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

MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA MAGNEZYUM DÜZEYİNİN ENDOTELİN-I SEVİYESİ VE KEMİK MİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Candan Ferai Öztürk

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. M. Cahit Karakelleoğlu

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER……ii
ONAY SAYFASI……..……...iii
TEŞEKKÜR……..……iv
ÖZET……..……v
ABSTRACT……..……vi
KISALTMALAR……...viii
GİRİŞ……..……..……...1
GENEL BİLGİLER…….4
BESLENME……. …..……4
MALNÜTRİSYON …..…….....4
TÜRKİYE'DE MALNÜTRİSYON……...……...6
PEM SINIFLAMASI……..……7
MALNÜTRİSYON KOMPLİKASYONLARI…..……14
MAGNEZYUM……...15
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL DANSİTESİ……..…..16
ÇOCUKLARDA KMD'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ..……....17
MALNÜTRİSYON TEDAVİSİ……18
ENDOTELİN……..18
MATERYAL VE METOD…...……20
BULGULAR……..……..22
TARTIŞMA……...28
SONUÇLAR……..……33
KAYNAKLAR……...34
Ek 1 ……..40

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kararı ile “Malnütrisyonlu Çocuklarda Magnezyum Seviyesinin Endotelin–1 ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkileri “ adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Candan Ferai Öztürk tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 02.04.2002 tarih ve 49 sayılı oturum ve Dâhili Tıp 08.05.2006 tarih ve 3 no’lu kararı ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

İlkokuldan uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı ve Dekanımız Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, tezimin her aşamasında bilgi ve ilgisinden istifade ettiğim sayın hocam Prof. Dr. Zerrin Orbak'a, istatistiksel analizde değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer Akbulut'a ve emeği geçen diğer herkese teşekkür ederim.

Zorlu ihtisas dönemim boyunca benden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen çok sevgili annem Canan Öztürk'e, babam Orhan Seyfi Öztürk'e ve tez çalışmamda çevirileri ile bana yardımcı olan sevgili kardeşlerim Can Selami Öztürk'e ve Ömer Faruk Hezer'e şükranlarımla iyi ki varsınız.

2006

Dr. Candan Ferai Öztürk

ÖZET

Protein ve enerjinin yetersiz ve dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan tablo protein enerji malnütrisyonudur. Protein enerji malnütrisyonunun marasmus, kwashiorkor ve marasmik- kwashiorkor olmak üzere üç klinik tipi vardır. Dünyada 5 yaş altı yaklaşık 149 milyon kronik malnütrisyonlu çocuk olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak da her yıl 13 milyon çocuğun malnütrisyon nedeni ile öldüğü ve malnütrisyonun bu yaş dönem için hala önemli bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir.

Malnütrisyonlu çocuklarda kemik mineral dansite değerlerinin ve serum magnezyum düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Ancak kemik mineral dansite değişikliğinin patofizyolojisinde serum magnezyum ve ET–1 düzeylerinin rolü açık değildir. Bu nedenle bu çalışmada malnütrisyonda kemik mineral dansite değişikliği ile serum ET–1 ve magnezyum düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.

Çalışma kapsamına 25 tanesi malnütrisyonlu, 7'si kontrol olmak üzere 32 olgu alındı. Malnütrisyonlu olguların 20(%80)'si marasmus, 5(%20)'i kwashiorkordu.

Hastalarda ve kontrol grubunda serum magnezyum seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Olguların kemik mineral dansitometresi DEXA yöntemi ile belirlendi. Vakaların Endotelin–1 seviyeleri ise ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel hesaplamalar SPSS/PC (version 11) programından yararlanılarak yapıldı. Grupların ortalamalarının birbirleriyle ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman's korelâsyon analizi kullanıldı.

Ortalama serum endotelin–1 düzeyleri marasmus ve kwashiorkorlu olgular arasında anlamlı farklılık göstermezken gerek marasmuslu gerekse kwashiorkorlu olguların ortalama serum endotelin–1 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. 25 malnütrisyonlu olgunun 9'unda (%36) serum Mg düzeyi normalden daha düşüktü. Olgular serum Mg düzeylerinin düşük ve normal olmasına göre iki gruba ayrılıp bu iki grubun serum ET–1 değerleri ve BMD, BMC değerleri karşılaştırıldığında Mg düzeyi düşük olan grubun serum ET–1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$), BMD ve BMC değerleri de anlamlı düşük ($p<0.05$) bulundu.

Sonuç olarak, malnütrisyondaki kemik mineral dansite değişikliklerinin patofizyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Çalışmamız bu değişiklikte magnezyum düşüklüğünün ve ET–1 yüksekliğinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Malnütrisyon, Magnezyum, Endotelin–1, Kemik Mineral Dansitesi

ABSTRACT

The effect of serum magnesium levels on bone mineral density and serum endothelin-1 levels in protein energy malnutrition

Inadequate and imbalanced intake of protein and energy results in protein-energy malnutrition which is divided in three clinical types; as marasmus, kwashiorkor and marasmic kwashiorkor. It is thought that there are 149 million children with chronic malnutrition under 5 years old. In addition, 13 million children die in every year due to malnutrition which is still an important health problem for this age group.

It is known that the bone mineral density and serum magnesium levels are low in malnourished children. However the roles of the serum magnesium and ET–1 levels in the pathophysiology of bone mineralization are obscure. Thus, the relationships between the serum magnesium and ET–1 levels and the changes in bone mineral density were investigated in this study

Total 32 subjects, 25 of them as malnutrition and 7 of them as control, were included. Twenty of children with malnutrition were marasmus (%80), the others were kwashiorkor (%20). Serum magnesium levels of patients and controls were studied by spectrofotometrical method. Their bone mineral dansitometry was measured with DEXA method and their ET–1 levels were studied with ELİSA method.

Statistical analyzes were perfomed with the help of SPSS/PC (version 11) programme. Mann-Whitney U test for comparison of means of each group, Spearman's correlation analysis for evaluation of the relations among parameters was used. While mean serum ET–1 levels of the children with kwashiorkor and marasmus showed no statistically significant difference, mean serum ET–1 levels of both groups were significantly higher than that of the control group. Serum magnesium levels were lower than normal value in 9 (%36) of 25 malnourished children. Malnourished children included in this study were divided into two subgroup according to their serum magnesium levels. While mean serum ET–1 levels in group with low magnesium levels were significantly higher than that of the group with normal magnesium levels ($p<0.05$), mean bone mineral density and bone mineral content levels were significantly lower.

In conclusion, lots of factors have roles in pathophysiology of changes in bone mineral density in malnutrition. Our study suggested that lower magnesium levels and higher ET–1 levels might be important factors in changes of bone mineral density in malnutrition.

Key Words: Malnutrition, Magnesium, Endothelin-1, Bone Mineral Density

KISALTMALAR

25 OH Vitamin D: 25 Hidroksi Vitamin D

ADH: Antidiüretik Hormon

Alb: Albümin

BÇ: Baş çevresi

BMC: Kemik Mineral İçeriği

BMD: Kemik Mineral Dansitesi

Ca: Kalsiyum

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ET: Endotelin

Mg: Magnezyum

OKÇ: Orta kol çevresi

ORS: Oral Rehidratasyon Sıvısı

P: Fosfor

PEM: Protein Enerji Malnütrisyonu

PTH: Parathormon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

BMI: Body Mass Index

GİRİŞ ve AMAÇ

Beslenme, büyüme ve yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasıdır. Yeterli ve dengeli beslenme ise besin öğelerinin her birinin yeterli miktarda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması durumudur (1). Malnütrisyon, besin olarak vücudun ihtiyacı ile alınan miktar arasındaki dengesizlikten oluşan "beslenme eksikliği" veya "fazlalığı" şeklinde tanımlanmaktadır (2). Protein ve enerjinin yetersiz ve dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan tablo protein enerji malnütrisyonu olarak tanımlanır. Protein enerji malnütrisyonunun marasmus, kwashiorkor ve marasmik- kwashiorkor olmak üzere üç klinik tipi vardır. Marasmik hastalarda protein alımındaki yetersizliğe göre enerji alımındaki yetersizlik, kwashiorkorlu hastalarda da enerji alımındaki yetersizliğe göre protein alımındaki yetersizlik ön plandadır (3).

Marasmus, genellikle büyümenin hızlı olduğu ilk bir yıl içinde görülür. Kas ve cilt altı yağ dokusundaki kayıp belirgindir. İhtiyar adam yüz görünümü vardır. Saçlar ince seyrek cansız ve kurudur. Cilt ince, kıvrımlı, gevşek görünümdedir. İshal sıklıkla eşlik eder. Marasmik çocukların iştahları iyidir ve çevre ile ilgilidirler (3).

Kwashiorkorun en belirgin klinik özellikleri belirgin ödem, letarji, apati ve çevreye ilgisizlik şeklindeki davranış bozukluğudur. Ödem eller, ayaklar, gövde ve yüzde bulunabilir. Yüzde de bulunması halinde hastada yuvarlak bir yüz görünümü ortaya çıkar ki buna ay-dede yüzü (moon face) denilmektedir. Kas ve cilt altı yağ dokusu kaybı vardır fakat bu kayıp ödemle maskelenmiştir. Ciltte kenarları düzensiz, yer yer pigmente, kuru, frajil yanığı anımsatan lezyonlar vardır (flaky paint dermatozis). Başlangıçta alt ekstremitelerde görülen bu lezyonlar daha sonra tüm vücudu içine alacak şekilde yaygınlaşabilir. Saçlarda ince, seyrek, cansız ve kuru görünüme ek olarak depigmentasyon (kızıla çalan kahverengi renk değişikliği) vardır. Dudaklarda keylozis ve ağız köşelerinde ragadlar görülebilir. Karaciğerde yağ özellikle de trigliseridin depolanmasına (protein eksikliği dolayısı ile trigliseridlerin lipoproteinler halinde mobilize edilememesi nedeni ile) bağlı olarak hepatomegali saptanır. Bu çocuklarda iştah iyi değildir (3).

Marasmik kwashiorkorda ise adından anlaşılacağı üzere marasmus ve kwashiorkorun bulguları bir aradadır. Yaşa göre ağırlık kriterine göre vücut ağırlığı standardın %60'ının altında iken ödem de vardır (3).

Dünyada 5 yaş altı yaklaşık 149 milyon kronik malnütrisyonlu çocuk olduğu tahmin edilmektedir. 1989–1996 yılları arasında yapılmış olan kesitsel çalışmaların tamamı beş yaş altı çocukları kapsamaktadır ve bu çalışmalarda malnütrisyon

prevalansı %2,2–14,9 arasında değişmiştir. Buna ek olarak da her yıl 13 milyon çocuğun malnütrisyon nedeni ile öldüğü ve malnütrisyonun bu yaş dönem için hala önemli bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir (2).

Kemik kitlesini belirleyen nütrisyonel etkenler arasında kalsiyum ve D vitamini en önemli yeri tutmasına karşılık kişinin genel beslenme durumu da önemli bir faktördür. Örneğin protein ve çinko alımında yetersizlik büyümenin duraklamasına yol açmaktadır(4). Vücut ağırlığının kemik mineralizasyonunu belirleyen önemli unsurlardan biri olduğu bilinmektedir. Vücut ağırlığının kemik kitlesi üzerine etkisi tam olarak çözümlenememiş olmasına rağmen düşük vücut ağırlığının kemik kitlesini olumsuz etkilediği, aşırı kilonun da kemik üzerindeki mekanik yüklenmeyi arttırarak dansite azalmasına yol açtığı bilinmektedir (5).

Malnütrisyonlu bir çocukta gelişen anemi, vitamin ve mineral eksikliği, immün sistem bozukluğunun ve sık geçirilen klinik enfeksiyonların nedenidir. Magnezyum organizmada en çok bulunan dört majör elementten birisidir. Malnütrisyonlu çocuklarda magnezyum eksikliği diyetle yetersiz alıma, ishal, kusma, uzun süreli sıvı tedavisine ve protein yetersizliğine bağlı olarak gelişir (6). Yapılan hayvan deneylerinde magnezyum eksikliği olan farelerde inflamatuar sitokin düzeylerinin ve endotelin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu hayvanlarda meydana gelen septik şok, transplant reddi, kardiyak lezyonlar ve kalp yetmezliği gibi patofizyolojik etkilerin sebebinin magnezyum eksikliği olduğu bildirilmiştir (7).

Endotelin de prostoglandinler gibi bir lokal mediatördür. Fakat lokal etkilerinin yanı sıra sistemik etkilere de sahiptir. İlk kez domuz vasküler endotel hücrelerinden izole edilen endotelin, 21 aminoasitten meydana gelmektedir. Over, meme, plasenta, testis, prostat gibi birçok doku ve organda sentez edilmektedir (8). Endotelin reseptörlerinin birçok organ ve dokuda olması endotelinin önemli fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal etkilere sahip olduğunu akla getirmektedir. Kardiyojenik şokta, akut ve kronik renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon gibi patolojik durumlarda plazma endotelin seviyesinin artması bu lokal mediatörün dolaşımda yer alan bir hormon olabileceğini de düşündürmektedir (8). Yapılan deneysel araştırmada endotelin–1 seviyesinin vasküler endotel büyüme faktörü ile birlikte kemik büyüme ve gelişimini azalttığı tespit edilmiştir (9). Literatür taramamızda protein enerji malnütrisyonlu çocuklarda ET–1 düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmadı.

Malnütrisyonlu çocuklarda kemik mineral dansite düşüklüğü birçok çalışmada bildirilmiştir. Ancak kemik mineral dansite değişikliğinin patofizyolojisi hala tartışmalıdır ve serum magnezyum ve endotelin–1 düzeylerinin patofizyolojideki rolleri tam olarak

araştırılmamıştır. Protein enerji malnütrisyonunda kemik mineral dansite ile serum magnezyum ve ET–1 düzeylerinin patofizyolojideki rolünü araştırmak üzere bu çalışma planlandı.

GENEL BİLGİLER

1. Beslenme

Beslenme büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasıdır. Yeterli ve dengeli beslenme, besin öğelerinin her birinin yeterli miktarda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması durumudur (1,10). Son 50 yıldaki araştırmalar göstermiştir ki bebek beslenmesi fizik ve beyin gelişimi üzerinde önemlidir. Beslenme bozuklukları doğumdan 6. ayın sonuna kadar ki dönemde geri dönüşümsüz mental geriliklere neden olabilir. Bir bebeğin tüm geleceği doğumdan sonraki ilk 16 ay içinde belirlenir (11). Bu zaman zarfında beynin gelişiminin %97'si tamamlanmakta, sinirlerin etrafında kablolar gibi düşünebileceğimiz kılıflar oluşmaktadır; bu da beynin işlerliğini ve yeteneğini arttırmaktadır. Bu nedenle bilinçli iyi bir beslenme ilk 16 ay içerisinde büyük önem kazanmaktadır (12).

Doğumdan itibaren beslenme yetersizliği, bireyin beslenme şekli, bazı hastalıkların oluşma riskini arttırabilmekte ve çocuk ölüm nedenlerini oluşturan birçok hastalığın temel sorunu olarak görülmektedir. Bu nedenle döllenmeden başlayarak büyüme ve gelişmenin tamamlanmasına kadar uzanan değişik dönemlerde; organizmanın anatomik, fizyolojik ve psikolojik özelliklerinin bilinerek beslenme ilkelerinin uygulanması ve daha erken yaşlarda doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılması çok önemlidir. Ayrıca gerek gebe gerekse emzikli anne beslenmesinin, annenin ve bebeğin sağlığındaki önemi de tartışılmazdır (11).

Ülkemizde beslenme durumu incelenirse;

- Beş yaş altı çocukların yaklaşık dörtte birinin kronik olarak yetersiz beslendiği
- Beş yaş altı çocukların yüzde 8'inin ciddi kronik beslenme bozukluğunun olduğu
- 2–5 yaş arası çocuklarımızın % 20'sinin bodur olduğu
- Annelerin % 2,6'sında beslenme yetersizliğinin olduğu, % 33,4'ünün kilolu, % 19'unun da obez olduğu görülür (10).

2. Malnütrisyon

Malnütrisyon, vücut dengesini bozacak şekilde bir ya da daha fazla besin öğesinin yetersiz veya fazla alınmasıyla oluşan klinikopatolojik tablodur. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde sıklıkla yetersiz alıma bağlı ortaya çıkan tablo egemen durumdadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünyadaki çocuk ölümlerinin %55'inde malnütrisyonun katkısının olduğunu tahmin etmektedir (13).

Malnütrisyonun en sık görülen şekli Protein Enerji Malnütrisyonu (PEM)'dir. PEM gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur (14).

DSÖ 2002 Sağlık Raporu'ndaki analizlere göre bütün bölgelerde yoksulluk arttıkça düşük ağırlıklı çocuk oranının da arttığına dikkat çekilmektedir. DSÖ, dünyadaki beş yaş altındaki çocukların %27'sinin ağırlığının yaşına göre düşük olduğunu ve bunların da büyük bir kısmının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığını tahmin etmektedir (15).

Küçük yaştaki çocuklarda bu etki daha belirgindir. Malnütrisyon varlığı ishal ve solunum yollarından ölüm riskini en az 2 kat arttırır. Malnütrisyonun klinik bulguları besin yetersizliğinin süresi ve şiddetine, diyetin kalitesine ve kişisel faktörlere (yaş, enfeksiyon gibi) göre değişir (13).

Malnütrisyonun gelişmesine katkıda bulunan başlıca faktörler yoksulluk, eğitimsizlik, yanlış diyet alışkınlıkları ve inançlar, yetersiz hijyen koşulları ve sık ishal atakları, sık enfeksiyon geçirme, iştahsızlık, anne sütünün erken kesilmesi veya kesme döneminde yanlış uygulamalar, artan besin gereksiniminin karşılanamaması, psikososyal faktörler, doğumsal hastalıklar (yarık damak, yarık dudak, kardiovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar gibi) tanı ve tedavisi yapılmayan malabsorbsiyon hastalıkları, sık doğum ve çocuk sayısının fazlalığı, sistemik hastalıkların varlığıdır (Şekil 1) (13).

Dünyada her yıl milyonlarca çocuk malnütrisyon ve enfeksiyon hastalıklarından ölmektedir. Bu nedenle beslenme bozukluklarının önlenmesi, erken dönemde tanımlanıp düzeltilmesi ile morbidite ve mortalite oranları çarpıcı bir biçimde azaltılabilir. En yüksek PEM riskine sahip olan grup beş yaş altı çocuklardır. Bu grup, olumsuz koşullardan olduğu gibi, koşulların olumlu yönde düzeltilmesinden de diğer yaş gruplarına göre daha çabuk etkilenir (14).

Dünyada 5 yaş altı yaklaşık 149 milyon kronik malnütrisyonlu çocuk olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak da her yıl 13 milyon çocuğun malnütrisyon nedeni ile öldüğü bilinmektedir (2).

1989–1996 yılları arasında yapılmış olan kesitsel çalışmaların tamamı beş yaş altı çocukları kapsamaktadır ve malnütrisyon prevalansı %2,2–14,9 arasında değişmektedir. Araştırmaların sonuçları malnütrisyonun bu yaş grubu için önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamaktadır (2).

MALNÜTRİSYONUN NEDENLERİ

A	*B*	*C*	*D*
Enerji ve besin Öğelerinin yeterince tüketilmemesi	**Çevre sağlığı koşullarının yetersizliği**	**Beslenme ile ilgili sosyo-kültürel etkenler**	**Doğuştan veya sonradan gelişen hastalıklar**
-Gelir azlığı	- Enfeksiyonların yaygınlığı	-Emzirme süresi	-Malabsorbsiyon
-Elzem besinlerin pahallı olması	-Tekrarlayan enfeksiyonlar	-Ek besinlere geç başlama	-Konjenital Kalp Hastalıkları
-Çocuklara verilecek besinler konusunda bilgisizlik		-Ne zaman hangi besinin verileceğinin bilinmemesi	-Metabolizma bozukluğu

Şekil 1. Malnütrisyona neden olan etmenler

3.Türkiye'de Malnütrisyon

Malnütrisyon ülkemizin de en önemli çocuk sağlığı sorunlarından biridir (14). Türkiye'de yapılan beslenme yetersizliği ile ilgili çeşitli araştırmalarda Türkiye genelinde 1998'de 0–59 ay çocuklarda yapılan kesitsel çalışmada düşük kilolu çocuk oranı %8,3 olarak bildirilmiştir. Buna göre, beş yaş altı çocuklarda, yapılan antropometrik ölçümler ile 5–6 tane çocuktan birisinde beslenme yetersizliği saptanmaktadır (16).

Türkiye ulusal Beslenme-Sağlık Araştırması verilerine göre 0–5 yaş grubu çocukların % 17,6'sı orta ve hafif , %2,4 'ü de daha ağır derecede malnütrisyonludur. Bu oranlar Marmara ve Ege Bölgesinde sırasıyla % 13,9 ve % 0,5 iken Doğu ve Güney Doğu Bölgesinde sırasıyla % 24,8 ve %3,8'dir. Köylerde malnütrisyon sıklığı kentlerden daha yüksektir (14).

Uzel (17), Ankara Etimesgut Eğitim ve Araştırma Sağlık Grup Başkanlığına bağlı 12 köyden gelişi güzel örnekleme ile seçilmiş 179 aile üzerinde yaptığı çalışmada belirgin derecede malnütrisyon oranını 0–12 ay arasındaki erkeklerde %6, kızlarda % 10 olarak bulmuştur.

Oğuz ve arkadaşları (18), 1985 yılında Sivas'ta 0–6 yaş grubunda 1000 çocuk ile yaptıkları çalışmada Gomez yöntemine göre 0–3 aylık çocukların %25,4'ünde ve 4–6 aylık bebeklerin % 37,9 'unda, 7–12 aylıkların %34,9'unda ve 13–24 aylıkların % 32,1'inde malnütrisyon tespit etmiştir.

Hasipek ve arkadaşları (19), 1991 yılında Ankara iline bağlı 13 köyde 0–36 aylık yaş grubunda bulunan 142 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada çocukların %9,1'inin ağırlık yönünden malnütrisyonlu olduğunu saptamışlardır.

Mandıracıoğlu (20), 1994 yılında Bornova'da Kızılay Sağlık Ocağına kayıtlı 0–24 ay yaş grubunda 197 çocuk ile yaptığı çalışmada malnütrisyon oranını %25 olarak bulmuştur.

Erzurum ilinde 8 sağlık ocağına kayıtlı 0–24 aylık 637 çocuğun antropometrik ölçümleri yapılmış ve %41,7'sinde malnütrisyon tespit edilmiştir. Bu çocukların %13,5'si ağır, %28,2'sı orta derece malnütrisyondur. 0–6 ay arası çocuklarda malnütrisyon daha sıktır (21).

Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre Türkiye genelinde beslenme durumunun (Yaşa Göre Ağırlık) sonuçları incelendiğinde -2SD de bulunan çocukların oranı 1993'te %10,4 iken 2003'te bu oran % 3,9'a inmiştir (22).

Çocukların beslenme durumları ortanca değerinden standart sapma birimleri sayısı olarak ifade edilmiş ve -2SD veya -3SD olan çocuklar yetersiz beslenmiş olarak sınıflandırılmıştır. 2003'teki sonuçlar ise (Boya Göre Ağırlık) bölgelere göre İstanbul'da %0,7, Ege'de %0,8, Batı Anadolu'da %0,4, Güneydoğu Anadolu'da %0,9, Akdeniz'de %0,4 bildirilmiştir (23).

4. PEM 'in Sınıflandırılması

PEM değişik otoritelere ve ölçütlere göre farklı şekillerde sınıflanmaktadır (3,14):

1. Hafif PEM
2. Orta PEM
3. Ağır PEM

- Marasmus
- Kwashiorkor
- Marasmik- kwashiorkor

Malnütrisyonun en sık görülen fiziksel, mental gelişmede duraklamanın eşlik ettiği tipleri hafif ve orta PEM durumlarıdır (14). Malnütrisyonun belirtileri sık hasta olma, halsizlik veya bir başka hastalığın semptomları içerisinde atlanabilir. O nedenle kliniğe başvuran tüm bebek ve çocukların özellikle malnütrisyon riski taşıyanların büyüme eğrileri aylara göre izlenmeli, yaşına göre olması gereken ağırlıkta bulunmayan çocukların beslenme örüntüsü gözden geçirilmelidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde aylara göre ek besine başlama, günlük verilen besinlerin miktarını arttırma, bir iki öğün fazla verme ile genel beslenme tablosu düzeltilebilir (14).

Marasmus

Genellikle büyümenin hızlı olduğu yaşamın ilk yılı içinde anne sütü almayan veya erken dönemde anne sütü kesilen ve yetersiz ek besin verilen çocuklarda görülür (3,14).

Marasmik hastalarda protein alımındaki yetersizliğe göre enerji alımındaki yetersizlik ön plandadır; yani belirli bir besin öğesinin eksikliği olmayıp besinin tümünün azlığı sonucu gelişen ve enerji eksikliğinin ön planda olduğu kronik bir açlık durumudur. Marasmus çoğu kez sinsi başlar ve belirgin duruma geldiğinde ağır tablo şeklinde gözlenir. Ağırlık duraksamasını, azalma izler. Deri rengi soluktur, turgor giderek azalır, deri buruşur. Aşırı derecede yağ dokusu ve kas dokusu kaybı vardır (14). Kas kitlesinin kaybının nedeni katabolizma ve somatik protein bölümünün azalmasıdır. Bu mekanizma vücudun enerji kaynağı olan aminoasitleri temin etmeye yarayan bir adaptasyon gibi görünmektedir. İlginç olarak visseral protein kompartmanı çok az bir kayba uğrar ve bu yüzden serum albümin düzeyleri normal ya da hafif düşük olur (24). Deri altı yağ dokusu azalmıştır. “ Kemik ve deriden” oluşan, ”ihtiyar adam” yüz görünümü vardır. Yüz buruşuk, şakaklar ve gözler çökük ve yüz çizgileri aşağı doğru çekilmiştir. Saçlar ince, seyrek, cansız ve kurudur. Cilt ince, kıvrımlı ve gevşektir. İshal sıklıkla eşlik edebilir. Dilde atrofi ve mantar stomatiti sıklıkla görülür. İştahları iyi ve çevre ile ilgilidirler. Ödem yoktur. Hipotermi, hipotansiyon, hipoglisemi ve dolaşım bozukluğuna eğilim vardır. Ruhsal durgunluk, apati, hareketsizlik, bazı vakalarda huzursuzluk dikkati çeker. Araya giren bir enfeksiyon veya dolaşım yetersizliği ölüme götürür. Bebeğin gülümsemesi, çevre ile ilgisinin artması tedaviye olumlu yanıtı gösteren ilk bulgulardır (14).

Kwashiorkor

Kwashiorkor kelimesi Gana dilinden gelmektedir ve anne sütü almakta olan bir çocuğun annesinin yeni bir hamileliği dolayısı ile geliştirdiği tabloyu ifade etmektedir (3).

Kwashiorkor gelişmekte olan ülkelerde memeden kesilen çocuklarda 6. aydan sonra sıklıkla da 18 ay–3 yaş arasında görülen proteinden yetersiz beslenme şeklidir. Bu bebeklere “şeker bebek *(sugar baby)*” adı da verilir. Ancak uzun süreli yetersiz miktarda protein verildiği durumlarda ciddi hastalıkların (yanık, kanser, akut ve kronik enfeksiyonlar, multiorgan yetersizliği, inflamatuar barsak hastalığı, anoreksia nervosa ve postoperatif cerrahi) bir komplikasyonu da olabilir. Kwashiorkorlu hastalarda enerji alımından çok protein alımındaki yetersizlik ön plandadır (3).

En belirgin klinik özellikler ödem, letarji, apati, çevreyle ilgisizlik ve davranış bozuklarıdır. Ödem el, ayak, gövde ve yüzde bulunabilir. Yüzde de bulunması halinde hastada yuvarlak bir yüz görünümü ortaya çıkar ki buna " aydede yüzü" *(moon face)* denilmektedir. Kas ve cilt altı yağ dokusu kaybı vardır fakat ödemle maskelenmiştir. Ödemden dolayı belirgin bir kilo kaybı yoktur daha doğrusu ödem kilo kaybını gizlemektedir. Deride pullanma, depigmente ve hiperpigmente alanlar, çatlaklar ve ülserleşmeler görülebilir. Saçlarda ince, seyrek, cansız ve kuru görünüme ek olarak depigmentasyon (kızıla çalan kahverengi renk değişikliği) vardır. Yeterli protein alımıyla saç rengi düzelebilir. Dudaklarda keylozis ve ağız köşelerinde lezyonlar görülebilir. Karaciğerde yağ, özellikle de trigliseridlerin depolanmasına bağlı olarak hepatomegali saptanır. Yaşa göre boy genellikle normaldir. Hipoalbüminemi, hipopotasemi mevcuttur. İştahları kötüdür (14).

Memeden kesilen kwashiorkorlu çocukların beslenme öykülerinde yalnız şeker, nişasta, sulu unlu mamalar veya buna benzer saf veya safa yakın karbonhidrat olan besinler bulunmaktadır. Protein gereksinimi karşılanamadığı için büyüme gelişme durmuştur. Potasyum miktarında azalma vardır. Sodyum birikimi ise fazladır. Kanda albümin miktarında azalma, vitamin A miktarında ve eser elementlerden özellikle çinko, bakır, magnezyumda düşme, lipit düzeyinde artma görülür (3,14).

Marasmik Kwashiorkor

Marasmuslu çocukta değişik derecede ödemin olması ile karakterizedir ve ciddi PEM 'in en yaygın bulunan tipidir. Marasmus ve kwashiorkorun bulguları bir arada görülür. Yaşa göre ağırlık ölçütlerine göre vücut ağırlığı standardın % 60'ının altında iken ödem de vardır (14).

Marasmus, kwashiorkor ve marasmik kwashiorkor tanısını kesinleştirmek amacı ile klinik bulgular ve serum albümin, total protein düzeylerine dayalı bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (25). Puanlama sistemi Tablo 1'de aralarındaki farklar ise Tablo 2'de verilmiştir.

Ağır PEM olgularını tanımak oldukça kolaydır. Asıl güç olan ve toplum sağlığı açısından önemli olan hafif ve orta PEM vakalarının belirlenmesidir (14). Bu amaçla antropometrik ölçümlerin kullanıldığı çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir.

Tablo 1. PEM Ağırlığının Puanlandırılması (Mc Loren 1967) (25)

Belirti		**Puan**
Ödem		3
Dermatit		2
Ödem + dermatit		6
Saç değişiklikleri		1
Hepatomegali		1
Serum albümin		
< 1,0	<3,2	7
1,0–1,45	3,25–3,99	6
1,50–1,99	4,0–4,74	5
2,0–2,49	4,75–5,49	4
2,50–2,99	5,50–6,24	3
3,0–3,49	6,25–6,69	2
3,50–3,99	7,0–7,74	1
>4,0	>7,75	0

Toplam Puan: 0–3 arası Marasmus

4–8 arası Marasmik- Kwashiorkor

9–15 arası Kwashiorkor

Tablo 2. Marasmus ve Kwashiorkorun Kıyaslanması (14)

Durum	**Marasmus**	**Kwashiorkor**
Ağırlık	↓↓↓	↓↓
Ödem	- - -	+++
Depigmentasyon	- - -	↑↑↑
Saç değişiklikleri	+ -	++
Vitamin düzeyleri	↓↓↓	↓↓↓
İnce barsak-villus atrofisi	++	+++
Laktaz /sukroz/maltaz	↓↓	↓↓↓
Pankreatik enzimler	↓	↓
Karaciğer yağlanması	+	+
Plazma proteinleri	↓	↓↓↓
Daire	↓↓	↓↓↓
Anemi	+	+++
Mental gerilik	+ -	-+

Gomez Sınıflaması:

PEM sınıflamasında kullanılan bir diğer sınıflama Gomez sınıflamasıdır (3,26). Vücut ağırlığı ölçümüne dayanan ve oldukça sık kullanılan bu sınıflamaya göre ölçülen ağırlık aynı yaştaki beslenmesi iyi, sağlıklı bir çocuğunki ile karşılaştırılır (yaşa göre ağırlık) (Tablo 3).

$$\text{Yaşa Göre Ağırlık} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı} \times 100}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı}}$$

Tablo 3. Gomez'in PEM Sınıflaması

KATEGORİ	**YAŞA GÖRE AĞIRLIK**
Beslenme durumu normal	> %90
Hafif malnütrisyon	%75–89
Orta malnütrisyon	% 60–74
Ağır malnütrisyon	< % 60

Welcome Sınıflaması: (1972)

Kullanılan ölçütlerden biri yaşa göre ağırlıktır ve çocuklar bu kritere göre iki kategoriye ayrılmıştır. (vücut ağırlığı standardın % 60 -80'i arasında olanlar ve vücut ağırlığı standardın %60'ından azına sahip olanlar). Klinik bulgulardan da ödem esas alınmıştır ve iki kategori vardır: ödemi olanlar ve olmayanlar (3) (Tablo 4).

Tablo 4. Gomez'in Welcome Adaptasyonu (1972)

Ödem yok	**Yaşa göre ağırlık(%)**	**Ödem var**
Düşük kilolu, zayıf	60–80	Kwashiorkor
Marasmus	<60	Marasmik- Kwashiorkor

Waterlaw Sınıflaması:

1972'de Waterlaw (27) tarafından yaşa göre boy uzunluğu ve boya göre ağırlığın beslenmenin değerlendirilmesinde daha doğru ölçütler olduğu vurgulanmıştır. Bu sistemde yaşa göre boy ve boya göre ağırlık ölçütleri esas alınmıştır:

$$\text{Yaşa Göre Boy (\%)} = \frac{\text{Çocuğun boyu X100}}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun boyu}}$$

$$\text{Boya Göre Ağırlık (\%)} = \frac{\text{Çocuğun Ağırlığı x 100}}{\text{Aynı boydaki sağlıklı çocuğun ağırlığı}}$$

Yaşa göre boy ölçütlerine göre standardın % 95'inin altında olanlarda kronik malnütrisyondan (boy kısalığı, stunting); boya göre ağırlık derecelerine göre standardın % 90'ının altında olanlarda ise akut doku kaybı, akut malnütrisyondan *(wasting)* bahsedilir. Her iki değeri de kesim noktasının altında bulunanlarda hem *"wasting"* (ağırlık kaybı) hem de *"stunting"* (kısalık) vardır. Hastanın kronik malnütrisyonu olduğuna ve buna yakın bir zamanda akut bir malnütrisyonun da eklendiğine işaret

eder. Ağırlık kaybı akut malnütrisyon, boy kısalığı kronik malnütrisyonun belirtisidir (3,14) (Tablo 5).

Tablo 5. *Waterlaw* sınıflaması (1972)

Yaşa Göre Boy	**Boya Göre Ağırlık**	
	%90 ↑	**% 90 ↓**
% 95 ↑	Normal	Akut PEM, Zayıf
%95 ↓	Bodur- Kısa	Kavruk
	"Önceden PEM"	"Kronik PEM"

Üst Orta Kol Çevresi: Hardward (3) 1990 yılında 0–5 yaşta kol çevresi ölçümünü esas alarak malnütrisyon değerlendirmesi yapmıştır (Tablo 6)

Tablo 6. *Hardward*'ın malnütrisyon değerlendirmesi

Üst Orta Kol Çevresi	
12,5–13,9	**Risk altında**
12,5 cm altı	**PEM**

Orta Kol Çevresi Baş Çevresi Oranı:

Orta Kol Çevresi / Baş çevresi (OKÇ/BÇ) oranı da 1–4 yaş grubu çocuklarda kullanabilir bir değerlendirmedir. Hasta yaşının tam olarak bilinmediği veya çocuğun tartısının yapılamadığı durumlarda kullanılabilen bir sınıflamadır. Knawati ve Mc Loren (28) bu orana göre malnütrisyonu sınıflamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Knawati ve Mc Loren Sınıflamasına Göre Malnütrisyon (28)

OKÇ/BÇ	
>0,31	**Normal**
0,31–0,28	**Hafif PEM**
0,27–0,25	**Orta PEM**
<0,25	**Ağır PEM**

5. Malnütrisyonun Komplikasyonları:

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon hastalıkları ile PEM arasında döngüsel bir ilişki vardır. Genellikle malnütrisyonlu çocuğun hekime ya da hastaneye başvurma nedeni eşlik eden enfeksiyonlardır. PEM ile birlikte sık izlenen enfeksiyonlar, solunum yolları enfeksiyonları, gastroenterit, paraziter enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (3,14,19)

Diyare: Uzun süren ya da tekrarlayan ishaller PEM'e sıklıkla eşlik eden komplikasyonlardandır. Gastrointestinal sistemin bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonları tekrarlayan ishalin en önemli nedenleridir. Kronik diyareye ve malnütrisyona bağlı olarak ince barsak mukozasında villuslar düzleşir ve epitel hücreleri harap olur. Disakkaridazların aktiviteleri azalır. Bu nedenle sekonder laktoz intoleransı ve buna bağlı diyare önemli bir sorun olabilir (29, 30).

Dehidratasyon: İshal ve kusma PEM olan çocuklarda sıklıkla görülür. Enfeksiyon ve sık gelişen ishal sonucu dehidratasyon ve şok gelişebilir. Kwashiorkorda deri altı yağ dokusu kaybı ve ödem olduğu için fark edilmeyebilir (31).

Anemi: Malnütrisyonlu çocuklarda demir ve folik asit eksikliğine bağlı anemi sıklıkla izlenen bir bulgudur. Protein, demir ve folik asit eksikliklerine bağlıdır. Başlangıçta demir eksikliği olmasa bile zaman içinde gelişir (32).

Hipoglisemi, hipotermi: Malnütrisyonlu çocukta özellikle beslenme araları uzadığında hipoglisemi, daha çok geceleri olmak üzere hipotermi sık izlenir. Genelde hipotermi ve hipoglisemi bir arada görülür. Bu iki komplikasyonu gösteren çocuklarda prognoz daha kötüdür (14).

Avitaminozlar: PEM'li çocuklar genelde vitaminler yönünden de yetersizdirler. Daha çok kwashiorkorlu hastalarda olmak üzere tüm malnütrisyonlu çocuklarda vitamin A, B ve vit C eksikliği bulgularına sıklıkla rastlanır ve özellikle vitamin A eksikliği tedavi edilmediğinde körlüğe kadar giden ciddi komplikasyonlar gelişebilir (4).

Kalp yetmezliği: Myokard fonksiyonlarındaki bozukluk, aneminin varlığı, diyette sodyumun rölatif olarak fazlalığı kalp yetmezliğine zemin hazırlar. Malnütrisyonlu hastalarda kalp yetmezliğinin bulguları maskelenebildiğinden hastayı çok yakın takip etmek gerekir (14).

Mineral eksiklikleri: Daha çok potasyum, magnezyum ve çinko olmak üzere bakır, fosfor gibi minerallerin PEM'de eksikliğine sıklıkla rastlanır (4).

6. Magnezyum

Magnezyum primer olarak hücre içi elektrolitidir. Serumda üçte biri proteine bağlı, % 20'si fosfatla kompleks halde kalanı da serbest halde bulunur. Magnezyum birçok metabolik yolda kritik öneme sahiptir. Serum magnezyum seviyesinin kontrolünde majör önemli organ böbrektir (33).

Total vücut magnezyumunun yaklaşık %55 'i iskelet sisteminde, geriye kalanı hücre içindedir. Hücre içinin ikinci en fazla bulunan katyonudur. Magnezyum vücutta 300'den fazla enzim için kofaktördür. Enzim, substrat oluşumu için gereklidir. Ayrıca magnezyum birçok enzim sistemi için allosterik aktivatördür (34).

Absorbsiyonu duedonum ve jejenumdan Ca (kalsiyum) ile yarışmaya girerek olmaktadır. Ca alımı arttığında Mg emilimi azalmaktadır. Fitatlar ve absorbe edilmeyen yağlar Mg emilimini azaltmaktadır. Mg atılımını sağlayan organ ise böbreklerdir. Renal tübüler absorbsiyonu PTH, glukagon, kalsitonin, insülin, ADH tarafından arttırılırken gentamisin, furosemid, siklosporin gibi ilaçlar tarafından inhibe edilmektedir. Magnezyum eksikliğinin nedenleri renal ve intestinal olarak ayrıldığında steatore, uzamış ishal, kısa barsak sendromları ve malabsorbsiyonlar hipomagnezemiye neden olur (35).

Hücre dışı magnezyum, hücre içi magnezyumun sürekliliğini sağlar. Serum magnezyum konsantrasyonlarında düşme, magnezyum sinir hücrelerine kalsiyum girişini yarışmalı olarak inhibe ettiği için, nöromüsküler eksitabilite artışına neden olur (34).

Magnezyum, demir, iyot, vitamin A, çinko eksikliği malnütrisyonun temel bulgularındandır (36).

PEM, çocukların bedensel ve kognitif fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. PEM ile sık olan vitamin ve eser elementlerin azlığı da bu fonksiyonları olumsuz etkiler (37).

Kan magnezyum seviyesi 1,71 mg/dl nin altında ise hipomagnezemi tanısı konulur (34).

3 ay ile 5 yaş arası 46 malnütre ve 12 sağlıklı çocukta yapılan çalışmada atomik absorbsiyon spektrometre yöntemi ile serum Mg seviyeleri ölçülmüş; serum Mg seviyelerinin bazı malnütre çocuklarda çok düşük olduğu bulunmuştur. Marasmik çocukların yarısında serum Mg seviyeleri hipomagnesemik seviyelerde bulunmuştur. Mg seviyesinin albümin seviyesi ve yaşa göre boyla önemli korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (38).

Kemik doku formasyonu ve stabilitesindeki Mg'un rolü ve Mg ile flor arasındaki etkilerin mekanizmaları karmaşık olaylardır ve hala net olarak açıklanamamıştır. Mg eksikliği olan farelerde büyüme gelişme geriliği tahmin edilebilir bir sonuçtur (39).

Epidemiyolojik çalışmalar diyetteki Mg yetersizliği ile osteoporoz arasında ilişki göstermektedir. Bununla birlikte farklı çalışma gruplarının dizaynı bu klinik bilgilerin kıyaslanmasını ve yorumlanmasını güçleştirmektedir. Yapılan bir meta analiz 4 değişik çalışmada premenapozal kadınlarda günlük Mg alımı ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu da Mg'un kemik gelişimi üzerine önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (40).

Serum Mg sevisindeki azalma başlangıçta PTH sekresyonunda artmaya yol açarken intrasellüler Mg'un düşmeye başlaması ile PTH da düşmeye başlar. Yapılan bir çalışma göstermiştir ki kalp transplantasyonlu hastalarda gelişen osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde serum Mg seviyesinin normal tutulması en efektif tedavi stratejisini oluşturmaktadır (41).

Normal infantların mineral ihtiyaçları büyüme hızına göre değişiklik gösterir. Bu ihtiyaçları yeni doku oluşumu için gerekli olan miktara, kemik mineralizasyonu için gerekli miktara ve normal plazma seviyesinin sağlanmasına bağlıdır. Malnütre infantların rehabilitasyonu normal formülalarla karşılanmayacak şekilde daha fazla minerale ihtiyaç duyar. Ancak bu mineral desteğinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada tedavi edilen malnütre bebeklerde ihtiyaçlarından daha fazla mineral içeren formüla kullanıldığında mineral retansiyonu olduğu gözlenmiştir (42).

Kemik Mineral Dansitesi Değişiklikleri: Hayatın ilk yıllarında vücut büyümesi çok hızlıdır. Bu periyotta yeterli beslenme ve uygun çevre koşulları büyümeyi etkileyen en önemli etmenler arasındadır. Sağlıklı çocuklardaki kemik mineral dansite değerleri aynı yaş grubundaki malnütrisyonlu çocuklara göre belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (43). *Chaturverdi* ve arkadaşları (44) 1993 yılında Hindistan'da 2–14 yaş grubundaki 34 sağlıklı çocuk, 36 malnütrisyonlu hasta grubunda yaptıkları çalışmada malnütrisyonlu çocukların BMD'lerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre belirgin düşük olduğunu göstermişlerdir.

7. Çocuklarda Kemik Mineral Dansitometresi

Kemik yapımı ve yıkımı hayat boyu süren ve birçok metabolik, nütrisyonel ve endokrin faktörler tarafından kontrol edilen kompleks bir olaydır. Kemik dokusunun yenilenmesi remodelling ile gerçekleşir. Remodelling eski, ölü, zedelenmiş veya az kullanılmış kemik dokusunun osteoklast aktivitesi ile yıkımı ve bunun yerine osteoblast aktivitesi ile yeni kemik dokusunun geçmesidir. Remodelling yalnız kemik dokusunun

yenilenmesini sağlamakla kalmaz aynı zamanda kemiğin şeklini ve dansitesini maruz kaldığı yük miktarına ve yüklenme tarzına uyacak biçimde değiştirir. Kemik dansitesi ile kemiğin eğilme-bükülmesi arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Kemik dansitesi arttıkça başka bir deyişle sertleştikçe aynı yük altında eğilme derecesi de azalır (45).

Kalsiyum kemiğin en büyük minerali olması sebebi ile kemik oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Dışkı ve idrar ile sürekli kaybı olduğu için yeterli miktarda alımı ve emilmesi gereklidir. D vitamini küçük miktarları ile kemikte kalsifikasyonu sağlar. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte bu mineralizasyon belki de aktif D vitamininin kalsiyum iyonlarının hücre membranından taşınmasını kolaylaştırması sonucudur (46).

Kemik kitlesini belirleyen nütrisyonel etkenler arasında kalsiyum ve D vitamini en önemli yeri tutmasına karşılık kişinin genel beslenme durumu da önemli bir faktördür. Örneğin protein ve çinko alımında yetersizlik büyümenin duraklamasına yol açmaktadır (45).

Hastalıklara bağlı immobilizasyon kemik kitlesini ciddi derecede azaltmaktadır. Uzun süreli immobilizasyon sonucunda kemikten hidroksiprolin ve kalsiyum rezorbsiyonu artarak total kemik kitlesinde azalma görülmektedir. Bunun yanı sıra fiziksel aktivitenin çocuklardaki kemik kitlesinin artmasında önemli rol oynadığı hatta preterm infantlarda bile fiziksel aktivite ile kemik mineralizasyonunun arttığı gösterilmiştir (47).

Vücut ağırlığının kemik mineralizasyonunu belirleyen önemli unsurlardan biri olduğu bilinmektedir. Vücut ağırlığının kemik kitlesi üzerine etkisi tam olarak çözümlenememiş olmakla birlikte beklenen düşük vücut ağırlığının kemik kitlesini olumsuz etkilemesi, aşırı kilonun da kemik üzerindeki mekanik yüklenmeyi arttırarak dansite azalmasına yol açmasıdır (5).

8. Çocuklarda Kemik Mineral Dansitometresinin Değerlendirilmesi

Kemik mineral dansitesi (BMD) çocuklarda en sık rikets, hiperparatiroidizm gibi metabolik kemik hastalıklarının takibinde kullanılmaktadır. Ayrıca nefrotik sendrom, lösemi gibi uzun süreli steroid ve kemoterapötik ilaç kullanımı gerektiren hastalıklarda, furosemid gibi kalsiyumun renal atılımını arttıran, antikonvülzanlar gibi D vitamini katabolizmasını hızlandıran ilaçların komplikasyonlarını tespit için, kemik mineral dansite ölçümlerinden faydalanılmaktadır. Renal osteodistrofilerde, kronik malnütrisyon, malabsorbsiyon sendromlarında, kronik astımlılarda sık başvurulan laboratuar yöntemleri arasındadır (48, 49, 50).

Kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için tarihsel gelişimi içinde değişik yöntemler kullanılmıştır. Ancak günümüzde güvenilir kantitatif ölçüm metotları kullanılmaktadır (51).

Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) : En yeni noninvaziv tekniktir. *Dual Photon Absorptiometry* prensibine dayanır. Ga–153 radyasyon spektrumu, oldukça stabil bir X-ray tüpü, filtrasyon tekniği ve voltajın azalıp artması ile taklit edilmiştir. X-ray tüpünün radyasyon akışı daha yüksek olduğu için daha yüksek kesinlik ve doğruluk ile azalmış tarama zamanına imkân tanır. Radyasyon dozu 3'mrem den daha azdır ki bu standart göğüs radyografisindeki ışın dozunun yaklaşık olarak 1/10'udur. DEXA ölçümleri ya BMC (gr) ya da BMD (g/cm^2 hidroksiapatit) olarak açıklanmıştır. DEXA ile vertebral kolon, femur boynu, ön kol distali ve tüm iskeletten kemik mineral ölçümleri yapılabilmektedir. Ayrıca her vertebra tek tek de değerlendirilebilir. DEXA taraması, taranan bölgenin kemik mineral dansitesinin piksel-piksel haritasını çıkarır. Değerlendirmede BMD değeri incelenen birim alandaki kemik mineral kitlesini göstermektedir. Klinik açıdan ölçümlerin değerlendirilebilmesi için hasta değerleri referans popülasyonla karşılaştırmalıdır. Referans popülasyon değerleri aynı yaş, cins ve ırktan kişilerdeki BMD ortalama ve standart sapmasıdır (45, 51).

9. Malnütrisyonun Tedavisi

Uzun süreli açlık malnütrisyonlu hastaların besinsel eksikliklere adapte olmasıyla sonuçlanır. Organ fonksiyonları minimal düzeye iner. Metabolik aktivite azalır. Bazı mikronütrientlerin eksikliği enzim sistemlerinin aktivitesini düşürür. Enfeksiyonlar, artmış gereksinim ile tabloyu daha da ağırlaştırır. Bu nedenle tedavideki anahtar strateji, tedavinin malnütrisyonlu hastanın metabolik kapasitesi içinde tutulabilmesidir. Aşırı agresif tedavi yaklaşımı daima tehlikelidir. Bu nedenledir ki normal sindirim kanalı kullanılarak yapılan tedavi yaklaşımı intravenöz yaklaşıma tercih edilir (3,14).

Hastadan hastaya farklılıklar olmakla birlikte tüm malnütrisyonlu olguların tedavi ve takibi genellikle aynı prensiplere dayanır. PEM'e eşlik eden komplikasyonların bilinmesi ve tedavi şemasının bunlar göz önünde tutularak ayarlanması gerekir (29).

10. Endotelin:

Endotel hücreleri tüm damarlar boyunca oluşturdukları tek katlı tabakayla kan ile damar düz kası arasında geçirgenliği sağlamakta, bazı aktif maddeleri sentez ederek metabolik ve endokrin işlevler yerine getirmektedir (52). 1985'te hipoksiye bağlı olarak endotel kaynaklı bilinmeyen bir vasokonstrüktör maddenin varlığı gösterildikten sonra uzun süreli kasılmaya neden olan bu 21 aminoasitli peptid domuz aort endotel

hücre kültürünün üst sıvısından elde edilmiş ve bu maddeye endotelin (ET) adı verilmiştir (53). Endotelinler her biri 21 aminoasitten oluşan 3 değişik isoformdur: ET1, ET2, ET3 (54, 55). İnsan endotelini yapı olarak diğer memelilerdeki peptid hormon gruplarından hiçbirisine benzememektedir. ET–1 diğerlerine göre daha güçlü bir konstrüktör etkiye sahiptir ancak ET–1 ile ET–2 ve ET–3 arasında büyük benzerlik vardır (54). 3 tane endotelin (ET–1, ET–2, ET–3) ve 2 tane ET-A, ET-B reseptörü tespit edilmiştir. ET-A reseptör üzerine ET–1 ve ET–2 etkili iken ET-B reseptör üzerine 3 endotelin de etkilidir (56, 57).

ET'ler çok geniş etki mekanizmasına ve fizyolojik etkilere sahiptirler. Güçlü vazokonstrüktördürler. Nöroendokrin fonksiyonların düzenlemesinde, aldosteron ve natriüretik hormon salınımının arttırılmasında, hücre büyümesinin modülasyonunda rol alırlar. ET'ler ET-A reseptörü üzerinden osteoblastik hücre mineralizasyonunu da inhibe ederler (58).

ET–1 vasküler endotelden salınır ve endotel hasarı için bir belirteçtir. Endotel sentezi kardiovasküler hastalıklarda, kalp yetmezliğinde, hipertansiyonda, DM'de, metabolik sendrom ve preeklampside artar. Mg, preeklamptik kadınlarda ET–1' düzeylerini azaltır (59).

Endotelinin doza bağımlı olarak hücre proliferasyonu yaptığı ve kemikte nodül oluşumunu stimüle ettiği daha önce rapor edilmiştir (9).

ET-1'in kemik gelişimi ve onarımı sırasında osteoblastlarda vasküler endotelyal hücreler arasındaki haberleşmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir (9). Vasküler endotelyal hücrelerle osteoblastlar arasında karmaşık bir ilişki söz konusudur. Bu ilişkideki önemli etkenlerden birisinin ET–1 olduğu düşünülmektedir. ET–1 osteoblastlardaki çoğalma ve diferansiyasyonu değiştirmek üzere çeşitli sinyal yollarını aktive eden 21 aa'li bir peptidtir. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) anjiogeneziste ve osteoklast fonksiyonlarında stimülatör rol oynamaktadır. ET–1 ise VEGF'nin bu rolünü inhibe etmektedir. ET–1 de VEGF üzerinden kemik remodellingi üzerinde parakrin etkiye sahiptir (9).

Yapılan bir çalışmada tavşan femoral arterinden ET–1 infüze edilerek Ca, Mg, PTH ve kalsitonin seviyelerindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. ET–1 infüzyonunu takiben plazma iyonize Ca ve kalsitonin seviyesi doza bağımlı olarak azalırken PTH doza bağımlı olarak artmıştır. Plazma Mg konsantrasyonu ise ciddi anlamda değişmemiştir. Sonuç olarak ET–1 infüzyonu akut hipokalsemik durumu ortaya çıkarmıştır (kalsitoninden bağımsız olarak). Eğer Ca konsantrasyonu sabit tutulursa ET–1 direk olarak PTH sekresyonunu azaltmaktadır (60).

MATERYAL VE METOD

Olgular yaşları 0–3 yaş olan, 12 kız 13 erkek olmak üzere toplam 25 malnütrisyonlu çocuk hasta grubu olarak; yine yaşları 0–3 yaş olan 2 kız 5 erkek olmak üzere toplam 7 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışma Mart 2004 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.04.2002 tarih ve 49 sayılı oturumu ile izni alındı.

Ebeveynlere Ek 1'de sunulan "gönüllerin bilgilendirilme formu" okutularak izinleri alındıktan sonra çocukları çalışmaya dâhil edildi.

Hasta grubu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatan malnütrisyonlu hastalar arasından seçildi. Malnütrisyonlu hastalar değerlendirilirken Türk çocuklarının persentil büyüme eğrileri kullanıldı (44). Olguların hepsi ağır malnütrisyondu ve Waterlaw sınıflamasına göre marasmus ve kwashiorkor olarak gruplandırıldı. Tüm hastaların kemik mineral dansiteleri ölçüldü ve serum Mg, Ca, P, ALP, albümin ve ET–1 düzeyleri için antekübital venden kan örnekleri alındı. Serum ET–1 ölçümü için örnekler çalışılıncaya kadar -80° de saklandı.

Kontrol grubu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, kemik mineralizasyonunu bozacak herhangi bir hastalık, ilaç, vb öyküsü olmayan, boy ve ağırlık persentilleri normal sınırlar içinde olan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Kemik mineral dansiteleri ölçüldü ve serum Mg, Ca, P, ALP, albümin ve ET–1 düzeyleri için antekübital venden kan örnekleri alındı.

Hastalarda ve kontrol grubunda serum magnezyum seviyeleri alınan kan örneklerinden serum ayrımı yapıldıktan sonra olympus AU2700 otoanalizötörü yardımıyla *Boehringer Mannheim Sytems* ticari kitiyle serumda spektrofotometrik olarak *xylidyl blue* metoduyla ölçüldü. Referans aralığı 1,71mg/dl -2,5 mg/dl olarak alındı.

Olguların kemik mineral dansitometresi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'nda ölçüldü. Ölçümler her türlü artefekta neden olabilecek giysiler çıkarıldıktan sonra L1-L4 vertebralardan gerçekleştirildi. Bu amaçla DEXA yöntemi ile çalışan QDR 4500 Elite "hologic, ınc, Waltham, MA, USA " aygıtı kullanıldı. Aygıtta x-ray tüpünden çıkan foton ışınları filtre edilerek optimal enerji bandı elde edilmektedir. Düşük ve yüksek akımlı iki ışın bandı halinde hastanın ilgili bölgesinden geçen ışınların bir kısmı vücutta absorbe edilmekte, geri kalan kısmı ise masanın üstünde x-ray tüpüne paralel hareket eden bir dedektör tarafından toplanmaktadır. Dedektör içindeki bir

sintilatör yardımı ile absorbe edilen ışınlar hesaplanmaktadır. Ölçüm zamanı ortalama 3–7 dakikadır. BMD değerleri gr/cm^2, BMC değerleri gr olarak belirlendi.

Vakaların Endotelin–1 seviyeleri ise *ENZYME IMMUNOMETRİC ASSAY KİT* (Catalog No.900–022) kiti ile BioTEK Power- WXS cihazında Elisa yöntemiyle çalışıldı. Hemolizli ve lipemik örnekler çalışmaya alınmadı. 450 nm de optik dansiteler ölçüldü ve sonuçlar pg/mL olarak elde edildi.

İstatistiksel hesaplamalar SPSS/PC (version 11) programından yararlanılarak yapıldı. Dağılımları normal olmayan üç grup ortalamalarının değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, grupların ortalamalarının birbirleriyle ikili karşılaştırılmasında nonparametrik test Mann-Whitney U Test kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 32 olgunun 25 tanesi malnütrisyonlu olup 7'si kontrol grubu olgularıydı. Malnütrisyonlu olguların 20 (%80)'si marasmus, 5(%20)'i kwashiorkordu. Marasmuslu olguların yaş ortalamaları 4,6±2,70 ay, kwashiorkorlu olguların yaş ortalamaları ise 6,1±3,64 ay, kontrol olgularının yaş ortalaması 6,2±3,25 ay idi (Tablo 10). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Malnütrisyon grubu ile kontrol grubu arasında olguların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Malnütrisyonlu olguların hepsi ağır malnütrisyondu ve marasmuslu olguların OKÇ / BÇ ortalamaları 0,24±0,03, kwashiorkorlu olguların OKÇ / BÇ ortalaması ise 0,28±0,02 idi (p>0.05).

Marasmuslu olguların ortalama serum endotelin–1 seviyesi 44,9±14,9 pg/ml, kwashiorkorlu olguların 38,6±8,91 pg/ml, kontrol grubunun ise 24,4±9,9 pg/ml idi. Ortalama serum endotelin–1 düzeyleri marasmus ve kwashiorkorlu olgular arasında anlamlı farklılık göstermezken gerek marasmuslu gerekse kwashiorkorlu olguların ortalama serum endotelin–1 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.001 ve p<0.05, sırasıyla) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların ortalama serum endotelin–1 değerleri

		Marasmus	Kwashiorkor	Kontrol
Endotelin–1 (pg/ml)	Ortalama ± SD	44,9±14,9	38,6±8,91	24,4±9,9
	p	Marasmus – Kwashiorkor: p > 0,05 Marasmus – Kontrol: p **< 0.001** Kwashiorkor – Kontrol: p **< 0,05**		

Marasmuslu olguların ortalama serum magnezyum seviyesi 2,05±0,32 mg/dl, kwashiorkorlu olguların 1,86±0,46 mg/dl ve kontrol vakalarının ise 2,2±0,41 mg/dl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Ortalama BMD düzeyi marasmuslu olgular için 0,18±0,71 gr/cm^2, kwashiorkorlu olgular için 0,22±0,72 gr/cm^2 ve kontrol vakaları için 0,25±0,57 gr/cm^2 olarak bulundu. En düşük ortalama BMD düzeyi marasmuslu olgu grubunda saptandı ve bu düşüklük kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0.01). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların BMD Ortalama Değerleri

		Marasmus	Kwashiorkor	Kontrol
BMD (gr/cm^2)	Ortalama ± SD	0,18±0,71	0,22±0,72	0,25±0,57
	P	Marasmus – Kwashiorkor: p > 0,05 Marasmus – Kontrol: p **< 0,01** Kwashiorkor – Kontrol: p > 0,05		

Ortalama BMC değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde marasmuslu olguların BMC ortalamaları 1,76±0,42 gr, kwashiorkorlu olguların 2,31±1,05 gr, kontrol vakalarının 3,09 ±0,48 gr idi ve marasmus grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların ortalama BMC değerleri

		Marasmus	Kwashiorkor	Kontrol
BMC (gr)	Ortalama ± SD	1,76±0,42	2,31±1,05	3,09±0,48
	P	Marasmus – Kwashiorkor : p > 0,05 Marasmus – Kontrol : **p < 0,001** Kwashiorkor – Kontrol : p > 0,05		

Her üç grubun ortalama serum kalsiyum, alkalen fosfataz (ALP) ve albumin düzeyleri Tablo 11'de verildi. Ortalama serum ALP düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ortalama serum kalsiyum ve albumin düzeyleri kwashiorkor grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük gösterdi (p<0.05, p<0.05, sırasıyla) (Tablo 11).

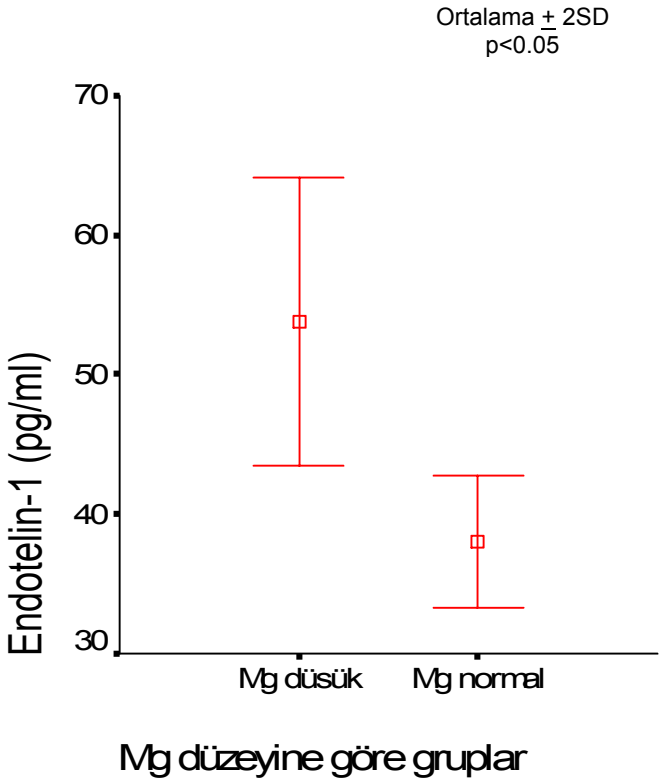
Tablo 11. Grupların ortalama serum kalsiyum, alkalen fosfataz ve albumin değerleri

		Marasmus	Kwashiorkor	Kontrol
Kalsiyum (mg/dl)	Ortalama ± SD	8,7±1,0	8,04±1,06	9,21±0,35
	P	Marasmus – Kwashiorkor : p > 0,05 Marasmus – Kontrol : p > 0,05 Kwashiorkor – Kontrol : **p < 0,05**		
Alkalen fosfataz (U/L)	Ortalama ± SD	295,7±203,04	466,6±287,0	302,8±108,3
	P	Marasmus – Kwashiorkor : p > 0,05 Marasmus – Kontrol : p > 0,05 Kwashiorkor – Kontrol : p > 0,05		
Albumin (mg/dl)	Ortalama ± SD	3,35±0,80	2,70±0,87	3,68±0,60
	P	Marasmus – Kwashiorkor : p > 0,05 Marasmus – Kontrol : p > 0,05 Kwashiorkor – Kontrol **: p < 0,05**		

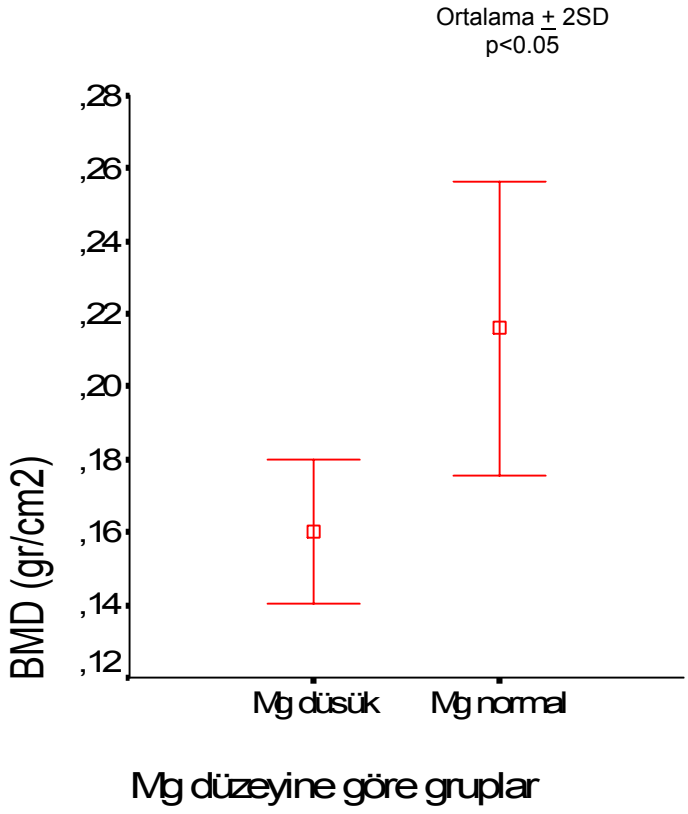
25 malnütrisyonlu olgunun 9'unda (%36 **)** serum Mg düzeyi normalden daha düşüktü. Olgular serum Mg düzeylerinin düşük ve normal olmasına göre iki gruba ayrıldığında bu grubun serum ET–1 değerleri ve BMD, BMC değerleri karşılaştırıldığında Mg düzeyi düşük olan grubun serum ET–1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$), BMD ve BMC değerleri de anlamlı düşük ($p<0.05$) bulundu (Tablo 12) (Grafik 1–3).

Tablo 12. Malnutrisyonlu Olguların Serum Magnezyum Düzeyinin Düşük veya Normal Olmasına Göre ET–1, BMD ve BMC değerleri

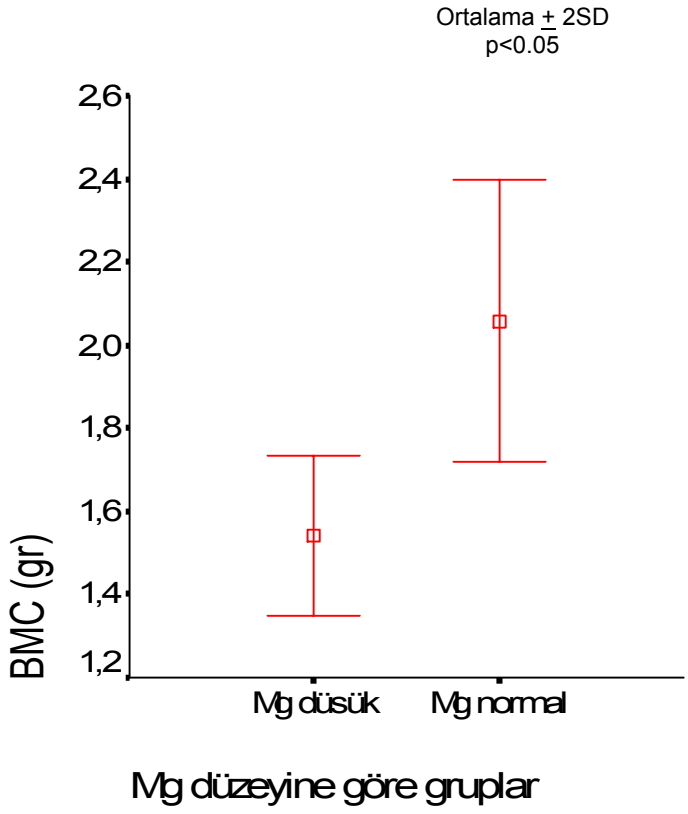
	Mg düşük N=9	Mg normal n=16	p
Mg (mg/dl)	1,66± 0,31	2,21± 0,18	< 0,001
ET–1 (pg/ml)	53,81± 15,54	38,04± 9,43	< 0,05
BMD (gr/cm^2)	0,16± 0,03	0,21± 0,08	< 0,05
BMC (gr)	1,54± 0,29	2,06 ± 0,68	< 0,05



Grafik 1. Malnutrisyonlu Olguların Serum Magnezyum Düzeyinin Düşük veya Normal Olmasına Göre ET–1 değerleri



Grafik 2. Malnutrisyonlu Olguların Serum Magnezyum Düzeyinin Düşük veya Normal Olmasına Göre BMD değerleri



Grafik 3. Malnutrisyonlu Olguların Serum Magnezyum Düzeyinin Düşük veya Normal Olmasına Göre BMC değerleri

TARTIŞMA

Malnütrisyonun en sık görülen şekli Protein Enerji Malnütrisyonu (PEM)'dir. Dünyada her yıl milyonlarca çocuk malnütrisyon ve enfeksiyon hastalıklarından ölmektedir (14). Hala PEM, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur.

Çalışmamızda ortalama serum ALP düzeyleri, marasmus, kwashiorkor ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ortalama serum kalsiyum ve albumin düzeyleri kwashiorkor grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Albumin düşüklüğü kwashiorkor için beklenen bir durumdur (2, 3, 14)**.** Literatür taramamızda raşitik olmayan malnütrisyonlu çocukların ALP düzeylerinin değişmediği bulundu (61). Yine aynı çalışmada serum kalsiyum ve albumin düzeylerinin malnütrisyonlu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (61).

Malnütrisyonlu çocuklarda hipomagnezemi ve kemik mineral dansite düşüklüğü literatürde tanımlanmış iyi bilinen komplikasyonlardır. Hayatın ilk yıllarında vücut büyümesi çok hızlıdır. Bu periyotta yeterli beslenme ve uygun çevre koşulları büyümeyi etkileyen en önemli etmenler arasındadır. Malnütrisyonlu çocuklardaki kemik mineral dansite değerlerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre belirgin ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (43). *Chaturverdi* ve arkadaşları (44) 1993 yılında Hindistan'da 2–14 yaş grubundaki 34 sağlıklı çocuk, 36 malnütrisyonlu hasta grubunda yaptıkları çalışmada malnütrisyonlu çocukların BMD'lerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre belirgin düşük olduğunu göstermişlerdir. Yine kemik mineral dansitenin malnütrisyon derecesi ağırlaştıkça daha da düştüğü gösterilmiştir (43). Çalışmamızda da ağır malnütrisyonlu marasmuslu olguların BMD ve BMC değerleri aynı yaş sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuç, çocuklarda yeterli ve dengeli beslenmenin kemik kitlesini belirleyen önemli bir etken olduğunu ve yetersiz beslenmenin BMD'nin azalmasına sebep olabileceğini göstermektedir. Ancak kontrol grubuna göre kwashiorkorlu hastalarımızdaki BMD ve BMC düşüklüğü anlamlı değildi. Literatürde malnütrisyon tipinin BMD ve BMC'yi nasıl etkilediğine ilişkin bilgiye rastlanmadı. Chlebna-Sokol ve Blaszczyk (62) Okul çocuklarında diyetin kemik mineral dansitesine etkisini araştırdıkları bir çalışmada diyetteki kalsiyum, magnezyum düşüklüğünün ve sodyum ve protein yüksekliğinin kemik mineral dansite düşüklüğüne neden olduğunu göstermişlerdir. Kwashiorkorlu olgularımızda BMD ve BMC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğün olmaması olgu sayısının

düşüklüğüne, hastalardaki hipoproteinemiye bağlı yaygın ödeme ve vücut kompozisyonundaki değişikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Marasmuslu olguların, kwashiorkorlu olguların ve kontrol grubunun magnezyum seviyesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. PEM'de daha çok potasyum, magnezyum ve çinko olmak üzere bakır, fosfor gibi minerallerin eksikliği sık rastlanan problemlerdir (4). 3 ay - 5 yaş arası 46 malnütriye ve 12 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada atomik absorbsiyon spektrometre yöntemi ile serum Mg seviyeleri ölçülmüş; marasmik çocukların yarısında serum Mg seviyelerinin hipomagnezemik seviyenin altında olduğu bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda serum magnezyum düzeyi düşük olgu yüzdesi daha düşüktü.

Epidemiyolojik çalışmalar diyetteki Mg yetersizliği ile osteoporoz arasında ilişki göstermektedir. Bununla birlikte farklı çalışma gruplarının dizaynı bu klinik bilgilerin kıyaslanmasını ve yorumlanmasını güçleştirmektedir. Yapılan 4 değişik çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz premenapazol kadınlarda günlük Mg alımı ile kemik dansitometresi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (40). Bu da Mg'un kemik gelişimi üzerine önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir. Serum Mg sevisindeki azalma başlangıçta PTH sekresyonunda artmaya yol açarken intrasellüler Mg'un düşmeye başlaması ile PTH değerleri de düşmeye başlar. Yapılan başka bir çalışmada kalp yetmezliği olan hiperaldosteronizm gelişmiş ratlar incelenmiş; Ca ve Mg eksikliğine bağlı değişiklikler ve femoral ve tibial BMD, BMC değerleri değerlendirilmiş; femoral BMD'de %22, BMC'de %32 azalma tespit edilmiştir. Tibial kemiklerde ise bu oranlar sırasıyla %53 ve %71 olarak tespit edilmiştir (63). Bu sonuç femoral kemiğin kortikal, tibial kemiğin ise trabeküler kemik olmasına ve trabeküler kemikteki kemik turnoverinin yüksek olmasına bağlanmıştır (63). Gluten sensitif enteropati gibi malabsorbsiyon sendromlarında magnezyum eksikliği ve osteoporoz sıklıkla görülür. Yapılan bir çalışmada gluten sensitif enteropatili 5 hastaya 2 yıl boyunca Mg replasmanı yapılmış; femoral boyun ve total proximal femurda yapılan kemik dansitometre ölçümlerinde artış olduğu tespit edilmiş ve gluten sensitif enteropatili hastalardaki osteoporozun nedenlerinden biri olarak Mg eksikliğinin olabileceği ifade edilmiş (64). Kalp transplantasyonlu hastalarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki gelişen osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde serum Mg seviyesinin normal tutulması en efektif tedavi stratejisini oluşturmaktadır (40, 41). Hayvanlarda oluşturulan deneysel Mg eksikliğinde kemik gelişiminde bozuklukla birlikte osteopeni ve kemik kırılganlığında artış tespit edilmiş. Mg eksikliği kemik oluşumu ve rezorbsiyonu arasındaki dengeyi bozarak kemik kütlesinde azalmayı arttırmıştır. PTH ve 1,25

hidroksi vitamin D osteoblast aktivitesindeki azalmayı açıklarken osteoklastik aktivitedeki artış nedeni belirsizdir. Bütün bu bulgular bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Mg eksikliğinin osteopeni için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (62). Bizim çalışmamızda da Mg eksikliği kemik mineral dansite düşüklüğünün nedenlerinden biriydi. Mg eksikliği insanlarda PTH salgısını ve etkisini etkileyerek osteopeni ve iskelet frajilitesinde artışla sonuçlanmaktadır. Magnezyum düşüklüğü olan malnütrisyonlu olgularda kemik mineral dansitesinin anlamlı olarak düşük bulunması bu olgularda Mg tedavisinin özellikle önem arz ettiğini düşündürmekte; biyokimyasal magnezyum düşüklüğü bulunan olguların kemik dansitometresi ile özellikle takip edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Uzun yıllardır Mg eksikliği olan hayvanlarda büyümenin duraklaması bilinen bir gerçektir. Duckworth ve arkadaşları (65) 1940 yılında Mg eksikliği olan farelerdeki uzun kemiklerdeki kırılganlığı gösterip bunu anormal matrix yapımına bağlamıştır. Mg eksikliği kemiklerde ciddi metabolik bozukluğa neden olur. Henüz hipermineralize haldeyken osteopeniye neden olur. Bununla birlikte hiperplazi ve hatta erken neoplastik proseslere neden olabilir. Mg eksikliğinde oluşan lezyonun doğası eksikliğin derecesi ile birlikte diyetteki inbalansa ve hormonal cevaplara bağlıdır. Mg eksikliğinin kemik üzerindeki direk etkisi fosfataz oluşumu ve kemik hücrelerinin farklılaşması yoluyla olur.

Grupların birbiri ile yapılan karşılaştırmalarında serum ET-1 düzeylerinin hem marasmus hem de kwashiorkor grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ancak marasmus ve kwashiorkor olgularının serum endotelin-1 düzeyleri birbirine benzerdi. Literatür araştırmamızda çocukluk yaş grubunda serum ET-1 düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup malnütrisyonlu çocuklarda serum ET-1 seviyesini araştıran bir araştırmaya ise rastlanmamıştır.

Yapılan bir çalışmada preterm, term yenidoğanlar ve 15 yaşa kadar olan çocuklarda plazma ET-1 düzeyleri araştırılmış; ET-1 seviyesinin hayatın ilk bir yılında yüksek olduğu ve giderek azaldığı bildirilmiştir (66). Yine aynı çalışmada umblikal ve antekübital venden alınan örneklerdeki ET–1 düzeylerinin aynı olduğu ancak farklı yenidoğan dönemi problemleri (RDS, hipoglisemi, mekonyum aspirasyonu ve perinatal asfiksi gibi) olan term ve preterm yenidoğan plazma ET–1 değerlerinin sağlıklı yenidoğanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış neonatal asfikside ET-1'in patofizyolojik rolü olduğu ileri sürülmüştür (64). Benzer şekilde Yoshibayashi ve ark. (67) da 5 gün–3 ay arası infantların ET–1 seviyesinin ileri yaşlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve yaşla birlikte ET–1 seviyesinin giderek düştüğünü bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise vücut kitle indeksleri normal, metabolik, endokrin ve

enfeksiyon hastalığı olmayan normotansif, 15'i çocuk (0–16 yaş arası) 13'ü erişkin (43–79 yaş) 28 vakada adipoz dokuda ET–1 seviyeleri araştırılmış ve yetişkinlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (68). Glowinska ve ark (69) hipertansiyonlu, obez ve diyabetli çocuk ve adolesanlarda yaptıkları çalışmada plazma ET–1 konsantrasyonunu sağlıklı çocuklardan daha yüksek bulmuşlar ve plazma ET–1 düzeyleri ile BMI ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptamış; ET-1'in aterojenik risk faktörleriyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Obezlerdeki bu araştırmada bulunan plazma ET–1 konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi arasındaki pozitif korelasyon, malnütrisyonda sağlıklı kontrollere göre daha düşük ET-1 seviyeleri beklenecekti. Oysa bizim çalışmamızda malnütrisyonlu olgularda serum ET–1 düzeyleri daha yüksekti. Yine obezlerde yapılan başka bir çalışmada ET–1 seviyesinin obezlerde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada obez hastalara 8 günlük çok düşük kalorili diyet verilmiş; hastaların yatarken ve dik pozisyonlarda ET–1 seviyelerinin diyetle farklılık göstermediği diyet sırasında oluşan kan basıncı düşüklüğünün muhtemelen periferik vasokonstrüksiyonda azalmaya değil düşük kaloriyle ilintili hipovolemiye bağlı olabileceği bulunmuştur (70). Bu çalışmalar malnütrisyonda serum ET–1 düzeyi yüksekliğini beslenme dışı faktörlerin etkilediğini düşündürmektedir.

ET–1, Mg eksikliğinin tanısı için fonksiyonel biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmiştir (71). Hayvanlarda Mg eksik diyetle araştırılan hemostatik değişikliklerin hiçbirinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiş. Mg eksikliği olan grupta beslenme periyodu sonunda Mg seviyesinde anlamlı düşüklük tespit edilmiş. Mg eksikliği olan domuzlarda ADP nin ve kollagenin indüklediği trombosit agregasyonunda artış ve Antitrombin3 ve Protein S seviyesinde azalma gösterilmiş. Mg eksik ratlarda Tromboksan B2, Protein S ve ET–1 seviyeleri dramatik olarak yükselmiştir. Sonuç olarak Mg eksikliğinin ciddi proagregatör ve koagulasyon sisteminde değişikliklerle birlikte olduğu bildirilmiştir (72). Diğer taraftan hipertansiyon patofizyolojisindeki rolü de bilinmektedir (73). Bunlar da kardiovasküler morbiditede artışa neden olmaktadır. Mg suplemantasyonunun önemi, magnezyumun kardiovasküler hastalıklardaki hemostatik düzelmeleri de sağlamasıdır (74). Çalışma sonuçlarımız da malnütrisyonlu olgularda özellikle Mg düzeyi düşük olanlarda, serum ET–1 düzeyinin yüksek ve Mg düzeyinin düşük olmasının artmış kardiyovasküler riskle birlikteliği nedeniyle Mg tedavisine hemen başlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Çeşitli kemik hastalıklarının patofizyolojisinde ve remodellinginde rol oynayan ET-1'in fizyopatolojideki rolünü araştıran başka bir çalışmada da 19 normal, 43 senil osteopenik ve 24 senil

osteoporotik hastanın ET–1 seviyeleri karşılaştırılmış; gruplar arasında ET–1 seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmamış (75).

Endotelinin doza bağımlı olarak hücre proliferasyonu ve kemikte nodül oluşumunu stimüle ettiği daha önce rapor edilmiştir (9). ET-1'in kemik gelişimi ve onarımı sırasında osteoblastlarda vasküler endotelyal hücreler arasındaki haberleşmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotelyal hücrelerle osteoblatslar arasında karmaşık bir ilişki söz konusudur. Bu ilişkideki önemli etkenlerden birisinin ET–1 olduğu düşünülmektedir. ET–1 osteoblastlardaki çoğalma ve diferansiyasyonu değiştirmek üzere çeşitli sinyal yollarını aktive eden 21 aa'li bir peptidtir (9). Yapılan bir çalışmada tavşan femoral arterinden ET–1 infüze edilerek Ca, Mg, PTH ve kalsitonin seviyelerindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. ET–1 infüzyonunu takiben plazma iyonize Ca ve kalsitonin seviyesi doza bağımlı olarak azalırken PTH doza bağımlı olarak artmıştır. Plazma Mg konsantrasyonu ise ciddi anlamda değişmemiştir. Sonuç olarak ET–1 infüzyonu akut hipokalsemik durumu ortaya çıkarmıştır (kalsitoninden bağımsız olarak). Eğer Ca konsantrasyonu sabit tutulursa ET–1 direk olarak PTH sekresyonunu azaltmaktadır (9, 60). Yapılan başka bir hayvan deneyinde ise farklı olarak farelerde endotelin–1 seviyesinin vasküler endotel büyüme faktörü ile birlikte kemik büyüme ve gelişimini azalttığı tespit edilmiştir (9).

Sonuç olarak, malnütrisyondaki kemik mineral dansite değişikliklerinin patofizyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Çalışmamız bu değişiklikte magnezyum düşüklüğünün ve ET–1 yüksekliğinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuçlar ve Öneriler:

1- Ortalama serum ET–1 seviyesi marasmus ve kwashiorkorlu olgular arasında anlamlı fark göstermedi.

2- Gerek marasmus gerekse kwashiorkorlu olguların serum ET–1 seviyesi kontrol grubundan anlamlı yüksekti.

3- Magnezyum seviyesi 25 marasmuslu olgunun 9'unda (%36) normalden düşüktü.

4- En düşük ortalama BMD değeri marasmuslu olgu grubunda saptandı ve bu düşüklük kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi.

5- Ortalama BMC değerleri açısından marasmus grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistikî olarak anlamlı bulundu.

6- Serum albümin ve kalsiyum düzeyleri kwashiorkor grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

7- Her üç grubun serum ALP düzeyleri birbirine benzerdi.

8- Magnezyum seviyesi düşük malnutre hasta grubunun serum ET–1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek, BMD ve BMC değerleri de anlamlı olarak düşüktü.

9- Malnütrisyonlu olgularda özellikle Mg düzeyi düşük olanlarda, serum ET–1 düzeyinin yüksek ve Mg düzeyinin düşük olması artmış kardiyovasküler riskle birlikte olabilir. Bu olgularda Mg tedavisine hemen başlanması önemli olabilir.

10- Magnezyum düşüklüğü olan malnütrisyonlu olgularda kemik mineral dansitesinin anlamlı olarak düşük bulunması bu olgularda Mg tedavisinin önem arz ettiğini; biyokimyasal magnezyum düşüklüğü bulunan olguların kemik dansitometresi ile takip edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

11- Malnütrisyondaki kemik mineral dansite değişikliklerinin patofizyolojisinde magnezyum düşüklüğü ve ET–1 yüksekliği de önemli olabilir.

KAYNAKLAR:

1. Yalçın SS. Malnutrisyon. www.TR.NET (10.03.2006).

2. Tezcan S. Evaluation of malnutrition status of children under five years of age. Türkiye Klinikleri 2003; 23 (5): 1–2.

3. Coşkun T. Malnütrisyonlu Hastanın Beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 1996 (17); 311–312.

4. http://www.aof.edu.tr/kitap/EHSM/1209/unite10.pdf (20.11.2006).

5. Özün A, Yordam N. Osteoporoz, Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20(5): 625–649.

6. Yüksel B. Protein Enerji Malnütrisyonu. Çukurova Tıp Fak. A.D. Ders Notları, 2002–2003;1–7.

7. Wegliki WB, Phillips F. Mol Cell Biochem 1992; 110(2):169–173.

8. Sandıkçı S. Kökoğlu E. Endotelinler. Biyokimyasal, Fizyolojik, Patolojik Bakış. www.istabip.org.tr/kg/1995–11.

9. Weilette CS, Von Schroder HP. Bone 2004; 34(2): 288–296.

10. www.tr.net/sağlık/beslenme/ malnütrisyon.shtml (10.03.2006).

11. www.bdb.hacettepe.edu.tr/b-tanıtım html (10.03.2006).

12. www.papatya.gen.tr/çocuğumuz Beslenme.tm (10.03.2006).

13. Özen H. Malnütrisyon ve Beslenme. Türkiye Klinikleri 2005; 1(8):103–106.

14. Köksal G. Gölcü Hülya. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Hotboğlu Yayınları, 2000: 200–243.

15. Şükrü Hatun, Nilay Etiler, Erdem Gönüllü. Yoksulluk ve çocuklar üzerine etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 4: 251–260.

16. http://www.ttb.org.tr/STED/sted0204/cocukluk.pdf (20.11.2006).

17. Uzel A, Baykan S, Güneyli U, Biliker T. Ankara Etimesgut Köysel Bölgede Beslenme Araştırması. 1. Beslenme ve Diyet Dergisi 1973; 1(2): 97–124.

18. Oğuz A, Tanzer F, Gökalp A. Sivas Yöresinde 1000 Olguda Malnütrisyon Görülme Oranı ve Değişik Metodlarla Sınıflandırılması. Doğa Bilim Dergisi 1985; 9(2): 194–201.

19. Hasipek S, Aktaş N, Sürücüoğlu MS. Ankara İli Köylerinde Çocuk Beslenmesi Konusundaki Uygulamalar ve Çocuklarda Malnütrisyon Durumunun Saptanması. Ziraat Fakültesi Yayınları: 1228, Bilimsel Araştırma ve İncelemeler 676. A.Ü. Ziraat Fakültesi Baskı Ofset Ünitesi1991.

20. Mandıracıoğlu A. Bornova Kızılay Mahallesinde Malnütrisyon Prevalansı. Beslenme ve Diyet Dergisi 1994; 23(1): 21–29.

21. Arıkan D. Erzurum İl Merkezindeki sağlık Ocaklarına Kayıtlı 0–24 Aylık Çocuklarda Beslenme Durumu, Malnütrisyon Prevalansı ve Onu Etkileyen Faktörler, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, 1995.

22. www.die.gov.tr/cin/stat/4 Beslenme Durumu.X1S (12.03.2006).

23. www.die.gov.tr/cin/stat/8Demografik Özellik GBD 2003xls (12.03.2006).

24. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). Basic Pathology (Çeviri), Çevikbaş U. Temel Patoloji İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2000: 243–246.

25. Mc Laren DS, Pellet PL, Read WWC. Asimple scoring system for claasifying the severe forms of protein-calorie malnutrition of early childhood. Lancet 1967; 1: 533–535.

26. Gomez F, Galvan RR, Craviato J, Frank S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. Adv in Pediatr 1955; 7: 131–165.

27. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Br Med J 1972; 3: 566–569.

28. Kanawati AA, Mc Laren DS. Assesment of marginal malnutrition. Nature 1970; 288: 573.

29. Özalp İ. Ağır protein enerji malnütrisyonu olan vakaların tedavi ve takibi. Katkı Pediatri Dergisi1999; 20(4): 550–562.

30. Saner G, Demirkol M, Gökçay G, Günöz H, Hüner G, Garibağaoğlu M. Beslenme ve beslenme bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). Pediatri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 167–248.

31.www.gata.edu.tr/dahilibilimler/cocuk/Ders_Konulari/4.SINIF/ERDAL_GOKCAY/ (21.11.2006).

32. www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/toplumbeslenmesibilinc.pdf (21.11.2006).

33. Mesko D. Pulman R. Blood- Plazma- Serum İn Mesko D ed Differetial Diognosis by Laboratomy Medicine A Quick Reference for Physicians. Berlin Springer-Verlag 2002: 259.

34. Burtis A.C. Ashwood R.E. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Çeviri Prof. Dr. Aslan D. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara. Plame Yayıncılık. 2003: 804.

35. Özkan B. Yeni Doğanın Metabolik Sorunları. AÜTF Tıp Fak. 4. sınıf Ders Notları 2002–2003; 208.

36. Muller O, Kraminkel M. Malnütrition and Health in Devoloping Countries. CMAS 2005;173(3): 279–286.

37. O'Donnell Am, Guippo B. Malnütrition, environment and children's development. Vertex 2004;15(56): 130–135.

38. Singla DN, Chand P, Kumar A, Kachhawoba JS. Serum Magnesium Levels in Protein-Energy Malnütrition. J Trop Pediatr 1998; 44(2): 117–119.

39. Ericsson Y. Louma H, Ekberg O. Effectes of Calcium, Flouride and Magnesium Supplementations on Tissue Mineralization in Calcium and Magnesium Deficient Rats. J Nutr 1986; 116: 1018–1027.

40. Rude K.R. Gruber E.H. Magnesium Deficiency and Osteoporozis: Animal and Human Observations. Journal of Nutritional Biochemistry 2004; 15: 710–716.

41. Launius K.B, Brown A.P, Cush M.E, Mancini C. The Dynamic Relationship Between Magnesium and Bone Mineral Dencity in the Heart Trasplant Patient. Osteoporozis 2004; 27: 96–100.

42. Briano M.V. M. Duman C.C. Dogoch U.R. Balance de Minerales Dumante La Recuperocion Nutritional en Loctantes can Desnutrician energrtico- proteica. Archives Latino Americanos de Nutrician 1995; 45: 172.

43. Kermen T. Üç- Yirmidört aylık Malnütrisyonlu Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıları ABD. Uzmanlık Tezi, Erzurum.2002.

44. Chaturverdi A, Garg OP, Choudhary B, Garg P. Bone mineral content in normal and malnourished children. Indian Pediatr 1993; 30(4): 489–494.

45. Özön A, Yordam N. Osteoporoz. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20(5): 625–649.

46. Adelman RD, Solhaug MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. İn Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) Nelson Textbook Of Pediatrics. 15th Edition. Philadelphia. WB Saunders Company, 1996: 185–222.

47. Moyer-Miller L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in prematüre infants. J Pediatr 1995; 127(4): 620–625.

48. Polito C, La Mana A, Nicola T et al. Bone mineral content in nephrotic children on long term, alternate-day prednisone therapy. Clin Pediatr 1995; 3: 234–236.

49. Cowel CT, Lu PW, Lloyd-Jones SA et al. Volumetric bone mineral densty- a potential role in pediatrics. Acta Pediatr Suppl 1995; 411:12–16.

50. Karakoç F, Ersu R, Karadağ B, Kut A, Keskin S, Dağlı E. İnhale Kortikosteroidlerle Tedavi Edilen Orta ve Ağır Astımlı Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğunun değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 34–40.

51. Biberoğlu S. Primer osteoporoz tiplerinin klinik özellikleri, laboratuar testleri ve tanısal yaklaşım, erkekte osteoporoz. Koloğlu S (yazar). Osteoporoz. Ankara: Ajans-Türk 1998: 47–76.

52. Le'vesque H, Cailleux N, Courtois H. Peptides vasoactifs d'origine endothe'liale perspectives the'rapeutiques. La presse Medicale 1994; 23: 1172–1177.

53. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vasculer endothelial cells. Nature 1988; 332: 411–415.

54. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci 1989; 88: 2863–2867.

55. Rubanyi G.M, Polokoff A.M, Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. Pharmac Rev 1994; 46: 325–415.

56. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T Molecular characterization of endothelin receptors. Tips 1992; 13: 103–108.

57. Arai H, Hori S, Aramori I et al. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. Nature 1990; 348: 730–732.

58. Hiruma Y, Inoue A, Shiohoma A, Otsuka E, Hirose S. Yomaguchi A, Hagimona H. Endothelins inhibit the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1cells through the A-type endothelin receptör. AM J Physiol Regul integr Coup Physiol 1998; 275:1099–1105.

59. Franz BK. A functional biological marker is needed for diognosing magnesium deficiency. JA of Nutrition, 2004; 6: 738s-741s.

60. Chang J.M, Humang S-J, Tsani JC, Lai Y-H. İn vivo effect of endothelin–1 on plazma calcium and parathyroid hormone concentrations. J Endocrinol 2000; 165:179–184.

61. Soliman AT, Madina EH, Morsi MR. Radiological, biochemical, and hormonal changes in malnourished children with rachitic manifestations. J Trop Pediatr 1996; 42(1): 34-7.

62. Chlebna-Sokol D, Blaszczyk A. Assessment of bone mineralization and dietary intake of select nutritional components in school children from Lodz. Med Wieku Rozwoj 2003;7(2): 173–180.

63. Vikram S. Chhokar, YAo Sun et all. Loss of bone minerals and stregth in rats with aldosteronism**.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: 2023-2026

64. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. Osteoporos Int 1996; 6(6): 453-461.

65. http://www.mgwater.com/Seelig/Magnesium-Deficiency-in-the-Pathogenesis-of-diseas/chapter12.shtml. (17.11.2006).

66. Ekbland H, Arjamaa O, Vuolteenaho O, Kaapa P and Kero P. Plazma endothelin-1 concentrations at different ages during infancy and childhood. Acta Pediatr 1993; 82: 302–303.

67. Yoshibayashi M, Nishiioka K, Nakao K, et al. Plazma endothelin levels in healthy children: High values in early infancy. J Cadiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 7): S404–405.

68. Knerr I, Schirl C, Horbach T, Stippy A, Carbon R, Rascher W, Dotsch J. Maturation of expression of adrenomedullin, endothelin–1 and nitric oxide synthases in adipose tissues from childhood to adulthood. Int J Obes (Lond). 2005;29(3): 275–280.

69. Glowinska B, Urban M, Hryniewicz A, Peczynska J, Florys B, Al-Hwish M. Endothelin–1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. Kardiol Pol 2004;61(10): 329–338.

70. Messaoudi L, Donckier J, Stoffel M, Ketelslegers J, Kolanowski J. Changes in blood presure and vasoactive and volume regulatory hormones during semistarvation in obese subjects. Metobolism 1998; 47: 592–597.

71. Kay B, Franz, RD, PhD, FACN. J Am Coll Nutr 2004; 23(6):738s-741s.

72. Rude RK, Kirchen ME. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. Magnes Res 1999;12(4): 257–267.

73. Nohria A, Garret L, Johnson W, Kinlay S, Ganz P. Hypertansion 2003; 42(1): 43–48. Epub 2003 May 19.

74. Serebruany VL, herzog WR, Edenbaum LR, Shustov AR, Gurbel PA. Changes in the haemostatic profile during magnesium deficiency in swine. Magnes Res 1996; 9(3): 155–163.

75. Muratlı HH, Çelebi L, Hapa O, Biçimoğlu A. Comparison of plazma endothelin levels between osteoporotic, osteopenic and normal subjects. BMC Musculoskeletal Disorders 2005; 6: 49.

Ek-1

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Sayın veli,

Çocuğunuzda malnütrisyon olduğu tespit edilmiş olup kanında magnezyum adlı mineralin seviyesinin düşük olduğu bulunmuştur. Magnezyum seviyesi kemik gelişimi üzerine etkili bir mineral olduğu için tedavi öncesi ve sonrası çocuğunuzun kemiklerinin etkilenip etkilenmediğinin tespit edilmesi amacıyla kan,idrar tetkikleri ve kemik mineral dansitesi bakılması gerekmektedir.

Bu tetkikler sırasında çocuğun alacağı ışınların miktarı çok az olup çocuğunuzun böbrek veya diğer sistemlerine hiçbir olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) □ Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. CANDAN FERAİ ÖZTÜRK