



T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SGA TANILI YENİDOĞANLARDA VASKÜLER VE VENTRİKÜLER
FONKSİYONLARIN İNCELENMESİ; KAN LİPİD VE TROİD HORMON
DÜZEYLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. HALİL BARIŞ İLETMİŞ

KÜTAHYA- 2020



T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SGA TANILI YENİDOĞANLARDA VASKÜLER VE VENTRİKÜLER
FONKSİYONLARIN İNCELENMESİ ; KAN LİPİD VE TROİD HORMON
DÜZEYLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HALİL BARIŞ İLETMİŞ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. RAHMİ ÖZDEMİR**

KÜTAHYA, NİSAN 2020

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada SGA tanılı yenidoğanların sistolik-diastolik kalp fonksiyonları renkli doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilip olası subklinik miyokardiyal disfonksiyonun saptanması ve yeni bir ekokardiyografik parametre olan aortik propagasyon velositesi ile bu bebeklerde yaşamın ilk ayında erken aterosklerozun araştırılması amaçlandı.

Metot: Çalışma, 48 SGA tanılı yenidoğan bebek ile 50 sağlıklı AGA tanılı kontrol yenidoğandan oluşturuldu. Tüm olguların kalp fonksiyonları M-mode ekokardiyografi ve renkli doku Doppler ekokardiyografi ile ölçüldükten sonra renkli M-mode ekokardiyografi ile aortik propagasyon velositesi ölçümü yapıldı. Kardiyak fonksiyon belirteçleri, aortik propagasyon velositesi ile SGA yenidoğanların lipit ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki anlamlı korelasyonlar kaydedildi.

Sonuçlar: M-mode ekokardiyografide aortik propagasyon velositesi SGA yenidoğanlarda kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ($p:0,048$). Konvansiyonel ekokardiyografi ile bakılan kardiyak fonksiyonlar çalışma ve kontrol grubunda aynıydı. Renkli doku Doppler ekokardiyografide SGA' lılarda transmitral ölçülen sistolik fonksiyon belirteci S_m anlamlı düşüktü ($p:0,009$). Diastolik fonksiyon göstergeleri olan E_m , E_m/A_m çalışma grubunda anlamlı olarak düşük iken (sırasıyla $p:0,008$, $p:0,001$) sol ventrikül global kalp fonksiyonlarını gösteren LV MPI ise daha yüksek saptandı ($p:0,04$). Yine çalışma grubunda aortik propagasyon velositesi ile kolesterol, LDL, LV MPI arasında anlamlı negatif korelasyon vardı.

Sonuç: SGA'lı bebeklerde subklinik miyokardiyal disfonksiyonu belirlemede nispeten yeni ve daha hassas olan renkli doku Doppler ekokardiyografi faydalı olabilir. Erken başlangıçlı aterosklerozu belirlemede araştırmalarında aortik propagasyon velositesi sedasyon gerektirmediğinden çocuklarda daha güvenli bir çalışma sağlar. Bu testin aortik sertliği saptamadaki güvenilirliği açısından çocuklarda daha büyük popülasyonlarla yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the systolic and diastolic cardiac functions in small-for-gestational-age (SGA) neonates to detect subclinical myocardial dysfunction using tissue Doppler echocardiography. Also, we aimed to investigate the presence of early atherosclerosis in this group of patients using a new echocardiographic parameter, namely aortic propagation velocity.

Method: Forty-eight SGA neonates and 50 healthy neonates were included into the study. The cardiac functions were evaluated using M-mode echocardiography and color tissue Doppler echocardiography in all. In addition, aortic propagation velocity was measured using color M-mode echocardiography. Significant correlations between cardiac function markers, aortic propagation velocity, and lipid and thyroid function tests of SGA neonates were recorded.

Results: Color M-mode echocardiography revealed that the aortic propagation velocity was lower in SGA neonates when compared to the control group (p: 0.048). Cardiac functions examined by conventional echocardiography were the same in the study and control groups. Color tissue Doppler echocardiography showed that the transmitrally measured systolic function marker (Sm) was significantly lower in SGA patients (p: 0.009). The diastolic function indicators (Em and Em/Am) were significantly lower in the study group (p: 0.008 and p: 0.001, respectively), whereas LVMPI showing the left ventricular global cardiac functions was found to be higher in the study group (p: 0.04). Furthermore, there was a significant negative correlation between aortic propagation velocity and cholesterol, LDL, and LVMPI in the study group.

Conclusion: The relatively new and more sensitive colored tissue Doppler echocardiography may be useful in determining the subclinical myocardial dysfunction in SGA neonates. Feasible without sedation in neonates, aortic propagation velocity may provide a safer and reliable tool for studies in children aiming to determine the early-onset atherosclerosis. However, further studies with larger populations in children are needed to assess the objectivity and reliability of this echocardiographic parameter in detecting aortic stiffness.

KISALTMALAR (Alfabetik dizilime göre)

- AGA:** Gestasyon haftasıyla uyumlu bebek
aIMT: Aortik intima media kalınlığı
Am: Geç diyastolik miyokardiyal hız
AVP: Aortik propagasyon velositesi
BNP: B tipi natriüretik peptik
cIMT: Karotis intima media kalınlığı
DDE: Doku Doppler ekokardiyografi
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
ET: Ejeksiyon zamanı
Em: Erken diyastolik miyokardiyal hız
FS: Fraksiyonel küçülme
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
IUBG: İntrauterin büyüme geriliği
IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
IVSd: İnterventriküler septum- diyastol kalınlığı
KMP: Kardiyomiyopati
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LV: Sol ventrikül
LVADd: Sol ventrikül arka duvar diyastol kalınlığı
LVADs: Sol ventrikül arka duvar sistol kalınlığı
LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVd: Diyastol sonu sol ventrikül kavitesi ölçümü
LVs: Sistol sonu sol ventrikül kavitesi ölçümü
MPI: Miyokard performans indexi
PDDD: Pulsed dalga doku Doppler
RDD: Renkli doku Doppler
RV: Sağ ventrikül
SD: Standart deviasyon

SGA: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebek

Sm: Peak sistolik miyokardiyal hız

TSH: Tiroid stimulan hormon



TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan, değerli zamanını hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr.Rahmi Özdemir'e,

Çocuk Alerji-immünoloji ve Çocuk Endokrin Polikliniğinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, yardımlarını, deneyimlerini ve bilgisini paylaşmaktan hiçbir zaman usanmayan değerli hocalarım Doç.Dr. Ahmet Türkeli ve Doç.Dr.Veysel Nijat Baş' a,

Çocuk hekimi olmanın onurunu hissettirip iyi bir hekim ve insan olma yolunda deneyimlerini aktararak bize örnek olan zor zamanlarda desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr.Yaşar Durmaz'a,

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimleriyle yetişmemize katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Birlikte çalıştığım Dr.Yasin Akkuş başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında ve her konuda desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle her zaman yanımda olan aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım annem, babam, kardeşim ve biricik eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KAPAK	1
ÖZET	3
İNGİLİZCE ÖZET	4
KISALTMALAR	5
TEŞEKKÜR YAZISI	7
İÇİNDEKİLER	8
1.GİRİŞ ve AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Fetal büyüme ve gelişme	11
2.2. SGA yenidoğanlar	12
2.3. Doku Doppler ekokardiyografi	16
2.4. Aortik sertlik ve aortik propagasyon velositesi	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.Çalışma popülasyonu	24
3.2.Standart ekokardiyografik inceleme	25
3.3.Renkli doku Doppler ekokardiyografi	26
3.4.Renkli M-mode ekokardiyografi ile aortik propagasyon velositesi ölçümü	27
3.5.İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	30
4.1.Genel veriler	30
4.2.Ekokardiyografik değerlendirmeler	32
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6.KAYNAKLAR	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebek, gebelik haftasına göre doğum ağırlığının ve/veya boyunun, belirlenmiş referans toplum verilerine göre 2 standard deviasyon (<2SD) altında kalması olarak tanımlanmaktadır (1). SGA sıklığının %5-7.5 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,3).

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı yenidoğan dönemi ve ileri yaşları da ilgilendiren artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. İntrauterin büyüme geriliği perinatal dönemde hipotermi, asfiksi, persistan pulmoner hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği hatta ölüme sebep olabilir (4). Erişkinlerde yapılan geriye dönük çalışmalar SGA öyküsü olanlarda gelişen insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı nedeniyle kardiyovasküler mortalitenin artışı göstermiştir (5-8). SGA' da düşük şiddette kronik bir inflamasyonun olduğunu öne süren görüşler nedeniyle erişkin dönemini ilgilendiren bu hastalıkların temelinin yenidoğan döneminden itibaren atıldığı ifade edilmektedir. Plasental yetmezlik ve hipokside öncelikli olarak kalp etkilendiğinden bunlara karşı oluşan adaptasyon mekanizmaları bu bebeklerin kardiyovasküler sisteminde çeşitli değişiklikler meydana getirir. Yapılan çalışmalarda SGA'lı fetüslerin ekokardiyografik muayenesinde sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozukluklar ve göbek kordon kanında B tipi natriüretikpeptit (BNP) seviyelerinde belirgin yükselmeler olduğu ortaya çıkmıştır (9-10).

Tütün kullanımı, sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme ve diyabet gibi birçok faktörün kalp krizi ve felç riskini arttırdığı bilinmektedir. Ancak tüm bu bilinen etiyolojiler hala erişkinlerdeki ateroskleroz

nedenlerinin sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Ateroskleroz riskine katkıda bulunabilecek, intrauterin düşük doğum ağırlığına neden olan prenatal birçok olası faktörden bahsedilmektedir. İntaruterin dönem gibi yaşamın çok erken evrelerindeki aterogenez ile ilişkili bu faktörler vasküler duvar üzerine doğrudan etkilidir(11,12).

Renkli doku Doppler görüntüleme sistolik ve diastolik miyokard fonksiyonlarını hastalığın çok erken döneminde, diğer bir deyişle henüz subklinik iken ölçülmesini sağlayan nispeten yeni bir ekokardiyografi tekniğidir (13).Arteriyel sertlik (arterial stiffness) aterosklerozun bir göstergesi olup arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Subklinik aterosklerozu tanımlamak için birçok parametre geliştirilmiş olsa da bugün için en çok kullanılan yöntem ultrasonografik olarak karotis arter veya aorta intimamedia kalınlığının değerlendirilmesidir (14,15). Ancak yenidoğan bebeklerde bu işlemler teknik olarak zahmetli olduğundan ve sedasyon gerektirdiğinden kısıtlı sayıda yapılmış çalışma mevcuttur.

Bu çalışmamızda SGA tanılı yenidoğanların sistolik-diastolik kalp fonksiyonları renkli doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilip subklinik olası miyokardiyal disfonksiyonun saptanması amaçlandı. Ayrıca literatür bilgilerimize göre daha önce çocukluk yaş grubunda hiç kullanılmamış basit ve non-invaziv yeni bir ekokardiyografik parametre olan aortik propagasyon velositesi ile SGA'lılarda yaşamın ilk ayında aterogenezis araştırıldı.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL BÜYÜME VE GELİŞME

Fetal büyüme; birbirini takip eden doku ve organ büyümesi, farklılaşma, gerekli moleküllerin anne tarafından plasental transfer ile genom tarafından yönlendirilen büyüme potansiyelince belirlenen matürasyonla karakterizedir. Dolayısıyla fetal büyüme genetik, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok değişkenin etkisi altındadır (16). Fetal büyüme ve gelişmede; uterus, plasenta ve fetüsün oluşturduğu fonksiyonel ünitenin normal bir denge içinde çalışması çok büyük öneme sahiptir. Fetal büyüme, fetüsün anatomik ölçülerinin haftasına uygun olarak değişimi olarak da tanımlanabilir. Buna göre büyüme başta gebelik haftası olmak üzere; biparietal çap, baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu gibi parametrelerle değerlendirilir. Gebeliğin ilk yarısında her fetüsün büyüme eğrisi genellikle aynıdır. Büyümedeki yavaşlama çoğunlukla ikinci yarıda ortaya çıkar (17). Fetal kilo alımı ikinci trimesterde sabit seyrederken, üçüncü trimesterde artar ve terme yakın tekrar azalır. Erken ve geç fetal büyüme 20. ve 38. gebelik haftaları arasında lineer seyir gösterir. Kilo alımının arttığı bu dönem, bebeğin doğum ağırlığının yaklaşık %85'inin tamamlandığı dönemdir. Terme yakın kilo alımındaki azalma ise, çoğunlukla plasental fonksiyonların sınırlayıcı etkisine bağlanmıştır (18).

2.2. SGA YENİDOĞANLAR

2.2.1 Tanımı:

- Term veya preterm bebekler için, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun toplum ortalamasının $< -2SD$ olması,
- Term veya preterm bebekler için gebelik haftasına göre doğum ağırlığının $< 10.$ persentil olması
- Term bebekler için; [gebelik haftası > 37 hafta (38-42. hafta)] doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması şeklinde tanımlanabilir.

Yukarıda belirtilen tanımlamaların hepsi SGA tanımı için kullanılmakla birlikte;

- “Gebelik haftası ve cinsiyete göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun, belirlenmiş referans toplum verilerine göre $-2SD$ (3.persentil) altında bulunması” tanımının kullanılması önerilmektedir (1).

İntrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve SGA farklı anlamları ifade eder. IUBG intrauterin yaşamdaki büyüme hızını tariflerken SGA doğumdaki hacimle ilgilidir. IUBG tanısı için gebelik süresince en az iki kez kontrolden geçmiş ve bu esnada büyümenin gebelik haftasına göre geri olduğunun gösterilmiş olması gerekmektedir. SGA’da gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun $-2SD$ altında olması gerekirken, IUBG’li olgularda böyle bir şart söz konusu değildir (2,3).

2.2.2. İnsidansı:

Toplum taramaları SGA sıklığının %5-7 arasında değiştiğini söylemektedir. Preterm bebekler bir kenara bırakılırsa term bebeklerde insidansın %2-2.5 olduğu bildirilmektedir (3).

Ülkemizde SGA doğum oranını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda %7,3 ile %14,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (19). Hacettepe Üniversitesi'nin 1980 yılında Ankara Doğumevi'nde yaptığı 1018 olguluk bir çalışmada SGA insidansı %8,9 olarak bulunurken, Hacettepe Üniversitesi Devamlı Bakım Ünitesi'nde takip edilen prematüre yenidoğanların %28'inin SGA olduğu saptanmıştır (20). Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada ise, Temmuz 1993–Nisan 1994 tarihleri arasında canlı olarak doğan yenidoğanlar değerlendirilmiş ve SGA insidansı %7,63 olarak bulunmuştur(21).

2.2.3 Nedenleri:

SGA nedenleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (5).

Maternal sebepler:

- Hipertansiyon, preeklampsi
- Şiddetli kronik enfeksiyonlar
- Hipoksi
- Kronik sistemik hastalık
 - Diyabet
 - Glomerülonefrit
 - Kollajen doku hastalıkları
 - Malignansi
- Uterus anomalileri
- Sigara kullanımı
- Alkol kullanımı
- İlaçlar (antikoagülan, antikonvülzan, antineoplastik)
- Narkotik kullanımı
- Düşük sosyoekonomik durum

Fetal sebepler:

- Yapısal kromozom anomalileri
- Otozomal monozomiler, trizomiler ve delesyonlar
- Metabolizma bozuklukları
- Viral, bakteriyel ya da paraziter enfeksiyonlar
- Kardiyovasküler bozukluklar
- Gastrointestinal bozukluklar
- Genitoüriner bozukluklar
- İskelet displazileri

Plasental sebepler:

- Plasenta anomalileri
- Kromozom anomalileri
- Enfarkt, fokal lezyon
- Anormal yerleşim (plasenta previa vb)
- Azalmış plasental kan akımı
- Plasentanın ayrılması (abruptio placentae)
- Plasental hemanjiom

2.2.4 SGA yenidoğan sorunları:

SGA yenidoğanlarda perinatal mortalite oranı normal yenidoğanlara göre daha fazladır. Bu bebekler %30-50 oranında intrapartum hipoksik stresle karşılaşır ve bunların neredeyse yarısı neonatal sorunlar yaşarlar (22).

- **Perinatal asfiksi ve/veya fetal distres:** Asfiksi, organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup; hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkapni ve asidoz ile karakterize olan bir klinikle kendisini gösterir. Görülme sıklığı %0,2-0,4 olarak bildirilmiştir. Perinatal asfiksi, bu olguların izleminde görülen problemlerin çoğundan sorumlu olarak görülmektedir (23,24). Ayrıca asfiksinin hipokalsemi, hipoglisemi ve mekonyum aspirasyonu gibi durumlarla olan birlikteliğinin zedelenmeyi daha da arttırdığı bildirilmiştir. Perinatal asfiksi sonucunda iskemik konjestif kalp yetmezliği, persistan pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir (25,26).
- **Hipoglisemi:** Yenidoğanlarda, hangi gestasyon yaşında olursa olsun hipoglisemi acil tedavi gerektirir. SGA yenidoğanlarda hipoglisemi görülme oranı AGA yenidoğanlardan 7 kat fazladır. Çünkü SGA yenidoğanlar glikojen depolarının, kas kitlelerinin ve yağ tabakalarının

az olması; bunun yanı sıra glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle AGA yenidoğanlara göre hipoglisemiye daha yatkındırlar. Hipoglisemi riski ilk 3 günde en fazladır ve intrauterin gelişme geriliğinin ağırlık derecesi arttıkça risk artar. Tüm bu sebeplerle SGA bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanarak sık aralıklarla kan şekeri takibi yapılmalı ve düzeyi 50 mg/dl'nin üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır (27).

- **Polistemi ve hiperviskozite:** Fetal hipoksi ve buna bağlı olarak gelişen eritropoetin yanıtı SGA yenidoğanlarda normalin üzerinde bir eritrosit yapımına yol açar. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan polisitemi ve hiperviskozite doku perfüzyonunun bozulmasına sebep olur. Solunum sıkıntısı, pletore, kalp yetmezliği değişik semptomlara yol açabilir. Hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak postnatal kardiyopulmoner ve metabolik adaptasyon süreci bozulur (28).
- **Hipokalsemi:** Perinatal asfiksi sonucunda, oluşan hücre hasarına bağlı açığa çıkan fosfata ve ortaya çıkan asidoza bağlı olarak gelişir. Bu yüzden özellikle asfiktik SGA bebeklerde hipokalsemi sıktır. Yenidoğanda hipokalsemi miyokard kontraktilitesini de etkilemektedir (29)
- **Hipotermiye eğilim:** SGA yenidoğanlarda ısı kaybı, ağırlıklarına oranla vücut yüzeylerinin fazla olması ve deri altı yağ dokularının az olması sebebiyle AGA yenidoğanlara göre daha fazladır. Ayrıca bu bebeklerde soğuk, stres, katekolamin eksikliği, hipoksi, hipoglisemi nedeniyle de ısı problemleri yaşanmaktadır(30).

- **Kardiyovasküler sorunlar:** SGA yenidoğan; kardiyak morfometride (örn. dilatesol atriyum), ventriküler fonksiyonda (örn. düşük kardiyak output, azalmış miyokardiyal relaksasyon), arteriyel sertlik ve azaltılmış distensibilitede değişiklikler gösterir. Kardiyak disfonksiyon subklinik olmasına ve sadece ileri ekokardiyografik tekniklerle ile tanımlanabilmesine rağmen, çocukluk çağı boyunca persiste edebilir(31).

2.3. DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI (DDE)

Günümüzde diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmada ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen bir tekniktir. Doku doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir. Konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar (13). Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif olarak değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan

akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (32,33).

Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

2.3.1. Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD): Örnek volüm, miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (35). Hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi PDDD’de önemlidir.

Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemesinde, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspit anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (36). Tipik PDDD kaydında, sistol

sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır (Sm). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır (Em ve Am) (Şekil 1). Bunlardan Em; erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. İzovolümik gevşemeyi takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından sonra kaydedilir. PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. Em sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. Am ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. Ad dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT): EKG'deki Q dalgasından doku doppler görüntülemesindeki Sm dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

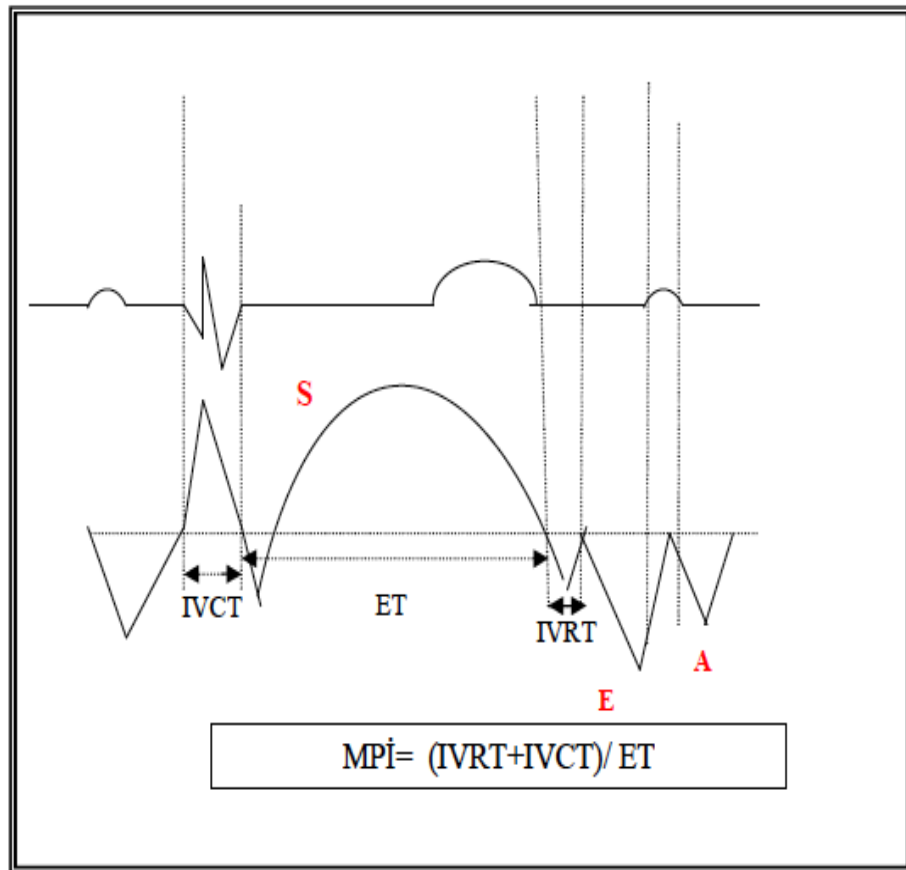
İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır.

Miyokard performans indeksi (MPI= Tei İndeksi): Sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kullanarak global olarak ventrikül performansını değerlendirir (Şekil 1).

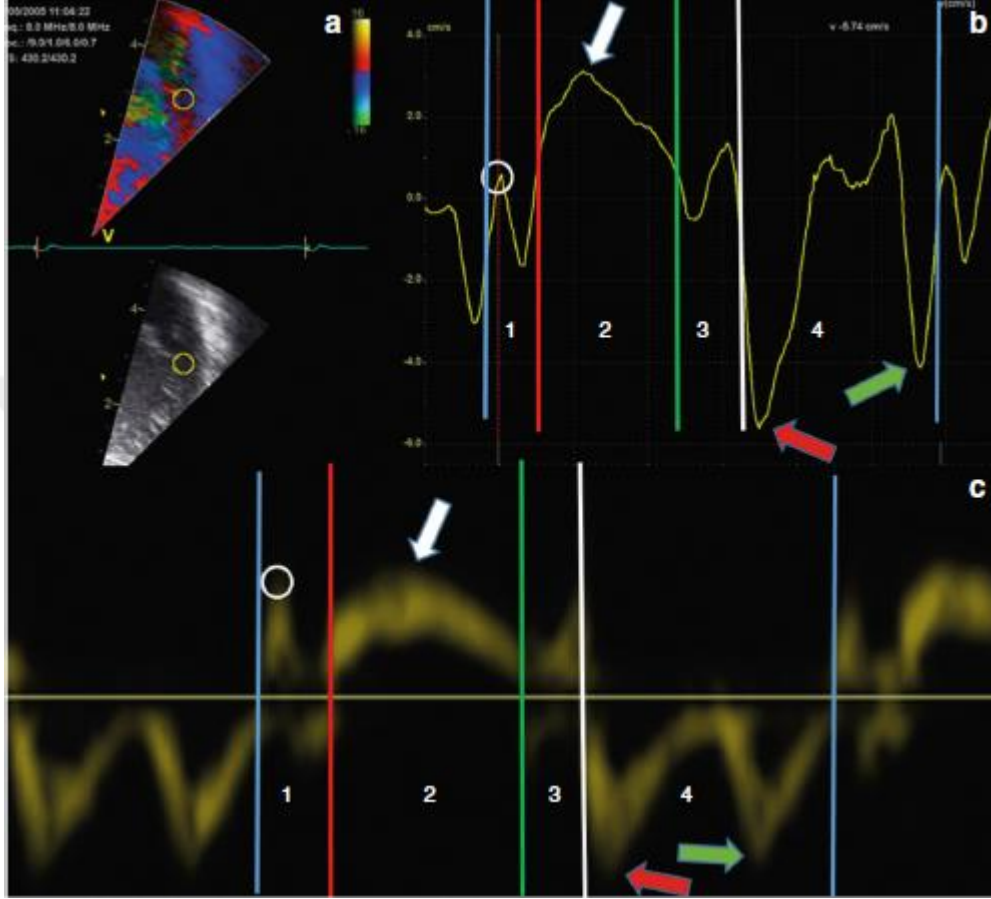
Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar, izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma oluşturur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır. Miyokard performans indeksi klinik uygulamalarda yeni kullanılmaya başlanmıştır. Dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (37,38).

2.3.2. Renkli Doku Doppler (RDD): Bu teknik ile miyokardın hareket hızları

renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de M-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (34). Sol lateral atrioventriküler bileşke için elde edilen miyokardiyal doku hızları ve ölçüm teknikleri Şekil 2' deki gibidir.



Şekil 1: Doku doppler ekokardiyografisinde saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü. S: Sistolik dalga, E: Erken diyastolik dalga, A: Geç diyastolik dalga, ET: Ejeksiyon zamanı, IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, MPİ: Miyokard performans indeksi.



Şekil 2. Yenidoğanda renkli doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerin cihazdan elde edilmesi.

Sarı daire:Lateral atrioventriküler plandan miyokardiyal hızları elde etmek için en uygun yerleşkedir.

Beyaz daire: Peak izovolümetrik kasılma hızı

Beyaz ok:Peak sistolik miyokardiyal hız (Sm)

Kırmızı ok: Erken diastolik miyokardiyal hız (Em)

Yeşil ok: Geç diastolik miyokardiyal hız (Am)

1: İzovolümetrik kasılma zamanı

2: Ejeksiyon fazı

3: İzovolümetrik gevşeme fazı

4: Sol ventrikül dolum fazı

Klinik kullanım alanları:

Doku Doppler ekokardiyografi, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır. DDE ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardial tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Özdemir ve arkadaşları (39) konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce renkli doku Doppler eko ile diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir.

Em dalgası ön yükten etkilenmez ve miyokardiyal gevşemenin güvenilir bir göstergesidir. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun bir parametredir. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için Em dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade, Em/Am oranına bakılması daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde Em/Am oranı daima 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte Em ve Em/Am'nin küçüldüğü, bölgesel İVRT'nin uzadığı gösterilmiştir (40). Lateral anulüste Em dalgasının hızı septumdan daha yüksektir. Bu da gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşiminden dolayı apikal bölgede Em dalgasının hızı düşüktür (41).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen Sm değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, kapak hastalığı ve hipertansif kalp

hastalığı bulunan hastalarda Sm değerleri düşük bulunmuştur. Restriktif kardiyomyopati ile konstriktif perikarditin ayırıcı tanısında DDE oldukça faydalı bulunmuştur. Transmitral akım örneği her iki hastalıkta da var olan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak benzer değişiklikler gösterir (42). Sol ventrikül hipertrofisinde diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, DDE ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinin ölüm, kardiyak arrest dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçları önceden haber verdiği hipertrofik KMP'li çocuklarda ülkemizden de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43).

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

2.4. AORTİK SERTLİK ve AORTİK PROPAGASYON VELOSİTESİ(APV)

Arteriyel sertlik; damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Bir cisim, oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa ‘elastik’ tir. Arter duvarı ‘viskoelastik’ tir yani elastik bir katı ve visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Arterlerin biyolojisinde mekanik stres basınç, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aradaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınç eğrinin eğimi elastisiteyi, tersi ise sertliği (stiffness) yansıtır. Elastisite ve sertlik kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları ‘kompliyans ve distensibilite’ dir.

Ateroskleroz arter duvarının kalınlığını ve sertliğini artırır ve bu nedenle arteriyel direncin artmasına neden olur. Arteriyel direncin artması, arteriyel lümen içindeki akımın yayılım hızının (flow propagation velocity) azalmasına neden olur (44). Aterosklerozun yeni bir ekokardiyografik indeksi olarak kullanıma giren APV, aortun distensibilitesini ölçmekte kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Renkli M-Mode eko’dan elde edilen APV’nin koroner arter hastalıklarında ve kronik sistemik enflamasyonda azaldığı gösterilmiştir. Birçok çalışma APV ve endotel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve karotis intima-media kalınlığı ile APV ilişkili bulunmuştur (45, 46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma popülasyonu

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde 02.05.2018-02.06.2019 tarihleri arasında doğan bebeklerden 20'si kız, 28'i erkek olan toplam 48 SGA yenidoğan çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise gestasyon yaşına uygun doğum tartıları 10.- 90. persentiller arasında olan ve üfürüm nedeniyle çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmiş ancak sağlıklı saptanan toplam 50 term AGA bebekten oluşturuldu.

Doğumsal kalp hastalığı, disritmi, ek doğumsal malformasyon, dismorfik sendrom, kromozomal anomali, evre III hipoksik iskemik ensefalopati, aktif enfeksiyon ve büyüme gelişme geriliğine neden olabilecek benzer bozuklukları bulunan yenidoğanlar ile, erken membran rüptürü, preeklampsi, maternal hipotiroidi, maternal kolojen doku hastalığı, gestasyonel diabetes dahil diyabet öyküsü olan annelerin bebekleri çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan yenidoğanların gestasyon yaşları son adet tarihine ve NewBallard skorlamasına göre belirlendi. Gebelik haftası ve cinsiyete göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun, belirlenmiş referans toplum verilerine göre -2SD altında bulunan yenidoğanlar SGA olarak kabul edildi (47).

Tüm bebeklerin doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı; elektronik teraziler kullanılarak, bebeğin üzerinde giysi ve bebek bezi olmadan ölçüldü. Boy uzunluğu; bebek sırtüstü yatar konumda ve çıplak olarak bir kişi bebeğin başını ölçüm aletinin sabit ucuna tam olarak değecek şekilde tutarken, diğer kişide bebeğin bacaklarını tam ekstansiyon durumuna getirip aletin hareketli

bölümü bebeğin ayak tabanına getirtilerek ölçüm yapıldı. Baş çevresi; kağıttan yapılmış esnek olmayan mezüra kullanılarak, arkada başın en çıkıntılı noktasından yanda pariyetal bölgeden ve önde glabellanın 1 parmak üzerinden geçilerek yapıldı. Tüm bebeklerin kan basınçları üst kollarına uygun boyuttaki manşon ile otomatik olarak monitör ile ölçülüp kaydedilirken sadece SGA olanların venöz kanları alınarak kan şekeri, lipit profili, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı.

Çalışmaya başlamadan önce üniversitemizin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı. Tüm bebeklerin aileleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra ebeveynlerinden izin alınıp onam formu imzalatıldı. Çalışma prospektif gözlemsel (tanımlayıcı) olarak yapıldı.

3.2. Standart ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik çalışmalar aynı pediatrik kardiyolog tarafından Philips Affiniti 50 (Philips Healthcare, Andover, Netherlands) eko cihazı ile S4-2 (3.4 MHz) prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sırt üstü yatar pozisyonda idi. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 10-15 dakika sürdü. Standart ekokardiyografik değerlendirme iki boyutlu (2-D), renkli akım Doppler ve M-mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (48).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin M-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (49). Ölçümler kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum(İVSd) ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (LVADd), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü parasternal uzun

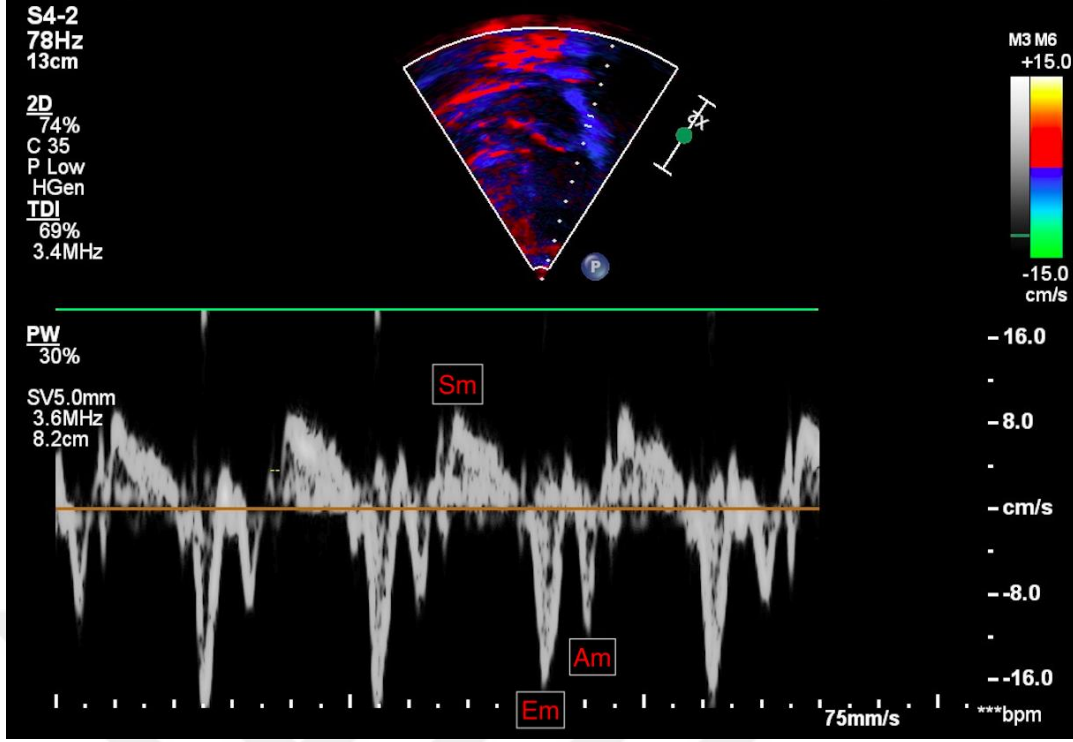
eksende aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) aşağıdaki formüllerle hesaplandı (50).

$$EF = \frac{LVd^3 - LVs^3}{LVd^3} \times 100$$

$$FS = \frac{LVs}{LVd} \times 100$$

3.3 Renkli doku Doppler ekokardiyografi

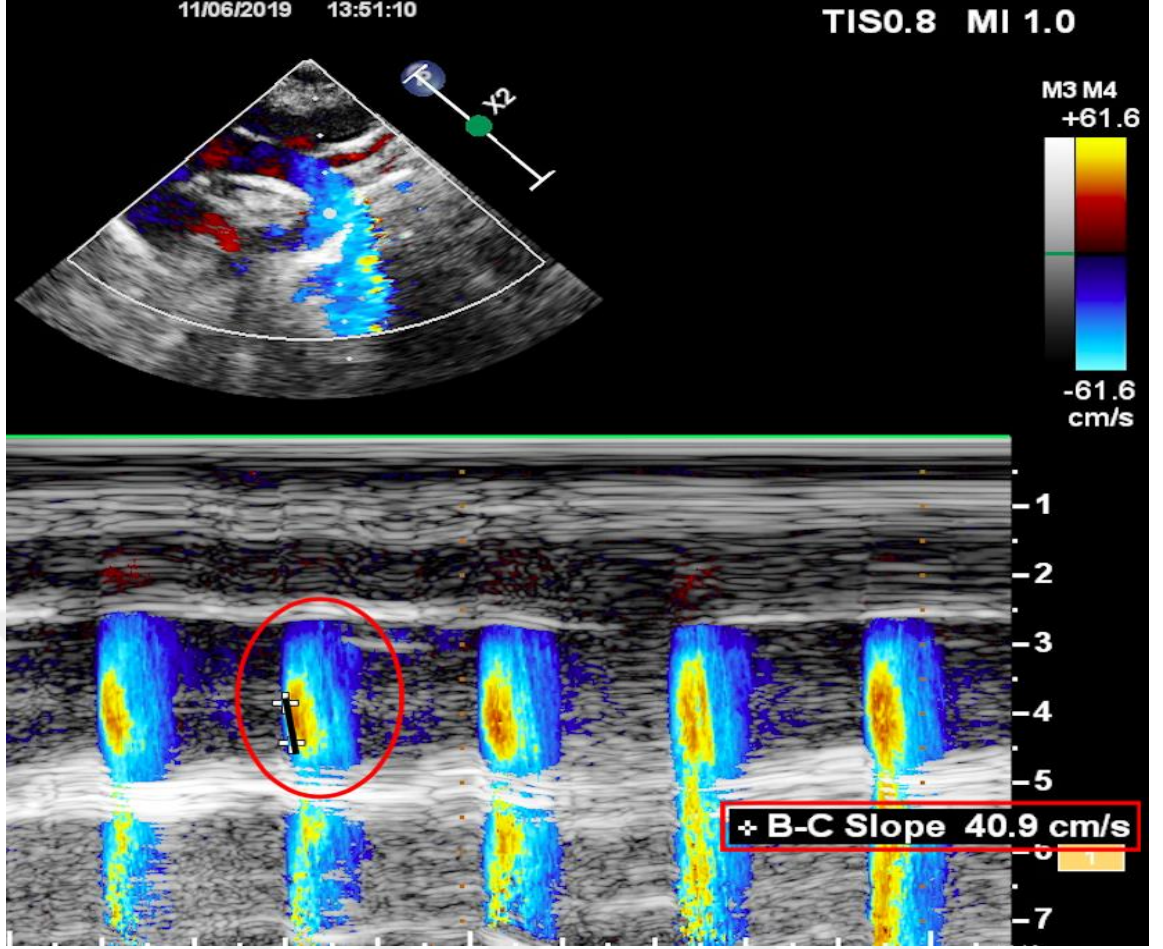
Doku doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı. Sol ventrikül arka duvarı ve sağ ventrikül ön duvarında atrioventriküler bileşkede iki miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulsed dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi. Doppler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olunmaya çalışıldı. Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız S_m , erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız E_m ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız A_m şeklinde kaydedildi (Şekil 3).



Şekil 3. Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annulusten elde edilen miyokardiyal hız örneği

3.4. Renkli M-mode ekokardiyografi ile aortik propagasyon velositesi ölçümü

Bebekler sırt üstü pozisyondayken baş arkaya hafif yönlendirilerek suprasternal görüntüleri elde edildi. Renkli Dopplerin Nyquist limiti 30-50 cm/sn, M-mod sweep hızı 200 mm/sn olacak şekilde inen aortadaki akımın yönüne paralel renkli M-mod Doppler kursorü kondu. Renkli akım bazal çizgisi Nyquist limitinin altında olacak şekilde ayarlandı. Merkezden geçen en yüksek hız jeti mavi olarak izlendi. Elde edilen ilk hızın (kırmızı-mavi) eğimi tarandı. Böylece aortik sertliğin bir göstergesi olan aortik propagasyon velositesi elde edildi (Şekil 4).



Şekil 4.SGA tanılı bir bebeğin renkli M-mode ekokardiyografı ile suprasternal pencereden aortik propagasyon velositesinin elde edilmesi

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences programı (version 15.0, Chicago, Illinois, United States of America) ile değerlendirildi. Tüm verilerin dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Varyans homojenliğini belirlemek için Levene testi yapıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler, dağılmayanlar için ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Parametrik testlerde grup karşılaştırmaları Student t-testi, normal dağılım

göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Student t-test ile değerlendirilen parametreler ortalama ve standart sapma şeklinde; Mann-Whitney U testi ile değerlendirilen parametreler ise ortanca (minimum-maksimum değer aralıkları) şeklinde belirtildi. Korelasyon analizlerinde parametrik veriler için Pearson ve non-parametrik veriler için ise Spearman testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ şeklinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

4.1. Genel veriler:

Çalışma grubunun gestasyonel yaşı 37 (28-41) hafta, kontrol grubunun ise 39 (37-41) hafta idi. SGA grubunda hastaların 20'si kız, 28'i erkek iken, AGA grubunun 26'sı kız, 34'ü erkek idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0.001$) cinsiyet açısından farklılık saptanmadı ($p: 0.12$). Her iki grupta da doğum şekli (normal spontan vaginal doğum/sezeryan) açısından anlamlı fark yoktu ($p:0.54$). Antropometrik ölçümlere bakıldığında SGA olan çalışma grubunda beklenildiği üzere ağırlık ve boy ölçümleri belirgin olarak kontrol grubundan daha küçüktü. Her iki grup arasında sistolik kan basınçları arasında farklılık yokken diastolik kan basıncı SGA olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p: 0.047$). Çalışma grubunun yapılan kan testlerinde glukoz, trigliserit, kolesterol, LDL, HDL, tiroid fonksiyon testleri genel olarak gestasyon haftasına göre normal sınırlardaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri

<i>Değişkenler</i>	<i>SGA (n:48)</i>	<i>AGA (n:50)</i>	<i>p</i>
Gestasyonel hafta *	37 (28-41)	39 (37-41)	<0.001
Doğum şekli (normal/sezeryan)	10/38	22/28	0.12
Erkek/Kız	28/20	34/26	0.54
Boy, <i>cm</i> *	45 (37-49)	52(46-59)	<0.001
Ağırlık, <i>gr</i> *	2200 (1220-3110)	3400 (2400-4500)	<0.001
Sistolik kan basıncı, <i>mmHg</i>	65.9±8,4	63.1±6	0.051
Diastolik kan basıncı, <i>mmHg</i>	39.1±9.8	35.8±5.9	0.047
Trigliserit, <i>mg/dL</i>	119.7 ± 61		
Total kolesterol, <i>mg/dL</i>	86.4±38.5		
LDL, <i>mg/dL</i>	36.5±26.9		
HDL, <i>mg/dL</i>	29.5±11.6		
TSH	7.9 (0.48-28)		
Serbest T4	1.63 (0.82-2.76)		
Glukoz	79.7±29.5		

* Sayısal veriler normal dağılıma uymadığından“ortanca (minimum-maksimum)” şeklinde verildi.

Normal dağılıma uyan diğer veriler ise “ortalama ± SD” şeklinde verildi.

4.2. Ekokardiyografik Değerlendirmeler:

4.2.1. Standart Ekokardiyografik İnceleme

M-mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede; SGA bebeklerde sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları (LVEDd ve LVEDs) sırasıyla 1.96 (1.2-2.7) cm ve 1.30 (0.8-2) cm olarak bulundu. AGA bebeklerde ise; LVEDd, LVEDs sırasıyla 1.84 (1.2-2.6) cm, 1.24 (0.7-1.9) cm idi. Her iki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı. Sistolik fonksiyonları değerlendiren ejeksiyon fraksiyonu (EF, %) ve kısalma fraksiyonu (FS, %) alışma grubunda sırasıyla 65.6 ± 5.5 , 37.6 ± 4.9 saptandı. Kontrol grubunda ise EF (%) ve FS (%) sırasıyla 68 ± 5.1 , 39 ± 4.4 idi. Gruplar arasında bu parametreler açısından da yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2).

Renkli M-mode ekokardiyografik çalışma ile elde edilen ve aortik sertlik (aortic stiffness) belirteci olarak kullanılan aortik propagasyon velositesi SGA bebeklerde 53 (28-108) cm/sn saptanırken AGA bebeklerde 68 (32-109) cm/sn idi. Ve İstatistiksel olarak SGA bebeklerde anlamlı olarak daha dūřüktü (p: 0.043) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

<i>Değişkenler</i>	<i>SGA (n:48)</i>	<i>AGA (n:50)</i>	<i>p</i>
Fraksiyonel kısalma (%)	37.6± 4.9	39± 4.4	0.15
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65.6± 5.5	68± 5.1	0.11
LVEDd (cm)*	1.96 (1.2-2.7)	1.84 (1.2-2.6)	0.13
LVESd (cm)*	1.30 (0.8-2)	1.24 (0.7-1.9)	0.22
Aortik propagasyon velositesi (cm/sn)*	53 (28-108)	68 (32-109)	0.043

LVEDd: Sol ventrikül diastol sonu çap

LVESd: Sol ventrikül sistol sonu çap

* Sayısal veriler normal dağılıma uymadığından “ortanca (minimum-maksimum)” şeklinde verildi.

Normal dağılıma uyan diğer veriler ise “ortalama ± SD” şeklinde verildi.

4.2.2. Renkli Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek üzere triküspit annulusa yerleştirilen pulse dalga Doppler ile elde edilen peak sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diastolik miyokardiyal hız (Em), geç diastolik miyokardiyal hız (Am) ve Em/Am oranı açısından her iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Yine sağ ventrikül global fonksiyonunu gösteren miyokardiyal performans indeksi (MPI) açısından SGA ve AGA bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Sol ventrikülde mitral annulusa yerleştirilen pulse doku Doppler ile elde edilen miyokard hızlarına bakıldığında çalışma grubunda peak sistolik miyokardiyal hız (Sm) 0.10 (0.08-0.14) m/sn iken kontrol grubunda 0.11 (0.07-0.15) m/sn saptandı ve istatistiksel olarak çalışma grubunda anlamlı düşüktü ($p: 0.009$). Diastolik fonksiyonu değerlendirmek amacıyla bakılan erken diastolik miyokardiyal hız (Em) çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (SGA Em: 0.15±0.29 m/sn, AGA Em:

0.17±0.03 m/sn, p: 0.008). Geç diastolik miyokardiyal hız ise çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (SGA Am: 0.11±0.03 m/sn, AGA Am: 0.10±0.02 m/sn , p:0.02). Global ventrikül fonksiyonu açısından bakılan sol ventrikül miyokard performans indeksi çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (SGA LVMPİ: 40.6±7.2 , AGA LVMPİ: 37.9±5.8 , p: 0.04) (Tablo 3).

4.2.3 Korelasyon

Çalışma grubunda ekokardiyografi parametreleri ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında; APV ile trigliserit, LDL düzeyleri, LVMPİ arasında negatif korelasyon saptandı (Şekil 5). Aynı şekilde gestasyon haftasıyla lipit düzeyleri, LVMPİ ve mitral geç diastolik miyokardiyal hız arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo 4).

LVMPİ ile TSH ve sistolik kan basıncı arasında korelasyon saptanmazken mitral geç miyokardiyal hız ile TSH ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun renkli doku Doppler ekokardiyografi ölçümleri

	<i>SGA (n:48)</i>	<i>AGA (n:50)</i>	<i>P</i>
<i>Mitral annulus</i>			
Sm (m/sn)*	0.10 (0.08-0.14)	0.11 (0.07-0.15)	0.009
Em (m/sn)	0.15±0.29	0.17±0.03	0.008
Am (m/sn)	0.11± 0.03	0.10± 0.02	0.02
Em/Am	1.39±0.38	1.72±0.49	0.001
LV MPI (%)	40.6±7.2	37.9±5.8	0.04
<i>Triküspit annulus</i>			
Sm (m/sn)*	0.12 (0.09-0.16)	0.13 (0.09-0.17)	0.22
Em (m/sn)	0.14±0.02	0.14±0.03	0.71
Am (m/sn)*	0.13 (0.06-0.23)	0.12 (0.08-0.23)	0.16
Em/Am	1.13±0.38	1.15±0.34	0.75
RV MPI (%)	46.7±7.6	44.2±6.8	0.11

Am: Geç diastolik miyokardiyal hız

Em: Erken diastolik miyokardiyal hız

Sm: Sistolikmiyokardiyal hız

LV: Sol ventrikül

RV: Sağ ventrikül

MPI: Miyokard performans indeksi

* Sayısal veriler normal dağılıma uymadığından; ortalama (minimum-maksimum) şeklinde verildi.

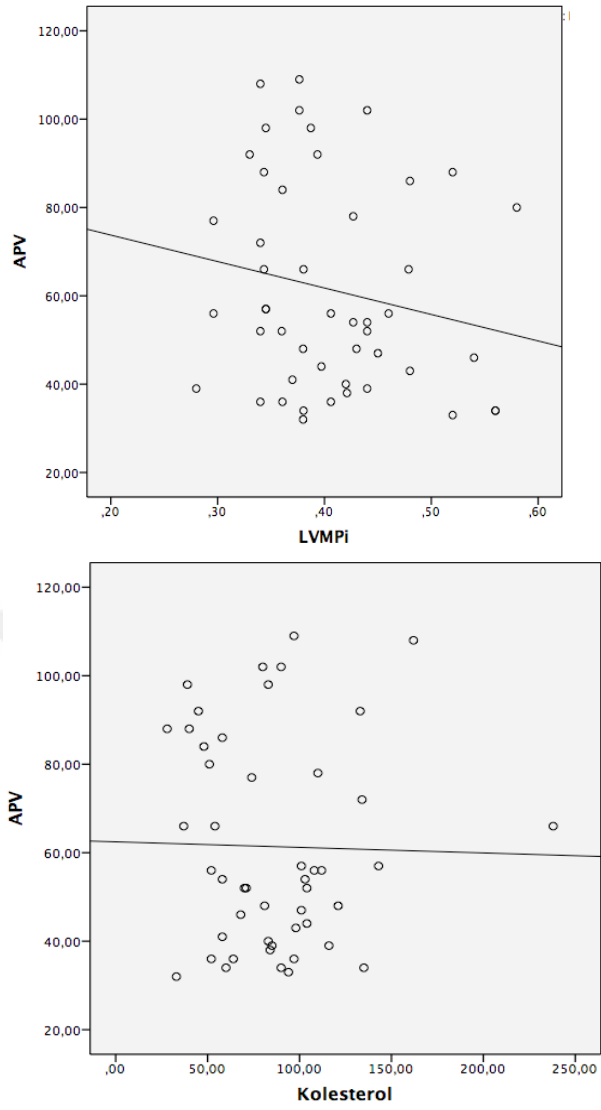
Normal dağılıma uyan diğer veriler ise ortalama ± SD şeklinde verildi.

Tablo 4. SGA bebeklerde renkli doku Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografi bulgularını etkileyen faktörler

		<i>LDL</i>	<i>Total kolesterol</i>	<i>Mitral Am</i>	<i>LVMPI</i>
<i>Gestasyon haftası</i>	<i>R</i>	-0.334	-0.303	-0.320	-0.231
	<i>P</i>	0.02	0.03	0.02	0.11
<i>Aortik propagasyon velositesi</i>	<i>R</i>	-0.271	-0.288	-0.214	-0.290
	<i>P</i>	0.04	0.03	0.05	0.01
<i>TSH</i>	<i>R</i>	0.13	0.17	0.311	0.03
	<i>P</i>	0.37	0.23	0.03	0.8
<i>Sistolik kan basıncı</i>	<i>R</i>	0.05	0.06	0.337	0.07
	<i>P</i>	0.71	0.73	0.01	0.78

Mitral Am: Sol ventrikül geç diastolik miyokardiyal hız

LVMPI: Sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi



Şekil 5. Aortik propagasyon velositesi (APV) ile sol ventrikül miyokard performansı ve kolesterol düzeyi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen temel çıkarımlar şu şekildedir; SGA yenidoğanlarda sağ ventrikül fonksiyonları değişmezken, kullanılan standart ekokardiyografik yöntemlerle sol ventrikül işlevleri normal saptanmasına karşın daha hassas bir yöntem olan renkli doku Doppler ile sol ventriküler disfonksiyon izlendi. SGA bebeklerde aortik sertlik AGA bebeklere göre daha fazla saptandı. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma aortik sertliği belirlemede aortik propagasyon velositesini yenidoğanlarda tanımlayan Türkçe ve İngilizce literatürdeki ilk çalışmadır.

SGA yani gebelik haftasına göre düşük ağırlıkta doğmak yenidoğan dönemini ilgilendiren artmış morbiditenin ötesinde uzun dönemde ortaya çıkan metabolik, endokrinolojik, kardiyovasküler sorunlar nedeniyle de önem kazanmaktadır. Erişkin hayatta gözlenen insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon dolayısı ile kardiyovasküler mortalitenin artışının SGA ile birlikteliği uzun zamandır bilinmekteydi (51). Erişkin dönemini ilgilendiren bu değişikliklerin temelinin çocukluk hatta yenidoğan döneminden itibaren atıldığı ifade edilmesine karşın kalıcı olan kardiyovasküler ve metabolik değişikliklerin başlama zamanı konusundaki bilgiler halen belirsizliğini korumaktadır. Kardiyovasküler değişikliklerin erken saptanması ortaya çıkacak komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Alınabilecek önlemlerle hastalıkların ortaya çıkmasını engellemeyi hedef alan modern tıpta, SGA'lı çocukların doğumdan sonraki izlemleri ve izlemlerinde hangi göstergelerle takip edileceğine dair fikir birliği oluşturulmaya çalışılmaktadır. SGA olarak doğanların yetişkin dönemde tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklara daha sık yakalandığını ilk olarak Barker ve ark. bildirdikleri 1993 yılından günümüze kadar bu konuda çok sayıda epidemiyolojik ve

deneysel çalışmalar yapılmıştır (52,53). SGA doğanların genç yetişkin ve çocukluk çağındaki durumları ile ilgili yapılan çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Meas ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada SGA olarak doğan 734 olguyu 22 ve 30 yaşlarında değerlendirmişler; insülin rezistansı ve metabolik sendromun normal kiloda doğanlara göre daha sık görüldüğünü; sistolik kan basıncının da kontrol grubuna göre daha yüksek ölçüldüğünü bildirmişler. Fetal dönemden itibaren bu değişikliklerin gelişmiş olabileceği çıkarımında bulunmuşlar (54). Bizim olgularımızda SGA bebeklerde AGA olanlara oranla sistolik kan basıncının yüksek olması bu çıkarımı desteklemektedir.

SGA olanların kalplerinde fonksiyon bozukluğunun yanı sıra yapısal olarak da birçok değişiklik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İntrauterin dönemde kronik hipoksi ve yetersiz beslenmenin etkisi altında bulunan fetüsün plasental vasküler direnci artar ve böylece fetal kalp, basınç ve hacim yüklenmesi ile karşı karşıya kalır ve sonuç olarak kardiyak anormallikler meydana gelir. Gelişmekte olan miyokart liflerindeki duvar stresinin lokalize olarak artması sonucunda kompensatuar bir yanıt olarak kardiyak yeniden yapılanma tetiklenebilir (55,56). Tintu ve ark.'nın yakın zamanda bildirdikleri hipoksiye maruz bırakılmış civciv embriyolarında yaptıkları çok merkezli çalışmalarında sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül duvar kalınlığında azalma, apoptoziste artış ve kardiyak sarkomerik proteinler miyozin ağır zinciri ve titin içeriğinde düşüş izlendiğini; moleküler seviyedeki incelemede glikojen birikiminde artış, atriyal natriüretik faktör gen indüksiyonu ve kollagen içeriğinde çoğalma ve kardiyak miyozitlerinde % 9 civarında bir azalma görüldüğünü göstermişler. Böylece sol ventrikül dilatasyonu ile kardiyomiyopatiye ek olarak artmış vasküler endotelial büyüme faktörünün eşlik ettiğini ifade etmişlerdir (57). SGA'nın intrapartum sebepleri arasında gösterilen hipoksiye maruz

bırakılmış fare fetüsleri incelendiği bir çalışmada hipoksi-inducible transcription factor-1 hedef genlerinde uyarılma, damar endoteli büyüme faktörü, eritropoietin, insülin-like faktör bağlayıcı protein-1 seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiş ve önceki deneysel çalışmalara benzer bir şekilde ventriküllerde dilatasyon, miyokardiyal hipoplazi, ventrikül kaslarında incelme ve ventriküler dokuda % 50 kayıp olduğu bildirilmiş (58). Crispi ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında SGA olarak doğan çocukların normal kiloda doğan çocuklara göre sol ventrikül longitudinal çapının kısa, transfer çapının uzun ve bunların birbirine oranından hesap edilen sferisite indeksinin de düşük olduğunu; septum ile arka duvar kalınlıkları açısından ise SGA grup ile kontrol grubu arasında fark olmadığını ve sonuç olarak kardiyak yeniden yapılanma ve longitudinal fonksiyon bozukluğunun çocukluk çağında da gelişme geriliğinin şiddeti ile doğrusal bağlantılı olarak devam ettiğini bildirmişlerdir (59). Altın ve ark'ın 2013 yılında 30 SGA bebek ile yaptıkları çalışmada 3. gün yapılan standart ekokardiyografide interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığını prematüre AGA ve term AGA gruplarına göre daha düşük saptamışlar. Ancak 3. ay ve 6. ay kontrollerinde ise aynı parametrelerde bu kez farklılık saptamamışlar (60). Bizim çalışmamızda ilk 1 ay içinde yapılan standart ekokardiyografide sol ventrikül duvar kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısaltmada farklılık saptanmadı. Çalışmamızda olguların hiçbiri yaşamın ilk 3 günü içerisinde değerlendirilmemiş olup daha çok ilk ayın sonunda ekokardiyografi yapılmıştı. Sonuçlarımızdaki farklılık bir önceki çalışmadaki değerlendirmenin çok erken dönemde yapılmasıyla ilişkili olabilir.

Miyokarddan yansıyan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokart hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanan renkli doku Doppler incelemesi miyokardın hem global hemde segmental sistolik ve

diyastolik fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirilebilir. Subklinik kardiyak disfonksiyonun saptanmasında doku Doppler tekniğinin geleneksel Doppler'den daha fazla duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografinin aksine yüksek kalp hızı, artmış ön yük ve ard yük koşullarından etkilenmemektedir. Peak sistolik miyokardiyal hızın (Sm) kalp kası hareketini doğrudan yansıtmaya gibi bir avantajı mevcuttur (13, 61). Antenatal dönem ve perinatal dönemde hipoksi ve asidoza maruz kalan bebeklerde çoklu organ yetmezliği gelişebilir (62). Kalp, plasental yetmezliğe ve hipoksiye adaptasyon mekanizmalarının merkezindeki organ olması nedeniyle sıklıkla bu durumdan etkilenebilir; sonuç olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve kardiyak debide azalma meydana gelebilir. Asfiktik doğan bebeklerin alındığı bir çalışmada doğumdan sonraki 3. günde mitral annuler Sm ölçümünün asfiktik olmayan kontrol grubundaki bebeklerden düşük olduğu gösterilmiş (63). İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerin fetal hayatta hipoksiye maruz kaldığı bilinmektedir. Ayrıca kalp fonksiyon bozukluğunun iyi bir göstergesi olan B tipi natriüretik peptid seviyelerinin intrauterin büyüme geriliği fetüslerin kordon kanında ve doğum sonrasındaki ilk günde yükselmiş olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiş (10,59,64). Literatürle uyumlu olarak SGA olgularımızda transmitral ölçülen Sm değerleri AGA bebeklere göre anlamlı olarak düşüktü. Fakat sistolik fonksiyonu gösteren fraksiyonel kısalma değeri ise normaldi. Fraksiyonel kısalma daha çok miyokardın radial yönelimli liflerinden etkilenirken doku Doppler Sm değeri ise longitudinal lifleri yansıtmaktadır. Miyokardiyal longitudinal liflerin radial liflere oranla hipoksiye çok daha duyarlı oldukları bilindiğinden (68) olgularımızdaki kısalma fraksiyonun bu nedenle etkilenmemiş olabileceği kanısındayız.

Kalbin diastolik fonksiyonu, miyokardın normal lif mimarisinin ürettiği

ventrikül şekline ve torsiyona bağlıdır. İntrauterin büyüme geriliğinde kardiyak sarkomerik proteinlerde azalma ve bunun yerine adaptif glikojen, kollajen birikimindeki artış, miyokardiyal hücre kaybı, miyokardiyal liflerde hipoplazi ve ileri evrelerde miyokardiyal interstisyel fibroz oluşumu gelişebilir. Bu nedenle miyokardiyal gevşeme hızında azalma ve kompliyansın bozulmasıyla diastolik disfonksiyon gelişir (57,65). Özellikle preterm SGA’larda diastolik fonksiyon bozukluğu Harada ve ark.’nın vurguladığı bir konudur (66). Em ve Em/Am oranı ventriküllerin diastol sonu dolumu hakkında bilgi verir. Birçok çalışmada diastolik disfonksiyonda bu parametrelerin azaldığı ifade edilmektedir. Gürses ve ark.’nın 2013 yılında 20 SGA ve 20 AGA yenidoğanı karşılaştırdıkları çalışmalarında SGA yenidoğanlarda Em değeri ile Em/Am oranını düşük saptamışlar (67). Çalışmamızda olgularımızın bu verileri literatüre benzer şekilde anlamlı olarak düşük saptandı.

Miyokard performans indeksi (MPİ), dünya çapında kalp fonksiyonlarını diğer bir deyişle sistolik ve diastolik fonksiyonları birlikte gösterebilen bir parametredir. M-Mode ve renkli doku Doppler yöntemleriyle MPİ ölçümü yapılabilmektedir (69). Ön yük değişikliklerinden etkilenmemesi ve çevre dokulardan çok fazla etkilenmediği için optimal olmayan görüntülerde bile sinyallerin iyi bir şekilde alınabilmesi gibi nedenlerle doku Doppler incelemesi diğer yöntemlerden daha avantajlı görülmektedir. Chen Q ve ark. 225 sağlıklı fetüsü 18-42. gestasyonel haftalarda değerlendirdikleri çalışmalarında gestasyonel hafta arttıkça sol ve sağ ventrikül doku Doppler MPİ değerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (70). Buna benzer şekilde çalışma grubumuzun gestasyonel yaşıyla sol ventrikül MPİ değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Comas ve ark. intrauterin büyüme geriliği ve AGA fetüs ile yaptıkları bir çalışmalarında İUGG bulunan grubun sol-sağ ventrikül doku Doppler MPİ değerlerinin AGA gruba göre yüksek olduğunu

bildirmişler (71). Bu çalışma bir fetal değerlendirme olmakla beraber sol ventriküler MPI değerleri açısından çalışmamızla benzer bulgulara sahiptir.

Çalışmamızda literatürdeki çok sayıda çalışmadan (60,67,70,71) farklı olarak SGA yenidoğanlarda sağ ventrikül bölgesel doku Doppler bulguları ile global fonksiyonları gösteren MPI değerleri kontrol grubunun değerleri ile aynıydı. Her iki ventrikül arasındaki bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmese de sağ ve sol ventrikülün uzun aksı boyunca miyokardiyal kompliyansındaki farklılıklar ve intrauterin dönemde baskın olan sağ ventrikülün kazandığı yüksek kondüsyon nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ölüm ve erken morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. İlk Barker ve ark. tarafından önerilen "Erişkin hastalığın fetal kökeni" hipotezi kardiyovasküler hastalıkların yaşamın erken dönemlerinden köken aldığını savunmaktadır (72). İntrauterin büyüme geriliği olanların aort ve diğer büyük arterlerinde de yeniden yapılanmaya bağlı değişiklikler olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (73). Bu çalışmalarda SGA bebeklerin aortalarında konnektif doku büyüme faktörü salınımında artış olduğu (74), henüz yenidoğan döneminde aortik intima media kalınlığının (75) normal kiloda doğan bebeklere göre artmış olduğu ifade edilmiş (59). Aorta ve büyük arterlerdeki elastin miktarında azalma nedeniyle damarların kompliyansında azalma olduğu ve bunun da hipertansiyon ile sol ventrikül hipertrofisine sebep olduğu bildirilmiş (73). Son dönemlerde SGA yenidoğanlarda yapılan erken ateroskleroz araştırmalarının tamamı karotis ve/veya abdominal aorta intima media kalınlığı ölçüm tekniği ile yapılmıştır. wBu tekniğin sedasyon gerektirmesi ve standart ekokardiyografide kullanılan probtan farklı bir prob ile yapılması işlemin en büyük kısıtlılığıdır. Bizim çalışmamızda aortik kompliyans değişiklikleri daha basit ve yeni bir parametre olan

aortik propagasyon velositesi çalışılarak yapıldı. Bu kantitatif ölçüm tekniği literatür bilgilerimize göre yenidoğanlarda ilk kez bizim tarafımızdan kullanıldı. Çalışmamızda SGA yenidoğanlarda aortik propagasyon velositesi AGA bebeklere göre daha düşük bulunarak aortik sertliğin SGA'lılarda daha fazla olduğu saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamızda SGA yenidoğanların konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle kalp fonksiyonları normal saptandı. Ancak aynı bebeklerin daha hassas ve nispeten yeni bir metot olan renkli doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen sistolik ve diastolik fonksiyonları AGA bebeklere kıyasla bozuk saptandı. Erken başlangıçlı ateroskleroz araştırmalarında aortik propagasyon velositesi ile bakılan aortik elastisite sonuçlarımız literatürde diğer metotlarla bakılan testlere (cIMT/aIMT) benzerdi. Aortik propagasyon velositesi sedasyon gerektirmediğinden çocuklarda daha güvenli bir çalışma sağlar. Bu testin aortik sertliği saptamadaki güvenilirliği için çocuklarda daha büyük popülasyonlarla yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lee PA, Steven D, Anita C, et al. International smallfor gestational age advisory board consensus development conference statement. Management of short children born small for gestational age. Pediatrics. 2003; 111, 1253-1261.
2. Bereket A, Büyükgebiz A, Özkan B, ve ark. Gestasyon yaşına göre küçük doğan bebeklerde (SGA) tanı ve tedavi önerileri. Endokrinolojide Yönelişler. 2007; 16, 193-196.
3. Rapaport R. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. Growth Hormone and IGF Research. 2004; 14, 3-6.
4. Kady SM, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 397-410.
5. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). Clinica Chimica Acta. 2006; 364, 113-123.
6. Dunger D, Ong K. Endocrine and metabolic consequences of intrauterine growth retardation. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005; 34, 597-615.
7. Levy Marchal C, Jaquet D. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. Pediatric Diabetes. 2004; 5, 147-153.
8. Gluckman P, Hanson M. The consequences of being born small - an adaptive perspective. Horm Res. 2006; 65(suppl 3), 5-14.
9. Regnault TRH, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe

- fetalgrowthrestriction. *Placenta* 2007;28:714–23.
10. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pellers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:254.e1–8.
 11. Libby P. The pathogenesis, prevention and treatment of atherosclerosis: In Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York: McGrawHill. 2008; 235; 1501-9.
 12. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-7.
 13. Naqvi TZ. Recent advances in echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 89–96.
 14. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, Yikilmaz A. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res* 2006; 65: 269-75.
 15. Hondappanavar A, Sodhi KS, Dutta S, Saxena AK, Khandelwal N. Quantitative ultrasound measurement of intima-media thickness of abdominal aorta and common carotid arteries in normal term newborns. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 364-9.
 16. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Fetal Büyüme Bozuklukları. In: *Williams Doğum Bilgisi Cilt 1*. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29:

744-764.

17. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. Textbook of Neonatology. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992;317.
18. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book 1992;149
19. Özalp İ, Erdem G, Ciliv G et al. The incidence of fetal malnutrition in Turkey. Turk J Pediatr 1981; 23(2):75-83.
20. Erdem G. İntrauterin gelişme geriliği. Katkı 1983; 4(10):964.
21. Çıray FC. Fetal Malnütrisyonun Klinik Skorlaması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Çocuk Kliniği. İstanbul: 1997.
22. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatr Cilt 1: Yenidoğan Hastalıkları. İntrauterin büyüme geriliği. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 7(4): 338- 340.
23. Fisher DA. Intrauterine growth retardation: Endocrine and receptor aspects. Perinat Clin 1984; 8:37-41.
24. Commey JO, Fitzhardinge PM. Handicap in the preterm small for gestational age infant. J Pediatr 1979; 94: 779-86.
25. Tenovuo A. Neonatal complications in small for gestational age neonates. J Perinat Med 1988; 16:197-203
26. Silverman HS, Ninomiya M, Blank PS, et al. A

- cellular mechanism for impaired posthypoxic relaxation in isolated cardiac myocytes. Altered myofibril relaxation kinetics at reoxygenation. *Circ Res* 1991; 69: 196–208.
27. Traill, Z. Squier, M. Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: 145-147.
28. Rivers RP. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 449-56.
29. Maruyama H, Amari S, Fujinaga H, Fujino S, Nagasawa J, Wada Y, Tsukamoto K, Ito Y. Bone fracture in severe small-for-gestational-age, extremely low birth weight infants: A single-center analysis. *Early Hum Dev.* 2017;106-107:75-78. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.02.004.
30. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14;10:67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070. eCollection 2016.
31. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac Function and Arterial Biophysical Properties in Small for Gestational Age Infants: Postnatal Manifestations of Fetal Programming. *J Pediatr.* 2013;163:1296-300.
32. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101:170-184.
33. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-1152.

34. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-654.
35. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-59
36. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609-614
37. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-664
38. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue Doppler myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:262-269
39. Özdemir R , Korkmaz HA, Küçük M, Karadeniz C, Meşe T, Özkan B. Assessment of early atherosclerosis and left ventricular dysfunction in children with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2017;86(4):473-479. doi: 10.1111/cen.13275
40. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TR, Fox KA, McDicken WN, Sutherland GR. Age-related transmural peak mean velocity and peak velocity gradient by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996;17:940-950
41. Isaza K: What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-899
42. Butz T, Piper C, Langer C, Wiemer M, Kottmann T, Meissner A, Plehn

- G, Trappe HJ, Horstkotte D, Faber L. Diagnostic superiority of a combined assessment of the systolic and early diastolic mitral annular velocities by tissue Doppler imaging for the differentiation of restrictive cardiomyopathy from constrictive pericarditis. Clin Res Cardiol. 2010;99:207-15. doi: 10.1007/s00392-009-0106-1
43. Öner T, Özdemir R, Hazan F, Karadeniz C, Doksoz Ö, Yilmazer MM, Meşe T, Tavli V. The association between brain natriuretic peptide and tissue Doppler parameters in children with hypertrophic cardiomyopathy. Bosn J Basic Med Sci. 2016;16:58-63. doi: 10.17305/bjbms.2016.670.
44. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Simsek H, Sahin M. The relation between the color M-mode propagation velocity of the descending aorta and coronary and carotid atherosclerosis and flow-mediated dilatation. Echocardiography. 2010;27:300–305
45. Simsek H., Sahin M., Gunes Y., Dogan A., Gumrukcuoglu H.A., Tuncer M. Novel echocardiographic method for the detection of subclinical atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes. Echocardiography. 2013;30:644–648
46. Sen T, Tufekcioglu O, Ozdemir M, et al. New echocardiographic parameter of aortic stiffness and atherosclerosis in patients with coronary artery disease: aortic propagation velocity. J Cardiol. 2013;62:236–240.
47. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, et al. Neonatal anthropometric charts: The Italian neonatal study compared with other European studies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 353

– 361.

48. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978;57:285-290.
49. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
50. Silverman NH. Quantitative methods to enhance morphological information using Mmode, Doppler, and cross-sectional ultrasound. In: Silverman NH, ed. *Pediatric Echocardiography*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1993:35-108
51. Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res* 2006;65:123–30.
52. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412-7.
53. Gillman MW, Barker D, Bier D, Cagampang F, Challis J, Fall C et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res* 2007; 61: 625-9.
54. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D et al. *Diabetologia* 2010; 53: 907-13.
55. Verburg BO, Jaddoe VW, Wladimiroff JW, Hofman A, Witteman JC, Steegers EA. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. *Circulation* 2008; 117: 649-59.
56. Gardiner H, Brodzki J, Marsal K. Ventriculovascular physiology of

- the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 47-53.
57. Tintu A, Rouwet E, Verlohren S, Brinkmann J, Ahmad S, Crispi F et al. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: Mechanism, intervention, and long-term consequences. *PLoS One* 2009; 4: e5155.
58. Ream M, Ray AM, Chandra R, Chikaraishi DM. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: 583-95.
59. Crispi F, Bijnens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121:2427–36.
60. Altın H, Karaarslan S, Karataş Z, Alp H, Şap F, Baysal T. Evaluation of cardiac functions in term small for gestational age newborns with mild growth retardation: A serial conventional and tissue Doppler imaging echocardiographic study *Early Hum Dev.* 2012;88(9):757-64.
61. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788–1794.
62. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 152-5.
63. Wei Y, Xu J, Xu T, Fan J, Tao S. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 741-6.

64. Girsen A, Ala-Kopsola M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 296-303.
65. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:505–13.
66. Harada K, Suzuki T, Takahashi Y, et al. Abnormal left ventricular diastolic filling patterns in small-for-gestational-age infants. *Early Hum Dev* 1998; 51: 197–204.
67. Gürses D, Seyhan B. Evaluation of cardiac systolic and diastolic functions in small for gestational age babies during the first months of life: a prospective follow-up study. *Cardiology in the Young* 2013; 23:597–605.
68. Brazier J, Cooper N, Buckberg G. The adequacy of subendocardial oxygen delivery: the interaction of determinants of flow, arterial oxygen content and myocardial oxygen need. *Circulation* 1974;49:968–977
69. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-Mode echocardiography normal values. *Echocardiogr* 2006; 19:1438-45.
70. Chen Q, Sun XF, Liu HJ. Assessment of myocardial performance in fetuses by using Tei index. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006; 41: 387-90.
71. Comas M, Crispi F, Martinez RC, Figueras F, Gratacos E. Tissue

- Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:57.e1-6.
72. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-80.
73. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: Lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2545-56.
74. Menendez-Castro C, Fahlbusch F, Cordasic N, Aman K, Münzel K, Plank C et al. Early and late postnatal myocardial and vascular changes in a protein restriction rat model of intrauterine growth restriction. *PLoS One* 2011;6: e20369.
75. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484-6.
76. van der Steen M, Kerkhof GF, Smeets CCJ, Hokken-Koelega ACS. Cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness in young adults born small for gestational age after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:975-985
77. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Hellström M, Pegelow Halvorsen C, Sjöberg G, Edstedt Bonamy AK, Liuba P, Fellman V, Domellöf M, Norman M. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. *Pediatr Res.* 2017;81:299-306.

78. Sodhi KS, Hondappanavar A, Saxena AK, Dutta S, Khandelwal N. Intima-media complex thickness: preliminary workup of comparative evaluation of abdominal aorta and carotid artery of small-for-gestation-age term newborns and normal size term newborns. Acta Cardiol. 2015;70:351-7.
79. Gomez-Roig MD, Mazarico E, Valladares E, Guirado L, Fernandez-Arias M, Vela A. Aortic intima-media thickness and aortic diameter in small for gestational age and growth restricted fetuses. PLoS One. 2015 May 27;10:e0126842
80. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Bijmens B, Gratacos E. Aortic and carotid intima-media thickness in term small-for-gestational-age newborns and relationship with prenatal signs of severity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43:625-31.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Halil Barış İLETMİŞ

Doğum tarihi ve yeri : 08.01.1991/Mardin

Eğitim

Mezuniyet

Tarihi

Doktora :
Yüksek lisans :Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2020
Lisans :Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi 2015
Lise :Batman Fen Lisesi/Batman 2009
İlkokul :Sakarya İlköğretim Okulu/Mardin 2005

İş Deneyimi

Yıl: 2015-2016 **Yer:** Savur İlçe Devlet Hast. **Görev:** Pratisyen Hekim

Yabancı Dil :İngilizce

Yayımlar :

Diğer açıklayıcı bilgiler :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

İrtibat Bilgileri

e-mail : drhbarisiletmis@gmail.com

tel :05534915436

