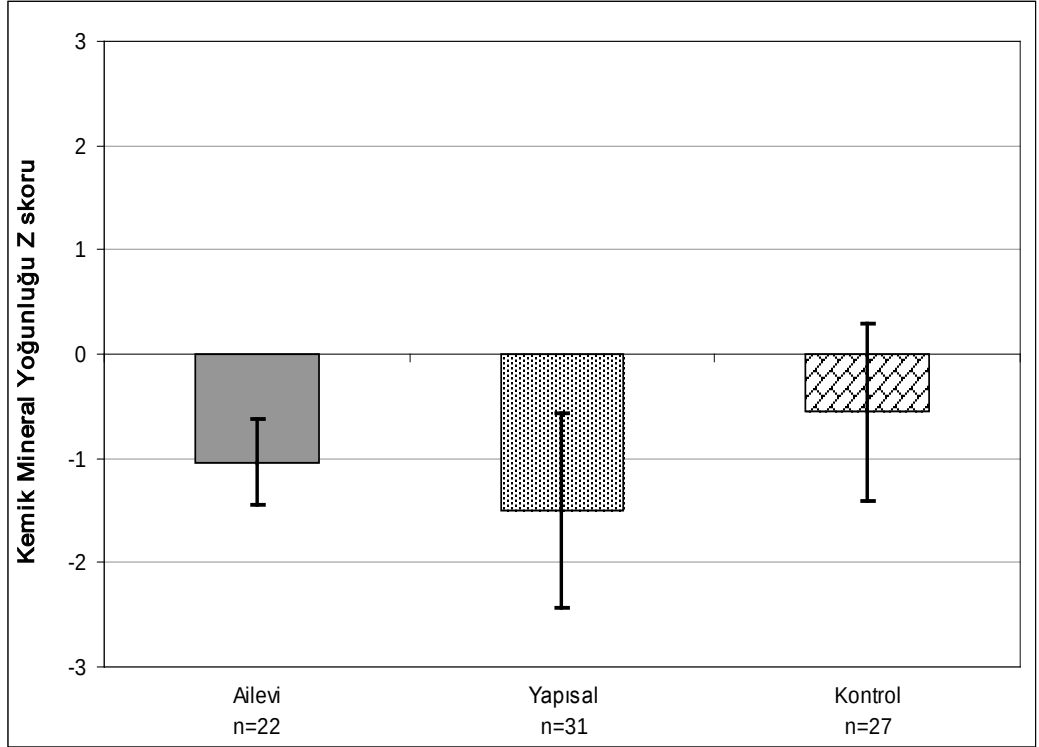
(Değerler ortalama değer olarak gösterilmiştir) (standart sapmalar ile birlikte)

Ailevi boy kısalığı olan grupta ortalama idrar Deoksipiridinolin ortancası 0.07 (0.07) (0.04 – 0.19)pmol/mL, YBPG olan grupta 0.13 (0.12) (0.04 – 0.59) pmol/mL, kontrol grubunda 0.07 (0.05) (0.03 – 0.17) pmol/mL olarak ölçülmüştür. Ailevi ile Kontrol ($Z=0.628$; $p=0.530$) grupları arasında farklılık yokken, YBPG ile Kontrol grupları arasında İdrar Deoksipiridinolin ortancası açısından anlamlı farklılık vardır ($Z=2.582$; $p=0.010$) (Şekil 9).



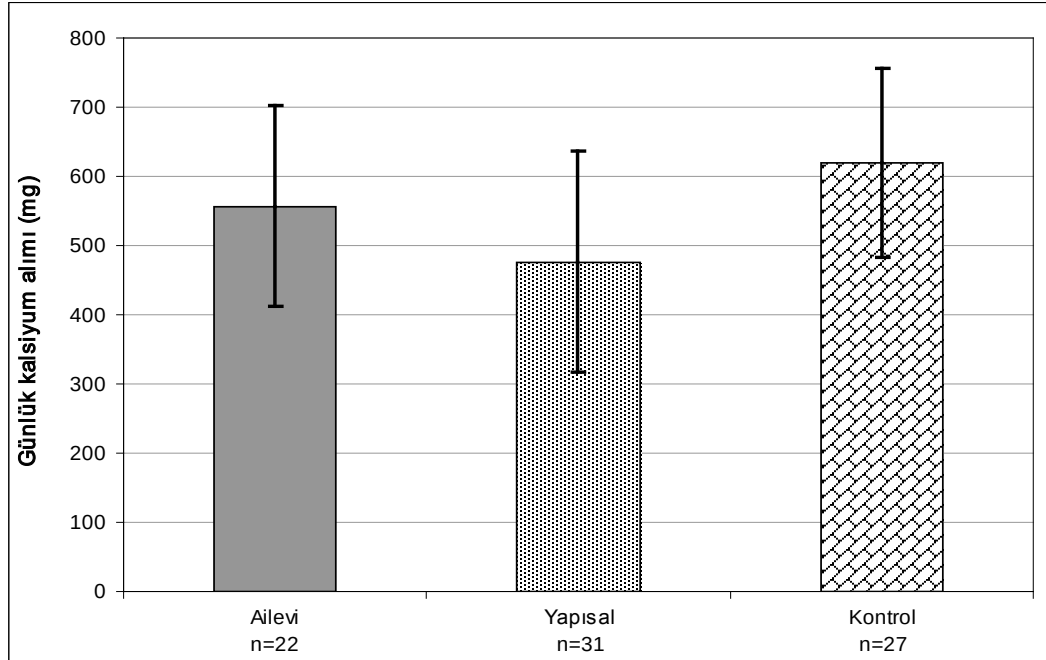
Şekil 9. Çalışma gruplarına göre çocukların İdrar Deoksipiridinolin ortalaması (Değerler ortalama değer olarak gösterilmiştir) (standart sapmalar ile birlikte)

Ailevi boy kısalığı olan grupta kemik mineral yoğunluğu (KMD) Z skoru ortalaması -1.04 ± 0.42 ($-1.82 - -0.30$), YBPG olan grupta KMD Z skoru ortalaması -1.50 ± 0.93 ($-3.08 - 0.66$), kontrol KMD Z skoru ortalaması -0.55 ± 0.85 ($-3.03 - 1.43$) olarak ölçülmüştür. YBPG olan grupta KMD Z skoru Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür. ($p < 0.001$), Ailevi ile Kontrol ($p = 0.111$) grupları arasındaki kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortalaması benzerdir (Şekil 10).



Şekil 10. Çalışma gruplarına göre çocukların kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortalaması

Ailevi boy kısalığı olan grupta günlük kalsiyum alım ortalaması 557.27 ± 145.05 (280.00 – 900.00)mg, YBPG olan grupta 476.45 ± 159.20 (200.00 – 740.00) mg, kontrol grubunda 620.37 ± 136.48 (300.00 – 840.00 mg) olarak hesaplanmıştır. YBPG olan grupta günlük kalsiyum alımı, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı olarak düşük iken ($p=0.001$), Ailevi ile Kontrol ($p=0.425$) grupları arasındaki günlük kalsiyum alım ortalaması benzerdir (Şekil 11).



Şekil 11. Çalışma gruplarına göre çocukların günlük kalsiyum alım ortalaması (standart sapmalar ile birlikte)

Ailevi boy kısalığı olan çocukların 17'si (%77.3), YBPG olan çocukların 15'i (%48.4) düzenli olarak fiziksel aktivitelerde yer alırken bu oran kontrol grubundaki çocuklarda 19 çocuk (%70,4) olarak belirlenmiştir (Tablo 7). Çalışma gruplarında düzenli fiziksel aktivite yapma oranları istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=5.419$; $p=0.067$).

Tablo 7. Gruplara göre düzenli fiziksel aktivite oranları

		Fiziksel Aktivite		
		Yok	Var	Toplam
Ailevi boy kısılgı	n (%)	5 (22,7)	17 (77,3)	22
Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi	n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	31
Sağlıklı Kontrol	n (%)	8 (29,6)	19 (70,4)	27
Toplam	n (%)	29 (36,3)	51 (63,8)	80

Çocukların haftalık olarak tükettikleri kolalı/kafeinli/gazlı içecek sayıları incelenmiştir. Çocuklar haftada en az 1, en çok 4 kez kolalı/kafeinli/gazlı içecek tüketmektedirler. Haftalık tüketim ortancası 2.0 (ÇAG=1.0) olarak bulunmuştur. Çalışma gruplarına göre haftalık kolalı/kafeinli/gazlı içecek tüketim sayıları Tablo 8’de gösterilmiştir. Çalışma gruplarında haftalık tüketilen kolalı/kafeinli/gazlı içecek sıklıkları istatistiksel olarak farksızdır ($\chi^2=6.438$; $p=0.179$).

Tablo 8. Çalışma gruplarına göre haftalık kolalı/kafeinli/gazlı içecek tüketimi (n, %)

Grup	1 kez	2 kez	3+ kez	Test İstatistiği
Ailevi boy kısılgı	11 (50.0)	10 (45.5)	1 (4.5)	$\chi^2=6.438$ $p=0.179$
Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi	10 (32.3)	14 (45.2)	7 (22.6)	
Sağlıklı kontrol	15 (55.6)	10 (37.0)	2 (7.4)	

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda günlük kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu Z skoru ($r=0.758$; $p<0.001$) arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı gözlenmiştir(tablo 9).

Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda Kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasındaki ilişkiler ters yönde iken ($r=-0.593$; $p=0.006$), YBPG ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasında ilişki saptanmamıştır(tablo 9).

Hiçbir çalışma grubunda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile idrar deoksipiridinolin ve 25 OH Vit D arasında ilişki saptanmamıştır(tablo 9).

Kontrol grubundaki çocuklarda osteokalsin ile kemik mineral yoğunluğu Z skoru arasındaki ilişkiler ters yönde iken ($r=-0.539$; $p=0.004$), YBPG ve ailevi boy kısalığı olan çocuklarda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasında ilişki saptanmamıştır(tablo 9).

Diğer değişkenler arasında araştırma kapsamında incelenen her üç grupta da anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (tablo 9).

Boy kısalığı olan tüm çocukların KMD Z skoru değerlerinin $R^2=0.108$ 'i vücut kitle indeksi ile, $R^2=0.367$ 'si ise günlük kalsiyum alımı ile açıklanmaktadır. Beden kitle indeksindeki her bir birimlik artış KMD Z skorunda 0.108 birimlik, günlük kalsiyum alımındaki her bir birimlik artış ise KMD Z skorunda 0.367 birimlik artışa neden olmaktadır. Diğer bağımsız değişkenlerin KMD Z skoru üzerinde belirleyici bir etkisi yoktur(tablo 9).

Tablo 9. Seçilmiş değişkenler arası korelasyonlar

Grup	Değişkenler	Kemik Mineral Yoğunluğu Z skoru		İdrar Deoksipiridinolin (pmol/ml)		Osteoprotogerin (pmol/ml)		Vitamin D (ng/ml)		Günlük kalsiyum Alımı (mg)		Osteokalsin (ng/ml)	
		r	p	r	P	r	p	r	P	r	p	r	p
Ailevi	Anne sütü alım süresi	0.611	0.003	0.148	0.534	-0.230	0.302	-0.304	0.169	0.083	0.712	-0.454	0.034
	Kemik Mineral Yoğunluğu Z skoru			0.094	0.695	-0.454	0.034	-0.029	0.899	0.047	0.835	0.030	0.893
	İdrar Deoksipiridinolin (pmol/ml)					0.003	0.990	-0.593	0.006	0.058	0.808	-0.113	0.635
	Osteoprotogerin (pmol/ml)							-0.326	0.139	0.006	0.978	0.294	0.184
	Vitamin D (ng/ml)									-0.107	0.635	0.268	0.229
	Günlük kalsiyum alımı (mg)											-0.159	0.480
Yapısal	Anne sütü alım süresi	0.610	<0.001	0.323	0.088	0.145	0.437	0.147	0.429	0.530	0.002	-0.286	0.119
	Kemik Mineral Yoğunluğu Z skoru			0.183	0.343	0.298	0.103	-0.279	0.128	0.758	<0.001	-0.184	0.321
	İdrar Deoksipiridinolin (pmol/ml)					-0.301	0.112	0.051	0.794	0.127	0.512	-0.167	0.387
	Osteoprotogerin (pmol/ml)							-0.318	0.081	0.145	0.438	-0.118	0.528
	Vitamin D (ng/ml)									-0.149	0.424	0.101	0.587
	Günlük kalsiyum alımı (mg)											0.192	0.300
Kontrol	Anne sütü alım süresi	-0.076	0.706	0.002	0.994	0.134	0.505	0.211	0.291	-0.320	0.104	-0.182	0.364
	Kemik Mineral Yoğunluğu Z skoru			0.182	0.395	-0.350	0.073	0.217	0.277	0.320	0.104	-0.539	0.004
	İdrar Deoksipiridinolin (pmol/ml)					0.329	0.116	0.036	0.866	-0.257	0.226	0.055	0.798
	Osteoprotogerin (pmol/ml)							-0.225	0.258	-0.348	0.076	0.414	0.032
	Vitamin D (ng/ml)									0.012	0.953	-0.246	0.216
	Günlük kalsiyum alımı (mg)											-0.302	0.126

5. TARTIŞMA

Normalin varyantı olarak değerlendirilen YBPG, özellikle erkek çocuklarda en sık karşılaşılan boy kısalığı ve puberte gecikmesi nedenidir (52). YBPG olan olgularda kemik metabolizması hakkında ortak net bir görüş yoktur. Literatüre bakıldığında bazı yazarlar YBPG olan olgularda osteoporoz için artmış risk görürken, bazı yazarlar ise kemik metabolizmasının ve kemik mineral yoğunluğunun bu olgularda farklı olmadığını belirtmektedir.

Hem kortikal hem de trabeküler kemik mineral yoğunluğu puberte boyunca hızlı bir şekilde artış gösterir (69,233). Kemik mineral yoğunluğunun artışı ile birlikte kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri de kan ve idrarda artış göstermektedir (19,74,97,128,158,160,193,234).

İdyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi olan genç erkeklerin kemik mineral yoğunluğu düşüktür. Androjen tedavisi sonrası KMD artmakla birlikte normal değerlerine ulaşamaz. Bu da normal doruk kemik kitlesini kazanmak için kemik gelişiminin kritik süreci olan pubertenin zamanında gerçekleşmesi gerektiğini göstermektedir (71,235,236). Osteoporotik kırıkların çoğu yaşlılıkta ortaya çıkmakla birlikte osteoporoz riski tamamen hayatın erken yıllarındaki durumlardan etkilenir. Puberte sırasında toplam kemik kitlesinin %37'si gibi yüksek bir kısmının kazanıldığı görülmüştür. Kemik mineral içeriği (KMİ) ölçümlerinde ulaşılan en üst noktanın %96'sı, kemik mineral yoğunluğu (KMD)

için ise %97,4'ü 18 yaşına kadar kazanılmaktadır (149-152). YBPG olan çocuklarda pubertenin geç başlaması nedeniyle hem seks steroidlerinin etkisinin gecikmesi, hem de puberte süresinin kısa sürmesi doruk kemik kitlesinin kazanılamamasına neden olduğunu düşündürmektedir (9-13).

İlk kez Finkelstein ve ark (11) YBPG öyküsü olan 23 genç erişkin ve normal puberte öyküsü olan 21 sağlıklı genç erişkin erkek olgunun radius ve spinal kemik mineral dansitelerini karşılaştırdıkları çalışmada; YBPG öyküsü olan olguların kemik mineral yoğunluğunun, sağlıklı olgulardan düşük olduğunu bulmuşlar ve bu durumun ileri yaşlarda osteopeni ve kemik kırıkları için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Moreira ve ark. (12) 29 yapısal büyüme ve puberte gecikmesi ve 27 ailevi boy kısalığı olan prepubertal 56 çocukta yaptıkları çalışmada, YBPG olan çocuklarda spinal kemik mineral yoğunluğunun ailevi boy kısalığı olan vakalara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Biz çalışmamızda YBPG olan grupta KMD Z skorunu kontrol grubundan düşük, ailevi boy kısalığı ile kontrol grupları arasındaki KMD Z skoru benzer bulduk. Literatürde bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu YBPG olan olguların pubertal dönemini incelemektedir. Bizim yaptığımız çalışma gibi prepubertal dönemi inceleyen çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca prepubertal dönemde olup YBPG ile ailevi boy kısalığını ve kontrol grubunu karşılaştıran çalışmaya rastlanmamaktadır. Çalışmamızda prepubertal YBPG olan çocuklarda KMD' nin düşük olması yani osteoporoza eğilim olması bu durumun sadece puberte gecikmesi ve pubertenin kısa sürmesi ile açıklanamayacağını

göstermektedir. Bunun için farklı mekanizmaların azalmış kemik mineralizasyonuna ve osteopeniye yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla her üç grupta kemik mineralizasyonunu değerlendirmek amacıyla kemik yapım yıkım belirteçleri ve olguların beslenme özellikleri karşılaştırıldı. Pyd ve D- Pyd idrar düzeyleri osteoporoz, Paget hastalığı, malign hiperkalsemi, osteomalazi gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda artmaktadır(190,191). Marowska ve ark. (237) 3-18 yaş arası 249 çocukta yaptıkları çalışmada prepubertal çocukların idrar Pyd ve D-Pyd seviyesi ile takvim yaşı, boy, kilo, KMD arasında negatif yönde ilişki belirtilmektedir. Yani KMD' si düşük olan çocuklarda idrar Pyd ve D-Pyd seviyesi yüksek tespit edilmektedir. Erişkin menapoz sonrası kadınlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise vertebral kırığı olan hastaların idrar D-Pyd düzeyi yüksek tespit edildi(238). Bu çalışmalar göstermektedir ki idrar D-Pyd düzeyi kemik yıkımını gösteren önemli bir belirteçtir. Çalışmamızda YBPG olan olgularda idrar Deoksipiridinolin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. ABK olan olgularla kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı. Bu da YBPG olan çocuklarda kemik yıkımının prepubertal dönemde başladığını ve bu durumun YBPG olan olgularda, osteoporoz ve kemik kırıkları için risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir. Kontrol grubu ile ABK arasında hem KMD hem de idrar D-Pyd fark olmaması da bu iki grupta osteoporoz riskinin olmadığını bize göstermektedir.

Cheng ve ark. (239) Tanner evre 1-2 de olan 10-12 yaş arası 193 kız çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta KMD ölçümleri D vitamini eksikliği olmayan gruptan düşük saptanmıştır. D vitamini serum seviyesi

ile fiziksel aktivite, olgunlaşma, kilo, boy arasında ilişki bulunmamıştır. D vitamini eksikliği olan grupta Ca, P alımı, vitamin D eksikliği olmayan gruptan daha fazla bulunmuştur. Yine benzer şekilde Lehtonen-Veromaa ve ark. (240) yaptığı çalışmada vitamin D seviyesi ile KMD pozitif yönde ilişkili bulunmuştur.

Oliveri ve ark. (188) D vitamininin kemik mineral yoğunluğuna etkisini araştırmak için 163 prepubertal ve 234 genç erişkin, daha önce D vitamini desteğinde bulunulmamış hastalarda bir çalışma yapmışlardır. D vitamini seviyeleri farklı olmalarına rağmen her iki grubun kemik mineral dansiteleri sonuçlarını benzer bulmuşlardır.

Kristinsson ve ark. (241) 259 ergen hastada yaptığı çalışmada D vitamini seviyeleri ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi incelenmiştir. D vitamini seviyesi %18.5 hastada düşük bulunmasına rağmen kemik mineral yoğunluğu normal bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da ABK, YBPG ve kontrol grubu olguları arasında serum vitamin D seviyesi ile KMD (L₂-L₄ vertebra ölçümü) arasında ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda vitamin D seviyesi ABK olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Fakat bu olgularda KMD değeri ABK olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı değildi. Günlük Ca alımları ise YBPG olan gruba göre anlamlı olarak fazla idi. Bu da D vitamini düşükken bile normal kan kalsiyum ve fosfor seviyelerinin ve normal kemik yoğunluğunun idame ettirilebileceği sonucunu göstermektedir.

İnsanların genetik potansiyelindeki doruk kemik kitlesine ulaşmaları çocukluk ve ergenlik döneminde olur. Düşük kemik mineral kitlesi hayatın ileriki

dönemlerinde artmış kırık riskine neden olur. İnsanların ileride karşılaşacakları osteoporozdan korunmaları hayatın erken dönemlerinde başlar. Kemik kitlesi üzerine genetik yapının yanında, beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörlerinin de etkisi olduğu bilinmektedir (242). Kalsiyum alımının dışarıdan diyetle ilave edilerek artırıldığı çalışmalarda genellikle kemik mineralizasyonu üzerine kalsiyumun olumlu etkisi gösterilmiştir (243,244). Fakat bu etkinin Ca ilavesi kesilince ortadan kaybolduğu saptanmıştır (245,246). Çalışma boyunca diyetteki Ca alımının değişmesi ile kemik büyümesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bilinmemektedir.

Bazı gözlemsel çalışmalar fiziksel aktivite, kas gücü ve kemik kitlesi arasında doğrusal ilişki saptamışlardır (247,248). Birkaç çalışma da çocuklarda ağırlık taşıma aktivitelerinin kemik gelişimi üzerine olumlu etkisini onaylamaktadır (249,250).

Bazı çalışmalar Ca alımı ile KMD arasında doğrusal ilişki saptarken (247, 248), bir çok çalışma ise kemik kitlesi ile Ca alımı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (251,252). Altı Avrupa ülkesinde 11-15 yaş arası kız çocuklarının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada Ca alımı ile radial KMD arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (253).

Molgaard ve ark. (242) 5-19 yaş arası 192 kız ve 40 erkekte yaptıkları çalışmada olguların Ca alımları, fiziksel aktiviteleri ve KMD'leri incelenmiştir. Kızlarda KMD ile ortalama Ca alımı anlamlı olarak ilişkili bulunurken, erkeklerde ise sınırda ilişki tespit edilmiştir. KMD ile fiziksel aktivite karşılaştırıldığında ise erkek çocuklarda sınırda ilişki tespit edilirken, kızlarda anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda YBPG olan çocuklarda günlük kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu Z skoru arasında doğrusal bir ilişki tespit edilirken, ABK ve kontrol grubunda kalsiyum alımı ile KMD arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca YBPG olan grubun VKİ kontrol ve ABK olan gruptan anlamlı şekilde düşük, günlük Ca alımları da kontrol grubunda olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Beslenmenin, özellikle Ca alımının kemik metabolizması üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bu da YBPG olan olgulara nutrisyonel boy kısalığının da eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fiziksel aktivite ve KMD arasındaki ilişkiden dolayı Ca alımı ve KMD arasında da bir ilişkinin varlığı bir grup araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Çünkü çok aktif çocukların, aktivitesi az olan çocuklara göre beslenmelerinin daha iyi olduğu tahmin edilmektedir. Ancak çalışmalarda karşılaşılan sorunlardan biri de çocuklarda fiziksel aktivitenin kaydının çok zor olmasıdır (242). Tüm çalışmalar olmamakla birlikte bazı gözlemsel çalışmalarda aktivitesi fazla olan çocukların KMD'leri daha yüksek tespit edilmiştir (254).

Literatürde boy kısalığı olan çocuklarda Ca alımı, fiziksel aktivite ve KMD arasında yapılmış çalışmaya rastlanmadı.

Kemik yapımının biyokimyasal belirteçleri kemiğin gelişimindeki fizyolojik değişiklikleri, süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemindeki kemik mineral artışını yansıtır. Doğumda biyokimyasal belirteçler erişkinden daha yüksektir (255,256). Doğum sonrası ilk günden itibaren OC, hidroksiprolin, NTX-1 hızla artar, bu büyük ihtimalle yenidoğanın geçici hiperparatiroidisine

bağlıdır. En üst seviyeye ulaştıktan sonra kemik yapım (OC,PICP) ve yıkım (hidroksiprolin, pyr) belirteçleri 3 ay 3 yaş arasında azalmaya başlar (255-257). Kemik yapım, yıkım belirteçleri prepubertal çocuklarda nispeten sabittir ve pubertal büyüme sıçrayışının başlangıcında artar (258). Değerler aynı yaş grubundaki prepubertal kız ve erkeklerde benzerdir. Bu çalışmada puberte ile ilişkili olarak YBPG ve diğer normal varyantı olan ailevi boy kısalığında kemik yapım ve yıkım değerlendirilmesi planlanmıştır.

Blumsohn A ve ark. (138) yaptığı 91 sağlıklı kız çocuğunun dahil edildiği çalışmada kemik yapım belirteçleri (OC, ALP, PICP) kemik mineral artışının hızlı olduğu tanner evre 3'te en yüksek düzeyde bulunmuştur. Puberte sonrası dönemde kemik yapım ve yıkım (idrarda Pyd ve D-pyd) belirteçlerinin erişkin düzeydeki değerlere düştüğü tespit edilmiştir.

Sen AT, ve ark. (259) Türk çocuklarında yaptığı 100 seçilmiş sağlıklı erkekte oluşan çalışmada OC ve ALP boyda hızlı uzamanın olduğu tanner evre 4'te (14 yaşında) en yüksek seviyede bulunmuştur. Tanner evre 5'te OC ve ALP seviyeleri giderek azalmakta ve bu dönemi tamamladıklarında erişkin seviyesine düştüğü saptanmıştır. Matsukura ve ark. (193) 1207 çocukta yaptıkları çalışmalarında B-ALP ve OC' in erkeklerde 12-13 yaş, kızlarda 10-11 yaş civarında pik yaptığını bu yaşlardan itibaren azalmaya başladığı belirtilmiştir.

Kruppa ve ark. (15) YBPG olan 41 erkek çocukta yaptıkları çalışmada yaşla birlikte serum OC ve ALP seviyelerinin değişmediği, OC ve idrar deoksipridinolinin YBPG olan olgularla kontrol grubunda farklı olmadığını belirtmişlerdir. YBPG öyküsü olan erişkinler ile sağlıklı kontroller

karşılaştırıldığında OC, ALP, PICP, 25 OH VitD seviyelerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir (14). Dorenay ve ark. (260) yaptıkları çalışmalardan birinde olduğu gibi YBPG ve prepubertal çocuklar karşılaştırıldığında kemik yapım (OC, ALP) ve yıkım belirteçleri açısından fark olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda YBPG olan çocukların osteokalsin seviyesi, kontrol grubundaki çocukların seviyesinden daha yüksek bulunmuştur. Ca, P, ALP, PTH seviyelerinde fark yoktur. Kemik yapım, yıkım belirteçleri prepubertal çocuklarda nispeten sabittir ve pubertal dönemde özellikle de kemik mineral artışının hızlı olduğu tanner evre 3'te artar (258). Kontrol grubumuzda pubertal büyüme sıçrayışı başlamadığı için osteokalsin seviyesi henüz artmamıştır. Fakat YBPG olan olgularda prepubertal dönemde OC düzeyinin yüksek olması bu dönemde kemik yapım yıkımının hızlandığını göstermektedir. Aynı zamanda bu grupta KMD' nin de düşük olması YBPG olgularında kemik yıkımının prepubertal dönemde başladığını ve osteoporoz için risk teşkil ettiğini desteklemektedir.

Literatürde ailevi boy kısalığı olan olgularda, kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal göstergelerinin yaş, puberte ve KMD ile değişimini değerlendiren, YBPG ve sağlıklı çocuklarla karşılaştıran çalışmaya rastlanılmadı.

OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eden, hipokalsemik, antiresorbtif etkili bir proteindir. Otozomal resesif (OR) geçişli juvenil paget hastalığında OPG'de homozigot parsiyel delesyon tespit edilmiştir. Bu hastalarda kemik yıkımının artması, osteopeni, kemik kırıklarının görülmesi OPG'nin insanlarda kemik koruyucu rolü olduğunu göstermektedir (261). OR geçişli bir kemik hastalığı olan idiyopatik hipofosfatazyada OPG'nin üçüncü eksonunda

inaktive edici delesyon görülmüştür. Bu hastalarda görülen uzun kemik deformiteleri, kifozis ve artmış kemik yapım yıkımı da insanlarda OPG'nin rolü olduğu ile ilgili diğer bir örneği göstermektedir (262).

Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla birlikte azaldığı görülmüştür (263). Aksine Wasilewska ve arkadaşlarının 70 sağlıklı çocuk ve ergende yaptığı çalışma OPG serum seviyesinin yaş, cinsiyet ve fiziksel gelişimden etkilenmediğini ortaya koymuştur (262). Ki Won Oh ve arkadaşlarının 42-70 yaş arası 80 kore'li erkekte yaptığı çalışmada serum OPG seviyesi ile KMD ve osteokalsin seviyesi arasında ters yönde ilişki bulunmuştur (264). 40 yaş üzerindeki erkekleri ve 65 yaş üzeri kadınları kapsayan iki farklı çalışmada ise serum OPG ile KMD arasında ilişki bulunamamıştır (265,266). Bizim çalışmamızda

OPG ile KMD arasında ailevi boy kısalığı olan grupta ters yönde bir ilişki bulunurken, YBPG ve kontrol grubunda anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan başka bir çalışma osteopenisi olan overektomili fare ve sıçanlarda insan rekombinan OPG ile gen tedavisinin osteopeniyi tersine çevirdiği saptanmıştır. Bu da OPG'nin kemikte koruyucu rolü olduğunu kanıtlar (266,267). 40 yaş üzeri sağlıklı erkeklerde serum OPG seviyesi ile idrar deoksipridinolin arasında ters yönde ilişki bulunmuş olup, osteokalsin ve kemiğe özel ALP arasında ilişki saptanmamıştır (265). Aksine Khosla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da OPG ile idrar D-Pyd arasında doğrusal yönde ilişki bulunmuştur (268). Bizim çalışmamızda her üç grupta da serum OPG ve idrar D-Pyd seviyesi

arasında ilişki saptanmadı. Kontrol grubundaki çocuklarda ise osteokalsin ile osteoprotegerin ile doğrusal bir ilişki saptandı.

Elli dört kısa boylu çocukta yapılan bir çalışmada büyüme hormonu eksikliği olan ve olmayan çocuklarda OPG seviyesi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. OPG ve IGFBP₃ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da BH eksikliği olan çocuklarda IGF-I ve BH'nun anabolik etkisinin kaybını telafi edici cevap olarak OPG seviyesinin artmış olabileceği yorumlanmıştır (269). Biz de çalışmamızda ABK, YBPG ve kontrol grubu arasında OPG seviyeleri açısından fark saptamadık. Literatürde ABK, YBPG olan çocuklarda OPG seviyelerini konu alan çalışmaya rastlanmadı. Çocuklarda boy kısalığında ve osteoporozda OPG'nin biyokimyasal belirteç olarak öneminin tam olarak açığa kavuşması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; YBPG olan grupta kemik mineral yoğunluğu ABK ve kontrol grubundaki çocuklara göre düşük bulundu. YBPG olan grupta Ca alımlarının diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha az olması, VKİ'lerinin düşük olması nedeniyle bu çocuklara nutrisyonel boy kısalığı da eşlik edebilir mi? sorusunu aklımıza getirdi. Ayrıca idrar deoksiipridinolin seviyesinin yüksek olması da puberte öncesi dönemde başlayan osteoporoza yatkınlığın, puberte gecikmesi ile daha da derinleşebileceği düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Kalsiyum, Fosfor, Alkalen fosfataz, Parathormon ve Osteoprotegerin ortalama ya da ortancaları ABK, YBPG ve kontrol çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).
- 2- Ailevi boy kısalığı ve YBPG olan çocukların osteokalsin ortancaları benzerdir ($Z=0.867$; $p=0.386$). Kontrol grubundaki çocukların osteokalsin ortancası Ailevi boy kısalığı ve YBPG olan çocukların ortancasından daha küçüktür.
- 3- Vit D serum düzeyi ABK olan grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken ($p=0.040$), Ailevi ile Yapısal ($p=0.887$) ve Yapısal ile Kontrol ($p=0.311$) grupları arasındaki anlamlı olarak farklılık yoktur.
- 4- Ailevi ile Kontrol ($Z=0.628$; $p=0.530$) grupları arasında idrar deoksipiridinolin düzeyi açısından farklılık yokken, YBPG olan grupta Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir ($Z=2.582$; $p=0.010$).
- 5- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan grupta KMD Z skoru kontrol grubundan anlamlı olarak küçük iken ($p<0.001$), Ailevi ile Kontrol ($p=0.111$) grupları arasındaki kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortalaması benzerdir.
- 6- Kontrol grubunda günlük kalsiyum alım ortalaması YBPG olan gruptan anlamlı olarak yüksek iken ($p=0.001$), Ailevi ile Yapısal ($p=0.161$) ve Ailevi ile Kontrol ($p=0.425$) grupları arasındaki günlük kalsiyum alım ortalaması benzerdir.

- 7- Kontrol ve Ailevi boy kısalığı olan grupların VKİ ortancaları benzerken, kontrol grubundaki çocukların VKİ ortancası YBPG olan gruptan anlamlı miktarda daha yüksektir.
- 8- Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda Kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasındaki ilişkiler ters yönde iken ($r=-0.593$; $p=0.006$), YBPG ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasında ilişki saptanmamıştır.
- 9- Ailevi boy kısalığı, YBPG ve kontrol grupları arasında kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile idrar deoksipiridinolin arasında ilişki saptanmamıştır.
- 10- Ailevi boy kısalığı, YBPG ve kontrol grupları arasında kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile 25 OH Vit D arasında ilişki saptanmamıştır.
- 11- Kontrol grubundaki çocuklarda osteokalsin ile kemik mineral yoğunluğu Z skoru arasındaki ilişkiler ters yönde iken ($r=-0.539$; $p=0.004$), YBPG ve ailevi boy kısalığı olan çocuklarda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotegerin arasında ilişki saptanmamıştır.
- 12- Kemik yaş grubu ≥ 8 yaş olan çocuklarda, Kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortancası Ailevi boy kısalığı olan grupta YBPG olan gruptan istatistiksel olarak önemli miktarda yüksek bulundu.
- 13- Ailevi boy kısalığı bulunan, 8 kemik yaş grubunda yer alan çocukların osteoprotegerin değerleri ile KMD Z skoru değerleri arasında ters yönde ve orta derecede bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.577$; $p=0.019$).
- 14- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan grupta < 8 kemik yaş grubunda yer alan çocuklarda osteoprotegerin değerleri ile idrar deoksipiridinolin değerleri arasında ters yönde ve orta derecede bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.528$; $p=0.008$).

15- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi bulunan ve kemik yaşı ≥ 8 yaş olan grupta; KMD Z skoru ile Vitamin D arasında, ters yönde ve kuvvetli bir ilişki görülmüştür ($r=-0.892$; $p=0.042$).

KAYNAKLAR

- 1- Cowell CT: Short Staturel: Clinical Paediatric Endocrinology. Üçüncü baskı. Brook CGD (ed), Blackwell Scientific Publications, Oxford 1995, s: 136-172
- 2- Hindmarsh PC, Brook CGD: Normal growth and its endocrine control: Clinical Paediatric Endocrinology. Üçüncü baskı. Brook CGD (ed), Blackwell Scientific Publications, Oxford 1995, s:85-106
- 3- Karlberg J: On the construction of the infancy childhood puberty growth Standard. Acta Paediatr Scand (suppl) 356: 26-37, 1989
- 4- Lifshitz F. Worsome Growth, Growth And Growth Disorders Pediatric Endocrinology (5th ed.) New York, Inc 2007; 1-50
- 5- Darendeliler F. Boy kısalıkları . Temel Pediatri 2010: 1214-1218
- 6- Hirano T. Constitutional delay of growth and puberty in male. Nippon Rinsho. 1997; 55:2952-7
- 7- Horner JM, Thorson AV, Hintz RL. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 1978; 62: 529-34.
- 8- Günöz H. Büyüme Bozuklukları. Pediatrik endokrinoloji 1.Baskı 2003 : 65-135

- 9- Yap F, Höglér W, Briody J, Moore B, Howman-Giles R, Cowell CT. The skeletal phenotype of men with previous constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4306-11.
- 10- Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1152-1155.
- 11- Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, et al. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992 (febr 27) 326:600-604
- 12- Moreira-Andres MN, Canizo FJ Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty, *Eur J Endoc.* 1998;139(3):271-275
- 13- Sartorio A, Condi A, Effects of 12 months rhGH treatment on bone and collagen turnover in children with constitutional growth delay, *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Nov-Dec;12(6):833-838
- 14- Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, et al. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4280-4283.
- 15- Kruba B, Miazgowsky T. Bone Mineral Density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5):2828-30

- 16- Soyly H, Araş S, Kutlu NO, Eğri M, Şahin K. Urinary excretion of deoxypyridinoline in 24-hour and first-void samples in healthy Turkish children. *Chil Biochem* 2000;33(4):269-272
- 17- Calvo MS; Eyre DR, Gunndgerg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone tumover. *Endocrine Society* 1996;17(4):333-368
- 18- Berberoğlu M, Paratiroid glandı, Ca, P, ve Vit.D metabolizması ve hastalıklan. *Pediatric Endokrinoloji* 1.Baskı 2003: 507-574
- 19- Coverden SC, Neterlenbos JC; Ridder CM et al . Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clinical Endocr* 2002;57:107-116
- 20- Federico G, Baroncelli GI, Vanacore LF, Saggese G. Pubertal changes in biochemical markers of growth. *Hormon Research* 2003;60(suppl 1):46-51
- 21- Schoenau E, Rauch F, Biochemical measurements of bone metabolism in children and adolescence. *J Lab Med* 2003;27(1/2):32-42
- 22- Szulc P, Seeman E, Delmas P. D, Biochemical measurements of bone metabolism in children and adolescence. *Osteoporosis Int* (2000) 11:281-294
- 23- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years, alioving for height of parents. *Arch Dis Child* 45: 775-782, 1970.

- 24- Tanner JM, Whitehorse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child* 50:14-20, 1975
- 25- Garn SM, Pesich SD, Relationship between various maternal body mass measures and size of the born. *Am J Clin Nutr* 1982;36:664-669
- 26- Bundak R. Normal büyüme. *Pediatric Endocrinoloji* 1. Baskı 2003 39-64
- 27- Bundak R, Neyzi O. Büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalıkları. *Temel Pediatri* 2010: 1203-1214
- 28- Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG Analysis of linear growth using a mathematical model. 1, from birth to three years. *Açta Pediatr Scand* 1987; 76:478-488
- 29- Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model 11. from 3 to 21 years of age. *Açta Pediatr Scand (Suppl)* 1987; 337: 825-849
- 30- Karlberg J, On the Construction of the infancy childhood pubert growth Standard. *Açta Pediatr Scand (Suppl)* 1989; 356: 26-37
- 31- Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J. Pediatr* 1976; 89:225-230

- 32- Pozo J, Argente J, Barrios V, Gonzales-Parra S, Munoz MT, Hernandez H. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res*41(5-6): 185-192, 1994
- 33- Blum WF, Albertson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3 reflect spontaneous GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1610-1616, 1993.
- 34- Clemmons DR, Undenwood LE, Dickerson RN, Brow RO, Hak LJ, Macphee RD, Heizer WD. Use of plasma somatomedin C / insulin-like growth factor-I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr*41:191-198, 1985.
- 35- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45: 13-23, 1970.
- 36- Marshall WA, Tanner JW. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291-303, 1969
- 37- Arrigo T, Cisternino M, Luca De F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, DeSanatis V. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9(5): 511-517, 1996
- 38- Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Endocrine manipulation of constitutional delay in growth and puberty. *J Endocrinol* 116: 321-323, 1988

- 39- Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, Keenan BS. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab 81(3): 1217-23, 1996
- 40- Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: Evidence for a pulse amplitude modulated phenomenon. J Clin Endocrinol Metab 64: 596-599, 1987.
- 41- Bilginturan N, Özön A. Boy kısalıkları. Pediatride gelişmeler, Ankara 1999 ;882-891
- 42- Günöz H. Boy kısalıkları, Neyzi ve Ertuğrul Pediatri Cilt 1 (4.baskı) 2010;137-149
- 43- Halac I, Zimmerman D. Evaluating short stature in children. Pediatric Annals; Mar 2004; 33,3: 171-176
- 44- Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In Felig P and Frohman LA (eds) Endocrinology and Metabolism (4th ed). New York: McGrawHill, Inc, 2001:1256-1316.
- 45- Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds.). Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Science Ltd. Oxford. Volume 4, 2001; 124-39.

- 46- Bayley N, Pinneau SR, Tables predicting adult height from skeletal age revised for use with the greulich-pyle hand standards. J Pediatr 1952;40:423-441.
- 47- Demirel F, Bideci A, Çamurdan M.O, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etyolojik etmenler. Türk Pediatri Arşivi. 2005; 40 (1): 39-43.
- 48- Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Boy kısalığının etyolojik dağılımı: 1013 vakanın incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 205-213.
- 49- Horner J.M, Thorsson A.V, Hinz R.I. Growth deceleration patterns in children with constituonal short stature:an aid to diagnosis. Pediatrics 62: 529-532,1978
- 50- Albanese A, Stanfore R: İnvestigation of delayed puberty. Clin Endocrinol 43: 106-108, 1995
- 51- Llifshitz F. Growth And Growth Disorders Pediatric Endocrinology (5th ed.) New York, Inc 2007; 1-62
- 52- Malkoç İ. Boy Kısalıkları. Van Tıp Dergisi 13(2):67-70, 2006
- 53- Clark P.A, Constitutional growth delay. 2004 [hîtp://www.emedicine.com/ped/topic472.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic472.htm)
- 54- Rosenfield RL Diagnosis and manegement of delay puberty. J Clin Endocrinol Metab 70;559-563

- 55- Yeung LPK, Low LCK, Approach and management of constitutional delay in growth and sexual maturation. The Hong Kong Practitioner 2002;24:21-33
- 56- Cervantes C, Lifshitz F: Tubular bone alterations in familial short stature. Hum Biol 60:151-165, 1988
- 57- Gourmelen M, Pham-Huu MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. Pediatr Res. 1979; 13: 221-224.
- 58- Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Endocrine manipulation of constitutional delay in growth and puberty. J Endocrinol. 1988; 116: 321-3.
- 59- Bierich JR, Brogmann G, Schippert R. Assessment of sleep associated hGH secretion in normal children and in endocrine disorders. Pediatr Res. 1985; 19: 609.
- 60- Bierich JR. Constitutional delay of growth and adolescence. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1992; 6: 573-88.
- 61- Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Muñoz MT, Hernández H. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. Horm Res. 1994; 4: 185- 192.

- 62- Abdenur JE, Publiese MT, Cervantes C, Fort P, Liftshitz F. Alterations in spontaneous growth hormone secretion and the response to GH-releasing hormone in children with nonorganic nutritional dwarfing. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75: 930-934.
- 63- Rose SR, Giovanna M, Bames KM, et al. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1063-1068.
- 64- Styne DM. Puberty and its disorders in boys. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991 ;20: 43-69.
- 65- Bideci A yapısal büyüme gecikmesinde serum IGF-1, IGFBP-3 ve leptin düzeyleri Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi,1999.
- 66- Gill MS, Hail CM, Tillmann V, et al. Constitutional delay in growth and puberty is associated with hypoleptinaemia. Clin Endocrinol 1999;50:721-726
- 67- Büyükgebiz A, Bober E, Buyukgebiz B, et al. Vitamin A and beta carotene levels in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 1997;10(1):51-54.
- 68- Riggs B.L, Melton L.J, Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986; 314:1676-86
- 69- Ott S.M. Attainment of peak bone mass. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1082A-1082C

- 70- Gilsanz V, Gibbens D.T, Roe T.F et al. Vertebral bone density in children: effect of puberty. Radiology 1988;166:847-50
- 71- Finkelstein J.S, Klibanski A, Neer R.M, Greenspan S.L, Rosenthal D.I, Crowley W.F Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Ann Intern Med 1987;106:354-361
- 72- Crown EC, Shaler S M, Wallace WHB, et al. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. Arch Dis Child 1990;65:1109-1112.
- 73- Lafranchi S, Cheryl E Hanna. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. Pediatrics 1991;87:82-87.
- 74- Tsai KS, Jang MH, Hsu SH, Cheng WC et al . Bone alkaline phosphatase isoenzyme and propeptide of type-I procollagen in healthy Chinese girls and boys. Clinical Chemistry 1999;45(1):136-138
- 75- Bierich JR, Nolte K, Drews K, et al. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH. Acta Endocrinol 1992;127:392-396.
- 76- Büyükgebiz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone. Arch Dis Child 1990;65:448-449.

- 77- Loche S, Pintor C, Cambiaso P, et al. The effect of short-term growth hormone or low-dose oxandrolone treatment in boys with constitutional growth delay. *J Endocrinol Invest* 1991;14(9):747-750.
- 78- Van Vliet G, Styne DM, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth hormone treatment for short stature. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1016-22.
- 79- Arrigo T, Cistemino M, Luca DF, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(5):511-517.
- 80- Ferrandez LA, Mayayo E, Valle A. Constitutional deLay of growth and puberty:a comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9 suppl 3:345-57.
- 81- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 ;18(2):171-179.
- 82- Tse WY, Hindmarsh PC, Preece MA, Stanhope R, Preece MA, Brook CG. Long term outcome of oxandrolone treatment in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr* 1990;117(4):588-591.
- 83- Uruena M, Pansiotou S, Preece MA, Stanhope R. Is testosterone therapy for boys vvith constitutional delay of grovvth and puberty associated with impaired final height and suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadol axis? *Eur J Pediatr* 1992; 151:15-18.

- 84- Yap F, Höglér W, Briody J, Moore B, Howman R, Cowell CT et al, The Skeletal Phenotype of Men with Previous Constitutional Delay of Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 89:4306-4311
- 85- Adain L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 78(2): 478-482, 1994
- 86- Ahima RS, Parabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Cowell B, Maratos-Flier E, et al.. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382: 250-255, 1996
- 87- Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. *Diab Nutr Metab* 11: 17-19, 1998
- 88- Ahima RS, Dushaj J, Flier SN, Prabakaran D, Flier SJ. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 99: 391-395, 1997
- 89- Clayton PE. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM *Endocrinology and Diabetes* Oxford:Oxford University Press, 2002:1001-1008.
- 90- Borochowitz ZU, and Rimoin DL. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature In: Kelnar CJH, Savage, MO, Stirling HF, and Saenger P(eds). *Growth Disorders*, London:Chapman Hall Medical , 1998:297-335

- 91- Albertson Wikland K. Characteristics of children with idiopathic short stature in the Kabi- Pharmacia International Growth Study and their response to growth hormone treatment. *Acta Pediatr Suppl* 1993;391:75-78
- 92- Bilezikier JP. Calcium and Bone Metabolism. In Kenneth L.Becker (ed). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Third edition, Lippincott Williams Wilkins. 2001:474-563
- 93- Russell W. Chesney. Metabolic Bone Disease. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics* ,Philadelphia: 18.ed.Saunders Elsevier, 2007:2893-99.
- 94- Merih B. Paratiroid Gland, Kalsiyum, Fosfor ve Vitamin D Metabolizması ve Hastalıkları. Yazarlar: Günöz H, Öcal G. vd. *Pediatric Endocrinoloji*. Kayseri 2003;13;507-558.
- 95- Taşan E, Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. *Osteoporoz Sempozyumu*. İstanbul, Şubat 1999; s: 17-32
- 96- Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation *N Eng J Med* 1983;309:29-35
- 97- Tümer L. Sağlıklı Türk çocuklarında kemik mineral dansitesi ve guatrılı çocuklarda tiroksin kullanımının kemik mineral metabolizmasına etkisi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Gazi Üniv. Tıp Fak. 1997
- 98- Bhagovan NV (ed). *Mineral Metabolism. Medical Biochemistry*, 4.ed. 2002;873- 894

- 99- Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. Williams Textbook of Endocrinology . (10.ed) Elsevier Science, USA, 2003;1303-1371
- 100- Khasla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. In Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth edition, Lippincott Williams Wilkins.1999:128-34
- 101- Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. Williams Textbook of Endocrinology . (10. ed) Elsevier Science ,USA, 2003;1374-1410
- 102- Overgaard K, Hansen M.A, Jensen S.B, Christiansen C: Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. Brit Med J 305:556-561,1992
- 103- Öztürk C, Osteoporoz patogeneğinde sitokinlerin rolü ve mikrobiyolojik tam. Mersin Üniv.Tıp Fak. Dergisi 2001 ;4: 523-528
- 104- Heath DA and Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In:Brook CGD, Hindmarsh PC(ed). Clinical Pediatric Endocrinology Oxford:Blackwell Science 2001:377-389.
- 105- Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. Crit Rev Immunol 1991; 11:195-213
- 106- Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. Endocrinology 1999; 140:4683-690

- 107- Pumarino H, Pumarino MG. Cytokines, growth factors and metabolic bone disease. *Regu Med Child* 1996; 124(2): 248-257
- 108- Lorenzo JA, Quinton J, Sousa S, Raisz LG. Effects of DNA and prostaglandin synthesis inhibitors on the stimulation of bone resorption by epidermal growth factor in fetal rat long-bone cultures. *J Clin Invest* 1986;77:1897-1902.
- 109- Guise TA, Yoneda T, Yates AJ, Mundy GR The combined effect of tumor-produced parathyroid hormone-related protein and transforming growth factor- α enhances hypercalcemia in vivo and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:40-45
- 110- Watanabe K, Tanaka Y, Morimoto I, Yahata K, Zeki K, Fujihira T, et al, Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption. *Biochem Biophys Res Comm.* 1990 ; 172:1035-1041
- 111- Onoe Y, Miyaura C, Kaminakayashiki T, Nagai Y, Noguchi K, Chen QR et al. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol* 1999; 156:758-764
- 112- Owens J, Chambers TJ. Differential regulation of osteoclast formation: interleukin 10 (cytokine synthesis inhibitory factor) suppresses formation of osteoclasts but not macrophages in murine bone marrow cultures. *J Bone Miner Res* 1995; 10:S220.

- 113- Horwood NJ, Udagawa N, Elliott J, Grail D, Okamura H, Kurimoto M, et al. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T celi production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 1998; 101:595-603.
- 114- Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T et al; Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176
- 115- Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801
- 116- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin:a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319
- 117- Teitelbaum LS. Bone remodeling and the osteoclast. *J of Bone and Mineral Research* 1993;8:523-525
- 118- Cohen P. And Rosenfeld RG. Growth regulation In:Griffin JE and Ojeda SR(eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th edition) Oxford : Oxford University pres , 2000;286-302
- 119- MKL-Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28;97-108.

- 120- MKL-Misra M, Papakostas GI ve Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1607-1618.
- 121- Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis, prevention and treatment. *Clin and Exp Rheumatol* 1996;14:199-206
- 122- Lukert BP, Raisz GL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364
- 123- Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Kariberg J, Groth T. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1195–201.
- 124- Andrade-Olivia MA, Garcia-Mayor RV, Leston DG, Rodriguez Sousa T, Dominguez AS, Alvarez-Novoa R, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-I levels during childhood and adolescence: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1995;38:149–55.
- 125- Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child* 1987;141:562–4.
- 126- Delmas PD. Biochemical markers for the assessment of bone turnover. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:319–33.

- 127- Colle M, Ruffle A, Ruedas E. Osteocalcin in children with short stature. *Acta Pediatr Suppl* 1988;343:196–7.
- 128- Fujimoto S, Kubo T, Tanaka H, Miura M, Seino Y. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy children and in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1922–8.
- 129- Rauch F, Schnabel D, Seibel MJ, Remer T, Stabrey A, Michalik D, et al. Urinary excretion of galactosyl-hydroxylysine is a marker of growth in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1295–300.
- 130- Eastell R, Simmons PS, Colwell A, Assiri AMA, Burritt MF, Russell GG, et al. Nyctohemeral changes in bone turnover assessed by serum bone Gla-protein concentration and urinary deoxypyridinoline excretion: effects of growth and ageing. *Clin Sci* 1992;83:375–82.
- 131- Metzger DL, Kerrigan JR. Androgen receptor blockade with flutamide enhances growth hormone secretion in late pubertal males: evidence for independent actions estrogen and androgen. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1147–52.
- 132- Metzger DL, Kerrigan JR. Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:513–8.

- 133- Klein KO, Martha PM, Blizzard RM, Herbst T, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys estrogen levels as determined by ultrasensitive assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3203–7.
- 134- Colvard DS Eriksen EF, Keeling PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, et al. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Nati Acad Sci USA* 1989;86:854–7.
- 135- Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, Riggs BL, Khosia S. Effects of androgens on the insulin-like growth factor/insulin-like growth factor system in a novel androgen-responsive human osteoblastic cell line. Eightieth Annual Meeting of the Endocrine Society, 1998;P2–310.
- 136- Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91—5.
- 137- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056– 61.
- 138- Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, Al-Dehaimi AW, Colwell A, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994;40:663–70.

- 139- Hertel NT, Stoltenberg M, Juul A, Main KM, Müller J, Nielsen CT, et al. Serum concentration of type I and III procollagen propeptides in healthy children and girls with central precocious puberty during treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and cyproterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:924–7.
- 140- Molgaard C, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content (BMC) velocity in healthy children . *J Bone Miner Res* 1995;10(Suppl 1):S258.
- 141- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age in the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060–5.
- 142- Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R. A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 1998;13:1602–12.
- 143- Ranch F, Schonau E, Woitge H, Remer T. Urinary Biochemical Measurements of Bone Turnover in Children and Adolescents 291 excretion of hydroxy-pyridinium crosslinks of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:94–7.

- 144- Kubo T, Tanaka H, Inoue M, Kanzaki S, Seino Y. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and pyridinoline crosslinked telopeptide of type I collagen in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency during GH therapy. *Bone* 1995;17:397–401.
- 145- Marowska J, Kobylinska M, Lukaszewicz J, Talajko A, Rymkiewicz-Kluczynska B, Lorenc RS. Pyridinium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application. *Bone* 1996;19:669–77.
- 146- Hokken-Koellega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, DenHartog H, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267–71.
- 147- Martin AD, Bailey DA, McKay HA, Whiting S. Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am J Clin Nutr* 1997;66:611–5.
- 148- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555–63.
- 149- Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest*, 1994; 93:799-808

- 150- Rabinovich CE. Osteoporosis: a pediatric perspective. Arth Rheu, 2004; 50:1023-1025.
- 151- Root AW. Disorders of bone mineral metabolism: normal homeostasis. In Sperling Pediatric Endocrinology 3th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, 2008:74-126.
- 152- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75:1060-1065.
- 153- Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adolesanlarda Endokrin Testler. Günes Kitabevi. Ankara,2006;269-288.
- 154- Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:51-35.
- 155- Kroger H, Kotaniemi A, Vainio, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by DEX 4. Bone Miner 1992; 17:75-85
- 156- Wahner HW, Measurements of bone mass and densty. Endoc Met Clin North Am 1989;18:995-1012

- 157- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty N Eng J Med. 1991 ;325: 1597-1600
- 158- Gunnes M. Bone mineral density in the cortical and trabecular distal forearm in healthy children and adolescents . Ata Pediatr 1994; 83:463-467
- 159- Rio LD, Carrascosa A, Pons F, Gusinyer M. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex and puberty. Pediatric Research 1994;35(3):362-365
- 160- Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents with special attention to role of puberty. J Pediatr 1993; 123:863-870
- 161- zkan B, Dneray H. ocuklarda Osteoporoz. Yazar, Bereket A. Türkiye Klinikleri Pediatrik Endokrinoloji zel sayısı, 2006; 10:32-39.
- 162- Shore RM, Poznonski AK. Radiologic Evaluation of Bone Mineral in Children. In Favus MJ,editr. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth edition,Lippincott Williams Wilkins.1999:134-146.
- 163- J.W.G. Jacobs, R.N.J. de Nijs, W.F. Lems, J.W.J. Bijlsmal:Bone metabolism in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 18:5-11, 2000

- 164- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003; 82:83-113.
- 165- Szulc P, Seeman E, delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis Int* 2000; 11:281-294
- 166- Eastel R, Blumson A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol*, 1997; 24(6):1215-1217.
- 167- Caims JR, Price PA. Direct demonstration that the vitamin K dependent bone gla protein is incompletely carboxylated in humans. *J bone Miner Res.* 1994;9:1989-97
- 168- Kanzaki S, Hosoda K, Moriwake T, Tanaka H, Kubo T, Inoue M, et al. Serum propeptide and intact molecular osteocalcin in normal children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker of bone formation and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1104-9.
- 169- Johansen Js, Givercman A, Hartwell D, Nielsen Ct, Price Pa, Christiansen C, et al. Serum bone Gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:273-8
- 170- Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Biochemical markers of bone metabolism. Becker KL. *Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism.* 3th Ed, Philedelphia, Lippincott Publishers, 2002: 548-546.

- 171- Farrugia W, Yates NA, Fortune CL, McDougall JG, Scoggins BA, Wark JD.
The effect of uninephrectomy on osteocalcin metabolism in sheep: a direct
evaluation of renal osteocalcin clearance. *J Endocrinol* 1991;130:213-221
- 172- Price PA, Williamson MK, Lothringer JW, Origin of the vitamin K-
dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and
bone. *J Biol Chem* 1981;256:12760-66
- 173- Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, Riggs BL. Effect of renal function on
plasma levels of bone Gla- protein *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1028-
30
- 174- Friedman AL, Heiliczer JD, Gundberg CM, Mak RH, Boineau FG, McEnery
PT et al. Serum osteocalcin concentrations in children with chronic renal
insufficiency who are not undergoing dialysis. *J Pediatr*
1990;116(suppl):55-59
- 175- Boivin G, Morel G, Lian JB, Anthoine-Terrier C. Localization of
endogenous osteocalcin in neonatal rat bone and its absence in articular
cartilage: effect of warfarin treatment. *Virchows Arch* 1990;417:505-512
- 176- Lian BJ, Roufosse AH, Reit B, Glincher MJ: concentrations of osteocalcin
and phosphoprotein as a function of mineral content and age in cortical
bone. *Calcif Tissue Int* .1982;34:82-87

- 177- Garrel Dr, Delmas PD, Malavar L, Toumiaire J. serum Gla-protein : a markers of bone tumover in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:1052-55
- 178- Kruse K, Kracht U, wohlfMt K, Kruse U. Biochemical markers of bone tumover, intact serum parathyroid hormone renal calcium excretion in patients with pseudo-hypoparathyroidism and hypoparathyroidism before and during vitamin D treatment Eur JPediatr 1989;148:553-59
- 179- Takami H, Shikata JI, Serum Gla-protein as indicator of parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. World J Surg 1990;14:431-435
- 180- Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. N Eng J Med, 1996; 314:1676-1686.
- 181- Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis 1th Ed. London, Academic Press, 1996
- 182- Charles P, Hasling C, Risteli L, Risteli J, Mosckilde L, Eriksen E. Assessment of bone formation by biochemical markers in metabolic bone disease: separation between osteoblastic activity at the cell and tissue level. Calc Tissue Int 1992;51:406-411

- 183- Piovesan A, Berruti A, Osella G, Raucci CA, Torta M, dogliotti L, Angeli A. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in cancer patients with osteoblastic and osteolytic bone metastasis. *Int J Biol Markers* 1994;9:243-246
- 184- Minisola S . Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross - linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1995;10:335-336
- 185- Saggese G, Baroncelli I, Bertolloni S, Cinquanta L, DiNero G. Twenty-four-hour osteocalcin, carboxy terminal propeptide of type I procollagen, and aminoterminal propeptide of type III procollagen rhythms in normal and growth-retarded children . *Pediatr Res* 1994;35:409-415
- 186- Trivedi P, Risteli J, Hindmarsh PC, Brook CGD, Mowat AP. Serum concentration of the type I and type III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children and in children with growth disorders. *Pediatr Res* 1991;30:276-280
- 187- Lopez Gavilanes E, Gonzales Parra E, de la Piedra C, Caramelo C, Rapado A. Clinical usefulness of serum carboxyterminal propeptide of procollagen I and tartrate-resistant acid phosphatase determinations to evaluate bone turnover in patients with chronic renal failure . *Min Rlectrolyte Metab* 1994;20:259-264

- 188- Savolainen ER, Goldberg B, Leo MA, Vaiez M, Lieber O. Diagnostic value of serum procollagen peptide measurements on alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8:384-389
- 189- Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends in Endocrinol Metab* 1992;3:263-270
- 190- Delmas PD, Eastell R, Garnero P. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis*, 2000; 6:2-17.
- 191- Szulc P, Seman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis*, 2000; 11(4):281-294.
- 192- Ito J, Tanaka T, Horikawa R, Satoh M et al. Urinary excretion pyridinolin and dcoxypyridinolin in children. *The Japanese Society Ped Endocrinol* 1998;7(1):47-52
- 193- Matsukura T, Kagamimori S, Nishino H et al. The characteristics of bone turnover in the second decade in relation to age and puberty development in healthy Japanese male and female subjects. *Annals of Human Biology* 2003;30:13-25
- 194- Manras N, Blizzard RM, Link K. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: Evidence for a pulse amplitude modulated phenomenon.. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 596-599

- 195- Mora S, Prinster C, Proverbio MC, Bellini A et al Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescent: age related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 1998;63:369-74
- 196- Rauch F, Schönau E, Woitge H, Remer T, Seibel M. Urinary excretion of hydroksi-pyridinolin cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:94-97
- 197- Gamero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693-1700
- 198- Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A Specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992;7:1251-58
- 199- Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem*, 1999; 45:1359-1368.
- 200- Woitke HW, Scheidt-Nave C, Kissling C. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: result of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(1):68-71.

- 201-Ailen SH, Nuttleman PR, Ketcham CM, Roberts RM. Purification and characterization of human bone tartarate-resistant acid phosphatase. *J Bone Miner Res* 1989;4:47-55
- 202- Price CP, Kirvvan A, Vader C. Tartarate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption. *Clin Chem* 1995;41:641-643
- 203- Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; 27:303-323.
- 204- Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, Hadari AA. Clinical performance of immunoreactive tartrate resistant acid phosphatase isoform 5 b as a markers of bone resorption. *Bone*, 2004; 34:187-194.
- 205- Stepan J, Tesarova R, Havranek T, Jodl J, Formankova J, Pacovsky V. Age and sex dependence of the biochemical indices of bone remodeling. *Clin Chim Acta* 1985;151:273-83
- 206- Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349-351
- 207- Fuller K, Gallagher AC, ChambersTJ. Osteoclast function is activated by osteoblastic cell through a mechanism involving cell-to-cell contact *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1991;181:67-73
- 208- Jimi E, Nakamura I, Amano H, Taguchi Y, Tsurakai T, Tamura M, Takahashi N, Suda T. Osteoclast resorption-stimulating activity is

associated with the osteoblast cell surface and/or the extracellular matrix.

Endocrinol. 1996;137:2187-2190

- 209- Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-179
- 210- Arneil CG. Treatment of nephrosis with prednisolone. *The Lancet* 1956;14:409-411
- 211- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des.* 2001 ;7: 613-35.
- 212- Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: Novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol .* 1999; 141: 195–210.
- 213- Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 549-53.
- 214- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* 1998;39:1329-1337

- 215- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9:1.
- 216- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001;142: 5050-5.
- 217- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*. 2001;92: 460-70
- 218- Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 175-84.
- 219- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-1268
- 220- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:610-615

- 221- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*. 1999; 140: 4382–9.
- 222- Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O.Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 280: 831–35.
- 223- Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı: *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32(4);178-184
- 224- Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell fuction. *Nature* 1997;390:175-179
- 225- Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93: 165–176.
- 226- Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39: 1077-81.
- 227- Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, Ruzicka V, Oral I, Horalik D. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001; 145: 61-4.

- 228- Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM RANKLRANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med. 2006 12: 17-25.
- 229- Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1566-1571
- 230- Greulich WW, Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the Land and wrist. İkinci baskı. Stanford University Press, Stanford 1959, s:63-179.
- 231- Bundak R, Neyzi O. Büyüme; Pediatri Olcay Neyzi; 2010: 95-112
- 232- Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. Diab Nutr Metab 11: 17-19, 1998
- 233- Krabbe S, Christiansen C, Rqdbro P, Transbql I. Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase. Acta paediatr scand 1980; 69:49-52.
- 234- Suwa S, Tachibana K, Maesaka H. Longitudinal standart for height and height velocity for Japanese chidrcn from birth to maturity. Clin Pediatr Endocrinol 1992;1:5-13
- 235- Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of forearm bone mineral content measurements in men Bone 1990;11: 229-32

- 236- Finkelstein Js, Klibanski A. Effects of androgens on bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. Testosterone: action, deficiency, substitution. Berlin,Germany: springer-verlag, 1990:204-218
- 237- Marowska J, Lukaszkiwicz J, Kobylinska M, Matusik H, Tałajko A, Lebedowski M et al. Pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in urine of healthy children--dependence on age. *Pol Tyg Lek.* 1993 Nov;48 3:39-42
- 238- Kaji H, Yamacuchi M, Yamaguchi T, Sugimoto T. Urinary deoxypyridinoline is a BMD- independent marker for prevalent vertebral fractures in postmenopausal women treated with glucocorticoid. *Osteoporos Int.* 2010 Sep;21(9):1585-90
- 239- Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003;78:485–92
- 240- Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1446–53
- 241- Kristinsson JO, Valdimorson O, Sigurdsson G , Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *J Int. Med* 243:381-8, 1998.

- 242- Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):887-94.
- 243- Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):82-7.
- 244- Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 2000 Feb;71(2):544-9.
- 245- Slemenda CW, Reister TK, Peacock M, Johnston CC. Bone growth in children following the cessation of calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 1993; 1:S154 s
- 246- Lloyd T, Rollings N, Andon MB, Eggli DF, Mauger E, Chinchilli V. Enhanced bone gain in early adolescence due to calcium supplementation does not persist in late adolescence. *J Bone Miner Res* 1996;11:S154
- 247- Kristinsson JO, Valdimarsson O, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G. Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in forearms of girls aged 13 and 15. *J Intern Med* 1994; 236: 385-390
- 248- Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, et al. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr.* 1995 Aug;62(2):417-25.

- 249- Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res.* 1997 Sep;12(9):1453-62.
- 250- McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr.* 2000 Feb;136(2):156-62.
- 251- Lötborn M, Bratteby LE, Samuelson G, Ljunghall S, Sjöström L. Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents. *Osteoporos Int.* 1999;9(2):106-14.
- 252- Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jan;82(1):57-62.
- 253- Kardinaal AF, Ando S, Charles P, Charzewska J, Rotily M, Väänänen K. et al. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *J Bone Miner Res.* 1999 Apr;14(4):583-92.
- 254- Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991;6:1227-33

- 255- Lieuw-A-Fa M, Sierra RI, Specker BL. Carboxy-terminal propeptide of human type I collagen and pyridinium crosslinks as markers of bone growth in infants 1 to 18 months of age. *J Bone Miner Res* 1995;10:849–53.
- 256- Wharton BA, Gough G, Williams A, Kitts S, Pennock CA. Urinary total hydroxyproline:creatinine ratio: range of normal and clinical application in British children. *Arch Dis Child* 1972;47:74–9.
- 257- Vihervuori E, Turpeinen M, Siimes MA, Koistinen H, Sorva R. Collagen formation and degradation increase during growth hormone therapy in children. *Bone* 1997;20:133–8.
- 258- Spagnoli A, Branca F, Spadoni GL, Cianfarani S, Pasquino AM, Argiro G, et al. Urinary pyridinium collagen crosslinks predict growth performance in children with idiopathic short stature and with growth hormone (GH) deficiency treated with GH; Skeletal metabolism during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3589–93.
- 259- Sen AT, Derman O, Kinik E. The relationship between osteocalcin levels and sexual stages of puberty in male children. *Turk J Pediatr*.2000 Oct-Dec;42(4):281-5.

- 260- Doneray H, Orbak Z Association between bone turnover markers and bone mineral density in puberty and constitutional delay of growth and puberty..Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Paediatric Endocrinology, Erzurum, Turkey.
- 261- Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2002;347:175–184
- 262- Wasilewska A, Rybi-Szuminska AA, Zoch-Zwierz W. Serum osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANKL) in healthy children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009 Dec;22(12):1099-104.
- 263- Makhluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges. Biochem Biophys Res Commun. 2000; 268: 669–7.
- 264- Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Baek KH, Kang M, et al. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males Clinical Endocrinology (2005) 62, 92–98.
- 265- Szulc, P., Hofbauer, L.C., Heufelder, A.E., Roth, S. & Delmas, P.D. Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and

testosterone status. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86, 3162–3165.

- 266- Kostenuik, P.J., Bolon, B., Morony, S., Daris M, Geng Z, Carter C, et al. Gene therapy with human recombinant osteoprotegerin reverses established osteopenia in ovariectomized mice. *Bone*, 2004; 34, 656–664.
- 267- Capparelli C, Morony S, Warmington K, Adamu S, Lacey D, Dunstan CR et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18,2004; 852–858.
- 268- Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporosis International*, 2002a; 13, 394–399.
- 269- Flint J, Wu S, Shott S, Suarez E, De Luca F Relationships between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL), and growth hormone (GH) secretory status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009 Dec;22(12):1105-12.

ÖZET

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi (YBPG) olan çocuklarda osteopeni ve kemik kırık riski olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. YBPG ve ailevi boy kısalığı (ABK) olan prepubertal erkek çocuklarda, kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergelerini ve kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek amacı ile bu çalışma planlandı.

Yaşları 6-11 yaş arasında olan YBPG tanısıyla izlenmekte olan 31 çocuk, ailevi boy kısalığı tanısıyla ile izlenmekte olan 22 çocuk ve kontrol grubunda 27 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar erkek ve prepubertal evredeydi. Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin (OC), parathormon (PTH), 25 OH Vitamin D, osteoprotegerin (OPG), idrarda deoksiipiridinolin (D-pyd) seviyesi, DEXA yöntemiyle lumbar vertebra seviyesinde kemik mineral yoğunluğunun YBPG, ABK ve kontrol grubu arasındaki ilişkisi araştırıldı.

Laboratuar parametrelerinden Kalsiyum, Fosfor, Alkalen fosfataz, Parathormon ve Osteoprotegerin ortalama ya da ortancaları ABK, YBPG ve kontrol çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). 25 OH Vit D düzeyi ABK olan grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken ($p=0.040$), Ailevi ile YBPG ($p=0.887$) ve YBPG ile Kontrol ($p=0.311$) grupları arasındaki farklılıklar anlamlı değildir. Kontrol grubundaki çocukların osteokalsin ortancası Ailevi ve Yapısal boy kısalığı olan çocukların ortancasından daha küçüktür. Ailevi ile Yapısal ($Z=1.826$; $p=0.068$) ve Ailevi ile

Kontrol ($Z=0.628$; $p=0.530$) grupları arasında idrar deoksipiridinolin düzeyi açısından farklılık yokken, YBPG olan grupta Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir ($Z=2.582$; $p=0.010$).Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan grupta KMD Z skoru Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür. ($p<0.001$), Ailevi ile Kontrol ($p=0.111$) grupları arasındaki kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortalaması benzerdir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda günlük kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu Z skoru ($r=0.758$; $p<0.001$) arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı gözlenmiştir. Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotogerin arasındaki ilişkiler ters yönde iken ($r=-0.593$; $p=0.006$), YBPG ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile osteoprotogerin arasında ilişki saptanmamıştır. Hiçbir çalışma grubunda kemik mineral yoğunluğu Z skoru ile idrar deoksipiridinolin ve 25 OH Vit D arasında ilişki saptanmamıştır. Kemik yaş grubu ≥ 8 yaş olan çocuklarda, Kemik mineral yoğunluğu Z skoru ortancası Ailevi boy kısalığı olan grupta YBPG olan gruptan istatistiksel olarak önemli miktarda yüksek bulundu ($Z=2.188$; $p=0.026$). Diğer parametreler arasında ABK ve YBPG olan gruplarda anlamlı farklılık saptanmadı. YBPG olan grupta < 8 kemik yaş grubunda yer alan çocuklarda da osteoprotegerin değerleri ile idrar deoksipiridinolin değerleri arasında ters yönde ve orta derecede bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.528$; $p=0.008$).

Sonuç olarak; YBPG olan grupta kemik mineral yoğunluğu ABK ve kontrol grubundaki çocuklara göre düşük bulundu. YBPG olan grupta Ca alımlarının diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha az olması, VKİ'lerinin düşük

olması nedeniyle bu çocuklara nutrisyonel boy kısalığı da eşlik edebilir mi? sorusunu aklımıza getirdi. Ayrıca idrar deoksiptridinolin seviyesinin yüksek olması da puberte öncesi dönemde başlayan osteoporoza yatkınlığın, puberte gecikmesi ile daha da derinleşebileceği düşündürmektedir.

SUMMARY

It is still being discussed if there is a risk of osteopenia and broken bone children who have constitutional delay of growth and puberty (CDGP). This project has been planned to evaluate the density of bone minerals and biochemical indicators of bone metabolism of prepubertal male boys who have familial short stature(FSS) and CDGP.

31 children between 6-11 years who have been observed as CDGP, 22 children who have been observed as familial short stature and 27 healthy boy in control group have been included in this research. All patients were male and in prepubertal stage. Serum calcium (Ca) , phosphore (P), alkaline phosphatase (ALP) , osteocalcin (OC), parathormone (PTH) , 25 OH Vitamin D, osteoprotegerin (OPG) , level of deoksipiridinolin (D-pyd) in urinary relation have been researched via DEXA method in the level of lumbar vertebra density of bone minerals between CDGP, FSS and control group.

There is no meaningful difference in average and median of calcium phosphore, alkaline phosphatase , parathormone and osteoprotogerin of FSS, CDGP and control group according to parameters from laboratory ($p>0.05$). While level of 25 OH Vit D in FSS is meaningfully higher than that in control group, differences between FSS and CDGP ($p=0.00887$) and between CDGP and control ($p=0.311$) are not meaningful. Median of osteokalsin of the children in control group is smaller than the ones in familial and structural short stature. While there is no difference in the level of deoksipiridinolin in

urine in FSS and CDGP ($z=1.826$; $p=0.068$) and familial and control ($Z=0.628$; $p=0.530$) groups; it is higher meaningfully in the CDGP group ($Z=2.582$; $p=0.010$). Bone mineral density(BMD) Z score is meaningfully quite low in CDGP when compared with control group ($p<0.001$). Average Z score of density of bone mineral is similar in the groups of familial and control($p=0.111$). It has been observed that there is a direct relation between Z score density of mineral of bone and daily calcium intake ($r=0.758$; $p<0.001$). While the link between osteoprotogerin and Z score of bone mineral density children who have familial short stature is reverse, and there is no link found between CDGP and Z score of bone mineral density in control group. There is no link found between Z score of bone mineral density and deoxypyridinoline of urine and 25 OH Vit D. In the children whose bone age is ≥ 8 , Z score median of bone mineral density has been found quite high when compared with familial short stature group statistics. ($Z=2.188$; $p=0.026$) Among other parameters , there is no difference in FSS and CDGP. There has been found a medium and reverse relation between levels of deoksipiridinolin of urine and osteoprotegerin in the age group of above bone age 8 in the CDGP group. ($r=-0.528$; $p=0.008$).

As a consequent; bone mineral density in CDGP group has been found low when compared with FSS and control group. The question “May there be also an effect of nutritional short stature? “ has been raised in minds because Ca intake in CDGP group was lower than others. Also since level of

deoxypyridinoline in urine is so high; inclination to osteoporosis which starts in prepuberty stage , is believed to be increased with delay of puberty.

ÖZGEÇMİŞ

Adı : ZEYNEP GÖKÇE
Soyadı : GAYRETLİ AYDIN

Doğum Yeri ve Tarihi: TRABZON-21/07/1981

Eğitimi:

1999-2005 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
1996-1999 TRABZON YOMRA FEN LİSESİ
1992-1996 TRABZON YUNUS EMRE ANADOLU LİSESİ
1987-1992 TRABZON PROF. DR. İHSAN KOZ İLKÖĞRETİM OKULU

Yabancı Dili : İNGİLİZCE

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : TÜRKİYE SOLUNUM ARAŞTIRMALARI
DERNEĞİ

Bilimsel Etkinlikleri

Kongre ve Kurslar :

-TÜSAD 32. ULUSAL KONGRESİ ‘‘SOLUNUM 2010’’(BURLU KATILIM)

-PEDİYATRİ OKULU: GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ ve
BESLENME SINIFI(İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ)

-ULUSLAR ARASI KATILIMLI V11. ULUSAL ÇOCUK ACİL TIP ve
YOĞUN BAKIM KONGRESİ

- ULUSLAR ARASI KATILIMLI V11. ULUSAL ÇOCUK ACİL TIP ve
YOĞUN BAKIM KONGRESİ KAPSAMINDA GERÇEKLEŞTİRİLEN
ÇOCUK YOĞUN BAKIM KURSU

-V. ULUSAL KİSTİK FİBROZİS SEMPOZYUMU

-ULUSLARASI KATILIMLI X. ULUSAL METABOLİK HASTALIKLAR ve
BESLENME KONGRESİ

Posterler :

-EVDE İNVAZİF-NONİNVAZİF VENTİLATÖRDE İZLENEN
HASTALARIMIZ

Zeynep Gökçe Gayretli, Beyza Özcan, Ayşe Tana Aslan

Tüsad 32. Ulusal Kongresi ‘‘Solunum 2010’’

-HEMOPTİZİ İLE BAŞVURAN HASTADA ANORMAL VASKÜLER
YATAĞIN BAŞARILI EMBOLİZASYONU

Beyza Özcan, Zeynep Gökçe Gayretli, Ayşe Tana Aslan

Tüsad 32. Ulusal Kongresi ‘‘Solunum 2010’’

-BOYUN TRAVMASI SONRASI MEYDANA GELEN HYOID KEMİK
KIRIĞI: OLGU SUNUMU

Zeynep Gökçe Gayretli, Okşan Derinöz

Uluslararası Katılımlı V1. Ulusal Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi

- YENİ MUTASYONLARIN TANIMLANDIĞI ORTA ZİNCİRLİ AÇIL COA
DEHİDROGENAZ (MCAD) EKSİKLİĞİ (OLGU SUNUMU)

İlyas Okur, F.Tuba Eminoglu, Leyla Tümer, Zeynep Gökçe Gayretli, Gürsel
Biberoğlu, Fatih S.Ezgü, Alev Hasanoğlu

Uluslararası Katılımlı X. Ulusal Metabolik Hastalıklar Ve Beslenme Kongresi

- FARKLI RİSK FAKTÖRLERİ İLE BAŞVURAN PNÖMOKOK MENENJİTLİ
ÜÇ OLGU

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın, Anıl Aktaş Tapısız, Ulaş Tuğcu, Nagehan
Emirlioğlu, Ebru Kutsal, Ayşe Serdaroğlu

46. Türk Pediatri Kongresi