

Çocuk Kemik Sağlığı

Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Prof.Dr.

Kemik sağlığı, koruyucu hekimlikte her yaş için giderek önem kazanmaktadır. Beslenme ve yaşam tarzına ait hatalar sonucu gelişen osteoporoz ve buna bağlı morbiditenin incelenmesinde, konunun temelde çocukluk dönemine ait bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Çünkü ileri yaş osteoporoz belirteci olan “zirve kemik kütlesi” (ZKK), yaşamın ilk üç “on yılı”nda kazanılır. Kemik sağlığını etkileyen faktörlerin çok çeşitli olması, bir çok klinik durumla bağlantılı olması da konunun önemini arttırmıştır (hormonal denge, genetik yapı, kalsiyum / vitamin D metabolizması, beslenme, yaşam tarzı, vücut ağırlığı, egzersiz, ilaçlar). Bu bağlamda çocuk hastalıklarında giderek artan kronik hastalıklar (a. nervoza, astma, çölyak, nöromuskuler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, malignite, organ transplantasyonu, romatolojik hastalıklar, talasemi) ve tedavide kullanılan uygulamaları (antikonvülanlar, glukokortikoidler, siklosporin, heparin, lityum, metotreksat) göz önüne almak gereklidir. İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği 2006 yılında İngiltere’de 3 milyon osteoporozlu hasta olduğunu, 50 yaş üstü fraktürlerin kadınların 1/3’ünde, erkeklerin de 1/5’inde görüldüğünü, bu hastaların yıllık sağlık harcamalarının 1.7 milyar £ olduğunu bildirmiştir (1). Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri’nde bu rakam 13.8 milyar \$’dır.

Kemik fizyolojisi

Bilindiği gibi osteoblastlar kemik doku oluşumu ve kemik boy büyümesinde görev alırlar. Bu aşamada kemik doku oluşum-rezorbisyon dengesi, büyüme plağındaki kondrositlerin değişimi ve mineralizasyon gerçekleşir. Osteoblastların sistemik aktivasyonu; büyüme hormonu, interlökinler ve paratitrid hormon tarafından gerçekleştirilir. Kemik doku yıkımı ve rezorbisyon ise osteoklastlar sorumludur. Osteoklastlar; osteoblastlar tarafından M-CSF ve RANK (nükleer faktör κ B [NF κ B] reseptör aktivatörü) ligand ile aktive edilir, osteoprotegerin tarafından da aktivasyon baskılanır. (2, 3). Kemik büyümesi, fertilizasyon altıncı haftasından başlar, puberte boyunca devam eder, iskeletin bazı bölümlerinde ise 25 yaşa dek devam eder.

Kemik dokusunun % 30’unu organik (osteoblast ve osteoklast türevlerinden oluşan hücreler ile birlikte kollajen, sialoprotein, osteopontin, osteonektin, asit glikoprotein, osteokalsin, fibronektin), % 70’ini de mineralize yapı (hidroksiapatit kristaller, kollajen fibriller içine gömülü kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko gibi iyonlar ve C, D, K vitaminleri) oluşturur. Çocuk ve adolesanlarda kemik mineral depolanması kemik şekli, kuvveti ve yapısını belirler. Büyüme, biçimlenme (modeling), yeniden biçimlenme (remodeling) ve yıkım ile belirlenir, yapım ve yıkım birbirini izler. Kemik dokusunun zirveye ulaşımı, fizyoloji ve patolojileri için çok önemlidir ve bu temel konu adolesanda çok önemlidir. Çünkü adolesan dönemde erişkin boyun yaklaşık 15’i oysa, kemik kütlelerinin % 37-60’ı kazanılır. Ayrıca ZKK’nin % 25’i büyüme hızının en çok olduğu 2 yılda gerçekleşir, büyüme maksimuma, erişkin boyun % 90’ına eriştiğinde total kemik içeriğinin ancak % 57’sine erişilmiştir. Pubertenin tamamlanmasından sonra kemik kütlelerinin % 90’ına ulaşılır. Puberte öncesi dönemde ise, kemik kütlelerinde artış hızı yaklaşık % 5 kadardır. Kemik fizyolojisinde hormonlar önemli yer kaplar. Biçimlenme ve yeniden biçimlenmede hormon eksiklikleri-reseptör sorunları, etkili olacaktır. Bu nedenle estrojenin kemik büyüme -gelişme ve mineralizasyonda, büyüme hormonunun kemik boy ve kitlesinde, tiroid-paratiroid-kortizol hormonlarının osteoblast ve osteoklastları etkileyerek kemik biçimlenmesinde, leptinin biçimlenmede primer / sekonder “messenger” olarak etki gösterdikleri unutulmamalıdır.

Ağırlık bindiriminin olamadığı durumlarda (astronotlar) ve uzun süre hareketsiz kalan bireylerde kemik kütlelerinin hızla kayba uğraması, kemik fizyolojisinde aktivitenin önemini vurgulamıştır. Bu nedenle ağırlık bindirici egzersiz, zirve kemik kütlelerine çok büyük katkıda bulunur (4). Ancak aktivitenin kalsiyum alımından bağımsız etkili olup olmadığı halen tartışma konusudur.

Kalsiyum ve D vitamini başta olmak üzere beslenme ile kemik sağlığının korunması, yıllardır vurgulanmaktadır. Normal değerler içinde olmak koşuluyla, vücut kitle indeksi ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon vardır. Bunu tersi durumu obezite (adipozitenin iskelet gelişimine olumsuz etkisi-kırık riskinin artması) ve anoreksiyada (kemik dansitesinde azalma) görülmektedir. Beslenme ile alınan kalsiyum; kemik ve kartilaj matrisin normal mineralizasyonunda, kemik döngüsünde (yeniden yapılanma) ve ZKK’ne erişimde etkili olur. Yeterli kemik alımının esas olması tartışmasızdır, ancak yararlanımda genetik faktörlerin de rolü vardır. Örneğin zencilerde daha az kalsiyum alımı ile benzer zirve kemik kütlelerine erişim olabilmektedir. Total vücut kalsiyumunun % 99’u kemik dokusunda yer almakta, kalsiyum dengesinde de parathormon, kalsitonin, 1,25 dihidroksi vitamin D ile sağlanmaktadır. “Amerikan Beslenme Komitesi”nin raporuna göre günlük kalsiyum gereksinimi 0-6 ay arası bebeklerde 210 mg, 7-12 ay arası bebeklerde 270 mg, 1-3 yaş arasında 500 mg, 4-8 yaş arasında 800 mg, 9-18 yaş arasında da 1300 mg’dır (6). Ancak yapılan çeşitli araştırmalarda çocuk ve adolesanların kalsiyum alımlarında yetersizlikler saptanmıştır. Örneğin İngiliz çocuklarında 11 yaşından sonra özellikle kızlarda yaklaşık % 20 oranında eksik kalsiyum alımı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Amerika’da, 3-5 yaş arası çocuklardan başlamak üzere özellikle adolesanlarda, günlük gereksinimin çok altında kalsiyum alımları saptanmıştır (12-19 yaş arası kızlarda günlük gereksinimin ancak % 10’u kadar) (7). Özellikle adolesanların yetersiz kalsiyum alımı, yaşamın ileri dönemlerindeki obezite, osteoporoz, hipertansiyon gelişimi ile doğru orantılıdır. Zirve kemik kütlelerinin % 40’ının adolesan dönemde gerçekleşmesi, bu dönemde yanlış kalori alım yorumları nedeniyle süt tüketiminin azalması (oysa daha düşük kalorili olan yağsız sütlerin kalsiyum içeriklerinde fark yoktur), sütün yerini alan diğer içeceklerin çok tüketilmesi, osteoporozla yakın olan adolesanlarda kırık riskini daha da arttırmaktadır. Bu nedenle yeterli tüketimin önemi vurgulanmalı, optimal kalsiyum kaynakları seçilmeli (örneğin brokoli gibi okzal içerdiği düşük kalsiyumdan zengin yeşil sebzeler, kalsiyumdan zenginleştirilmiş gıdalar), anne-babalar süt tüketimleri açısından

örnek olmalı, yemeklerde süt içimi desteklenmeli, laktoz intoleransına dikkat edilerek gerekli önlemler açıklanmalıdır. Diğer yandan, prematürelde günlük gereksinimin daha fazla olduğu bilinmesine karşın, matür bebeklerde günlük önerilenden daha fazla kalsiyum alımının kemik mineralizasyonuna etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu bebeklerin beslenme şekilleri de önemlidir, anne sütünün kalsiyumdan yararlanımı % 58 iken, formülada bu oran % 38 dolayındadır.

Kemik sağlığı açısından beslenmede zirve kemik kütlelerine olumlu katkıları olduğundan yeterli protein alımına dikkat edilmelidir. Aksine yetersiz protein alımı IGF-1 sentez ve etkisinde azalmaya yol açarak kemik boyuna büyümesini de engeller. Ancak diyet proteinin metaboliz edilmesiyle oluşan total asit yükü nedeniyle idrar kalsiyum ekskresyonunu arttırdığı da göz önüne alınmalıdır. Benzer şekilde diyetdeki sodyum idrar kalsiyum atılımını artırırken Na ve Ca, proksimal tubulusta aynı transport sistemini kullanır, meyve ve sebzelerle alınan potasyum ve bikarbonat tersine kalsiyum atılımını azaltır (8).

Kemik gelişiminde kalsiyum metabolizması ile birlikte çalışan D vitaminin de yeterli alınması gerekir (200-400 IU / gün). Mineralizasyona yardımcı olan, osteoblast ve osteoklast prekürsörlerinde yer alan reseptörlerle etkili olan, kalsiyum ve fosfor abrobsiyonunu ayarlayan D vitamin'in eksikliği, çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazinin gelişmesine yol açar. Güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilmesi yanı sıra diyetle (süt, soğuk tuzlu su balıkları gibi) de alınır. Özellikle deri yoluyla sentezin kısıtlı olduğu durumlarda (güneş), diyetle alım daha da önem kazanır. Vitamin D dengesini değerlendirmede plazma 25 OH D vitamin ölçümü, iyi bir biyolojik göstergesi olarak kabul edilir. Ancak intakt parat hormon ölçümlerine dayanarak optimum kemik sağlığı için D vitamin düzeylerinin belirlenmesinin de çok yararlı ve pratik bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda D vitamin eksikliğine bağlı riketsin kemik sağlığına etkisi ortaya konmuştur (10, 11).

Kemik fizyolojisini etkileyen ve yukarıda sayılan tüm faktörler yanı sıra vitamin D, estrogen, tip 1 kollajen, IGF-1, "transforming growth factor beta", IL-6 reseptör polimorfizmleri de olayın genetik boyutunu belirler.

Osteoporoz

Erişkin yaşamdaki kemik sağlığının gerçekte çocukluk döneminde ulaşılan ZKK ile ilişkili olduğunun anlaşılmasından sonra, osteoporozun koruyucu hekimlikteki önemi artmıştır. Osteoporoz; düşük kemik kitlesi, kemik dokusundaki trabekulada incelme-perforasyon ile belirlenen yapısal bozukluk, kemik dayanıklılığında azalma ve böylelikle kırılabilirliğin artması olarak tanımlanabilir. Kemik kütlelerinde azalma; zirve kemik kütlelerinde ulaşmada yetersizlik, kemik rezorbsiyonunda artış, kemik formasyonunda yetersizlikten kaynaklanabilir (12). Çocuklarda görülen riketsdeki temel patoloji ise kemik mineralizasyonundaki yetersizlik sonucu anormal mineral / protein oranına bağlıdır. Osteoporoz; biyokimyasal analizler ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri ile değerlendirilir. Biyokimyasal göstergeler ile hem yapım hem de yıkım değerlendirmesi yapılabilir. Yıkım göstergeleri olarak idrar hidroksiprolin, tip 1 kollajen piridinyum çapraz bağı (serbest veya bağlı piridinolin, serbest veya bağlı deoksipiridinolin) ve tip 1 kollajen çapraz bağ telopeptidleri (aminoterminal ve karboksiterminal) incelenir. Yapım göstergeleri ise serum alkalin fosfataz, kemik spesifik alkalin fosfataz, osteokalsin, tip 1 kollajen propeptidleri analiz edilir (13).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, iskeleti yani kemik sağlığını değerlendirmede çok yararlıdır. Çünkü kemik kitlesi; iskelet gücünü -kuvvetini-dayanıklılığını % 80-90 oranında belirtir. Özellikle postmenapozal kadınlarda osteoporotik kemik kırıklarını tahmin etmede çok değerli olduğu anlaşıldıktan sonra, tüm yaş grubu hastaların izleminde de önem kazanmıştır. Çocuk ve adolesanlarda kemik kırığını tahmin etme oranı, postmenapozal kadınlar kadar yüksek olmasa da sağlıklı çocukların distal ön kol kırıklarını belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmaların bu yaş grubunda kısıtlı olması, genelde olgu bazlı çalışmaların literatürde yer alması, kronik hastalık durumlarındaki ilişkinin yeteri kadar açık olmaması nedeniyle halen üzerinde çalışılan bir konudur.

Kemik mineral yoğunluk değerlendirmesi; konvansiyonel radyografi, kantitatif kompitörize tomografiler, ultrasonografi, lineer absorpsiyon yöntemleri (dual enerji X ray absorbtometry-DEXA, DPA ve single enerji SXA, SPA) yöntemleri kullanılır. Kemik mineral içeriği (g) ve alan (cm²)-volüm (cm³) bilgileri elde edilir. Buna göre kemik mineral içeriği / alan (g/cm²) ve kemik mineral içeriği / volüm (g/cm³) bilgileri elde edilir. Ancak burada önemli olan verilerin yaşa göre sağlıklı grupla karşılaştırılması yani z skoru ile değerlendirme yapılmasıdır. Z skoru-2 altında olduğu durumda osteoporoz, - 1 altında olduğunda da osteopeniden söz edilir. Aksi halde t skoru ile yani genç erişkin sağlıklı grup ZKK'ye göre yapılan değerlendirmelerde hatalı osteoporoz yorumları yapılır. Kemik dansitometre ölçümünde farklı cihazlar kullanılmaktadır. Örneğin DEXA için Hologic, Norland, Lunar örnek olarak verilebilir. Bu nedenle tekrarlayan ölçümlerin aynı aletle yapılması veya değerlerin çevrilmesine yönelik formüllerden yararlanmak gerekir. Öte yandan kullanılan yöntem, etnik-ırksal özelliklere, cinsiyet, puberte, boy ve kemik yaşına göre düzeltmeler yapmak, sonuçların doğru yorumlanması için çok önemlidir (14).

Klinik kullanımda DEXA çok tercih edilen bir yöntemdir. Hızlı çekim, düşük radyasyon (göğüs grafisine göre 10 kat, okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az), kemik/yumuşak doku ayrımı - yaşsız vücut kitle ölçümü yapabilmeye özelliği, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunu ölçebilme özellikleri vardır. Ancak kemik şekil ve boyutundan kaynaklanan hatalar (saçılan X ışınları ile kemik gölgesinin ölçümü), kemik derinlik ölçümünün yapılamaması, alansal kemik mineral yoğunluğunun kısa çocuklarda olduğundan az, uzunlarda ise olduğundan çok ölçülmesi, standardizasyon konusunu bir kez daha gündeme getirmektedir. Hataları giderme amaçlı ön-arka ve lateral çekimler, matematiksel formüller ile volümetrik hesaplamalar, regresyon modelleri uygulamaya girmektedir. Hacimsel değerlendirmede kemik kalınlığı da göz önüne alındığından daha sağlıklı veri elde edilir. Ancak adolesan ve çocuklarda volümetrik değerlendirmeler yine de yaş ve boya bağlıdır. Son zamanlarda yapılan araştırmaların sonucunda 20 yaş altı DEXA kullanım rehberi bildirilmiştir (15). Buna göre

- Sadece yaş-cinsiyete göre oluşturulan z skorları ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmeli
- T skorları kullanılmamalı, sonuç raporunda yer almamalı
- Osteoporoz tanısı, sadece dansitometre ile konmamalı
- Z skoru < - 2 ise aşağıdaki tanımlamalar kullanılmalı:

- Kronolojik yaşa göre düşük kemik yoğunluğu
- Yaşa göre beklenenden düşük değer
- Ölçümde omurga ve total vücut ölçümü yeğlenmeli
- Kemik mineral yoğunluğu değeri çocuk ve adolesanda kırık olasılığını net tanımlayamayabilir, klinikte bu bilgi kullanılmalı
- Kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği için, raporda aşağıdaki kriterlere göre değerlendirmeler yer almalı
- Kemik boyutuna/Puberte derecesine/Kemik olgunluğuna/Vücut kompozisyonuna göre
- Tekrarlayan ölçümler; aynı cihaz-teknik ve bilgisayar programı ile yapılmalı.

Kaynaklar

1. National Osteoporosis Society 2006: www.nos.org.uk
2. Hofbauer LC, Schoppet M: Clinical implications of the osteoprotegerin / RANKL / RANK system for bone and vascular diseases. JAMA 2004 Jul 28;292:490-5.
3. Purroy J, Spurr NK. Molecular genetics of calcium sensing in bone cells. Human Molecular Genetics 2002; Vol 11: 2377-2384.
4. Welten DC, et al: Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. J Bone Miner Res. 1994;9:1089-96.
5. Specker B, Vukovich M: Evidence for an interaction between exercise and nutrition for improved bone health during growth. Med Sport Sci 2007;51:50-63.
6. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
7. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children and adolescents. Frank R Greer, Nancy F Krebs and Committee on Nutrition. Pediatrics 2006; 117 578-85.
8. Budek AZ, Hoppe C, Michaelsen KF, Bügel S, Molgaard C: Associations of total, dairy, and meat protein with markers for bone turnover in healthy, prepubertal boys. J Nutr 2007;137:930-4.
9. Masud F: Vitamin D levels for optimum bone health. Singapore Med J 2007; 48: 207-12.
10. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS: Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. Arch Dis Child 2007;92:373-4.
11. Hatun S, et al: Vitamin D deficiency in early infancy. J Nutr 2005;135:279-82.
12. Bachrach LK: Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. Endocr Pract. 2007;13:513-20.
13. McCormick RK: Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. Alternative Medicine Review Volume 12 Number 2, 2007.
14. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T : Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom 2006;9:84-90.
15. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 1026-32.